

Czynnik wzrostowy fibroblastów 23 – co nowego?*

FGF-23 jest nowym graczem w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Wśród nowych faktów dotyczących tego hormonu wymienić należy następujące:

A. Niedobór żelaza jest silnym stymulatorem sekrecji FGF-23 nie tylko w krzywicy hipofosfatemicznej dziedziczącej się autosomalnie dominująco ale i w innych stanach hipofosfatemicznych. Regulacja sekrecji FGF-23 odbywa się dwoma szlakami zachodzącymi w osteocytach: fosforanowym (hiperfosfatemia pobudza sekrecję FGF-23) oraz szlakiem rozkładu FGF-23 na fragmenty biologicznie nieczynne (cFGF-25-179, cFGF-180-251). Głównym działaniem FGF-23 jest regulacja fosfatemii (wpływa hamująco na resorpcję zwrotną fosforanów w cewkach nerkowych, hamuje syntezę 1,25(OH)₂D, pobudza syntezę 24-hydroksylazy 1,25(OH)₂D).

Ostre uszkodzenie nerek (AKI) charakteryzuje się wzrostem stężenia FGF-23 spowodowanym czynnikami innymi niż hiperfosfatemia, 1,25(OH)₂D oraz PTH. Wskazuje to na złożoność regulacji sekrecji tego hormonu.

U prawie połowy chorych z AKI stwierdza się asocjację pomiędzy obecnością FGF w miążdżycowo zmienionych naczyniach wieńcowych a występowaniem choroby nerek.

Leki hamujące syntezę lub działanie FGF-23 (przeciwciała anty-FGF-23) mogą być wykorzystane w terapii stanów chorobowych przebiegających z hipofosfatemią (leki te wpływają korzystnie na aberracje biochemiczne, morfologiczne, histologiczne i kliniczne chorób przebiegających z hipofosfatemią).

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 213-215)

Fibroblast growth factor 23 – what is new?

FGF-23 is a new player in the regulation of the calcium-phosphate metabolism. In the last three years several new characteristics of FGF-23 were revealed. Among them the following are to be mentioned:

FGF-23 is not only the cause of autonomous dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) but also of many other hypophosphatemic diseases. Two pathways are involved in the regulation of FGF-23 secretion: the phosphate one (hyperphosphatemia stimulates secretion of FGF-23 by osteoblasts in which hypsideremic states are involved) and 2. the degradation pathway of FGF-23 into inactive fragments cFGF-25-179 and cFGF-180-251 respectively. The main function of FGF-25-251 is inhibition of phosphate resorption in the renal tubule, inhibition of alpha-1-hydroxylation of 1,25(OH)₂D and stimulation of 24-hydroxylation of 1,25(OH)₂D to 24,1,25(OH)₃D (which is biologically inactive).

AKI is characterized by increased secretion of FGF-23 which is not dependent upon hyperphosphatemia, 1,25(OH)₂D₃ and PTH.

FGF-23 expression in coronary arteries is associated with impaired kidney function.

Drugs inhibiting secretion or action of FGF-23 may be used in patients with acquired or congenital hypophosphatemic states.

From the above it follows that FGF-23 is a new player in the pathogenesis of abnormal calcium phosphate metabolism.

(NEFROL. DIAL. POL. 2014, 18, 213-215)

*Pracę poświęcamy prof. dr hab. Bolesławowi Rutkowskiemu z okazji Jego 70. urodzin. Niech praca ta będzie skromnym wyrazem ogromnej wdzięczności dla współtwórcy Polskiej Nefrologii. Życzymy Ci, drogi Bolesławie, dalszych sukcesów zawodowych i naukowych oraz dalszych lat życia w dobrym zdrowiu.

Franciszek Kokot
Lidia Hyla-Klekot

Upłynęły 3 lata od mojej publikacji, w której starałem się udowodnić, że nefrologia była kołem zamachowym rozwoju medycyny w ostatnim półwieczu [1]. W kolejnej publikacji, która ukazała się w 2014 roku [2] staraliśmy się przekonać czytelnika, że taką rolę spełnia nefrologia również w bieżącym dziesięcioleciu. Prawdziwość ta-

kiego stwierdzenia pragnęliśmy udowodnić na przykładzie czynnika wzrostu fibroblastów-23 tj. hormonu odgrywającego istotną rolę w regulacji gospodarki fosforanowej a odkrytego zaledwie 15 lat temu. Stan wiedzy na temat FGF-23 do roku 2012 podsumowaliśmy w pracy [2]. W obecnej pracy pragnęliśmy wykazać, jak w okresie zaledwie 3-4

Franciszek KOKOT¹
Lidia HYLA-KLEKOT²

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SUM w Katowicach
Kierownik:
Prof. Dr hab. med. *Andrzej Więcek*

²Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii w Chorzowie
Kierownik:
Dr hab. med. *Lidia Hyla-Klekot*

Słowa kluczowe:

- czynnik wzrostowy fibroblastów 23
- FGF23

Key words:

- fibroblast growth factor 23
- FGF23

Adres do korespondencji:

Franciszek Kokot,
ul. Francuska 20
40-027 Katowice
Tel./fax 32 259-14-20
e-mail: fkokot@spskm.katowice.pl

ostatnich lat wiedza nasza o tym hormonie uległa nieoczekiwanemu wzbogaceniu, wnosząc nowe elementy patofizjologiczne i potencjalne możliwości lecznicze chorób nerek. Przedmiotem niniejszej pracy są niektóre tylko aspekty FGF-23, to jest

a) regulacja sekrecji i biodegradacja FGF-23

b) sekrecja FGF-23 w ostrym uszkodzeniu nerek

c) asocjacja pomiędzy ekspresją FGF-23 w naczyniach wieńcowych i upośledzoną funkcją nerek oraz

c) aspekty lecznicze blokady receptora FGF-23.

Regulacja sekrecji i przemiany FGF-23

Mija ponad 15 lat od chwili odkrycia czynnika wzrostowego fibroblastów 23 (FGF-23). Hormon ten wytwarzany głównie przez osteocyty (w ostrym uszkodzeniu nerek najpewniej również przez nerki) istotnie wzbogacił naszą wiedzę w zakresie regulacji gospodarki fosforanowej [2]. Wykazano, że FGF-23 po połączeniu się z białkiem \square -Klotho hamuje kotransportery sodowo-fosforanowe NPT2a i NPT2c, przez co jest przyczyną upośledzenia resorpcji fosforanów w cewkach nerkowych, wzrostu fosfaturii i rozwoju hipofosfatemii [3]. Ponadto wykazano, że FGF-23 jest inhibitorem 1-alfa hydroksylazy 25-OH-D (przez co zmniejsza syntezę 1,25(OH)₂D) oraz stymulatorem 24-hydroksylazy 1,25(OH)₂D prowadząc do wzmożonej biodegradacji tego aktywnego metabolitu witaminy D [1]. Stymulatorami sekrecji FGF-23 w osteocytach są hiperfosfatemie, hipoksja, PTH oraz 1,25(OH)₂D [2,4-6]. FGF-23 zawarty w osteocytach składa się z 251 aminokwasów. Po odcięciu 24-aminokwasowego N-końcowego fragmentu powstaje „dojrzała” cząsteczka FGF-25-251, która może ulec wydzielaniu do krwi w postaci niezmienniej (jest to tzw. intact FGF-23 — skrótoowo oznaczane jako iFGF-23) lub przecięciu proteolitycznemu pomiędzy aminokwasem 179 i 180, tworząc dwa biologicznie nieczynne fragmenty, to jest N-końcowy fragment FGF-25-179 oraz C-końcowy fragment FGF-180-251 [6]. Dostępne w handlu są dwa zestawy do oznaczania FGF. Jeden z nich umożliwiającą oznaczanie „intact” FGF (zawierający aminokwasy 25-251) tj. biologicznie aktywny hormon (oznaczany dalej jako iFGF) oraz drugi, w którym przeciwciała anty-FGF wyróżniają dwa epitopy C-końcowego FGF. Przy użyciu tego zestawu oznacza się zarówno „intact” iFGF-26-251, jak i fragment cFGF-180-251). Przez oznaczenie ilorazu stężeń iFGF/c FGF można uzyskać informację nie tylko dotyczącą produkcji FGF (oznaczając iFGF), ale również nasilenie rozpadu iFGF na nieczynne fragmenty C- i N-końcowe [6]. Wzrost stężenia FGF-23 jest predyktorem zwiększonej śmiertelności i chorobowości u osób z przewlekłymi chorobami nerek dializowanych i niedializowanych [7, 8-11] oraz transplantowanych [11].

Działanie FGF-23 jest ściśle powiązane z działaniem białka Klotho [2,4,12].

Te wstępne informacje ułatwią czytelnikowi zrozumienie postępów w zakresie regulacji sekrecji FGF. Już od 14 lat wiadomo, że krzywica hipofosfatemiczna dziedzicząca się dominująco genem autosomalnym

(ADHR) spowodowana jest mutacją aktywującą genu kodującego FGF [13,14]. Mutacja ta jest przyczyną niepodatności tego hormonu na rozkład proteolityczny przez swoistą proteazę, co jest przyczyną wzrostu jego stężenia we krwi i rozwoju ADHR. Badania nad tym rzadkim zespołem ujawniły, że przyczyną wzrostu FGF-23 może być niedobór żelaza [6,15-17] występujący m.in. w przewlekłych chorobach nerek [6]. W warunkach fizjologicznych wzrostowi stężenia FGF spowodowanego niedoborem żelaza towarzyszy wzrost jego rozpadu na fragmenty biologicznie nieczynne, co sprawia, że homeostaza fosforanowa nie ulega zaburzeniu [cyt. wg 6]. Przez oznaczenie stężenia iFGF i cFGF u chorych z ADHR można wykazać, że niedobór żelaza jest przyczyną wzrostu iFGF i niewystępowania jego rozpadu na fragmenty N- i C-końcowe. U chorych z przewlekłą chorobą nerek niedobór żelaza może być przyczyną znacznego wzrostu sekrecji FGF w fazie chorobowej, w której czynność wydalnicza nerek jest jeszcze względnie dobra. U chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) proces rozpadu iFGF na fragmenty N- i C-końcowe jest upośledzony, co sprawia, że wzrasta stężenie iFGF [cyt. wg 6]. W odróżnieniu od ADHR u chorych z PChN fosfatemie jest podwyższona lub na górnej granicy normy z powodu upośledzonej funkcji wydalniczej nerek [13,14].

Ciekawostką badań ostatnich lat jest obserwacja, że przyczyną wzrostu sekrecji FGF-23 może być nie tylko niedobór żelaza, ale również rodzaju związku żelaza podanego w ramach suplementacji. I tak suplementacja żelazowaną karboksymaltozą powoduje znamienne spadki stężenia FGF-23 u osób z niedoborem żelaza, podczas gdy suplementacja żelaza w postaci związku z dekstranem takiego działania nie wykazuje [6]. Ta obserwacja wymaga dalszych badań patofizjologicznych dotyczących regulacji gospodarki żelazowej.

Reasumując należy przyjąć, że istnieją dwie ścieżki regulacji sekrecji FGF-23 — jedna zależna od nasilenia fosfatemii, zaś druga zależna od dysocjacji procesu sekrecji i rozpadu FGF [6]. Ta ostatnia może być również przyczyną nadmiaru iFGF prowadzącego do hipofosfatemii. Najbliższa przyszłość wykaże czy i w jakim stopniu poznane nowe ścieżki sekrecji i przemian FGF będą miały wpływ na leczenie szczególnie u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek, u których stężenie FGF-23 może osiągnąć wartości astronomiczne (może wzrastać 100-krotnie lub nawet więcej).

FGF-23 u chorych z ostrym uszkodzeniem nerek

Jak to podano na wstępie sekrecja FGF-23 podlega dwóm regulacjom — jedną z nich jest stężenie fosforanów w surowicy (hiperfosfatemie pobudza sekrecję FGF-23), druga zaś reguluje inaktywację iFGF-23 (FGF-25-251) na dwa nieczynne fragmenty C25-179 i C180-251. U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek FGF-25-251 (tzw. intact FGF) ulega rozpadowi przez proteazę (conwertaza PC2). W miarę ubytku czynnego miąższu nerkowego stężenie C-fragmentów FGF-23 ulega zmniejszeniu do stężeń prawie śladowych. Wzmożone

stężenie FGF-23 w pierwszych 3-4 fazach PNN ułatwia wydalanie fosforanów przez resztkowe nefrony. Ponadto dochodzi do zahamowania syntezy 1,25(OH)₂D (poprzez hamowanie 1-hydroksylazy 1,25(OH)₂D) oraz przyspieszonej biodegradacji w następstwie stymulacji 24-hydroksylazy 1,25(OH)₂D do biologicznie nieczynnej 1,24,25(OH)₂D. Tak więc w PNN stwierdza się najczęściej hiperfosfatemie, wzrost stężenia PTH, hipokalcemii, małe stężenie 1,25(OH)₂D oraz wzrost stężenia FGF-23, będący przyczyną przerostu lewej komory serca i zaburzeń sercowo-naczyniowych [2,8].

W ostrym uszkodzeniu nerek (AKI) najczęściej stwierdza się hipokalcemii, spadek stężenia 1,25(OH)₂D, hiperfosfatemie i wtórną nadczynność przytarczyc [18-24]. Hipofosfatemie stwierdza się najczęściej u chorych z ciężką sepsą [20]. Pomimo hipofosfatemii u chorych z AKI stężenie FGF-23 jest znamienne podwyższone. Wzrost ten pojawia się już w godzinę po rozwoju doświadczonego AKI i w pierwszym dniu rozwoju AKI u ludzi [19]. Nawet u dzieci przed operacją sercowo-naczyniową (bez objawów AKI) stężenie FGF-23 może być podwyższone, wykazując równoległość do przybytku masy ciała (stopnia przewodnienia) oraz czasu stosowania wspomaganą wentylacji pooperacyjnej [18]. Co ciekawe wzrost stężenia FGF-23 stwierdzono u chorych pediatrycznych z niewydolnością serca (ale bez objawów przewlekłej choroby nerek) [18]. Do wyjaśnienia pozostaje, czy opisany wzrost stężenia FGF-23 spowodowany był wzrostem iFGF-23, i/lub fragmentu C-FGF-23 lub wzrostem obu postaci FGF-23. Nie jest również wykluczone, że wzrost FGF-23 u tych chorych był spowodowany wzrostem jego sekrecji lub spadkiem nasilenia jego biodegradacji. Wykazano, że wzrost stężenia FGF-23 w AKI nie jest zależny ani od szlaku sygnalizacyjnego PTH ani też witaminy D [20]. Ponadto w doświadczalnym AKI udało się wywołać hipofosfatemie drogą podaży diety ubogofosforanowej, natomiast nie udało się zapobiec hiperfosfatemii wywołanej AKI, co może sugerować udział hiperfosfatemii w patogenezie wzrostu stężenia FGF-23 w AKI [20]. W końcu wykluczony został udział hipokalcemii w patogenezie wzrostu FGF-23 w AKI [24,25]. Przypuszczają się, że stany stresowe lub zapalne mogą współuczestniczyć we wzroście stężenia FGF-23 u chorych z AKI.

Wpływ FGF-23 na przebieg AKI nie został jeszcze jednoznacznie określony. Do wyjaśnienia pozostaje jego wpływ na rozwój przewlekłej choroby nerek, przerost lewej komory serca i powikłania sercowo-naczyniowe, tj. na powikłania, które występują po długotrwałym działaniu FGF-23 u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Czy ekspresja FGF-23 w naczyniach wieńcowych jest powiązana z niewydolnością nerek

Stężenie FGF-23 w przewlekłych chorobach nerek jest znane od wielu lat jako predyktor zwiększonej chorobowości i śmiertelności [7,9,10]. Hormon ten wytwarzany jest nie tylko przez osteocyty, ale również w komórkach (makrofagach) zwapniałych zmian miażdżycowych. Ostat-

nio u 28 chorych na 50 obserwowanych, zakwalifikowanych do transplantacji serca, stwierdzono w naczyniach wieńcowych obecność FGF-23 [25,26]. Nasilenie stężenia FGF było tym większe, im mniejsze było GFR. Autorzy pracy konkludują, że działanie układu Klotho-FGF oraz FGF-receptory jest nasilone w zmienionych naczyniach wieńcowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek i zależny od stopnia upośledzenia funkcji wydalniczej nerek. Ponadto u chorych tych ekspresję receptorów FGFR-1 i FGFR-3 stwierdza się w całym tętniczym łożysku naczyniowym serca oraz w zwapniałych zmianach miażdżycowych tych naczyń. Wśród przedstawionych badań na uwagę zasługują kolokacja FGF-23 z DMP (*dentin matrix protein*) i białkiem Klotho w zwapniałych zmianach naczyniowych [25]. Ponadto wykazano, że wymienione trzy białka wytwarzane są „*in situ*” a nie są wynikiem ekstrakcji z przepływającej przez naczynia krwi.

Reasumując w pracy [25] wykazano, że transformacja osteogenetyczna miocytów naczyń wieńcowych zachodzi najpewniej już we wczesnej fazie przewlekłej choroby nerek oraz że przyczyną ekspresji FGF-23 w sercu może być indukowana przez cytokinę, określoną jako onkostatynę Ma pochodzącą z makrofagów.

W komentarzu do pracy [26] zwrócono uwagę na to, że obecność FGF-23 w naczyniach wieńcowych stwierdzono tylko u połowy eksplantowanych serc, że u niektórych chorych z obecnością FGF-23 w sercu czynność nerek była całkowicie normalna. Ponadto wykazano, że ekspresji FGF-23 towarzyszyła koekspresja FGFR-1, FGFR-2 i białka Klotho oraz że stopień ekspresji FGF-23 wykazał dodatnią korelację ze wskaźnikiem wapniowym naczyń wieńcowych („*calcium score*”) i ekspresją swoistego białka osteocytowego — DMP [25,26]. Autor komentarza sugeruje, że zmiany zawartości FGF-23 w naczyniach wieńcowych mogą być spowodowane wieloma czynnikami (stanami zapalnymi, niedoborem witaminy D, niedoborem białka Klotho, cytokinami tkanki tłuszczowej), które współpracując indukują zmiany miażdżycowe naczyń wieńcowych.

Przeciwciała anty-FGF-23 – nowy lek skutecznie zwalczający niektóre postacie hipofosfatemii

Mija ponad 15 lat od chwili wykrycia czynnika wzrostowego fibroblastów 23. Jego odkrycie istotnie wzbogaciło naszą wiedzę w zakresie regulacji gospodarki fosforanowej. Wykazano, że FGF-23 jest hormonem wytwarzanym głównie przez osteocyty i osteoblasty, zaś jego narządem docelowym są nerki, gdzie hamuje resorpcję zwrotną fosforanów w cewkach nerkowych. Białko Klotho jest ważnym regulatorem czynności

FGF [2, 12].

Identyfikacja struktury FGF-23 sprawiła, że wiele stanów chorobowych przebiegających z hipofosfatemią jest wynikiem nadmiaru sekrecji FGF-23. Wśród nich wymienić należy krzywicę hipofosfatemiczną asocjowaną z chromosomem X (XLHR), krzywicę hipofosfatemiczną dziedziczącą się autosomalnie dominująco (ADHR-1) lub recesywnie (ADHR-2), zespół McCune-Albright'a, chondrodysplazję metafazalną Jansena, osteomalację nowotworową (TIO) oraz niektóre leki (polimaltoza żelazowa lub sacharozowopochodna tlenku żelazowego). Wykazano, że skuteczne leczenie hipofosfatemii możliwe jest stosując inhibitor receptora FGF-23, kinazy ERK oraz przeciwciała anty-FGF-23. W nielicznych dotychczas pracach potwierdzono skuteczność leków blokujących FGF-23 w leczeniu stanów hipofosfatemicznych [3,27,29].

Piśmiennictwo

- Kokot F: Nephrologia – the fly wheel of medicine during the last 60 years. *Artificial Org.* 2012; 36: 225-226.
- Kokot F, Franek E: Białko Klotho i FGF-23. Wczoraj i dziś. *Postępy Nefrologii i Nadciśnienia Tętniczego. Medycyna Praktyczna Kraków 2014 (w druku).*
- Fukumoto S, Shimizu Y: Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. *J Bone Miner Metab.* 2011; 29: 507-514.
- Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Manly T: PTH increase FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010; 299: F882-F889.
- David V, Dai B, Martin A, Huang J, Han X, Quarles LD: Calcium regulates FGF-23 expression in bone. *Endocrinology* 2013; 154: 4469-4482.
- Wolf M, White KE: Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets and kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014; 23, 411-419.
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H. et al: Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 584-592.
- Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J. et al: Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79: 1370-1378.
- Isakova T, Xie H, Yang W, Xie D, Anderson AH. et al: Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011; 30: 2432-2439.
- Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL. et al: FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 1913-1922.
- Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A. et al: Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 956-966.
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A. et al: Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho. *J Biol Chem.* 2006;

281: 6120-6123.

- Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y. et al: Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets in resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; 143: 3179-3182.
- Imel EA, Hui SL, Econs MJ: FGF-23 concentrations vary with disease status in autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res.* 2007; 22: 520-526.
- Hryszko T, Rydzewska-Roslowska A, Brzosko S, Koc-Zorawska E, Myśliwiec M: Low molecular weight iron dextran increases fibroblast growth factor-23 concentration, together with parathyroid hormone decrease in hemodialyzed patients. *Ther Apher Dial.* 2012; 16: 146-151.
- Imel EA, Peacock M, Gray AK, Padgett LR, Hui SL, Econs MJ: Iron modifies plasma FGF-23 differently in autosomal dominant hypophosphatemic rickets and healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 3541-3549.
- Wolf M, Koch TA, Bregman DB: Effects of iron deficiency anemia and its treatment on fibroblast growth factor 23 and phosphate homeostasis in women. *J Bone Miner Res.* 2013; 28: 1793-1803.
- Ali FN, Hassinger A, Price H, Langman CB: Pre-operative plasma FGF23 levels predict acute kidney injury in children: results of a pilot study. *Pediatr Nephrol.* 2013; 28: 959-962.
- Christov M, Waikar SS, Pereira RC, Havasi A, Leaf DE. et al: Plasma FGF23 levels increase rapidly after acute kidney injury. *Kidney Int.* 2013; 84: 776-785.
- Christov M: Fibroblast growth factor 23 in acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014; 2: 340-345.
- Leaf DE, Waikar SS, Wolf M, Cremers S, Bhan J, Stern L: Dysregulated mineral metabolism in patients with acute kidney injury and risk of adverse outcomes. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2013; 79: 491-498.
- Leaf DE, Wolf M, Waikar SS, Chase H, Christov M. et al: FGF-23 levels in patients with acute kidney injury and risk of adverse outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1217-1223.
- Leaf DE, Wolf ML, Stern L: Elevated FGF-23 in a patient with rhabdomyolysis induced acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 1335-1337.
- Zhang MA, Hsu R, Hsu C-Y, Kordesch K, Nicasio E. et al: FGF-23 and PTH levels in patients with acute kidney injury: a cross sectional case series study. *Ann. Intensive Care* 2011; 1: 21.
- Van Venrooij NA, Pereira RC, Tintut Y, Fishbein MC, Tumber N. et al: FGF-23 protein expression in coronary arteries is associated with impaired kidney function. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 1525-1532.
- Messa P: FGF-23 and vascular calcifications — another piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 1447-1449.
- Carpenter TO, Imel EA, Ruppe MD, Weber TJ, Klausner MA. et al: Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest.* 2014; 124: 1587-1597.
- Fukumoto S: Antifibroblast growth factor 23 antibody therapy. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014; 23: 346-351.
- Wöhrle S, Henninger C, Bonny O, Thuery A, Beluch N. et al: Pharmacological inhibition of fibroblast growth factor (FGF) receptor signaling ameliorates FGF23 mediated hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res.* 2013; 28: 889-911.