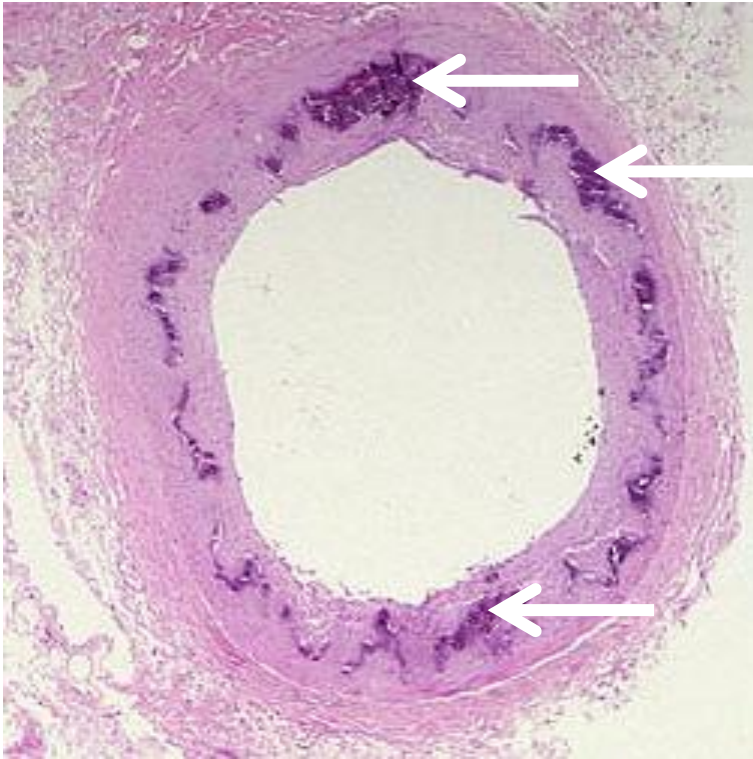


Cardiovasculaire effecten van verstoord mineraal metabolisme bij chronische nierschade

dr. M.H. de Borst, internist-nefroloog io
UMC Groningen

Verstoorde mineraalhuishouding

-> cardiovasculaire ziekte



Drie componenten CKD-MBD:

- Afwijkende bot-mineraal biochemie
- Botziekte
- Verkalking buiten het skelet

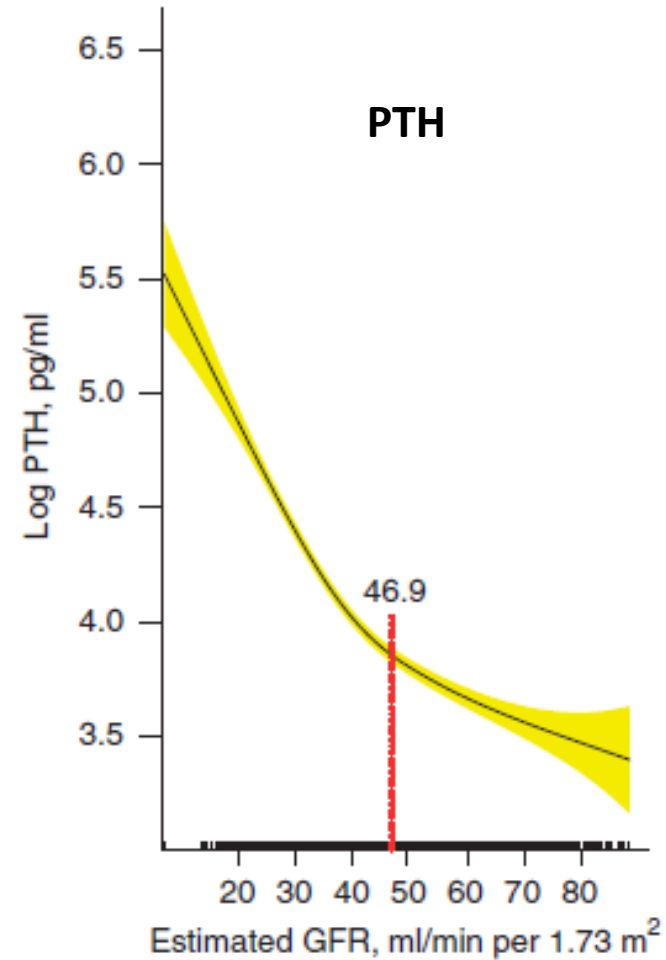
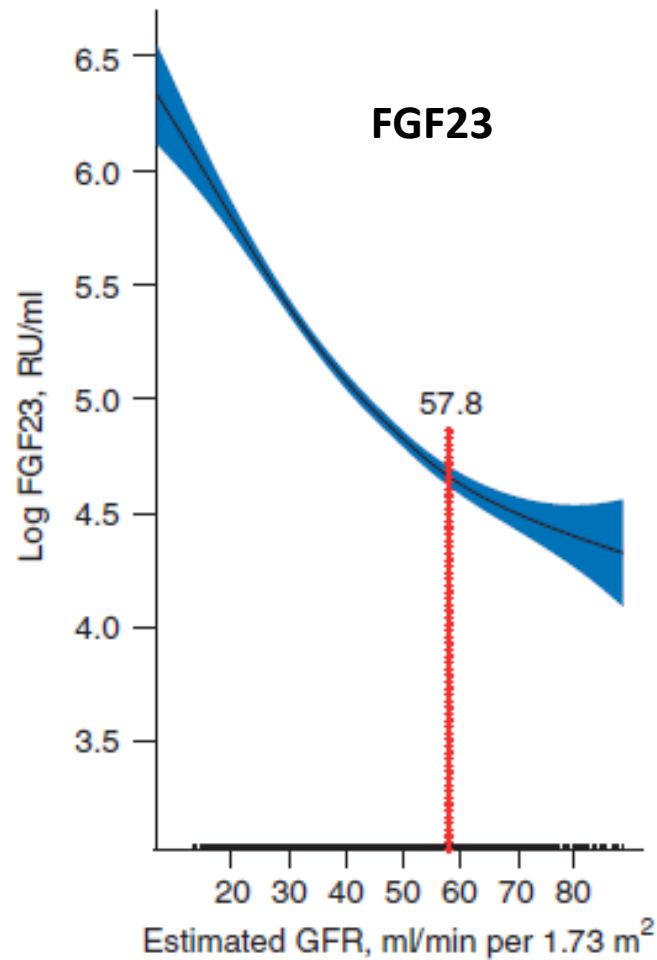
Drie factoren spelen een belangrijke rol in CKD-MBD:

- Fibroblast growth factor 23
- Klotho
- Vitamine D

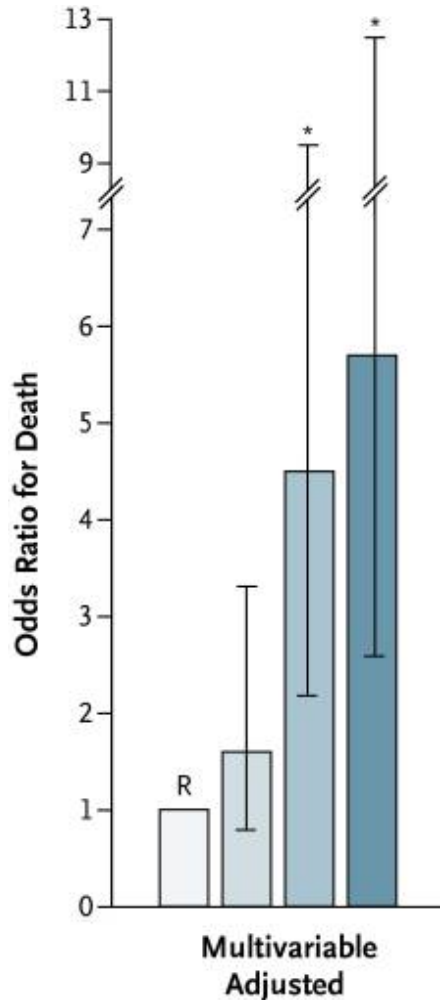
Fibroblast growth factor 23

- Fosfaturisch hormoon, reguleert renale fosfaat terugresorptie via NaPi-IIa/IIc kanalen in de proximale tubulus
- Geproduceerd in bot
- “Off-target” effects op het hart
- Bij CKD geleidelijk (sterk) verhoogd FGF23 (resistentie?)

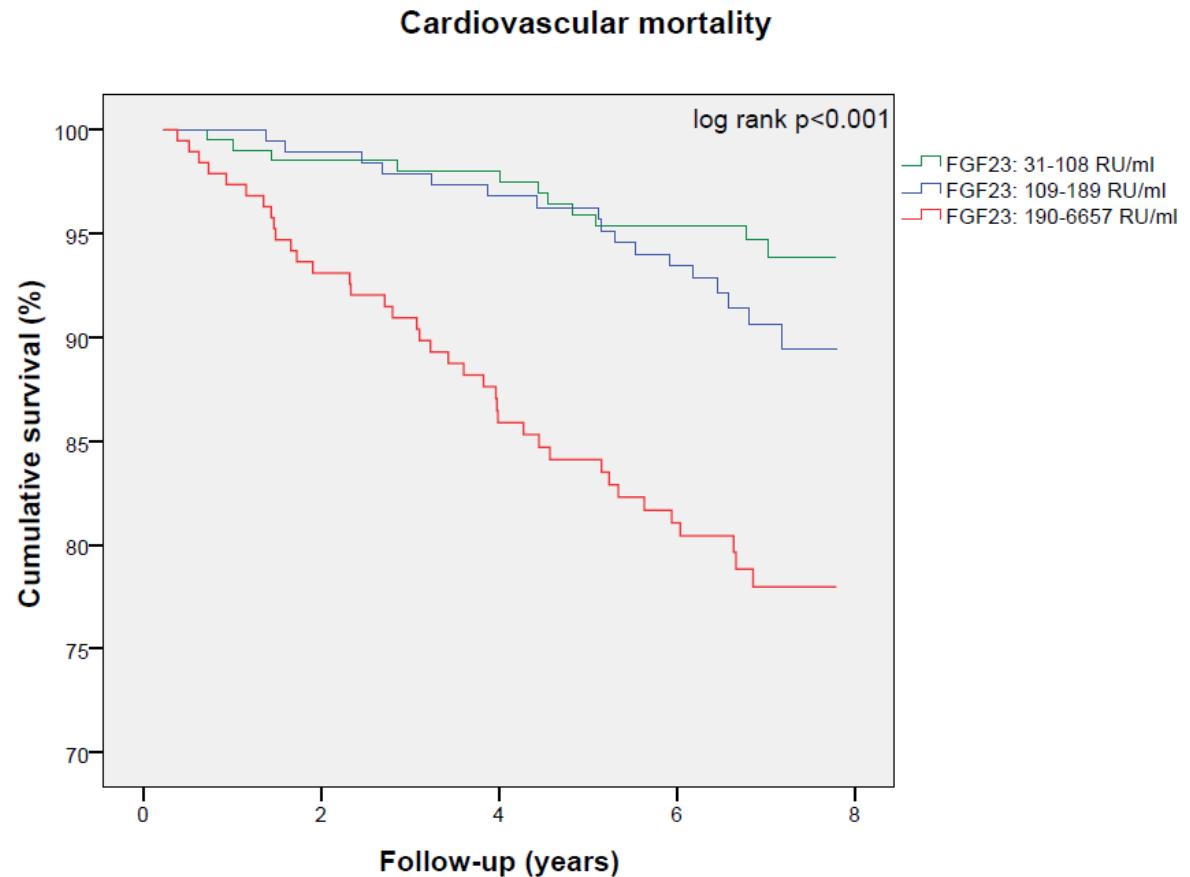
Fibroblast growth factor 23 en eGFR



Fibroblast growth factor 23 en risico op all-cause / CV mortaliteit

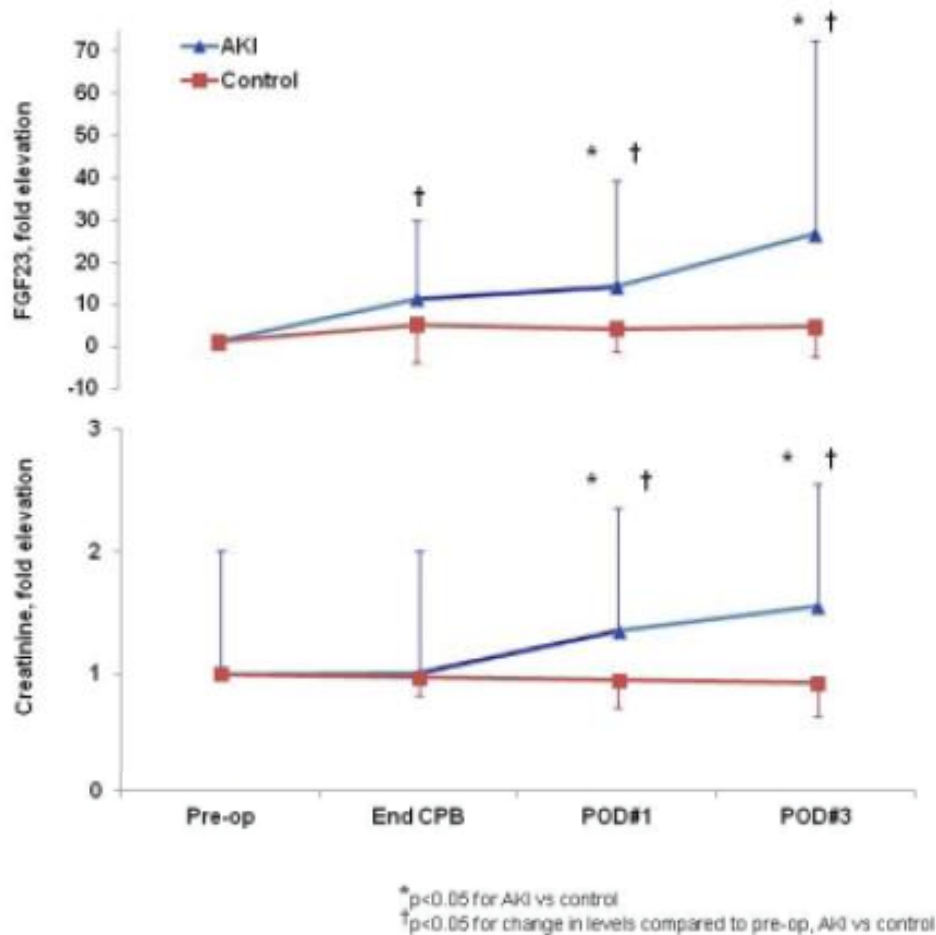


Quartile 1	Reference
Quartile 2	1.6 (0.8–3.3)
Quartile 3	4.5 (2.2–9.4)
Quartile 4	5.7 (2.6–12.6)



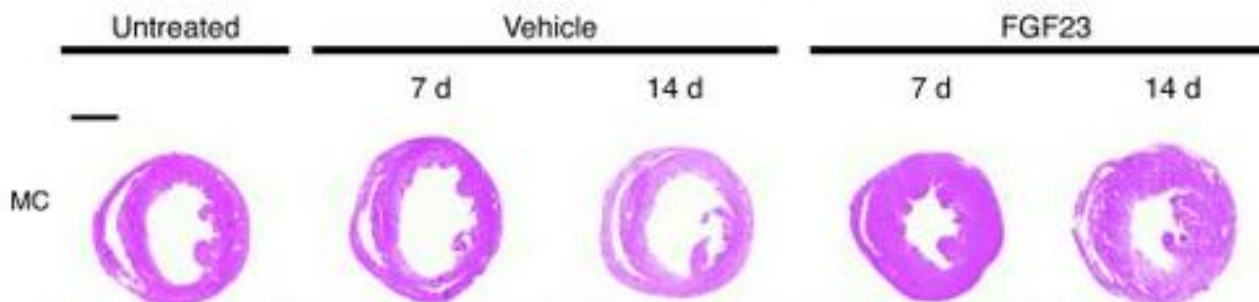
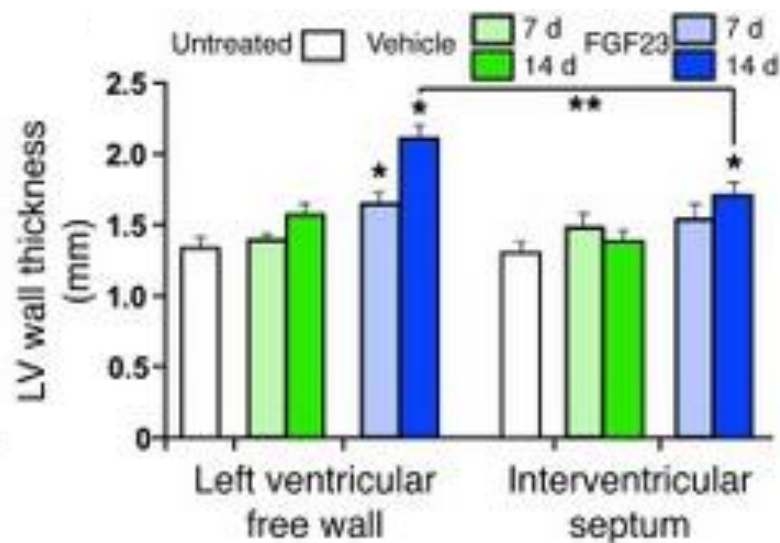
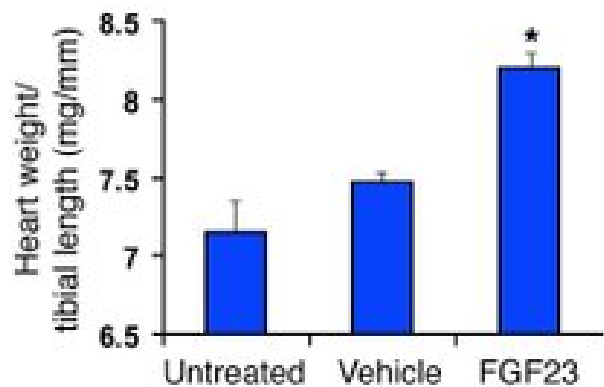
Gutierrez OM et al N Engl J Med 2008
Baia LC et al Clin J Am Soc Nephrol 2013

FGF23 en acute nierinsufficiëntie



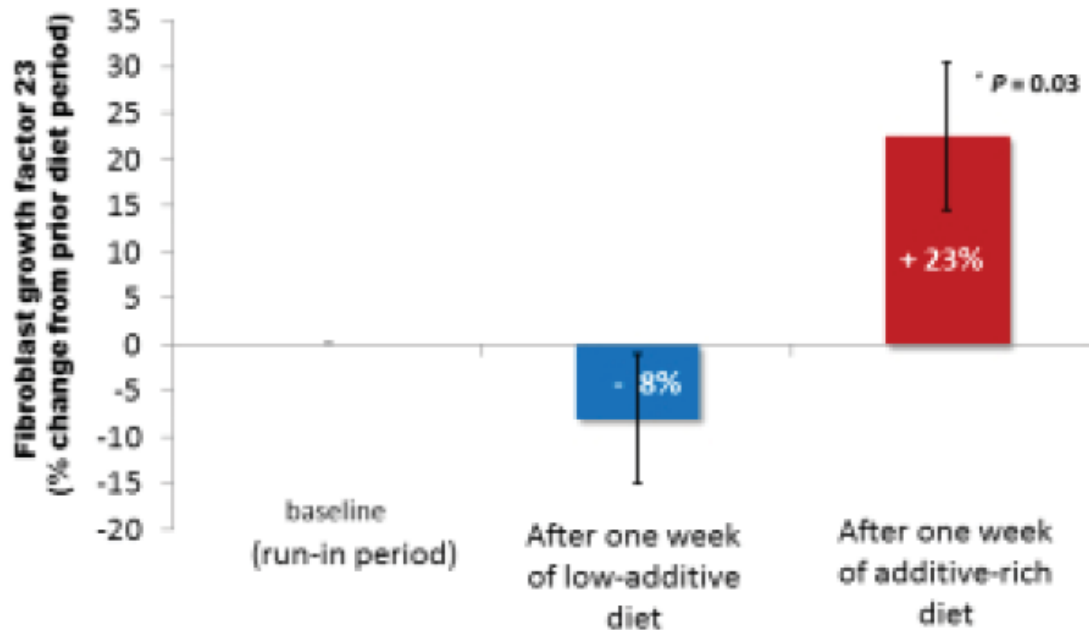
- Case control studie: 50 AKI vs 50 controle na hartchirurgie
- Gematcht op (pre-OK) eGFR en leeftijd
- Sterke stijging FGF23 bij AKI (vroeger en meer uitgesproken dan kreatinine)
- Hoger FGF23 geassocieerd met hoger risico op mortaliteit/RRT (OR 1.82 (95% CI 1.10-3.00), p=0.02)
- Associatie was onafhankelijk van eGFR

FGF23: oorzaak LVH?



FGF23: effect van additiva in voeding

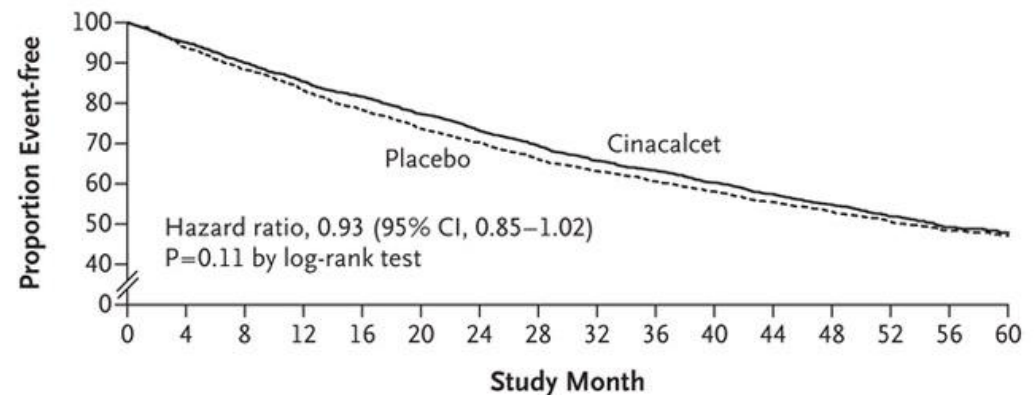
- 10 gezonde vrijwilligers, 19-45 jaar, BMI <30
- Gestandaardiseerde dieten:
 - Week 1: maaltijd met ~2000 kcal, 900 mg fosfaat (Pi) per dag, zonder fosfaat-bevattende additiva
 - Week 2: maaltijd met precies dezelfde bestanddelen, maar dan met fosfaat-bevattende additiva



Cinacalcet en FGF23: EVOLVE

- Hemodialyse patienten (n=3883) met matig tot ernstige SHPT, cinacalcet vs placebo
- Follow-up 64 maanden
- Primaire eindpunt: mortaliteit of CV event

A Primary Composite End Point



No. at Risk

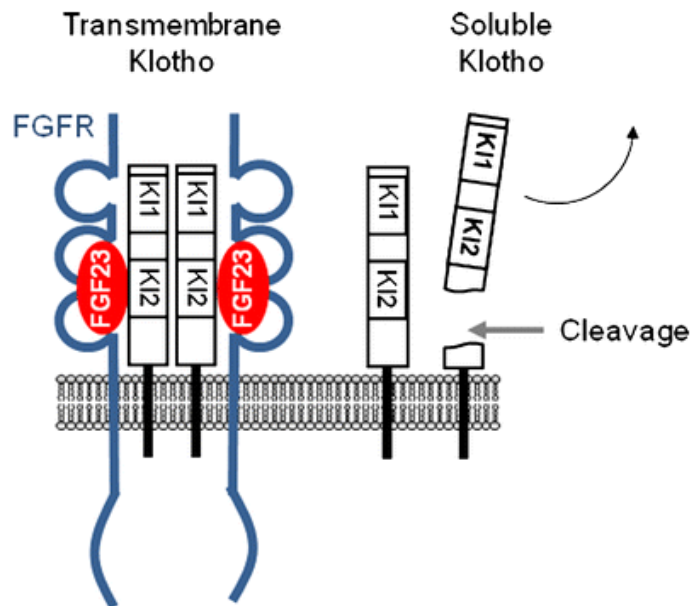
Placebo	1935	1804	1693	1579	1476	1384	1312	1224	1160	1109	1053	996	940	650	404	114
Cinacalcet	1948	1842	1739	1638	1556	1472	1384	1303	1230	1177	1115	1051	989	679	399	113

Cinacalcet en FGF23: EVOLVE

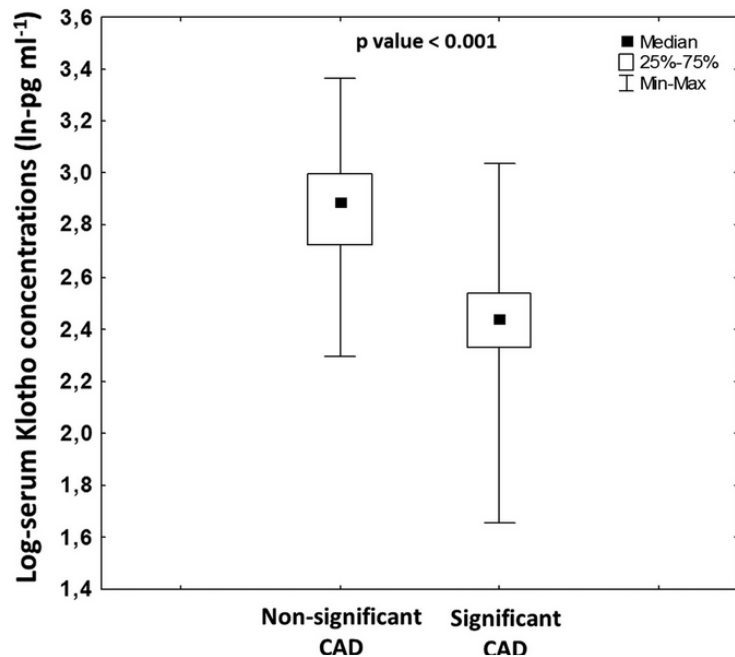
- Substudie EVOLVE, n=100 per arm (random selectie)
 - iFGF23 gemeten voor start studie en op 20 weken
 - Cinacalcet: daling FGF23: $-25 \pm 76\%$
 - Placebo: stijging FGF23: $+31 \pm 120\%$
- | $P_{\text{verschil}} < 0.001$
- Deze verandering was geassocieerd met veranderingen in serum calcium ($r=0.34$, $p < 0.001$) en fosfaat ($r=0.33$, $p < 0.001$)

Klotho

- Co-receptor van FGF23, nodig voor signaling
- Anti-aging factor, verlies van expressie bij CKD
- Membrane-bound vs circulating klotho ('geknipt')



Circulerend klotho en CVD



Nog weinig studies gepubliceerd
Tegenstrijdige resultaten
Problematische assay (α -Klotho)

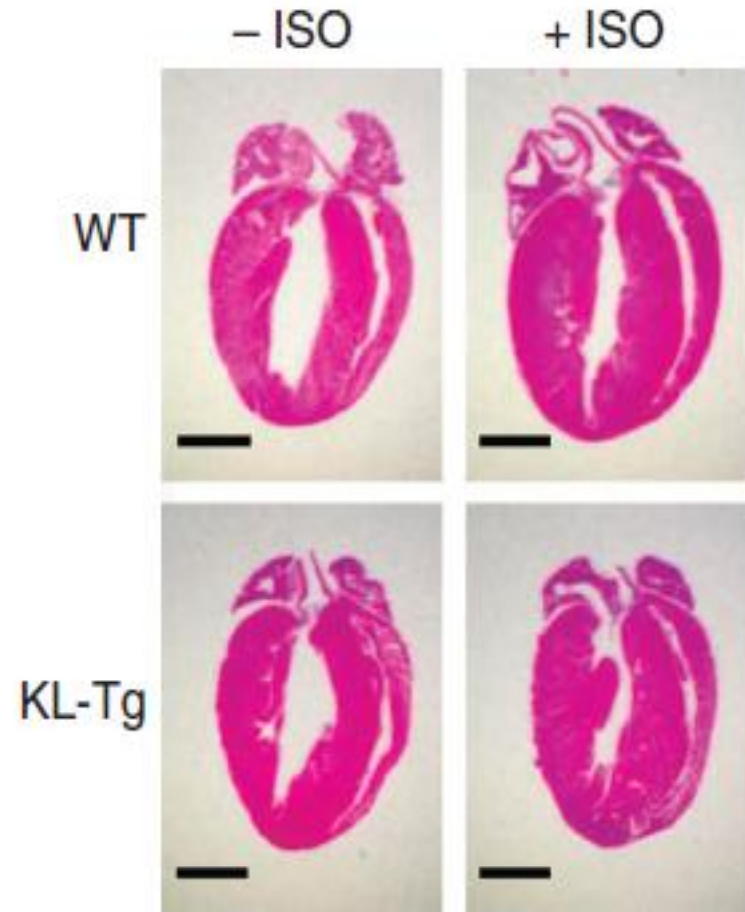
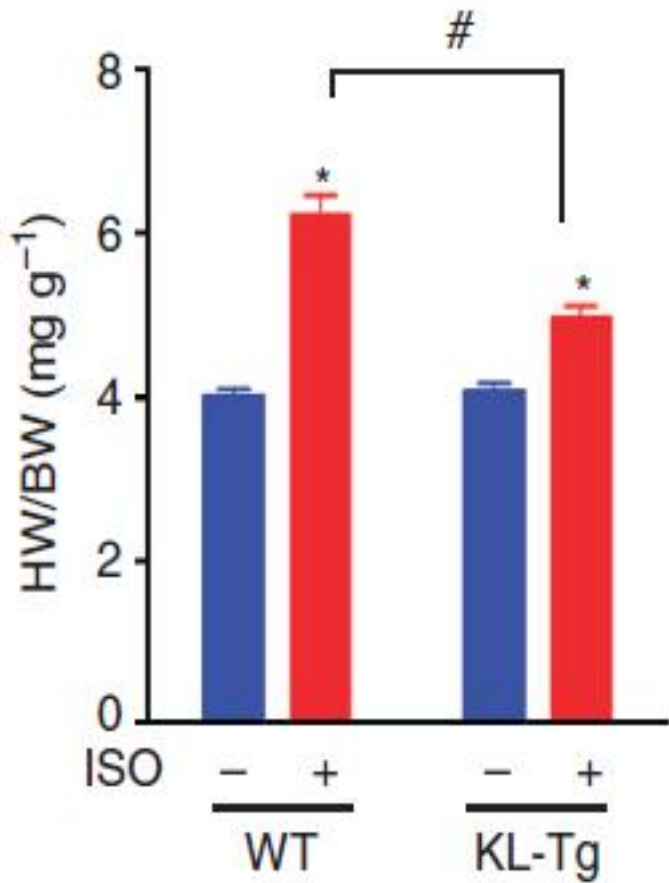
Klotho niet geassocieerd met aortaklepverkalking in CKD (FGF23 wel)

Klotho niet geassocieerd met diastolische dysfunctie (FGF23 wel)

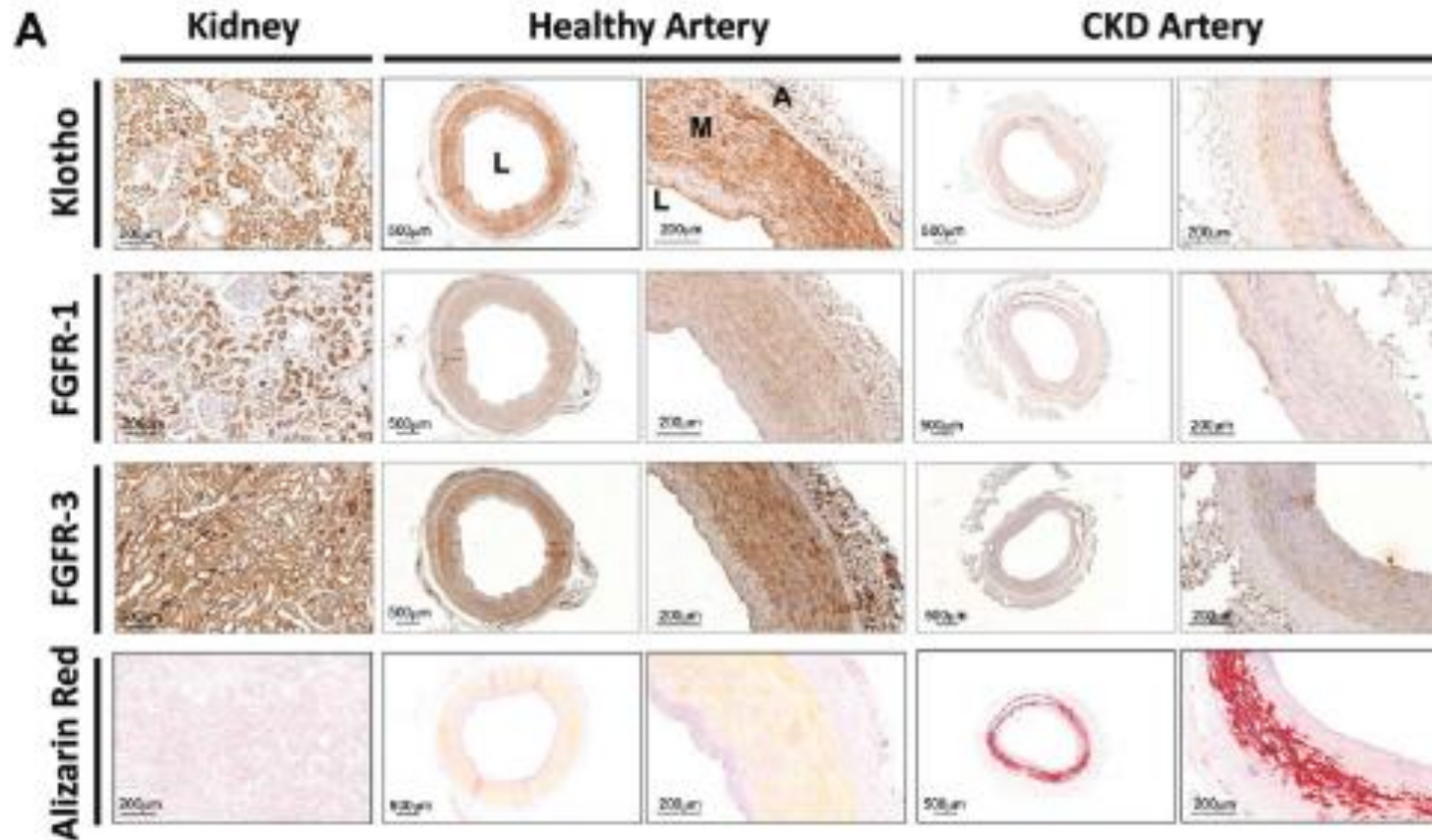
Klotho wel geassocieerd met aorta calcificaties in CKD

Klotho wel geassocieerd met LV functie en coronairlijden in CKD

Klotho: beschermt tegen CVD?

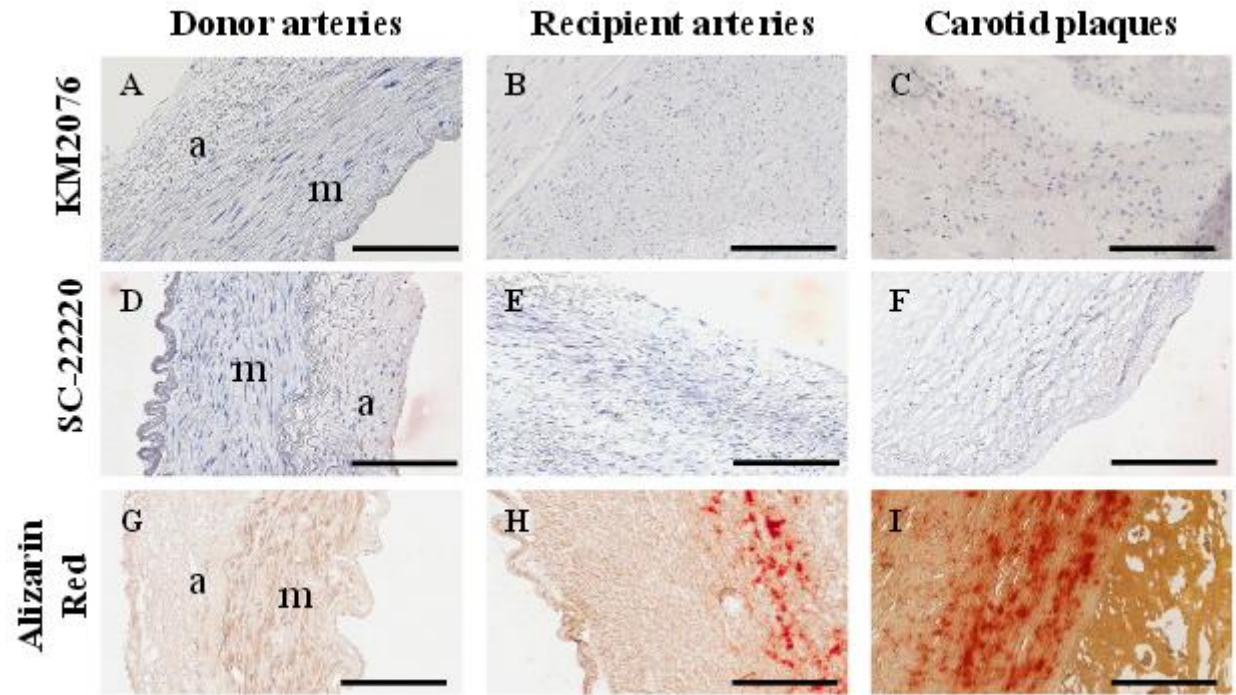
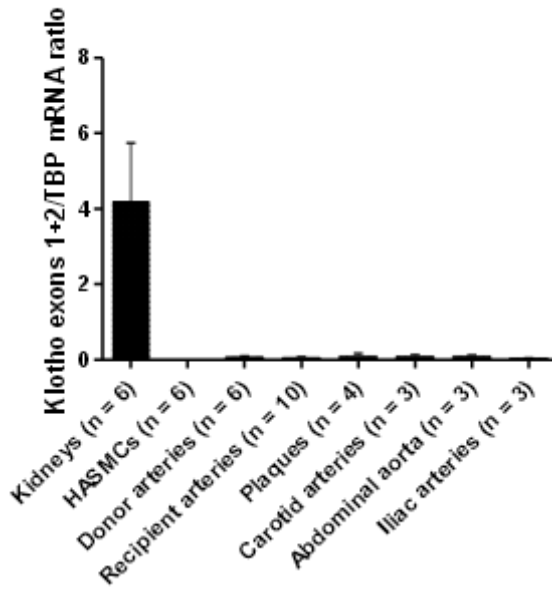


Klotho: aanwezig in de vaatwand?



* A – adventitia, M – media, L – lumen

ASN 2013: Klotho aanwezig in de vaatwand???



Klotho en hypertensie: rol voor aldosteron

- Proefdierstudie met als doel te onderzoeken of klotho^{+/-} muizen hypertensie ontwikkelen
 - Bleek inderdaad het geval, tevens verhoogde aldosteron levels
 - Behandeling met eplerenone verlaagde de bloeddruk tot uitgangsniveau
- > meer plaats voor aldosteron antagonisten bij hypertensie in CKD?

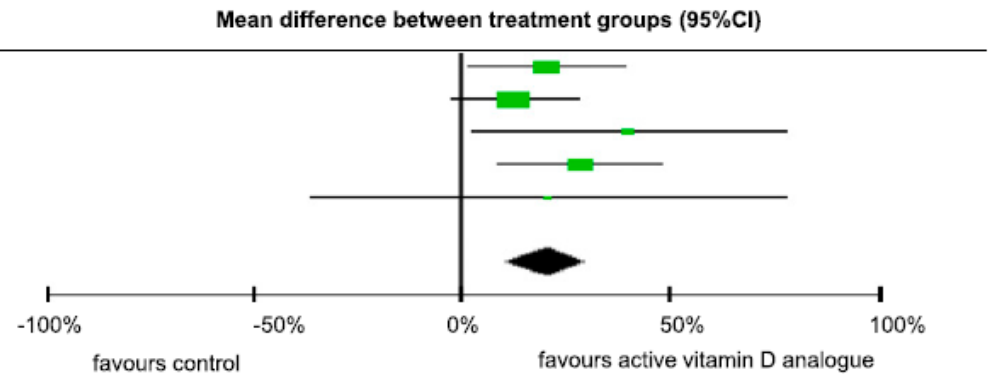
Vitamine D

- Reguleert calcium/fosfaat huishouding
- Centrale rol in botfysiologie
- Vitamine D deficiëntie ook geassocieerd met snellere progressie CKD, maar ook met proteinurie
- Rol vitamine D deficiëntie hart- en vaatziekten?

Vitamine D en proteinurie

	Mean (95% CI) UP change (%)	
	control	vitamin D
Fishbane et al (2009)	+3 (-4 to +10)	-18 (-1 to -35)
De Zeeuw et al (2010)	-3 (-16 to +13)	-16 (-24 to -9)
Liu et al (2012)	+21 (-9 to +52)	-19 (-42 to +4)
Krairittichai (2012)	+10 (-3 to +23)	-19 (-33 to -5)
Thadhani et al (2012)	+12 (-30 to +54)	-9 (-51 to +33)
Overall	+6 (0 to +12)	-16 (-13 to -18)

Test for heterogeneity: $I^2=0\%$, $Q=2.64$, $P=0.62$
Overall effect: $P<0.0001$



Vitamine D en LVH

Measures	24 Weeks			48 Weeks			Overall P Value ^c
	Paricalcitol (n = 104)	Placebo (n = 98)	P Value ^b	Paricalcitol (n = 88)	Placebo (n = 91)	P Value ^b	
Left ventricular mass index, g/m ^{2.7}	0.27 (-0.15 to 0.68)	-0.15 (-0.57 to 0.27)	.05	0.34 (-0.14 to 0.83)	-0.07 (-0.55 to 0.42)	.15	.06

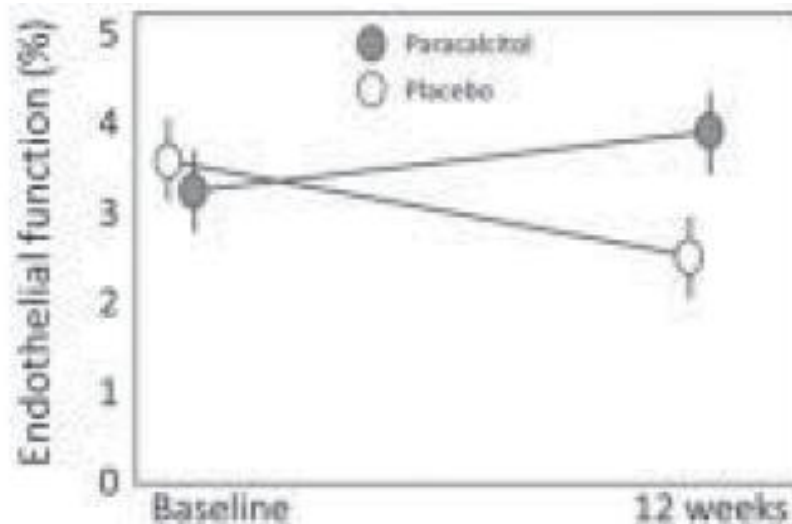
Reason for Hospitalization	Follow-up, Event Rate		
	No. of Participants/ Cardiovascular Events	No. of Person- Years	per 100 Person- Years
Placebo group	7/8	91.0	8.8
Paricalcitol group	1/1	94.3	1.1
P value	.03		.04

Vitamin D en endotheeldysfunctie: de PENNY trial

- Dubbel-blinde RCT: paricalcitol (2 ug/d) vs placebo
- Duur: 12 weken
- Populatie: 88 patienten CKD stadium 3-4
- Primair eindpunt: forearm blood flow (FBF) respons op:
 - ischemie (endotheel-afhankelijke vasodilatatie)
 - nitroglycerine (endotheel-onafhankelijke vasodilatatie)

PENNY trial: resultaten

- Significante daling PTH
- Geen effect op bloeddruk/pols
- Paricalcitol leidde tot verbetering endotheel-afhankelijke vasodilatatie (geen effect op endotheel-onafhankelijke vasodilatatie):



Take home messages:

- Klotho
 - Circulerende vorm is moeilijk te meten, daardoor weinig (en tegengestelde) studies
 - Klotho lijkt wel een rol te spelen in het ontstaan van hypertensie en LVH, in elk geval ten dele via aldosteron -> (recombinant) klotho als behandeling?
- Vitamine D
 - Suppletie reduceert proteinurie en endotheeldysfunctie in CKD
 - > Tijd voor een (goed gepowerde) RCT op CV eindpunten?

Take home messages:

- FGF23
 - Vroege marker voor acute nierinsufficiëntie
 - Hoger FGF23 = slechtere prognose (onafhankelijk van eGFR)
 - Nieuwe interventies om FGF23 te verlagen:
 - Beperking anorganisch fosfaat (“kant-en-klaar”)
 - Cinacalcet
- > Klinische implicaties vooralsnog onzeker

