

Test IDEXX FGF-23: nový nástroj v managementu chronického onemocnění ledvin u koček

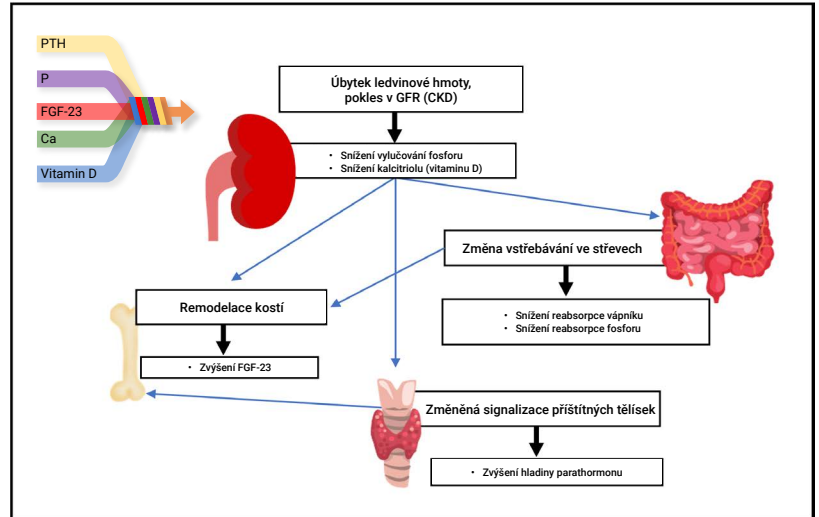
Úvod

Chronické onemocnění ledvin (CKD) postihuje s přibývajícím věkem stále větší procento koček, uvádí se, že u koček mladších 9 let je to 0,1 %, ale u koček starších 10 let je to 30-40 % a u koček starších 15 let je to až 80 %.¹⁻³ CKD způsobuje významnou morbiditu a mortalitu v populaci starších koček.⁴ Ledviny jsou nezbytné pro homeostázu fosfátů. S rozvojem CKD a poklesem glomerulární filtrace (GFR) dochází ke zvyšování koncentrace fosforu, což způsobuje nerovnováhu v homeostáze fosfátů a vápníku.⁵ Tato porucha je označována jako chronické onemocnění ledvin - metabolické onemocnění kostí (CKD-MBD; též minerální porucha kostí) a v souhrnu popisuje komplexní syndrom, který zahrnuje fibroblastový růstový faktor 23 (FGF-23), parathormon (PTH), 1,25-dihydroxy kalcitriol (1,25 vitamin D3, kalcitriol), vápník a fosfor (obrázek 1).⁶ CKD-MBD vede k chronicky zvýšené hladině FGF-23 u většiny pacientů. Existují přesvědčivé klinické důkazy z humánní i veterinární literatury, že FGF-23 identifikuje minerální poruchy a přetížení fosforem (CKD-MBD) dříve než celková hladina fosforu v séru a je cenným nástrojem v managementu CKD u koček.⁷⁻¹⁰

Test IDEXX FGF-23 lze použít u koček s IRIS* CKD ve stádiu 1 a 2 ke stanovení potřeby cílené léčby, jako jsou například dietní opatření ke snížení příjmu fosfátů nebo použití látek vázajících fosfor. V současné době neexistuje žádný zlatý standard pro měření FGF-23. Mezi publikované testy na FGF-23 patří sendvičové enzymatické imunisorbentní testy (ELISA), které měří buď C-terminální fragment FGF-23, nebo intaktní FGF-23. Test IDEXX FGF-23 měří intaktní FGF-23, což je u koček přesnější.¹¹ Tento test byl validován publikovaným výzkumem a společností IDEXX pro použití u koček.^{7,9,16}

Metody a výsledky

V testu IDEXX FGF-23 se FGF-23 měří pomocí sendvičové metody ELISA. Test byl validován v kočičím séru vyhodnocením přesnosti, správnosti, potenciálních interferencí a stability vzorku.



Obrázek 1: Zjednodušené schéma fyziologie FGF-23 u CKD. Ztráta GFR vede ke snížení vylučování fosforu a produkce kalcitriolu, což vede k remodelaci kostí a zvýšení cirkulujícího FGF-23. Minerální nerovnováha vápníku a fosforu mění střevní metabolismus a reabsorpci minerálů, což dále podporuje metabolické onemocnění kostí. V důsledku sníženého vstřebávání vápníku dochází nakonec k sekundárnímu zvýšení PTH, což vede k sekundární renální hyperparatyreóze.

Průměrná hodnota FGF-23 (pg/ml)	% CV	n	Průměrná hodnota FGF-23 (pg/ml)	% CV	n
Skupina A			Skupina B		
58	45	72	45	65	60
218	10	72	221	16	72
539	8	72	514	9	72
688	7	72	687	11	72
1,345	8	72	1,399	12	72
1,056	10	72	1,048	15	72

Tabulka 1: % CV pro dvě skupiny hodnotící přesnost FGF-23 v klinickém rozsahu.

Přesnost

Přesnost byla měřena pomocí vzorků kočičího séra obsahujících nativní analyt nebo kalibrační pufr s příměsí rekombinantního lidského FGF-23. Vzorky séra byly pětkrát zředěny v kalibračním pufru a FGF-23 byl měřen ve dvou skupinách (A a B) dvěma operátory po dobu 3 dnů za účelem stanovení přesnosti (tabulka 1). Test měl dobrou přesnost (< 15 % CV) při koncentracích 300 pg/ml (mez kvantifikace) a vyšších (tabulka 1).

Správnost

Správnost byla měřena v celém rozsahu očekávaných sérových koncentrací FGF-23 u koček. Neexistuje žádná zlatá standardní metoda pro FGF-23, se kterou by bylo možné naměřenou koncentraci FGF-23 porovnat, proto byla správnost stanovena porovnáním skutečné koncentrace FGF-23 s očekávanou koncentrací FGF-23. Vzorky kočičího séra s různými očekávanými koncentracemi FGF-23 byly vytvořeny smícháním vzorků kočičího séra s vysokou nebo nízkou koncentrací FGF-23 v různých poměrech. FGF-23 byl měřen 8krát při každé očekávané koncentraci. Lineární regrese byla použita k porovnání průměrné korigované koncentrace FGF-23 pro všechny replikáty s očekávanou koncentrací. Byla zjištěna dobrá linearita ředění v celém očekávaném biologickém rozsahu (sklon = 1,07, $r^2 = 0,99$) (obrázek 2).

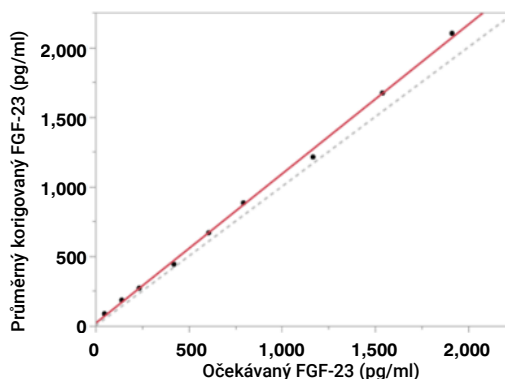
Pro výpočet výtěžnosti byly průměrné hodnoty jednotlivých ředění porovnány s očekávanými hodnotami. U všech vzorků s očekávanými koncentracemi FGF-23 > 235 pg/ml (dolní mez stanovitelnosti 300 pg/ml) byla výtěžnost přijatelná ($\pm 20\%$) (tabulka 2).

Interference

U nativních vzorků lidského séra byla hodnocena možnost interference způsobená hemolýzou, lipémií a ikterem. Bylo testováno pět interferenčních koncentrací každého analytu v rozmezí 0-500 mg/dl pro hemolýzu, 0-3 000 FTU pro lipémii a 0-50 mg/dl pro ikterus. V testovaných koncentracích nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní interference způsobené hemolýzou, lipémií nebo ikterem.

Stabilita vzorku

Stabilita FGF-23 v kočičím séru byla měřena ve vzorcích uchovávaných při 4 °C po dobu 14 dnů. Šest vzorků kočičího séra bylo alikvotováno a zmrazeno při -80 °C (den 0) nebo skladováno při 4 °C po dobu 14 dnů (den 14). FGF-23 byl měřen paralelně u obou alikvotů v neřaděných vzorcích séra; vzorky 2 a 5 byly pod mezí stanovitelnosti. Skladování po dobu 14 dnů při 4 °C nesnížilo výtěžnost FGF-23 (tabulka 3).



Obrázek 2: Regresní graf znázorňující vztah průměrné korigované koncentrace FGF-23 naměřené v 8 opakováních v porovnání s očekávanou koncentrací FGF-23.

Číslo vzorku	Procento vzorku	N	Průměr	Očekávaný FGF-23 (pg/ml)	Procento výtěžnosti vůči očekávanému
1	0	8	87	48	182%
2	0.05	8	186	141	131%
3	0.1	8	271	235	116%
4	0.2	8	443	421	105%
5	0.3	8	668	608	110%
6	0.4	8	883	794	111%
7	0.6	8	1212	1167	104%
8	0.8	8	1671	1540	109%
9	1	8	2100	1913	110%

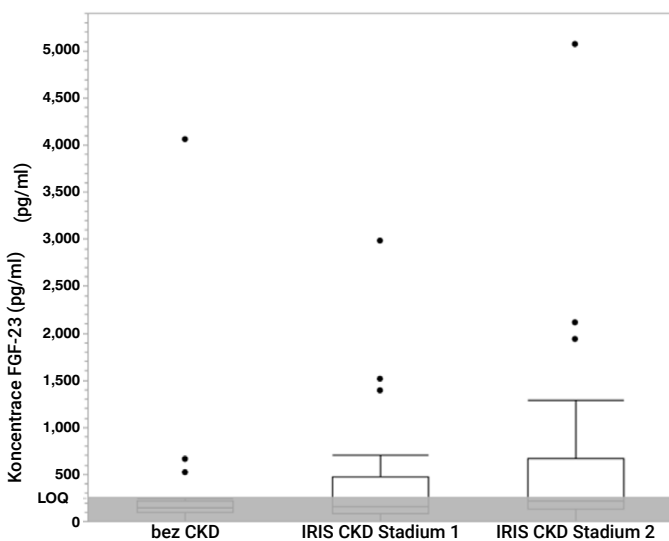
Tabulka 2: Procento výtěžnosti FGF-23 při různých očekávaných koncentracích.

Číslo vzorku	FGF-23 (pg/ml)		Procento výtěžnosti
	Den 0	Den 14	Den 14
1	128	131	100%
2	30	48	157%
3	86	90	104%
4	196	188	96%
5	45	76	169%
6	157	160	102%

Tabulka 3: Procentuální výtěžnost FGF-23 v šesti neřaděných vzorcích kočičího séra uchovávaných při 4 °C po dobu 14 dní.

Hodnocená kritéria	Hodnocení		
	Klinicky zdravý (bez CKD)	IRIS CKD stádium 1	IRIS CKD stádium 2
SDMA (µg/dl)	≤ 14	15–18	> 19
Kreatinin (mg/dl)	< 2.3 (< 203 µmol/l) [†]	< 1.6 (< 140 µmol/l) [†]	1.6–2.8 (140-250 µmol/l) [†]
Specifická hmotnost moči	> 1.035	≤ 1.035	≤ 1.035
Další kritéria	Normální klinické vyšetření, věk > 1 rok, bez anamnézy infekce močových cest nebo závažného onemocnění během 6 měsíců před vyšetřením; normální laboratorní vyšetření (krevní obraz, biochemický rozbor, vyšetření moči a UPC); komerční dieta.	Není k dispozici klinické vyšetření ani anamnéza; věk > 1 rok, žádné závažné onemocnění; v sériových laboratorních vyšetřeních (krevní obraz, biochemie, vyšetření moči) nebyl zjištěn žádný zánět.	Není k dispozici klinické vyšetření ani anamnéza; věk > 1 rok, žádné závažné onemocnění; v sériových laboratorních vyšetřeních (krevní obraz, biochemie, vyšetření moči) nebyl zjištěn žádný zánět.

Tabulka 4: Popis pokynů IRIS CKD Staging Guidelines použitých pro zařazení či vyloučení vzorků klinicky zdravých koček a koček s CKD použitých pro hodnocení koncentrací FGF-23.



Obrázek 3: Krabicové grafy ukazují rozložení hodnot FGF-23 u koček bez CKD, IRIS CKD stadia 1 a IRIS CKD stadia 2. Střední čára představuje průměr, okraje boxu představují 25. a 75. percentil, "vousy" představují 95% intervaly spolehlivosti a tečky představují odlehle hodnoty. Koncentrace FGF-23 se zvyšovaly s vyšším stupněm IRIS CKD, ale mezi skupinami docházelo k překrývání.

FGF-23 u koček s normální funkcí ledvin a u koček s IRIS CKD 1. a 2. stádia

Vzorky kočičího séra zdravých koček byly sbírány prospektivně prostřednictvím přihlášených klinických praxí. Vzorky kočičího séra od koček s CKD byly sbírány z rutinních vzorků odesílaných zákazníky do referenčních laboratoří IDEXX; klinické informace nebyly k dispozici. Výsledky klinické biochemie a hematologie byly nezávisle přezkoumány dvěma veterinárními lékaři za účelem klasifikace výsledků (tabulka 4). Kočky, jejichž laboratorní nálezy odpovídaly CKD, byly následně zařazeny do stadia na základě pokynů IRIS CKD Staging Guidelines. Staging byl určen buď zahrnutím dvou po sobě jdoucích nálezů SDMA a kreatininu s odstupem nejméně 14 dní a/nebo trendovým zvýšením koncentrací kreatininu o > 0,3 mg/dl (> 45 µmol/l)[†] a/nebo SDMA o > 5 µg/dl s odstupem nejméně 14 dní. Ze studie byly vyloučeny kočky, u nichž výsledky ukazovaly na hypertyreózu, anémii a/nebo zánětlivý leukogram; předchozí studie naznačují, že tyto komorbiditity mohou ovlivňovat koncentraci FGF-23.^{12,13}

FGF-23 byl vyšší u koček s CKD oproti klinicky zdravým kočkám a také u koček s IRIS CKD 2. stupně oproti IRIS CKD 1. stupně (obrázek 3).¹⁴

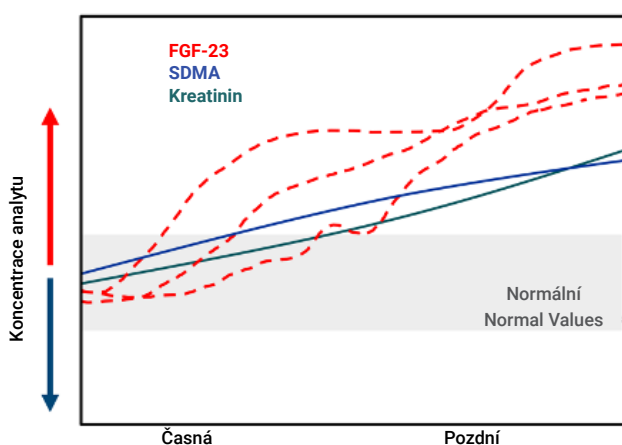
FGF-23 byl u většiny zdravých koček pod hranicí kvantifikace. Rostoucí podíl koček s laboratorními nálezy odpovídajícími IRIS CKD stádium 1 a 2 měl koncentrace FGF-23 > 300 pg/ml. Očekávané hodnoty FGF-23 u zdravých koček a koček s CKD se značně překrývaly, což je v souladu se současnými poznatky o metabolickém onemocnění kostí, které u koček s CKD nekoreluje se závažností ledvinových biomarkerů a má variabilní nástup.

Interpretační rozsahy

≤ 299 pg/ml	Normální	FGF-23 je u normálních koček v očekávaném rozmezí. U koček s IRIS CKD ve stadiu 1 nebo 2 doporučujeme opakované vyšetření pomocí testu IDEXX FGF-23 za 6-12 měsíců spolu s biomarkery ledvin, aby se zjistila progresa onemocnění nebo nástup přetížení fosforem.
300–399 pg/ml	Hraniční	Tento výsledek je vyšší, než se očekává u normálních koček a u většiny koček s IRIS CKD ve stadiu 1 nebo 2. U koček s diagnostikovaným CKD je doporučeno opakované vyšetření pomocí testu IDEXX FGF-23 za 3-6 měsíců spolu s biomarkery ledvin, aby se zjistil nástup přetížení fosforem. Pokud je to indikované klinickým kontextem a/nebo dalšími diagnostickými vyšetřeními ledvin, měla by být zahájena cílená léčba (např. změna stravy).
≥ 400 pg/ml	Zvýšený	Zvýšený výsledek indikující přetížení fosforem. Cílená léčba ke snížení obsahu fosforu by měla být přidána ke stávající terapii CKD.

Test IDEXX FGF-23 má tři klinické rozsahy:

Výsledky, které jsou nižší než 299 pg/ml, nebudou uváděny jako diskrétní číselné hodnoty, ale jako < 299 pg/ml. Hodnoty 300 pg/ml - 4000 pg/ml budou uváděny jako číselné hodnoty.



Obrázek 4: Potenciální chování FGF-23 ve vztahu k tradičním biomarkerům ledvin. FGF-23 nemá lineární vztah k biomarkerům ledvin v časných stádiích CKD v důsledku variabilního nástupu metabolického kostního onemocnění.

Klinické použití a aplikace

Test IDEXX FGF-23 představuje nový nástroj při léčbě chronického onemocnění ledvin. Doporučuje se používat u koček s diagnózou IRIS CKD ve stadiu 1 nebo 2. Ačkoli je mimořádně cenný pro identifikaci MBD u časných stádií onemocnění ledvin, neměl by být používán k diagnostice CKD. Nelineární vztah s biomarkery CKD, SDMA a kreatininem (obrázek 4), se u koček očekává vzhledem k rozdílům v etiologii CKD a vnějším vlivům (dieta nebo jiné komorbidity). Některé kočky budou mít výrazné MBD-CKD na počátku CKD a u jiných se MBD-CKD objeví později. Celkový hladina fosforu pod 4,6 mg/dl (1,5 mmol/l)[†] nezobrazuje přesně bilanci fosforu kvůli nesčetným kompenzačním mechanismům. Naproti tomu FGF-23 lze použít v časném stadiu onemocnění ledvin, kdy je celkový fosfor pod 4,6 mg/dl (1,5 mmol/l)[†], k identifikaci koček, u kterých se očekává, že budou mít prospěch ze snížení fosfátů pomocí diety nebo léků.

Proto lze test IDEXX FGF-23 použít pro management onemocnění ledvin po stanovení diagnózy CKD, ke sledování odpovědi na terapii snižující hladinu fosfátů. Na základě dříve publikované literatury se očekává, že koncentrace FGF-23 zůstanou stabilní nebo se sníží při redukci fosfátů.¹⁵⁻¹⁷ Sledování FGF-23 se doporučuje u koček s onemocněním IRIS CKD 1. a 2. stupně; u koček s počátečními koncentracemi FGF-23 v normě nebo na hranici normy se opakuje test každých 6 měsíců. U koček léčených restrikcí fosfátů se testuje po 3 měsících po intervenci a poté každých 6 měsíců spolu s dalšími ledvinovými biomarkery pro dlouhodobé sledování.

Závěr

Test IDEXX FGF-23 nabízí výsledky založené na důkazech, které slouží jako vodítko pro cílenou terapii koček s časným stadiem CKD. V současné době doporučují směrnice IRIS terapeutickou renální dietu pro kočky s IRIS CKD ve stadiu 2, ale IRIS CKD stadium 2 je široká kategorie (kreatinin 1,6-2,8 mg/dl (140-250 μmol/l)[†] a SDMA 18-25 μg/dl) a nezohledňuje kočky ve stadiu IRIS CKD 1, které by mohly mít prospěch z časně změny diety. CKD-MBD ovlivňuje celkový stav a stav ledvin u koček ještě předtím, než se projeví klinické příznaky. Test IDEXX FGF-23 umožňuje veterinárním lékařům uplatnit svou klinickou prozíravost a kombinovat test IDEXX FGF-23 s klinickým vyšetřením a anamnézou, tradičními ledvinovými biomarkery (SDMA a kreatininem) a vyšetřením moči, což majiteli zvířete poskytuje další argumenty a motivaci k zahájení intervence na snížení fosfátů, jako je dieta a/nebo léky vázající fosfáty. Bylo prokázáno, že včasná úprava diety u chronického onemocnění ledvin snižuje celkový fosfor a zlepšuje dobu přežití koček.¹⁸

Odkazy

1. Conroy M, Brodbelt DC, O'Neill D, Chang YM, Elliott J. Chronic kidney disease in cats attending primary care practice in the UK: a VetCompass study. *Vet Rec.* 2019;184(17):526. doi:10.1136/vr.105100
2. Marino CL, Lascelles BD, Vaden SL, Gruen ME, Marks SL. Prevalence and classification of chronic kidney disease in cats randomly selected from four age groups and in cats recruited for degenerative joint disease studies. *J Feline Med Surg.* 2014;16(6):465–472. doi:10.1177/1098612X13511446
3. Sparkes AH, Caney S, Chalhoub S, et al. ISFM consensus guidelines on the diagnosis and management of feline chronic kidney disease. *J Feline Med Surg.* 2016;18(3):219–239. doi:10.1177/1098612X16631234
4. White JD, Malik R, Norris JM. Feline chronic kidney disease: can we move from treatment to prevention? *Vet J.* 2011;190(3):317–322. doi:10.1016/j.tvjl.2010.12.011
5. Slatopolsky E. The intact nephron hypothesis: the concept and its implications for phosphate management in CKD-related mineral and bone disorder. *Kidney Int Suppl.* 2011;79(121):S3–S8. doi:10.1038/ki.2011.23
6. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945–1953. doi:10.1038/sj.ki.5000414
7. Finch NC, Geddes RF, Syme HM, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) concentrations in cats with early nonazotemic chronic kidney disease (CKD) and in healthy geriatric cats. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):227–233. doi:10.1111/jvim.12036
8. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. Relationship between plasma fibroblast growth factor-23 concentration and survival time in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2015;29(6):1494–1501. doi:10.1111/jvim.13625
9. Geddes RF, Finch NC, Elliott J, Syme HM. Fibroblast growth factor 23 in feline chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(2):234–241. doi:10.1111/jvim.12044
10. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2009;76(114):S34–S42. doi:10.1038/ki.2009.405
11. Heijboer AC, Levitus M, Vervloet MG, et al. Determination of fibroblast growth factor 23. *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 4):338–340. doi:10.1258/acb.2009.009066
12. Williams TL, Elliott J, Berry J, Syme HM. Investigation of the pathophysiological mechanism for altered calcium homeostasis in hyperthyroid cats. *J Small Anim Pract.* 2013;54(7):367–373. doi:10.1111/jsap.12102
13. Edmonston D, Wolf M. FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(1):7–19. doi:10.1038/s41581-019-0189-5
14. Data on file at IDEXX Laboratories, Inc. Westbrook, Maine USA.
15. Lin J, Lin L, Chen S, Yu L, Chen S, Xia Z. Serum fibroblast growth factor 23 (FGF-23): associations with hyperphosphatemia and clinical staging of feline chronic kidney disease. *J Vet Diagn Invest.* 2021;33(2):288–293. doi:10.1177/1040638720985563
16. Geddes RF, Elliott J, Syme HM. The effect of feeding a renal diet on plasma fibroblast growth factor 23 concentrations in cats with stable azotemic chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2013;27(6):1354–1361. doi:10.1111/jvim.12187
17. Schauf S, Coltherd JC, Atwal J, et al. Clinical progression of cats with early-stage chronic kidney disease fed diets with varying protein and phosphorus contents and calcium to phosphorus ratios. *J Vet Intern Med.* 2021;35(6):2797–2811. doi:10.1111/jvim.16263
18. Elliott J, Rawlings JM, Markwell PJ, Barber PJ. Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure: effect of dietary management. *J Small Anim Pract.* 2000;41(6):235–242. doi:10.1111/j.1748-5827.2000.tb03932.x

*IRIS je Mezinárodní renální zájmová společnost.

[†]Podle pokynů IRIS

© 2023 IDEXX Laboratories, Inc. Všechna práva vyhrazena. - 09-2690430-00

Všechny značky ®/TM jsou vlastnictvím společnosti IDEXX Laboratories, Inc. nebo jejich poboček ve Spojených státech a/nebo v jiných zemích

Zásady ochrany osobních údajů společnosti IDEXX jsou k dispozici na adrese [idexx.com](https://www.idexx.com).