



Kronik Böbrek Hastalığı Olan Çocuklarda Artmış FGF23 ve Kemik Mineral Metabolizması ile İlişkisi

Çağla Serpil Doğan, Sema Akman, Elif
Çomak, Arife Uslu Gökçeoğlu, Sabahat
Özdem, Mustafa Koyun

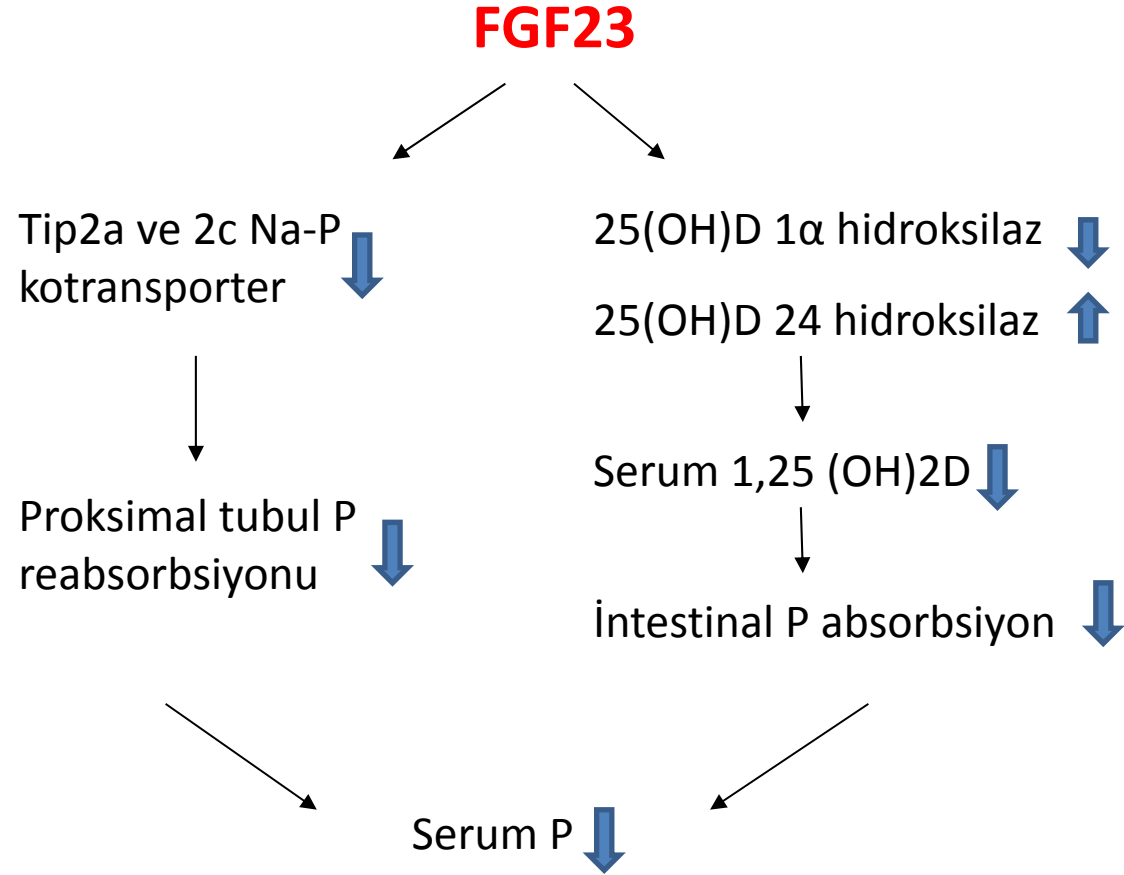
FGF23

- FGF ailesine ait, mineralize olmuş kemikte osteositlerde sentezlenen, 251 aminoasitten oluşan bir protein (kromozom 12p13)
- FGF23 hastalıkta ve sağlıkta serum P-Ca metabolizmasının düzenlenmesinde ve kemik-böbrek-paratiroid aksında anahtar role sahiptir

Fukumoto S, Physiological Regulation and Disorders of Phosphate Metabolism –Pivotal Role of Fibroblast Growth Factor 23, Inter Med 2008,47;337-43

FGF23-KBY


- KBY'de, FGF23 konsantrasyonu hastalığın erken dönemlerinden itibaren -henüz hiperfosfate mi gelişmeden- P yükünü önlemek için artmaya başlar
- Böbrek yetmezliğinin ilerlemesine paralel olarak serum seviyeleri yükselir



Böbrekte zorunlu koreseptörü olan Kloto ve FGFR1'in 3c alt tipi ile heterodimer bir kompleks oluşturarak fonksiyon görür

FGF23-PTH 'feedback loop'

FGF23;

- Parathormon sentezinin direkt inhibisyonu (MAPK-mitogen activated protein kinase- yolunun aktivasyonu ile)
- Paratirodde 25(OH)D 1 α hidroksilaz lokal ekspresyonunu 

↓
Kalsitriolün lokal sekresyonu 

↓
PTH sekresyonunun indirekt inhibisyonu

Ben Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 117: 4003–8, 2007

Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol* 195: 125–131, 2007

FGF23-PTH 'feedback loop'

PTH;

- Kemikte FGF23 ekspresyonunu artırır
- KBY'deki yüksek FGF23 seviyeleri, kısmen, hiperparatiroidiye ve PTH'nun FGF23 ekspresyonunu artırmak için kemikteki direkt aksiyonuna bağlı olabilir

FGF23-PTH 'feedback loop'

- İleri evre KBY'de paratiroid hücrelerde- muhtemelen Klotho/FGFR1 ekspresyonundaki azalmaya bağlı- FGF23'e karşı direnç gelişir ve yüksek FGF23 artık PTH sentez ve salınımını baskılayamaz
- PTH'un kemikte FGF23 ekspresyonunu artırmaya yönelik etkisi devam eder

FGF23-1,25(OH)₂ D 'feedback loop'

- 1,25(OH)₂ D vitamininin verilmesi doz bağımlı FGF23 serum seviyelerinin artırır
- FGF23, aktif D vit sentezini inhibe eder

Liu S, Tang W, Zhou J, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counterregulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1305-15

Klotho

- 1014 aminoasitten oluşan bir transmembran proteini (kromozom 13q12)
- Ağırıklı olarak renal distal tübül, paratiroid bezlerde, koroid pleksusta eksprese
- mKL ve sKL (serum, idrar ve serebrospinal sıvıda mevcut, fonksiyonu?)
- FGF23'ün aksine KBY'nin ilerlemesi ile birlikte Klotho'nun doku ekspresyonu ve sKL azalır

Sonuç:

Klotho ve FGF23; KBY'de mineral metabolizmasının anahtar düzenleyicileridir

Amaç:

Her iki parametrenin serum ve idrar seviyelerinin KBY'nin farklı evrelerindeki düzeylerini ve diğer parametrelerle ilişkisini araştırmak

Yöntem:

Prediyaliz KBY'li (evre 2-4) 59 hasta, 4-19 yaş,
Kontrol grubunda; 17 çocuk
Kesitsel olarak deęerlendirildi

İstatistik

- Çoklu gruplar arasında verilerin kıyaslanması için Kruskal Wallis ya da tek yönlü anova testi
- İkili grupların kıyaslanması için Tukey testi ya da Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı

Tablo 1 Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri

Parametreler	Kontrol (n= 17)	Evre 2 (n= 19)	Evre 3 (n= 22)	Evre 4 (n= 18)	p
Erkek/Kız	7/ 10	10/9	16/ 16	8/10	0.179
Yaş (yıl)	10.7±2.8	11.7 ± 3.3	11.0 ± 4.6	10.8 ± 3.6	0.863
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	18.7 ± 2.2	19.1 ± 5.4	18.3 ± 5.8	16.7± 2.1	0.389
Fosfat bağlayıcıların kullanımı					
Kalsiyum bazlı (n,%)	-	-	11 (50)	15 (83.3)	
Non-kalsiyum bazlı (n,%)	-	-	-	1 (5.5)	
Kalsiyum ve non-kalsiyum bazlı	-	-	-	1 (5.5)	
Kalsitriol kullanımı (n,%)	-	-	1	7	
Kortikosteroid kullanımı (n,%)		2			
Primer hastalık (n,%)					
üriner sistem anomalileri		6 (31.5)	11 (50.0)	8 (44.4)	
glomerulopatiler		3 (15.8)	2 (9.3)	3 (16.4)	
renal hipoplazi/displazi		5 (26.4)	3 (13.5)	3 (16.4)	
metabolik hastalıklar		3 (15.8)	1(4.5)	1(5.4)	
ORPK		2 (10.5)	4 (18.2)	-	
Diğer böbrek hastalıkları		-	1 (4.5)	-	
Bilinmeyen etioloji		-	-	3 (16.4)	

- Serum; iFGF23, sKL, iPTH, 25(OH)D, 1,25(OH)2D, Ca,P
- Spot idrar iFGF23, sKL, Cr, P ölçüldü
- TPR ve eGFR hesaplandı
- Sonuçlar; %, ortalama \pm SD, ortanca(çeyrekler arası aralık) olarak verildi
- Normal dağılıma uymayan verilerin logaritması alındı

Tablo 2 Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri

Parametreler -	Kontrol (n=17)	Evre 2 (n= 19)	Evre 3 (n= 22)	Evre 4 (n= 18)	p
Albumin (g/L)	4.5 ± 0.2	4.5 ± 0.3	4.5 ± 0.5	4.4 ± 0.5	0.838
Serum Ca (mg/dl)	9.5 ± 0.4	9.5 ± 0.3	9.6 ± 0.6	9.4 ± 0.7	0.636
Serum P (mg/dl)	4.4 ± 0.4	5.2 ± 0.8	5.3 ± 0.7	5.5 ± 1.0	0.001
Hiperfosfatemi (n,%)		6 (31.6)	11 (50)	10 (55.6)	0.17
CaxP (mg ² /dL ²)	42.3 ± 4.6	50.0 ± 8.2	51.9 ± 9.4	51.4 ± 9.5	0.003
S 25 (OH)D	30.0 (23.5 – 39.5)	20.0 (12.0 - 25.7)	25(20.0 – 36.7)	18 (7.7 - 24.2)	0.001
S 1,25(OH) ₂ D	10.6 (6.7 – 14.8)	8.5 (5.2 – 16.4)	9.5 (3.9 - 15.8)	7.7 (3.8 -16.5)	0.789
PTH(pg/ml)	38.0(29.0 – 44.5)	56.0 (31.0 - 82.0)	70.0 (53.0 – 119.0)	134.5 (96.7 – 249.2)	0.001
S FGF23(pg/ml)	28.0(5.4 - 444.0)	29.1 (5.4 -558.8)	2386.7 (104.4- 12562)	145.0 (42.5 - 2903.1)	0.001
İ FGF23/Cr(ng/g)	66.4 (47.0-84.4)	193.3 (114-374.5)	329.1 (227.1-588.4)	412.6 (263.7 – 570.9)	0.001
S sKL(ng/ml)	1.2 (0.4 -2.2)	2.3 (0.8 -2.8)	5.2 (3.0-10.0)	3.8 (1.8-10.1)	0.001
İ sKL/Cr(ng/g)	0.6 (0.3-1.4)	4542(1778- 13890)	1545(3373- 31060)	35390(6096 – 68190)	0.001
TPR		91.5 ± 4.6	87.0 ± 5.9	78.7 ± 18.4	0.004
eGFR (ml/min/1.73m ²)	-	71.5 ± 7.0	43.7 ± 8.0	23.5 ± 4.9	0.001

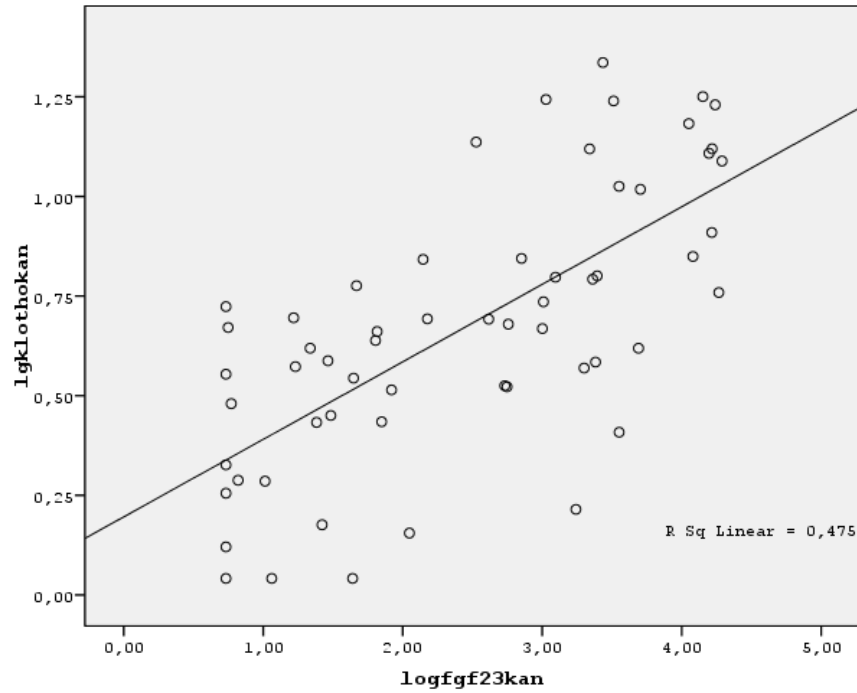
Subgrup analizler; Serum sKL evre 3 ve 4 de, evre 2 den daha yüksek
İdrar sKL/Cr evre 4 de evre 2 den daha yüksek
Serum FGF23 evre 3 ve 4 de, evre 2 den daha yüksek

FGF23;

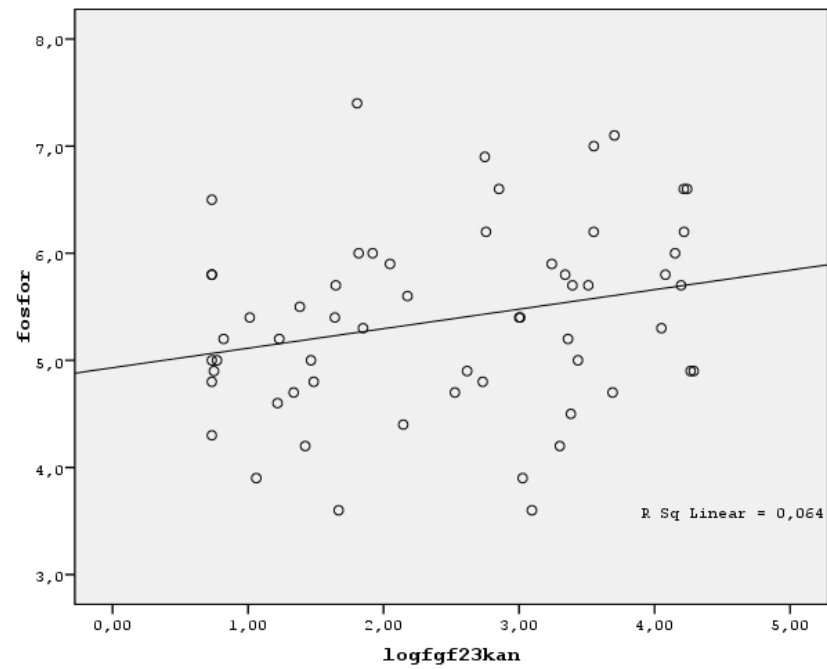
Tüm hasta grubunda;

- Serum log FGF23 seviyeleri ile;
 - serum log klotho arasında pozitif- iyi ($p=0.001$, $r= 0.68$),
 - idrar FGF23/i kreatinin oranı ile orta -zayıf ($p=0.005$, $r= 0.36$),
 - serum P ve CaxP ile zayıf (sırasıyla $p=0.040$, $r= 0.26$ ve $p=0.047$, $r= 0.25$),
 - TPR ve eGFR ile negatif-zayıf düzeyde ($p=0.030$, $r= - 0.28$ ve $p=0.023$, $r= - 0.29$) korelasyon saptandı.
- Çok değişkenli analizde CaxP ve log kloto, log FGF23'un prediktif değişkenleri idi (sırasıyla, $p=0.021$, $\beta= 3.603$ ve $p<0.001$, $\beta=0.608$).

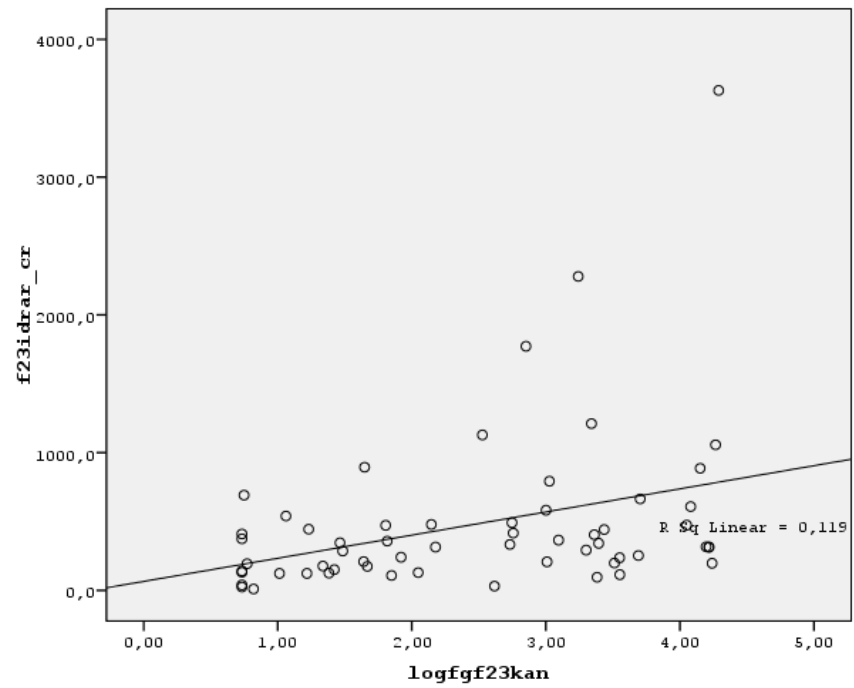
- idrar FGF23/ Cr oranı
 - idrar sKL / Cr oranı ile pozitif zayıf ($r = 0.35$, $p = 0.006$) korele bulundu



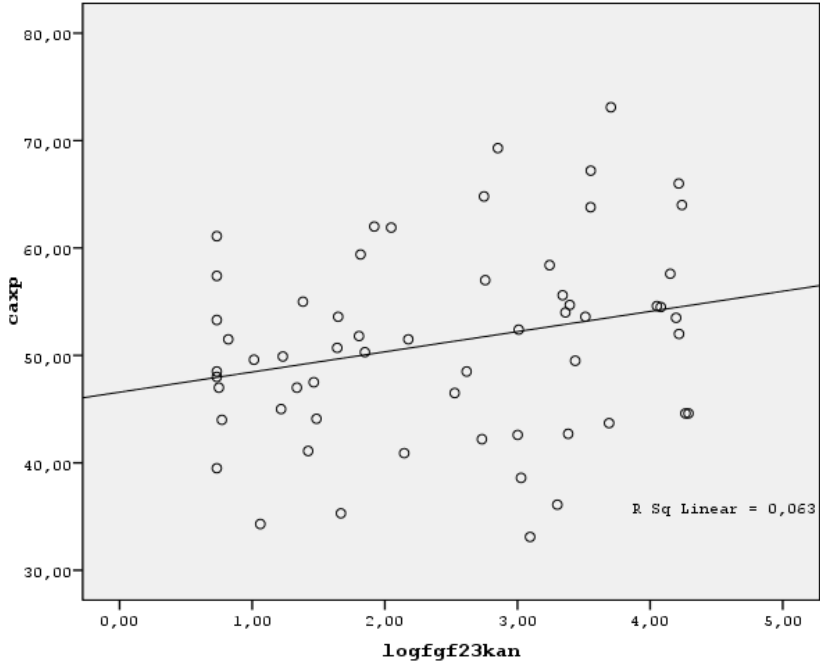
s log FGF23 - s log KL



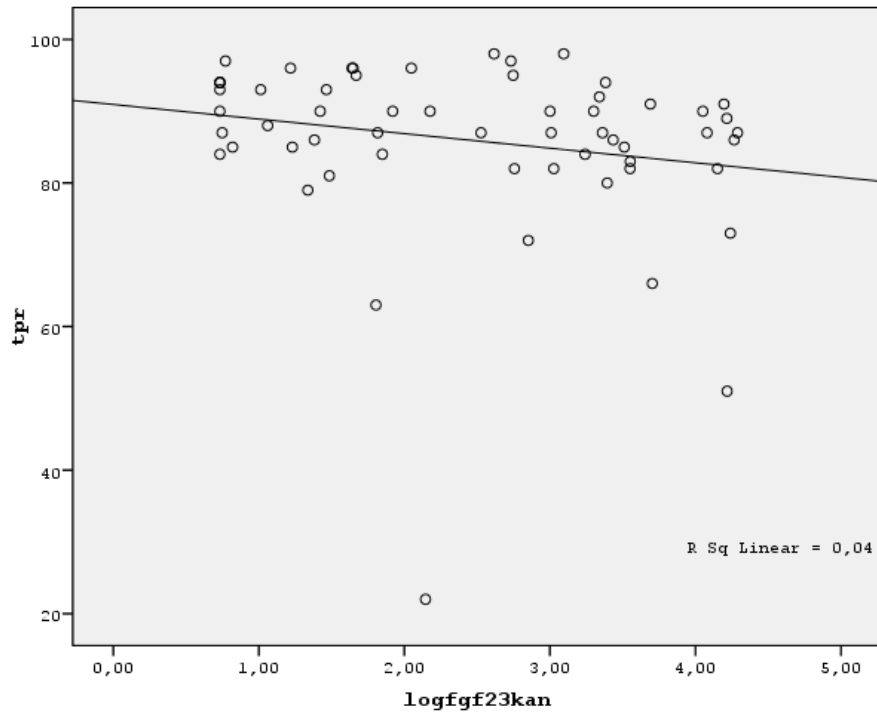
s logFGF23 - P



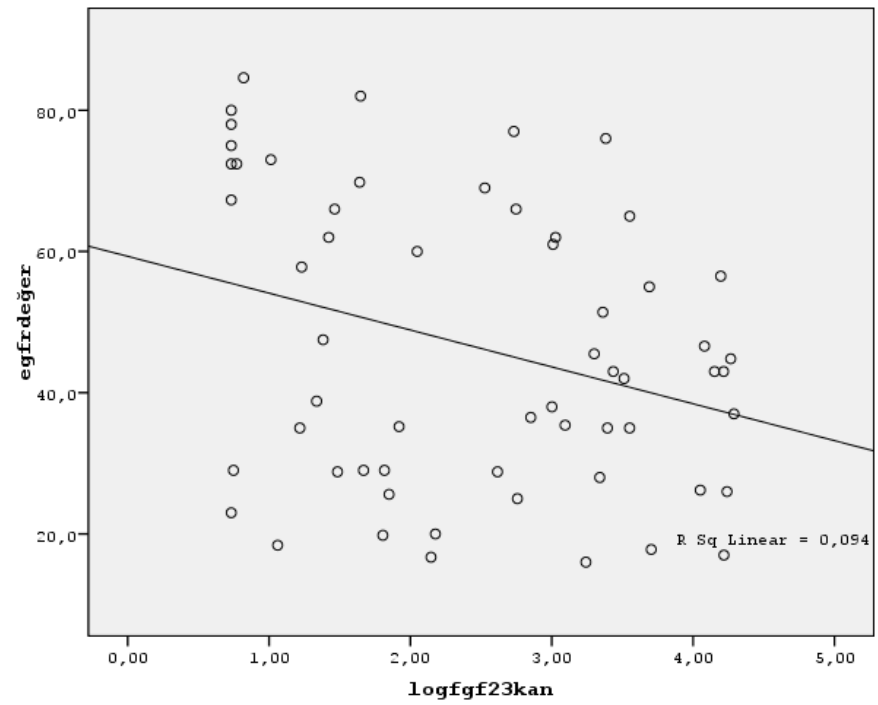
s log FGF23-i FGF23/Cr



s log FGF23-CaxP



s log FGF23-TPR



s log FGF23-eGFR

Sonuç:

- KBH'nin erken dönemlerinden itibaren serum FGF23 seviyeleri yüksektir
- serum Kloto seviyeleri böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ile birlikte düşme eğilimindedir
- serum FGF23 seviyeleri serum KL seviyeleri ile iyi düzeyde pozitif koreledir
- çok değişkenli modelde serum KL ve CaxP, serum FGF23'un belirtecidirler



TEŞEKKÜRLER