

## Ο ΑΞΟΝΑΣ FGF23-ΚΛΟΤΗΟ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟ ΣΤΑΔΙΟΥ 1-5

Μάνου Ελένη<sup>1</sup>, Άρσος Γεώργιος<sup>2</sup>, Θώδης Ηλίας<sup>3</sup>, Παναχούτσος  
Στυλιανός<sup>3</sup>, Κατσαμπούκας Δημήτριος<sup>2</sup>, Παπαχιάννη Αικατερίνη<sup>4</sup>,  
Παπαδοπούλου Δωροθέα<sup>1</sup>, Βαρχεμέζης Βασίλειος<sup>3</sup>, Πασαδάκης  
Γλουμής<sup>3</sup>

1. Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, 2. Γ' Εργαστήριο  
Πυρηνικής Ιατρικής ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου Θεσσαλονίκης, 3. Νεφρολογική  
Κλινική ΔΠΘ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, 4. Νεφρολογική  
Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο Θεσσαλονίκης



# Εισαγωγή

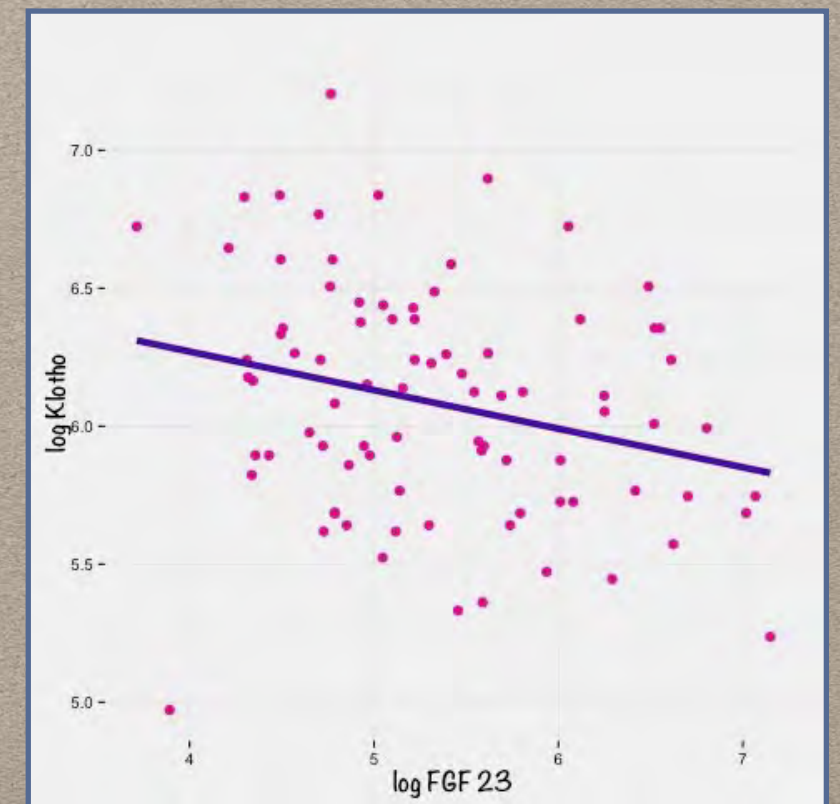
- Ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών 23 (FGF23) και η πρωτεΐνη Κλωθώ (Klotho), που δρα ως συν-υποδοχέας του πρώτου στο νεφρικό σωληνάριο, αποξελούν έναν άξονα-δίπολο που συμμετέχει ενεργά στην εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), προσελκύοντας το ενδιαφέρον της νεφρολογικής κοινότητας την τελευταία δεκαετία
- Οι διαταραχές των οστών και των μετάλλων (DOM) συνιστούν μια καλά αναγνωρισμένη επιπλοκή στην εξέλιξη της XNN που εμφανίζεται πρώιμα και καθορίζει σε μεγάλο βαθμό τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών με XNN



# Σκοπός της μελέτης

- Ο προσδιορισμός στο πλάσμα ασθενών με ΧΝΝ 1-5 σταδίου, εκτός θεραπείας υποκατάστασης, των επιπέδων του FGF23 και της Klotho

- Η μελέτη των συσχετίσεων των 2 βιοδεικτών με τη νεφρική λειτουργία και τις παραμέτρους του οστικού μεταβολισμού

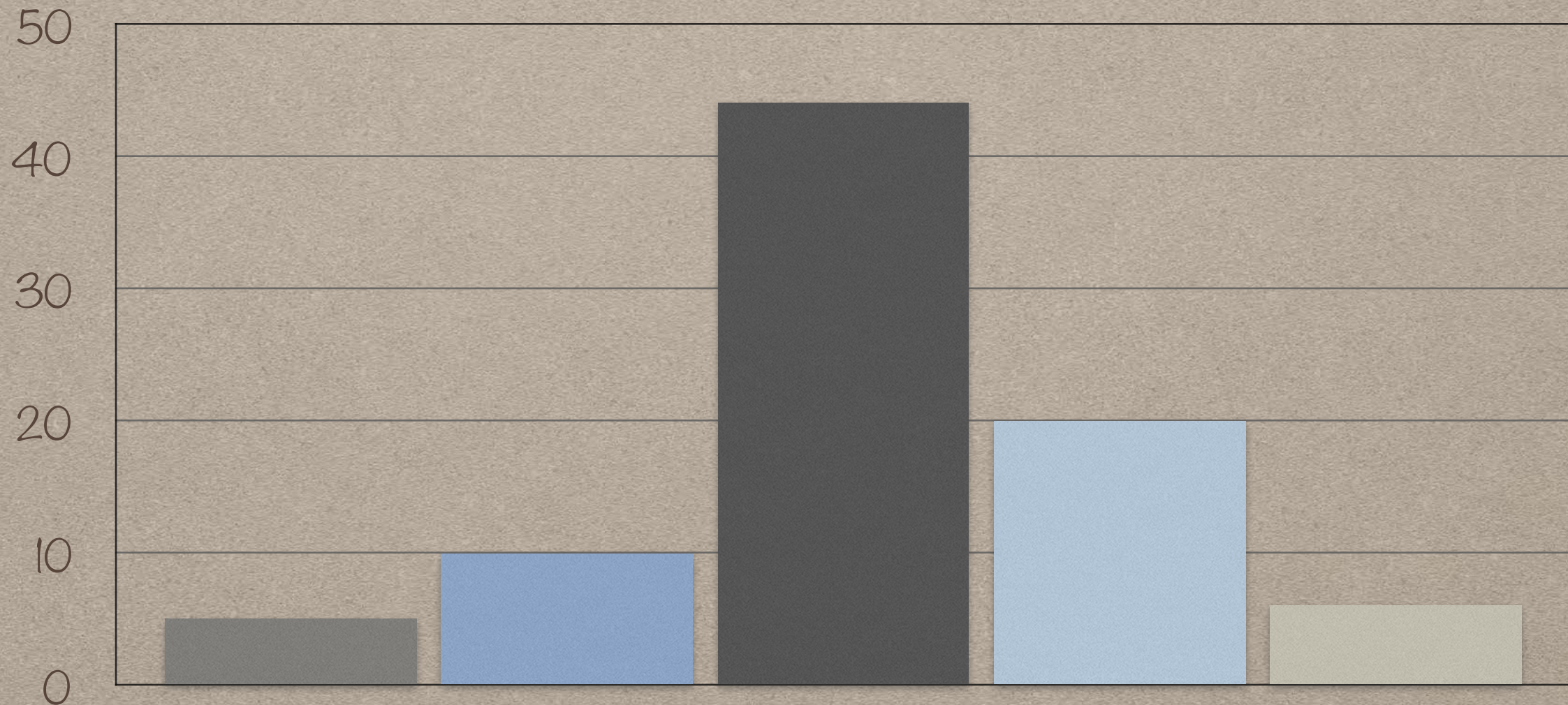




# Ασθενείς-Μέθοδοι

● Μελετήθηκαν 85 ασθενείς (51 άνδρες) με μέση ηλικία  $\approx 62,4$  έτη

■ Στάδιο 1 ■ Στάδιο 2 ■ Στάδιο 3 ■ Στάδιο 4 ■ Στάδιο 5



Αριθμός ασθενών

● Οι ασθενείς εμφάνιζαν ΧΝΝ διαφορετικών σταδίων (1-5), χωρίς να έχουν ενταχθεί σε θεραπεία υποκατάστασης



# Ασθενείς-Μέθοδοι

- Σε όλους τους ασθενείς προσδιορίστηκαν στο αίμα και στα ούρα όλοι οι αιματολογικοί και βιοχημικοί δείκτες που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία
- Σε όλους τους ασθενείς προσδιορίστηκαν στο πλάσμα ο FGF23 και η Klotho
- Η νεφρική λειτουργία εκτιμήθηκε με ραδιοϊσοτοπική μέθοδο μέσω χορήγησης εξωγενούς ιχνηθέτη (Cr51-EDTA). Με την ίδια μέθοδο μετρήθηκε και ο εξωκυττάριος όγκος
- Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στα 5 στάδια της XNN, με βάση τα κριτήρια NKF-DOQI 2002



# Αποτελέσματα

|          | mGFR (ml/min/<br>1,73m <sup>2</sup> ) | FGF23                     | Klotho                     |
|----------|---------------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Στάδιο 1 | 105,35<br>(90,40-119,50)              | 96,50<br>(75,00-117,50)   | 831,75<br>(525,50-1344,25) |
| Στάδιο 2 | 68,50<br>(60,60-87,70)                | 89,25<br>(76,88-108,62)   | 753,62<br>(542,69-911,44)  |
| Στάδιο 3 | 46,25<br>(30,20-59,60)                | 234,00<br>(164,75-634,75) | 456,75<br>(306,88-585,00)  |
| Στάδιο 4 | 23,65<br>(15,70-29,60)                | 285,75<br>(169,62-415,38) | 334,88<br>(294,44-383,31)  |
| Στάδιο 5 | 12,50<br>(8,50-14,10)                 | 542,50<br>(351,25-694,38) | 431,75<br>(331,75-498,94)  |
| p        | <0,0001                               | 0,0037                    | <0,0001                    |



# Αποτέλεσμα

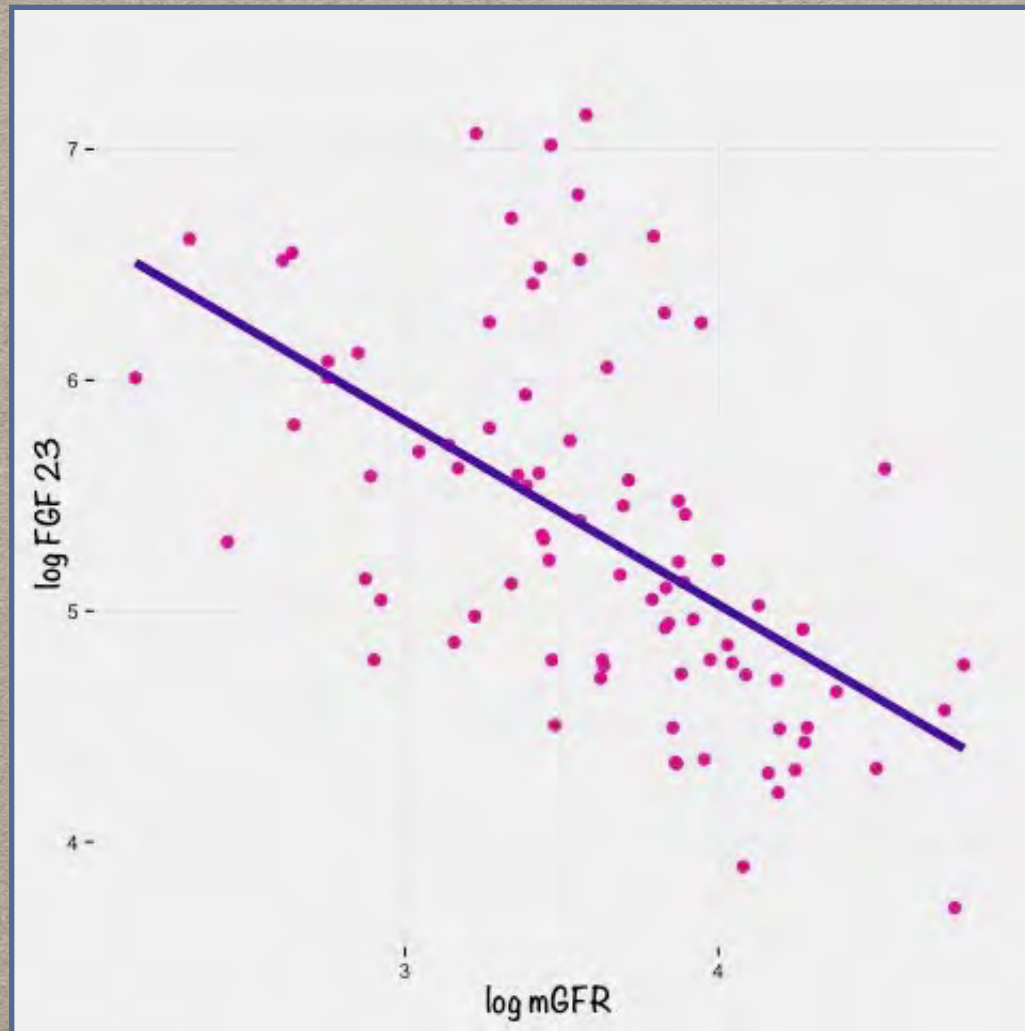
(<100 RU/ml) (845 pg/ml)

|          | Phosphorus | PTH    | 1,25(OH) <sub>2</sub> vitD | FGF23  | Klotho |
|----------|------------|--------|----------------------------|--------|--------|
| Στάδιο 1 | 3,72       | 28,10  | 16,40                      | 96,50  | 831,75 |
| Στάδιο 2 | 3,21       | 62,45  | 28,50                      | 89,25  | 753,62 |
| Στάδιο 3 | 3,41       | 109,85 | 18,30                      | 178,50 | 456,75 |
| Στάδιο 4 | 4,20       | 148,30 | 5,60                       | 285,75 | 334,88 |
| Στάδιο 5 | 4,29       | 224,25 | 8,60                       | 542,50 | 431,75 |



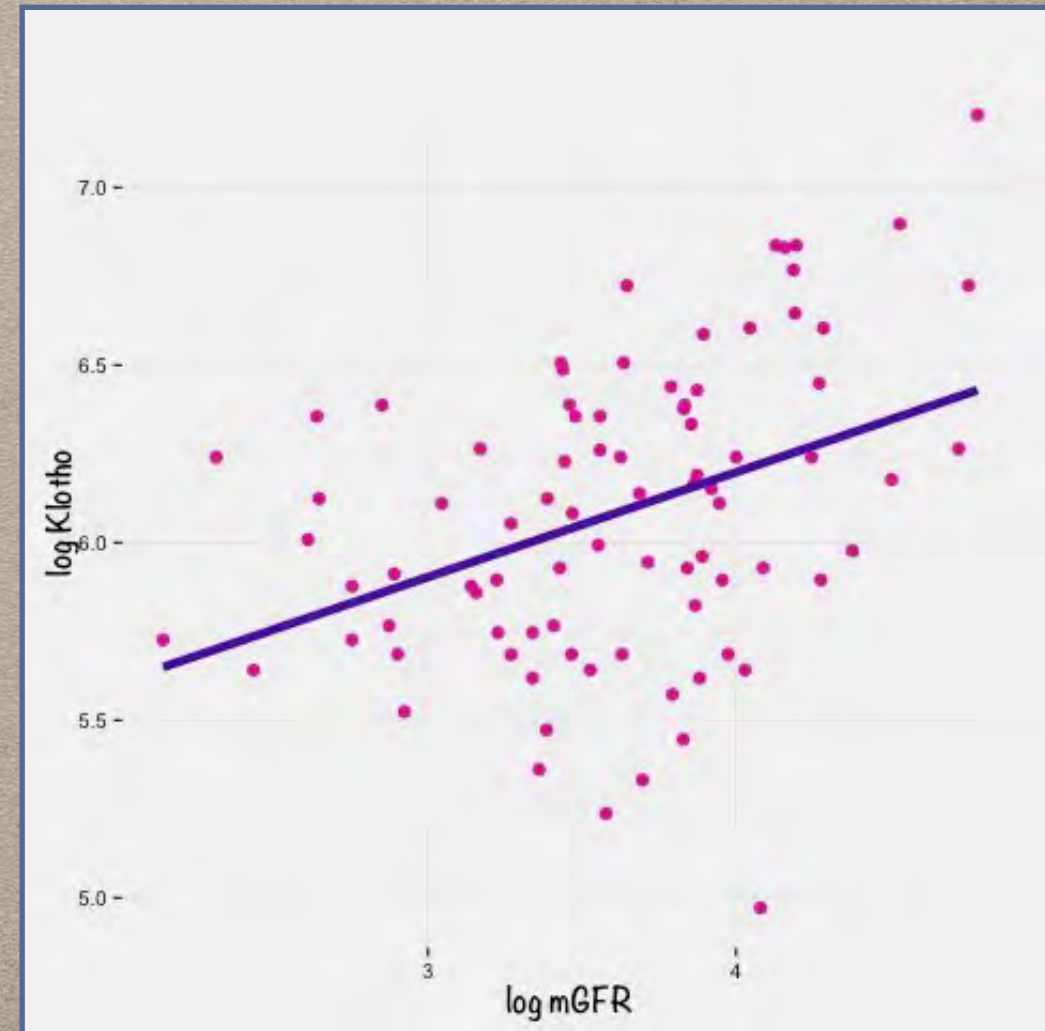
# Αποτέλεσμα

FGF23 vs mGFR



$r=0,55$   
 $p < 0,0001$

Klotho vs mGFR

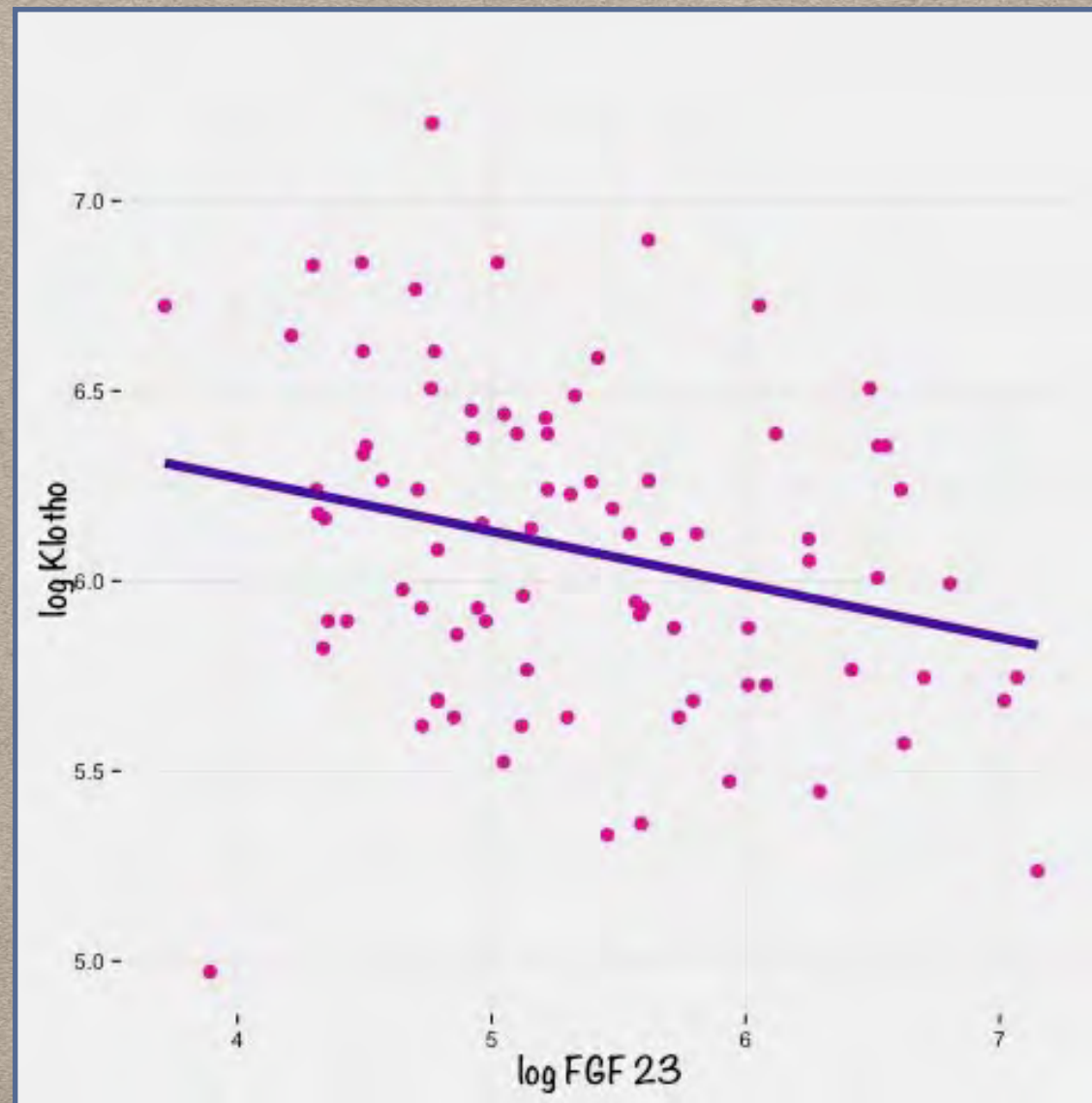


$r=0,40$   
 $p < 0,0001$



# Αποτέλεσμα

## FGF23 vs Klotho



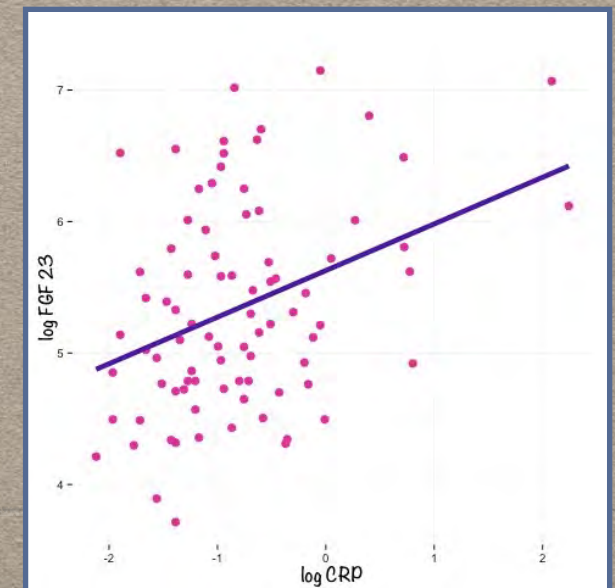
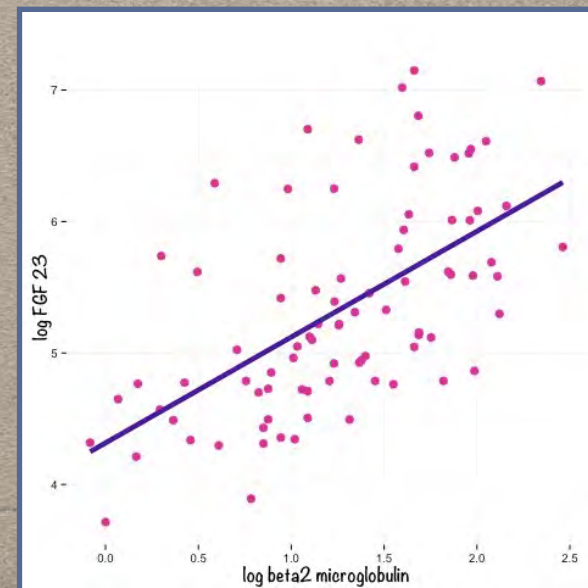
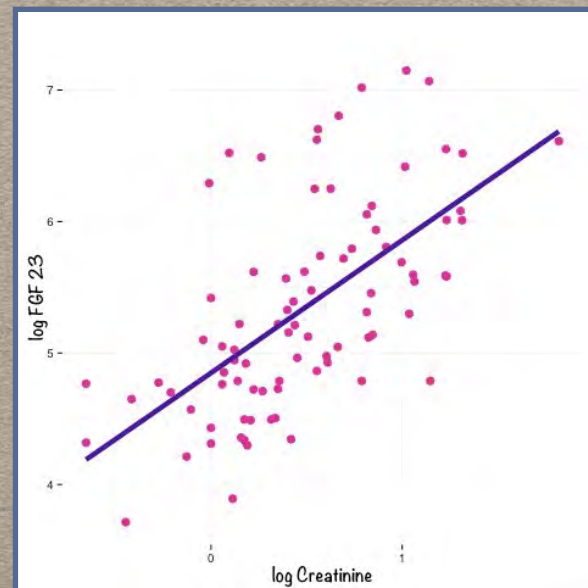
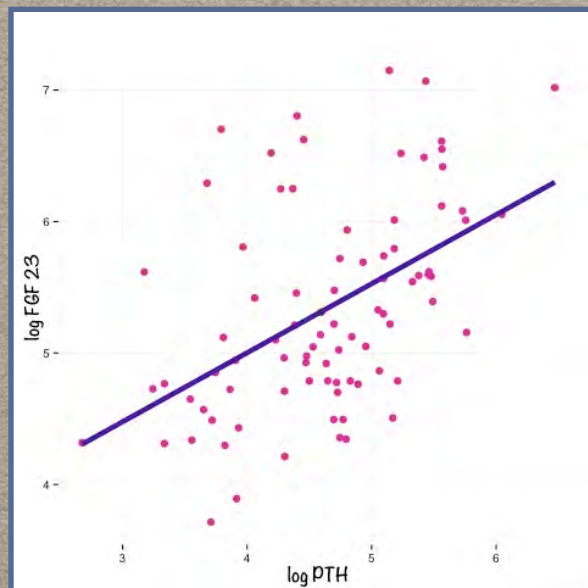
$$r=0,24$$
$$p = 0,02$$



# Αποτελέσματα

## Θετικές συσχετίσεις του FGF23

|   | iPTH    | Creat   | p    | Uric ac | beta2   | AlkPh | CRP    | FEPO4   | microalb<br>urine | ECV  |
|---|---------|---------|------|---------|---------|-------|--------|---------|-------------------|------|
| r | 0,47    | 0,61    | 0,22 | 0,31    | 0,59    | 0,26  | 0,34   | 0,51    | 0,37              | 0,24 |
| p | <0,0001 | <0,0001 | 0,03 | 0,003   | <0,0001 | 0,01  | 0,0007 | <0,0001 | 0,0003            | 0,01 |

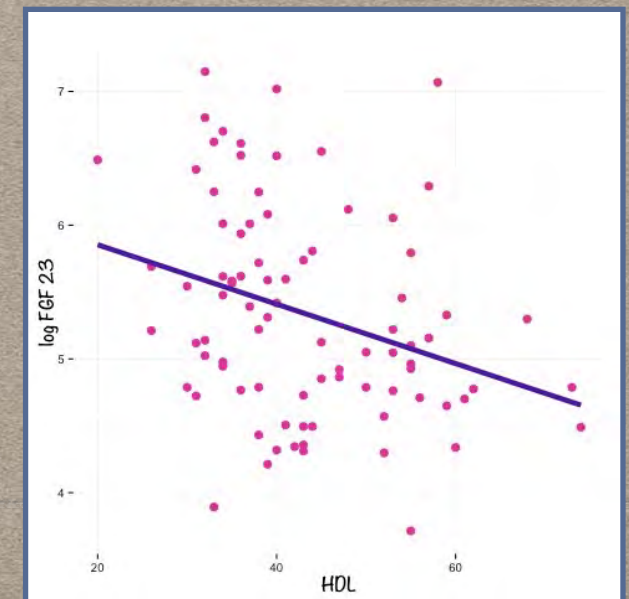
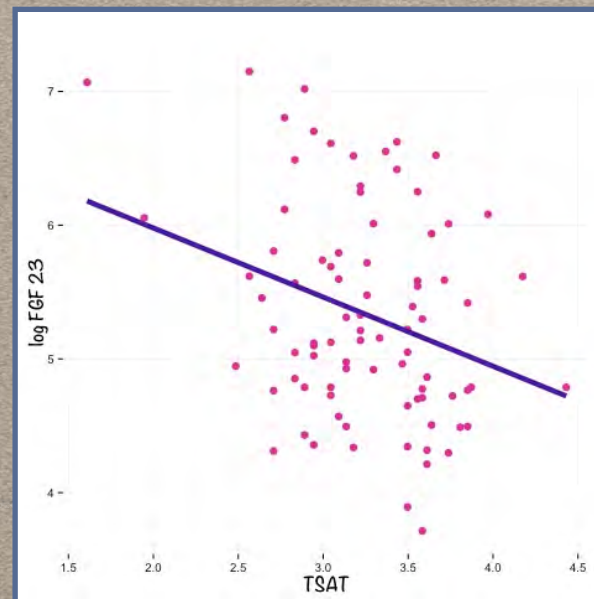
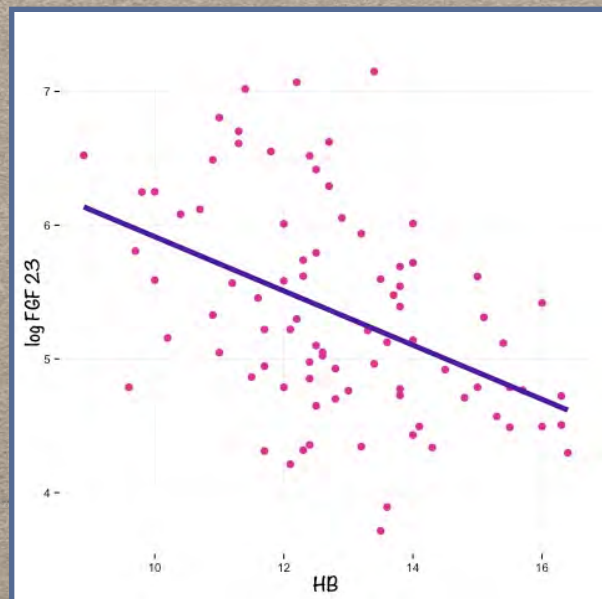




# Αποτελέσματα

## Αρνητικές συσχετίσεις του FGF23

|   | Klotho | Hb      | TSAT  | Ca   | 25vitD | 1,25vitD | Chol  | LDL  | HDL   | Ca<br>24h | TmPO <sub>4</sub> |
|---|--------|---------|-------|------|--------|----------|-------|------|-------|-----------|-------------------|
| r | 0,24   | 0,43    | 0,28  | 0,24 | 0,33   | 0,31     | 0,28  | 0,24 | 0,31  | 0,22      | 0,24              |
| p | 0,02   | <0,0001 | 0,005 | 0,02 | 0,001  | 0,002    | 0,006 | 0,01 | 0,002 | 0,03      | 0,02              |

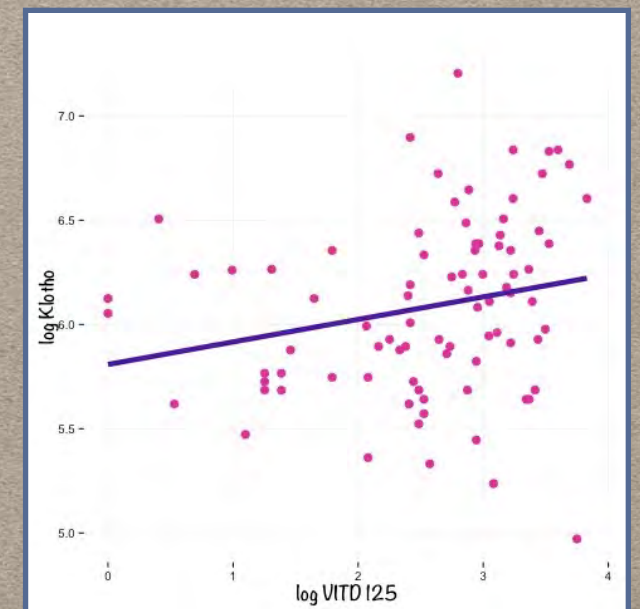
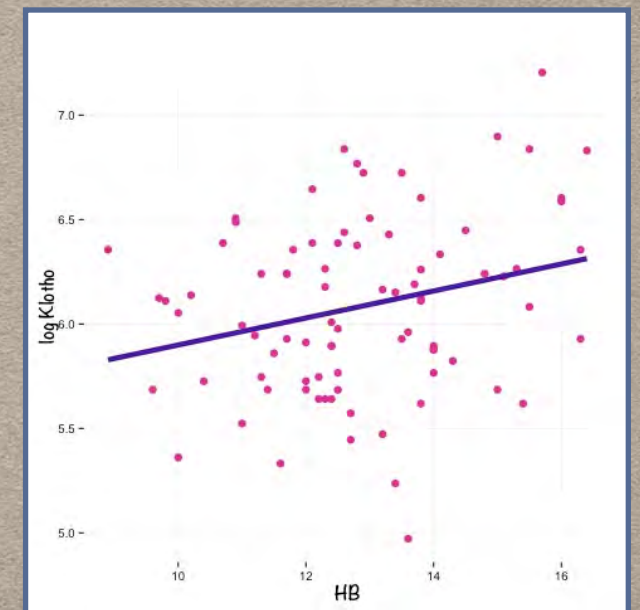




# Αποτέλεσμα

## Θετικές συσχετίσεις της Klotho

|   | Hb    | TSAT | 1,25vitD |
|---|-------|------|----------|
| r | 0,25  | 0,17 | 0,20     |
| p | 0,008 | 0,02 | 0,05     |

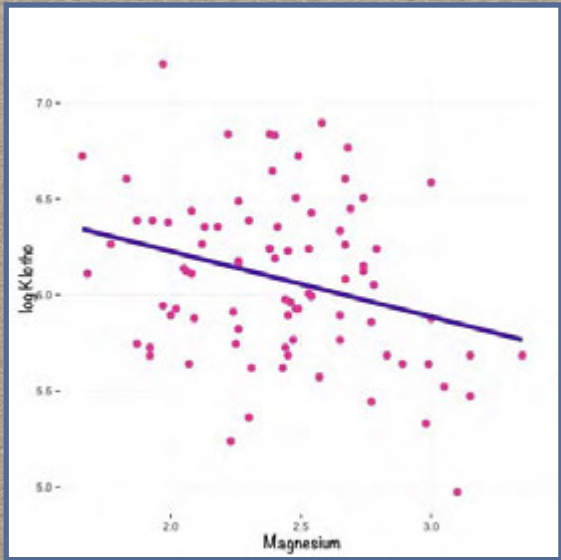
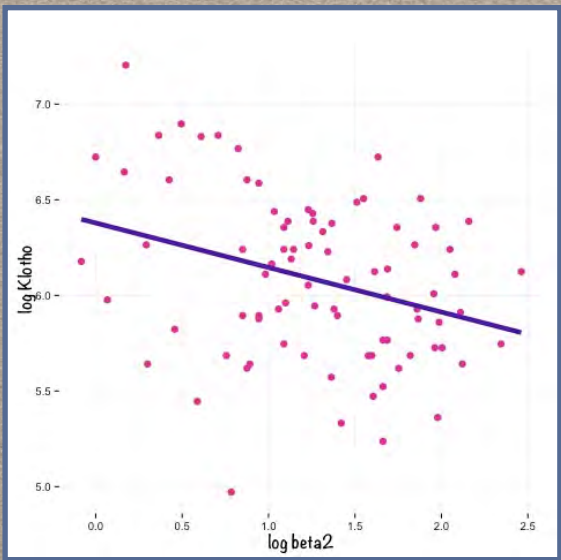
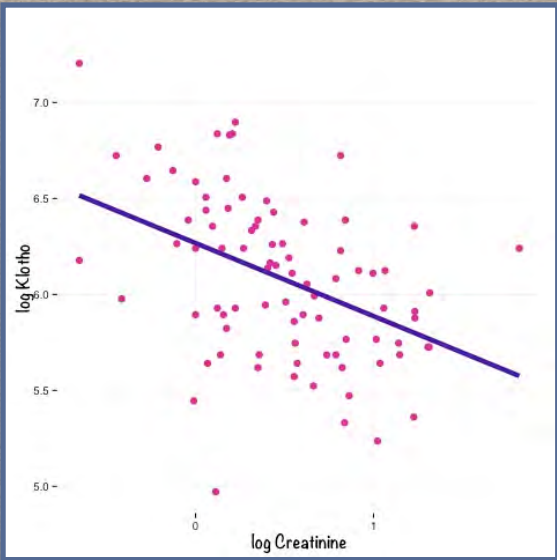




# Αποτέλεσμα

## Αρνητικές συσχετίσεις της Klotho

|   | Age  | Creat   | p     | beta2   | Mg    | FEPO4 | mean blood pressure |
|---|------|---------|-------|---------|-------|-------|---------------------|
| r | 0,26 | 0,44    | 0,31  | 0,31    | 0,28  | 0,26  | 0,20                |
| p | 0,01 | <0,0001 | 0,008 | <0,0001 | 0,006 | 0,01  | 0,04                |





# Αποτέλεσμα

Πολλαπλή συσχέτιση για τον FGF23

|              | Creat   | Hb   | Microalbumin in<br>urine |
|--------------|---------|------|--------------------------|
| p            | <0,0001 | 0,01 | 0,05                     |
| Overall<br>p | 0,0008  |      |                          |

Multiple regression-step model

```
lm(formula = LOG_FGF ~ URICACID + POTASSIUM + LOG_CREAT + LOG_ALKPHOS + LOG_TSAT +  
HB + LOG_MICROALB)
```



# Αποτέλεσμα

Πολλαπλή συσχέτιση για την Klotho

|              | Creat   | PTH  | Hb   |
|--------------|---------|------|------|
| p            | <0,0001 | 0,04 | 0,02 |
| Overall<br>p | 0,01    |      |      |

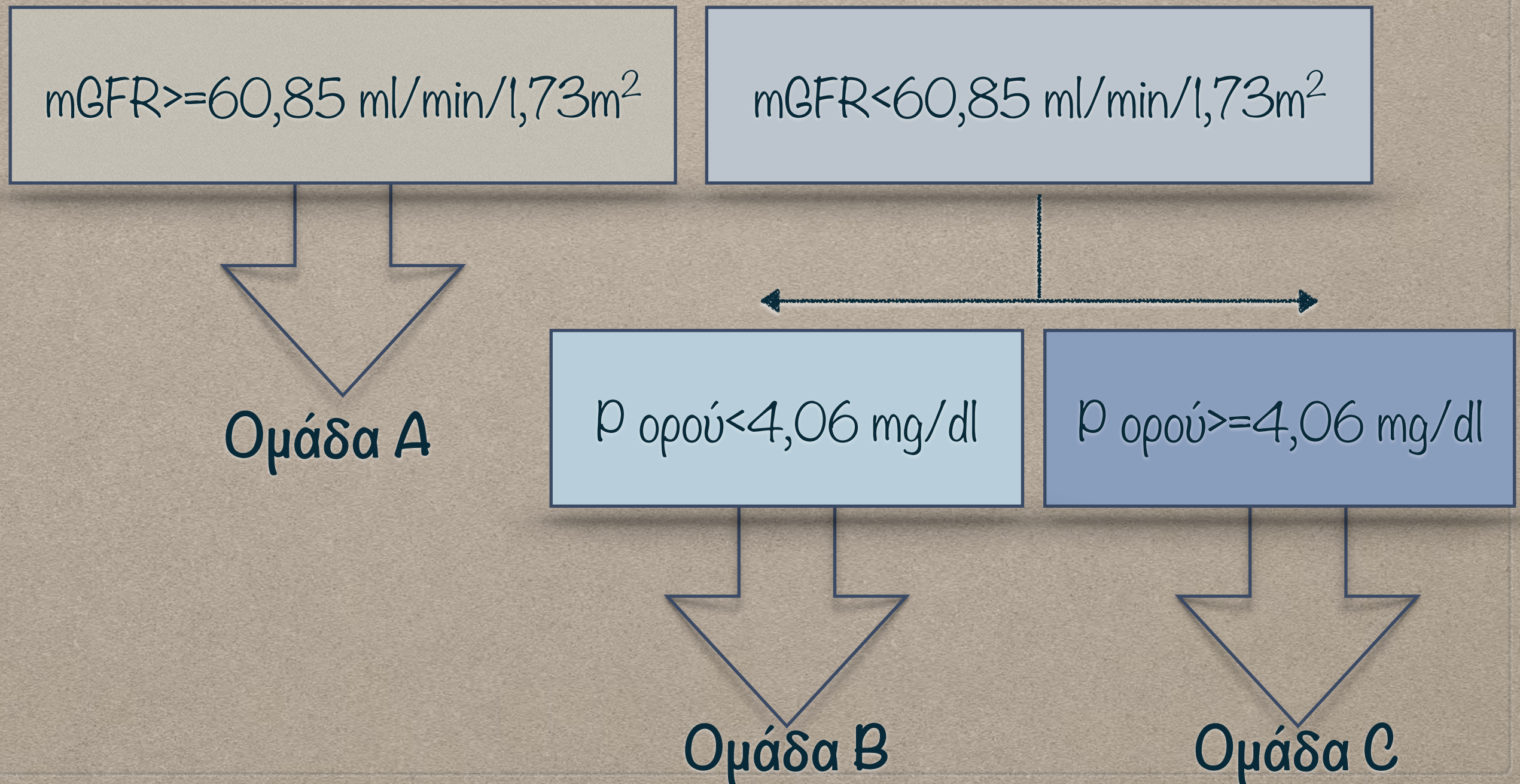
Multiple regression-step model

```
lm(formula = LOG_KLOTHO ~ CALCIUM + LOG_PTH + LOG_CREAT + HB)
```



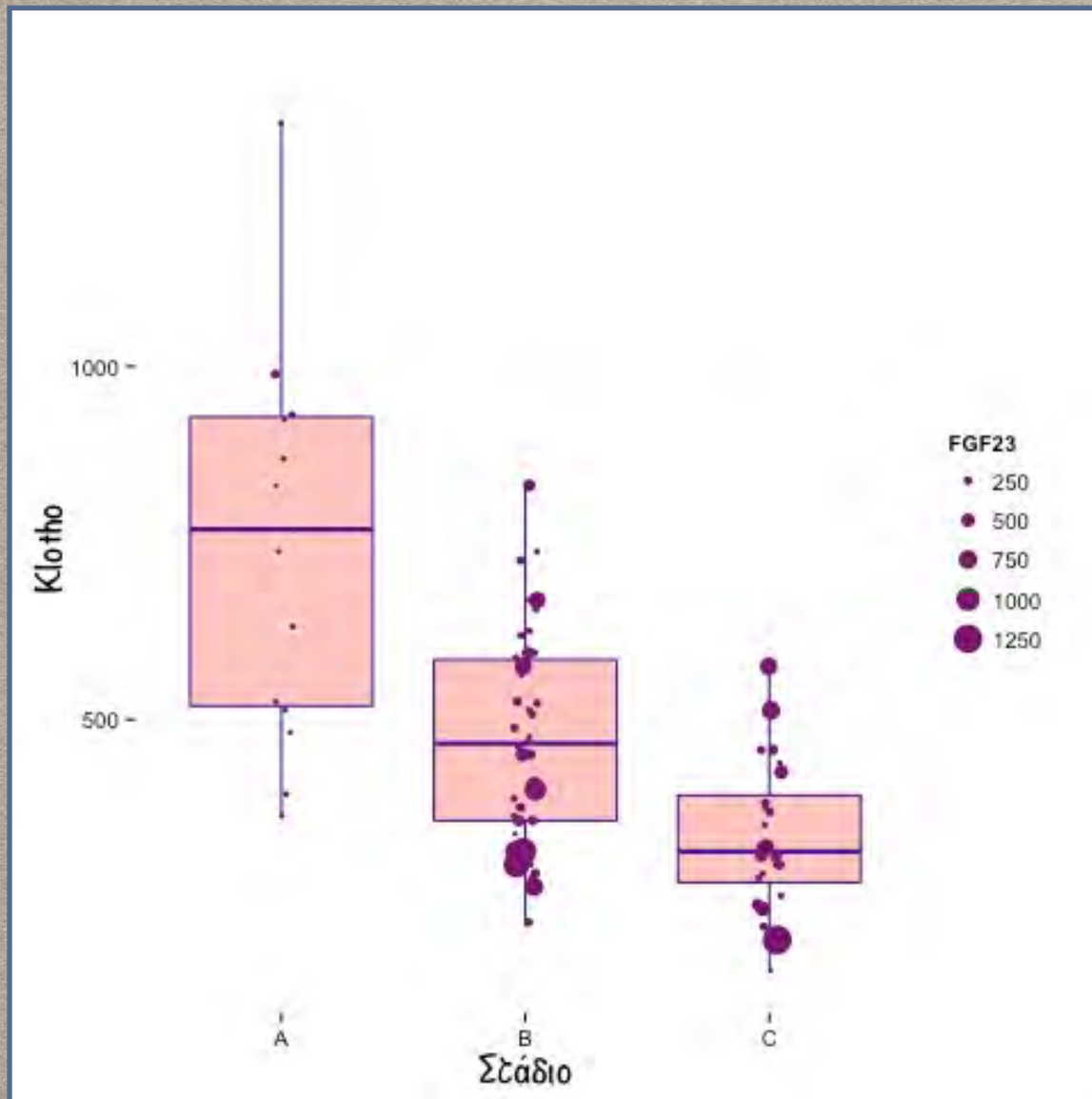
# Αποτέλεσμα

Πολλαπλή συσχέτιση με τη μέθοδο του δένδρου (regression tree)

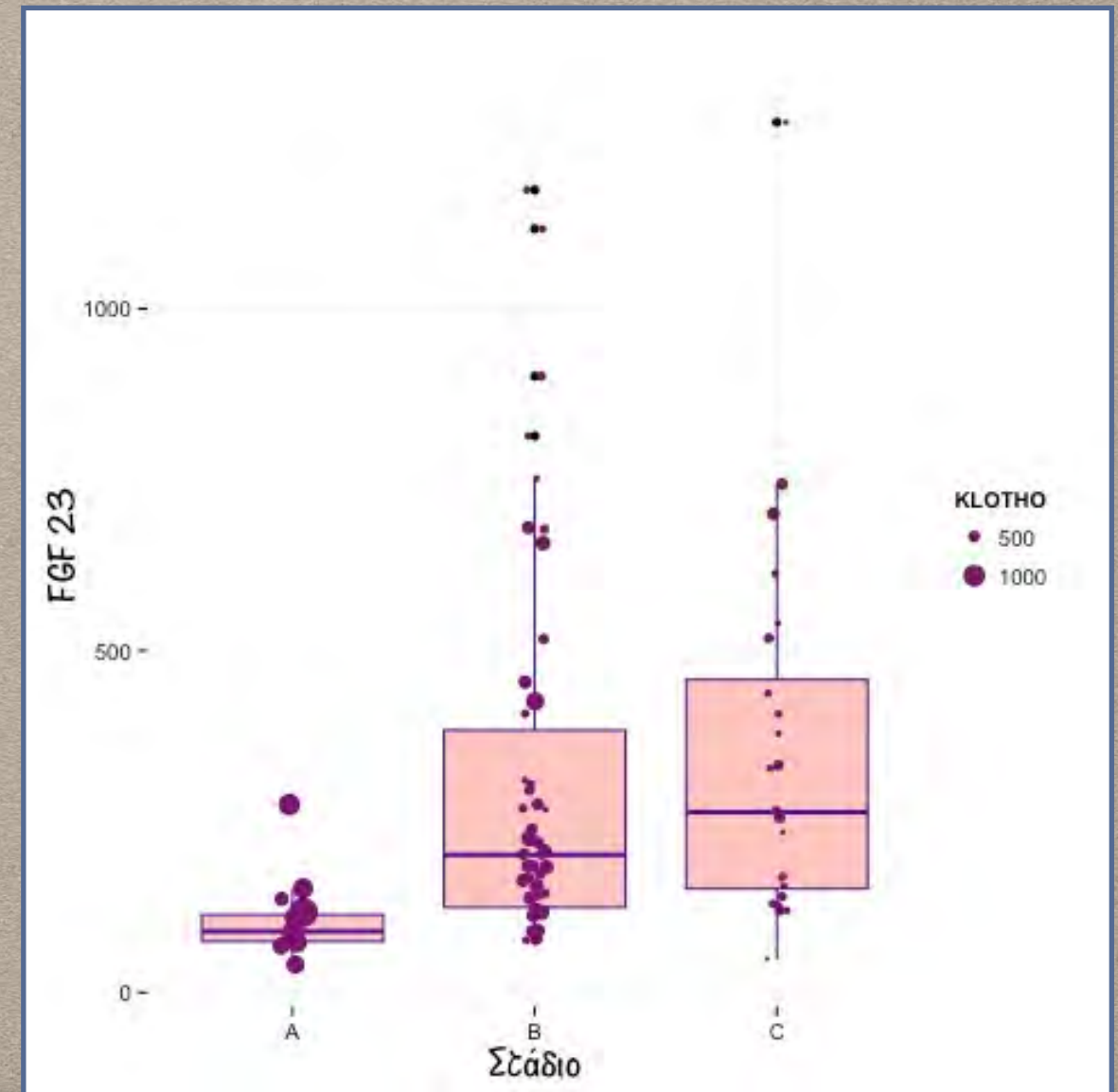




# Αποτέλεσμα



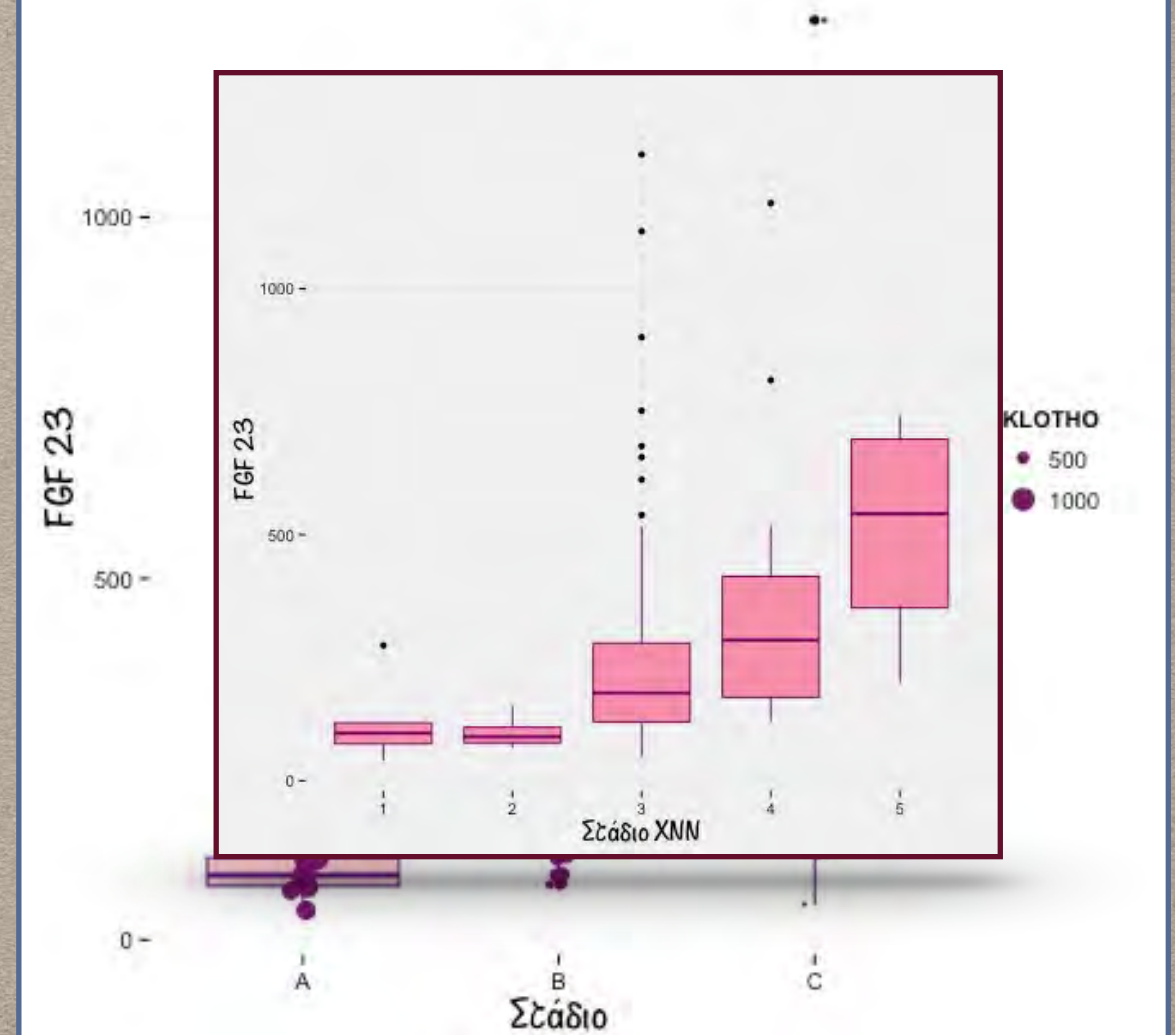
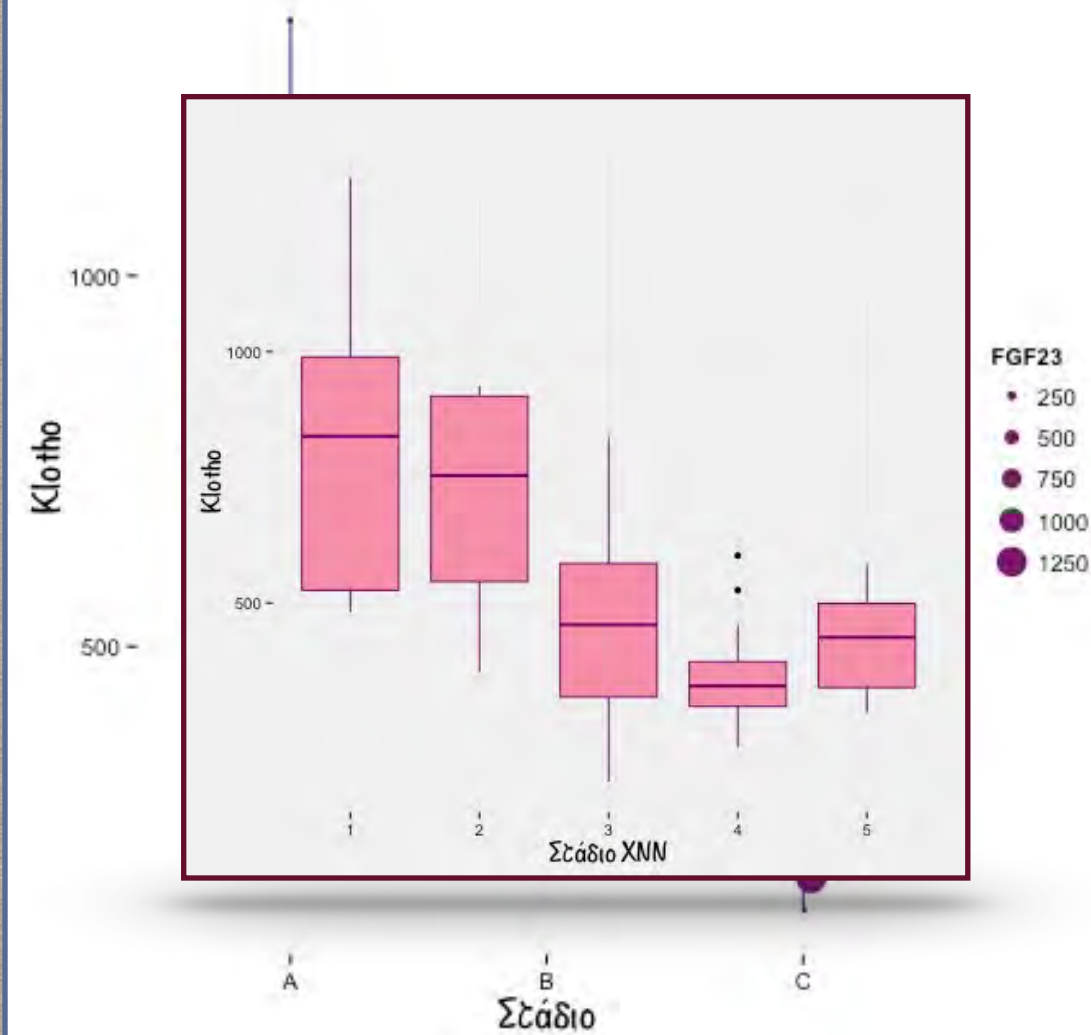
$p < 0,0001$



$p < 0,001$

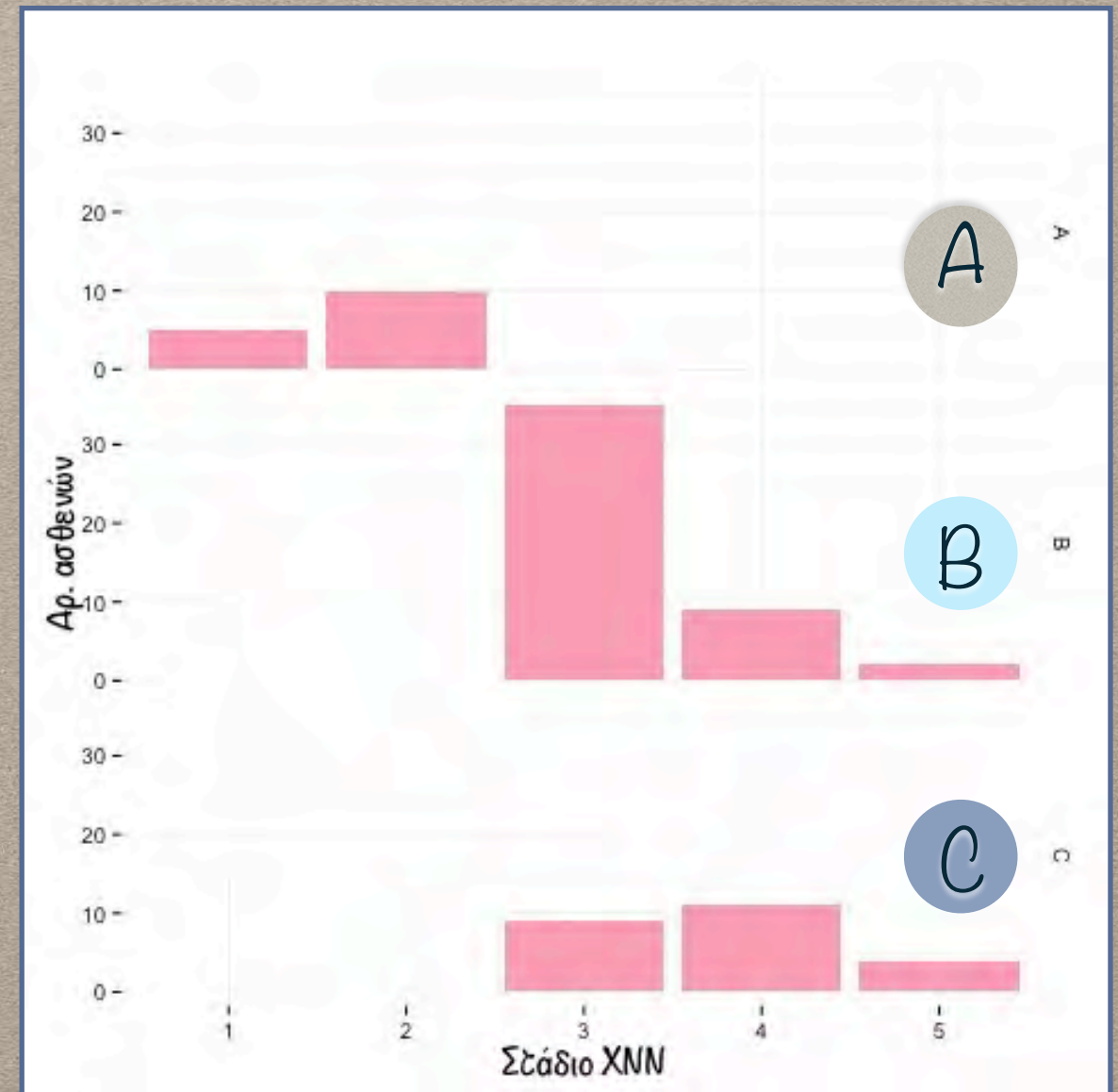
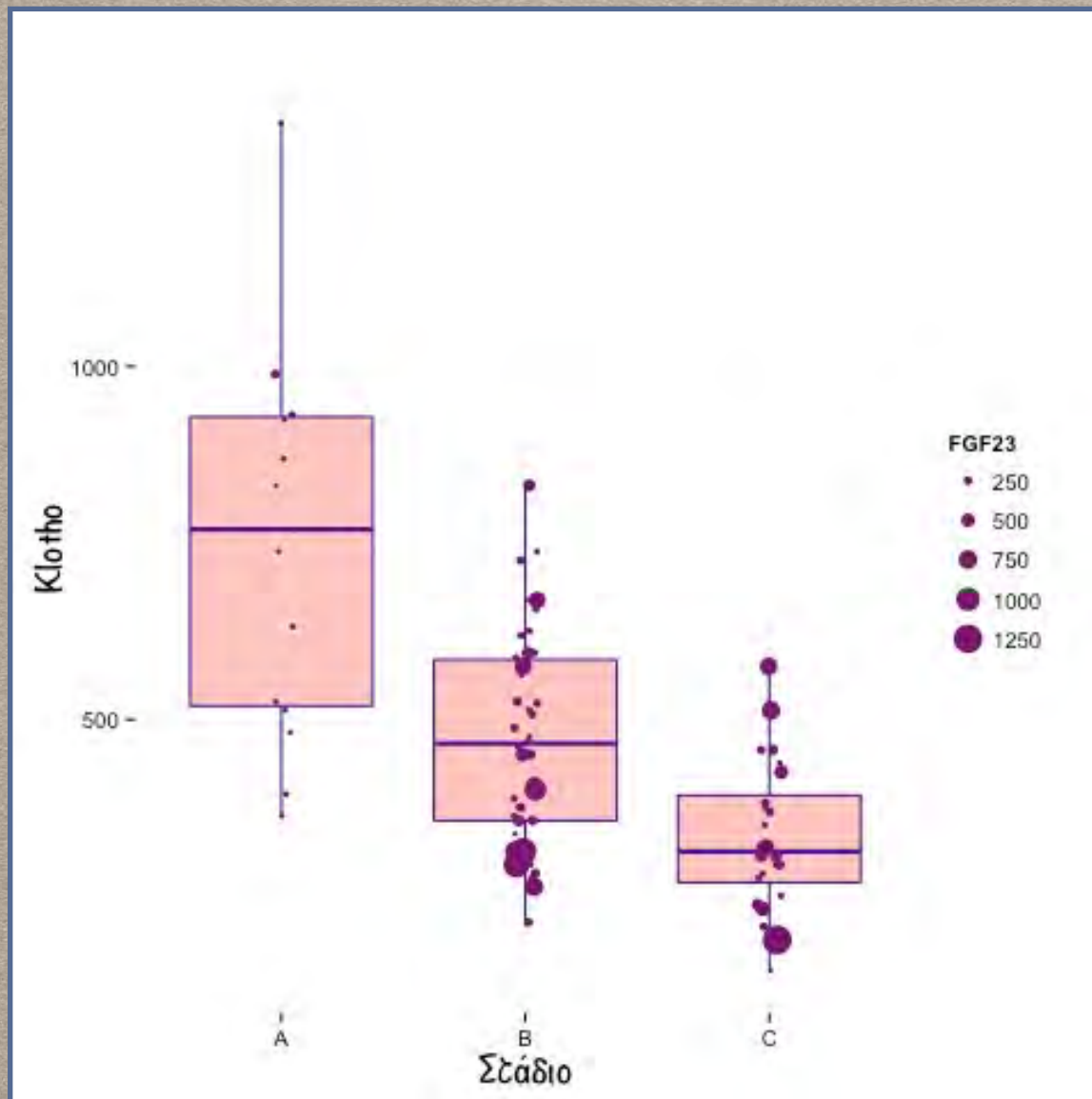


# Αποτελέσματα





# Αποτελέσματα





# Αποτέλεσμα

Τιμές της Klothe στα 3 στάδια

## Ομάδα Α

| Min.  | 1st Qu. | Median       | Mean         | 3rd Qu. | Max.   |
|-------|---------|--------------|--------------|---------|--------|
| 363.0 | 519.2   | <b>769.2</b> | <b>749.4</b> | 928.6   | 1345.0 |

## Ομάδα Β

| Min.  | 1st Qu. | Median       | Mean         | 3rd Qu. | Max.  |
|-------|---------|--------------|--------------|---------|-------|
| 213.0 | 356.8   | <b>466.1</b> | <b>468.4</b> | 584.9   | 831.8 |

## Ομάδα C

| Min.  | 1st Qu. | Median       | Mean         | 3rd Qu. | Max.  |
|-------|---------|--------------|--------------|---------|-------|
| 144.2 | 269.2   | <b>313.0</b> | <b>333.3</b> | 392.7   | 575.5 |

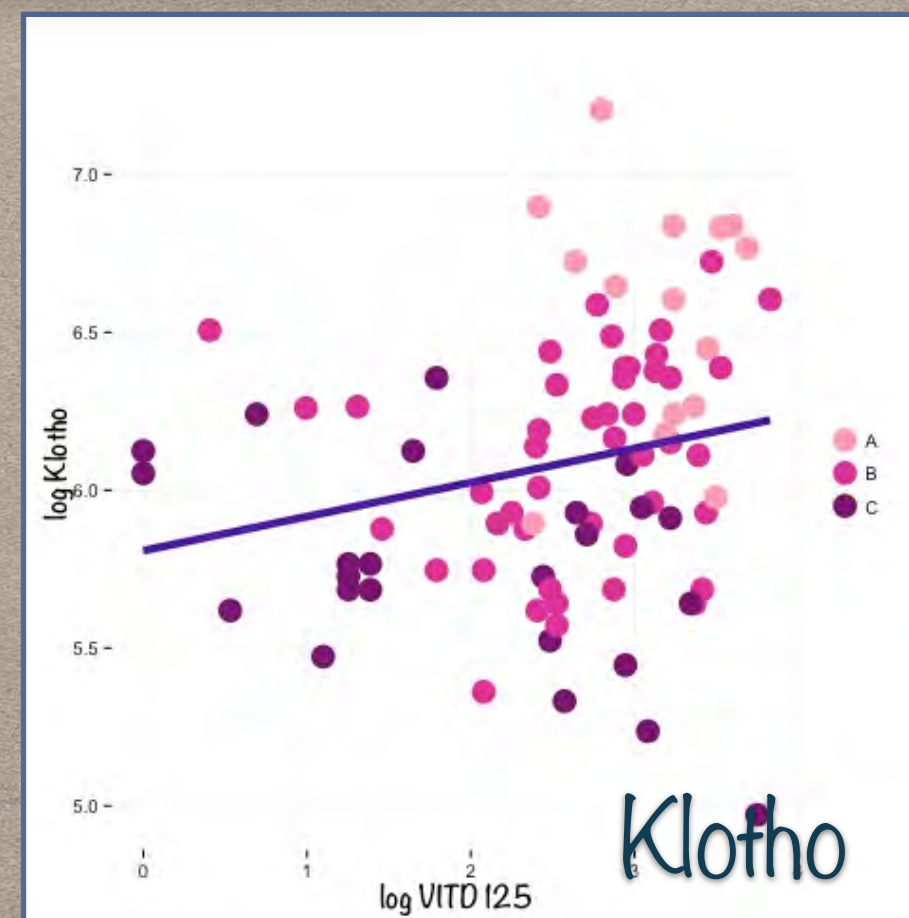
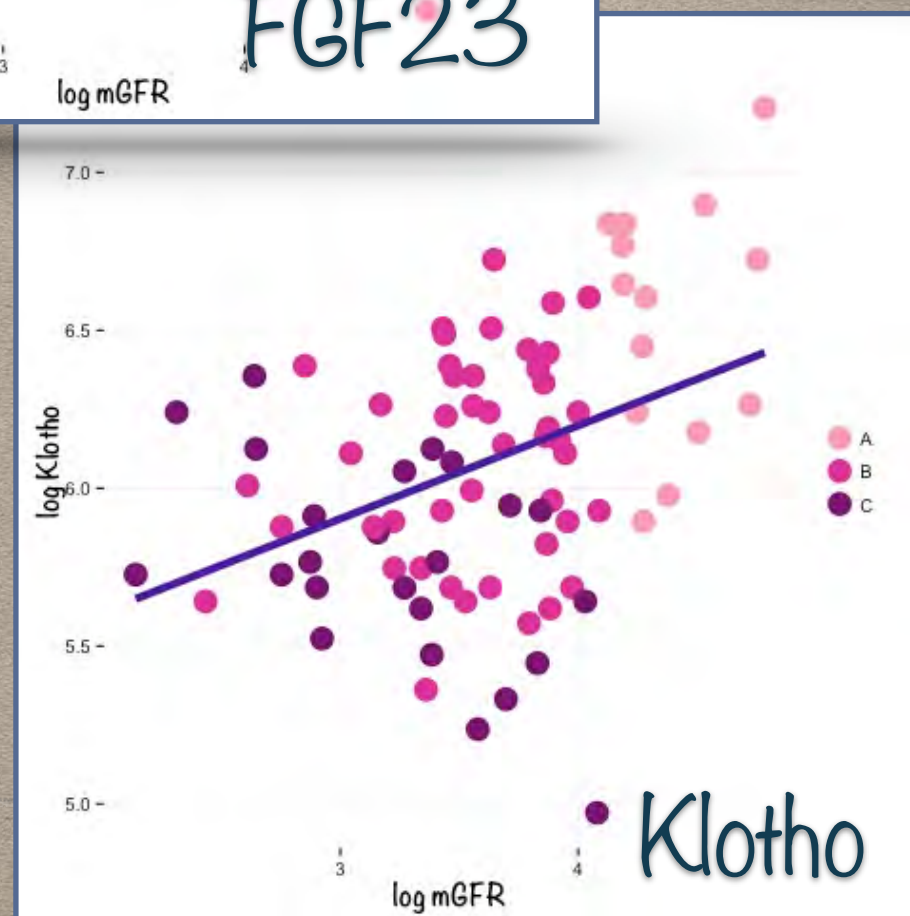
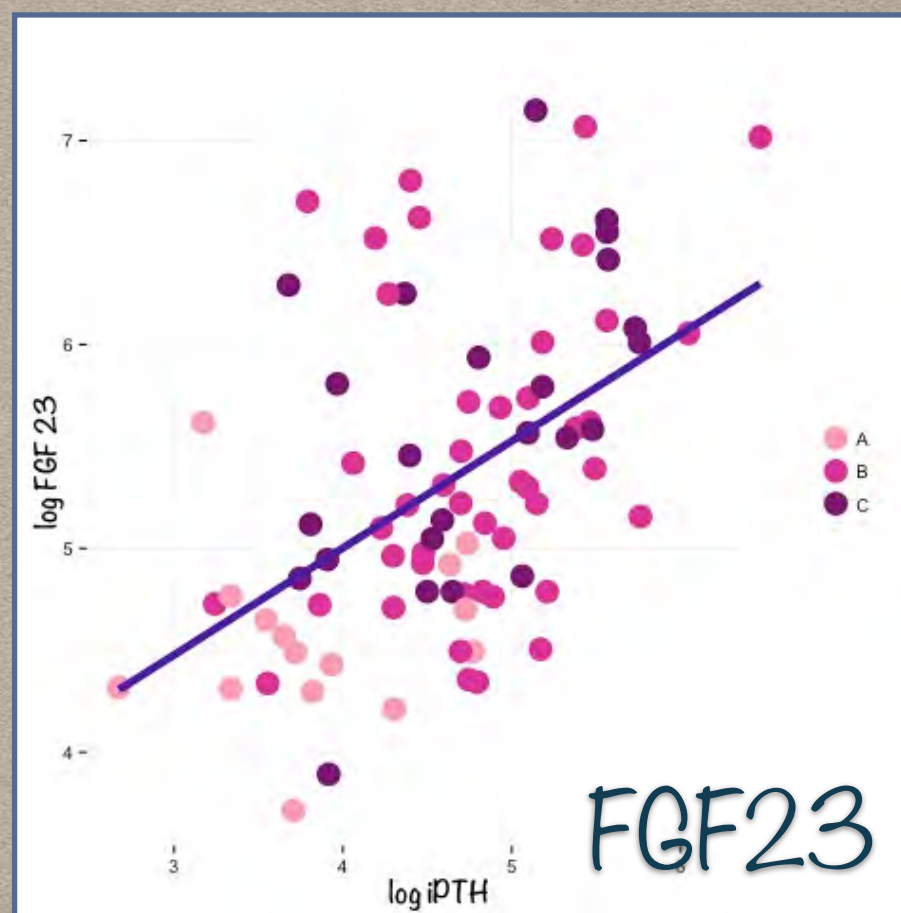
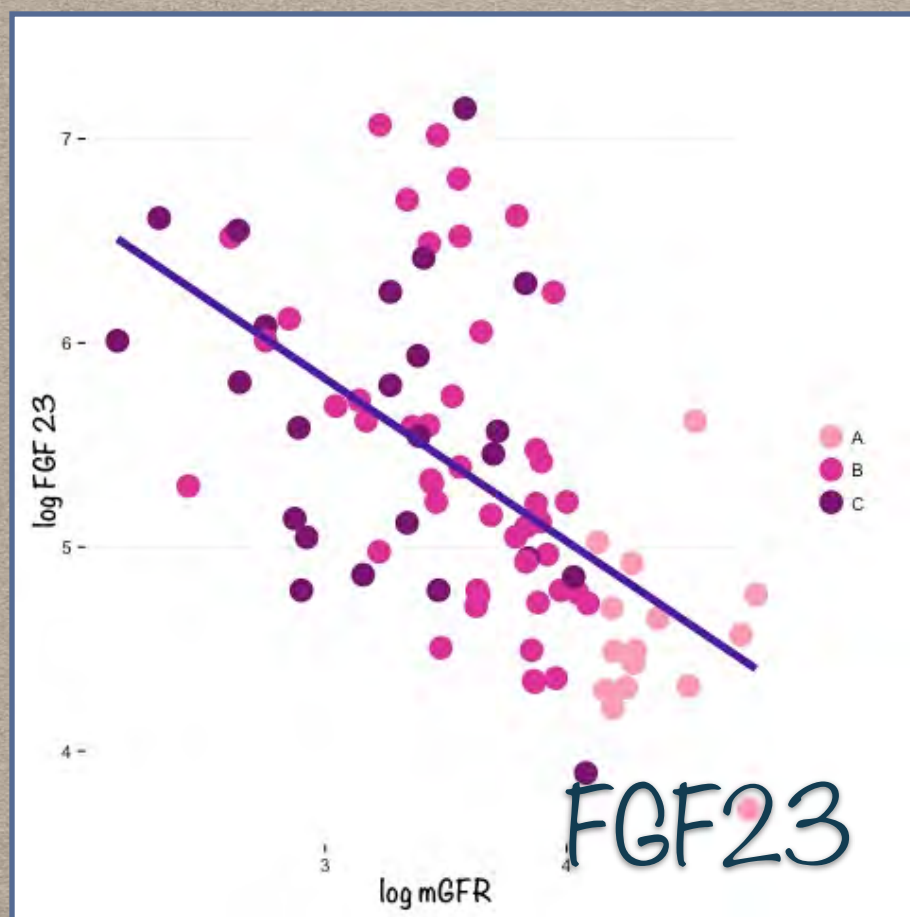


# Αποτελέσματα

A

B

C





# Συμπεράσματa

- Στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5, τα επίπεδα των παραχόντων FGF23 και Klotho στο πλάσμα συσχετίζονται με ποικίλους δείκτες, τόσο της νεφρικής λειτουργίας όσο και των επιπλοκών της ΧΝΝ, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται και οι ΔΟΜ
- Οι σημαντικότεροι παράγοντες που καθορίζουν τα επίπεδα των παραπάνω βιοδεικτών φαίνεται ότι είναι η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα του φωσφόρου ορού

Ευχαριστώ πολύ