

Aggiornamento diagnostico

# Test IDEXX FGF-23

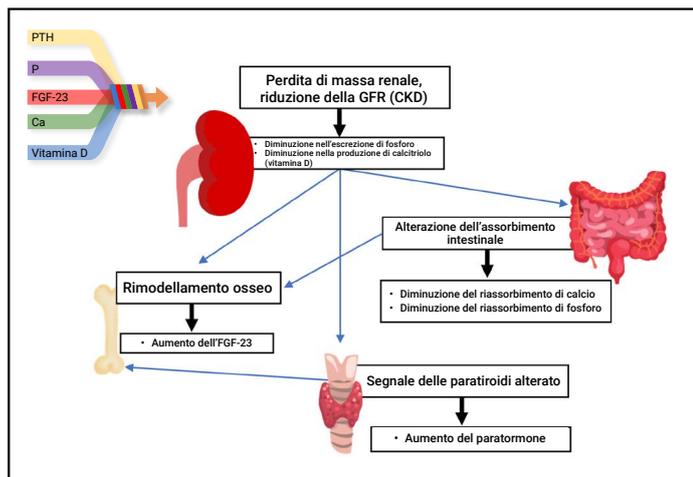
FGF-23 è un biomarker per la gestione renale. Nei gatti con CKD allo stadio iniziale (CKD in stadio IRIS\* 1 e 2), il test IDEXX FGF-23 permette di assumere un approccio basato su risultati di laboratorio certi per raccomandare la terapia per la riduzione del fosfato.

## Contesto

La malattia renale cronica (CKD) colpisce una percentuale sempre maggiore di gatti con l'avanzare dell'età, manifestandosi nello 0,1% dei gatti di età inferiore ai 9 anni e nel 30-40% dei gatti al di sopra dei 10 anni, arrivando fino all'80% nei gatti di età superiore ai 15 anni.<sup>1-3</sup> La CKD provoca un livello significativo di morbilità e mortalità tra i gatti più anziani.<sup>4</sup> I reni svolgono un ruolo essenziale per l'omeostasi del fosfato. Con l'evolversi della CKD e la conseguente riduzione della velocità di filtrazione glomerulare (GFR), la concentrazione di fosforo aumenta, portando a uno squilibrio nell'omeostasi del calcio e del fosfato.<sup>5</sup> Questo disturbo è chiamato malattia renale cronica-malattia ossea metabolica (CKD-MBD; detta anche disordine sistemico del metabolismo minerale e osseo) e descrive una sindrome complessa che coinvolge il fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF-23), paratormone (PTH), 1,25-diidrossivitamina D<sub>3</sub> (1,25 vitamina D<sub>3</sub>, calcitriolo), calcio e fosforo (figura 1).<sup>6</sup> Nella maggior parte dei pazienti, la CKD-MBD provoca livelli cronicamente elevati di FGF-23. Prove cliniche evidenti, sia nella letteratura umana che in quella veterinaria, dimostrano come, spesso, l'FGF-23 sia in grado di identificare un'alterazione minerale e un sovraccarico di fosforo (CKD-MBD) più precocemente rispetto al fosforo sierico totale e rappresenti uno strumento prezioso nella gestione della CKD nei gatti.<sup>7-10</sup>

È stato dimostrato che, nell'uomo e nel gatto, l'FGF-23 aumenta in funzione della gravità della CKD.<sup>9-11</sup> Tuttavia, l'FGF-23 non precede sempre aumenti persistenti dei biomarker renali (SDMA, creatinina, BUN).

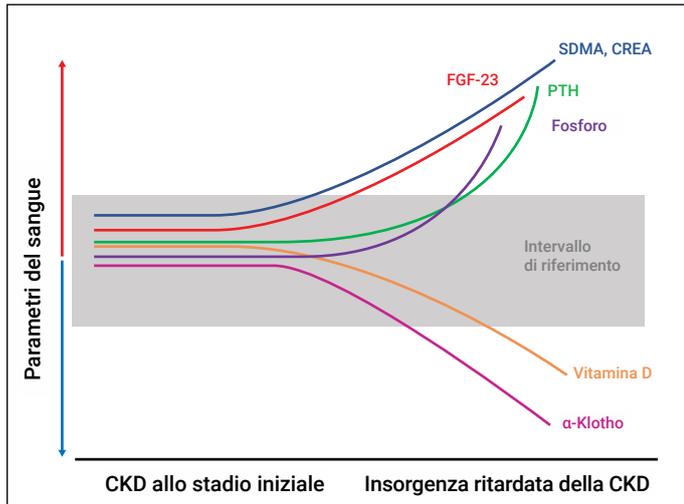
L'FGF-23 non è destinato a essere utilizzato come strumento di base per la diagnosi nei gatti con CKD, ma piuttosto come utile indicatore della necessità di un intervento terapeutico e, potenzialmente, nella prognosi.<sup>10,12,13</sup> È probabile che la variabilità dei livelli di FGF-23 nei gatti con CKD allo stadio iniziale sia dovuta a una combinazione di elementi, tra cui l'eziologia della CKD e la complessità della MBD che va oltre il metabolismo del fosfato. Quest'ultimo si è dimostrato estremamente importante nei gatti con CKD a tutti gli stadi. È stato dimostrato che, se prescritte in modo sistematico e introdotte a uno stadio iniziale della CKD nei gatti, le diete per il trattamento di patologie renali migliorano la qualità della vita e ne accrescono la durata.<sup>3,4,14</sup> I veterinari si trovano al centro di un ampio dibattito su tempistiche di introduzione della dieta, natura della composizione delle diete e inclusione o riduzione di ingredienti per i gatti con diagnosi di CKD. Sono necessarie ulteriori ricerche per definire meglio i pro e i contro specifici delle diete terapeutiche renali.<sup>8,21,29</sup> L'FGF-23 offre un po' di chiarezza segnalando la CKD-MBD e il potenziale sovraccarico di fosfato nella CKD allo stadio iniziale.<sup>15</sup> Un aumento dell'FGF-23 in seguito alla diagnosi di CKD giustifica il ricorso a una terapia di riduzione del fosfato, fra le quali la più accessibile è una dieta ad apporto limitato di fosfato. La concentrazione plasmatica dell'FGF-23 è stata correlata alla prognosi nei pazienti umani affetti da CKD e le ricerche della letteratura veterinaria suggeriscono che un livello iniziale di FGF-23 più elevato può essere un indicatore prognostico negativo per i gatti con CKD.<sup>8,16</sup> È probabile che l'FGF-23 fornirà informazioni diagnostiche simili sulla gestione renale nei cani, ma sono necessarie ulteriori ricerche per confermarlo.<sup>17-19</sup>



**Figura 1.** Diagramma semplificato della fisiologia dell'FGF-23 nella CKD. La perdita di GFR porta a una riduzione nell'escrezione di fosforo, nell'espressione di  $\alpha$ -Klotho e nella produzione di calcitriolo, con conseguente rimodellamento osseo e aumento dell'FGF-23 circolante. Questi squilibri minerali, in particolare di calcio e fosforo, alterano il metabolismo intestinale e il riassorbimento, favorendo maggiormente l'insorgere della malattia ossea metabolica. L'effetto è, direttamente correlato alla riduzione di calcio, provocando quindi un aumento secondario del PTH, con conseguente iperparatiroidismo renale secondario.

## Biologia dell'FGF-23

L'FGF-23 appartiene alla classe delle fosfatonine ed è probabilmente l'elemento più importante nel controllo del metabolismo del fosfato. Prodotto principalmente da osteociti e osteoblasti e regolato dall'espressione di  $\alpha$ -Klotho a livello renale, l'FGF-23 aumenta progressivamente con la perdita di GFR e prima dei livelli sierici o plasmatici di fosforo totale.<sup>23</sup> La relazione tra FGF-23 e marker indiretti, come SDMA e creatinina (CREA), è meno chiara. È probabile che la CKD-MBD sia correlata all'eziologia della CKD, alle comorbidità e alle terapie attuate, e l'insorgenza varia da gatto a gatto (figura 2). Quando, in seguito alla diminuzione della GFR, i livelli di fosforo si alzano, l'FGF-23 aumenta per mantenere l'equilibrio del fosforo. Con il suo co-recettore  $\alpha$ -Klotho, l'FGF-23 riduce il fosforo e il calcitriolo in tre modi: (1) sottoregolando i co-trasportatori sodio-fosforo, (2) inibendo l'attività della 1 $\alpha$ -idrossilasi renale e, infine, (3) aumentando l'attività della 24-idrossilasi.<sup>24-26</sup> A uno stadio iniziale della CKD nell'uomo, l'FGF-23 favorisce una riduzione del PTH (figura 2), mentre in caso di malattia a uno stadio avanzato, l'FGF-23 sembra contribuire all'iperparatiroidismo renale secondario (aumento del PTH) provocato dalla diminuzione dei livelli di calcitriolo e, forse, da altri meccanismi ancora sconosciuti.<sup>27,28</sup> Lo stesso modello sembra si possa riscontrare negli studi sui gatti.<sup>7,9</sup>



**Figura 2.** Diagramma della relazione tra l'FGF-23 e altri importanti biomarker e ormoni nella CKD nei gatti.

## Utilità clinica

L'FGF-23 dovrebbe essere misurato nei gatti ai quali è stata diagnosticata la CKD, o con valori fortemente indicativi di tale patologia, e che si trovano in uno stadio IRIS iniziale (1 e 2) (figura 2).<sup>20</sup> L'FGF-23 è particolarmente utile per delineare quali gatti con CKD in stadio IRIS 1 e 2 potranno potenzialmente beneficiare di una terapia per la riduzione del fosfato, come la dieta.<sup>15</sup> In caso di malattia renale a uno stadio avanzato, l'FGF-23 potrebbe non dimostrarsi così utile come uno strumento di gestione renale in quanto si raccomanda sempre una variazione della dieta, a meno che ciò non sia controindicato a causa di altre comorbidità. Inoltre, in questo stadio della malattia, è probabile che i livelli di FGF-23 siano marcatamente elevati.<sup>9</sup>

L'FGF-23 è l'unico marker, disponibile a livello globale, in grado spesso di identificare un sovraccarico di fosfato (CKD-MBD) più precocemente rispetto al fosforo sierico totale nei gatti con CKD allo stadio iniziale. Conoscere il livello di FGF-23 di un gatto permette di assumere un approccio basato su dati di laboratorio certi per dare risposta a diverse domande di veterinari e clienti: quando si dovrebbe introdurre la dieta? Questa variazione nella dieta dovrà durare per tutta la vita? Sebbene spesso la dieta venga suggerita per pazienti con CKD in stadio IRIS 2, la necessità di una variazione da mantenere per tutta la vita può dipendere dalle esigenze del paziente e dalla capacità di investimento del cliente. L'FGF-23 supporta questa decisione con un valore che indica, dal punto di vista medico, l'importanza di introdurre e mantenere una dieta renale terapeutica. Per il cliente, fornisce una rappresentazione oggettiva della malattia, che potrebbe non aver ancora riconosciuto nel proprio gatto, e convalida la decisione di impegnarsi in un trattamento che potrebbe prolungare la vita dell'animale. Sebbene tempistiche e natura della terapia per i gatti con CKD allo stadio iniziale siano complesse, la consapevolezza che un gatto sia affetto da MBD supporta una terapia precoce, come la variazione della dieta.<sup>21</sup> Dopo tutto, è risaputo che la MBD contribuisce a danneggiare i reni attraverso meccanismi che includono la calcificazione vascolare, l'iperparatiroidismo secondario e lo squilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Inoltre, l'FGF-23 nella CKD allo stadio iniziale è una prova tangibile, per il proprietario, della legittimazione di una dieta o di un altro cambiamento terapeutico.

## FGF-23 e IDEXX SDMA

Le linee guida IRIS per la stadiazione della CKD includono il test IDEXX SDMA e definiscono una CKD in stadio IRIS 1, quando i livelli di SDMA sono compresi tra 15 e 18 µg/dL, e una CKD in stadio IRIS 2, quando i livelli di SDMA sono compresi tra 19 e 25 µg/dL. Nel caso di gatti in cui aumenti persistenti di SDMA e/o altre prove (creatinina, peso specifico delle urine [USG]) suggeriscono una diagnosi di CKD, gli aumenti dei livelli di FGF-23 hanno indicato la presenza di CKD-MBD.<sup>22</sup> L'utilizzo dell'SDMA può consentire una diagnosi precoce della CKD rispetto ai soli biomarker renali tradizionali. L'FGF-23 come marker di gestione renale in seguito a una diagnosi precoce può supportare decisioni basate su prove e validare decisioni terapeutiche per i gatti. È possibile che i gatti con CKD in uno stadio IRIS iniziale non siano ancora affetti da CKD-MBD e abbiano livelli di FGF-23 normali o borderline. In questi casi, il monitoraggio periodico dell'FGF-23, del profilo biochimico con il test IDEXX SDMA e dell'esame delle urine è giustificato ogni 3-6 mesi per comprendere quando il sovraccarico di fosfato (CKD-MBD) raggiungerà un livello di influenza clinica e sarà legittimo introdurre una terapia per la riduzione del fosfato.

## Opzione di test IDEXX e quando eseguire il test

Oggi IDEXX offre un test ELISA per l'FGF-23. Il test FGF-23 è indicato in seguito a una diagnosi (o al forte sospetto) di CKD allo stadio iniziale nei gatti, inclusa la CKD in stadio IRIS 1 e 2. Secondo la ricerca, alcune comorbidità, tra cui ipertiroidismo non controllato, malattie cardiache, infiammazione sistemica e/o neoplasia moderata/grave, lesioni osteolitiche e anemia grave, influirebbero sui livelli di FGF-23.<sup>3,30-32</sup> Attualmente, si raccomanda di evitare il test FGF-23 nei pazienti con questi quadri patologici. La misurazione dell'FGF-23 è superflua nei gatti con fosforo sierico totale già superiore a 4,6 mg/dL.

## Interpretazione dei risultati

**FGF-23 ≤ 299 pg/mL rientra nei livelli normali:** nessuna evidenza di CKD-MBD. Ciò non vuol dire che la CKD non sia presente, ma solo che l'FGF-23 non è aumentato oltre l'intervallo previsto per i gatti affetti da CKD-MBD e che, probabilmente, in questo momento non è indicata una terapia mirata per i livelli di fosforo. Se esistono altre indicazioni, come aumenti significativi e stabili dei biomarker renali, proteinuria o disturbi dell'equilibrio acido-base, è probabile che sia opportuno un intervento a supporto della malattia.

**FGF-23 300-399 pg/mL è borderline:** l'FGF-23 è più alto del previsto, ma non a un livello che indichi chiaramente la necessità di una terapia mirata. È opportuno introdurre terapie per la CKD indicate dagli altri esami diagnostici o dal contesto clinico. Si raccomanda di ripetere il test FGF-23 dopo 3-6 mesi, insieme a un profilo biochimico con test IDEXX SDMA e all'esame delle urine, per monitorare una progressione e uno sviluppo della CKD-MBD che legittimerebbero una terapia specifica.

**FGF-23 ≥ 400 pg/mL è aumentato:** è legittimata una terapia mirata per ridurre il sovraccarico di fosforo, oltre a tutte le altre terapie indicate per la CKD.

Per i gatti con CKD allo stadio iniziale e livelli di FGF-23 normali o borderline, è indicato ripetere il test FGF-23 con analisi di laboratorio semestrali o annuali. Non vi è sempre una relazione lineare tra CKD-MBD e biomarker della funzionalità renale, come SDMA e creatinina, e possono verificarsi aumenti dell'FGF-23 senza variazioni a livello di funzionalità renale. Ecco perché è importante monitorare l'insorgenza del sovraccarico di fosforo e trattarlo di conseguenza.

## Follow-up

Secondo la ricerca, l'FGF-23 diminuirebbe in seguito all'introduzione di diete appropriate per i reni e/o alla riduzione dell'apporto di fosforo. Includere il monitoraggio dell'FGF-23 nei profili biochimici e nei profili di nuovo controllo della funzionalità renale degli animali in terapia può rivelarsi vantaggioso per comprendere la risposta alla terapia.<sup>9</sup>

## Informazioni per richiedere il test

Codice del test	Esame	Materiale
FGF23	IDEXX FGF-23 (Fattore di crescita dei fibroblasti 23) (gatto)	1 mL siero

### Requisiti aggiuntivi per i campioni

Per la misurazione dell'FGF-23 verranno accettati solo campioni di siero di gatti<sup>†</sup>. La conservazione dei campioni in frigorifero è ottimale; non è necessario congelarli.

**Tempi di risposta:** 2-4 giorni

## Contatta IDEXX

### Assistenza clienti per il laboratorio

In caso di domande relative a codici dei test, tempi di risposta o prezzi, contattare il team Assistenza clienti per il laboratorio al numero +39 0287103676

### Feedback da esperti quando serve

Il nostro servizio di consulenze mediche specialistiche competenti e gratuite è a disposizione. Chiamare al numero +39 0287103676 in caso di domande.

## Bibliografia

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. Liao YL, Chou CC, Lee YJ. The association of indoxyl sulfate with fibroblast growth factor-23 in cats with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2019;33(2):686–693. doi:10.1111/jvim.15457
12. 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
13. Nakata J, Nakahari A, Kato Y, et al. Molecular cloning and expression analysis of feline  $\alpha$ 1-microglobulin. *Vet Immunol Immunopathol.* 2011;139(1):79–82. doi:10.1016/j.vetimm.2010.08.002
14. 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
15. 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
16. Chang YH, Wu CH, Chou NK, et al. High plasma C-terminal FGF-23 levels predict poor outcomes in patients with chronic kidney disease superimposed with acute kidney injury. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622320964161. doi:10.1177/2040622320964161
17. Harjes LM, Parker VJ, Dembek K, et al. Fibroblast growth factor-23 concentration in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2017;31(3):784–790. doi:10.1111/jvim.14707
18. Miyakawa H, Hsu HH, Ogawa M, Akabane R, Miyagawa Y, Takemura N. Association between serum fibroblast growth factor-23 concentration and development of hyperphosphatemia in normophosphatemic dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2021;35(5):2296–2305. doi:10.1111/jvim.16237
19. Rudinsky AJ, Harjes LM, Byron J, et al. Factors associated with survival in dogs with chronic kidney disease. *J Vet Intern Med.* 2018;32(6):1977–1982. doi:10.1111/jvim.15322
20. International Renal Interest Society. Linee guida: la stadiazione della MRC di IRIS. [www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html](http://www.iris-kidney.com/guidelines/staging.html). Accesso il 29 agosto 2022.
21. Foster JD. Update on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2016;46(6):1131–1149. doi:10.1016/j.cvsm.2016.06.003
22. Sargent HJ, Jepson RE, Chang YM, Biourge VC, Bijsmans ES, Elliott J. Fibroblast growth factor 23 and symmetric dimethylarginine concentrations in geriatric cats. *J Vet Intern Med.* 2019;33(6):2657–2664. doi:10.1111/jvim.15590
23. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al (a cura di). *Endotext* [libro di testo online]. MDText.com, Inc. Aggiornamento il 18 ottobre 2021. Accesso il 29 agosto 2022. Disponibile su: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975)

24. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(4):591–601. doi:10.1007/s00467-009-1273-z
25. Marks J, Debnam ES, Unwin RJ. Phosphate homeostasis and the renal-gastrointestinal axis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(2):F285–F296. doi:10.1152/ajprenal.00508.2009
26. Ramon I, Kleyne P, Body JJ, Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(1):1–10. doi:10.1530/EJE-09-0597
27. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease [correzione pubblicata in *Kidney Int.* 2012;82(4):498]. *Kidney Int.* 2011;79(12):1370–1378. doi:10.1038/ki.2011.47
28. Silver J, Naveh-Many T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(11):641–649. doi:10.1038/nrneph.2013.147
29. Laflamme D, Backus R, Brown S, et al. A review of phosphorus homeostasis and the impact of different types and amounts of dietary phosphate on metabolism and renal health in cats. *J Vet Intern Med.* 2020;34(6):2187–2196. doi:10.1111/jvim.15961
30. Williams TL, Elliott J, Syme HM. Calcium and phosphate homeostasis in hyperthyroid cats: associations with development of azotaemia and survival time. *J Small Anim Pract.* 2012;53(10):561–571. doi:10.1111/j.1748-5827.2012.01253.x
31. 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
32. Song T, Fu Y, Wang Y, et al. FGF-23 correlates with endocrine and metabolism dysregulation, worse cardiac and renal function, inflammation level, stenosis degree, and independently predicts in-stent restenosis risk in coronary heart disease patients underwent drug-eluting-stent PCI. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021;21(1):24. doi:10.1186/s12872-020-01839-w

\*IRIS è l'acronimo di International Renal Interest Society.

\*Il termine felini domestici identifica specie addomesticate. L'FGF-23 non è stato validato nei felini selvatici.