

FGF-23 在慢性腎衰竭導致之 續發性副甲狀腺機能亢進中所扮演的角色

江銘彥 黃志強 呂宜樺 吳佳純 簡志強
甘偉志 王憲奕 鄭高珍¹

奇美醫療財團法人奇美醫院 ¹ 內科部 內科部腎臟科

摘要

慢性腎臟病患者由於磷酸鹽 (phosphate) 堆積、血鈣 (calcium) 下降、以及活性維生素 D₃ (calcitriol) 減少，因此促進副甲狀腺荷爾蒙 (parathyroid hormone) 的製造及分泌增加，導致續發性副甲狀腺機能亢進 (secondary hyperparathyroidism)，進而引起腎性骨病變 (renal osteodystrophy)。過去認為影響體內鈣磷平衡的因素主要是副甲狀腺荷爾蒙及活性維生素 D₃，fibroblast growth factor-23 (FGF-23) 的發現使我們對於慢性腎臟病患者體內的鈣磷平衡有更深入的了解。FGF-23 是由成骨細胞 (osteoblast) 所分泌，當體內磷酸鹽堆積、副甲狀腺荷爾蒙上升、或是活性維生素 D₃ 增加時，會促進 FGF-23 的分泌。FGF-23 會增加磷酸鹽由尿液排泄、並抑制活性維生素 D₃ 的合成，並且由於活性維生素 D₃ 的合成降低，因此會使副甲狀腺荷爾蒙製造及分泌增加，副甲狀腺荷爾蒙增加則會促進 FGF-23 的分泌。近幾年來由於 FGF-23 的發現，開啓了許多實驗性的及臨床上的研究，也讓我們知道骨骼、腎臟、及副甲狀腺之間，存在許多回饋路徑，而且會彼此影響，共同作用去調節鈣磷的代謝。本篇綜論主要是要探討 FGF-23 的生理功能，以及它在鈣磷平衡及續發性副甲狀腺機能亢進中所扮演的角色。

關鍵字： Fibroblast growth factor 23

慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)

續發性副甲狀腺機能亢進 (Secondary hyperparathyroidism)

腎性骨病變 (Renal osteodystrophy)

前言

血中鈣離子 (calcium) 及磷酸鹽 (phosphate) 的調節跟副甲狀腺荷爾蒙 (parathyroid hormone) 及活性維生素 D₃ (calcitriol) 的作用有關。副甲狀腺荷爾蒙會促進骨骼溶蝕作用 (bone resorption)

使得血鈣及血磷濃度上升，它也會使腎小管 (renal tubule) 促進對鈣質及抑制對磷酸鹽的再吸收 (reabsorption)，此外它還會促進腎臟的 1 α -hydroxylase 的活性，使得活性維生素 D₃ 的製造增加；而活性維生素 D₃ 會促進腸道對於鈣磷的吸收，促進腎小管對於鈣質的再吸收，並抑

制副甲狀腺荷爾蒙的合成及分泌。整體而言，副甲狀腺荷爾蒙會使血鈣上升，血磷下降，並促進活性維生素D₃的製造增加，而活性維生素D₃會使血鈣及血磷濃度上升，並逆回饋使副甲狀腺荷爾蒙濃度下降¹。

腎功能正常的人，能經由尿液將血中多餘的磷酸鹽排出去，且腎臟的1 α -hydroxylase的活性充足，能製造足量的活性維生素D₃，因此能夠維持鈣磷平衡、藉此維持正常的副甲狀腺功能。當腎功能惡化，由於磷酸鹽堆積、血鈣降低、以及活性維生素D₃不足，因此促進副甲狀腺荷爾蒙的製造及分泌，導致續發性副甲狀腺機能亢進(secondary hyperparathyroidism)，引起腎性骨病變(renal osteodystrophy)¹。

隨著FGF-23的發現，我們已知慢性腎臟病患者的鈣磷調節，除了副甲狀腺荷爾蒙及活性維生素D₃之外，FGF-23也扮演一個重要角色。本文主旨是在探討FGF-23之生理作用，以及它在續發性副甲狀腺機能亢進中所扮演的角色。

FGF-23的生理功能

FGF-23是由251個胺基酸所組成的多胜肽，分子量約為26000道爾頓(dalton)，屬於Fibroblast growth factor (FGF)家族中的FGF-19 subfamily^{2,3}。FGF-19 subfamily的成員包括FGF-19、FGF-21、及FGF-23，他們有同樣的核心結構(core region)，但其功能性胺基酸組序不同，導致其功能也各不相同，且互不相關^{2,3}。FGF-23是由骨骼所分泌，主要是成骨細胞(osteoblast)⁴，過去認為FGF-23是一種降磷素(phosphatonin)，會促進腎臟經由尿液將磷酸鹽排出體外使血磷下降，現在我們已知FGF23不只是促進尿液排出磷酸鹽，且有更多的功能去影響鈣磷平衡，其作用跟FGF-23接受體(FGF23 receptor)及其輔助接受器(coreceptor) Klotho有關係^{5,6}。

Klotho是由1014個胺基酸所組成的蛋白質，FGF-23 receptor及Klotho皆位於細胞膜上，FGF-23跟FGF-23 receptor的結合親合力很低，需在Klotho的輔助之下才能提高其親合力，透過FGF23-FGF23 receptor-Klotho複合體的作用，引起細胞內的反應，發揮其作用^{5,6}。

腎絲球過濾液中的磷酸鹽，大部分會被再吸收到血液中，主要是透過近端腎小管頂端膜(apical membrane)上的Na-Pi cotransporter (NPT2a及NPT2c)的作用。FGF23透過位於基底膜(basolateral membrane)上的FGF23 receptor及Klotho的作用，可以引起細胞內的反應，抑制近端腎小管細胞表現出Na-Pi cotransporter，因此可以抑制磷酸鹽的再吸收，促使磷酸鹽從尿液中被排泄出去，進而使血磷降低^{5,6}。

活性維生素D的合成，首先是透過皮膚接觸到陽光之後產生維生素D₃，再透過肝臟細胞的25- α hydroxylase的作用產生25(OH)D₃，最後再透過近端腎小管細胞的1- α hydroxylase的作用產生1, 25(OH)₂D₃，也就是活性維生素D₃。FGF-23可抑制近端腎小管細胞1- α hydroxylase的表現，因此可以抑制活性維生素D₃的產生，此外FGF-23還可以促進24- α hydroxylase的表現，使得已經生成的1, 25(OH)₂D₃轉變成1, 24, 25(OH)D₃，這是沒有活性的維生素D，很快會被分解掉，換句話說，FGF-23可以抑制活性維生素D₃的合成、並可促進已經形成的活性維生素D₃的分解，因此可使血中的活性維生素D₃濃度下降^{5,7}。

對於副甲狀腺，FGF-23與Klotho的共同作用，會抑制PTH的messenger RNA的表現、並抑制PTH的分泌，短期來說，它會使血中的PTH濃度下降；然而，由於FGF-23可抑制活性維生素D₃的產生，而活性維生素D₃可抑制PTH的合成及分泌，因此長期來說，FGF-23的作用會使得副甲狀腺亢進，使血中的PTH濃度上升^{8,9}。此外，Klotho也可以在不透過FGF-23的作用之下，去影響PTH的分泌，這是由於血鈣濃度下降時，Klotho可透過Na⁺/K⁺-ATPase的作用，促進副甲狀腺分泌PTH¹⁰。FGF-23對於血鈣濃度無直接的調節作用，但是由於它會影響活性維生素D₃及PTH的合成，因此會間接影響血鈣濃度。

整體來說，當骨骼接受到某些訊息之後，成骨細胞會製造及分泌FGF-23，作用在副甲狀腺及腎小管細胞膜上的FGF-23 receptor，去影響副甲狀腺荷爾蒙及活性維生素D的製造及

分泌，並調節體內鈣離子及磷酸鹽的代謝(表一)。

什麼因素會刺激骨骼分泌 FGF-23?

於2005年所發表的研究中，Perwad et al. 將實驗老鼠分組餵食含磷濃度不同的飲食¹¹，並分別測量其血磷及FGF-23的濃度，研究結果發現，飲食中含磷越多的老鼠，其血磷濃度越高，而且其FGF-23的血中濃度也越高，血磷濃度與FGF-23濃度有正向的線性關係($r^2 = 0.72$; $P < 0.001$)。在一個慢性腎臟病的動物模型(animal model)中¹²，將慢性腎臟病的老鼠餵食一般飲食、並給予不同濃度的磷結合劑，研究發現，若飲食中含有越多磷結合劑，老鼠的血磷濃度會越低，且FGF-23的血中濃度跟血磷濃度會呈現正相關。日本的COLC research group針對血液透析患者所做的研究也發現¹³，若給予磷結合劑使血磷濃度降低的話，血中的FGF-23的濃度也會降低，而 Δ FGF-23跟 Δ Phosphate成正相關。

在原發性副甲狀腺機能亢進的老鼠¹⁴，及續發性副甲狀腺機能亢進的血液透析病人的研究中發現¹⁵，施與副甲狀腺切除術(parathyroidectomy)之後，其血中副甲狀腺荷爾蒙濃度會下降，且FGF-23濃度也會下降。López et al.的動物實驗將老鼠分成4組¹⁶，分別是接受sham surgery、接受副甲狀腺切除術、接受副甲狀腺切除術並補充生理劑量的副甲狀腺荷爾蒙、接受副甲狀腺切除術並補充三倍生理劑量的副甲狀腺荷爾蒙，此研究發現，血中副甲狀腺荷爾蒙濃度越高的話，血磷濃度越低，而FGF-23的濃度則越高，由此研究可知，血中副甲狀腺荷爾蒙跟FGF-23的濃度有正相關，且有劑量相關

性(dose-dependent relationship)，並不受到血磷濃度的影響。同一個研究中¹⁶，若再加入活性維生素D₃去做研究分析，可發現在沒有副甲狀腺荷爾蒙的情況下，活性維生素D₃也會去刺激FGF-23的分泌使血中濃度升高。

在動物實驗中，Saito et al.針對老鼠所做的研究發現¹⁷，給予靜脈注射活性維生素D₃會使老鼠血中的磷酸鹽及FGF-23濃度均上升，然而若將老鼠的副甲狀腺切除之後再給予靜脈注射活性維生素D₃，當所給的劑量越高的時候，其血磷濃度越低，然而其FGF-23濃度越高，由此可知，血中活性維生素D₃跟FGF-23的濃度有正相關，且有劑量相關性，並不受到血磷濃度的影響。

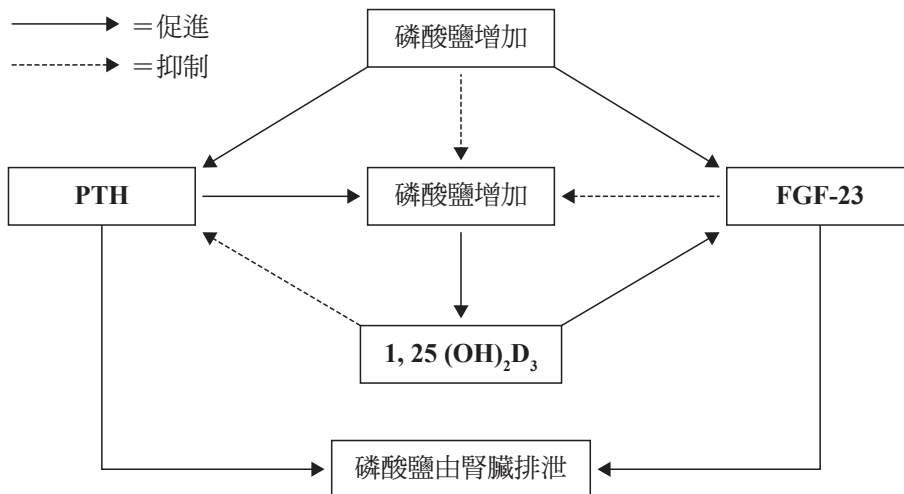
綜上所論，體內會影響FGF-23分泌增加的諸多因素包括磷酸鹽增加、副甲狀腺荷爾蒙上升、以及活性維生素D₃升高等(圖一)，而副甲狀腺荷爾蒙及活性維生素D₃與FGF-23皆有劑量相關性。

慢性腎臟病患者 FGF-23 與續發性副甲狀腺機能亢進之間的關係

許多研究都發現^{18,19,20}，隨著腎功能變差，慢性腎臟病患者血中的FGF-23濃度會越高。造成的原因可能是由於腎臟排出磷酸鹽的能力降低使得體內磷酸鹽堆積，因而刺激FGF-23的分泌，此外由於續發性副甲狀腺機能亢進使得副甲狀腺荷爾蒙的分泌增加，也會刺激FGF-23的分泌。許多研究發現^{21,22,23}，慢性腎臟病患者體內Klotho的製造會減少，可能是由於FGF-23會抑制Klotho gene的轉錄(transcription)²⁴。Kuro-O M et al.提出一個假說²⁵，他們認為慢性腎臟病患者會有Klotho缺乏的現象，由於Klotho是

表一：FGF-23的生理作用

作用	機轉
血磷濃度下降	抑制近端腎小管的Na-Pi cotransporter，降低磷酸鹽的再吸收，使磷酸鹽由尿液中排泄出去
活性維生素D ₃ 血中濃度下降	抑制近端腎小管的1 α hydroxylase活性、促進24 α hydroxylase活性
副甲狀腺荷爾蒙血中濃度上升	FGF-23會抑制副甲狀腺荷爾蒙的製造及分泌，但是由於它也會抑制活性維生素D ₃ 的產生，因此會促進副甲狀腺荷爾蒙的產生



圖一：副甲狀腺荷爾蒙與 FGF-23 對於血磷濃度的調節

當血磷濃度上升時，副甲狀腺荷爾蒙 (parathyroid hormone, PTH) 及 Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) 會上升，促進磷酸鹽從尿液排出。此外副甲狀腺荷爾蒙會促進 1- α hydroxylase 活性，使得 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 製造增加，逆回饋抑制副甲狀腺，使副甲狀腺荷爾蒙分泌下降。FGF-23 會抑制 1- α hydroxylase 活性，使得 1,25(OH) $_2$ D $_3$ 製造降低。

FGF-23 receptor 的輔助接受器，若 Klotho 缺乏，則身體需要製造大量的 FGF-23 以達到傳遞細胞訊息的作用，隨著腎功能惡化，Klotho 缺乏越嚴重，因此血中 FGF-23 濃度越高，並引起鈣磷代謝出現異常以及續發性副甲狀腺機能亢進及腎性骨病變。

慢性腎臟病患者 (包括末期腎衰竭) 隨著腎功能越差，血中 FGF-23 濃度跟副甲狀腺荷爾蒙濃度都會上升^{18,26,27}。Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group 針對三千多位輕中度慢性腎臟病 (腎絲球過濾率 20~70 ml/min/1.73 m 2) 患者所做的研究則發現²⁸，隨著腎絲球過濾率降低，血中 FGF-23 濃度與副甲狀腺荷爾蒙濃度都會越來越高，然而許多早期慢性腎臟病患者其 FGF-23 濃度已顯著的上升，此時副甲狀腺荷爾蒙仍在正常範圍內，因此 FGF-23 在慢性腎臟病患者是比副甲狀腺荷爾蒙更敏感的鈣磷代謝異常的生物標記。

關於末期腎衰竭患者血中 FGF-23 與鈣、磷、及維生素 D 濃度之間的相關性，研究發現，慢性腎臟病患者的血磷濃度及血鈣血磷乘積與 FGF-23 濃度成正相關，活性維生素 D $_3$ 濃度則跟 FGF-23 濃度則呈負相關，而血鈣濃度與 FGF-23 濃度則並沒有顯著相關性^{15,18,19,20,26}。

研究發現^{29,30}，在慢性腎病或末期腎衰竭的患者，給予活性維生素 D $_3$ 或維生素 D 的類似物 (analogue) 的補充，會使得 FGF-23 的血中濃度上升，但這是由於維生素 D 的直接作用、或是由於鈣磷及 PTH 的間接影響則不是很清楚，再者，此時 FGF-23 濃度升高對於病人預後是否有影響也並不清楚。

研究也發現，在腎功能正常的缺鐵性貧血 (iron deficiency anemia) 病人，靜脈輸注鐵劑一段時間之後，會導致血中 FGF-23 濃度上升，使得尿中的磷排泄增加，造成低血磷^{31,32}。Takeda et al. 針對末期腎衰竭接受血液透析的患者所做的研究³³則發現，在患者所使用的活性維生素 D $_3$ 及磷結合劑之劑量皆不變的情況之下，給予靜脈輸注鐵劑 (saccharated ferric oxide) 三週之後，患者血中 FGF-23 濃度會顯著的上升，因此，鐵劑的使用也是導致慢性腎臟病患者血中 FGF-23 濃度上升的原因之一，此研究也發現，PTH 會隨著 FGF-23 濃度上升而被抑制，然而血中鈣磷濃度並無變化，停用鐵劑之後繼續追蹤二週發現，FGF-23 及 PTH 都恢復到實驗前的基準。

續發性副甲狀腺機能亢進的末期腎臟病患者，在接受腎移植之後，其血中副甲狀腺荷爾蒙及 FGF-23 濃度皆會顯著下降^{34,35,36}，Evenepoel

et al³⁷及Kawarazaki et al³⁸的研究發現，大部分接受腎移植的病人，其血中FGF-23濃度在一年內就會下降到相對於其腎絲球過濾率的正常值，然而大部分的人其副甲狀腺荷爾蒙濃度在一年以後仍高於相對於其腎絲球過濾率的正常值，這也表示FGF-23在慢性腎臟病患者是一個比副甲狀腺荷爾蒙更敏感的生物標記。

臨床意義

除了在慢性腎臟病患者的血中濃度變化、以及對鈣磷平衡及副甲狀腺功能的影響之外，FGF-23似乎也跟病人的預後有關。MMKD的研究發現³⁹，在第一到第四期的非糖尿病慢性腎臟病患者，血中FGF-23濃度越高的話，腎功能惡化的速度會越快，其他研究也發現，FGF-23是慢性腎臟病患者進展到末期腎衰竭的獨立預測因子⁴⁰。此外，FGF-23也跟血管鈣化及左心室心肌肥大有關，許多研究發現，FGF-23濃度越高的話，心血管疾病的發生率也越高^{41,42,43}，而且FGF-23濃度越高的慢性腎臟病患者，其死亡率也越高^{40,44}。至於FGF-23在腎功能惡化或心血管疾病中所扮演的角色，是一個直接的致病因子，或只是一個指標(marker)，目前則不是很清楚，然而許多研究將血中FGF-23濃度當作治療目標，期望能透過降低FGF-23以減緩腎功能惡化的速度，或降低病人的心血管疾病發生率及死亡率。

結論

慢性腎臟病的病人，由於磷酸鹽的堆積、血鈣降低、以及維生素D不足，因此會發生繼發性副甲狀腺機能亢進，並引起腎性骨病變。過去認為在這個過程中骨骼是被動受到影響的器官，現在我們知道骨骼會分泌FGF-23，積極的參與鈣磷代謝以及副甲狀腺的調節。

然而關於FGF-23的作用，目前仍有許多未明之處，例如是否有其他的local factors及systemic factors會刺激FGF-23的分泌，除了腎臟及副甲狀腺之外，是否有其他的器官或組織會表現出FGF-23接受體，而腎臟中表現FGF-23接受體的是哪些地方，這些問題都有待更多的

研究來找出解答，使我們對慢性腎臟病患者的礦物質及骨骼代謝異常有更全面的了解。

參考文獻

1. Moe SM, Sprague SM. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. In: Brenner BM, Rector FC Jr, eds. *The Kidney*. 8th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008; 1784-813.
2. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl)* 2009; 114: S34-42.
3. Jongbloed F, Galassi A, Cozzolino M, et al. Clinical significance of FGF-23 in patients with CKD. *Clin Nephrol* 2011; 76: 201-9.
4. Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20: 302-8.
5. Vervloet MG, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 and Klotho in chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl)* 2011; 1: S130-5.
6. Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009; 75: 882-9.
7. Prié D, Friedlander G. Reciprocal control of 1,25-Dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho System. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1717-22.
8. Ramon I, Kleynen P, Body JJ, Karmali R. Fibroblast growth factor 23 and its role in phosphate homeostasis. *Eur J Endocrinol* 2010; 162: 1-10.
9. Silver J, Naveh-Manly T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int* 2009; 75: 898-905.
10. Drüeke TB. Klotho, FGF23, and FGF receptors in chronic kidney disease: a yin-yang situation? *Kidney Int* 2010; 78: 1057-60.
11. Perwad F, Azam N, Zhang MY, Yamashita T, Tenenhouse HS, Portale AA. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology* 2005; 146: 5358-64.
12. Nagano N, Miyata S, Abe M, et al. Effect of manipulating serum phosphorus with phosphate binder on circulating PTH and FGF23 in renal failure rats. *Kidney Int* 2006; 69: 531-7.
13. Shigematsu T, Negi S; and the COLC Research Group. Combined therapy with lanthanum carbonate and calcium carbonate for hyperphosphatemia decreases serum FGF-23 level independently of calcium and PTH (COLC Study). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1050-4.
14. 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: 2683-8.
15. 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: 481-7.
16. López I, Rodríguez-Ortiz ME, Almadén Y, et al. Direct and

- indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int* 2011; 80: 475-82.
17. Saito H, Maeda A, Ohtomo S, et al. Circulating FGF-23 is regulated by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo. *J Biol Chem* 2005; 280: 2543-9.
 18. Westerberg PA, Linde T, Wikström B, Ljunggren O, Stridsberg M, Larsson TE. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 3202-7.
 19. Evenepoel P, Meijers B, Viaene L, et al. Fibroblast growth factor-23 in early chronic kidney disease: additional support in favor of a phosphate-centric paradigm for the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1268-76.
 20. Marsell R, Grundberg E, Krajsnik T, et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with parathyroid hormone and renal function in a population-based cohort of elderly men. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 125-9.
 21. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124-36.
 22. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, et al. Severely reduced production of Klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 1015-20.
 23. Yamazaki Y, Imura A, Urakawa I, et al. Establishment of sandwich ELISA for soluble alpha-Klotho measurement: Age-dependent change of soluble alpha-Klotho levels in healthy subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 398: 513-8.
 24. Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: Implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1040-8.
 25. Kuro-O M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int (Suppl)* 2011; 121: S20-3.
 26. 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: 250-6.
 27. Sliem H, Tawfik G, Moustafa F, Zaki H. Relationship of associated secondary hyperparathyroidism to serum fibroblast growth factor-23 in end stage renal disease: a case-control study. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15: 105-9.
 28. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370-8.
 29. Fish RS, Cunningham J. FGF-23 and vitamin D: don't shoot the messenger? *Nephrol Dial Transplant* 2012 Apr 20. [Epub ahead of print]
 30. Hansen D, Rasmussen K, Pedersen SM, Rasmussen LM, Brandl L. Changes in fibroblast growth factor 23 during treatment of secondary hyperparathyroidism with alfacalcidol or paricalcitol. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Dec 1. [Epub ahead of print]
 31. Shimizu Y, Tada Y, Yamauchi M, et al. Hypophosphatemia induced by intravenous administration of saccharated ferric oxide: another form of FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2009; 45 :814-6.
 32. Schouten BJ, Hunt PJ, Livesey JH, Frampton CM, Soule SG. FGF23 elevation and hypophosphatemia after intravenous iron polymaltose: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2332-7.
 33. Takeda Y, Komaba H, Goto S, et al. Effect of intravenous saccharated ferric oxide on serum FGF23 and mineral metabolism in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2011; 33: 421-6.
 34. Economidou D, Dovas S, Papagianni A, Pateinakis P, Memmos D. FGF-23 levels before and after renal transplantation. *J Transplant Epub* 2009: 379082. [Epub 2009 May 17]
 35. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al. The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney transplantation: a 1-year prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2691-5.
 36. Dolgos S, Hartmann A, Bønsnes S, et al. Early changes in bone mass, biochemical bone markers and fibroblast growth factor 23 after renal transplantation. *Scand J Clin Lab Invest* 2009; 69: 161-7.
 37. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, et al. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1829-36.
 38. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, et al. Natural history of mineral and bone disorders after living-donor kidney transplantation: a one-year prospective observational study. *Ther Apher Dial* 2011; 15: 481-7.
 39. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2600-8.
 40. Tamara Isakova, Huiliang Xie, Wei Yang, et al. Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011;305: 2432-9.
 41. Kirkpantur A, Balci M, Gurbuz OA, et al. Serum fibroblast growth factor-23 (FGF-23) levels are independently associated with left ventricular mass and myocardial performance index in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1346-54.
 42. Zoppellaro G, Faggini E, Puato M, Pauletto P, Rattazzi M. Fibroblast growth factor 23 and the bone-vascular axis: Lessons learned from animal studies. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 135-44.
 43. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 826-34.
 44. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584-92.

The Role of FGF-23 in Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease

Ming-Yan Jiang, Jyh-Chang Hwang, Yi-Hua Lu,
Chia-Chun Wu, Chih-Chiang Chien, Wei-Chih Kan,
Hsien-Yi Wang, and Kuo-Chen Cheng¹

*Division of Nephrology, ¹Department of Internal Medicine,
Chi Mei Medical Center*

Patients with chronic kidney disease (CKD) develop secondary hyperparathyroidism, which is a consequence of phosphorus retention, decline in serum calcium levels, and decreased calcitriol production. Increased parathyroid hormone (PTH) synthesis and secretion result in renal osteodystrophy. PTH and vitamin D were previously considered the major factors regulating calcium and phosphate homeostasis. The discovery of FGF-23 has provided a new insight into the disorder of calcium and phosphate metabolism in CKD. FGF-23 is secreted by osteoblasts in response to a phosphorus load, high calcitriol levels and an increased PTH levels. FGF-23 causes both an increase in urinary phosphorus excretion and a reduction in calcitriol synthesis. The reduction in calcitriol levels caused by FGF-23 leads to an increase in PTH production and secretion. High PTH level would result in increased FGF-23 levels. The identification of FGF-23 opens a new field for clinical and experimental research in phosphate homeostasis. There are several feedback loops, involving parathyroid glands, bone, and kidney, regulating serum phosphate concentration. We will review the physiologic function of FGF-23 and its role in calcium and phosphate homeostasis and secondary hyperparathyroidism. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 199-205)