

Prognostic importance of plasma total magnesium in a cohort of cats with azotemic chronic kidney disease

> Introduction

- ・猫の慢性腎臓病（CKD）において高リン血症は負の予後因子としてよく知られている。
- ・また、上皮小体ホルモンや血清線維芽細胞増殖因子 23(FGF23)濃度の増加も予後因子として知られている。
- ・近年、ヒトの領域では低マグネシウム（Mg）血症は腎機能低下のリスク因子であることが明らかになった。

<目的>

高窒素血症の CKD 猫における Mg 濃度と予後ならびに FGF23 濃度の関連性を評価すること

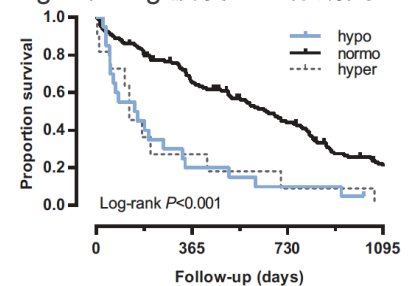
> Materials and Methods

- ・1999 年から 2013 年までの間に来院した高窒素血症を伴う CKD の猫（IRIS ステージ 2-4）
- ・尿比重<1.035 で血清クレアチニン濃度（Cre） $\geq 2\text{mg/dl}$ （2~4 週間後も持続して 2mg/dl 以上であること）
- ・組み入れ症例は血清総 Mg 濃度より、正常/高/低 Mg 群の 3 群に分類
- ・総 Mg 濃度と FGF23 濃度/生存期間/CKD の進行との関連性を評価

> Results

- ・174 頭中 20 頭が低 Mg 群、11 頭が高 Mg 群、残りが正常 Mg 群であった。
- ・高 Mg 群のほとんどが IRIS ステージ 4 であった。[Fig.S1]
- ・低 Mg 群の猫は正常 Mg 群の猫と比べ有意に FGF23 濃度が高かった。[Fig.S1]
- ・また、IRIS のステージ毎で解析しても低 Mg 群の方が有意に高かった。[Table 4]
- ・低 Mg および高 Mg 血症は死亡リスクの増加に関連していた。[Fig.1, Table 5]
- ・低 Mg 群の猫において有意に高い割合で 12 か月以内に CKD の進行が認められた。[Table 6]

Fig.1 総 Mg 濃度と生存期間



> Discussion

- ・低 Mg 血症は猫の CKD において、FGF-23 濃度の上昇および死亡リスクの増加と関連している。
- ・しかし、CKD の独立した予後因子と考えるにはデータが不足している。
- ・猫 CKD の予後判定の為、日常的な生化学検査に血漿 Mg 濃度測定を加えるべき。
- ・Mg が修正可能な予後因子であれば、CKD 治療の新たな治療戦略となりうる。

> Review

- ・血漿 Mg 濃度が独立した CKD の予後因子となるか、今後の研究が期待される
- ・ヒトの知見と同様に Mg を制限することが FGF23 の上昇ならびに CKD の悪化に寄与するのか検討すべき
- ・尿結石のリスクや療法食の影響なども併せて検討が必要

Fig. S1: 総 Mg 濃度と FGF23 濃度との関連性

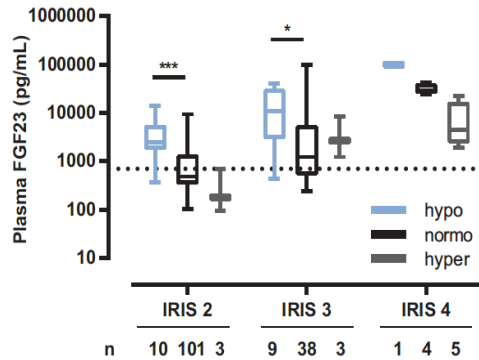


TABLE 4 General linear model to identify predictors of plasma total magnesium concentration (mg/dL)

Variable	Univariable analysis ^a		Multivariable model (n = 160)	
	β (95% CI)	n	β (95% CI)	n
IRIS stage				
IRIS 2	2.04 (1.97 to 2.11)	114	2.83 (1.97 to 3.70)	106
IRIS 3	2.04 (1.93 to 2.16)	50	2.90 (1.59 to 4.20)	46
IRIS 4	3.01 (2.76 to 3.26)	10	10.80 (7.87 to 13.72)	8
Age (years)	-0.02 (-0.04 to -0.01)	160	-0.03 (-0.04 to -0.01)	
Weight (kg)	0.09 (0.02 to 0.15)	170		
ln[PTH] (pg/dL)	-0.05 (-0.10 to 0.00)	165		
Chloride (mEq/L)	0.01 (-0.00 to 0.03)	174		
Hypertension	-0.19 (-0.33 to -0.04)	174		
ln[Creatinine] (mg/dL)				
IRIS 2	0.17 (-0.56 to 0.90)	114	0.63 (0.04 to 1.22)	
IRIS 3	0.27 (-0.33 to 0.87)	50	0.68 (0.08 to 1.29)	
IRIS 4	1.57 (1.05 to 2.08)	10	1.48 (1.05 to 1.90)	
ln[FGF23] (pg/mL)				
IRIS 2	-0.10 (-0.16 to -0.05)	114	-0.11 (-0.16 to -0.06)	
IRIS 3	-0.06 (-0.11 to -0.00)	50	-0.10 (-0.16 to -0.03)	
IRIS 4	-0.76 (-0.93 to -0.60)	10	-0.44 (-0.65 to -0.24)	
Albumin (g/dL)				
IRIS 2	0.10 (-0.11 to 0.33)	114		
IRIS 3	0.27 (-0.02 to 0.57)	50		
IRIS 4	2.67 (1.89 to 3.45)	10		
Potassium (mEq/L)				
IRIS 2	0.08 (-0.06 to 0.23)	114		
IRIS 3	0.02 (-0.17 to 0.21)	50		
IRIS 4	0.84 (0.57 to 1.12)	10		
Total calcium (mg/dL)				
IRIS 2	-0.05 (-0.15 to 0.04)	114	-0.02 (-0.10 to 0.06)	
IRIS 3	-0.06 (-0.20 to 0.07)	50	-0.06 (-0.17 to 0.05)	
IRIS 4	-0.97 (-1.32 to -0.63)	10	-0.59 (-0.97 to -0.21)	

R² multivariable model = 0.69.

^aAll variables are accounted for IRIS stage.

Abbreviations: β , regression coefficient; 95% CI, 95% confidence interval; IRIS, international renal interest society; ln[PTH], log-transformed plasma parathyroid hormone concentration; ln[FGF23], log-transformed plasma fibroblast growth factor 23 concentration.

TABLE 5 Time-invariant cox regression results identifying baseline predictors of mortality in cats with azotemic CKD

Variables	n	HR	95% CI	P
A. Univariable results				
Normomagnesemia	143			<.001
Hypomagnesemia	20	2.92	1.78-4.82	<.001
Hyper magnesemia	11	2.88	1.54-5.38	.001
FGF23 (<460 pg/mL)	56			<.001
460-1800 pg/mL	58	1.12	0.75-1.69	.58
>1800 pg/mL	60	2.69	1.80-4.01	<.001
Age (years)	160	1.09	1.03-1.16	.003
Weight (\leq 3.20 kg)	57			<.001
3.21-4.15 kg	57	0.57	0.38-0.84	.005
\geq 4.16 kg	56	0.40	0.26-0.60	<.001
BCS (ideal weight)	26			.015
Underweight	65	2.03	1.23-3.37	.006
Overweight	14	1.25	0.60-2.61	.55
Albumin (g/dL)	174	0.38	0.22-0.67	.001
Creatinine (mg/dL)	174	1.48	1.32-1.65	<.001
PCV (%)	172	0.91	0.88-0.94	<.001
Phosphate (<4.00 mg/dL)	57			.001
4.00-5.26 mg/dL	58	1.15	0.77-1.72	.49
\geq 5.27 mg/dL	59	2.09	1.41-3.10	<.001
ln[PTH] (pg/mL)	164	1.17	1.01-1.36	.043
Normotensive cats	137			
Diagnosis of hypertension	37	1.51	1.03-2.23	.036
USG (\leq 1.016)	66			.031
1.017-1.019	45	0.68	0.45-1.03	.068
\geq 1.020	54	0.62	0.42-0.91	.014
UPC	137	1.74	1.34-2.25	<.001
Interactions with magnesium status				
Creatinine (mg/dL)				.019
Normomagnesemia	143	1.82	1.47-2.24	<.001
Hypomagnesemia	20	1.23	0.97-1.56	.092
Hyper magnesemia	11	1.69	1.09-2.65	.020
UPC				.030
Normomagnesemia	115	1.62	1.18-2.23	.003
Hypomagnesemia	13	1.30	0.54-3.12	.56
Hyper magnesemia	9	6.13	1.13-33.29	.036
Multivariable model (n = 122)				
Normomagnesemia	101			.017
Hypomagnesemia	12	2.74	1.35-5.55	.005
Hyper magnesemia	9	1.66	0.74-3.70	.22
Age (years)	122	1.18	1.08-1.28	<.001
Creatinine (mg/dL)	122	1.29	1.12-1.49	.001
PCV (%)	122	0.92	0.89-0.96	<.001
UPC	122	2.28	1.45-3.60	<.001
B. Phosphate-magnesium groups				
NP-HM	46			.025
NP-LM	42	0.97	0.61-1.53	.89
HP-HM	41	1.14	0.71-1.80	.59
HP-LM	35	1.90	1.19-3.04	.008

TABLE 6 Univariable binary logistic regression results identifying predictors of progressive CKD within the first 12 months of diagnosis of azotemic CKD in cats

Univariable analysis	Stable (n = 50)	Progressive (n = 29)	n	OR (95% CI)	P
Normomagnesemia	48 (72)	19 (28)	67		.010
Hypomagnesemia	1 (12)	7 (88)	8	17.68 (2.04-153.59)	.009
Hyper magnesemia	1 (25)	3 (75)	4	7.58 (0.74-77.48)	.088
FGF23 (pg/mL)	459 [334, 1037]	1944 [575, 5761]	79	1.90 (1.29-2.80)	.001
PCV (%)	34 [32, 37]	30 [25, 34]	79	0.87 (0.79-0.96)	.004
Creatinine (mg/dL)	2.37 [2.23, 2.80]	2.69 [2.39, 3.77]	79	2.65 (1.26-5.56)	.010
Phosphate (mg/dL)	4.38 [3.50, 5.09]	4.95 [3.95, 6.05]	79	1.33 (1.01-1.74)	.043
Albumin (g/dL)	3.2 [3.1, 3.3]	3.0 [2.8, 3.2]	79	0.19 (0.04-0.95)	.043