Poszukiwanie związku fibroblastycznego czynnika wzrostu 23 z wybranymi parametrami procesu zapalnego u pacjentów przewlekle hemodializowanych

Anna BEDNAREK-SKUBLEWSKA[1,2]
Marcin DZIEDZIC[3]
Andrzej KSIĄŻEK[1]

[1]Katedra i Klinika Nefrologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik:
Prof. dr hab. m. h. c. Andrzej Książek

[2]Stacja dializ Diaverum Lublin Chodźki
Kierownik:
Dr hab. n. med. Anna Bednarek-Skublewska

[3]Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik:
Prof. dr hab. n. farm. Janusz Solski

Wprowadzenie: Fibroblastyczny czynnik wzrostu 23 (ang. *fibroblast growth factor,* FGF 23), odpowiedzialny za utrzymanie homeostazy fosforanowej, jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności i chorobowości u pacjentów przewlekle hemodializowanych (HD). Przeprowadzona ostatnio w tej grupie chorych analiza wykazała również, że postępujący wzrost stężenia FGF 23 w surowicy krwi badanych hamuje reakcje obronne organizmu wobec zakażenia. Hormon ten upośledza bowiem rekrutację neutrofili i ich aktywację, a także ogranicza adhezję neutrofilów oraz przenikanie do tkanek zmienionych zapalnie. Biorąc pod uwagę negatywny udział FGF 23 w reakcjach obronnych, dlatego celem badań wykonanych u pacjentów przewlekle HD było sprawdzenie czy obecny jest również związek FGF 23 z innymi wykładnikami aktywacji immunologicznej.

Materiał i Metodyka: W 84 osób (mediana wieku: 69,0 lat, mediana czasu leczenia HD: 31 miesięcy) oznaczono w surowicy zarówno stężenie (st.) natywnej cząsteczki FGF 23 jak i: interleukiny (IL) 6 i 10, białka C - reaktywnego (ang. *high sensitive C--reactive protein,* hs CRP), rozpuszczalnego receptora I dla czynnika martwicy nowotworów α (ang. *soluble Tumor Necrotic Factor Receptor* I, s TNF RI) oraz stężenia rutynowo oznaczanych parametrów oceniających stan kliniczny chorych.

Wyniki: Średnie st. FGF 23 wynosiło 990,7 pg/ml (zakres: 258,7 - 18821,3). Nie wykazano by FGF 23 korelował z: IL-6 (p = 0,57), IL-10 (p = 0,58), hs CRP (p = 0,25), s TNF RI (p = 0,14). Dodatkowo zaobserwowano, że FGF 23 nie miał związku z czasem leczenia HD (p = 0,91), dawką HD (p = 0,95) oraz wskaźnikiem chorobowości (p = 0.15), stwierdzając obecność pozytywnej zależność FGF 23 z fosforem (p = 0,04) oraz istnienie ujemnej korelacji z wiekiem pacjentów (p = 0,05).

Wnioski: Badania przeprowadzone u pacjentów przewlekle hemodializowanych nie wykazały związku FGF 23 z analizowanymi, wybranymi parametrami aktywacji immunologicznej.

(NEFROL. DIAL. POL. 2018, 22, 13-16)

Słowa kluczowe:
- czynnik wzrostu fibroblastów 23
- hemodializa
- zapalenie

Investigation into fibroblast growth factor 23 relationship with some inflammation reactions in chronic hemodialysis patients

Introduction: Fibroblast growth factor 23 (FGF 23), regulating phosphate balance in the body, is well known as a significant independent predictor of morbidity and mortality in chronic hemodialysis (HD) patients. But, there is some proof that elevated serum FGF 23 level is also responsible for the presence of the increased risk infection among these subjects. This hormone impairs the activation and recruitment of neutrophils to local sites of infection.

Taking into consideration this negative influence of FGF 23 on host defence against bacterial infection, the aim of this study performed in chronic HD patients, was to examine if there could be additional FGF 23 impact on other immunological reactions.

Material and Methods: The analysis was performed in eighty four subjects (median age: 69 years, median vintage HD: 31 months). The serum level of intact FGF 23 and the following biochemical parameters were measured: interleukin (IL) 6 and 10, high sensitive C-reactive protein (hs CRP), soluble Tumor Necrotic Factor α Receptor I (s TNF RI), and additionally, some routine standard parameters necessary for the patient assessment.

Results: Mean serum level of FGF 23 (990.7 pg/ml, range: 2587 -18821.3). There was no relationship between FGF 23 and: IL-6 (p = 0.57), IL-10 (p = 0.58), hs CRP (p = 0.25), s TNF RI (p = 0.14). In addition, FGF 23 had no correlation with mean vintage HD (p = 0.91) and comorbiditiy index (p = 0.15). It was proved that FGF 23 positively correlated with phosphorus (p = 0.04).

Conclusions: In studied group of chronic HD patients there was no direct FGF 23 relationship with all studied biochemical parameters of immunological reactions.

(NEPROL. DIAL. POL. 2018, 22, 13-16)

Key words:
- fibroblast growth factor 23
- hemodialysis
- inflammation

Autorzy nie deklarują konfliktu interesów

Otrzymano: 18.01.2018
Zaakceptowano: 26.02.2018

Adres do korespondencji:
Anna Bednarek-Skublewska
Stacja dializ Diaverum
Lublin 20-094, ul. Prof. Gębali 6
tel. 81 740 46 59
e-mail: anna.bednarek@diaverum.com

Wstęp

U pacjentów przewlekle hemodializowanych (HD) szereg współistniejących ze sobą czynników jest odpowiedzialnych za przewlekłą aktywację układu immunologicznego. Bodźcem stymulującym jest zarówno współchorobowość pacjentów jak i zakażenia dostępów naczyniowych, stosowanie bioniezgodnych błon dializacyjnych oraz obecności endotoksyn i bakterii w płynie dializacyjnym [1-3]. U osób w okresie schyłkowej niewydolności nerek obserwuje się również zmniejszenie odporności skutkujące zwiększoną podatnością na zakażenia wirusowe i bakteryjne [4,5]. W grupie pacjentów, szczególnie leczonych nerkozastępczo, dochodzi bowiem do wieloczynnikowych zaburzeń wewnątrz i zewnątrzkomórkowych, związanych z syntezą, uwalnianiem oraz rozpadem szeregu cytokin i mediatorów zapalenia [6-8].

Badania przeprowadzone w ostatnich kilku latach u osób w różnym stadium przewlekłej choroby nerek (PChN) ujawniły, że postępujący wzrost stężenia fibroblastycznego czynnika wzrostu 23 (ang. *fibroblast growth factor* 23, FGF 23) w surowicy krwi badanych także osłabia reakcje obronne organizmu wobec zakażenia [9-11]. Analiza wykonana przez Rossainta i wsp. [9] wykazała bowiem, że FGF 23 upośledza rekrutację granulocytów obojętnochłonnych (neutrofili) oraz ich adhezję do komórek śródbłonka. Autorzy zaobserwowali, że w wynik obecności dużego stężenia FGF 23 istotnie upośledzone jest dodarcie neutrofili do miejsca uszkodzonych tkanek z powodu, zarówno zaburzonego ich przechodzeni przez ścianę naczyniową jak i procesu chemotaksji.

Granulocyty, będąc najliczniejszą grupę ze wszystkich leukocytów, biorą udział w odporności nieswoistej (komórkowej). Jest ona bezpośrednią linią obrony ukierunkowaną na wykrycie i zniszczenie patogenu lub innego czynnika uszkadzającego poprzez zainicjowanie reakcji zapalnej.

Badania wykonane w warunkach *in vivo* udowodniły także obecność receptorów dla FGF 23 na błonie granulocytów (FGF R2) [9]. Dzięki nim, hormon łącząc się z neutrofilami utrudnia ich adhezję do komórek śródbłonka i przenikanie przez ścianę naczyniową w wyniku osłabienia sygnału dla chemokin oraz zahamowania aktywacji białek adhezyjnych. Pojawiają się one na zaktywowanych komórkach śródbłonka oraz na granulocytach. Powyższe, hamujące działania wobec granulocytów występują w warunkach istotnego wzrostu stężenia FGF 23 w surowicy krwi, obecnego u chorych z postępującym upośledzeniem filtracji kłębuszkowej [12,13].

Jak wiadomo FGF 23, osiągając u pacjentów przewlekle HD bardzo wysokie stężenia, jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym chorobowości i śmiertelności [14,15]. Te istotnie podwyższone wartości stężeń FGF 23 przyczyniają się bowiem do powstania zwapnień w obrębie ściany naczyniowej oraz mają związek z powikłaniami dotyczącymi układu sercowo-naczyniowego [15]. Ale badania przeprowadzone u osób dializowanych wykazały dodatkowo, że wysokie stężenie FGF 23 ściśle łączy się ze zwiększoną częstością zakażeń w tej grupie chorych oraz z koniecznością licznych hospitalizacji [17,18]. Wykazanie więc hamującego wpływu FGF 23 na niektóre mechanizmy obronne organizmu może dodatkowo tłumaczyć obecność ścisłego związku FGF 23 z chorobowością i śmiertelnością pacjentów przewlekle HD.

Biorąc pod uwagę udowodnioną negatywną rolę FGF 23 wobec reakcji obronnych z udziałem neutrofili, dlatego celem badań podjętych u osób poddanych przewlekłej hemodializoterapii było sprawdzenie czy obecne jest także oddziaływanie tego hormonu na inne elementy aktywacji immunologicznej. Analiza ta jest częścią projektu badawczego (pozytywnie zaopiniowanego przez Komisję Bioetyczną działającą przy Uniwersytecie Medycznym w Lublinie) ukierunkowanego na ocenę przydatności niestandardowych biomarkerów w ocenie stanu klinicznego pacjentów przewlekle hemodializowanych.

Materiał i Metodyka

Badania wykonano u 84 pacjentów przewlekle HD (46 mężczyzn i 38 kobiet), średnia wieku: 68,9 ± 12,1 lat (zakres: 26 - 96 lat), średni czas leczenia w programie HD: 32,5 ± 22,8 miesięcy. Przyczyną PChN była nefropatia cukrzycowa u 23 pacjentów, przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek u 22 chorych, nefropatia nadciśnieniowa u 15 badanych, choroby tkanki łącznej u 8 pacjentów, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek u 4 chorych oraz nieznana przyczyna u 8 osób.

Krew do badań pobrano przed HD w środkowym dniu tygodnia. W surowicy krwi oznaczono stężenie zarówno FGF 23 jak również: interleukiny (IL) 6 i 10, białka C - reaktywnego oznaczonego metodą wysokiej czułości (ang. *high sensitive C-reactive protein,* hs CRP), rozpuszczalnego receptora I dla czynnika martwicy nowotworów α (ang. *soluble Tumor Necrotic Factor Receptor* I, s TNF RI). Wykonano także rutynowe badania biochemiczne oceniające stan kliniczny pacjentów w oparciu o oznaczenie stężeń następujących parametrów: hemoglobiny (Hb), mocznika, albuminy, wapnia, fosforu, całej cząsteczki parathormonu (iPTH), cholesterolu całkowitego z frakcją LDL i HDL oraz triglicerydów (TG).

Metody biochemiczne

Metodą immunoabsorpcji koniugowanych enzymów *(ang. enzyme-likned immunosorbent assay*, ELISA) oznaczono stężenia następujących parametrów: całą cząsteczkę FGF-23 (zestaw firmy Immutopics, Inc. San Clemente, USA), IL-6 (zestaw firmy R & D Systems, Inc. Minneapolis, USA), IL-10 (zestaw firmy DIACLONE, Besancon, Francja), hs CRP (zestaw firmy IBL, Hamburg, Niemcy), s TNF RI (zestaw firmy R& D Systems Inc. Minneapolis, USA). Pozostałe parametry wykonano za pomocą autoanalizatora Integra 800 firmy Roche.

Wykonane pomiary

Stężenie cholesterolu frakcji LDL obliczono w oparciu o następujący wzór:

LDL = (cholesterol całkowity) – (cholesterol HDL + triglicerydy (TG)/5).

Dawkę HD, obliczono za pomocą wskaźnika Kt/V, zgodnie ze wzorem: eKt/V = sp Kt/V(1 - 36/t)/0,03. Zbadano również wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index,* BMI) wyliczony na podstawie masy ciała i wzrostu. Współchorobowość pacjentów wyliczona została w oparciu o punktację zaproponowaną przez Charlson i wsp. [19].

Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki badań poddano analizie statystycznej. Zgodność rozkładu normalnego sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Analizę porównawczą dla badanych zmiennych przeprowadzono wykorzystując parametryczne i nieparametryczne testy statystyczne. Dla cech ilościowych charakteru ciągłego o rozkładach normalnych zastosowano test parametryczny t-Studenta porównując wyniki z dwóch grup. W pozostałych przypadkach dla cech ilościowych zastosowano testy nieparametryczne. Do konfrontowania prób niezależnych użyto testu U Manna-Whitneya dla dwóch prób. Obserwowane różnice uznano za statystycznie istotne przy $p < 0,05$. Do oceny prostych zależności pomiędzy pojedynczymi parametrami wykorzystano testy korelacji Spearmana i Pearsona. Obserwowane zależności uznano za statystycznie istotne przy $p < 0,05$. Do opracowania uzyskanych wyników badań, stosowano programy: pakiet MS Office 2010 i program statystyczny Statistica dla Windows wersja 8.0 firmy StatSoft (licencja akademicka dla Uniwersytetu Medycznego w Lublinie).

Wyniki

Dane demograficzne i kliniczne badanej grupy pacjentów przewlekle HD przedstawione zostały w tabeli I. Średnie st. FGF 23 u chorych wynosiło 990,7 pg/ml (zakres: 258,7 - 18821,3). Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała by FGF 23 korelował z: IL-6 ($R = - 0,08$; $p = 0,57$), IL-10 ($R = 0,07$; $p = 0,58$), hs CRP ($R = 0,57$; $p = 0,25$), s TNF RI ($R = 0,20$; $p = 0,14$). Potwierdzono obecność dodatniego związku pomiędzy FGF 23 i fosforem ($R = 0,25$; $p = 0,04$), nie obserwując jednak zależności FGF 23 z wapniem ($R = 0,21$; $p = 0,09$) oraz z iPTH ($R = 0,16$; $p = 0,17$). Ponadto, nie stwierdzono też zależności FGF 23 z: czasem leczenia w programie przewlekłych HD ($R =. – 0,01$; $p = 0,91$) oraz z dawką HD (Kt/V) ($R = 0,008$; $p = 0,95$). Współchorobowość pacjentów nie wykazywała również istotnego związku z tym hormonem ($R = - 0,27$; $p = 0,15$). Wykazano także istnienie odwrotnej korelacji pomiędzy FGF 23 i wiekiem pacjentów ($R = - 0,23$; $p = 0,05$).

Dyskusja

Autorzy niniejszego artykułu przeprowadzili u pacjentów przewlekle HD

Tabela I
Charakterystyka demograficzna i biochemiczna pacjentów przewlekle hemodializowanych.
Demographic and biochemical characteristics of chronic hemodialysis patients.

Parametr	Grupa badana Wartość średnia i odchylenie standardowe $\bar{x} \pm SD$ Zakres	Mediana
Wiek (lata)	66,1 ± 13,5 (26 – 94)	69,0
Płeć (mężczyźni/kobiety)	44/40	
Punktacja chorobowości	6,5 ± 2,6 (2,0 – 15,0)	6,0
Czas HD (miesiące)	34,6 ± 22,8 (3,0 – 128)	31,0
Kt/V	1,5 ± 0,3 (0,67 – 2,1)	1,6
BMI (kg/m^2)	25,1 ± 4,1 (15,8 – 37,7)	25,0
FGF 23 (pg/ml)	990,0 ± 2537,7 (258,7 - 18821,3)	815,1
IL-6 (pg/ml)	9,8 ± 9,3 (1,8 – 50,1)	6,8
IL-10 (pg/ml)	2,7 ± 11,3 (0,1 – 22)	1,8
hs CRP (µg/ml)	8,0 ± 7,0 (0,1 – 23,0)	7,0
s TNF RI (pg/ml)	186915,3 ± 146417,1 (8859,7- 928650,0)	167696,0
Albumina (g/dl)	3,7 ± 0,5 (2,9 - 4,5)	3,7
Hemoglobina (g/dl)	10,4 ± 1,2 (7,4 – 13,8)	10,5
Wapń (mmol/l)	2,2 ± 0,2 (1,5 – 2,6)	2,2
Fosfor (mmol/l)	1,6 ± 0,5 (0,6 – 2,9)	1,7
iPTH (pg/ml)	434,0 ± 418,4 (13 -2100)	313,5
Cholesterol całkowity (mg/dl)	181,0 ± 45,2	173,0
Cholesterol HDL (mg/dl)	46,1 ± 14,4	46,0
Cholesterol LDL (mg/dl)	103,9 ± 38,7	99,5

BMI (*Body Mass Index*) – wskaźnik masy ciała. FGF 23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) – Fibroblastyczny Czynnik Wzrostu. hs CRP (*high sensitive C-reactive protein*) – białko C – reaktywne oznaczone metodą wysokiej czułości. HD – hemodializa. HDL (*High Density Lipoprotein*) – lipoproteiny o dużej gęstości. IL – Intereukina, Kt/V – dawka dializy.
LDL (*Low Density Lipoprotein*) – lipoproteiny o niskiej gęstości. i PTH – cała cząsteczka parathormonu. s TNF – R I (*soluble Tumor Necrotic Factor Receptor*) rozpuszczalny receptor I czynnika martwicy guza α

analizę biochemiczną, ukierunkowaną na sprawdzenie czy obecny jest również u badanych osób związek FGF 23 z innymi, wybranymi wykładnikami toczącego się procesu zapalnego. Proces ten jest często występującym problemem klinicznych u chorych poddanych przewlekłej dializoterapii, będący uogólnioną odpowiedzią organizmu na uraz, zakażenie oraz innego typu uszkodzenie tkanek.

Inspiracją do podjęcia badań były wyniki ostatnio publikowanych doniesień, wykazujących negatywne oddziaływanie wysokiego stężenia FGF 23 wobec rekrutacji granulocytów w infekcji u osób ze schyłkową niewydolnością nerek [9-12].

Do obecnej analizy wykorzystano więc jeden z rozpuszczalnych receptorów błonowych TNF α (s TNF RI), mający wysokie powinowactwo do krążącego TNF α - będącego cytokiną prozapalną [20]. Natomiast kompleks TNF α z jego rozpuszczalnymi receptorami nie wywołuje odpowiedzi zapalnej, pozostając nieaktywny. Ponadto, sam TNF α, uwalniany przez monocyty i makrofagi, ma działanie chemotaktyczne, przyciągające właśnie granulocyty do miejsca odpowiedzi zapalnej. Oznaczono także stężenia: IL-6 (synteza cytokiny w stanach zapalnych znacząco wzrasta), hs CRP (syntez stymulowana przez IL-6) oraz działającej przeciwzapalnie IL-10.

Uzyskane przez autorów wyniki nie wykazały jednak, by w badanej grupie pacjentów przewlekle HD obecny był wpływ FGF 23 na zachowanie się stężeń czterech, wyżej wymienionych wskaźników aktywacji immunologicznej. Otrzymane korelacje nie miały bowiem znamienności statystycznej.

Natomiast obecność związku FGF 23 z wykładnikami zapalenia został wykazany przez Munoz Mendoza i wsp. [11]. Autorzy na przestrzeni kilku lat poddali analizie 3879 pacjentów z PChN i zaobserwowali, że hormon ten znamiennie korelował z następującymi parametrami: IL-6 ($p < 0,001$), CRP ($p < 0,001$) oraz TNF-α ($p < 0,001$). Uzyskane przez badaczy zależności potwierdziły tym samym ścisły związek wzrastającego stężenia FGF 23 z natężeniem procesu zapalnego u osób z różnym stadium uszkodzenia nerek. Jednak rezultaty badań wykonanych przez Almrotha i wsp. [21] u chorych poddanych przewlekłej hemodializoterapii nie udowodniły takiej zależności. Nie wykazano bowiem obecności wpływu FGF 23 na stężenia wykładników aktywacji immunologicznej: IL-6, hs CRP oraz czynnika wzrostu hepatocytów.

W piśmiennictwie brak jest natomiast danych prezentujących rezultaty poszukiwań u pacjentów w różnych stadiach PChN związku FGF 23 z IL-10, cytokiną mającą zarówno działanie przeciwzapalne jak i przeciwmiażdżycowe. Takiej zależności nie wykazali autorzy niniejszej publikacji.

Uzyskanym, drugoplanowym wynikiem było potwierdzenie występującego u pacjentów przewlekle HD dodatniego, znamiennego związku FGF 23 ze stężeniem fosforu [22]. Przeprowadzona analiza statystyczna dodatkowo wykazała także, że stężenie FGF 23 nie miało związku z okres prowadzonej hemodializoterapii oraz dawką HD. Zaobserwowano natomiast, że FGF 23 wykazywało ujemną korelację w wiekiem pacjentów. Ten rezultat mógł być konsekwencją mniejszej podaży pokarmów bogato fosforanowych u pacjentów w starszej grupie wiekowej. Obecność wyższych stężeń FGF 23 u młodszych, długo dializowanych chorych zaobserwował również Drew i wsp. [23] poszukując u 263 osób przewlekle HD związku FGF 23 z funkcjami poznawczymi.

W podsumowaniu. Uzyskane przez autorów niniejszego artykułu wyniki badań przeprowadzonych grupie pacjentów przewlekle hemodializowanych nie wykazały obecności związku FGF 23 z analizowanymi, wybranymi, parametrami aktywacji immunologicznej o działaniu zarówno prozapalnym jak i przeciwzapalnym. Czy rola wysokiego stężenia FGF 23 w procesie zapalnym u osób ze schyłkową niewydolnością nerek ogranicza się jedynie do oddziaływania na rekrutację granulocytów może być podstawę do dalszych analiz.

Piśmiennictwo

1. **Wong J, Vilar E, Farrington K:** Endotoxemia in end-stage kidney disease. Semin Dial. 2015; 28: 59-67.
2. **Wang IK, Chang YC, Liang CC, Chuang FR, Chang CT. et al:** Bacteremia in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Intern Med. 2012; 51: 1015-1021.

3. **Leone S, Suter F:** Severe bacterial infections in haemodialysis patients. Infez Med. 2010; 18: 79-85.
4. **Chonchol M:** Neutrophil dysfunction and infection risk in end-stage renal disease. Semin Dial. 2006; 19: 291-296.
5. **Eleftheriadis T, Antoniadi G, Liakopoulos V, Kartsios C, Stefanidis I:** Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. Semin Dial. 2007; 20: 440-451.
6. **Stenvinkel P, Alvestrand A:** Inflammation in end--stage renal disease: sources, consequences, and therapy. Semin Dial. 2002; 15: 329-337.
7. **Levey AS, Coresh J:** Chronic kidney disease. Lancet 2012; 379: 165-180.
8. **Vaziri ND, Pahl MV, Crum A, Norris K:** Effect of uremia on structure and function of immune system. Effect of uremia on structure and function of immune system. J Ren Nutr. 2012; 22: 149-156.
9. **Rossaint J, Oehmichen J, Van Aken H, Reuter S, Pavenstädt HJ. et al:** FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. J Clin Invest. 2016; 126: 962-974.
10. **Kovesdy CP, Quarles LD:** Fibroblast growth factor-23: what we know, what we don't know, and what we need to know. Nephrol Dial Transplant. 2013; 28: 2228-2236.
11. **Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, Xie H, Navaneethan SD. et al:** Fibroblast growth factor 23 and Inflammation in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2012; 7: 1155-1162.
12. **Rossaint J, Unruh M, Zarbock A:** Fibroblast growth factor 23 actions in inflammation: a key factor in CKD outcomes. Nephrol Dial Transplant. 2017; 32: 1448-1453.
13. **Bożentowicz-Wikarek M, Kocełak P, Chudek J:** FGF-23 jako marker upośledzonej filtracji kłębuszkowej. Nephrol Dial Pol. 2011; 15: 53-56.
14. **Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh--Hain JA, Tamez H. et al:** Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2008; 359: 584-592.
15. **Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH. et al:** Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. JAMA 2011; 305: 2432-2439.
16. **Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E. et al:** Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2010; 25: 2679-2685.
17. **Nowak KL, Bartz TM, Dalrymple L, de Boer IH, Kestenbaum B. et al:** Fibroblast growth factor 23 and the risk of infection-related hospitalization in older adults. J Am Soc Nephrol. 2017; 28: 1239-1246.
18. **Chonchol M, Greene T, Zhang Y, Hoofnagle AN, Cheung AK:** Low vitamin D and high fibroblast growth factor 23 serum levels associate with infectious and cardiac deaths in the HEMO Study. J Am Soc Nephrol. 2016; 27: 227-237.
19. **Charlson M, Pompei P, Ales KI:** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40: 373-378.
20. **Cope AP, Aderka D, Wallach D, Kahan M, Chu NR. et al:** Soluble TNF receptor production by activated T lymphocytes: differential effects of acute and chronic exposure to TNF. Immunology 1995; 84: 21-30.
21. **Almroth G, Lönn J, Uhlin F, Nayeri F, Brudin L. et al:** Fibroblast growth factor 23, hepatocyte growth factor, interleukin-6, high-sensitivity C-reactive protein and soluble urokinase plasminogen activator receptor. Inflammation markers in chronic haemodialysis patients? Scand J Immunol. 2013; 78: 285-290.
22. **Imanishi Y, Kobayashi K, Kawata T, Inaba M, Nishizawa Y:** Regulatory mechanisms of circulating fibroblast growth factor 23 in parathyroid diseases. Ther Apher Dial. 2007; 11 (Suppl. 1): 32-37.
23. **Drew DA, Tighiouart H, Scott TM, Lou KV, Fan L. et al:** FGF-23 and cognitive performance in hemodialysis patients. Hemodial Int. 2014; 18: 78-86.