

7 Streszczenie

Pacjenci leczeni w oddziałach intensywnej terapii (OIT), pomimo postępu w medycynie jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich lat, charakteryzują się wysoką śmiertelnością. Populacja ta jest szczególnie narażona na rozwój ostrego uszkodzenia nerek (AKI). Wystąpienie tego zespołu chorobowego w trakcie hospitalizacji w OIT wiąże się z wystąpieniem powikłań, wydłużeniem hospitalizacji oraz wyższą śmiertelnością. Współczesna medycyna wciąż nie dysponuje metodami, które pozwoliłyby na wczesne rozpoznanie tego powikłania, bądź też wyselekcjonowanie grupy chorych szczególnie narażonych na ryzyko AKI.

Czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF-23) jest hormonem fosfaturycznym produkowanym przez osteocyty. W ostatnich latach wykazano, że działanie i interakcje FGF-23 wykraczają daleko poza metabolizm mineralny i są związane z takimi procesami jak metabolizm żelaza, erytropoeza, zapalenie, insulinooporność, białkomocz czy też przerost lewej komory. Udowodniono, że FGF-23 jest czynnikiem predykcyjnym zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności w populacji ogólnej jak również wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W ostatnich latach wykazano, że u pacjentów z AKI występuje podwyższone stężenie FGF-23. W chwili obecnej istnieją ograniczone dane dotyczące użyteczności tego hormonu w prognozowaniu wystąpienia AKI lub zgonu wśród pacjentów krytycznie chorych. Celem badań objętych niniejszą rozprawą doktorską była ocena użyteczności pomiaru stężenia FGF-23 jako czynnika prognostycznego i rokowniczego u pacjentów hospitalizowanych w OIT.

Metodyka: Jednoosródkowe badanie kortowe przeprowadzone wśród pacjentów przyjętych do Oddziału Intensywnej Terapii, którym oznaczono stężenie FGF-23 w osoczu w ciągu 24 godzin od momentu przyjęcia. Pierwszorzędowym punktem końcowym było wystąpienie AKI lub zgon podczas pobytu w OIT.

Wyniki: Do badania zakwalifikowano 79 pacjentów. Stężenie c-końcowego FGF-23 (cFGF-23), w odróżnieniu od intact FGF-23 (iFGF-23) było istotnie wyższe u pacjentów, u których wystąpił pierwszorzędowy punkt końcowy (AKI lub zgon) ($p<0,001$). Przy użyciu analizy ROC uzyskano odpowiednio AUC 0,81 i 0,85 dla cFGF-23 jako predyktora AKI oraz śmiertelności wewnętrzszpitalnej. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że c-FGF-23 jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia AKI (OR 1,80; 95% CI 1,10–2,96) lub zgonu (OR 2,85; 95% CI 1,60–5,06) w trakcie hospitalizacji w OIT.

Wnioski: Stężenie c-FGF-23 jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek oraz zgonu u pacjentów krytycznie chorych

hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii. Pomiar stężenia c-FGF-23 może być użytecznym biomarkerem służącym do identyfikacji chorych w OIT obarczonych niepomyślnym rokowaniem.

8 Summary

Patients treated in intensive care units (ICU), despite advances in medicine that have occurred over the past years, are characterized by high mortality. This population is particularly at risk of developing acute kidney injury (AKI). Occurrence of this syndrome during ICU hospitalization is associated with complications, prolonged hospitalization and higher mortality. Modern medicine still lacks methods that would allow early diagnosis of this complication, or select a group of patients particularly at risk of AKI. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is a phosphaturic hormone produced by osteocytes. In recent years, the effects and interactions of FGF-23 have been shown to go far beyond mineral metabolism and are associated with processes such as iron metabolism, erythropoiesis, inflammation, insulin resistance, proteinuria or left ventricular hypertrophy. It has been proven that FGF-23 is a predictor of cardiovascular events and mortality in the general population as well as among patients with chronic kidney disease. In recent years, it has been shown that patients with AKI have elevated levels of FGF-23. At present there are limited data on the usefulness of this hormone in predicting AKI or death among critically ill patients. The aim of the studies included in this doctoral thesis was to assess the utility of measuring FGF-23 concentration as a predictive and prognostic factor in patients hospitalized in ICUs. Methods: Single center cohort study performed among patients admitted to ICU. The primary exposure was FGF-23 plasma concentration measured within 24 h of ICU admission. The primary outcome was incident Acute Kidney Injury (AKI) and in-hospital mortality during the ICU stay.

Results: 79 patients were qualified for the study. C-terminal FGF23 (cFGF-23) but not intact FGF-23 (iFGF-23) concentration was significantly elevated in patients, who acquired AKI and non-survivors ($p < 0.001$). ROC analysis of cFGF-23 yielded an AUC of 0.81 and 0.85 for prediction of incident AKI and death during ICU stay, respectively. Multivariate analysis showed cFGF-23 as an independent predictor of AKI (OR 1.80; 95% CI 1.10–2.96) and in-hospital mortality (OR 2.85; 95% CI 1.60–5.06). Conclusions: The concentration of c-FGF-23 is an independent predictor of acute kidney injury and death in critically ill patients hospitalized in the intensive care unit. Measurement of c-FGF-23 concentration may be a useful biomarker used to identify patients in ICUs with adverse prognosis.