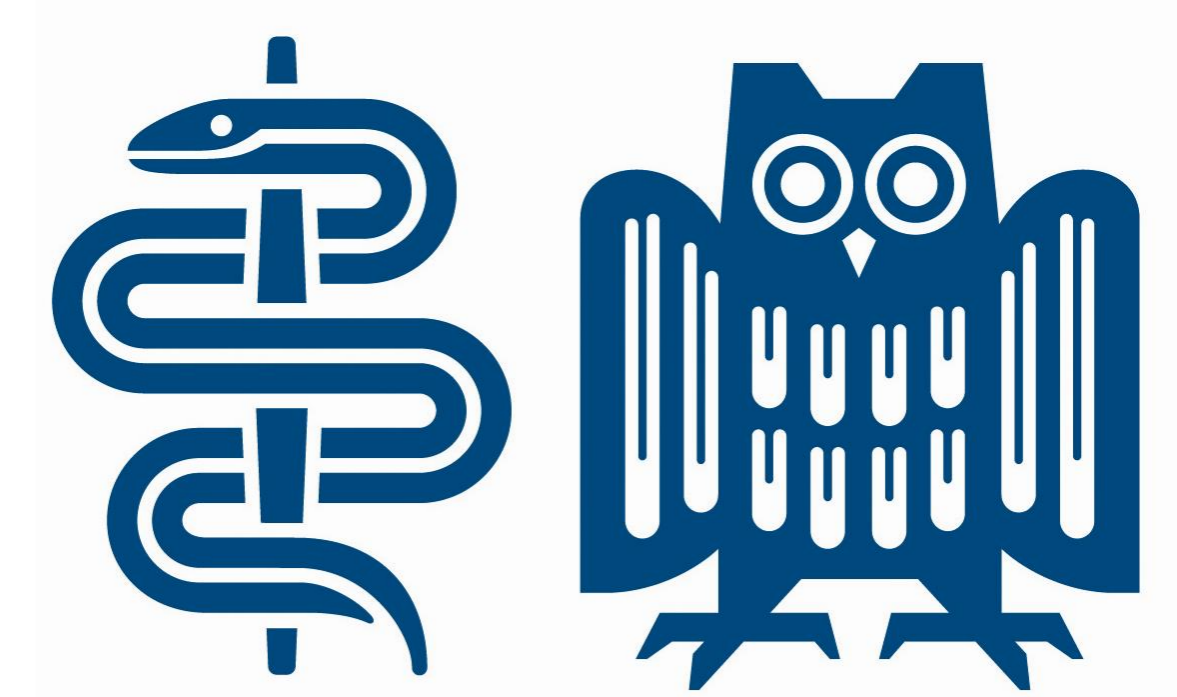


# Assoziation von SNPs im FGFR4- und Klotho-Gen mit linksventrikulärer Hypertrophie bei chronisch nierenkranken Patienten - eine Mendelian Randomisation Studie

Alexander B. Sellier, Sarah Seiler-Mußler, Insa E. Emrich, Danilo Fliser, Adam M. Zawada, Gunnar H. Heine

Klinik für Innere Medizin IV, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg



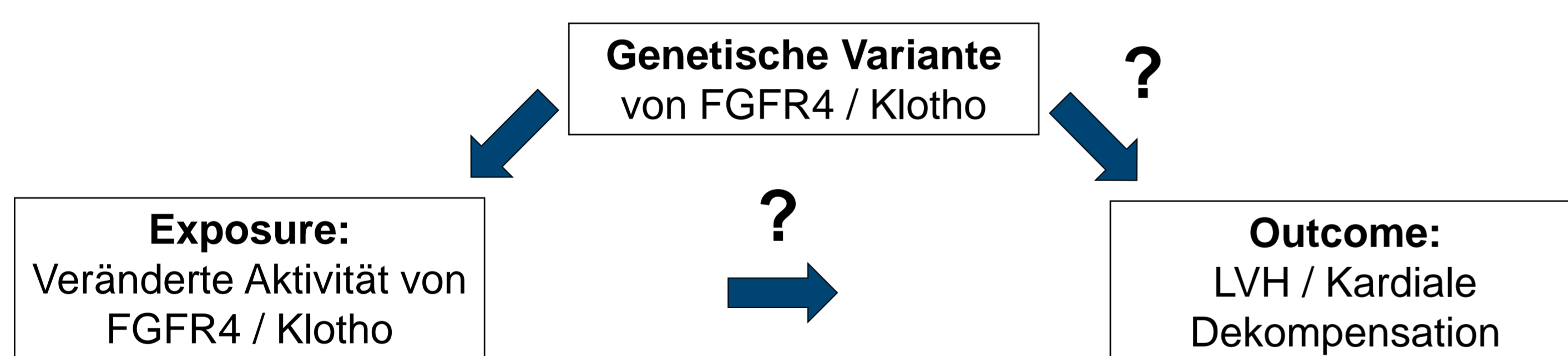
UKS  
Saarland University  
Medical Center

## Einleitung

- Erhöhte Spiegel von Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) prädisponieren zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse bei chronisch nierenkranken Patienten
- Rezente tierexperimentelle Studien suggerieren, dass hohe FGF23-Spiegel über die Aktivierung des FGF-Rezeptors 4 (FGFR4) eine kardiale Hypertrophie direkt induzieren; konkurrierende Studien beobachteten jedoch eine Induktion der Hypertrophie durch verminderte Spiegel des löslichen FGF23-Korezeptors Klotho
- Die klinische Relevanz dieser tierexperimentell gezeigten pathophysiologischen Mechanismen ist bislang nicht geklärt, daher untersuchten wir in der CARE FOR HOME Kohorte die Assoziation genetischer Varianten mit veränderter Expression von FGFR4 und Klotho mit dem Auftreten linksventrikulärer Hypertrophie und kardialer Dekompensationen

## Material und Methoden

- Die CARE FOR HOME Studie rekrutierte seit 2008 bisher insgesamt 544 chronisch nierenkranke Patienten in den GFR-Kategorien G2 bis G4, von 519 Teilnehmern wurde DNA aus Vollblut isoliert
- Mittels Real-Time Qualitative PCR wurden genetische Varianten (Single Nucleotide Polymorphismen, SNPs) von FGFR4 (Gly388Arg) und Klotho (Phe352Val / „Klotho-VS“) genotypisiert
- Echokardiographische Untersuchungen wurden zum Studieneinschluss von einem Untersucher durchgeführt
- Über einen Zeitraum von  $4,2 \pm 2,1$  Jahren wurde bei den Teilnehmern das Auftreten des primären Endpunktes (kardiale Dekompensation) erfasst



## Ergebnisse

### Baseline-Charakteristika für SNP Gly388Arg (FGFR4)

	Gesamt-kohorte	AA (Wildtyp)	AG	GG	p-Wert
N	519	257 (50 %)	207 (40 %)	55 (11 %)	
Alter (Jahre)	65 ± 12	65 ± 12	65 ± 12	64 ± 14	0,853
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	47 ± 16	47 ± 16	46 ± 15	48 ± 18	0,653
Albuminurie (mg/g)	30 [8; 179]	42 [10; 257]	27 [6; 119]	22 [9; 193]	0,161
Syst. Blutdr. (mmHg)	152 ± 24	153 ± 24	151 ± 25	151 ± 19	0,697
Diast. Blutdr. (mmHg)	86 ± 13	86 ± 13	86 ± 13	82 ± 13	0,108
Pro BNP (ng/l)	201 [85; 524]	185 [83; 502]	194 [88; 529]	258 [102; 865]	0,335
Troponin T (ng/l)	18 ± 31	18 ± 17	18 ± 46	17 ± 15	0,960
FGF23 (rU/ml)	99 [64; 154]	103 [68; 168]	91 [58; 147]	110 [58; 153]	0,034

### Baseline-Charakteristika für SNP Klotho-VS

	Gesamt-kohorte	FF (Wildtyp)	FV	VV	p-Wert
N	519	376 (72 %)	128 (25 %)	15 (3 %)	
Alter (Jahre)	65 ± 12	65 ± 13	66 ± 11	63 ± 12	0,275
eGFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	47 ± 16	47 ± 16	45 ± 16	45 ± 16	0,345
Albuminurie (g/d)	30 [8; 179]	32 [8; 183]	25 [7; 188]	45 [7; 163]	0,947
Syst. Blutdr. (mmHg)	152 ± 24	152 ± 24	151 ± 23	156 ± 32	0,802
Diast. Blutdr. (mmHg)	86 ± 13	86 ± 13	84 ± 13	92 ± 18	0,047
Pro BNP (ng/l)	201 [85; 524]	193 [84; 525]	209 [97; 611]	140 [54; 376]	0,498
Troponin T (ng/l)	18 ± 31	18 ± 36	18 ± 15	19 ± 15	0,987
FGF23 (rU/ml)	99 [64; 154]	99 [62; 156]	106 [68; 159]	79 [55; 118]	0,252

## Ergebnisse

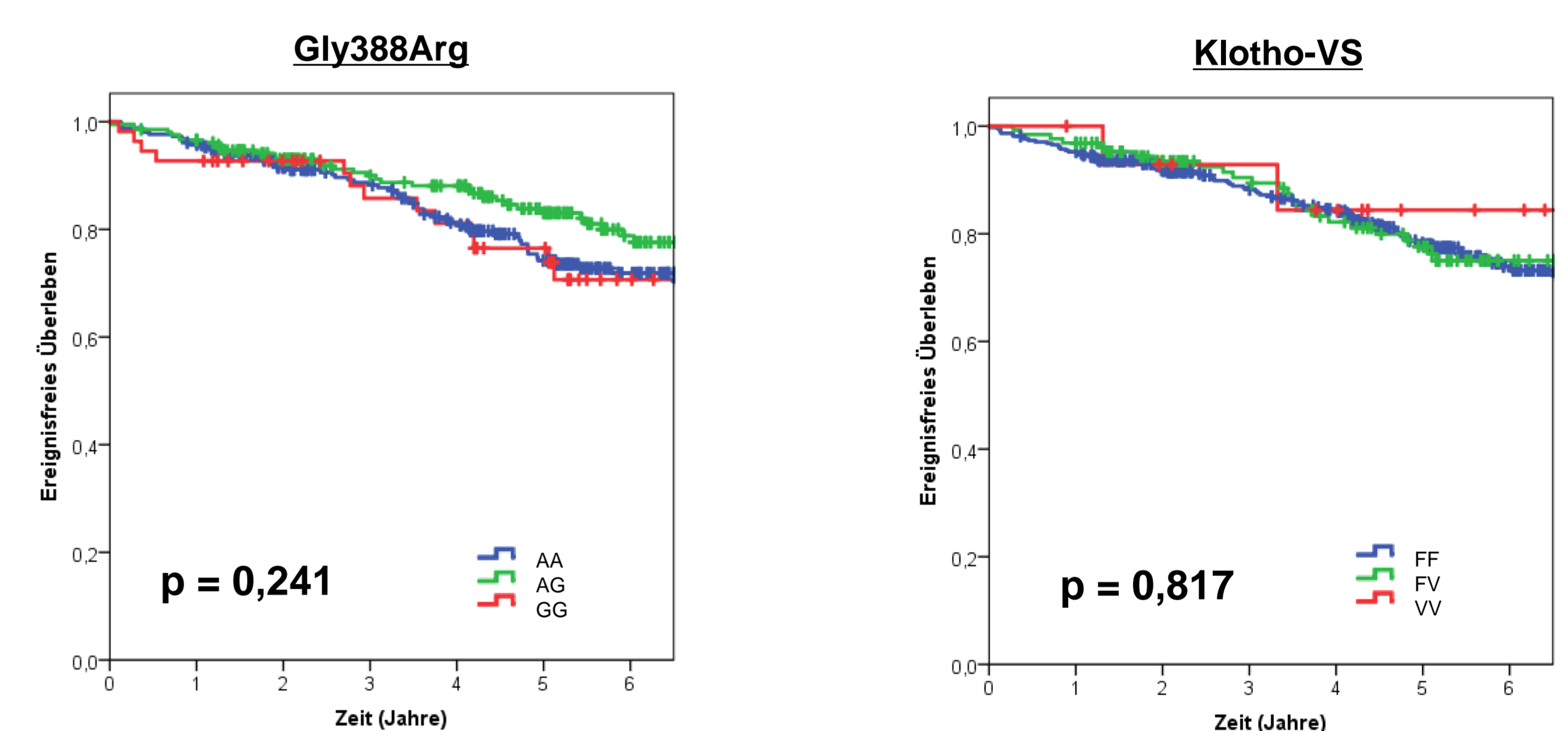
### Echokardiographische Parameter für SNP Gly388Arg (FGFR4)

	Gesamt-kohorte	AA (Wildtyp)	AG	GG	p-Wert
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	91,8 ± 27,0	91,7 ± 28,5	91,4 ± 24,7	93,9 ± 28,7	0,861
FS (%)	39,1 ± 8,3	39,6 ± 8,3	39,3 ± 7,9	35,7 ± 8,8	0,022
E max (cm/s)	83,9 ± 27,0	84,6 ± 28,5	81,9 ± 24,4	88,6 ± 29,1	0,285
A max (cm/s)	84,9 ± 24,6	85,9 ± 25,0	85,0 ± 24,2	79,5 ± 23,6	0,295
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	37,6 ± 12,7	37,5 ± 12,6	37,9 ± 12,9	37,5 ± 13,0	0,945
E / e'	8,8 ± 3,3	8,8 ± 3,1	8,8 ± 3,3	9,0 ± 3,8	0,881
e' (cm/s)	10,0 ± 2,7	9,9 ± 2,6	9,9 ± 2,8	10,5 ± 3,1	0,408

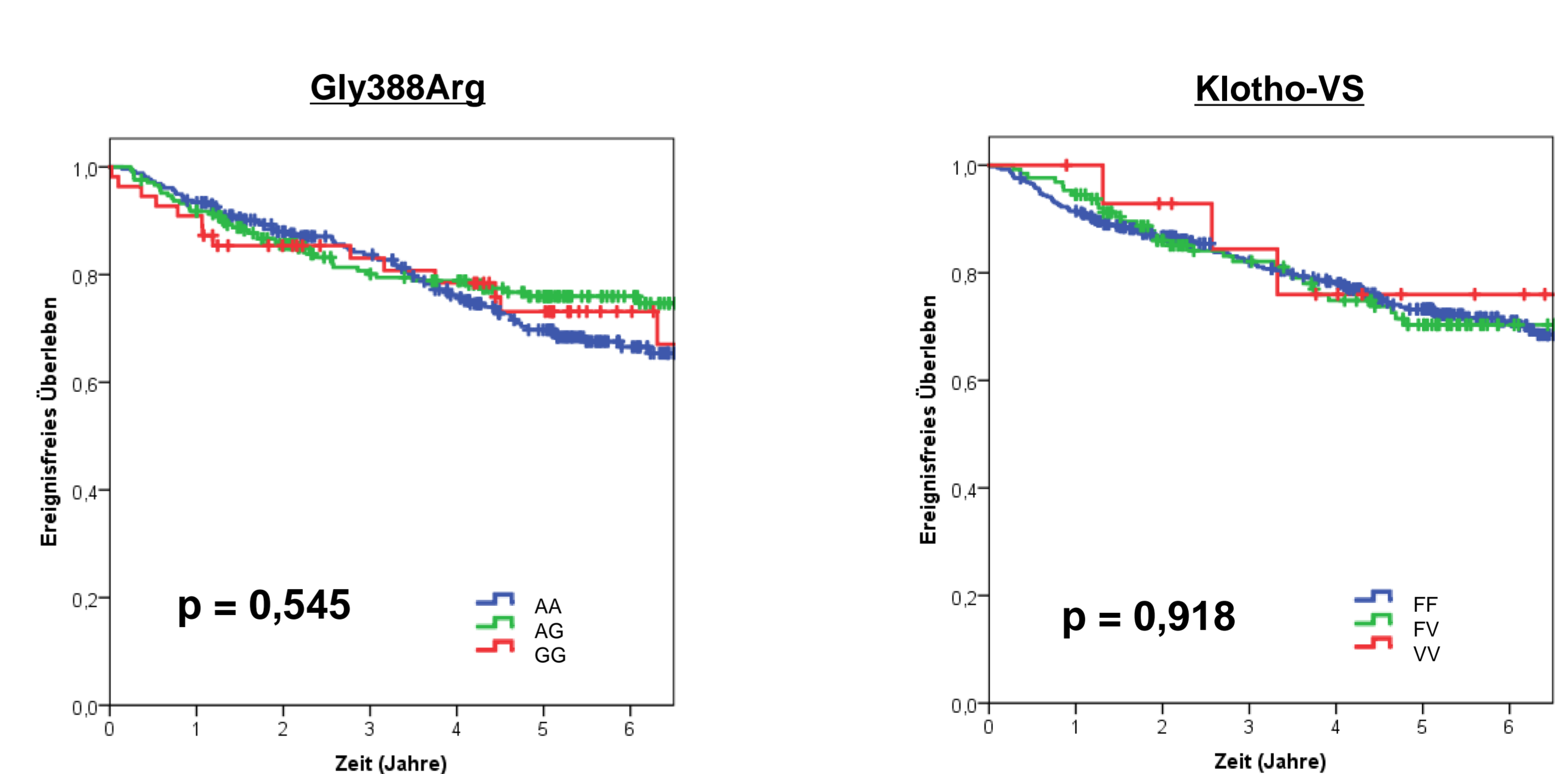
### Echokardiographische Parameter für SNP Klotho-VS

	Gesamt-kohorte	FF (Wildtyp)	FV	VV	p-Wert
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	91,8 ± 27,0	91,1 ± 25,4	92,8 ± 28,2	100,9 ± 48,0	0,379
FS (%)	39,1 ± 8,3	39,1 ± 8,3	38,9 ± 8,0	40,3 ± 9,3	0,867
E max (cm/s)	83,9 ± 27,0	83,9 ± 28,4	85,1 ± 23,3	74,8 ± 13,7	0,450
A max (cm/s)	84,9 ± 24,6	84,8 ± 24,1	84,8 ± 24,5	86,5 ± 36,4	0,973
LAVI (ml/m <sup>2</sup> )	37,6 ± 12,7	37,4 ± 13,0	38,4 ± 12,0	37,5 ± 12,2	0,790
E / e'	8,8 ± 3,3	8,9 ± 3,5	8,7 ± 2,8	8,0 ± 2,4	0,618
e' (cm/s)	10,0 ± 2,7	9,9 ± 2,9	10,3 ± 2,4	9,5 ± 2,2	0,441

### Univariate Analyse in Hinblick auf Kardiale Dekompensationen



### Univariate Analyse in Hinblick auf Kardiovaskuläre Ereignisse



## Diskussion

- Genetische Varianten von FGFR4 und Klotho sind bei chronisch nierenkranken Patienten weder mit echokardiographischen Parametern einer linksventrikulären Hypertrophie noch mit dem Auftreten einer kardialen Dekompensation assoziiert
- Weitere Studien an größeren Patientenpopulationen sind erforderlich, bevor rezente tierexperimentelle Ergebnisse in die klinische Nephrologie in Form von medikamentösen Therapien übersetzt werden können

Kontakt: asellier@gmx.de