

## Revisión

# Enfermedad óseo mineral relacionada con la enfermedad renal crónica: Klotho y FGF23; implicaciones cardiovasculares

Laura Salanova Villanueva\*, Carmen Sánchez González, José Antonio Sánchez Tomero, Abelardo Aguilera y Esther Ortega Junco

Servicio de Nefrología, Hospital de La Princesa, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de junio de 2015

Aceptado el 2 de enero de 2016

On-line el 23 de abril de 2016

#### Palabras clave:

Riesgo cardiovascular  
Enfermedad renal crónica  
Klotho  
FGF23

#### Keywords:

Cardiovascular risk  
Chronic kidney disease  
Klotho  
FGF23

### R E S U M E N

Una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente con enfermedad renal crónica es la cardiovascular. La inflamación y las alteraciones en el metabolismo óseo mineral son una condición patológica que conlleva aumento del riesgo cardiovascular en la enfermedad renal crónica. Los parámetros bioquímicos clásicos del metabolismo óseo mineral como fósforo, calcio, vitamina D y PTH tienen una implicación muy conocida en el riesgo cardiovascular. Los nuevos marcadores, FGF23 y klotho, también podrían estar implicados en la enfermedad cardiovascular.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

### Bone mineral disorder in chronic kidney disease: Klotho and FGF23; cardiovascular implications

### A B S T R A C T

Cardiovascular factors are one of the main causes of morbidity and mortality in patients with chronic kidney disease. Bone mineral metabolism disorders and inflammation are pathological conditions that involve increased cardiovascular risk in chronic kidney disease. The cardiovascular risk involvement of bone mineral metabolism classical biochemical parameters such as phosphorus, calcium, vitamin D and PTH is well known. The newest markers, FGF23 and klotho, could also be implicated in cardiovascular disease.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [aelita.sv@gmail.com](mailto:aelita.sv@gmail.com) (L. Salanova Villanueva).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.01.011>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La *enfermedad renal crónica* (ERC) es un problema de salud pública que va en aumento, con una incidencia y una prevalencia cada vez mayores (10% de la población general)<sup>1,2</sup>. La principal causa de mortalidad en el paciente con ERC es la cardiovascular (CV)<sup>3</sup>, con un incremento del riesgo de hasta 20 veces el de la población general incluso en estadios iniciales<sup>4-6</sup>. Hasta un 80% de los pacientes con ERC presentan enfermedad CV asociada: hipertensión arterial (36%), cardiopatía isquémica (22-39%), fibrilación auricular (30%), valvulopatía (24%) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) (50-75% en estadios 3-4 de ERC)<sup>7,8</sup>.

## Factores de riesgo cardiovascular en el paciente con enfermedad renal crónica

El mayor RCV de los pacientes con ERC se explica por la elevada presencia de factores de riesgo clásicos y la superposición de factores específicos del estado urémico así como por el estado inflamatorio de la ERC; en el estadio 5 se añaden otros factores relacionados con la diálisis o el trasplante que provocan un exceso de calcificación vascular<sup>9,10</sup> (fig. 1). La enfermedad ósea mineral relacionada con la ERC (EOM-ERC) tiene un papel crucial en la ERC. La EOM-ERC integra anomalías bioquímicas, esqueléticas y calcificaciones extraesqueléticas que se producen por las alteraciones del metabolismo mineral en la ERC secundarias a la pérdida progresiva de masa y función renal. Se manifiesta por una o por la combinación de las siguientes manifestaciones<sup>11</sup>:

- Anormalidades del calcio (Ca), fósforo (P), hormona paratiroidea (PTH) y vitamina D, klotho y factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23).
- Alteraciones del remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto.
- Calcificaciones cardiovasculares o de otros tejidos blandos.

El estudio de los marcadores de EOM-ERC, en algunas ocasiones, nos permite predecir el RCV. En la [tabla 1](#) resumimos el papel de los factores implicados en la EOM-ERC y a continuación revisaremos el papel de klotho y del FGF23 en la ECV.

## FGF23

Es una proteína de 251 aminoácidos de 32 kDa, sintetizada y secretada por las células óseas, principalmente el osteoblasto. Se incluye en el grupo de las hormonas «fosfatonas»<sup>12</sup> por su implicación en la eliminación renal de P. Ha sido relacionada fisiopatológicamente en los llamados «síndromes hipofosfatémicos raros»<sup>13</sup>, caracterizados por defecto en la mineralización y deformidades óseas, hipofosfatemia, pérdida renal de P y niveles inapropiadamente bajos de calcitriol. Es considerado uno de los principales factores en la regulación del metabolismo del P<sup>14-16</sup>. La acción biológica del FGF23 depende del gen klotho<sup>14,17-19</sup> que actúa como su coreceptor. El FGF23 también se expresa en el corazón, hígado, glándula tiroides y paratiroides, intestino y músculo esquelético<sup>19</sup>.

## Regulación de FGF23

La regulación del FGF23 viene determinada por:

1. Vitamina D activa: el calcitriol aumenta la transcripción de FGF23 de manera directa y de manera indirecta mediante vías de señalización extracelulares mediadas por leptina e interleucina 6<sup>20</sup>. El calcitriol también aumenta la expresión del receptor nuclear asociado a la proteína 1 (Nurr1) en células óseas y de PTH, lo que conlleva el aumento de FGF23<sup>21</sup>.
2. Niveles de Ca: efecto estimulante de la secreción de FGF23<sup>22,23</sup>.
3. Hiperparatiroidismo: el aumento de PTH relacionado con la ERC puede estimular la secreción de FGF23 a través de Nurr1<sup>19,21</sup>. En el hiperparatiroidismo primario (HPTH), hipotéticamente, FGF23 quedaría suprimido ya que la hipersecreción de PTH causaría hipofosfatemia y se suprimiría uno de los estímulos de secreción de FGF23<sup>24</sup>. Sin embargo, en estudios experimentales, se ha demostrado que ratones con HPTH presentan niveles de FGF23 más elevados que los controles y que PTH es el factor estimulador<sup>25</sup>, ya que el FGF23 disminuye tras la paratiroidectomía<sup>25</sup>. Yamashita et al.<sup>24</sup> demostraron en pacientes con HPTH que los niveles de FGF23 estaban elevados frente a los controles sanos. No obstante, en este mismo estudio, los pacientes sin ERC ni HPTH no

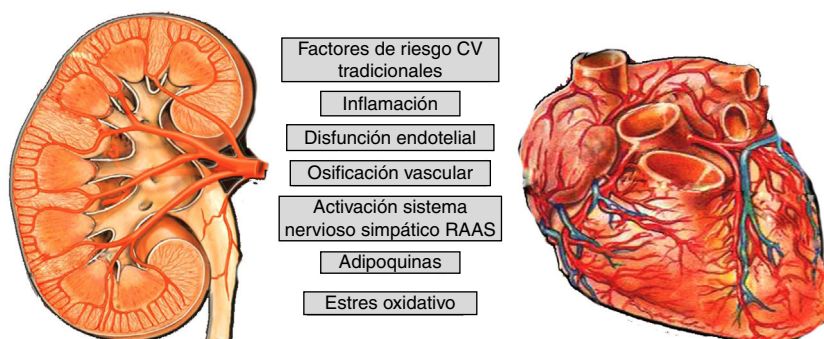


Figura 1 – Factores de RCV implicados en la afección renal y cardíaca.

Tabla 1 – Regulación de la enfermedad óseo mineral relacionada con la enfermedad renal crónica

	PTH	Vit D activa	FGF 23	Klotho
Síntesis	Glándula paratiroidea	25OHD3: hepática 1,25(OH) <sub>2</sub> D3: riñón, monocitos	Hueso (osteoblasto)	Riñón Plexos coroideos, glándula paratiroidea
Regulación	<u>Estimulantes:</u> Ca, P <u>Inhibidores:</u> Vitamina D, FGF 23	<u>Estímulo 1<math>\alpha</math> hidroxilasa:</u> PTH, hormona de crecimiento, prolactina <u>Inhibición 1<math>\alpha</math> hidroxilasa:</u> FGF 23, Klotho <u>Estímulo 24 hidroxilasa:</u> análogos de vitamina D, FGF 23	<u>Estímulo:</u> FGF 23, PTH, Nurr1, sobrecarga de P, Ca	<u>Estímulo:</u> PPA $\gamma$ , vitamina D <u>Inhibe:</u> angiotensina II, FGF 23, inflamación
Acciones óseas	Aumento de la reabsorción ósea: liberación de Ca y P en sangre Estímulo secreción FGF 23	Aumento de la resorción ósea Estimula síntesis FGF 23		
Acción renal	Aumenta reabsorción de Ca e inhibe la de P Estimula 1 $\alpha$ hidroxilasa		Acción fosfatúrica Inhibe 1 $\alpha$ y activa 24 hidroxilasa	Aumenta fosfatúria (FGF 23) Inhibe 1 $\alpha$ hidroxilasa Reabsorción de Ca
Acción intestinal	De forma indirecta al estimular calcitriol	Absorción de Ca y P		
Otras acciones	Toxina urémica	Inhibición de PTH Pleiotropismo Inhibición de RAAS	Inhibe PTH, HVI?	Antioxidante Antiapoptoico Protección endotelial Protección del fallo renal Protección frente a HVI

presentaron diferencias en los niveles de FGF23 frente a los controles<sup>24</sup>, y concluyeron que en el HPTH la función renal es determinante en los niveles de FGF23<sup>24</sup>.

- Niveles de P: los niveles séricos de P se correlacionan positivamente con las elevaciones de FGF23 en los pacientes con ERC<sup>26</sup>. Sin embargo, la restricción de P en la dieta de los pacientes con ERC muestra resultados contradictorios en el control de FGF23. Algunos estudios demuestran que la restricción de P en la dieta fracasa en descender los niveles de FGF23 en los pacientes con ERC estadio 3-4<sup>27</sup> y no los modifica en voluntarios sanos<sup>28</sup>. A pesar de ello, el descenso de la absorción de P con captadores de fósforo, como sevelamero, disminuyen los niveles de FGF23<sup>29,30</sup>.
- Descenso de la síntesis renal de klotho: la afinidad de FGF23 por su receptor (especialmente FGFR1 a nivel renal) es muy baja<sup>31</sup>. En condiciones fisiológicas, el FGF23, al unirse al FGFR1, no sería capaz de generar transducción de señal<sup>31</sup>. Al agregar klotho, la afinidad del receptor aumenta significativamente y permite la activación de FGFR1 con concentraciones fisiológicas de FGF23<sup>31</sup>. El descenso de klotho podría causar una resistencia a la acción de FGF23; en la ERC esta resistencia conllevaría una reducción de la fracción de excreción de fosfato, y un aumento del P plasmático y, por tanto, secreción de FGF23<sup>32</sup>.

Como curiosidad, la infusión de hierro y los niveles bajos de hierro pueden inducir síntesis de FGF23, aunque no en su forma activa<sup>22</sup>. La acidosis metabólica, los estrógenos y la leptina también provocan aumentos de FGF23<sup>33,34</sup>.

### Acciones biológicas de FGF23

El FGF23 presenta receptores diana denominados FGFR 1, 3 y 4 y el receptor transmembrana  $\beta$  glucuronidasa. Para ejercer su acción sobre FGFR1 a nivel renal necesita de su correceptor klotho<sup>31,35</sup>.

- Hueso: en aquellos procesos caracterizados por defecto en la mineralización (raquitismo y osteomalacia) existe un exceso de producción o actividad biológica de FGF23<sup>36</sup>. Diversos grupos están investigando el efecto directo del FGF23 sobre el hueso, sin embargo, todavía no se ha demostrado evidencia de un efecto directo de FGF23 sobre el hueso<sup>37</sup>. En la regulación de la síntesis y la secreción del FGF23 han sido implicadas diversas proteínas expresadas predominantemente en el hueso como Phex (endopeptidasa reguladora del P ligada al cromosoma X) y glucoproteínas como la derivada de la matriz proteica de la dentina (DMP1) y de la matriz extracelular<sup>36,37</sup>. Determinadas alteraciones de estas proteínas producen un incremento de la actividad biológica por aumento de la expresión de FGF23, potenciando la fosfatúria y la hipofosfatemia, e inhibiendo la formación ósea<sup>36,37</sup>. Otras veces se puede producir el efecto contrario: un descenso de la actividad de FGF23 con incremento de los niveles de P sérico y calcificación anómala (calcicosis tumoral)<sup>38</sup>.
- Riñón: actúa sobre la homeostasis del P inhibiendo la expresión de los cotransportadores sodio-fosfato tipo II (Na/P IIa y Na/P IIc), disminuyendo la reabsorción tubular de P

a nivel de túbulo proximal e incrementando la excreción renal de P<sup>17,19,39</sup>. También disminuye los niveles de calcitriol, suprimiendo la actividad de la enzima 1 $\alpha$  hidroxilasa (vía CYP27B1) y estimulando la enzima 24 hidroxilasa (vía CYP24A1)<sup>19,39,40</sup>. Por último, a nivel renal, inhibe la transcripción del gen *klotho*<sup>41</sup>.

- Paratiroides: el FGF23 disminuye la producción y secreción de PTH, esto ha sido demostrado por varios grupos de investigación: trabajos como el de Ben-Dov et al.<sup>42</sup> y Krajisnik et al.<sup>43</sup> indican que FGF23 produce una supresión de PTH *in vivo* e *in vitro* y disminuye la expresión-transcripción del ARNm y la secreción proteica de PTH<sup>43</sup>. No obstante, en glándulas paratiroides urémicas hiperplásicas de rata, el FGF23 falla en la inhibición de la PTH frente a glándulas paratiroides sanas; tal vez, debido a un descenso en la expresión de FGFR1 y *klotho* en las glándulas hiperplásicas urémicas<sup>44</sup>. El impacto de la paratiroidectomía, en pacientes con ERC, sobre los niveles de FGF23 fue estudiado por Takahashi et al.<sup>45</sup>, que diseñaron un estudio en 30 pacientes en hemodiálisis tratados mediante paratiroidectomía, con implante en antebrazo, y determinaron niveles de FGF23 y *klotho*, y concluyeron que FGF23 descendía y que *klotho* presentaba un descenso inicial con posterior elevación con respecto a los valores posparatiroidectomía.
- Corazón: en los miocardiocitos de ratones se ha demostrado que, a través de su receptor (FGFR-4), el FGF23 activa la vía de la calcineurina *nuclear factor of activated T cells* (NFAT) y provoca HVI de forma independiente de *klotho*<sup>46</sup>.

### Implicaciones de FGF23 en la ERC y el RCV

El paciente con ERC en estadios finales puede llegar a presentar valores de FGF23 de hasta 100 veces su valor normal<sup>28</sup>; además, los altos niveles de FGF23 predicen la progresión de ERC, como se ha ratificado en numerosos estudios<sup>47-49</sup>. Los niveles elevados de FGF23 se asocian a un aumento de la mortalidad ajustado para factores de riesgo clásico cardiovasculares y otros marcadores tradicionales de ERC<sup>47,50</sup>.

Se ha demostrado una asociación de FGF23 con la calcificación vascular, aunque no parece que FGF23 sea el inductor<sup>51</sup>. Scialla et al.<sup>51</sup> estudiaron la asociación entre FGF23, P, calcificación coronaria y de la aorta torácica medida por TAC en 1.501 participantes con ERC (filtrado glomerular [FG] medio de  $47 \pm 17$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; estadios 2-4). Estos autores demostraron que FGF23 no se asociaba con la calcificación vascular medida por TAC y que, en estudios *in vitro*, el FGF23 no produce calcificación ni inducía calcificación en medios de cultivo con células del músculo liso (CMLV), ni presentaba expresión en la aorta de ratones y humanos<sup>51</sup>. El papel del FGF23 en la calcificación vascular vendría marcado por la hiperfosfatemia que sí induce calcificación vascular: las CMLV presentan una diferenciación osteoblástica en medios ricos en P<sup>52,53</sup>. Sí parece que hay asociación entre la gravedad de la calcificación y el FGF23 en la ERC, por lo que FGF23 podría ser un marcador de seguimiento y no de génesis de la calcificación vascular<sup>51</sup>.

El exceso de FGF23 conlleva un aumento de la morbimortalidad CV en la ERC<sup>54,55</sup> de forma independiente del FG<sup>56</sup>, esto puede ser debido:

1. A que el FGF23 reduce los niveles de vitamina D activa (calcitriol) al inhibir la 1 $\alpha$  hidroxilasa y estimular la 24 hidroxilasa<sup>19,39</sup>.
2. A que el FGF23 se relaciona con la presencia de marcadores inflamatorios<sup>57,58</sup> y de estrés oxidativo como los productos de glucosilación avanzada que se asocian a calcificación vascular<sup>57</sup>.
3. A que, en algunos estudios, el FGF23 se asocia con la proteinuria<sup>59</sup>.
4. Al papel del FGF23 en la génesis de la HVI (importante generador de arritmias y de fallo cardíaco): el elegante estudio de Faul et al.<sup>46</sup> evidenció, en una cohorte de más de 3.000 pacientes con ERC con FG entre 20-70 ml/min, que había una correlación entre los niveles de FGF23 y la HVI. En este mismo estudio se detalló como FGF23 provocaba un aumento de  $\alpha$ -actina en miocardiocitos de rata con un aumento de la expresión de marcadores de HVI, como  $\beta$ -miosina de cadena pesada fetal, y un descenso de la  $\alpha$ -miosina de cadena pesada adulta. Este mecanismo es independiente de *klotho* y es mediado por la activación de la vía de la calcineurina NFAT.

### Klotho

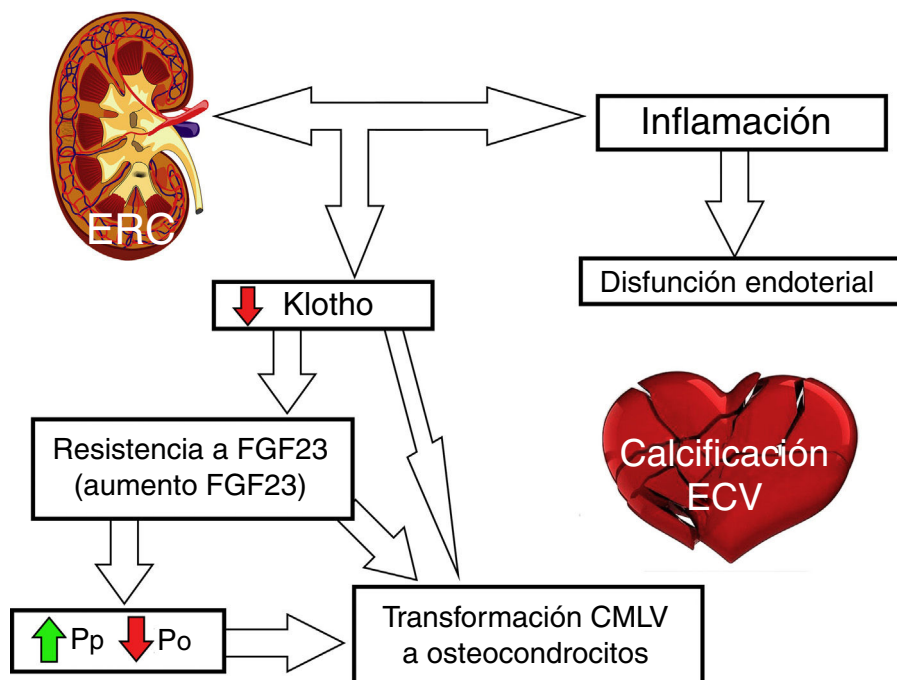
Es una proteína transmembrana de 130 kDa que se expresa predominantemente en el riñón (túbulo distal, proximal y colector), en la glándula paratiroidea, plexo coroideo y también a nivel endotelial<sup>60,61</sup>. Presenta 3 formas diferentes<sup>62,63</sup>: *klotho-cut* de poca repercusión biológica, la forma completa, unida a la membrana (actúa como correceptor de FGF23), y la forma secretada.

### Regulación de *klotho*

1. En modelos experimentales *in vitro* se ha demostrado que la señal *peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$*  (PPAR  $\gamma$ )<sup>64</sup> aumenta la síntesis de *klotho*. El calcitriol también aumenta la expresión de *klotho* en modelos animales con ERC e ingesta elevada de P<sup>65</sup>.
2. Los factores que disminuyen la síntesis de *klotho* son: el FGF23<sup>66-68</sup> el estrés oxidativo<sup>69</sup> y la angiotensina II (a través de sus receptores tipo I y del aumento de la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  TACE)<sup>17,70,71</sup>. El gen *klotho*, al ser de síntesis predominantemente renal, está disminuido en los pacientes con ERC<sup>62,72</sup>.

### Acciones biológicas de *klotho*

- Riñón: el *klotho* induce fosfaturia directamente, actuando a nivel de túbulo proximal al inhibir el cotransportador Na/P IIa y Na/P IIc<sup>72-74</sup>. Además, *klotho* es correceptor de FGFR-1 y, por lo tanto, facilita la acción fosfatúrica de FGF23<sup>62,63</sup>. A su vez, también regula la homeostasis del Ca al modular los canales renales *transient receptor potential ion channel* (TRPV5)<sup>75</sup> y de potasio (K) al regular el canal medular renal *outer medullary K* (ROMK 1)<sup>76</sup>.



**Figura 2** – Escenario de las alteraciones de la EOM-ERC e implicación en la calcificación vascular. ECV: enfermedad cardiovascular; Po: fósforo urinario; Pp: fósforo plasmático.

- Endotelio: el klotho puede inhibir la calcificación vascular, una disminución de klotho se asocia a un aumento en la expresión de los transportadores de P Pit1/2 y del factor osteogénico Runx2, lo que conllevaría un aumento del transporte de P en las CMLV y su transformación osteogénica<sup>77,78</sup>. No obstante, los estudios sobre la expresión de klotho a nivel vascular son contradictorios. Lim et al.<sup>79</sup> evidenciaron su expresión en las arterias de individuos sanos; esta expresión se ve descendida en los pacientes con ERC<sup>79</sup>. Contrariamente, Scialla et al.<sup>51</sup> no detectaron expresión de klotho en las CMLV en controles sanos ni en ratones con ERC, tampoco Lindberg et al.<sup>80</sup> detectaron niveles de proteína klotho en arterias de ratones *wild type*. En ratas urémicas, Ritter et al.<sup>81</sup> hallaron que la expresión de klotho estaba elevada en la adventicia aórtica y disminuida en la zona íntima media<sup>81</sup>.
- Inhibición de la  $1\alpha$  hidroxilasa que se encarga de la hidroxilación de la 25OH a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ <sup>17,82</sup>: Yoshida et al.<sup>82</sup> demostraron en ratones homocigotos para el gen klotho Kl(-/-), que los niveles de  $1,25$ -dihidroxivitamina D estaban aumentados frente a los ratones *wild type*; a su vez, comprobaron que la expresión del gen  $1\alpha$  hidroxilasa se encontraba aumentado en los ratones Kl (-/-) y que la administración de calcitriol fallaba en inhibir  $1\alpha$  hidroxilasa.

Klotho presenta efectos pleiotrópicos a nivel sistémico: aumenta la transcripción de receptores de eritropoyetina<sup>83</sup>, aminora el daño provocado por angiotensina II<sup>70,84</sup>, inhibe la señal insulina/IGF-1, pudiendo provocar resistencia al estrés oxidativo<sup>85</sup>, posee efectos antifibróticos ya que puede inhibir la señal TGF  $\beta$ <sup>86</sup> (factor de crecimiento fibroblástico), y posee efectos antisenescentes y antiapoptóticos<sup>87</sup>.

### Implicaciones de klotho en la ERC y el RCV

Como ya se ha mencionado, klotho disminuye precozmente en la ERC<sup>19,72</sup>. Su déficit podría provocar: calcificación vascular al fomentarse la entrada de P a las CMLV, arterioesclerosis, osteoporosis, calcificación ectópica, envejecimiento prematuro, apoptosis y progresión de la ERC<sup>72,78,79,87</sup>. Su supresión también implica descenso de la fosfatúria con aumento de P y de los niveles séricos de calcitriol. En el fracaso renal agudo, en modelos experimentales, se ha demostrado el descenso de klotho y, por tanto, su papel como posible biomarcador de fallo renal agudo<sup>88,89</sup>. Así mismo, su reposición podría conllevar la recuperación del daño renal<sup>88,89</sup>.

A nivel cardíaco, klotho puede influir directamente sobre la función y el remodelado cardíaco protegiéndolo frente a la HVI. Xie et al.<sup>90</sup> valoraron la función cardíaca y la HVI en ratones heterocigotos hipomórficos para el alelo de klotho (Kl/+) con o sin ERC y ratones *wild type* con o sin ERC. En los ratones con ERC se objetivó un descenso de klotho, HVI y fibrosis miocárdica; todo ello más pronunciado en los Het-klotho. Los ratones sin ERC + Het-klotho también presentaron niveles de klotho menores, pero no datos de HVI. La fracción de eyección estaba reducida significativamente en los ratones ERC + Het-klotho. Al inyectar soluciones de klotho soluble a estos ratones, mejoraban los datos de disfunción miocárdica con independencia de P, FGF23, tensión arterial y FG<sup>90</sup>.

El mecanismo cardioprotector de klotho se debe a la inhibición del canal TRPC6 (familia de canales de cationes potencial transitoria a subfamilia canónica) que está aumentado en el estado urémico<sup>90-92</sup>. Ante una agresión cardiológica, TRPC6 permite mayor entrada de Ca al interior celular, se activa la

fosfatasa calcineurina, lo que provoca la desfosforilación de NFAT que se transloca al núcleo para inducir la expresión de genes fetales (por ejemplo:  $\beta$ -miosina de cadena pesada), lo cual conlleva la alteración en el remodelamiento cardíaco y la HVI. El gen TRPC6 posee elementos de respuesta frente a NFAT y aumenta su expresión al aumentar el influjo de Ca, causando una activación directa de todo el proceso<sup>93,94</sup>. Al inhibir el canal TRPC6, klotho podría ser, en un futuro, una medida terapéutica en la HVI.

En la [figura 2](#) esquematizamos la implicación de FGF23, klotho y RCV.

## Conclusiones

La búsqueda de marcadores precoces de RCV, inflamación y fibrosis que puedan afectar a la economía corporal y a la función renal es extensa. La EOM-ERC tiene un papel crucial en la salud endotelial y renal; por ello, es prioritario su control y su conocimiento. La investigación en FGF23 y klotho y su relación en ECV abre nuevas expectativas tanto en la prevención como en el tratamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hernando Avendaño P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S. Nefrología Clínica. 3.ª edición. Panamericana. p. 801.
- Coresh J, Selvin E, Stevens L, Manzi J, Kusek J, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298:2038-47.
- Go A, Chertow G, Fan D, McCulloch C, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
- Adragao T, Pires A, Lucas C, Birne R, Magalhaes L, Gonçalves M, et al. A simple vascular calcification score predicts cardiovascular risk in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(6):1480-8.
- Weiner D, Tighiouart H, Amin M, Stark P, Macleod B, Griffith J, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: A pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1307-15.
- Gerstein H, Mann J, Yi Q, Zinman B, Dinneen S, Hoofwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001;286:421-6.
- Allon M. Evidence-based cardiology in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1934-43.
- Ventura JE. Riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev Urug Cardiol*. 2006;21(2):143-57.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int Suppl*. 2003;63(85):S105-10.
- Guías SEN. Riñón y enfermedad cardiovascular. Nefrología. 2004;24(6).
- Guías SEN. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrología. 2011;31(1).
- Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int*. 2004;65:1-14.
- Imel EA, Econs MJ. Fibroblast growth factor 23: Roles in health and disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2565-75.
- Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1305-15.
- Razzaque MS. FGF23-mediated regulation of systemic phosphate homeostasis: Is Klotho an essential player? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296:F470-6.
- Shroff R, Long D, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *Am Soc Nephrol*. 2013;24:179-89.
- De Borst M, Vervloet M, Wee P, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1603-9.
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem*. 2006;281:6120-3.
- Moorthi RN, Moe SM. CKD-mineral and bone disorder: Core curriculum 2011. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(6):1022-36.
- Saini R, Kaneko I, Jurutka P, Forster R, Hsieh A, Hsieh JH, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D-3 regulation of fibroblast growth factor-23 expression in bone cells: Evidence for primary and secondary mechanisms modulated by leptin and interleukin-6. *Calcif Tissue Int*. 2013;92:339-53.
- Meir T, Durlacher K, Pan Z, Amir G, Richards W, Silver J. Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int*. 2014;86:1106-15.
- Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012;82:737-47.
- Evenepoel P, Viaene L, Meijers B. PTH, FGF23, and calcium: It takes 3 to tango? *Kidney Int*. 2011;80:1377.
- Yamashita H, Yamashita T, Miyamoto M, Shigematsu T, Kazama J, Shimada T, et al. Fibroblast growth factor (FGF)-23 in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2004;151:55-60.
- Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, et al. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2683-8.
- Weber T, Liu S, Indridason O, Quarles LD. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2003;18:1227-34.
- Isakova T, Gutierrez OM, Smith K, Epstein M, Keating L, Juppner H, et al. Pilot study of dietary phosphorus restriction and phosphorus binders to target fibroblast growth factor 23 in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(2):584-91.
- Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson K. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003;64:2272-9.
- Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, Onoda N, Kato H, Okada T, et al. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2005;9:336-9.
- Oliveira R, Cancela A, Gracioli F, dos Reis L, Draibe S, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:286-91.
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444:770-4.

32. Vervloet M, van Ittersum F, Buttler R, Heijboer A, Blankenstein M, Ter Wee P. Effects of dietary phosphate and calcium intake on fibroblast growth factor-23. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;6:383-9.
33. Krieger NS, Culbertson CD, Kyker-Snowman K, Bushinsky D. Metabolic acidosis increases fibroblast growth factor 23 in neonatal mouse bone. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303:F431-6.
34. Tsuji K, Maeda T, Kawane T, Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D(3) synthesis in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res.* 2010;25(8):1711-23.
35. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt K, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *klotho*. *J Biol Chem.* 2006;281:6120-3.
36. Quarles LD. FGF23 PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E1-9.
37. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4957-60.
38. Benet-Pages A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet.* 2005;14:385-90.
39. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004;19:429-35.
40. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al. Targeted ablation of *Fgf23* demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest.* 2004;113:561-8.
41. Darryl L. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: Implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res.* 2012;318(9):1040-8.
42. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007;117:4003-8.
43. Krajisnik T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1- hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol.* 2007;195:125-31.
44. Canalejo R, Canalejo A, Martínez-Moreno J, Rodríguez-Ortiz ME, Estepa J, Mendoza F, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1125-35.
45. Takahashi H, Komaba H, Takahashi Y, Sawada K, Tatsumi R, Kanai G, et al. Impact of parathyroidectomy on serum FGF23 and soluble *Klotho* in hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):E652-8.
46. Faul C, Amaral A, Oskoue B, Hu MH, Sloan A, Isakova T, et al. FGF 23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):2393-4408.
47. Isakova T, Xie HL, Yang W, Xie D, Anderson AH, Scialla J, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA.* 2011;305:2432-9.
48. Titan SM, Zatz R, Gracioli F, dos Reis L, Barros R, Jorgetti V, et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:241-7.
49. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst D, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:2600-8.
50. Jean G, Terrat J, Vanel T, Hurot J, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2792-6.
51. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang HY, Crouthamel M, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int.* 2013;83:1159-68.
52. Jono S, McKee MD, Murry C, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000;87:e10-7.
53. Chen NX, O'Neill KD, Duan D, Moe S. Phosphorus and uremic serum up-regulate osteopontin expression in vascular smooth muscle cells. *Kidney Int.* 2002;62:1724-31.
54. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine G. FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:3983-9.
55. Scialla J, Xie H, Rahman M, Anderson A, Isakova T, Ojo A, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25:349-60.
56. Ärnlöv J, Carlsson AC, Sundström J, Ingelsson E, Larsson A, Lind L, et al. Serum FGF23 and risk of cardiovascular events in relation to mineral metabolism and cardiovascular pathology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:781-6.
57. NasrAllah M, El-Shehaby A, Osman N, Fayad T, Nassef A, Salem M, et al. The association between fibroblast growth factor-23 and vascular calcification is mitigated by inflammation markers. *Nephron Extra.* 2013;3:106-12.
58. Dai B, David V, Martin A, Huang Y, Li H, Jiao Y, et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS One.* 2012;7(9):1-15, e44161.
59. Vervloet MG, van Zuilen AD, Blankestijn PJ, Ter Wee PM, Wetzels JF. Fibroblast growth factor 23 is associated with proteinuria and smoking in chronic kidney disease: An analysis of the MASTERPLAN cohort. *Bio Med Central Nephrology.* 2012;24:13-20.
60. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature.* 1997;390:45-51.
61. Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of *Klotho* protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct.* 2004;29:91-9.
62. Hu MC, Kuro M, Moe O. The emerging role of *Klotho* in clinical nephrology. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:2650-7.
63. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Identification of the human *klotho* gene and its 2 transcripts encoding membrane and secreted *klotho* protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;242:626-30.
64. Zhang R, Zheng F. PPAR-g and aging: One link through *klotho*? *Kidnet Int.* 2008;64(6):732-9.
65. Lau WL, Leaf EM, Hu MC, Takeno M, Huro M, Moe O, et al. Vitamin D receptor agonist increase *Klotho* and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* 2012;82(12):1261-70.
66. Marsell R, Krajisnik T, Goransson H, Ohlsson C, Ljunggren O, Larsson TE, et al. Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor-23. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:827-33.
67. Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, et al. Alpha-*Klotho* as a regulator of calcium homeostasis. *Science.* 2007;316:1615-8.
68. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/*klotho* endocrine pathways. *Physiol Rev.* 2012;92(1):131-55.

69. Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, Shiota S, Tsuchiya K, Nihei H. Oxidative stress decreases klotho expression in a mouse kidney cell line. *Nephron Exp Nephrol*. 2005;101:e67–74.
70. Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T, Ohno M, Usui S, Suzuki T, et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension*. 2002;39:838–43.
71. Lautrette A, Li S, Alili R, Sunnarborg SW, Burtin M, Lee DC, et al. Angiotensin II and EGF receptor cross-talk in chronic kidney diseases: A new therapeutic approach. *Nat Med*. 2005;11:867–74.
72. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Renal and extra-renal actions of Klotho. *Semin Nephrol*. 2013;33(2):118–29.
73. Segawa H, Yamanaka S, Ohno Y, Onitsuka A, Shiozawa K, Aranami F, et al. Correlation between hyperphosphatemia and type II Na-Pi cotransporter activity in klotho mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007;292:F769–79.
74. Dermaku-Sopjani M, Sopjani M, Saxena A, Shojaiefard M, Bogatikov E, Alesutan I, et al. Downregulation of NaPi-IIa and NaPi-IIb Na-coupled phosphate transporters by coexpression of Klotho. *Cell Physiol Biochem*. 2011;28:251–8.
75. Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW, Topala CN, Bindels RJ, Hoenderop JG. The betaglucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science*. 2005;310:490–3.
76. Cha SK, Hu MC, Kurosu H, Kuro-o M, Moe O, Huang CL. Regulation of renal outer medullary potassium channel and renal K(+) excretion by Klotho. *Mol Pharmacol*. 2009;76:38–46.
77. Shroff R, Shanahan C, Klotho. An elixir of youth for the vasculature? *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:5–7.
78. Hu MC, Shi M, Zhang J, Quinones H, Griffith C, Kuro-o M, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:124–36.
79. Lim K, Lu TS, Molostvov G, Lee C, Lam FT, Zehnder D, et al. Vascular klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation*. 2012;125:2243–55.
80. Lindberg K, Olauson H, Amin R, Ponnusamy A, Goet R, Taylor RF, et al. Arterial Klotho expression and FGF23 effects on vascular calcification and function. *Plos One*. 2013;8(4):e60658.
81. Ritter C, Zhang S, Delmez J, Finch JL, Slatopolsky E. Differential expression and regulation of Klotho by paricalcitol in the kidney, parathyroid, and aorta of uremic rats. *Kidney Int*. 2015;87(6):1141–52.
82. Yoshida T, Fujimori T, Nabeshima Y. Mediation of unusually high concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D in homozygous klotho mutant mice by increased expression of renal 1alpha-hydroxylase gene. *Endocrinology*. 2002;143(2):683–9.
83. Hu MC, Shi M, Cho HJ, Zhang J, Pavlenco A, Liu S, et al. The erythropoietin receptor is a downstream effector of Klotho-induced cytoprotection. *Kidney Int*. 2013;84:468–81.
84. Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T, Ohno M, Usui S, Suzuki T, et al. In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension*. 2002;39:838–43.
85. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*. 2005;309:1829–33.
86. Doi S, Zou Y, Togao O, Pastor JV, John GB, Wang L, et al. Klotho inhibits transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) signaling and suppresses renal fibrosis and cancer metastasis in mice. *J Biol Chem*. 2011;286:8655–65.
87. Ikushima M, Rakugi H, Ishikawa K, Maekawa Y, Yamamoto K, Ohta J, et al. Anti-apoptotic and antisenescence effects of Klotho on vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;339(3):827–32, 20.
88. Hu MC, Shi M, Zhan J, Quiñones H, Kuro-o M, Moe OW. Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int*. 2010;78(12):1240–51.
89. Hu MC, Moe OW. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(7):423–9.
90. Xie J, Yoon J, An SW, Kuro M, Kuro-o M, Huang CL. Soluble Klotho protects against uremic cardiomyopathy independently of fibroblast growth factor 23 and phosphate. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26:1150–60.
91. Xie J, Cha S-K, An S-W, Kuro OM, Birnbaumer L, Huang CL. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun*. 2012;3:1238–59.
92. Vega RB, Bassel-Duby R, Olson EN. Control of cardiac growth and function by calcineurin signaling. *J Biol Chem*. 2003;278:36981–4.
93. Kuwahara K, Wang Y, McAnally J, Richardson JA, Bassel-Duby R, Hill JA, et al. TRPC6 fulfills a calcineurin signaling circuit during pathologic cardiac remodeling. *J Clin Invest*. 2006;116:3114–26.
94. Rowell J, Koitabashi N, Kass DA. TRP-ing up heart and vessels: Canonical transient receptor potential channels and cardiovascular disease. *J Cardiovasc Transl Res*. 2010;3:516–24.