

©Borgis

*Ewelina Witkowska-Sędek, Katarzyna Kądziela, Grażyna Miskurka, Beata Pyrzak

Czynnik wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) – nowy ważny czynnik w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej

Fibroblast growth factor 23 (FGF23) – a new important factor in calcium and phosphorus metabolism

Klinika Pediatrii i Endokrynologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Kliniki: dr hab. med. Beata Pyrzak

Słowa kluczowe

czynnik wzrostu fibroblastów 23,
gospodarka wapniowo-fosforanowa

Key words

fibroblast growth factor 23, calcium
and phosphorus metabolism

Adres/address:

*Ewelina Witkowska-Sędek
Klinika Pediatrii i Endokrynologii WUM
ul. Marszałkowska 24, 00-576 Warszawa
tel. +48 (22) 522-73-07
ewelina.witkowska-sedek@wum.edu.pl

WSTĘP

Podstawowymi, uznanymi czynnikami leżącymi u podłoża regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej są parathormon (PTH) i witamina D. Głównym zadaniem osi PTH-witamina D jest utrzymanie stężenia wapnia w zakresie normy poprzez zwiększenie wchłaniania z przewodu pokarmowego, wtórnie do zwiększenia syntezy $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, oraz zmniejszenie utraty wapnia z moczem (1). Regulacja zachodzi głównie na poziomie kości, nerek, przewodu pokarmowego

Streszczenie

Uznanymi czynnikami leżącymi u podstaw regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej są parathormon i witamina D. Głównym zadaniem osi PTH-witamina D jest utrzymanie stężenia wapnia w wąskim zakresie normy. Regulacja zachodzi na poziomie kości, nerek, przewodu pokarmowego i przytarczyc. Niedawne odkrycie czynnika wzrostu fibroblastów 23 (FGF23) oraz jego funkcji rzuca nowe światło na mechanizmy regulujące metabolizm witaminy D i stężenie fosforanów, a także rolę kości w tych procesach, nie tylko jako rezerwuaru wapnia i fosforanów, ale także jako narządu wydzielania wewnętrznego. FGF23 jest elementem osi FGF23-kości-nerki, która w świetle ostatnich badań powinna być uznana za nowy system regulacyjny, odgrywający rolę porównywalną do osi PTH-witamina D. Głównym miejscem syntezy i wydzielania FGF23 są osteoblasty i osteocyty, a narządem docelowym – nerki. FGF23 wpływa głównie na gospodarkę fosforanową, metabolizm witaminy D oraz ekspresję białka Klotho, które jest jego kofaktorem. Głównym czynnikiem regulującym działanie FGF23 jest $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, co łączy obie osie regulacyjne.

Summary

Two well-known factors responsible for the regulation of calcium and phosphorus metabolism are parathormone and vitamin D. The main role of the PTH-vitamin D axis is to maintain calcium concentrations within a narrow norm. This regulation takes place in bone, kidney, digestive system and parathyroid glands. The recent discovery of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and its functions has thrown a new light on the mechanisms regulating vitamin D metabolism and phosphorus concentrations, and also on the role of bone in those processes, not only as a calcium and phosphorus reservoir, but also as an endocrine organ. FGF23 is an element of FGF23-bone-kidney, which, considering the most recent studies should be treated as a new regulatory system which plays a role comparable to the PTH-vitamin D axis. The main places of synthesis and secretion of FGF23 are osteoblasts and osteocytes, and target organs are kidneys. FGF23 acts mainly on phosphorus metabolism, vitamin D metabolism and expression of Klotho protein, which is its main cofactor. The main factor regulating FGF23 function is $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, which interconnects the two axes.

i przytarczyc. PTH jest wydzielany przez przytarczycę w odpowiedzi na hipokalcemię. W warunkach hipokalcemii PTH działa osteolitycznie (pobudza aktywność osteoklastów) i zwiększa resorpcję wapnia z kości. Na poziomie nerek PTH zwiększa reabsorpcję wapnia i fosforanów w kanalikach dystalnych, jednocześnie hamując reabsorpcję fosforanów w kanalikach proksymalnych (działanie fosfaturyczne) oraz aktywuje nerkową 1α -hydroksylazę, która katalizuje konwersję $25\text{-}(\text{OH})\text{D}$ do postaci aktywnej $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, co w efekcie prowadzi

do zwiększenia wchłaniania wapnia i fosforanów z przewodu pokarmowego. Sumarycznym efektem działania PTH jest zwiększenie stężenia wapnia i zmniejszenie stężenia fosforanów w surowicy (2, 3). $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (kalcytriol) jest najaktywniejszym metabolitem witaminy D. Działa on głównie w dwunastnicy i początkowym odcinku jelita cienkiego poprzez nasilenie wchłaniania wapnia i fosforanów. Ponadto zwiększa mineralizację tkanki kostnej oraz zwiększa wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych. W przytarczycach kalcytriol hamuje wydzielanie PTH. Efektem tych działań jest zwiększenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy (3, 4). Czynnik wzrostu fibroblastów 23 (ang. *fibroblast growth factor 23* – FGF23) jest elementem osi FGF23-kości-nerki, która w świetle ostatnich badań powinna być uznana za nowy system regulacyjny, odgrywający rolę porównywalną do osi PTH-witamina D (1). Głównym miejscem syntezy i wydzielania FGF23 są osteoblasty i osteocyty, co powoduje, że na tkankę kostną należy spojrzeć jako na narząd wydzielania wewnętrznego biorący czynny udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej (1, 5-7). Narzędem docelowym dla FGF23 są nerki – wpływa on głównie na gospodarkę fosforanową (hamuje reabsorpcję fosforanów w cewkach proksymalnych), metabolizm witaminy D (zmniejsza syntezę $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ w nerkach poprzez hamowanie hydroksylacji $25(\text{OH})\text{D}$) i ekspresję białka Klotho (kofaktor FGF23) (8-11). Głównym czynnikiem regulującym działanie FGF23 jest $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, co łączy obie osie regulacyjne (1).

FIZJOLOGIA FGF23

Po raz pierwszy FGF23 zidentyfikowano w jądrze brzuszno-bocznym podwzgórza u myszy (9). Spośród opisanych dotychczas czynników wzrostu fibroblastów FGF23 wykazuje największe podobieństwo do FGF21 (1). Głównymi komórkami wydzielającymi FGF23 są osteocyty i osteoblasty tkanki kostnej (1, 5-7), ale ekspresję FGF23 stwierdzono także w śliniankach i żołądku oraz w mniejszych ilościach w mięśniach szkieletowych, mózgu, gruczołach piersiowych, wątrobie i mięśniu sercowym (1, 8). Gen dla FGF23 znajduje się na chromosomie 12p13 (1, 2, 4). Cząsteczka FGF23 składa się z 251 aminokwasów o masie cząsteczkowej około 28 kDa (4, 8). Nadmierne wydzielanie FGF23 prowadzi do hipofosfatemii, obniżenia stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oraz krzywicy lub osteomalacji, natomiast niedobór FGF23 skutkuje hiperfosfatemią, wzrostem stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i powstawaniem zwapnień w tkankach miękkich (1, 8, 11). Kofaktorem FGF23 koniecznym do jego oddziaływania na receptor jest białko Klotho (4, 11-14). Nazwa „Klotho” wywodzi się od imienia greckiej bogini przedzającej nić życia (14). Efekty działania FGF23 oraz miejsce największej ekspresji białka Klotho wyraźnie wskazują, że narzędem docelowym dla FGF23 są nerki (1, 8, 11). Działając na poziomie nerek, FGF23 hamuje wchłanianie zwrotne fosforanów i zmniejsza syntezę $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ poprzez hamowanie aktywności 1α -hydroksylazy (1, 8, 11). Ekspresja biał-

ka Klotho występuje głównie w nefronach, spłotach naczyńkowych komórek mózgowych i przytarczycach, ale jest też zaznaczona w wątrobie, trzustce i białej tkance tłuszczowej. Niewielka ekspresja białka Klotho jest także opisywana w przysadce, łożysku, mięśniach szkieletowych, pęcherzu moczowym, aortcie, trzustce, jądrach, jajnikach i jelicie grubym, jednak rola FGF23 w tych narządach jest niewyjaśniona (8). PTH, stymulując aktywność 1α -hydroksylazy, zwiększa syntezę $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, która z kolei nasila syntezę białka Klotho (14, 15). Na modelach zwierzęcych wykazano, że mutacje inaktywujące genu Klotho powodują skrócenie czasu życia i szereg zaburzeń związanych z przedwczesnym starzeniem, takich jak osteoporoza, hipogonadyzm hipogonadotropowy, miażdżyca, zanik skóry i zmiany neurodegeneracyjne (14, 16, 17). U zwierząt pozbawionych genu Klotho (Kl-/Kl-) dochodzi do umiarkowanej hiperkalcemii i wzrostu stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Substytucja egzogennej $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ powoduje zwiększenie ekspresji białka Klotho w nerkach i obniżenie stężenia PTH i kalcytoniny. U ludzi z niedoborem Klotho, podobnie jak u zwierząt, stwierdza się osteoporozę przebiegającą z upośledzeniem różnicowania zarówno osteoblastów, jak i osteoklastów, przy czym funkcja osteoblastów jest bardziej upośledzona (14). Gen dla białka Klotho znajduje się na chromosomie 13(13q12) (18). Na modelach zwierzęcych wykazano, że zarówno u zwierząt Klotho -/-, jak i zwierząt FGF -/- obserwuje się hiperkalcemię, hiperfosfatemię i zwiększone stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ z towarzyszącą ciężką kalcyfikacją naczyń i tkanek miękkich oraz zmianami osteoporozytycznymi w układzie kostnym. Dowodzi to, że Klotho i FGF23 działają tym samym szlakiem. Aktywacja FGF23 po związaniu z receptorem wymaga obecności białka Klotho jako kofaktora. Wyjaśnia to podobieństwo fenotypów Klotho-/- i FGF-/- (14, 19).

DZIAŁANIE FGF23

Wpływ FGF23 na nerki

Nadmierne wydzielanie FGF23 prowadzi do hipofosfatemii i obniżenia stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, natomiast niedobór FGF23 skutkuje hiperfosfatemią i wzrostem stężenia $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ z tendencją do tworzenia zwapnień w tkankach miękkich (1, 8, 11). FGF23 obniża stężenie $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ poprzez zmniejszenie aktywności 1α -hydroksylazy i zwiększenie aktywności 24 -hydroksylazy w cewce proksymalnej. Z kolei hipofosfatemia jest spowodowana hamowaniem przez FGF23 kotransportera sodowo-fosforanowego typu 2a i 2c w cewce proksymalnej, co prowadzi do zmniejszenia wchłaniania zwrotnego fosforanów (1, 11, 20).

Działania pozanerkowe FGF23

Przytarczycy wykazują ekspresję receptora FGF i Klotho, jednak wpływ FGF23 na działanie przytarczyc nie jest jasny. Z jednej strony dostępne badania sugerują, że FGF zmniejsza ekspresję mRNA PTH w przytarczycach, hamując w ten sposób wydzielanie PTH (21),

z drugiej strony pacjenci z przewlekłymi chorobami nerek rozwijają wtórną nadczynność przytarczyc z towarzyszącymi wysokimi stężeniami FGF23 (1). Niewiele wiadomo o wpływie FGF23 na inne narządy. Wydaje się, że może wpływać także na mózg, przysadkę, układ sercowo-naczyniowy, jelito grube, gonady oraz łożysko, ponieważ wykazano tam ekspresję białka Klotho (8, 21-23).

REGULACJA WYDZIELANIA FGF23

1. Aktywacja przez 1,25(OH)₂D

1,25(OH)₂D jest najważniejszym czynnikiem regulującym działanie FGF23. Badania prowadzone przez Liu i wsp. (24) na modelu zwierzęcym wykazały, że suplementacja 1,25(OH)₂D powoduje wzrost stężenia FGF23, a obniżenie stężenia 1,25(OH)₂D prowadzi do obniżenia stężenia FGF23 u myszy. Wzrost stężenia 1,25(OH)₂D powoduje zwiększenie wchłaniania wapnia i fosforanów z przewodu pokarmowego. Prowadzi to do podwyższenia stężenia wapnia we krwi, co wraz ze zwiększonym stężeniem 1,25(OH)₂D powoduje zahamowanie wydzielania PTH przez przytarczycę. Konsekwencją zmniejszonego wydzielania PTH jest zwiększenie wydalania wapnia z moczem. Dzięki temu możliwe jest utrzymanie stężenia wapnia na optymalnym poziomie. Obniżenie wydzielania PTH prowadzi także do zmniejszenia wydalania fosforanów z moczem, jednak dzięki zwiększeniu stężenia FGF23 w odpowiedzi na wzrost 1,25(OH)₂D nie dochodzi do dodatniego bilansu fosforowego. Wzrost stężenia FGF23 hamuje zwrótnie syntezę 1,25(OH)₂D (24). Jest to typowa pętla sprzężenia zwrotnego. W badaniach doświadczalnych wykazano, że ekspresja FGF23 jest regulowana zarówno w mechanizmie VDR (ang. *vitamin D receptor*) zależnym, jak i VDR niezależnym (20, 25, 26). Pobudzenie VDR prowadzi do zwiększenia stężenia FGF23, jednak normalizacja stężenia wapnia i fosforu w surowicy, osiągnięta poprzez odpowiednią dietę, także prowadzi do wzrostu stężenia FGF23 u myszy pozbawionych VDR, co sugeruje istnienie szlaku regulacyjnego niezależnego od pobudzenia VDR (20, 25, 26).

2. Wpływ fosforanów

Rola fosforanów w regulacji aktywności FGF23 nie jest poznana. Perwad i wsp. (27) wykazali w badaniach prowadzonych na modelu mysim, że substytucja fosforanów prowadzi do wzrostu stężenia FGF23, jednak działanie fosforanów jest istotnie słabsze od wpływu witaminy D. Ferrari i wsp. (28) oraz Nishida i wsp. (29) oceniali wpływ fosforanów na wydzielanie FGF23 u ludzi, jednakże wyniki tych badań nie są jednoznaczne. Potwierdzili oni wpływ fosforanów na aktywność FGF23, ale wykazano także, że spożywanie nadmiernej ilości fosforanów wiąże się z obniżeniem stężenia FGF23 (28). Dostępne badania prowadzone u ludzi pokazują, że przewlekłe stosowanie zarówno wysoko-, jak i niskofosforanowej diety powoduje jedynie niewielkie zmiany stężenia FGF23, niekorelujące z podażą fosforanów (30, 31). Badania Webera i wsp. (32) wy-

kazały, że stężenie FGF23 jest podwyższone w niewydolności nerek i koreluje ze stopniem hiperfosfatemii. W tej grupie chorych stosowanie diety ubogofosforanowej nie prowadzi do normalizacji podwyższonego stężenia FGF23 (33).

3. Regulacja przez PTH

Pobudzający wpływ PTH na ekspresję FGF23 jest obecnie dobrze udokumentowany. W pierwotnej nadczynności przytarczyc stężenie FGF23 jest podwyższone (34), z kolei u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek usunięcie przytarczyc powoduje obniżenie stężenia FGF23 (35). W badaniach *in vitro* wykazano, że PTH bezpośrednio stymuluje ekspresję genu *FGF23* (36). Jednak mechanizmy leżące u podłoża regulacji ekspresji genu *FGF23* przez PTH nie są dobrze wyjaśnione, być może jest to działanie zależne od VDR i stężenia witaminy D. Pacjenci z niedoczynnością przytarczyc mają podwyższone stężenie FGF23 pomimo niedoboru PTH (37). Pośredni wpływ PTH na stężenie FGF23 może więc zależeć od wzrostu stężenia 1,25(OH)₂D w odpowiedzi na PTH.

4. Inne czynniki regulacyjne

Wykazano, że leptyna – hormon białej tkanki tłuszczowej – stymuluje powstawanie FGF23 w kościach (38). W chorobach związanych z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym stężenie leptyny jako markera zaburzeń lipidowych jest podwyższone. Idąc tym tropem, należy oczekiwać, że stężenie FGF23 także będzie zwiększone w tych stanach chorobowych. Potwierdzają to badania Mirzy i wsp. (39), prowadzone u ludzi, które wykazały zależność pomiędzy występowaniem dyslipidemii, masą tkanki tłuszczowej a stężeniem FGF23. Wykazano także, że estrogeny, których niedobór jest głównym czynnikiem ryzyka osteoporozy, stymulują wydzielanie FGF23 (40). Postuluje się także udział glikokortykosteroidów w regulacji wydzielania FGF23 (1).

PODSUMOWANIE

Odkrycie FGF23 i jego funkcji spowodowało weryfikację dotychczasowych poglądów na regulację gospodarki wapniowo-fosforanowej, a zwłaszcza na rolę kości jako narządu wydzielania wewnętrznego. Wzajemne relacje pomiędzy funkcją przytarczyc, nerek, kości i przewodu pokarmowego okazują się być znacznie bardziej złożone niż dotychczas sądzono. Konieczne są dalsze wnikliwe badania skupiające się na funkcjach endokrynnych kości z uwzględnieniem roli FGF23.

FGF23 zwiększa wydalanie fosforanów z moczem poprzez supresję ekspresji kotransportera sodowo-fosforanowego typu 2a i 2c w obrębie kanałika proksymalnego. Pełni także rolę kontrregulacyjną, chroniącą przed nadmierną ekspozycją na witaminę D poprzez hamowanie aktywności nerkowej 1 α -hydroksylazy, zmniejszając syntezę 1,25(OH)₂D, co prowadzi do zmniejszenia wchła-

niania wapnia i fosforanów w przewodzie pokarmowym (1, 2, 4, 11). Efektem działania FGF23 jest zmniejszenie stężenia fosforanów we krwi i zwiększenie wydalania fosforanów z moczem. Prawidłowe stężenie FGF23 w surowicy wynosi ok. 30 pg/ml. Zwiększone stężenia FGF23 w surowicy stwierdza się w hipofosfatemii sprzężonej z chromosomem X (41, 42) oraz krzywicy hipofosfatemicznej autosomalnej dominującej spowodowanej mutacją w cząsteczce FGF23 powodującą upośledzenie jej degradacji (42, 43). Nadmierne wydzielanie FGF23 prowadzi do osteomalacji nowotworowej (2, 42, 44). Na modelach mysich pozbawionych genu *FGF23* stwierdzono, oprócz hipofosfatemii i zwiększonego stężenia 1,25(OH)₂D, zanik grasicy, obniżenie stężenia triglicerydów i glukozy oraz wzrost stężenia cholesterolu (4).

Prawdopodobnie dalsze badania pozwolą dokładniej poznać mechanizmy działania FGF23 i zależności od innych czynników wpływających na metabolizm kostny i gospodarkę energetyczną

ustroju. Wydaje się, że FGF23 może pełnić inne, do tej pory nieokreślone funkcje. Nie została dokładnie poznana rola FGF23 w procesach zachodzących w tkance kostnej, a także w innych tkankach, w których FGF23 występuje, w tym w mózgu i przysadce mózgowej, gdzie FGF23 wykryto po raz pierwszy. Jest także wiele niewiadomych dotyczących funkcjonowania FGF23 w nerkach.

Podsumowując, poznanie roli FGF23 ma ważne implikacje kliniczne pozwalające na lepsze rozumienie mechanizmów wrodzonych i nabytych chorób przebiegających z hipofosfatemią, patogenetycznych zaburzeń gospodarki mineralnej w przewlekłych chorobach nerek oraz nowotworach. FGF23 jest może także czynnikiem łączącym zaburzenia gospodarki mineralnej ze wzrostem śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Wiele mechanizmów leżących u podłoża tych zaburzeń pozostaje jeszcze z pewnością do odkrycia, istotne jest także przełożenie dotychczasowych odkryć na możliwości praktycznego wykorzystania tej wiedzy w terapii.

PIŚMIENNICTWO

- Martin A, David V, Quarles LD: Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 2012; 92: 131-155.
- Bolanowski M: Regulacja hormonalna metabolizmu mineralnego i kostnego. [W:] Antczak A, Myśliwiec J, Pruszczyk P: Wielka Interna. Endokrynologia. Część I. Medical Tribune Polska, Warszawa: 352-355.
- Sikora P: Zaburzenia kalcemiczne u dzieci. *Pediatrics po dyplomie* 2013; 17(4): 29-36.
- Kokot F, Franek E: Postępy w badaniach nad gospodarką wapniowo-fosforanową – część I. *Postępy Nauk Medycznych* 2007; 5: 168-174.
- Feng JQ, Ward LM, Liu S et al.: Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006; 38: 1310-1315.
- Miramis M, Robinson BG, Mason RS et al.: Bone as a source of FGF23: regulation by phosphate? *Bone* 2004; 35: 1192-1199.
- Samadifam R, Richard C, Nguyen-Yamamoto L et al.: Bone formation regulates circulating concentrations of fibroblast growth factor 23. *Endocrinology* 2009; 150: 4835-4845.
- Quarles LD: Role of FGF23 in Vitamin D and Phosphate Metabolism: Implications in Chronic Kidney Disease. *Exp Cell Res* 2012; 318(9): 1040-1048.
- Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N: Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 277: 494-498.
- Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I et al.: The Role of Vitamin D in the FGF23, Klotho, and Phosphate Bone-Kidney Endocrine Axis. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13(1): 57-69.
- Fukumoto S, Shimizu Y: Fibroblast growth factor 23 as a phosphotropic hormone and beyond. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 507-514.
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T et al.: Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006; 444: 770-774.
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M et al.: Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006; 281: 6120-6123.
- Franek E, Kokot F: Postępy w badaniach nad gospodarką wapniowo-fosforanową – część II. *Postępy Nauk Medycznych* 2007; 5: 175-179.
- Chang Q, Hoefs S, van der Kemp AW et al.: The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activated the TRPV5 channel. *Science* 2005; 310: 490-493.
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al.: Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45-51.
- Kawaguchi H, Manabe N, Miyaura C et al.: Independent impairment of osteoblast and osteoclast differentiation in klotho mouse exhibiting low-turnover osteopenia. *J Clin Invest* 1999; 104: 229-237.
- Shiraki-Iida T, Aizawa H, Matsumura Y et al.: Structure of the mouse klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted protein. *FEBS Lett* 1998; 424: 6-10.
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M et al.: Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006; 281: 6120-6123.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al.: FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 429-435.
- Ben-Dow IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V et al.: The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007; 117: 4003-4008.
- Li SA, Watanabe M, Yamada H et al.: Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct* 2004; 29: 91-99.
- Shimada T, Takeshita Y, Murohara T et al.: Angiogenesis and vasculogenesis are impaired in the precocious-aging klotho mouse. *Circulation* 2004; 110: 1148-1155.
- Liu S, Tang W, Zhou J et al.: Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1305-1315.
- Larsson T, Marsell R, Schipani E et al.: Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha 1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004; 145: 3087-3094.
- Marsell R, Krajisnik T, Goransson H et al.: Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor-23. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 827-833.
- Perwad F, Azam N, Zhang MY et al.: Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology* 2005; 146: 5358-5364.
- Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R: Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1519-1524.
- Nishida Y, Taketani Y, Yamanaka-Okumura H et al.: Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int* 2006; 70: 2141-2147.
- Burnett SM, Gunawardene SC, Bringhurst FR et al.: Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1187-1196.
- Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O et al.: 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: 2272-2279.
- Weber TJ, Liu S, Indridason OS et al.: Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1227-1234.
- Isakova T, Gutierrez OM, Smith K 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: 584-591.

34. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K et al.: Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2683-2688.
35. Sato T, Tominaga Y, Ueki T et al.: Total parathyroidectomy reduces elevated circulating fibroblast growth factor 23 in advanced secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 481-487.
36. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T et al.: PTH increases 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.
37. Gupta A, Winer K, Econs MJ et al.: FGF-23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4489-4492.
38. Tsuji K, Maeda T, Kawane T et al.: Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis in leptin-deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1711-1723.
39. Mirza MA, Alsio J, Hammarstedt A et al.: Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with fat mass and dyslipidemia in two independent cohorts of elderly individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 219-227.
40. Carrillo-Lopez N, Roman-Garcia P, Rodriguez-Rebollar A et al.: Indirect regulation of PTH by estrogens may require FGF23. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2009-2017.
41. Christie PT, Harding B, Nesbit MA et al.: X-linked hypophosphatemia attributable to pseudoexons of the PHEX gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3840-3844.
42. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T et al.: Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1656-1663.
43. White KE, Larsson TE, Econs MJ: The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein and fibroblast growth factor 23. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 221-241.
44. Kumar R: New insights into phosphate homeostasis: fibroblast growth factor 23 and frizzled-related protein-4 are phosphaturic factor derived from tumors associated with osteomalacia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 547-553.

otrzymano/received: 02.07.2014
zaakceptowano/accepted: 19.09.2014