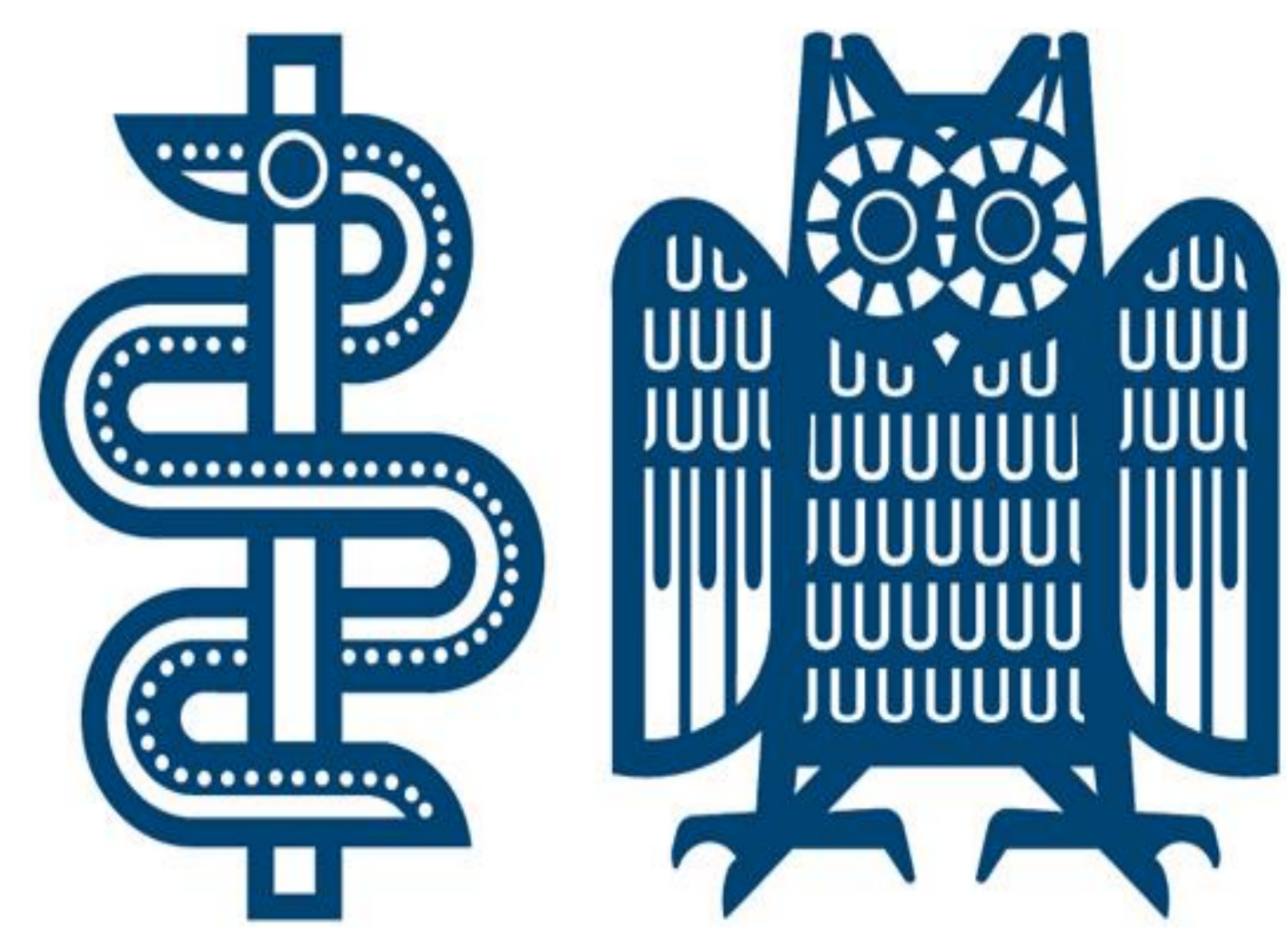


Assoziation zwischen Eisenmangel und erhöhtem phosphaturischen Hormon FGF-23 bei chronischer Nierenerkrankung

Franziska J. Sandermann, Lucie Bauer, Insa E. Emrich, Linda Feuer, Kathrin Untersteller, Sarah Seiler-Mueller, Lisa H. Fell, Adam M. Zawada, Vincent M. Brandenburg, Danilo Fliser, Gunnar H. Heine

¹Klinik für Innere Medizin IV, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg (Saar)

²Klinik I- Kardiologie und Pneumologie am Universitätsklinikum Aachen



Universitätsklinikum des Saarlandes

Einleitung

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung („chronic kidney disease“; CKD) sind Eisenmangel, Eisenmangelanämie und erhöhte Plasmaspiegel des phosphaturischen Hormons FGF-23 häufige Koinzidenzen, die jeweils als wichtige Risikofaktoren für Morbidität und Mortalität gelten. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass bei nierengesunden Menschen ein Eisenmangel kausal mit erhöhten FGF-23-Spiegeln assoziiert ist. Wir untersuchten nun in unserer Kohorte, ob diese Assoziation auch bei CKD- Patienten besteht und ob FGF-23 auch nach Korrektur für Parameter des Eisenstatus ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse bleibt.

Methodik

In die prospektive CARE FOR HOME Studie wurden von 2008 bis 2014 544 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (K/DOQI Stadien G2-G4; geschätzte („estimated“) glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) 15 – 89 ml/min/1,73 m²) rekrutiert. Bei allen Patienten erfolgte zu Studienbeginn eine Bestimmung von c-terminalem FGF-23 und Ferritin als zentralem Parameter des Eisenstatus. Im Rahmen jährlicher Nachbeobachtungen wurde das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse mittels standardisierter Fragebögen dokumentiert und mittels Krankenblattstudium verifiziert.

	Gesamtkohorte (n=544)	Eisenmangel	Kein Eisenmangel
Alter (Jahre)	65 ± 12	66 ± 12	65 ± 12
Weibl. Geschlecht (%)	223 (41)	106 (63)	116 (31)
eGFR (ml/min/1,73m ²)	46 ± 16	45 ± 15	47 ± 16
Albuminurie (mg/g)	32 (8;196)	28 (8;193)	33 (7;194)
Ferritin (ng/ml)	147 (86;263)	61 (33;82)	208 (142;339)
FGF-23 (rU/ml)	99 (64;157)	115 (74;202)	92 (61;143)
Plasma-Phosphat (mg/dl)	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,6	3,3 ± 0,7
FePi (%)	22 (15;31)	23 (14;31)	22 (16;32)
Gesamt-Cholesterin (mg/dl)	191 ± 43	187 ± 37	194 ± 45
Diabetes mellitus (%)	207 (38)	64 (38)	143 (38)
Raucher (%)	57 (11)	21 (13)	36 (10)
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	108 ± 15	106 ± 14	108 ± 15

Tab.1: Baselinecharakteristika aufgeteilt in Gesamtkohorte, Patienten mit Eisenmangel und Patienten ohne Eisenmangel; FePi: Fraktionelle Phosphatexkretion im Urin, Baselinecharakteristika sind angegeben als Anzahl (Prozent), Mittelwert (± Standardabweichung) oder Median (Interquartil-Abstand)

Ergebnisse

	FGF-23	Plasma-Phosphat	Fraktionelle Phosphatexkretion
Ferritin	r=-0,21; p<0,001 r=-0,30; p<0,001*	r=-0,13, p=0,002 r=-0,036, p=0,413*	r=0,03, p=0,448 r=0,046, p=0,299*

Tab.2: Korrelation von Ferritin mit jeweils Plasma-FGF-23, Plasma-Phosphat und fraktioneller Phosphatausscheidung, * Korrelation nach Korrektur für die eGFR r: Spearman-Korrelationskoeffizient; p: Signifikanzniveau

In univariaten Kaplan-Meier Analysen war nach Stratifizierung der Patienten in Tertile erhöhtes FGF-23 (log-rank test p < 0,001), nicht jedoch erniedrigtes Ferritin (p = 0,464) Prädiktor für kardiovaskuläre Ereignisse.

In Cox-Regressionsanalysen war FGF-23 vor (3. vs 1. Tertile: HR = 3,5 [95 % CI 2,2 – 5,6]; p < 0,001), nach Korrektur für eGFR und Albuminurie (3. vs 1. Tertile: HR = 2,0 [95% CI 1,1 - 3,5]; p = 0,016), nach zusätzlicher Korrektur für klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren (3. vs 1. Tertile: HR = 1,9 [95% CI 1,0 – 3,3]; p = 0,037) und nach Korrektur für Ferritin (3. vs 1. Tertile: HR = 1,9 [95% CI 1,0 – 3,4]; p = 0,039) Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse.

Ergebnisse

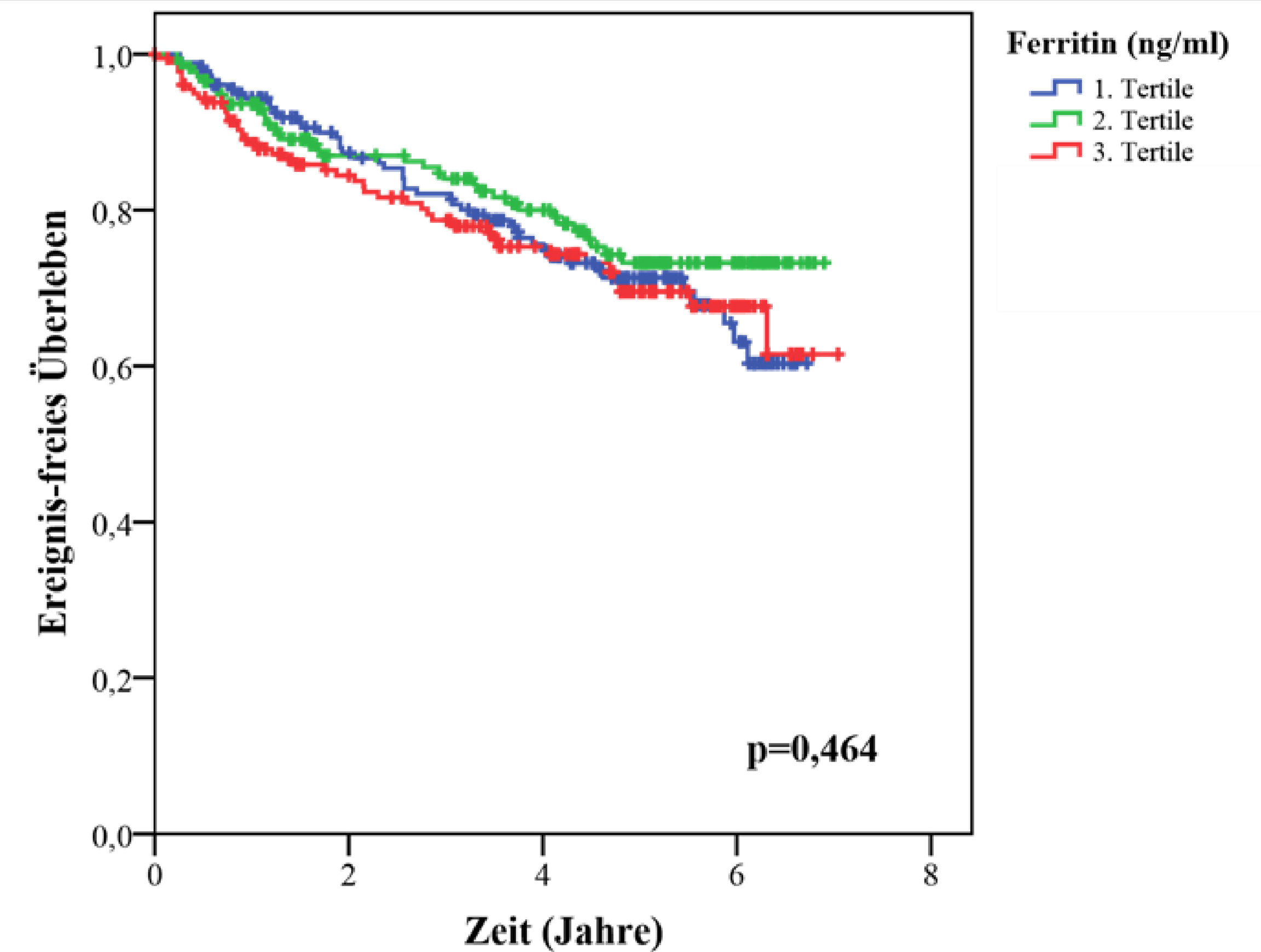


Abb.1: Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Testung: Ferritin-Tertile und Ereignis-freies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse oder Tod

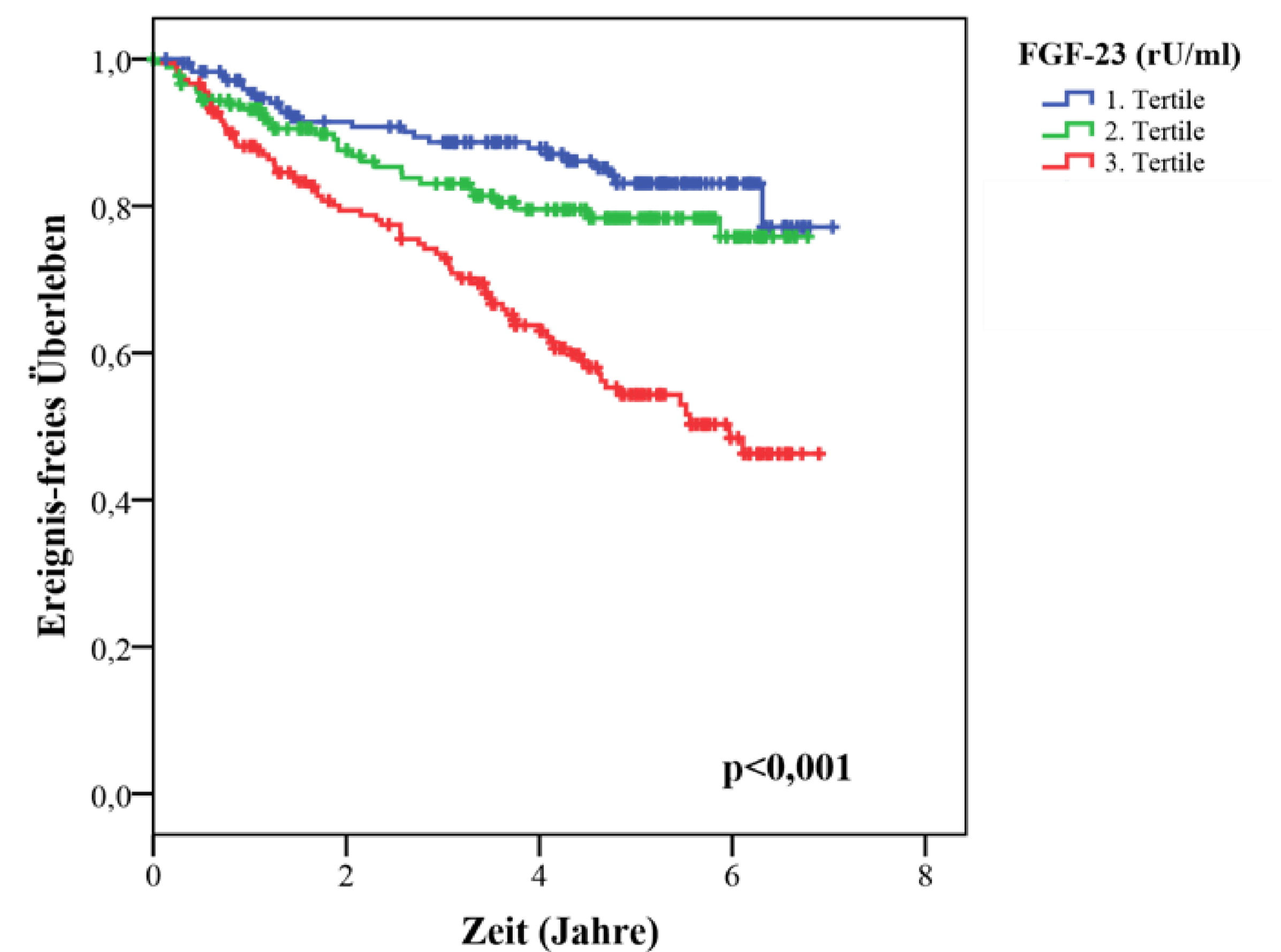


Abb.2: Kaplan-Meier-Analyse mit Log-Rank-Testung: FGF-23-Tertile und Ereignis-freies Überleben für den Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse oder Tod

	HR	95% KI	p
Log FGF-23	1,90	1,13 - 3,19	0,016
eGFR (ml/min/1,73m ²)	1,00	0,97 - 1,00	0,077
Alter (Jahre)	1,05	1,03 - 1,07	<0,001
Log Albuminurie	1,43	1,13 - 1,81	0,003
Gesamtcholesterin (mg/dl)	0,99	0,99 - 1,00	0,002
Weibliches Geschlecht	0,61	0,41 - 0,91	0,015
Mittlerer Blutdruck (mmHg)	1,00	0,99 - 1,01	0,927
Prävalenter Diabetes mellitus	1,66	1,15 - 2,40	0,007
Rauchen	1,24	0,66 - 2,32	0,501
Log Ferritin	1,16	0,74 - 1,82	0,517

Tab.3: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse oder Tod; FGF-23, Ferritin und Albuminurie wurden bei fehlender Normalverteilung logarithmiert (log).

Schlussfolgerungen

Wir konnten zunächst zeigen, dass eine Hypoferritinämie als Eisenmangelindikator mit erhöhtem Plasma FGF-23 assoziiert ist. Dennoch bleibt Plasma FGF-23 auch nach Korrektur für Parameter des Eisenstatus unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse.

Allerdings wurde in CARE FOR HOME ein ELISA zur Bestimmung von c-terminalem FGF-23 verwendet, welcher sowohl aktives FGF-23 als auch dessen inaktive Spaltprodukte nachweist. Zukünftige Studien sollten nun untersuchen, ob eine separate Bestimmung von metabolisch aktivem intaktem FGF-23 und inaktivem FGF-23 dieses Ergebnis bestätigen.

Kontakt

www.uks.eu/home

Gunnar.Heine@uks.eu / franziska.sandermann@gmx.de