

FGF-23 jako marker upośledzenia filtracji kłębuszkowej

Czynnik wzrostu fibroblastów FGF-23 jest fosfatoniną produkowaną głównie przez osteocyty i osteoblasty, hormonem odpowiedzialnym za regulację homeostazy fosforanowej. Czynnikiem ten powoduje obniżenie stężenia fosforanów poprzez zmniejszenie resorpcji zwrotnej fosforanów w cewce proksymalnej kanalik nerkowego oraz poprzez zmniejszenie wchłaniania jelitowego z udziałem aktywnej postaci witaminy D. W przewlekłej chorobie nerek (PChN) jednym z pierwszych pojawiających się zaburzeń metabolicznych jest retencja fosforanów nasilająca się wraz ze spadkiem czynności wydalniczej nerek. W PChN wzrost stężenia FGF-23 w surowicy wyprzedza wzrost stężenia PTH i fosforanów oraz obniżenie stężenia 25-OH-D3 i wapnia, co jest prawdopodobnie mechanizmem kompensacyjnym, pozwalającym na utrzymanie fizjologicznych stężeń fosforanów aż do zaawansowanych stadiów PChN. Dopiero w 5 stadium PChN dochodzi do załamania wydolności kompensacyjnych mechanizmów fosfaturycznych. Nieznana jest jednak wartość progowa obniżenia filtracji kłębuszkowej, przy której dochodzi do podwyższenia poziomu FGF-23. W 5 stadium PChN obserwowane jest nawet 100-1000-krotne podwyższone stężenia tego czynnika. Po udanym zabiegu transplantacji nerki stężenie FGF-23 stopniowo obniża się. Wydaje się, iż oznaczanie stężenia FGF-23 może stanowić dodatkowy wskaźnik monitorowania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, jako predyktor ciężkiej wtórnej nadczynności przytarczyc we wczesnym stadium PChN oraz słabej odpowiedzi na terapię witaminą D u pacjentów dializowanych. Ograniczeniem tego oznaczenia jest wpływ spożycia fosforu w diecie, który rzutuje bezpośrednio na stężenie FGF-23.

(NEFROL. DIAL. POL. 2011, 15, 53-56)

FGF-23 as a marker of impaired glomerular filtration rate

Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is a phosphatonine, hormone mainly produced by osteocytes and osteoblasts, which regulates phosphate balance in the body. FGF-23 inhibits renal tubule phosphate reabsorption and vitamin-D-dependent gut absorption, leading to phosphaturia and hypophosphataemia. One of the first metabolic disorder in the course of chronic kidney disease (CKD) is the increase of serum phosphate level along with the declining renal function. The increase of plasma level of FGF-23 occurs even before the rise of PTH and phosphate or decrease of 25-OH-D3 and calcium concentrations. This is probably a compensation mechanism involved in the maintenance of physiologic phosphate levels until the 5 stage of CKD, when phosphaturic capacity is exhausted. We don't know the exact level of GFR decline which trigger the increase of FGF-23 concentration. In 5 stage of CKD even 100-1000-fold increase of this factor concentration can be observed. After successful renal transplantation FGF-23 level gradually decreases. In clinical practice measurement of FGF-23 concentration emerges as a potentially useful additional parameter for monitoring of the disturbed calcium-phosphate metabolism, as a predictor of severe secondary hyperparathyroidism in the early stage of CKD and poor response for vitamin D therapy in dialysis patients. The main limitation of FGF-23 assessment is the direct influence of phosphorus content in diet on their concentration in the circulation.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2011, 15, 53-56)

Wstęp

Czynnik wzrostu fibroblastów (FGF-23) jest polipeptydem zbudowanym z 251 aminokwasów o masie cząsteczkowej 25 kDa, syntetyzowanym i wydzielanym w większości przez osteoblasty i osteocyty. Transkrypt genu FGF-23, został zidentyfikowany rów-

nież w narządach układu wewnątrzwydzielniczego (podwzgórze, jajniki, jądra, grasicca, przytarczycy) oraz w mięśniu sercowym i ośrodkowym układzie nerwowym. Region rdzeniowy cząsteczki zawiera strukturę beta-koniczynki złożonej z zagięć beta oraz pętli. Hydrofobowy koniec aminowy białka

Maria BOŻENTOWICZ-WIKAREK

Piotr KOCEŁAK

Jerzy CHUDEK

Katedra Patofizjologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach

Słowa kluczowe:

- czynnik wzrostu fibroblastów 23 FGF-23
- c-terminalny FGF-23
- natywny FGF-23
- szacowana wielkość filtracji kłębuszkowej

Key words:

- fibroblast growth factor 23
- FGF-23
- c-terminal FGF-23
- intact FGF-23
- estimated glomerular filtration rate

Adres do korespondencji:

Jerzy Chudek
Katedra Patofizjologii
ul. Medyków 18
40-752 Katowice
Tel. 32 2526091
chj@poczta.fm

(aa 1-24) stanowi fragment sygnałowy umożliwiający sekrecję FGF-23 do krwiobiegu. Koniec karboksylowy białka (aa 180-251) wykazuje ograniczoną homologię z innymi białkami z podrodziny białek FGF. Wśród siedmiu podrodziny ludzkiego FGF [9,24,44,46] wyróżniamy podrodziny FGF-19, do której należą FGF-19, FGF-21 oraz nowo odkryty, FGF-23, które zawierają wiązanie dwusiarczkowe stabilizujące unikalną strukturę beta-koniczynki. Konformacja ta powoduje brak powinowactwa FGF-19 i FGF-23 do siarczanu heparanu, przez co ich cząsteczki mogą być przenoszone przez krwiobieg do odległych miejsc, gdzie pełnią swoje funkcje. Okres półtrwania natywnej cząsteczki FGF-23 w krążeniu u osób zdrowych wynosi 58 min. Inne podrodziny FGF wiążą się z cząsteczką siarczanu heparanu na powierzchni komórek, co ogranicza zasięg ich oddziaływania do funkcji parakrynych [9,44].

Metabolizm FGF-23 obejmuje proteolizę fragmentu RXXR zlokalizowanego pomiędzy aminokwasami 179Arg oraz 180Ser z powstaniem nieaktywnych fragmentów C- i N-końcowych [2,21].

Transkrypt (m-RNA) oraz białko FGF-23 zostały wykryte podczas skriningu genetycznego chorych z autosomalną dominującą krzywicą hipofosfatemiczną [16,40]. Mutacja jednego z regionów cząsteczki FGF-23 powoduje oporność cząsteczki na działanie proteaz, co powoduje wydłużenie czasu półtrwania i wzrost jej stężenia w surowicy. Podwyższone stężenia FGF-23 w osoczu są również spotykane w takich schorzeniach jak krzywica hipofosfatemiczna sprzężona z chromosomem X czy osteomalacja [4,43,45].

Pozajelitowa podaż rekombinowanego FGF-23 gryzoniom, jak również manipulacje genetyczne zwiększające ekspresję FGF-23 u zwierząt transgenicznych wywołują hipofosfatemię. Przeciwny efekt wywierają manipulacje genetyczne powodujące unieczynnienie tego genu (ablacja) u myszy, powodując ciężką hiperfosfatemię [38,40].

Rola FGF-23 w homeostazie fosforanowej

FGF-23 należy do fosfatonin, substancji o działaniu endokrynnym, które uczestniczą w regulacji homeostazy fosforanowej. Zaobserwowano, iż u osób zdrowych, osoczowe stężenia FGF-23 zaczynają wzrastać już po 6 godzinach od spożycia diety bogatej w fosforany [1,42]. Nie wiemy jednak, w jaki sposób stężenie fosforanów prowadzi do pobudzenia wydzielania FGF-23 przez osteoblasty i osteocyty.

Do innych bodźców stymulujących produkcję FGF-23 należą: aktywna postać witaminy D3 (1,25-dihydroxivitamina D3) oraz parathormon (PTH). Jednocześnie wykazano, że zwiększenie stężenia fosforu w osoczu nie stymuluje produkcji FGF-23, jeżeli nie jest związane ze zwiększoną podażą w diecie [28,29].

Zwiększone wydzielanie FGF-23 powoduje obniżenie stężenia fosforanów poprzez dwa mechanizmy. Peptyd ten zmniejsza reabsorpcję zwrotną fosforanów hamując ekspresję kotransporterów sodowo-fosforanowych NPT2a i NPT2c w cewce proksymal-

nej kanalika nerkowego, a w konsekwencji zwiększając ich wydalanie. Ponadto FGF-23 zmniejsza aktywności enzymu 1-alfa-hydroksylazy witaminy D w nerkach hamując konwersję witaminy 25-(OH)-D3 do jej aktywnej postaci - kalcytriolu. Z kolei obniżenie stężenia kalcytriolu powoduje zmniejszenie ekspresji jelitowego kotransportera sodowo-fosforanowego NPT2b i w następstwie tego absorpcji fosforanów w jelicie cienkim [34].

W stanach patologii, nadmierna produkcja FGF-23 u osób z prawidłową funkcją wydalniczą nerek indukuje hipofosfatemię, powoduje obniżenie stężenia kalcytriolu, a w następstwie wzrost stężenia parathormonu (PTH) i demineralizację kości (osteomalacja w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc) [22]. Dlatego u chorych obciążonych mutacjami genu FGF-23 powodującymi oporność cząsteczki na proteolizę i nadmierne działanie FGF-23 (autosomalna dominująca krzywica przebiegająca z hipofosfatemią - ADR), obserwuje się przewlekłą hipofosfatemię [6A]. Podobnie nowotwory charakteryzujące się zwiększoną ekspresją genu FGF-23 powodują osteomalację (OOM) i wzmoczoną nerkową utratę fosforanów [15,33,40].

Ponadto zaobserwowano zwieszoną ekspresję oraz działanie FGF-23 we wrodzonych zaburzeniach układu kostno-szkieletowego, przebiegających pod postacią krzywicy bądź osteomalacji związanymi z mutacjami genów DMP1, PHEX, GNAS1. Dokładny związek pomiędzy dysfunkcją wymienionych genów oraz stężeniem i działaniem FGF-23 pozostaje nieznany [7, 31,45].

Peptydy FGF działają poprzez wiązanie z receptorami wykazującymi aktywność kinazy tyrozynowej [27]. Do prawidłowego działania FGF-23 niezbędna jest obecność białka Klotho, koreceptora stabilizującego połączenie FGF-23 z receptorem [41]. Ekspresję białka Klotho wykazano w tkankach docelowych dla FGF-23 [41].

FGF-23 w przewlekłej chorobie nerek

Jednym z pierwszych zaburzeń metabolicznych występujących we wczesnych stadiach przewlekłej choroby nerek jest retencja fosforanów, nasilająca się wraz ze spadkiem czynności wydalniczej nerek. W odpowiedzi na retencję fosforanów nasila się wydzielanie FGF-23, jak również i PTH [10]. Obydwa mechanizmy stanowią odpowiedź adaptacyjną organizmu na utratę dużej liczby nefronów. Wzmoczone wydzielanie FGF-23 i PTH pozwala utrzymać stężenie fosforanów w ustroju w granicach fizjologicznych (<4,5 mg/dl) aż do bardzo zaawansowanych stadiów PChN. Prawidłowe stężenia fosforanów stwierdza się u większości pacjentów nawet w 4 stadium choroby. Dopiero w schyłkowym, piątym stadium PChN dochodzi do załamania wydolności kompensacyjnych mechanizmów fosfaturyicznych [13,32]

Wzrost stężenia FGF-23 w surowicy w PChN wydaje się wyprzedzać wzrost stężenia PTH, który wykrywa się dopiero przy wartościach przeszacowania kłębuszkowego (GFR) w przedziale <60 ml/min/1,73 m² [22]. Jeszcze później w historii naturalnej PChN obniża się stężenie 25-OH-D3 i wapnia. Zwiększona produkcja FGF-23 u pacjentów z PChN, hamując aktywność nerkowej 1-

alfa-hydroksylazy, może być czynnikiem etiologicznym niedoboru kalcytriolu i przyczyniać się do rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc. Natomiast hamowanie zależnego od kalcytriolu wchłaniania fosforanów w przewodzie pokarmowym jedynie w ograniczonym stopniu wpływa na bilans fosforanowy chorego na PChN [36].

Wśród pozornie zdrowych osób w wieku podeszłym, z nieznacznie obniżoną filtracją kłębuszkową (wyliczoną na podstawie stężenia cystatyny) 60-90 ml/min, zauważono istotną, chociaż słabą odwrotną zależność pomiędzy stężeniem FGF-23 i szacowaną filtracją kłębuszkową (eGFR). Wyraźny wzrost stężenia FGF-23 pojawia się przy niewielkim upośledzeniu eGFR (stadium 2-3 PChN), gdy stężenie fosforanów w surowicy jest wciąż w zakresie wartości prawidłowych [8,10,20].

Nie jest wciąż znany próg zaawansowania PChN, przy którym dochodzi do podwyższenia poziomu FGF-23. Można przypuszczać, że te wartości progowe będą również zależały od prowadzonej diety (spożycia fosforu). W przewlekłej niewydolności nerek (stadium 5 PChN) stężenia FGF-23 w osoczu są nawet ponad 100-krotnie wyższe w porównaniu z poziomem u ludzi zdrowych [20].

Wydaje się, że zwiększenie stężeń FGF-23 jest jednym z najwcześniejszych biochemicznych markerów zmniejszenia filtracji kłębuszkowej [39]. Stężenie cFGF-23 zwiększa się równoległe ze zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej poniżej 90 ml/min/1.73m² niezależnie od wieku, płci, wartości ciśnienia tętniczego, obecności cukrzycy oraz wskaźnika masy ciała [39].

Początkowo zakładano, iż wzrost stężenia FGF-23 w PChN jest następstwem obniżonego klirensu nerkowego produktów degradacji FGF-23 [20], podobnie jak w przypadku PTH. Jednakże stwierdzono, że w zaawansowanej PChN nie występuje wzmoczona akumulacja zdegradowanych cząsteczek FGF-23. Dlatego obecnie uważa się, że główną przyczyną podwyższonego stężenia tego polipeptydu jest zwiększona sekrecja FGF-23 [14].

W kolejnym badaniu [18] wykazano zmniejszenie ekspresji białka Klotho w nerkach, co może odpowiadać za oporność tego narządu na działanie FGF-23. Wszystkie przedstawione hipotezy zakładają, że zwieszenie stężenia FGF-23 jest mechanizmem kompensującym zwiększenie stężenia fosforanów wraz z utratą nefronów, które prowadzi do nasilenia fosfaturii oraz zmniejszenia jelitowego wchłaniania fosforu. Inne hipotezy zwiększenia FGF-23 w przebiegu PChN obejmują nasilenie działania bodźców pobudzających bądź zmniejszenie działania czynników hamujących produkcję FGF-23 w przebiegu PChN.

Obecnie dostępne są dwie metody oznaczania FGF-23 bazujące na technice ELISA. Jedna z nich wykorzystuje przeciwciała monoklonalne do oznaczania całkowitej (natywnej) cząsteczki FGF-23, druga zaś pozwala na wykrycie c-terminalnych fragmentów cząsteczki tego białka, w tym natywnych cząsteczek, jak i C-końcowych fragmentów [20].

W nielicznych badaniach porównywano stężenia natywnego FGF-23 (iFGF-23) i c-terminalnego FGF-23 (cFGF-23) w zależ-

Tabela I

Stężenia c-terminalnego (cFGF-23) oraz natywnego (iFGF-23) czynnika wzrostu fibroblastów 23 w zależności od wartości filtracji kłębuszkowej (eGFR) - średnie±SD [8].

Concentrations of c-terminal (CFGF-23) and intact (iFGF-23) fibroblast growth factor 23 along with the glomerular filtration rate (eGFR) - mean values±SD [8].

	eGFR ≥ 90	eGFR 60-89	eGFR 30-59	eGFR <30
cFGF-23 (rU/ml)	57 ± 43	81 ± 52	187 ± 194	456 ± 475
iFGF-23 (pg/ml)	29 ± 28	40 ± 37	43 ± 26	77 ± 83

Tabela II

Zmiany parametrów gospodarki wapniowo fosforanowej i stężenia natywnego czynnika wzrostu fibroblastów 23 (iFGF-23) w pierwszych 12 miesiącach po transplantacji nerki - średnie±SD [5].

Changes in calcium- phosphate metabolism parameters and intact fibroblast growth factor 23 (iFGF-23) in first 12 months after renal transplantation- mean values±SD [5].

	Przed transplantacją	Po transplantacji		
		3 m-ce	6 m-ce	12 m-cy
Stężenie fosforanów (mg/dl) (norma:2,5-4,5)	5,7 ± 1,7	3,1± 0,7	3,2± 0,8	3,8± 0,7
Stężenie wapnia (mg/dl) (norma 8,8-10,4)	9,2± 0,9	9,8± 0,5	9,9± 0,6	9,9± 0,6
Stężenie 1,25(OH)2-D3 (pg/ml) (norma: 29,6-65,1)	18,5± 6,7	34,6± 14,3	39,2± 12,3	34,7± 15,4
Stężenie iFGF-23 (pg/ml) (norma 8,2-54,3)	346± 146	37± 19	32± 20	31± 14

ności od filtracji kłębuszkowej - tabela I [8]. W obydwu przypadkach stwierdzono silne korelacje pomiędzy eGFR oraz iFGF-23 jak i cFGF-23 (odpowiednio: r=-0,40 i r=-0,61).

Stężenie FGF-23 obniża się stopniowo po udanym zabiegu przeszczepienia nerki i utrzymuje się na prawidłowym poziomie przy prawidłowej funkcji przeszczepionego narządu [5]. Wielkość redukcji stężenia tego czynnika w pierwszym trymestrze po transplantacji, osiągnęła 90% wartości sprzed przeszczepu. Przywrócenie sprawności mechanizmów fosfaturycznych przynosi zwykle normalizację stężenia fosforanów w surowicy. Poprawia się również stężenie kalcytriolu (jeśli nie współistnieje niedobory 25-OH-D3) i przyswajalność wapnia w przewodzie pokarmowym (tab 2). W większości przypadków zmiany te prowadzą do regresji wtórnej nadczynności przytarczyc i obniżenia stężenia iPTH [5].

Wydaje się, że wyższe stężenie FGF-23 może pomagać w utrzymaniu prawidłowego stężenia fosforanów we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki, gdy czynność narządu jest jeszcze upośledzona [6], poprzez obniżenie stężenia kalcytriolu oraz pobudzenie przytarczyc do wydzielania PTH [6]. Później zaś nasilać hipofosfatemie związaną z przetrwałą wtórną nadczynnością przytarczyc, a w konsekwencji zwiększonym wydaleniem fosforanów [35].

Czy FGF-23 jest toksyną mocznicową?

W przewlekłej niewydolności nerek (5 stadium PChN) stwierdza się bardzo wysokie stężenia FGF-23 - 100-1000 krotnie wyższe niż populacji ogólnej [21]. W badaniach klinicznych wykazano, iż podwyższone stężenia FGF-23 jest niezależnym predykatorem progresji PChN, odpornej na leczenie wtórnej nadczynności przytarczyc, przerosła lewej komory i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów dializowanych [11,12]. Być może wzrost ryzyka wiąże się nie ze wzrostem stężenia FGF-23, ale długotrwałym zaburzeniem gospo-

darki fosforanowo-wapniowej i przeładowaniem komórek fosforanami. Stężenie FGF-23 jawi się jako wskaźnik długotrwałego braku wyrównania homeostazy fosforanowej [3,17], podobnie jak stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) w cukrzycy.

Zwiększone stężenie FGF-23 było związane z gorszym rokowaniem pacjentów z PChN niezależnie od stężenia witaminy 25-OH-D3 [11] oraz zaburzeń metabolizmu wapniowo-fosforanowego [8]. W badaniach eksperymentalnych wykazano nasilenie proliferacji linii ludzkich komórek nabłonkowych kanalka bliższego nerki oraz jelita cienkiego pod wpływem FGF-23 [23]. Może być to związane z działaniem FGF-23 poprzez pobudzenie receptorów o małym powinowactwie, niezależnych od białka Klotho [30].

Pomimo przekonujących danych epidemiologicznych, w badaniach eksperymentalnych nie wykazano toksyczności FGF-23 dla komórek organizmu ludzkiego. Dlatego istnieją wątpliwości czy FGF-23 jest rzeczywiście toksyną mocznicową.

Jakie jest znaczenie kliniczne oznaczeń stężeń FGF-23 w PChN?

Obecnie pojawia się pytanie, czy oznaczenie stężenia FGF-23 ma znaczenie kliniczne u pacjentów z PChN. Nakanishi i wsp. wykazali, że chorzy z podwyższonym stężeniem tej fosfatoniny we wczesnym stadium PChN są bardziej narażeni na rozwój cięższej wtórnej nadczynności przytarczyc [25]. Podobnie pacjenci dializowani, u których stężenie FGF-23 było znacznie podwyższone, najslabiej odpowiadali na terapię witaminą D [26]. Można więc sądzić, że oznaczenie stężenia FGF-23 w osoczu mogłoby stanowić dodatkowy wskaźnik monitorowania zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej. Jego wprowadzenie jednak wydaje się przedwczesne. Jediną interwencją terapeutyczną wpływającą na obniżenie stężenia FGF-23 jest ograniczenie spożycia fosforu i intensyfikacja terapii lekami wiążącymi fosforany w przewodzie pokarmo-

wym [19]. Jednak nie jest jasne, choć bardzo intrygujące, czy zmniejszeniem stężenia FGF-23 jest odpowiedzialne za zmniejszaniu śmiertelności pacjentów dializowanych [39].

Podsumowanie

Odkrycie FGF-23 zrodziło nowe nadzieje na poprawę diagnostyki II stadium przewlekłej choroby nerek. Niestety nadzieje te mogą się okazać złudne, ponieważ stężenie FGF-23 jest zależne od spożycia fosforu w diecie i tym samym zróżnicowanie diety w populacji może okazać się czynnikiem ograniczającym zarówno czułość jak i swoistość tych oznaczeń.

Podobnie nie można rozsądzić czy oznaczenie FGF-23 będzie przydatnym parametrem oceny zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej i wtórnej nadczynności przytarczyc w PChN.

Niezależnie od zrodzonych wątpliwości odkrycie FGF-23 należy uznać za kamień milowy w poznaniu homeostazy fosforanowej naszych organizmów.

Piśmiennictwo

1. Antonucci D.M., Yamashita T., Portale A.A.: Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006, 91, 3144.
2. Benet-Pages A., Lorenz-Depiereux B., Zischka H. et al.: FGF 23 is processed by proprotein convertases but not by PHEX. *Bone* 2004, 35, 455.
3. Block G.A., Klassen P.S., J. Lazarus M. et al.: Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 2208.
4. De Beur S.M., Finnegan R.B., Vassiliadis J.J.: Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *Bone Miner. Res.* 2002, 17, 1102.
5. Economidou D., Dovas S., Papagianni A., Pateinakos P., Memmos D.J.: FGF-23 Levels before and after Renal Transplantation. *Transplant.* 2009, 2009, 379082.
6. Evenpoel P., Naesens M., Claes K. et al.: Tertiary "hyperphosphatemia" accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2007, 7, 1193.
7. Feng J.Q., Ward L.M., Liu S., Lu Y., Xie Y., Yuan B. et al.: Loss of DMP-1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat. Genet.* 2006, 38, 1310.
8. Fliser D., Kollerits B., Neyer U. 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.
9. Goetz R., Beenken A., Ibrahim O.A. et al.: Molecular insights into the klotho-dependent, endocrine mode of action of fibroblast growth factor 19 subfamily members. *Mol. Cell. Biol.* 2007, 27, 3417.
10. Gutierrez O., Isakova T., Rhee E., et al.: Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 2205.
11. Gutiérrez O.M., Mannstadt M., Isakova T. et al.: Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2008, 359, 584.
12. Gutiérrez O.M., Januzzi J.L., Isakova T. et al.: Fibroblast Growth Factor 23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2009, 119, 2545-255.
13. Holecki M., Zahorska-Markiewicz B., Chudek J., Więc A.: Changes in bone mineral density and bone turnover markers in obese women after short-term weight loss therapy during a 5-year follow-up.

- Pol. Arch. Med. Wewn. 2010, 120, 248.
14. **Imanishi Y., Inaba M., Nakatsuka K. et al.:** FGF-23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney. Int.* 2004, 65, 1943.
 15. **Jonsson K.B., Zahradnik R., Larsson T. et al.:** Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *Engl. J. Med.* 2003, 348, 1656.
 16. **Kenneth E., White A., Wayne E., Evans J., Jeffery L.H. et al.:** Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nature. Genetics.* 2000, 26, 345.
 17. **Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. et al.:** Serum Phosphate Levels and Mortality Risk among People with Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16, 520.
 18. **Koh N., Fujimori T., Nischiguchi S. et al.:** Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001, 280, 1015.
 19. **Koiwa F., Kazama J.J., Tokumoto A. et al.:** Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther. Apher. Dial.* 2005, 9, 336.
 20. **Larsson T., Nisbeth U., Ljunggren O., Juppner H., Jonsson K.B.:** 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.
 21. **Liu S., Tang W., Zhou J., Stubbs J.R. et al.:** Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 17, 1305.
 22. **Marsell R., Grundberg E., Krajsnik H. et al.:** Fibroblast growth factor-23 is associated with parathyroid hormone and renal function in a population-based cohort of elderly men. *Eur. J. Endocrinol.* 2008, 158, 125.
 23. **Medici D., Razaque M., Deluca S. et al.:** FGF-23-Klotho signaling stimulates proliferation and prevents vitamin D-induced apoptosis. *J. Cell. Biol.* 2008, 182, 459.
 24. **Micanovic R., Raches D.W., Dunbar J.D. et al.:** Different roles of N- and C- termini in the functional activity of FGF21. *J. Cell. Physiol.* 2009, 219, 227.
 25. **Nakanishi S., Kazama J.J., Nii-Kono T., Omori K. et al.:** Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney. Int.* 2005, 67, 1171.
 26. **Nishi H., Nii-Kono T., Nakanishi S., Yamazaki Y. et al.:** Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron. Clin. Pract.* 2005, 101, c94.
 27. **Powers C.J., McLeskey S.W., Wellstein A.:** Fibroblast growth factors, their receptors and signaling. *Endocr. Relat. Cancer.* 2000; 7, 165.
 28. **Prie D., Urena Torres P., Friedlander G.:** Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney. Int.* 2009, 75, 3820.
 29. **Quarles L.D.:** Endocrine Functions of bone in mineral metabolism regulation. *J. Clin. Invest.* 2008, 118, 3820.
 30. **Razaque M.:** Does FGF23 toxicity influence the outcome of chronic kidney disease? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009, 24, 4.
 31. **Riminucci M., Collins M.T., Fedarko N.S., Cherman N., Corsi A., White K.E., et al.:** FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J. Clin. Invest.* 2003, 112, 683.
 32. **Rouached M., El Kadiri Boutchich S., Al Rifai A.M., Garabédian M., Fournier A.:** 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.* 2008, 74, 389.
 33. **Saito H., Kusano K., Kinoshita M. et al.:** Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 2206.
 34. **Schiavi S.C.:** Fibroblast growth factor 23: the making of a hormone. *Kidney Int.* 2006, 69, 425.
 35. **Serra A., Wuhmann C., Wuthrich R.:** Phosphatemic effect of cinacalcet in kidney transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney. Dis.* 2008, 52, 1151.
 36. **Shigematsu T., Kazama J.J., Yamashita T. et al.:** Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 2004, 44, 250.
 37. **Shimada T., Hasegawa Y., Yamazaki Y. et al.:** FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2001, 98, 6500.
 38. **Shimada T., Yoneya T., Hino R. et al.:** Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 (FGF23) demonstrate hypophosphatemia with low serum 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] and rickets/osteomalacia. *J. Bone Miner. Res.* 2001, 16, 151.
 39. **Shlipak M.G., Wassel C.L., Whooley M.A.:** Fibroblast growth factor-23 and early decrements in kidney function: the Heart and Soul Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010, 25, 993.
 40. **Takashi S., Satoru M., Takanori M., et al.:** Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 6500.
 41. **Urakawa I., Yamazaki Y., Shimada T., Iijima K. et al.:** Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006, 444, 770.
 42. **Weber T.J., Liu S., Indridason O.S., Quarles L.D. et al.:** Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J. Bone. Miner. Res.* 2003, 18, 1227.
 43. **White K.E., Jonsson K.B., Carn G. 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, 497.
 44. **Yamashita T.:** Structural biochemical properties of fibroblast growth factor 23. *Ther. Apher. Dial.* 2005, 9, 313.
 45. **Yamazaki Y., Okazaki R., Shibata M. et al.:** Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 4957.
 46. **Yie J., Hecht R., Patel J. et al.:** FGF21 N- and C-termini play different roles in receptor interaction and activation. *FEBS Lett.* 2009, 583, 19.