

Original

Redefiniendo la patogénesis de ERC-TMO (Enfermedad Renal Crónica-Trastorno Mineral Óseo): el papel crítico de FGF-23*

KATHERINE WESSELING-PERRY¹, ISIDRO B. SALUSKY^{1,2}

¹Division of Pediatric Nephrology, David Geffen School of Medicine at UCLA. ²Secretary-General International Pediatric Nephrology Association (IPNA)

FGF-23 EN EL DESARROLLO DE HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

A través de señales entre el riñón, la glándula paratiroides y el hueso, las alteraciones en la función renal llevan a cambios en la bioquímica sérica que acompañan a la enfermedad ósea progresiva. Las anomalías en el metabolismo mineral y óseo aparecen pronto en la enfermedad renal crónica (ERC) y progresan cuando la función renal declina⁽¹⁾. Tradicionalmente, estas anomalías han sido achacadas a un descenso prematuro de los niveles 1,25 (OH) vitamina D (calcitriol) que conducían a incrementos de la PTH sérica y a las subsecuentes alteraciones del metabolismo del fósforo y el calcio⁽¹⁻³⁾. Sin embargo, recientes estudios han revelado que los valores circulantes del Factor de Crecimiento Fibroblástico 23 (FGF-23), un regulador clave del metabolismo del fósforo y la vitamina D, se elevan al decrecer la función renal y pueden jugar un papel iniciador clave en el desarrollo de anomalías en el metabolismo mineral en pacientes con ERC⁽⁴⁾.

La importancia de FGF-23 en la regulación del metabolismo mineral se identificó por primera vez en enfermedades raquílicas humanas genéticas o adquiridas como el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (RHAD), la osteomalacia inducida por tumores (OIT) y el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH)⁽⁵⁻⁸⁾. En estas enfermedades, elevados niveles de la proteína (FGF-23) se acompañan de la disminución de la reabsorción tubular de fosfato, hipofosfatemia, bajos (o inapropiadamente normales) niveles de 1,25 (OH) vitamina D y afectación de la mine-

ralización ósea (osteomalacia o raquitismo)⁽⁹⁻¹³⁾. Posteriormente, estudios en animales demuestran que el exceso de FGF-23, como ocurre al inyectar FGF-23 a ratas con función renal normal, resulta en pérdida renal de fosfatos a través de la inhibición de los cotransportadores renales NaPi2a y NaPi2c y la supresión directa de la actividad de la 1 α hidroxilasa⁽¹¹⁾. Además la total falta de FGF-23 funcional o de su correceptor, Klotho, resultan en retención de fosfatos, hipofosfatemia y niveles circulatorios de calcitriol aumentados⁽¹²⁻¹⁸⁾. Estudios más recientes han implicado también a FGF-23 en la regulación de la secreción de PTH-FGF-23 inhibe la secreción de PTH tanto *in vitro* como *in vivo*^(19,20). A su vez, la expresión de FGF-23 está regulada por la vitamina D, el fósforo y potencialmente la PTH. Tanto en humanos como en animales, la administración de 1,25 (OH) vitamina D aumenta los niveles circulantes de FGF-23⁽²¹⁾, aparentemente debido a la acción directa de la vitamina D sobre el FGF-23 a través de un elemento de respuesta situado por encima del promotor de FGF-23⁽²²⁾. Elevaciones mantenidas del fósforo en la dieta también están relacionados con el aumento de los niveles de FGF-23 y disminución de los niveles de 1,25 (OH) vitamina D^(23,24), mientras que la restricción del fósforo en la dieta invierte estas tendencias^(23,24). Los niveles de hormona paratiroidea (PTH) también pueden estimular la expresión de FGF-23⁽²⁵⁾; hallazgos en el hiperparatiroidismo primario⁽²⁵⁾, el síndrome de McCune-Albright⁽²⁶⁾ y la enfermedad de Jansen⁽²⁷⁾, sugieren que la estimulación de los osteocitos por la PTH estimula directamente la liberación de FGF-23 por parte del hueso. El mecanismo por el cual el fósforo y la PTH median cambios en la expresión

*Traducción: Miguel Rodríguez Rubio

© 2010 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

de FGF-23 es desconocido y puede ser o por cambios directos en la expresión génica de FGF-23 o por otros reguladores potenciales de FGF-23.

Los niveles circulantes de FGF-23 se elevan tan pronto como en el estadio 2 de la ERC, antes de que sea apreciable cualquier cambio en el calcio, el fósforo, el calcitriol o la PTH⁽⁴⁾. Los valores se elevan progresivamente durante el curso de la ERC y están marcadamente elevados en pacientes en diálisis^(28,29). Esta elevación en los niveles de FGF-23 posiblemente ocurra debido a la combinación de una aumentada carga de fosfatos por una tasa de filtrado glomerular disminuida y una disminución en la excreción renal de FGF-23. Como una consecuencia de la elevación de los niveles de FGF-23, la "excreción fraccional renal" de fosfato aumenta⁽⁴⁾, manteniendo así los niveles circulantes de fosfato en el rango normal pese a la decreciente masa renal. Desgraciadamente, los valores crecientes de FGF-23 también suprimen la actividad de la 1α hidroxilasa⁽¹¹⁾; de hecho, los niveles de $1,25$ (OH) vitamina D decrecen con el progreso de la ERC y sus valores están inversamente relacionados con los de FGF-23 circulante⁽⁴⁾. Estos valores reducidos de calcitriol circulante contribuyen a la aparición de hiperparatiroidismo secundario e hiperplasia de la glándula paratiroides de distintas maneras: a través de una absorción intestinal de calcio disminuida, de la disminución de la unión al receptor de la vitamina D (VDR), de la reducción de la expresión del CaSR y de la disminución de la expresión del VDR^(30,31). En la ERC avanzada, los niveles decrecientes de calcitriol permiten que los niveles de PTH se eleven causando, por lo tanto, la liberación de fósforo y calcio de los huesos. Cuando los mecanismos compensadores fallan, una tasa de filtración glomerular severamente reducida deriva en la retención de fosfatos que a su vez inhiben de manera directa la actividad de la 1α hidroxilasa⁽³²⁾. Llegados a este punto, la hipocalcemia (resultante de la disminución de la absorción intestinal de calcio mediada por la disminución de los niveles de calcitriol), la hiperfosfatemia y los bajos niveles circulantes de $1,25$ dihidroxivitamina D se combinan para estimular la secreción de PTH contribuyendo así al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario⁽¹⁾.

FGF-23 EN LA PATOGÉNESIS DE LA OSTEODISTROFIA RENAL

Como el calcio y el fósforo, en forma de hidroxipatita, son los ladrillos que edifican el hueso, no es sorprendente que un metabolismo óseo anormal este fuertemente unido a la enfermedad ósea en el contexto de la ERC. A parte de

la homeostasis básica del calcio y el fósforo, otras hormonas interpretan papeles críticos en la estructura y la función del hueso; alteraciones en estas hormonas, como ocurre en la ERC, contribuyen así a un recambio óseo, una mineralización, un volumen, un crecimiento lineal y una fuerza anormales, los que, puestos en común, definen la osteodistrofia renal. Pruebas recientes sugieren que FGF-23, a parte de su función en el metabolismo mineral, puede ser una de las hormonas que interpretan un papel clave en el desarrollo de la osteodistrofia renal.

Aunque los efectos de FGF-23 sobre el metabolismo mineral oscurecen los potenciales efectos directos de la proteína en la biología del hueso, una creciente recopilación de datos procedentes de los animales, así como enfermedades humanas congénitas y adquiridas por exceso o defecto de FGF-23, han revelado muchas pistas sobre el papel que tienen en la biología ósea el FGF-23 y los factores que regulan al FGF-23. Mientras que FGF-23 se expresa en varios tejidos, la mayoría de los niveles circulantes de FGF-23 provienen de los osteocitos (en altos niveles) y los osteoblastos (en bajos niveles) en hueso mineralizado⁽³³⁾. Estudios de FGF-23 en enfermedades humanas tanto genéticas como adquiridas así como en modelos animales han demostrado que tanto la falta como el exceso de expresión de esta proteína afectan a la biología ósea^(5,12,13).

Aunque la deficiente mineralización ósea observada en pacientes con exceso de FGF-23 es probablemente debida a unos niveles de fósforo y vitamina D bajos, estudios del déficit de FGF-23 en modelos animales y cultivos celulares sugieren que FGF-23 y las proteínas que lo regulan tienen una acción directa sobre el hueso⁽³⁴⁾. En estos modelos, FGF-23, aparentemente regula directamente la diferenciación de los osteoblastos⁽³⁴⁾, mientras que la ausencia total de la proteína FGF-23 empeora la mineralización ósea a pesar de unos niveles circulantes de fósforo y vitamina D adecuados (incluso excesivos)^(12,13). Además, recientes estudios sugieren que alteraciones en la expresión de FGF-23 esquelético coinciden con fallos en el metabolismo óseo en población con enfermedad renal crónica. De hecho, FGF-23 es sobreexpresado en una etapa temprana de la ERC y está relacionado con los índices de mineralización ósea en estos individuos⁽²⁹⁾.

Particularmente durante el desarrollo esquelético embrionario, FGF-23 parece inhibir directamente la maduración de los osteoblastos y la mineralización de la matriz ósea⁽³⁴⁾. De acuerdo con un efecto de FGF-23 en la maduración osteoblástica, la expresión de FGF-23 es mucho menor en el esqueleto embrionario de lo que lo es en el esqueleto adulto⁽³⁵⁾ y, de hecho, la interrupción de la vía de señalización Wnt –una vía

de señalización responsable de la proliferación de los osteoblastos y la mineralización de la matriz ósea— ha sido observada en ratones con exceso de la expresión de FGF-23 esquelética⁽³⁶⁾. En animales maduros, la total ausencia de FGF-23 también resulta en alteraciones focales en la mineralización ósea a pesar de adecuados (o incluso excesivos) niveles séricos de fosfato, calcio y vitamina D^(12,13); lo que sugiere un papel directo de la proteína en el mantenimiento de la mineralización ósea en etapas más tardías del desarrollo.

El efecto de FGF-23 sobre la mineralización ósea también puede estar mediado por alteraciones en otras proteínas óseas que se sabe que regulan a FGF-23. La enfermedad genética de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (XLH) (una enfermedad con un fenotipo muy similar al RHAD) y su homólogo en ratones, el ratón *Hyp*, están asociadas con niveles elevados de FGF-23 debidas a defectos en el homólogo de la endopeptidasa reguladora de fosfatos (PHEX). Aunque las funciones exactas de PHEX *in vivo* no están totalmente definidas, la inactivación de PHEX lleva a un aumento en la expresión de FGF-23 a través de un mecanismo indirecto. A través de un efecto directo sobre una expresión esquelética de FGF-23 aumentada o debido a algún otro factor modulado por la pérdida de actividad de PHEX, el hueso del ratón *Hyp*, expone un defecto de mineralización intrínseco que no se corrige a través de la normalización de las concentraciones circulantes de calcio y fosfato, de hecho, la ablación selectiva de PHEX en osteocitos y osteoblastos es suficiente para generar un fenotipo de osteomalacia en ratones⁽³⁷⁾, mientras que el trasplante de hueso del ratón *Hyp* a un ratón de especie salvaje no invierte el fenotipo del hueso transplantado⁽³⁸⁾.

La mineralización ósea en varias formas de raquitismo hipofosfatémico puede estar regulada también a través de interacciones con miembros de la familia de la Short Integrin Binding-Ligand, N-linked Glycoprotein (SIBLING), particularmente la proteína de la matriz de la dentina (DMP-1). DMP-1, o mejor dicho los dos fragmentos activos (N- y C- terminales) de DMP-1 generados por su fragmentación proteolítica⁽³⁹⁾, promueven la mineralización ósea⁽⁴⁰⁾. Tanto en humanos como en animales, la disfunción de DMP-1 resulta en la elevación de los niveles esqueléticos y circulantes de FGF-23 así como en un defecto difuso en la mineralización ósea^(33,41) y defectos en la estructura del osteocito⁽³³⁾. Además, el DMP1/FGF-23 knockout es similar fenotípicamente al FGF-23 knockout, sugiriendo que DMP1 regula a FGF-23⁽⁴²⁾ y está localizado corriente arriba de la molécula FGF-23.

Al igual que en pacientes con excesos primarios de FGF-23⁽⁵⁾, el déficit de mineralización es común también en

pacientes en todos los estadios de la ERC, en los cuales niveles circulantes elevados de FGF-23 aparecen en presencia de niveles normales o aumentados de fósforo sérico^(12,13). Sin embargo, la asociación entre el hueso y FGF-23 en esta población difiere ampliamente de la misma en la población general. Un análisis transversal de 49 pacientes pediátricos en diálisis con hiperparatiroidismo secundario sugirió que valores circulantes altos de FGF-23 en pacientes pediátricos en diálisis están asociados con mejores índices de mineralización ósea⁽²⁹⁾. Aunque estos resultados aparentemente contrastan con los hallazgos en pacientes con una función renal conservada, son similares a los obtenidos con roedores con una ausencia total de FGF-23, a pesar de un contenido mineral circulante adecuado^(12,13). Confirmando esta asociación, un estudio de la expresión de FGF-23 y DMP1 en el hueso de 32 pacientes pediátricos y adultos jóvenes con ERC, demostró que tanto la expresión de FGF-23 como la de DMP1 estaban sobrerreguladas en la ERC precoz (estadio 2). En pacientes en todos los estadios de ERC, la cantidad de FGF-23 óseo se correlacionaba directamente con la expresión ósea de DMP1 y la expresión de cada uno estaba inversamente relacionada con la acumulación de osteoide. Aunque el aumento simultáneo de la expresión tanto de FGF-23 como de DMP1 es aparentemente contrario a los datos previos que sugieren que DMP1 actúa suprimiendo la expresión de FGF-23, otros datos han sugerido que el exceso de expresión de DMP1 no inhibe la expresión de FGF-23⁽⁴³⁾. Además, la actividad del promotor de DMP1 aumenta en respuesta al aumento de las concentraciones de fosfato⁽⁴⁴⁾. Por lo tanto, es posible que el aumento simultáneo de la expresión ósea de DMP1 y FGF-23 refleje la creciente carga de fosfato asociada con fallo renal progresivo. Alternativamente, una expresión aumentada de DMP1 puede reflejar una alteración de la función proteica en el contexto de la ERC.

FGF-23 EN EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Calcificaciones viscerales, tumorales o peri articulares y vasculares pueden aparecer en pacientes con ERC. De hecho, la tasa de mortalidad en adultos y niños con ERC es marcadamente mayor que en la población general, y la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en niños y adultos tratados con diálisis^(45,46). En contraste con las calcificaciones de la placa aterosclerótica que aparecen con la edad en la íntima vascular de individuos con una función renal normal, la calcificación vascular en un medio uré-

mico se desarrolla principalmente en la túnica media. La hiperfosfatemia esta asociada con calcificaciones de los tejidos blandos y los vasos⁽⁴⁷⁾ y, a nivel molecular, el fosfato tiene un papel clave en el desarrollo de estas lesiones⁽⁴⁸⁾. Recientemente, el FGF-23 ha sido relacionado con aumento de la mortalidad. En un estudio prospectivo de casos y controles anidado de 400 pacientes que comenzaron diálisis, los mayores incrementos de los niveles séricos basales de fosfato estaban modestamente asociados con un aumento en la mortalidad durante el primer año de diálisis. Sin embargo, niveles concomitantes de FGF-23 estaban independientemente asociados con un aumento del riesgo futuro de muerte de manera dosis dependiente. Además, el aumento de FGF-23 fue asociado con riesgo de muerte aumentado en cada cuartil de los valores del fósforo sérico excepto el más alto y esto incluía los valores de fosfato en el rango "normal" para pacientes en diálisis⁽⁴⁹⁾. Esta asociación entre FGF-23 y la mortalidad era independiente de los valores de fosfato sérico, uso de quelante de fosfato previo, y tratamiento de seguimiento con vitamina D activa, todos los cuales han sido asociados con mejoría de la supervivencia en otros estudios⁽⁵⁰⁻⁵³⁾. Esta asociación entre FGF-23 y mortalidad está posiblemente causada por la enfermedad cardiovascular; de hecho, valores altos de FGF-23 han sido asociados con hipertrofia de ventrículo izquierdo en pacientes en cualquier estadio de ERC⁽⁵⁴⁾ y con calcificación vascular en la población en diálisis⁽⁵⁵⁾. Por lo tanto, aunque hacen falta estudios más completos, estos hallazgos sugieren que FGF-23 puede tener una importancia fisiológica, independientemente de su papel tradicional en el metabolismo mineral, afectando la supervivencia. Alternativamente, FGF-23 puede ser un biomarcador mejor que propio fosfato sérico de la "net phosphorus exposure".

SUMARIO

FGF-23 tiene un papel central en el metabolismo mineral, óseo y vascular. Este papel fue inicialmente descrito por el estudio de enfermedades genéticas y adquiridas con raquitismo hipofosfatémico, pero el mayor impacto clínico del descubrimiento de FGF-23 puede estar en el manejo de los pacientes con ERC. FGF-23 y sus reguladores son producidos en los osteocitos en el hueso, y en pacientes con ERC, los niveles de FGF-23 aumentan al declinar la función renal, posiblemente debido a la decreciente capacidad del riñón enfermo de excretar la carga de fósforo de la dieta. El incremento de los niveles de FGF-23 contribuye a la aparición de hiperparatiroidismo secundario y puede estar también

conectado con alteraciones en la mineralización ósea y con la enfermedad cardiovascular en pacientes con ERC. Por lo tanto, a través de la expresión de varias proteínas cruciales para el metabolismo mineral, los osteocitos parecen ser células endocrinas con un papel clave en la mineralización esquelética y en la calcificación vascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. 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; 71 :31-38.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: S1-201.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46: S1-121.
4. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 2205-2215.
5. ADHR consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet.* 2000; 26: 345-348.
6. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 6500-6505.
7. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang IM, Miyachi A, Econs MJ, Lavigne J, Juppner H. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 1656-1663.
8. Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Yamashita T, Fukumoto S. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4957-4960.
9. White KE, Jonsson KB, Carn G, Hampson G, Spector TD, Mannstadt M, Lorenz-Depiereux B, Miyachi A, Yang IM, Ljunggren O, Meitinger T, Strom TM, Juppner H, Econs MJ. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 497-500.
10. De Beur SM, Finnegan RB, Vassiliadis J, Cook B, Barberio D, Estes S, Manavalan P, Petroziello J, Madden SL, Cho JY, Kumar R, Levine MA, Schiavi SC. Tumors associated with oncogenic osteomalacia express genes important in bone and mineral metabolism. *J Bone Miner Res.* 2002; 17: 1102-1110.

11. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 429-435.
12. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest.* 2004; 113: 561-568.
13. Sitara D, Razzaque MS, Hesse M, Yoganathan S, Taguchi T, Erben RG, Juppner H, Lanske B. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol.* 2004; 23: 421-432.
14. Kato K, Jeanneau C, Tarp MA, et-Pages A, Lorenz-Depiereux B, Bennett EP, Mandel U, Strom TM, Clausen H. Polypeptide GalNAc-transferase T3 and familial tumoral calcinosis. Secretion of fibroblast growth factor 23 requires O-glycosylation. *J Biol Chem.* 2006; 281: 18370-18377.
15. Araya K, Fukumoto S, Backenroth R, Takeuchi Y, Nakayama K, Ito N, Yoshii N, Yamazaki Y, Yamashita T, Silver J, Igarashi T, Fujita T. A novel mutation in fibroblast growth factor 23 gene as a cause of tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 5523-5527.
16. Benet-Pages A, Orlik P, Strom TM, Lorenz-Depiereux B. An FGF23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 385-390.
17. Larsson T, Yu X, Davis SI, Draman MS, Mooney SD, Cullen MJ, White KE. A novel recessive mutation in fibroblast growth factor-23 causes familial tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2424-2427.
18. Bai X, Dinghong Q, Miao D, Goltzman D, Karaplis AC. Klotho ablation converts the biochemical and skeletal alterations in FGF23 (R176Q) transgenic mice to a Klotho-deficient phenotype. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296: E79-E88.
19. Krajcnik T, Bjorklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerstrom G, Jonsson KB, Westin G, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol.* 2007; 195: 125-131.
20. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro O, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007; 117: 4003-4008.
21. Yu X, Sabbagh Y, Davis SI, Demay MB, White KE. Genetic dissection of phosphate- and vitamin D-mediated regulation of circulating Fgf23 concentrations. *Bone.* 2005; 36: 971-977.
22. Barthel TK, Mathern DR, Whitfield GK, Haussler CA, Hopper HA, Hsieh JC, Slater SA, Hsieh G, Kaczmarek M, Jurutka PW, Kolek OI, Ghishan FK, Haussler MR. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃/VDR-mediated induction of FGF23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103: 381-388.
23. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 3144-3149.
24. Burnett SA, Gunawardene SC, Bringham FR, Juppner H, Lee H, Finkelstein JS. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1187-1196.
25. Kawata T, Imanishi Y, Kobayashi K, Miki T, Arnold A, Inaba M, Nishizawa Y. Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 2683-2688.
26. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, Waguespack S, Gupta A, Hannon T, Econs MJ, Bianco P, Gheron RP. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest.* 2003; 112: 683-692.
27. Brown WW, Juppner H, Langman CB, Price H, Farrow EG, White KE, McCormick KL. Hypophosphatemia with elevations in serum fibroblast growth factor 23 in a child with Jansen's metaphyseal chondrodysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 17-20.
28. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. 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.
29. Wesseling-Perry K, Pereira RC, Wang H, Elashoff RM, Sahney S, Gales B, Juppner H, Salusky IB. Relationship between plasma FGF-23 concentration and bone mineralization in children with renal failure on peritoneal dialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 511-517.
30. Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid for preproparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4270-4273.
31. Silver J, Naveh-Many T, Mayer H, Schmelzer HJ, Popovtzer MM. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest.* 1986; 78: 1296-1301.
32. 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: 1580-1589.
33. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, Yu X, Rauch F, Davis SI, Zhang S, Rios H, Drezner MK, Quarles LD, Bonewald LF, White KE. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet.* 2006; 38: 1310-1315.
34. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, Minamizaki T, Kozai K, Tanne K, Aubin JE, Maeda N. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *J Bone Miner Res.* 2008; 23: 939-948.
35. Yoshiko Y, Wang H, Minamizaki T, Ijuin C, Yamamoto R, Suemune S, Kozai K, Tanne K, Aubin JE, Maeda N. Mineralized tissue cells are a principal source of FGF23. *Bone.* 2007; 40: 1565-73.
36. Liu S, Tang W, Fang J, Ren J, Li H, Xiao Z, Quarles LD. Novel regulators of Fgf23 expression and mineralization in Hyp bone. *Mol Endocrinol.* 2009; 23: 1505-1518.

37. Yuan B, Takaiwa M, Clemens TL, Feng JQ, Kumar R, Rowe PS, Xie Y, Drezner MK. Aberrant Phex function in osteoblasts and osteocytes alone underlies murine X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest.* 2008; 118: 722-734.
38. Liu S, Tang W, Zhou J, Vierthaler L, Quarles LD. Distinct roles for intrinsic osteocyte abnormalities and systemic factors in regulation of FGF23 and bone mineralization in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007; 293: E1636-E1644.
39. Maciejewska I, Cowan C, Svoboda K, Butler WT, D'Souza R, Qin C. The NH₂-terminal and COOH-terminal fragments of dentin matrix protein 1 (DMP1) localize differently in the compartments of dentin and growth plate of bone. *J Histochem Cytochem.* 2009; 57: 155-166.
40. Tartaux PH, Doulaverakis M, George A, Fisher LW, Butler WT, Qin C, Salih E, Tan M, Fujimoto Y, Spevak L, Boskey AL. In vitro effects of dentin matrix protein-1 on hydroxyapatite formation provide insights into in vivo functions. *J Biol Chem.* 2004; 279: 18115-18120.
41. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, et-Pages A, Amyere M, Wagens-taller J, Muller-Barth U, Badenhoop K, Kaiser SM, Rittmaster RS, Shlossberg AH, Olivares JL, Loris C, Ramos FJ, Glorieux F, Vikkula M, Juppner H, Strom TM. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet.* 2006; 38: 1248-1250.
42. Liu S, Zhou J, Tang W, Menard R, Feng JQ, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Dmp1-null mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008; 295: E254-E261.
43. Lu Y, Ye L, Yu S, Zhang S, Xie Y, McKee MD, Li YC, Kong J, Eick JD, Dallas SL, Feng JQ. Rescue of odontogenesis in Dmp1-deficient mice by targeted re-expression of DMP1 reveals roles for DMP1 in early odontogenesis and dentin apposition in vivo. *Dev Biol.* 2007; 303: 191-201.
44. Lu Y, Liu S, Xie Y, Yu S, Quarles L, Bonewald LF, Feng JQ. Use of the transgenic approach to determine the role of DMP1 in phosphate regulation. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2007; 7: 309.
45. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1478-1483.
46. Chavers BM, Li S, Collins AJ, Herzog CA. Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62: 648-653.
47. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Craswell PW, Anderson JT, Weil R, III. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med.* 1979; 66: 790-796.
48. Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38: S34-S37.
49. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 584-592.
50. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernan MA, Camargo CA, Jr., Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 1115-1125.
51. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 446-456.
52. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006; 70: 1858-1865.
53. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, Thadhani R, Wolf M. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 388-396.
54. Gutierrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Colletrone G, Sarwar A, Hoffmann U, Coglianesi E, Christenson R, Wang TJ, deFilippi C, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation.* 2009; 119: 2545-2552.
55. Jean G, Bresson E, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 948-955.