



**“Dissertação / Projecto / Relatório de Estágio”
do Mestrado Integrado em Medicina**

ARTIGO DE REVISÃO

**Patofisiologia do factor de
crescimento do fibroblasto 23
(FCF23) na homeostasia do cálcio-
fosfato e na mortalidade da doença
renal crónica (DRC)**

**Curso de Mestrado Integrado em Medicina- 6º Ano Profissionalizante
ICBAS/UP – HGSA/CHP**

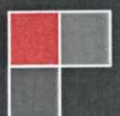
Responsável: Prof. Doutor Carlos Lopes

Orientador: Prof. Doutora Luísa Lobato

Aluno: Estefânia da Silva Correia

Área: Nefrologia

Ano Lectivo: 2008/2009



“ Dissertação / Projecto / Relatório de
Estágio” do Mestrado Integrado em
Medicina

O Aluno,

(Estefânia da Silva Correia)

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. Escolha do tema | 1 |
| 2. Instituições | 1 |
| 3. Artigo de revisão | |
| 3.1 Resumo | 2 |
| 3.2 Abstract | 3 |
| 3.3 Introdução | 3 |
| 3.4 Factor de crescimento do fibroblasto 23 | 5 |
| 3.5 Proteína Klotho | 9 |
| 3.6 Homeostasia renal do cálcio e fosfato | 11 |
| 3.7 Factor de crescimento do fibroblasto 23 na regulação das paratiróides | 12 |
| 3.8 Factor de crescimento do fibroblasto 23 na doença renal crónica | 15 |
| 3.9 Conclusão | 17 |
| 3.10Referências bibliográficas | 19 |
| 4. Abreviaturas | 25 |
| 5. Agradecimentos | 25 |
| 6. Nota final | 25 |

■ ESCOLHA DO TEMA

A escolha deste tema, baseou-se no facto de ser um tema recente e ainda pouco conhecido. No entanto, apesar deste relativo desconhecimento, o factor de crescimento do fibroblasto 23 (FCF23) despertou-me especial interesse, pela sua importância, dado intervir em inúmeros mecanismos fisiológicos e actuar em vários órgãos. O aprofundamento do seu conhecimento, poderá permitir no futuro, utilizá-lo para controlar e evitar o agravamento de doenças relacionadas com os mecanismos fisiológicos sobre os quais este actua. Torna-se um desafio maior cativar e despertar interesse para um tema desconhecido, contudo variado e pertinente, no sentido de contribuir para um maior conhecimento. No entanto, com o avançar da investigação, um simples factor fosfatúrico, o FCF23, poderá constituir no futuro um importante marcador de diagnóstico e terapêutico no tratamento de doentes com doença renal crónica e com distúrbios adquiridos e hereditários do metabolismo do fosfato.

■ INSTITUIÇÕES

O trabalho foi desenvolvido como artigo de revisão. No HGSA prestou apoio o serviço de Nefrologia. A tese foi orientada pela Prof. Doutora Luísa Lobato, Assistente Hospitalar Graduada de Nefrologia e responsável pela Unidade de Investigação “Nefrologia, Diálise e Transplantação” da UMIB/UP.

Patofisiologia do factor de crescimento do fibroblasto 23 (FCF23) na homeostasia do cálcio-fosfato e na mortalidade da doença renal crónica (DRC)

Estefânia Correia

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, Portugal

■ Resumo

A concentração de fosfato sérico é controlado pelo rim, que adapta a reabsorção deste elemento no túbulo proximal de acordo com as necessidades corporais e regula a reabsorção intestinal de fosfato e cálcio através da síntese de calcitriol. O factor de crescimento do fibroblasto 23 (FCF23) é uma hormona que controla o transportador de sódio-fosfato e a expressão da 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase no túbulo proximal renal. O FCF23 é produzido pelos osteócitos em resposta ao aumento das concentrações séricas de fosfato e calcitriol. A ligação do FCF23 ao seu receptor FCF (FCFR) requer um coreceptor, a proteína Klotho. Esta é expressa no túbulo renal distal, mas não no túbulo proximal. A expressão da proteína Klotho determina os órgãos alvo do FCF23.

Níveis séricos elevados do FCF23 resultam em hipofosfatémia, diminuição da produção de 1-25 dihidroxivitamina D, elevação da hormona paratiroideia (PTH) e raquitismo/osteomalacia em doentes com

função renal normal. Os níveis baixos estão associados a calcificação dos tecidos moles, hiperfosfatémia e elevação da 1-25 dihidroxivitamina D. A hiperfosfatémia, o défice de calcitriol e o hiperparatiroidismo secundário são complicações comuns da doença renal crónica (DRC). Pacientes com DRC exibem elevações marcadas do FCF23, mas o efeito que os níveis do FCF23 têm na mortalidade permanece desconhecido. O aumento do FCF23 pode contribuir para manter os níveis séricos normais de fosfato na progressão da DRC, mas pode agravar a deficiência de calcitriol e assim contribuir para a patogénese precoce do hiperparatiroidismo secundário.

Neste artigo de revisão, descreve-se o papel do eixo FCF23-Klotho na homeostasia do fosfato e o seu envolvimento nos distúrbios do fosfato na DRC.

Palavras-chave: Factor de crescimento do fibroblasto 23; Klotho; rim.

■ Abstract

Serum phosphate concentration level is controlled by the kidney, which adapts phosphate reabsorption in the proximal tubule to the needs of the body and regulates intestine absorption of phosphate and calcium through calcitriol synthesis. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) is a hormone that controls sodium-phosphate transporter and 1-alpha 25(OH) vitamin D hydroxylase expression in the renal proximal tubule. FGF23 is synthesized by bone cells in response to an increase in serum phosphate or calcitriol concentrations. The binding of FGF23 to a FGF receptor requires a protein named Klotho that is expressed in the kidney in the distal but not in the proximal tubule. The expression of Klotho determines FGF23 target organs.

Pathologically, high circulating levels of FGF23 result in hypophosphatemia, decreased production of 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)(2)D), elevated parathyroid hormone and

rickets/osteomalacia in patients with functioning kidneys, whereas low levels are associated with tumoral calcinosis, hyperphosphatemia and elevated 1,25(OH)(2)D. Hyperphosphatemia, calcitriol deficiency, and secondary hyperparathyroidism are common complications of chronic kidney disease (CKD). In addition, patients with CKD exhibit marked elevations of circulating FGF23, but the effect of the level of FGF23 on mortality is unknown. Increased FGF23 may contribute to maintaining normal serum phosphate levels in the face of advancing CKD but may worsen calcitriol deficiency and thus may be a central factor in the early pathogenesis of secondary hyperparathyroidism.

This review, describes the role of the FGF23-Klotho axis in phosphate homeostasis and its involvement in the pathophysiology of phosphate disturbances in CKD.

Key-words: Fibroblast growth factor 23 (FGF23); Klotho; kidney

■ Introdução

A homeostasia do fosfato é de extrema importância porque este elemento participa na regulação de vários processos biológicos, como a mineralização óssea, e na constituição dos ácidos nucleicos, coenzimas e

lípidos das membranas celulares. O conteúdo de fósforo total no organismo, considerando um adulto saudável de 70 Kg, é de aproximadamente 700g, em que 80% deste está presente nos ossos como hidroxapatita

cristalina ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), 9% no músculo esquelético, 9-10% nas vísceras e o restante 0-1% no líquido extracelular.

Aproximadamente 70% do fosfato é absorvido no duodeno e jejuno, através do transporte activo dependente de sódio, sendo estimulado pela 1,25-dihidroxitamina D3

(1,25(OH) $_2$ D). A hormona paratiróide (PTH) e dieta pobre em fosfato estimulam a absorção de fosfato através dos efeitos na vitamina D. A hipofosfatémia estimula a acção da 1 α -hidroxilase (1 α (OH)ase) para aumentar a síntese de 1,25(OH) $_2$ D e elevar a absorção intestinal de fosfato.

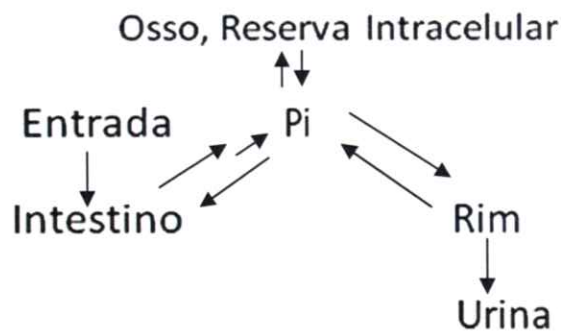


Figura.1

Homeostasia do fosfato. O nível sérico de fosfato é regulado pela sua absorção intestinal e renal e o equilíbrio dinâmico entre o fosfato intra e extracelular e ósseo.

O rim desempenha um papel importante na manutenção dos níveis séricos de fosfato, através do controle da excreção de fosfato pela urina, contrabalançando com o fosfato que é absorvido no intestino. Cerca de 85% do fosfato que é absorvido no rim, ocorre nos túbulos proximais ^{1,2,3}. Em perturbações crónicas da homeostasia do fosfato a reabsorção renal é o principal determinante nos seus níveis séricos. As alterações agudas são causadas pelo movimento do fosfato extracelular para a reserva de fosfato intracelular e óssea, ou vice-versa (Fig.1) ^{4,5}.

A hipofosfatémia aguda pode causar miopatia, disfunção cardíaca e alterações hematológicas, enquanto que a crónica leva a anormalidades na mineralização óssea, como raquitismo e osteomalacia. A hiperfosfatémia está associada ao hiperparatiroidismo

secundário, bastante frequente nos doentes com DRC ^{1,2}.

Os distúrbios no metabolismo do fosfato resultam da actividade desorganizada do factor fosfático descoberto recentemente, o factor do crescimento do fibroblasto 23 (FCF23) ⁴.

As anormalidades do fosfato e do cálcio estão presentes na DRC, sendo importante conhecer o FCF23 e a sua relação com o metabolismo do fosfato e a mortalidade nos doentes com esta patologia ^{6,7}.

Este artigo de revisão pretende assim descrever, a estrutura e função do FCF23, do seu cofactor, a proteína Klotho, e a sua relação com a homeostasia renal do fosfato e cálcio e o seu possível valor predictivo na mortalidade dos doentes com DRC.

Factor de crescimento do fibroblasto 23

O FGF23 foi identificado pela clonagem do gene responsável em estimular a excreção de fosfato nos doentes com raquitismo hipofosfatémico autossómico recessivo^{1,8-14}. O FGF23 é uma proteína com 251 aminoácidos (32 KDa) e o seu gene está localizado no cromossoma 12p13¹⁵⁻¹⁷.

Uma parte do FGF23, entre a Arg179 e a Ser180 (Fig.2) é susceptível à ruptura proteolítica pela furina, uma proteína

convertase, produzindo dois pequenos fragmentos, o N-terminal (18KDa) e C-terminal (12KDa)^{1,4,11,18}. O fragmento N-terminal do FGF23 contém o domínio do receptor para o FGF (FCFR) e o fragmento C-terminal é um elemento necessário na interacção com a proteína Klotho, cofactor da interacção entre FGF23-FCFR¹⁹. A interacção entre o fragmento C-terminal do FGF23 e a proteína Klotho pode activar o FCFR para exercer o seu efeito fosfatúrico¹.

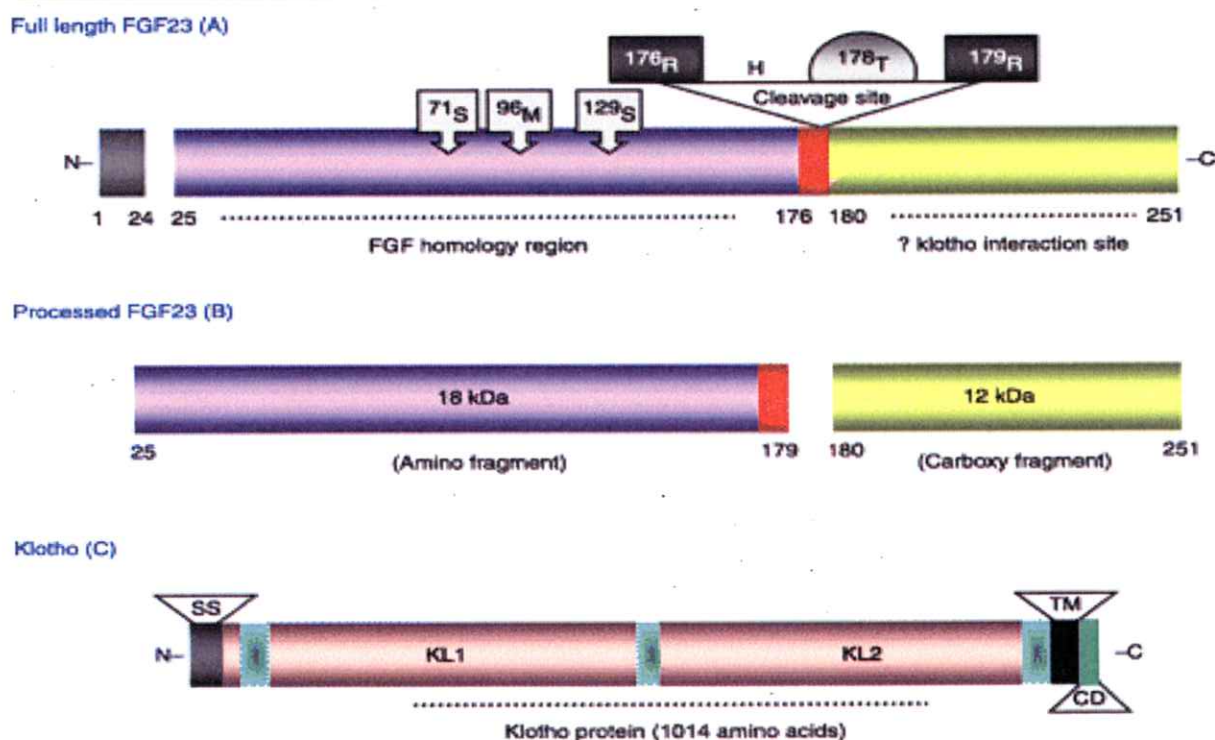


Figura.2

Diagrama esquemático que mostra a estrutura intacta do FGF23, FGF23 processado e o seu cofactor, Klotho. Adaptado do artigo (1).

O FGF23 pertence à família dos factores de crescimento do fibroblasto (FCF). Os elementos pertencentes à família FCF são

definidos como factores humorais que têm uma região FCF homóloga e afinidade para os receptores dos FCFs (FCFRs)¹⁶. No Homem

Patofisiologia do FCF23 na doença renal crónica

existem 22 factores pertencentes à família FCF, estando estes por sua vez, divididos em diversas subfamílias. O FCF23 pertence à subfamília FCF19, juntamente com o FCF19 e FCF21. Quatro elementos pertencentes à subfamília FCF11 (FCF11, FCF12, FCF13 e FCF14), também são designados por factores FCF homólogos²⁰. Dado, os factores da subfamília FCF11 não mostrarem afinidade pelos FCFRs, algumas investigações excluem estes elementos da família FCF⁴.

O receptor do FCF23 pertence a família das tirosina cinases, existindo 4 genes para codificar os clássicos 7 receptores do FCF23 (1b, 1c, 2b, 2c, 3b, 3c, 4)¹⁶. O quinto receptor foi descrito, mas o domínio intracelular não contém a tirosina cinase^{21,22}. O receptor 5 do FCF23 é pouco provável que seja um receptor pelo facto de o FCF23 ser activado pela tirosina cinase²³. Estudos sugeriram a maior capacidade do FCF23 em interagir com o FCFR1c, FCFR2c, FCFR3c e FCFR4^{23,24}.

A actividade biológica do FCF23 foi estudada usando o FCF23 recombinante. A administração de FCF23 resultou na redução dos níveis do fosfato sérico e da 1,25(OH)₂D²⁵. O FCF23 reduz a reabsorção renal de fosfato, mediante a supressão dos cotransportadores de fosfato dependente de sódio, Na/Pi-2a e Na/Pi-2c existentes no epitélio com bordadura em escova dos túbulos proximais (Fig.3). Antes da redução do fosfato sérico, o FCF23 inibe a 25-hidroxitamina D-1α-hidroxilase e

reciprocamente aumenta a expressão da 25-hidroxitamina D-24-hidroxilase renal. A 25-hidroxitamina D-1α-hidroxilase, é uma enzima que medeia a produção de 1,25(OH)₂D. A 25-hidroxitamina D-24-hidroxilase, converte a 1,25(OH)₂D em metabolitos mais hidrofílicos com menor actividade biológica. O FCF23 reduz os níveis séricos de 1,25(OH)₂D, pela modificação nos níveis dessas enzimas metabolizadoras da vitamina D. A 1,25(OH)₂D estimula a absorção intestinal de fosfato e o FCF23 reduz o fosfato sérico pela inibição da reabsorção tubular proximal e da absorção intestinal de fosfato (Fig.4)⁴.

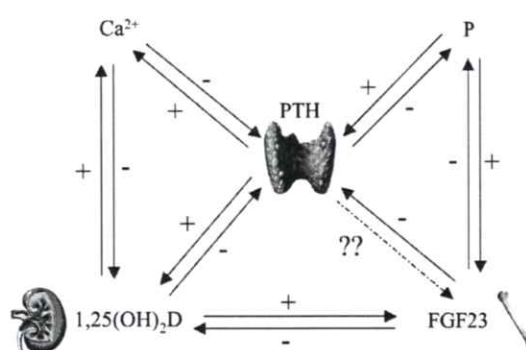


Figura.3

Diversos feedbacks no metabolismo mineral. Adaptado do artigo (60).

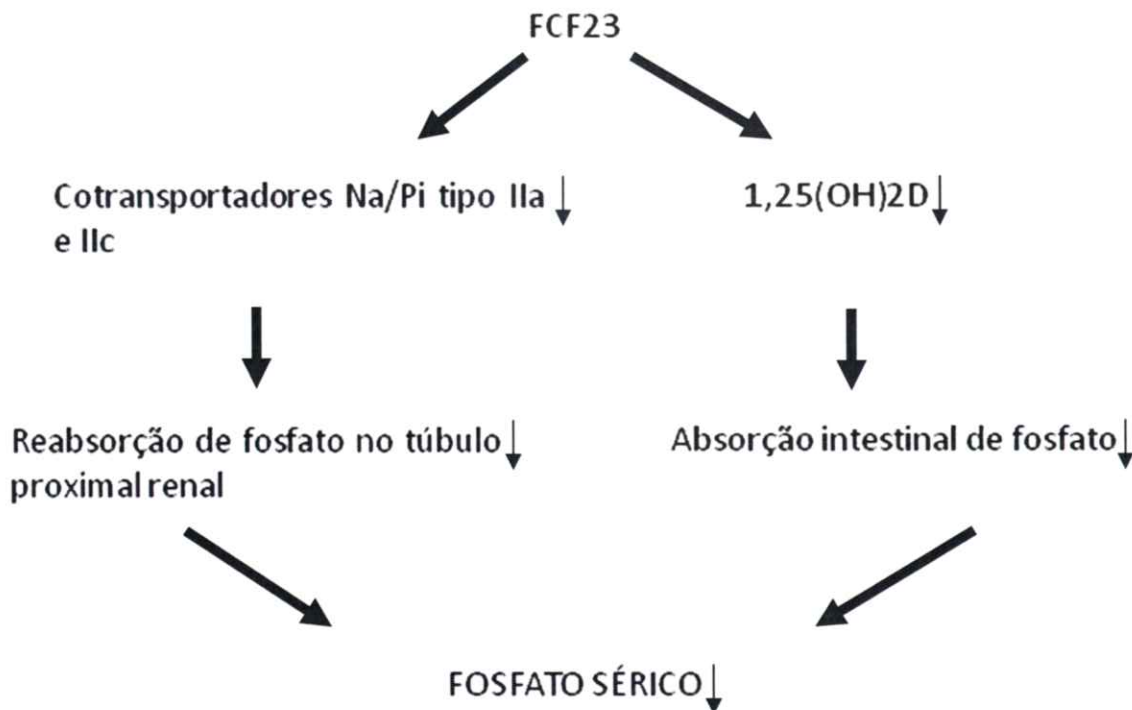


Figura.4

Funções do FCF23. Adaptado do artigo (4).

Portanto, elevações dos níveis de FCF23 são acompanhados por hipofosfatémia, diminuição da produção de 1,25(OH)2D e raquitismo/osteomalacia. Níveis baixos de FCF23 caracterizam-se por hiperfosfatémia, elevação da produção de 1,25(OH)2D e calcificações dos tecidos moles ¹⁵. A hiperexpressão do FCF23 em modelos animais, resulta em hiperplasia paratiroideia difusa e hiperparatiroidismo secundário ^{9,10}. Este último pode contribuir para a perda renal de fosfato ²⁶.

O FCF23 é produzido principalmente pelos osteócitos, mas também pelas células semelhantes aos pericitos que circundam os sinusóides venosos na medula óssea, pelo núcleo ventrolateral talâmico, timo e nódulos

linfáticos ^{27,28}. A contribuição destes locais produtores de FCF23 para os níveis circulatórios deste factor, ainda permanece desconhecida. Dado que os osteócitos produzem grande quantidade de FCF23 e são as células predominantes no osso, sugere-se que os níveis séricos de FCF23 derivem principalmente do osso ²⁹.

Um sensor do fosfato que controle a produção do FCF23 não foi identificado, e o fosfato extracelular não mostrou regular a transcrição génica do FCF23 em culturas de osteoblastos, levantando a possibilidade de que os efeitos do fosfato na produção do FCF23 sejam indirectos ^{15,30}. O FCF23 actua no rim, glândula paratiróide, plexo coróideo e provavelmente na glândula pituitária ³¹.

O rim constitui o principal órgão-alvo do FGF23, sobre o qual regula a reabsorção de fosfato e a produção de 1,25(OH)₂D, mediante os mecanismos referidos anteriormente ^{11,12}. A glândula paratiróide é outro local de acção do FGF23. Existe a coexpressão da proteína Klotho e do FGFRL na paratiróide, facto apoiado em modelos animais com níveis de FGF23 circulantes ^{31,32}. A elevação da PTH pode resultar do defeito na produção de 1,25(OH)₂D, do aumento da concentração do FGF23 e/ou da hipocalcemia transitória após o tratamento com fosfato. No entanto, existe uma forte associação entre os níveis elevados de FGF23 e a gravidade do hiperparatiroidismo na DRC. Especula-se sobre o facto do FGF23 poder mediar alguns efeitos da hiperfosfatémia no aumento da função da glândula paratiróide verificado na DRC. Contudo, são necessários estudos adicionais, para definir os efeitos do FGF23 na produção e secreção da hormona paratiróide (PTH) e na proliferação das células paratiróides.

Outro local de acção do FGF23 são os plexos coroideos cerebrais, mas a sua função ainda permanece desconhecida. Sabe-se que o FGF23 é produzido pelo núcleo ventrolateral talâmico, e os plexos coroideos expressam a proteína Klotho, FGFRL e o transportador de fosfato dependente de sódio. Devido à presença de um gradiente de fosfato entre o líquido e o sangue (mais baixo no líquido do que no sangue), especula-se que o FGF23 possa regular a concentração de fosfato no líquido.

Os efeitos do FGF23 na glândula pituitária ainda não estão definidos. Este local foi evidenciado, em modelos animais, pela supregulação da expressão génica precoce em resposta a administração aguda de FGF23. Todavia, a expressão do complexo Klotho:FGFRL, que parece mediar os efeitos tecidulares específicos do FGF23, não está estabelecido nesta glândula.

A acção directa do FGF23 no osso parece por definir porque a proteína Klotho, necessária para a acção do FGF23, não é expressa no osso e as alterações ósseas observadas, com níveis elevados ou diminuídos de FGF23 parecem ser secundárias a modificações no fosfato sérico e nos níveis de 1,25(OH)₂D ¹⁵.

Para avaliar a resposta do FGF23 à administração do fosfato da dieta, Ito et al, realizaram um estudo em que alimentaram roedores saudáveis com dietas pobres, médias e ricas em fosfato durante 7 dias e posteriormente quantificaram a concentração do FGF23 mediante a avaliação do FGF23 intacto. Verificaram que níveis plasmáticos de fosfato reflectiam o consumo dietético em fosfato e as concentrações do FGF23 foram superiores nos roedores alimentados com dietas ricas em fosfato e menores naqueles com baixo consumo de fosfato ³³. Investigações recentes em humanos saudáveis, constataram que o excesso de fosfato inorgânico da dieta leva a um aumento da concentração sérica do FGF23.

Estas observações podem indicar que o fosfato regule o FGF23, independentemente das acções ao nível do genoma da vitamina D. Além disso, a variação na concentração do FGF23 correlacionou-se negativamente com a concentração de calcitriol e a excreção urinária de fosfato³⁴.

O FGF23 sofre clivagem na posição Arg179-Ser180 que leva a abolição da sua

actividade biológica. Por outro lado, os fragmentos N-terminal e C-terminal do FGF23 não reduziram os níveis de fosfato sérico, e mostra que o processamento proteolítico do FGF23 pode desempenhar um papel importante na regulação da sua actividade biológica^{4,35}. No entanto, a proteína convertase e a sua regulação fisiológica ainda não foram avaliadas.

■ Proteína Klotho

A existência de um possível coreceptor para o FGF23 baseia-se no facto, de que nenhuma activação ou inibição dos FGF-R conhecidos resultam em hipofosfatémia ou hiperfosfatémia^{36,37}.

O gene da proteína Klotho foi identificado pela primeira vez em 1997,

quando em estudos experimentais utilizando roedores com mutação para este gene anti-envelhecimento, observou-se uma diminuição da sobrevivência, uma precoce aterosclerose, osteopenia, atrofia cutânea, enfisema pulmonar, hiperfosfatémia, hipercalcémia e níveis séricos elevados de calcitriol (Fig.5).

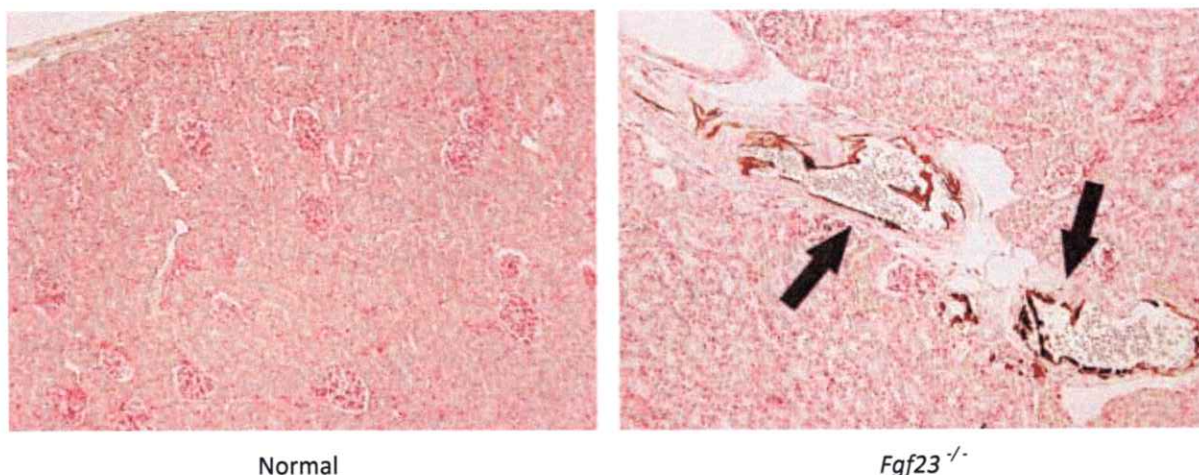


Figura.5

Comparação entre rim normal e rim com mineralização extensiva indicado pelas setas em roedores com ausência do FGF23. Adaptado do artigo (1).

A proteína Klotho, cofactor do FCF23, contém 1014 aminoácidos e uma sequência sinalizadora na porção N-terminal e um domínio transmembranar próximo da porção C-terminal que contribui para a ligação desta proteína à membrana. No entanto, o domínio extracelular da proteína Klotho, constituída por duas sequências, KL-1 e KL-2, pode sofrer ruptura e ser detectado no sangue e líquido, actuando como hormona sérica³⁸. Acredita-se que o domínio extracelular da proteína Klotho, facilite a ligação do FCF23 ao seu receptor FCFR, com uma maior afinidade, o que sugere que sirva de cofactor na interacção entre o FCF23-FCFR³⁹.

A proteína Klotho humana apresenta cerca de 86% de homologia com a proteína Klotho de roedores e está localizada no cromossoma 13q12. Está presente predominantemente nos tecidos que regulam a homeostasia do cálcio, incluindo o túbulo contornado distal do rim, a glândula paratiróide, o epitélio dos plexos coroideos e o nódulo sinoatrial^{38,40}. Esta proteína liga-se aos FCFRs, incluindo o FCFR1c, FCFR3c e FCFR4, sugerindo que o FCF23 somente se ligue aos complexos Klotho-FCFR1c, Klotho-FCFR3c e Klotho-FCFR4³⁹.

A ligação à proteína Klotho, multiplica o FCFR e aumenta a sua afinidade pelo FCF23. A coexpressão de Klotho-FCFR define o local de acção do FCF23^{36,37}. A elevada expressão do FCFR e limitada expressão da proteína Klotho no rim, na glândula paratiróide, na glândula pituitária e nos plexos coroideos

implicam que sejam possíveis alvos do FCF23. Em contrapartida, a ausência da proteína Klotho no osso, no pulmão, fígado, pele, baço, intestino delgado e nas glândulas suprarrenais sugere que estes tecidos não sejam órgãos-alvo do FCF23³². A ausência da expressão da proteína Klotho no osso é compatível com a falta de efeitos directos do FCF23 na mineralização óssea.

Estudos recentes em roedores mostraram respostas funcionais limitadas ao rim, glândula paratiróide e glândula pituitária com a administração endovenosa do FCF23 recombinante³⁶, o que mostra que a expressão da proteína Klotho determina o órgão alvo do FCF23⁴⁰.

Esta proteína presente no túbulo distal, inibe a actividade do cotransportador Na-Pi no túbulo proximal, local dos principais efeitos biológicos do FCF23, explicado pela forma secretada da proteína Klotho^{31,41,42}.

No coração, a expressão do gene da proteína Klotho é essencial para que o nódulo sinoatrial funcione como um pacemaker seguro em condições de stress⁴⁰. Nos plexos coroideos e nas paratiróides, a proteína Klotho mostrou interagir com a Na⁺, K⁺ - ATPase, o que se pode associar com a secreção da PTH⁴³.

Em estudos experimentais, observou-se que o fenótipo de roedores com défice de FCF23 assemelha-se ao dos roedores com ausência da proteína Klotho. O fenótipo é caracterizado pela hiperfosfatémia, elevação de 1,25(OH)2D, mortalidade precoce e leve

calcificação tecidual³². No entanto, os roedores com ausência da proteína Klotho têm níveis elevados de FCF23⁴⁴. Estes resultados sugerem que os roedores com

ausência desta proteína representam um modelo de órgão insensível às acções do FCF23^{2,12,14}.

■ Homeostasia renal do fosfato e cálcio

O papel do rim na homeostasia do fosfato e cálcio é um processo complexo e influenciado por numerosos factores intrínsecos e extrínsecos. Os factores responsáveis pelo aumento da reabsorção renal de fosfato incluem: a depleção de fosfato, a paratiroidectomia, a 1,25(OH)₂D, a hipocalcemia e a hipocapnia. Por outro lado, os factores que inibem a reabsorção renal de fosfato são: o excesso de fosfato, a PTH, a expansão de volume, a hipercalcemia, os inibidores da anidrase carbónica, o FCF7, o FCF23 e a fosfoglicoproteína da matriz extracelular. Muitos destes factores têm efeitos estimuladores ou inibidores sobre o cotransportador renal Na/Pi, de modo a regular positiva ou negativamente o balanço de fosfato. A família de cotransportadores Na/Pi consiste em três diferentes tipos. O tipo I existe no epitélio com bordadura em escova dos túbulos proximais, não sendo um típico cotransportador, mas influencia o transporte celular intrínseco do fosfato^{45,46}. O cotransportador Na/Pi tipo II tem três isoformas altamente homólogas. O tipo IIa (Na/Pi-2a) e o tipo IIc (Na/Pi-2c) estão quase

exclusivamente presentes no epitélio com bordadura em escova dos túbulos proximais, enquanto que o cotransportador tipo IIb (Na/Pi-2b) está presente no epitélio do intestino delgado. Pensa-se que está envolvido na absorção intestinal de fosfato^{47,48}. O cotransportador (Na/Pi-2b) não é expresso no rim⁴⁹. O tipo III é expresso na membrana basolateral dos túbulos renais, onde se pensa que regule os níveis de fosfato. O cotransportador de Na/Pi-2a e o Na/Pi-2c regulam o transporte renal de fosfato mediante um processo dependente de sódio⁵⁰.

A PTH pode inibir esse sistema de cotransportadores^{3,51}. A hipocalcemia é o principal estímulo para a secreção da PTH. A PTH tem numerosos efeitos sobre a homeostasia do fosfato e cálcio. Esta hormona estimula a reabsorção óssea, aumenta a excreção urinária de fosfato, diminui a de cálcio e activa a produção de 1,25-dihidroxitamina D₃, que por sua vez estimula a absorção intestinal de cálcio e fosfato. Como consequência, a elevação da PTH aumenta o cálcio plasmático e diminui o fosfato.

A 1,25-dihidroxitamina D₃ também tem uma função importante na homeostasia

do cálcio e fosfato. Estimula a absorção intestinal de cálcio e fosfato, aumenta a sua libertação óssea e reduz a sua excreção renal, que leva a uma elevação do cálcio e fosfato. Portanto, os principais estímulos para a sua produção são a hipocalcemia, mediante a PTH, e a hipofosfatémia (Fig.6).

A identificação do factor fosfatúrico, FCF23, como estimulador da excreção urinária de fosfato pela inibição do sistema de

cotransportadores Na/Pi no rim observado na osteomalacia induzida por tumor (TIO) e no raquitismo hipofosfatémico autossómico dominante, contribuiu para alargar o nosso conhecimento sobre a regulação renal do balanço do fosfato e cálcio¹, podendo no futuro, o FCF23 recombinante ou anticorpos que bloqueiam o FCF23 serem utilizados nos distúrbios com altos ou baixos níveis de FCF23.

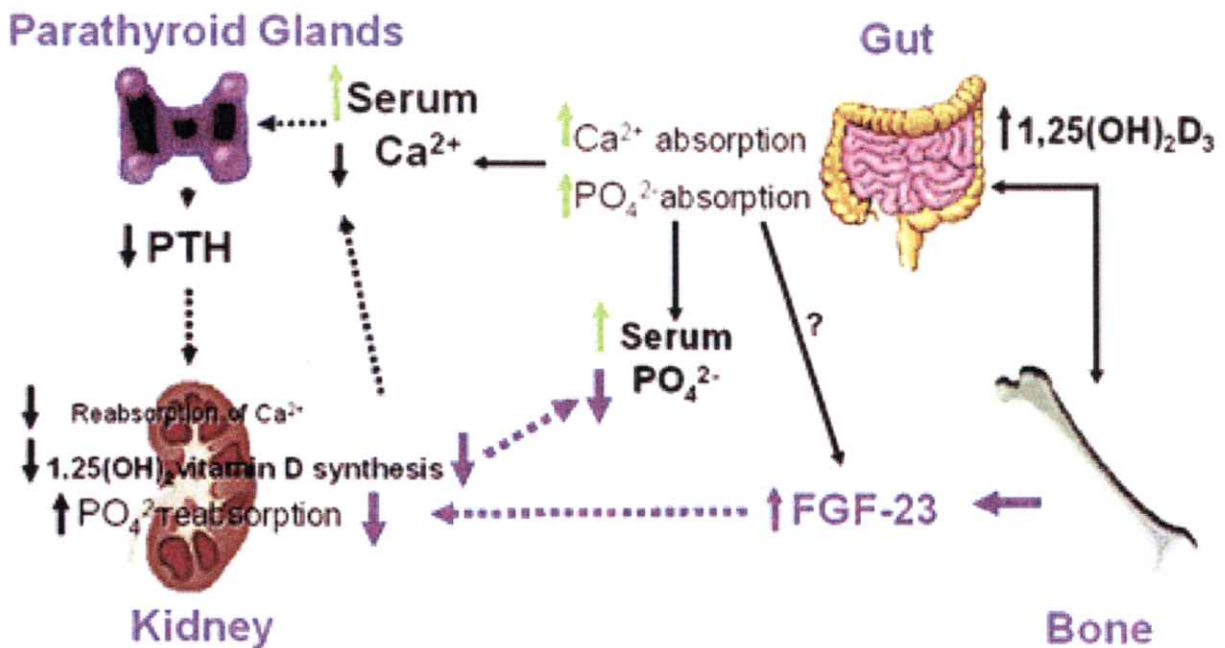


Figura.6

Modelo que mostra a interrelação entre o FCF23, vitamina D, PTH, cálcio e fósforo. Adaptada do artigo (15)

■ Factor de crescimento do fibroblasto 23 na regulação das paratiroídes

As alterações na homeostasia do cálcio e fosfato ocorrem precocemente no decurso da DRC e com a diminuição

progressiva da função renal⁵². Na DRC os níveis séricos de FCF23, fosfato e PTH aumentam com a deterioração da função renal. Além disso, verifica-se a deficiência de calcitriol⁵³⁻⁵⁶.

A subida do FCF23 na DRC é provavelmente devida a diminuição da *clearance* de fosfato à medida que diminui o número de nefrónios funcionantes. O FCF23 também se eleva no hipoparatiroidismo ^{7,54,55,57-59}.

De facto, o FCF23 está extremamente elevado em alguns doentes com insuficiência renal crónica a realizar diálise, em contraste com um ligeiro aumento do FCF23 nos doentes com hipoparatiroidismo. Estes resultados sugerem que algumas alterações metabólicas que ocorrem no estágio final da doença renal estimule a produção do FCF23, embora o mecanismo não seja conhecido ⁴.

As concentrações do FCF23 podem providenciar informações prognósticas. Nos doentes em diálise, com hiperparatiroidismo secundário (PTH > 300 pg/ml), os níveis do FCF23 apresentam melhor valor predictivo no tratamento bem sucedido com calcitriol em comparação com os valores da PTH pré-tratamento. No estudo de Nakanishi et al, 103 doentes em diálise com valores iniciais de PTH < 300 pg/ml foram monitorizados através da concentração do FCF23 durante 2 anos. A concentração do FCF23 no início do estudo foi o único valor predictivo do hiperparatiroidismo refractário ao tratamento. Deste modo, o valor pré-tratamento da PTH não prediz o hiperparatiroidismo refractário ⁵⁷.

Sabe-se que a hiperplasia das glândulas paratiróides (Fig.7) e níveis circulatórios elevados de PTH ocorrem

precocemente na DRC ^{60,61}. Numerosos factores levam a um aumento da actividade das glândulas paratiróides nos estadios iniciais da doença renal. Estes factores incluem: a retenção de fósforo, a diminuição dos níveis de calcitriol, as alterações intrínsecas da glândula paratiróide que aumentam a secreção de PTH, a resistência óssea às acções da PTH e a hipocalcemia ⁵².

Na verdade, a reduzida resposta calcémica à PTH contribui para que exista um atraso na normalização da hipocalcemia induzida na doença renal ^{62,63}. Este fenómeno, conhecido por resistência óssea às acções calcémicas da PTH, pode contribuir para o desenvolvimento do hiperparatiroidismo. Muitos factores estão envolvidos nesta resistência óssea, incluindo a retenção do fósforo, a diminuição dos níveis de calcitriol, a desregulação no receptor da PTH, e as potenciais acções dos fragmentos da PTH ⁶⁴⁻⁷⁰. A dieta rica em fosfato resulta numa hiperplasia das paratiróides ^{71,72}. Mostrou-se que reduções na ingestão de fósforo, em proporção ao grau de redução da taxa de filtração glomerular, foram bem sucedidas na prevenção do desenvolvimento do hiperparatiroidismo ^{73,74}.

O fosfato afecta a função das paratiróides independentemente do cálcio ou calcitriol, sendo provável que o fosfato exerça estes efeitos directamente ⁷⁵⁻⁷⁸.

A hiperplasia paratiroidea é observada em modelos animais com excesso do FCF23, o

Patofisiologia do FCF23 na doença renal crónica

que sugere o seu envolvimento na origem do hiperparatiroidismo na DRC ^{9,10}.

A deficiência de calcitriol é um fenómeno precoce na insuficiência renal, sugerindo que a sua deficiência pode ser o mecanismo primário de iniciação do hiperparatiroidismo secundário. A progressiva redução dos níveis de calcitriol, é atribuída à insuficiente actividade da 1 α -hidroxilase renal, como resultado do concomitante declínio da massa renal e da inibição funcional enzimática pela hiperfosfatémia. No entanto, embora estes factores provavelmente desempenhem um papel importante na DRC avançada, a observação de que os níveis de calcitriol comecem a diminuir antes do desenvolvimento da hiperfosfatémia, sugere a

existência dum mecanismo patofisiológico adicional ⁸.

No hiperparatiroidismo secundário à DRC os níveis de FCF estão elevados, facto não encontrado no hiperparatiroidismo primário. As concentrações do FCF23 diminuíram após paratiroidectomia na DRC ^{60,61,79}. No entanto, Nakanishi et al, não encontraram expressão do FCF23 em doentes paratiroidectomizados, com hiperparatiroidismo refractário como resultado da DRC, o que indica que as glândulas paratiróides não são a fonte da elevação do FCF23. Assim, apesar do FCF23 aumentar a produção da PTH, este factor pode aumentar também em consequência do excesso de PTH ⁵⁷.

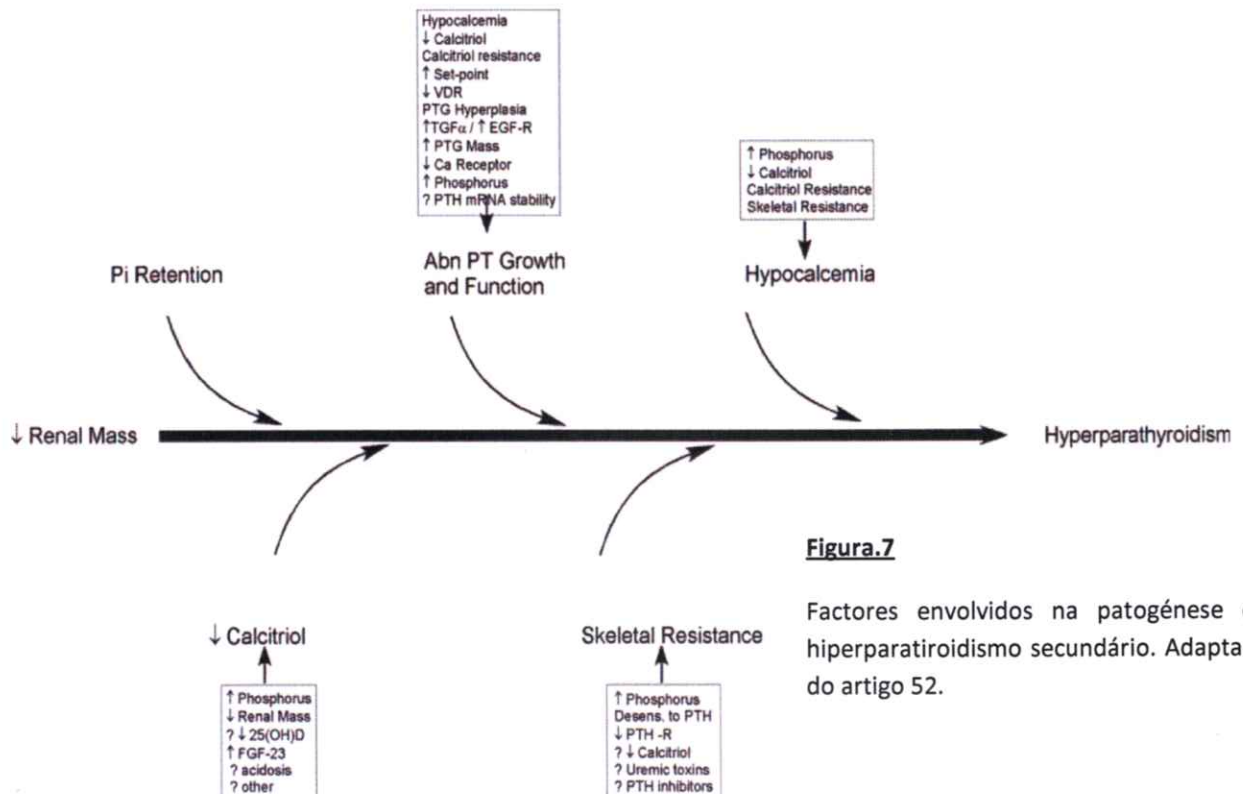


Figura.7

Factores envolvidos na patogénese do hiperparatiroidismo secundário. Adaptado do artigo 52.

■ Factor de crescimento do fibroblasto 23 na doença renal crónica

O FCF23 é uma hormona que aumenta a taxa de excreção urinária de fosfato e inibe a produção renal de 1,25-dihidroxitamina D, contribuindo assim para minimizar a hiperfosfatémia em pacientes com doença renal. A hiperfosfatémia e níveis baixos de 1,25-dihidroxitamina D estão associados a um aumento da mortalidade na DRC, mas o efeito que os níveis do FCF23 tem sobre a mortalidade permanece desconhecido.

Gutiérrez et al, sugeriram que um aumento dos níveis de FCF23 no início da hemodiálise, poderiam estar associados a um aumento da mortalidade. Assim, observaram que níveis séricos de fosfato elevados (> 5,5 mg/dl) estiveram associados a um aumento do risco de mortalidade de 20%, em comparação com níveis normais de fosfato sérico (3,5 a 4,5 mg/dl). Além disso, observaram um aumento dos níveis séricos do FCF23 nos estadios iniciais da DRC, antes das alterações nas concentrações de fosfato e cálcio⁵⁶. Os resultados foram idênticos com o uso dos dois diferentes métodos de quantificação do FCF23⁸⁰. Concluíram, então, que a elevação dos níveis de FCF23 parecem estar independentemente associados com a mortalidade nos pacientes que começam a realizar a hemodiálise⁸⁰ e que são provavelmente o factor central na patogénese precoce do hiperparatiroidismo secundário⁵⁶.

A limitação do estudo realizado por Gutiérrez et al, foi a impossibilidade de determinar se o aumento dos níveis de FCF23 eram directamente tóxicos ou eram marcadores da toxicidade de outros factores⁸⁰. É possível que com concentrações extremamente elevadas do FCF23, este se ligue aos receptores do FCF com elevada afinidade, mesmo na ausência do seu coreceptor Klotho, estimulando a produção de factores associados à doença vascular²⁴.

Embora os fragmentos C-terminais do FCF23 (cFCF23) se acumulem na doença renal, existem poucos estudos que tenham comparado os resultados obtidos pelo método que detecta o FCF23 intacto (iFCF23) e os fragmentos C-terminais, com o método que é específico para a molécula intacta⁷.

Os pacientes com doença renal, conseguem manter os níveis séricos de fosfato dentro dos limites normais, apesar da perda da massa renal, em parte pelo aumento secundário do FCF23, que estimula a excreção do excesso de fosfato através dos nefrónios restantes e limita a absorção do fósforo da dieta mediante a inibição da síntese de 1,25-dihidroxitamina D⁵⁶.

Embora não exista uma associação significativa entre os diferentes grupos étnicos, os níveis do FCF23 e a mortalidade, estas duas últimas variáveis apresentam uma relação significativa com a raça⁸⁰.

Block et al⁸¹, observaram que em doentes a realizar diálise, a sobrevivência foi

significativamente menor quando a concentração do fosfato sérico em pré-diálise excedia os 6,5 mg/dl. Este aumento esteve relacionado com a mortalidade por doença coronária, possivelmente como resultado de uma aceleração da calcificação das coronárias⁸². O fosfato, mais especificamente o fosfato intracelular, desempenha um papel principal na génese da calcificação vascular, particularmente na presença do cálcio ionizado⁸³⁻⁸⁵. Dado o papel fisiológico do FCF23 no metabolismo do fosfato, esta “fosfatona” pode tornar-se um excelente indicador de risco cardiovascular mesmo nos pacientes sem DRC⁸⁶⁻⁹⁰.

A depleção de FCF23 e um excesso de 1,25-dihidroxitamina D estão associados com um aumento da mortalidade em modelos animais com função renal normal. Um excesso do FCF23 e deficiência de 1,25-dihidroxitamina D também parecem estar associadas a um aumento da mortalidade em humanos com insuficiência renal. Estes resultados discrepantes necessitam de confirmação por outros estudos que incluam doentes com doença renal⁸⁰.

Na revisão global pode-se afirmar que o FCF23 suaviza a hiperfosfatémia mas acentua a deficiência de calcitriol.

A associação entre a progressão da doença renal, sua etiologia e FCF23 terá de ser aprofundada^{91,92}. Na análise entre a associação dos níveis de FCF23 e calcitriol, não houve o ajustamento para os níveis de 25(OH)D3, a forma de armazenamento da

vitamina D que serve como substrato da 1 α -hidroxilase renal, que também está diminuída nos doentes com DRC. De acrescentar ainda, que os autores não ajustaram para a PTH, também considerada uma potente hormona fosfatúrica.

Num estudo transversal com 80 pacientes em diversos estadios de DRC, o aumento dos níveis de FCF23 estiveram significativamente associados com a deterioração da função renal e com a diminuição dos níveis de calcitriol. Enquanto a hiperfosfatémia foi observada somente na doença renal avançada, houve um aumento significativo dos níveis de FCF23 nos estadios precoces da DRC. Embora o mecanismo para o aumento da secreção do FCF23 na ausência de hiperfosfatémia parece não estar esclarecido, o aumento do fosfato sérico esteve associado ao aumento do FCF23, que por sua vez é um factor predictivo independente do aumento da excreção fraccionada de fosfato. Durante os estágios iniciais da DRC, o FCF23 parece contribuir para a manutenção dos níveis de fosfato sérico dentro dos parâmetros normais. Esta compensação é ultrapassada pela insuficiência renal severa, quando se desenvolve a hiperfosfatémia, mesmo apesar de um aumento marcado dos níveis de FCF23 e FePO4⁵⁶.

Além disso, são necessários estudos para determinar se a utilização de estratégias de controlo da homeostasia do fósforo com medições do FCF23 podem beneficiar os pacientes com doença renal, em que os níveis

séricos de fosfato estejam normais – pacientes nos quais estas estratégias não são recomendadas, mas nos quais pode existir um benefício clínico substancial.

O aumento do FGF23 mostrou ser um forte factor predictivo da diminuição dos níveis de calcitriol. Esta associação é independente dos níveis de armazenamento de 25(OH)D₃, níveis de fosfato sérico, e o grau de disfunção renal, o que sugere que a inibição funcional da 1 α -hidroxilase pelo FGF23 é um determinante mais significativo

dos níveis de calcitriol que a hiperfosfatémia e ainda que a própria função renal. Assim, o aumento de FGF23 na DRC podem ajudar a manter os níveis séricos de fosfato normais, mas à custa da supressão dos níveis de calcitriol e desenvolvimento do hiperparatiroidismo secundário, sendo este devido a inibição do feedback pelo calcitriol. Deste modo, o FGF23 pode ser um mediador central na patogénese precoce do hiperparatiroidismo secundário na DRC⁹³⁻⁹⁵.

■ CONCLUSÃO

O FGF23 é uma hormona fosfatúrica derivada do osso e que actua no rim, de modo a aumentar a excreção de fosfato e inibir a síntese da vitamina D. Diversas doenças hipo e hiperfosfatémicas são causadas por alterações do FGF23.

A maioria das funções do FGF23 são conduzidas através da activação dos FGF_Rs. Para activação destes receptores, é necessária a proteína Klotho, servindo esta como cofactor da sinalização. Visto que muitos tecidos expressam FGF_R, a expressão da proteína Klotho determina os órgãos alvo do FGF23. Observou-se que a administração do FGF23 recombinante leva a um aumento dos níveis de proteína Klotho nas paratiróides.

Os cotransportadores Na/Pi presentes no epitélio com bordadura em escova do túbulo proximal renal são responsáveis pela

reabsorção de grande parte de volume de fosfato filtrado. O FGF23 mediante a supressão do sistema renal de cotransportadores Na/Pi, conduz à excreção urinária de fosfato.

Enquanto diversos estudos sugerem que o nível sérico de fosfato é pelo menos um dos factores regulados pela produção e níveis circulatórios de FGF23, desconhece-se contudo, como e onde as alterações do fosfato sérico são detectadas no organismo e como conduzem a alterações metabólicas que levam a modificações nos níveis de FGF23.

Não está claro como o processamento do factor FGF23 é controlado e porque é necessário o processamento entre a Arg179 e Ser180. De salientar, que além do complexo Klotho-FGF_R1c, as moléculas intracelulares

sinalizadoras, induzidas pelo FCF23 permanecem desconhecidas.

O FCF23 constitui um novo factor predictivo independente da progressão da doença renal. A quantificação do FCF23 parece ter valor prognóstico no tratamento do hiperparatiroidismo secundário como resultado da DRC e pode ter algum papel no diagnóstico e na abordagem da hipofosfatémia clínica.

O FCF23 poderá constituir um potencial marcador do balanço do fósforo no tratamento dos doentes com DRC.

Este factor poderá representar um novo biomarcador de avaliação do risco de mortalidade, especialmente útil em pacientes com doença renal precoce.

O FCF23 recombinante ou anticorpos que bloqueiam o FCF23 poderão ter utilidade no futuro, na abordagem dos distúrbios com altos ou baixos níveis de FCF23.

Conflitos de interesse: Nenhum a declarar

Revista a indexar: Revista Portuguesa de Nefrologia e Hipertensão

Referências bibliográficas

- ¹ Mohammed R, Beate L. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *Journal of Endocrinology* 2007;194:1-10
- ² Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med* 2005;118:1094-1101
- ³ Tenenhouse HS. Regulation of phosphorus homeostasis by the type iia na/phosphate cotransporter. *Annu Rev Nutr* 2005;25:197-214
- ⁴ Fukumoto S. Physiological regulation and disorders of phosphate metabolism – pivotal role of fibroblast growth factor 23 - . *Inter Med* 2008;47:337-343
- ⁵ Beck L, Karaplis AC, Amizuka N, Hewson AS, Ozawa H, Tenenhouse HS. Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:5372-5377
- ⁶ Imel E, Econs M. Fibroblast growth factor 23: roles in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2565-2575
- ⁷ 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
- ⁸ ADRH_Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 2000;26:345-348
- ⁹ Bai X, Miao D, Li J, Goltzman D, Karaplis AC. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23(R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology* 2004;145:5269-5279
- ¹⁰ Larsson T, Marsell R, Schipani E et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 2004;145:3087-3094
- ¹¹ Shimada T, Mizutani S, Muto T et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:6500-6505
- ¹² Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al. 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 Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type Ila. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:409-414
- ¹⁴ Sitara D, Razzaque MS, Hesse M et al. Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in PheX-deficient mice. *Matrix Biol* 2004;23:421-432
- ¹⁵ Shiguang L, Darryl Q. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1637-1647
- ¹⁶ Itoh N, Ornitz DM. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families. *Trends Genet* 2004;20:563-569
- ¹⁷ 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

- ¹⁸ Benet-Pages A, Lorenz-Depiereux B, Zischka H, White KE, Econs MJ, Strom TM. FGF23 is processed by proprotein convertases but not by PHEX. *Bone* 2004;35:455-462
- ¹⁹ Goetz R, Beenken A, Ibrahimi OA et al. Molecular Insights into the Klotho-Dependent, Endocrine Mode of Action of FGF19 Subfamily Members. *Mol Cell Biol* 2007;27:3417-3428
- ²⁰ Olsen SK, Garbi M, Zampieri N et al. Fibroblast growth factor (FGF) homologous factors share structural but not functional homology with FGFs. *J Biol Chem* 2003;278:34226-34236
- ²¹ Kim I, Moon S-O, Yu K-H, Kim U-H, Koh GY. A novel fibroblast growth factor receptor-5 preferentially expressed in the pancreas. *Biochim Biophys Acta* 2001;1518:152-156
- ²² Sleeman M, Fraser J, McDonald M et al. Identification of a new fibroblast growth factor receptor, FGFR5. *Gene* 2001;271:171-182
- ²³ Yamashita T, Konishi M, Miyake A, Inui K, Itoh N. Fibroblast growth factor (FGF)-23 inhibits renal phosphate reabsorption by activation of the mitogen-activated protein kinase pathway. *J Biol Chem* 2002;277:28265-28270
- ²⁴ Yu X, Ibrahimi OA, Goetz R et al. Analysis of the biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23. *Endocrinology* 2005;146:4647-4656
- ²⁵ 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
- ²⁶ Harrell RM, Lyles KW, Harrelson JM, Friedman NE, Drezner MK. Healing of bone disease in X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia. Induction and maintenance with phosphorus and calcitriol. *J Clin Invest* 1985;75:1858-1868
- ²⁷ Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao ZS, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblast growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003;278:37419-37426
- ²⁸ Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD. Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E38-E49
- ²⁹ Poole KE, van Bezooijen RL, Loveridge N et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation. *FASEB J* 2005;19:1842-1844
- ³⁰ 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
- ³¹ Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct* 2004;29:91-99
- ³² 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
- ³³ Ito M, Sakai Y, Furumoto M et al. Vitamin D and phosphate regulate fibroblast growth factor-23 in K-562 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E1101-E1109
- ³⁴ Ferrari SL, Bonjour J-P, Rizzoli R. FGF23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;90:1519-1524
- ³⁵ Shimada T, Muto T, Urakawa I et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002;143:3179-3182
- ³⁶ Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006;444:770-774

- ³⁷ Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006;281:6120-6123
- ³⁸ Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-lida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;242:626-630
- ³⁹ Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:437-441
- ⁴⁰ Takeshita K et al. Sinoatrial node dysfunction and early unexpected death of mice with a defect of klotho gene expression. *Circulation* 2004;109:1776-1782
- ⁴¹ Chang Q et al. The beta-glucuronidase klotho hydrolyzes and activates the TRPV5 channel. *Science* 2005;310:490-493
- ⁴² Imura A et al. Secreted klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of klotho protein from cell membrane. *FEBS Lett* 2004;565:143-147
- ⁴³ Imura A et al. alpha-klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science* 2007;316:1615-1618
- ⁴⁴ Segawa H, Yamanaka S, Ohno Y et al. Correlation between hyperphosphatemia and type II Na-Pi cotransporter activity in klotho mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F769-F779
- ⁴⁵ Biber J, Custer M, Werner A, Kaissling B, Murer H. Localization of Na-Pi-1, a Na-pi cotransporter, in rabbit kidney proximal tubules. II. Localization by immunohistochemistry. *Pflugers Arch* 1993;424:210-215
- ⁴⁶ Soumounou Y, Gauthier C, Tenenhouse HS. Murine and human type I Na-phosphate cotransporter genes: structure and promoter activity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;281:F1082-1091
- ⁴⁷ Custer M, Lotscher M, Biber J, Murer H, Kaissling B. Expression of Na-P(i) cotransport in rat kidney: localization by RT-PCR and immunohistochemistry. *Am J Physiol* 1994;266:F767-774
- ⁴⁸ Segawa H, Kaneko I, Takahashi A et al. Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 2002;277:19665-19672
- ⁴⁹ Hilfiker H, Hattenhauer O, Traebert M, Forster I, Murer H, Biber J. Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. *PNAS* 1998;95:14564-14569
- ⁵⁰ Kavanaugh MP, Miller DG, Zhang W et al. Cell-surface receptors for gibbon ape leukemia virus and amphotropic murine retrovirus are inducible sodium-dependent phosphate symporters. *PNAS* 1994;91:7071-7075
- ⁵¹ Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. *Kidney Int* 2006;70:1548-1559
- ⁵² Martin K, González E. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:875-885
- ⁵³ Panichi V, Migliori M, Taccola D et al. Effects of 1,25(OH)₂D₃ in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int* 2001;60:87-95
- ⁵⁴ Imanishi Y, Inaba M, Nakatsuka K et al. FGF23 in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Kidney Int* 2004;65:1943-1946
- ⁵⁵ Shigematsu T, Kazama JJ, 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;44:250-256

- ⁵⁶ 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;16:2205-2215
- ⁵⁷ Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1171-1178
- ⁵⁸ Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 2003;18:1227-1234
- ⁵⁹ Gupta A, Winer K, Econs MJ, Marx SJ, Collins MT. FGF23 is elevated by chronic hyperphosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4489-4492
- ⁶⁰ Reiss E, Canterbury JM, Kanter A. Circulating parathyroid hormone concentration in chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 1969;124:417-422
- ⁶¹ Arnaud CD. Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int* 1973;4:89-95
- ⁶² Evanson JM. The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcaemic states. *Clin Sci* 1966;31:63-75
- ⁶³ Massry SG, Coburn JW, Lee DB, Jowsey J, Kleeman CR. Skeletal resistance to parathyroid hormone in renal failure. Studies in 105 human subjects. *Ann Intern Med* 1973;78:357-364
- ⁶⁴ Somerville PJ, Kaye M. Evidence that resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in rats with acute uremia is caused by phosphate retention. *Kidney Int* 1979;16:552-560
- ⁶⁵ Somerville PJ, Kaye M. Resistance to parathyroid hormone in renal failure: role of vitamin D metabolites. *Kidney Int* 1978;14:245-254
- ⁶⁶ Massry SG, Stein R, Garty J, Arieff AI et al. Skeletal resistance to the calcemic action of parathyroid hormone in uremia: Role of 1,25 (OH)2D3. *Kidney Int* 1976;9:467-474
- ⁶⁷ Galceran T, Martin KJ, Morrissey JJ, Slatopolsky E. Role of 1,25-dihydroxyvitamin D on the skeletal resistance to parathyroid hormone. *Kidney Int* 1987;32:801-907
- ⁶⁸ Olgaard K, Arbelaez M, Schwartz J, Klahr S, Slatopolsky E. Abnormal skeletal response to parathyroid hormone in dogs with chronic uremia. *Calcif Tissue Int* 1982;34:403-407
- ⁶⁹ Picton ML, Moore PR, Mawer EB et al. Down-regulation of human osteoblast PTH/PTHrP receptor mRNA in end-stage renal failure. *Kidney Int* 2000;58:1440-1449
- ⁷⁰ Slatopolsky E, Finch J, Clay P et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int* 2000;58:753-761
- ⁷¹ Laflamme GH, Jowsey J. Bone and soft tissue changes with oral phosphate supplements. *J Clin Invest* 1972;51:2834-2840
- ⁷² Jowsey J, Reiss E, Canterbury JM. Long-term effects of high phosphate intake on parathyroid hormone levels and bone metabolism. *Acta Orthop Scand* 1974;45:801-808
- ⁷³ Rutherford WE, Bordier P, Marie P et al. Phosphate control and 25-hydroxycholecalciferol administration in preventing experimental renal osteodystrophy in the dog. *J Clin Invest* 1977;60:332-341
- ⁷⁴ Dusso AS, Pavlopoulos T, Naumovich L et al. p21(WAF1) and transforming growth factor- α mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. *Kidney Int* 2001;59:855-865
- ⁷⁵ Slatopolsky E, Finch J, Denda M. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996;97:2534-2540

- ⁷⁶ Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:1845-1852
- ⁷⁷ Almaden Y, Canalejo A, Hernandez A. Direct effect of phosphorus on PTH secretion from whole rat parathyroid glands in vitro. *J Bone Miner Res* 1996;11:970-976
- ⁷⁸ Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats. *J Clin Invest* 1995;96:327-333
- ⁷⁹ Tonelli M, Sacks F, Pteffer M, Gao Z, Curhan G. Cholesterol and Recurrent Events Trials Investigators: Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005;112:2627-2633
- ⁸⁰ Gutiérrez O, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359:584-592
- ⁸¹ Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-617
- ⁸² Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-2138
- ⁸³ Giachelli CM, Speer My, Li X, Rajachar RM, Yang H. regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin. *Circ Res* 2005;96:717-722
- ⁸⁴ Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality and risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:520-528
- ⁸⁵ Narang R, Ridout D, Nonis C, Kooner JS. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997;60:73-79
- ⁸⁶ Wolf M, Shah A, Gutierrez O et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-1013
- ⁸⁷ 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
- ⁸⁸ Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-1125
- ⁸⁹ Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-780
- ⁹⁰ Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006;70:351-357
- ⁹¹ Shigematsu TKJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, Fukagawa M. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am j kidney Dis* 2004;44:250-256
- ⁹² 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;18:2601-2608
- ⁹³ Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E1-E9

⁹⁴ Benet-Pages A, Lorenz-Depiereux B, Zischka H, White KE, Econs MJ, Strom TM. FGF23 is processed by proprotein convertases but not by PHEX. *Bone* 2004;35:455-462

⁹⁵ Shimada T, Muto T, Urakawa I et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002;143:3179-3182

Correspondência:

Estefânia Correia

Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar

Largo Prof. Abel Salazar, 2. 4099-003 Porto

Telefone +351 22 206 22 00

Fax +351 22 206 22 32

Email: estefania_correia@hotmail.com

■ ABREVIATURAS

DRC: doença renal crónica; **FCF23:** factor de crescimento do fibroblasto 23; **FCFR:** receptor do factor de crescimento do fibroblasto; **FePO4:** excreção fraccionada de fosfato; **iFCF23:** molécula de FCF23 intacta; **PTH:** hormona paratiroideia; **KL-1/KL-2:** sequências do domínio extracelular da proteína Klotho; **TIO:** osteomalacia induzida por tumor

■ AGRADECIMENTOS

Agradeço à Prof. Doutora Luísa Lobato ter aceite participar na orientação da minha tese de mestrado e toda a colaboração e disponibilidade prestada.

■ NOTA FINAL

Com a elaboração deste trabalho no âmbito da “Dissertação / Projecto / Relatório de Estágio” do Mestrado Integrado em Medicina, foi possível aprender a forma de elaboração científica de um artigo de revisão, assim como verificar todo o trabalho árduo que está envolvido na sua execução. Torna-se pois, um elemento essencial no plano curricular do curso de medicina, no sentido de preparar e envolver os futuros profissionais para o mundo científico, que é a medicina, uma área em progressiva e constante evolução. No que respeita especificamente ao conteúdo deste artigo de revisão, observa-se que é um tema bastante actual, em que a explosão da divulgação de artigos científicos relacionados com o tema deu-se aproximadamente há 10 anos, e que continuamente, não só pela sua importância como pela sua variedade, sofre constantes actualizações. Conclui-se que, o FCF23 tem um papel importante sobre a homeostasia do fosfato e o seu efeito na mortalidade da doença renal crónica ainda tem de ser investigado com maior profundidade.

No futuro, poderá constituir um importante marcador bioquímico das alterações do fosfato principalmente nos doentes com doença renal crónica, mas também como marcador terapêutico útil no tratamento de distúrbios adquiridos e hereditários do metabolismo do fosfato.