

El FGF23 en la insuficiencia renal crónica y el postrasplante renal

A.L. Negri

Sección de Nefrología. Instituto de Investigaciones Metabólicas y Cátedra de Fisiología y Biofísica. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador. Buenos Aires. Argentina

Nefrología 2009;29(3):196-202.

RESUMEN

Las fosfatoninas son factores reguladores del metabolismo del fósforo, y el FGF23 es el mejor estudiado de ellos. Esto ha producido un cambio en nuestra comprensión del metabolismo mineral, y especialmente de la regulación del fósforo. El FGF23 es un factor de 251 aminoácidos con una novedosa porción carboxilo terminal de 71 aminoácidos, producido primariamente por los osteocitos en el hueso. Tiene un rol central en la regulación de la homeostasis del fósforo, produciendo fosfatúria, y de la vitamina D, inhibiendo su producción por supresión de la 1 alfa hidroxilasa renal. Se ha pensado que tiene un papel importante en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario temprano relacionado a la insuficiencia renal crónica al inhibir la síntesis renal de 1,25(OH)₂D en respuesta a su incremento en sangre producido para favorecer la excreción renal de fósforo y mantener su balance. En IRC, sus niveles parecerían ser predictores independientes de progresión hacia la IRC terminal. En los pacientes en diálisis, sus niveles permitirían predecir el resultado de la terapia con calcitriol, así como parecen ser predictores independientes de riesgo de mortalidad en el primer año de hemodiálisis. Sus niveles también se han relacionado con el desarrollo de calcificaciones vasculares en arterias de las manos, pero con las calcificaciones aórticas. La exposición a niveles excesivos de FGF23 en período temprano postrasplante parece estar más fuertemente asociado con la hipofosfatemia postrasplante que la PTH.

Palabras clave: FGF23. Fósforo. Mortalidad. Progresión. Calcificaciones vasculares. Hiperparatiroidismo secundario.

ABSTRACT

Phosphatonins are regulatory factors of phosphate metabolism and the FGF23 is the best studied of them. This has produced a change in our understanding in mineral metabolism and specifically of phosphate regulation. FGF23 is a 251-amino acid factor that differs from other FGF family members by having a 71-amino acid extension on the carboxyl-terminal end of the molecule that is specific for this factor. It is primarily produced by osteocytes in bone. It has a central role in phosphate homeostasis regulation, producing phosphaturia, and in vitamin D metabolism, inhibiting its production by suppression of renal 1 Alfa hydroxylase. It is believed to have an important place in the pathogenesis of early secondary hyperparathyroidism related to chronic renal insufficiency by inhibiting renal synthesis of 1,25(OH)₂D in response to its increment in blood produced to increase renal phosphate excretion and maintain phosphate balance. In CRF its serum levels seem to be independent predictors of progression to terminal renal failure. In dialysis patients the determination of its serum levels would allow to predict the results of therapy with calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism; they also seem to be independent predictors of the risk of mortality during the first year of hemodialysis. Its serum levels have also been related to the development of vascular calcifications of hand arteries but not with aortic calcifications. The exposure to excessive levels of FGF23 in the early postransplant period seems to be strongly associated with postransplant hypophosphatemia more than to PTH or other phosphatonins.

Key words: FGF23. Phosphate. Mortality. Progression. Vascular calcifications. Secondary hyperparathyroidism.

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento reciente de las fosfatoninas, factores reguladores del metabolismo del fósforo,¹ y especialmente el FGF23,² el mejor estudiado de ellos, ha producido un cambio en nuestra comprensión del metabolismo mineral, cuestionando anteriores paradigmas.

Correspondencia: Armando Luis Negri

Sección de Nefrología.

Instituto de Investigaciones Metabólicas y Cátedra de Fisiología y Biofísica. Facultad de Medicina. Universidad del Salvador. Buenos Aires. Argentina.

secger@dim.com.ar

Según el paradigma clásico, la regulación del fósforo sérico se hacía a través de las variaciones de las dos hormonas calcitrópicas fundamentales:³

1. El aumento del fósforo extracelular estimulaba directamente la secreción de PTH. El incremento de la PTH inhibía la reabsorción tubular renal de fosfato.
2. El incremento del Pi extracelular disminuía la expresión de la 1 alfa-hidroxilasa renal y reducía así la síntesis de 1,25(OH)₂D₃. La reducción del 1,25(OH)₂D₃ provocaba la disminución de la absorción intestinal de Pi.

Sin embargo, en un grupo de condiciones patológicas se vio que los niveles de fósforo estaban alterados sin una modificación significativa en las concentraciones de PTH o 1,25(OH)₂D₃, lo cual era incomprensible según el esquema clásico de regulación del fósforo, sugiriendo que otros factores intervendrían en su regulación.

Estas enfermedades que se caracterizan por hipofosfatemia, hiperfosfatemia y mineralización ósea defectuosa incluyen a la Hipofosfatemia Ligada al X (XLH),⁴ el Raquitismo Hipofosfatémico Autosómico Dominante (ADHR),⁵ el Recesivo (ARHR)⁶ y la osteomalacia inducida por tumores.⁷

La evidencia a favor de la existencia de otros factores circulatorios que regulan los niveles de Pi sérico provino de:

1. El síndrome de osteomalacia tumoral: pequeños tumores mesenquimáticos que causan pérdida renal de fosfato y osteomalacia, todo lo cual desaparece con la resección del tumor, sugiriendo una base humoral para ese fenómeno.^{8,9}
2. El ratón *Hyp*, un modelo animal del trastorno de XLH. Se puede inducir pérdida renal de fosfato en un ratón normal poniéndolo en parabiosis con un ratón *Hyp*¹⁰ y en un riñón de ratón normal al trasplantarlo en un ratón *Hyp* indicando también la presencia de un factor circulante que modifica la fosfatemia.¹¹

El factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) es un factor de 251 aminoácidos, con un peso molecular de 32 KDa perteneciente a la misma familia de los otros 22 factores de crecimiento fibroblástico. Está compuesto por un péptido señal de 25 aminoácidos en la porción aminoterminal. Luego le sigue una región que contiene el dominio característico de los otros 22 factores de crecimiento fibroblástico y, finalmente, se encuentra una novedosa porción carboxilo terminal de 71 aminoácidos. Entre el dominio común a los FGF y el dominio final novedoso, existe el sitio de clivaje de la molécula que contiene un motivo RXXR. Este motivo es característico de los sitios de clivaje por enzimas del tipo de la proconvertasa de la familia de serinoproteasas tipo subtilisina/kexina. Es probable que las proconvertasas sean las enzimas responsables de la degradación del FGF23. El sitio de clivaje se encuentra mutado en los pacientes portadores de ADHR.¹² El FGF23 es producido principalmente por los osteocitos en el hueso.^{13,14}

Los FGF tienen cuatro tipos de receptores: FGFR 1, 2, 3 y 4 con subtipos. El FGF 23 se une con una alta afinidad al

FGFR1 (IIIC). FGFR1 está expresado en el túbulo renal,¹⁵ pero principalmente en el túbulo distal, mientras que el principal FGFR en el túbulo proximal, sitio de la regulación del fosfato, es el FGFR3. Además, para poder actuar sobre su receptor específico, el FGF23 necesita unirse a una proteína transmembrana conocida como Klotho.^{16,17} La proteína Klotho se une a múltiples receptores de FGF incrementando la afinidad por éstos. La unión al Klotho se produce a nivel del sitio carboxilo terminal de la molécula. La expresión del Klotho en un tejido determina si ese tejido es blanco del FGF23 o no.

El estudio del fenotipo de los ratones nulos para el FGF23 indica que el FGF23 tiene un rol central en la regulación de la homeostasis del fósforo y la vitamina D.¹⁸ Los ratones heterocigotos son enteramente normales, con niveles séricos normales de FGF23, pero los ratones en los que ambos alelos para el gen FGF23 están alterados tienen un fenotipo notable con extrema hiperfosfatemia y altos niveles séricos de 1,25(OH)₂D. Ellos desarrollan hiperfosfatemia porque hay retención renal de fosfato, con un incremento en la presencia apical de cotransportadores sodio/fosfato NaPi-2a en el túbulo proximal, así como un incremento en la captación de fosfato en los cortes de sección renales. Los ratones deficientes en FGF23 también tienen altos niveles de 1,25(OH)₂D por el incremento en la actividad de la 1-hidroxilasa renal. Los ratones nulos para FGF23 desarrollan una progresiva hipercalcemia, presumiblemente por los muy altos niveles de 1,25(OH)₂D, y finalmente mueren por fallo renal y nefrocalcinosis. Las características de hiperfosfatemia e incremento de los niveles de 1,25(OH)₂D son imágenes en espejo del síndrome de exceso de FGF23, y encaja bien en la hipótesis de que el FGF23 es un regulador fisiológico del Pi y del metabolismo de la vitamina D.

Una nueva manera de analizar el mecanismo de acción del FGF23 ha sido usar anticuerpos monoclonales anti-FGF23 que pueden neutralizar las actividades del FGF23 tanto *in vitro* como *in vivo*. Yamazaki et al. desarrollaron dos anticuerpos (FN1 y FC1) que reconocían las regiones N- y C-terminales del FGF23, respectivamente.¹⁹ Tanto el FN1 como el FC1 inhibían la actividad del FGF23 en un ensayo basado en células Klotho-dependientes. Su administración causó marcados incrementos en los niveles de fósforo sérico y 1,25(OH)₂D en ratones normales. Estos cambios se acompañaron por una alteración en la expresión en el cotransportador sodio fosfato tipo NaPi IIa, de la 25-hidroxivitamina-D-1alpha-hidroxilasa y la 24-hidroxilasa. Por lo tanto, este estudio utilizando anticuerpos neutralizantes confirmó que el FGF23 es un verdadero regulador fisiológico del metabolismo del fósforo y la vitamina D.

FGF23 en IRC temprana

En un gran estudio transversal reciente que abarcó más de 1.800 pacientes con IRC, Levin et al. demostraron que los ni-

veles de calcitriol comienzan a declinar con las más leves reducciones de la tasa de filtración glomerular estimada.²⁰ Algunos autores han sugerido que esta reducción del calcitriol estaría asociada a un déficit de su sustrato, la 25OHD. Sin embargo, Levin no encontró una correlación entre las dos formas de vitamina D: aproximadamente el 45% de los pacientes con bajos niveles de calcitriol tenía niveles normales de 25OHD. En la insuficiencia renal crónica temprana se ha demostrado ya hace largo tiempo que la disminución de los niveles de 1,25(OH)₂D y la aparición de hiperparatiroidismo secundario se producen cuando la retención de Pi no ha ocurrido todavía y el Pi sérico incluso está reducido.²¹ De esto surge una pregunta muy importante: ¿Desempeña el FGF23 un papel importante en la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario temprano al inhibir la síntesis renal de 1,25(OH)₂D en respuesta a los cambios en el manejo del Pi? Y si es así, ¿exactamente cómo se censan los cambios en el manejo del Pi?

Los estudios del FGF23 en IRC temprana son limitados debido a las dificultades de estimar con precisión la TFG en disfunción renal leve. Además, la porción C-terminal del FGF23 puede ser filtrada por los riñones, por lo que la disminución de la filtración glomerular podría llevar a la acumulación de estos fragmentos del FGF23. Tampoco está claro si esto también ocurre con la molécula intacta de FGF23. Actualmente, existen dos tipos de ensayos para medir el FGF23, y ambos son de tipo ELISA: uno detecta el la porción C-terminal del factor y usualmente se informa en RU/ml, mientras que el otro ensayo detecta el péptido completo y se informan en pg/ml. Hasta el presente, no está clara la relación que existe entre ambas mediciones y cuáles son los rangos normales en diferentes poblaciones.

Varios estudios han analizado la relación entre el FGF23, PTH y calcitriol en IRC temprana. Shigematsu et al. estudiaron 62 pacientes prediálisis con una edad promedio de 51,3 ± 14,0 años (32 hombres y 30 mujeres).²² Estimaron la tasa de filtración glomerular por colecciones de 24 horas y por mediciones de cistatina. Dividieron a los pacientes en tres grupos: aquellos con Ccr >80, de 80 a 30, y aquellos <30 ml/min. Los niveles séricos de FGF23 se determinaron por un ensayo ELISA de doble anticuerpo que no detectan fragmentos biológicamente inactivos N-terminales y C-terminales. Estos autores encontraron que los niveles séricos de FGF23 se incrementaron exponencialmente con la disminución *clearance* de creatinina, pero que el incremento sólo fue significativo en el grupo con Ccr <30 ml/min. Tanto los niveles de PTHi como PTH 1-84 se correlacionaron estrechamente con los niveles de FGF23, mientras que se encontró una correlación negativa (relación también exponencial) entre las concentraciones séricas de FGF23 y de calcitriol. La tasa máxima de reabsorción tubular de fosfato se correlacionó negativamente con las concentraciones séricas de FGF23. A pesar de ello, las cantidades diarias de fosfato urinario excretadas fue-

ron significativamente menores en pacientes con Ccr <30 ml/min, mientras que sus niveles circulantes de FGF23 fueron significativamente mayores.

En otro estudio, Gutiérrez O et al. estudiaron 80 pacientes con IRC y los clasificaron de acuerdo a la tasa de filtración estimada por fórmula de MDRD (eGFR).²³ Determinaron FGF23 (porción carboxilo terminal), PTH, 25(OH)D3, calcitriol, calcio, fosfato, y la excreción fraccional de fosfato (EFPi). Evaluaron varias hipótesis, entre ellas si el FGF23 estaba asociado a disminución en los niveles de calcitriol, independientemente de la función renal, la hiperfosfatemia y los niveles de 25 (OH) D. Utilizaron regresión lineal múltiple para evaluar las hipótesis de que el FGF23 y la PTH estaban inversamente asociadas a la eGFR, mientras que los niveles de calcitriol estaban linealmente asociados a eGFR.

Hiperfosfatemia e hipocalcemia estaban presentes en sólo un 12 y 6% de los pacientes, respectivamente, todos los cuales tenían un eGFR <30. Los incrementos en la EFPi se asociaron con una eGFR disminuida, y tanto el incremento en el FGF23 como la PTH estaban asociados en forma independiente con el incremento en la EFPi. El incremento en el FGF23 y la disminución del 25(OH)D eran predictores independientes de la disminución del calcitriol. Los efectos de la propia función renal y la hiperfosfatemia sobre los niveles de calcitriol desaparecieron completamente tras ajustar por FGF23. Concluyeron que el incremento en el FGF23 puede contribuir a mantener los niveles normales de fósforo en presencia de una IRC que avanza a costa de un empeoramiento en la deficiencia de calcitriol y, por lo tanto, podría ser un factor central en la patogénesis temprana del HPT secundario (figuras 1 y 2).

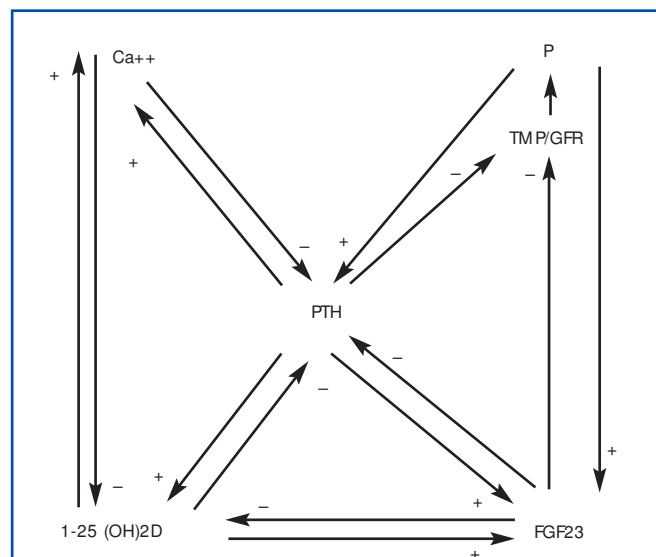


Figura 1. Circuitos endocrinos de retroalimentación en la homeostasis mineral normal.

revisiones cortas

(IC, 2,6 a 12,6). Los investigadores encontraron además que el valor predictivo de los niveles séricos elevados de FGF23 estaban conservados a diferentes grados de hiperfosfatemia, excepto para el quartilo más alto ($>5,5$ mg/dl), que *per se* estaba asociado con un 20% de incremento en el riesgo ajustado de muerte. No está claro si el incremento en la mortalidad se debe a causas cardiovasculares, lo que requerirá de futuras investigaciones. Tampoco está claro si el FGF23 afecta directamente a la función cardiovascular.

- Como predictores de calcificaciones vasculares, Inaba et al. investigaron la importancia del FGF23 en el desarrollo de calcificaciones vasculares.²⁸ Estos autores estudiaron pacientes varones en hemodiálisis con Diabetes Mellitus (DM) y sin DM. Los niveles plasmáticos de FGF23 se determinaron al inicio de las sesiones de diálisis por ELISA. Las calcificaciones vasculares se evaluaron por radiografías de la aorta y las arterias de las manos por un examinador, ciego a las características de los pacientes. En los pacientes no-DM, el análisis de regresión múltiple mostró que los niveles de FGF23, el producto $Ca \times Pi$, y el peso corporal eran factores independientes asociados significativamente con calcificación de las arterias de las manos y la presión diastólica se asociaba a calcificación aórtica. En pacientes DM, los niveles plasmáticos de FGF23 y la duración de hemodiálisis fueron factores independientes asociados a las calcificaciones de las arterias de las manos, mientras que la presión diastólica se asoció con las calcificaciones aórticas.

En otro estudio, Kojima et al.²⁹ analizaron pacientes en hemodiálisis con DM y sin DM. Se midieron los niveles de FGF23 antes del comienzo de la diálisis por ELISA. Se evaluaron las calcificaciones de la aorta abdominal por tomografía computada y se estableció el índice de calcificación aórtica. Estos autores no hallaron relación entre los valores de FGF23 y la calcificación aórtica.

El FGF 23 en el postrasplante renal

Bhan et al.³⁰ efectuaron un estudio prospectivo longitudinal en 27 receptores de trasplante con donante vivo para evaluar la hipótesis de que los niveles excesivos de FGF23 dan cuenta de la hipofosfatemia y la disminución en los niveles de calcitriol que siguen al trasplante renal. La presencia de hipofosfatemia $<2,5$ mg/dl se desarrolló en el 85% de los sujetos, incluyendo uno con paratiroidectomía previa. En el 37% de ellos se desarrolló una hipofosfatemia de $\leq 1,5$ mg/dl. Los niveles de FGF23 cayeron rápidamente dentro de la primera semana de valores pretrasplante de 1.218 ± 542 a 557 ± 579 RU/ml, los cuales aún estaban francamente por encima de los valores normales. Los niveles de FGF23 se asociaron en forma independiente a los niveles séricos de fosfato ($p < 0,01$), la excreción urinaria de fosfato ($p < 0,01$), y los niveles de calcitriol ($p < 0,01$), mientras que los niveles de PTH no se asociaron en forma independiente a ninguno de esos parámetros. Estos autores calcularon el área bajo la curva para FGF23 y PTH entre los niveles pre y primer valor postrasplante como una medida sumaria de la exposición temprana a estas hormonas fosfáticas. Un área bajo la curva de FGF23 mayor que la mediana se asoció con un riesgo relativo de desarrollar hipofosfatemia $\leq 1,5$ mg/dl de 5,3 ($p = 0,02$) comparado con niveles más bajos. Por otro lado, el incremento en el área bajo la curva de PTH no estuvo asociado con un mayor riesgo de hipofosfatemia. La exposición a niveles excesivos de FGF23 en período temprano postrasplante parece estar más fuertemente asociado con la hipofosfatemia postrasplante que la PTH.

En otro trabajo, Pande et al.³¹ evaluaron los niveles de dos fosfatoninas FGF23 y sFRP-4 en pacientes postrasplante renal. Observaron dramáticas reducciones en el FGF23 ($-88,8 \pm 5,4\%$) y en el fósforo ($-64 \pm 10,2\%$) a los 4-5 días postrasplante. En los pacientes con hipofosfatemia

CONCEPTOS CLAVE

- Es posible que el incremento en los niveles de FGF23 sea responsables de una mayor reducción de los niveles de calcitriol en las fases tempranas de la insuficiencia renal y contribuya al desarrollo del hiperparatiroidismo secundario de la enfermedad renal crónica.
- Recientemente, se ha demostrado la utilidad de las determinaciones del FGF23 en los pacientes con IRC prediálisis en la predicción de la progresión hacia la IRC terminal.
- En los pacientes en diálisis, las determinaciones del FGF23 pueden ser útiles para predecir el resultado de la terapia con calcitriol en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario, así como para predecir el riesgo de mortalidad en el primer año de hemodiálisis y como predictor de ciertas calcificaciones vasculares.
- En el período temprano postrasplante, los niveles de FGF23 parecen estar más fuertemente asociados con la hipofosfatemia postrasplante que los niveles de PTH y otras fosfatoninas.

postrasplante, los niveles de FGF-23 se correlacionaron inversamente con el fósforo plasmático ($r^2 = 0,661$, $p < 0,05$), mientras que no hubo relación entre los niveles de sFRP-4 y la hipofosfatemia postrasplante.

Colofón

El FGF23 ha surgido en los últimos años como un importante factor que interviene en los circuitos endocrinos de retroalimentación que regulan la homeostasis mineral, básicamente controlando la excreción de fósforo y la síntesis de calcitriol a nivel del túbulo renal. El reconocimiento de que el FGF23 está elevado en la insuficiencia renal temprana ha impulsado a distintos autores a averiguar su rol en la génesis del hiperparatiroidismo secundario, fundamentalmente por su efecto principal de reducir la producción de calcitriol. Ya que el FGF23 se encuentra muy elevado en la insuficiencia renal crónica terminal, diferentes trabajos han mostrado la importancia de medir este factor para predecir resistencia al tratamiento con calcitriol en el hiperparatiroidismo secundario, o en la predicción de mortalidad temprana en diálisis. Estos trabajos son escasos y requieren ser corroborados por otros estudios más amplios. Es por esta razón que las guías de manejo del metabolismo mineral en diálisis y trasplante todavía no han sugerido la medición del FGF23 en pacientes con insuficiencia renal crónica. Tampoco sabemos con precisión si la determinación de este factor agrega más información útil para el manejo clínico de los pacientes sumado a las determinaciones que ya hacemos, como la medición de niveles de PTH sérica y otros parámetros del metabolismo fosfocálcico.

BIBLIOGRAFÍA

- Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(1):E1-9.
- 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(3):429-35.
- Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65(1):1-14.
- Reid IR, Hardy DC, Murphy WA, Teitelbaum SL, Bergfeld MA, Whyte MP. X-linked hypophosphatemia: A clinical, biochemical and histopatologic assessment of morbidity in adults. *Medicine* 1989;68:336-52.
- Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: Clinical characterization of a novel renal phosphate wasting disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;8:674-81.
- Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Muller-Barth U, et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006;38(11):1248-50.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348(17):1656-63.
- White KE, Jonsson KB, Carn G, Hampson G, Spector TD, Mannstadt M, et al. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):497-500.
- Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(11):6500-5.
- Meyer RA Jr, Meyer MH, Gray RW. Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia in mice. *J Bone Miner Res* 1989;4(4):493-500.
- Nesbitt T, Coffman TM, Griffiths R, Drezner MK. Crosstransplantation of kidneys in normal and Hyp mice. Evidence that the Hyp mouse phenotype is unrelated to an intrinsic renal defect. *J Clin Invest* 1992;89(5):453-9.
- White KE, Evans WE, O'Riordan JL, Speer MC, Econs MJ, Lorenz-Depiereux B, et al. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. The ADHR Consortium. *Nat Genet* 2000;26(3):345-8.
- Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of fgf23 in hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E38-49.
- Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, Yoganathan S, Taguchi T, Erben RG, et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol* 2004;23(7):421-32.
- Cancilla B, Davies A, Cauchi JA, Risbridger GP, Bertram JF. Fibroblast growth factor receptors and their ligands in the adult rat kidney. *Kidney Int* 2001;60(1):147-55.
- 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.
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signalling by klotho. *J Biol Chem* 2006;281:6120-3.
- 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(4):561-8.
- Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y, Hasegawa H, et al. Anti-FGF 23 neutralizing antibodies show the physiological role and structural features of FGF23. *J Bone Miner Res* 2008;23:1509-18.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;712:31-8.
- Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984;73(6):1580-9.

22. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kid Dis* 2004;44(2):250-6.
23. Gutiérrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2205-22015.
24. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor (FGF 23) predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease (MMKD) study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(9):2600-8.
25. Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, Bland R, Lepehies J, Hughes SV, et al. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. *Kidney Int* 2008;74:1343-53.
26. Kazama JJ, Sato F, Omori K, Hama H, Yamamoto S, Muruyama H, et al. Pretreatment serum FGF-23 levels predict the efficacy of calcitriol therapy in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67(3):1120-5.
27. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584-92.
28. Inaba M, Okuno S, Imanishi Y, Yamada S, Shioi A, Yamakawa T, et al. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporosis Int* 2006;17(10):1506-13.
29. Kojima F, Uchida K, Ogawa K, Tanaka Y, Nitta K. Plasma levels of fibroblast growth factor-23 and mineral metabolism in diabetic and non-diabetic patients on chronic hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2008;40(4):1067-74.
30. Bhan I, Shah A, Holmes J, Isakova T, Gutiérrez O, Brunett SA, et al. Posttransplant hypophosphatemia: Tertiary 'Hyper-Phosphatoninism'? *Kidney Int* 2006;70(8):1486-94.
31. Pande S, Ritter CS, Rothstein M, Wiesen K, Vassiliadis J, Kumar R, et al. FGF-23 and sFRP-4 in chronic kidney disease and posrenal transplantation. *Nephron Physiol* 2006;104(1):23-32.