

Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease

Myles Wolf¹

¹*Department of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA*

Kidney International (2012) **82**, 737–747; doi:10.1038/ki.2012.176;
published online 23 May 2012

Alejandra Karl

Servicio de Nefrología
Hospital Británico

FGF23

- ▣ Que es? El factor de crecimiento de los fibroblastos 23 es una hormona secretada por los osteocitos y los oteoblastos.
- ▣ El FGF23 actúa sobre las glándulas paratiroides y el riñón a través de un complejo de receptores (FGFR) cuyo co-receptor es el Klotho, que incrementa la afinidad del FGF23 al FGFR.

Acción del FGF23

- ▣ La acción fisiológica primaria del FGF23 es:
 1. Estimular la fosfaturia a través de la disminución luminal de los transportadores de sodio-fósforo en los túbulos proximales renales.
 2. Reduce los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D por inhibición directa de la alfa-1-hidroxilasa renal.
 3. Aumenta el catabolismo de la vitamina D por activación de la 24-hidroxilasa
 4. Inhibe la secreción de PTH

REGULACIÓN DEL FGF23 EN PERSONAS SANAS.

Rol de la dieta y el fósforo sérico

▣ El ↑ del fósforo en la dieta ↑ el FGF 23



Cuando el aumento del P es no dietario, no se registran aumentos en el nivel de FGF23.

- ▣ En los cultivos de osteoblastos se observó un aumento de la expresión del FGF 23 en respuesta a la 1,25 dihidroxivitamina D y la PTH, pero no así en respuesta al fósforo.
- ▣ Existe una falta de respuesta del FGF 23 a los cambios lentos del fósforo en la dieta (horas o días) en comparación con la sensibilidad de la PTH a los sutiles cambios en los niveles de calcio (en seg o min).

Rol de la Vitamina D



Corroboran esta relación los estudios en ratones:

↓↓ FGF 23



Sin
Receptor
de Vit D

↓↓ FGF 23



Sin
Receptor
de Vit D y
sin alfa 1
hidroxilasa

↑↑↑ FGF23



Sin
Klotho

Rol de la PTH




Luego del tratamiento con calcitriol, el FGF23 aumenta. A pesar del aumento de la absorción de fósforo de la dieta por la Vit D, los niveles de P sérico se normalizan por el efecto fosfatúrico del FGF23.

Rol del Calcio

- ▣ La hipercalcemia puede ↑ el FGF23, cuando se suplementa a los ratones con calcio en la dieta, los niveles de la hormona aumentan, mientras que la PTH y la Vit D disminuyen.


Rol del hierro y del déficit de hierro

- ▣ La infusión de Fe endovenoso puede inducir severa osteomalacia en pacientes no IRC debido al aumento del FGF23, aunque en los pacientes IRC en HD, la magnitud del incremento del FGF23 es menor.
- ▣ El déficit de Fe  la transcripción del FGF23.
- ▣ Faltan mas estudios para determinar si el aumento o la disminución de los depósitos de Fe contribuyen a mantener los niveles basales de FGF23 en la IRC.

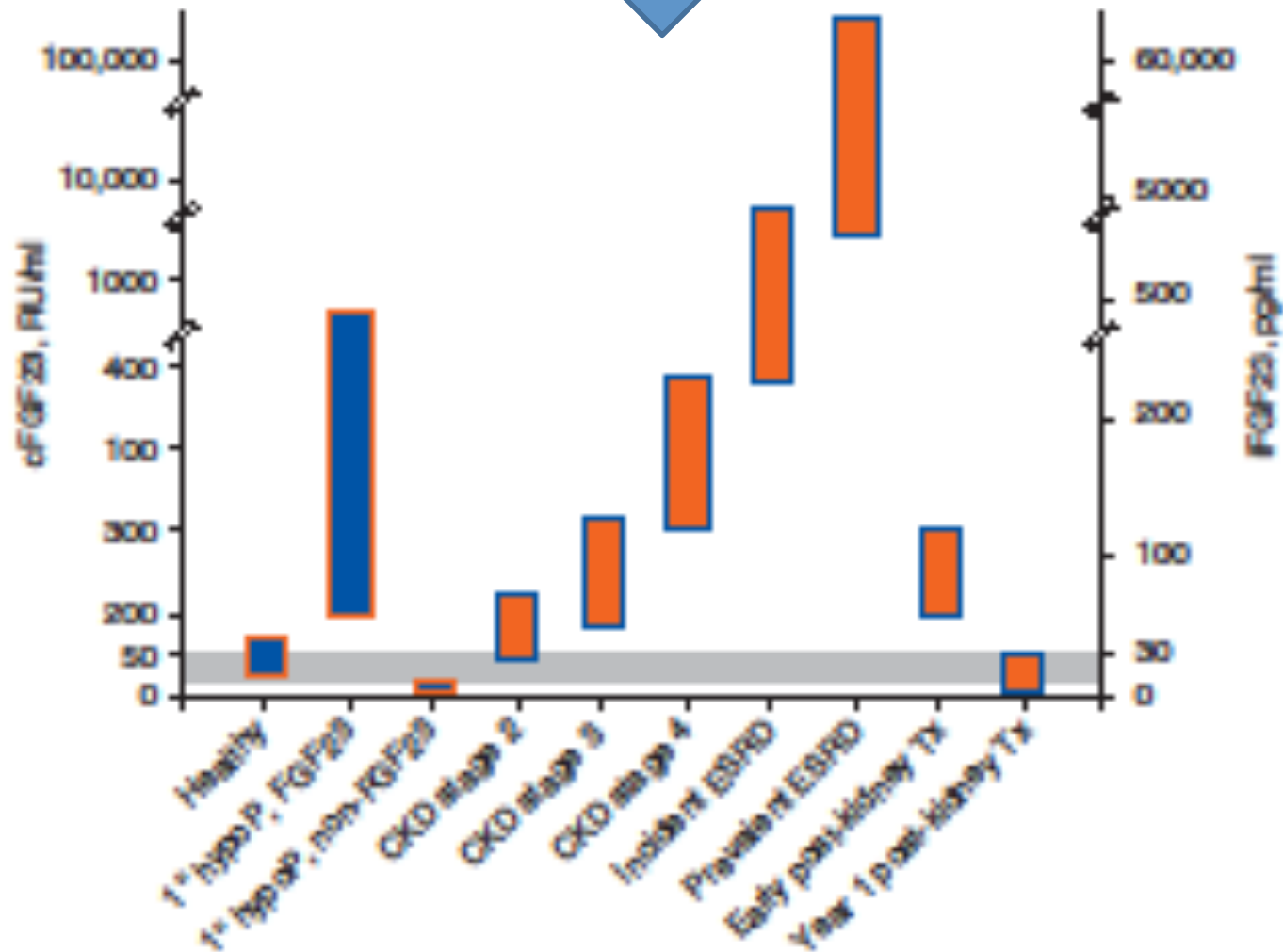
NIVELES DE FGF23

EN LA IRC Y SU REGULACIÓN

Niveles de FGF 23

- ▣ Los niveles de FGF23 están aumentados en la IRC comparados con los adultos sanos.
- ▣ El  del FGF23 se produce junto con el \uparrow del P, \uparrow de la EF de P, la caída del FG y la \downarrow de la Vit D. Esto último lleva a: hiperparatiroidismo y aumento del tamaño de las glándulas paratiroides.
- ▣ La \downarrow de la Vit D genera una sutil hipocalcemia crónica que mantiene el estímulo positivo para la secreción continua de PTH.

El ↑ del FGF23 es por aumento de la producción ósea o por disminución de su degradación.



Regulación en la IRC

- ▣ Se ha propuesto que el FGF23 aumenta en respuesta compensadora a la retención de P debido a un daño en la excreción renal de P o debido a la disminución de la expresión renal de los receptores de Klotho, que induce resistencia al FGF23.
- ▣ El paradigma es que el FGF 23 se eleva en estadios tempranos de la IRC sin que haya un balance + de P y sin que exista disminución de la expresión del receptor Klotho.

- ▣ Se cree que en estadios tempranos de IRC (2-3) el exceso del FGF23 se debería a un defecto directo en el osteocito.
- ▣ Y en estadios avanzados el aumento de la hormona se debe a la resistencia del FGF23 secundaria a la disminución de los receptores de Klotho en las glándulas paratiroides.

IRC Y OUTCOMES CLINICOS

▣ FGF 23 y mortalidad:

- ❖ ***IRC terminal:*** un estudio de 219 pacientes en hemodiálisis confirmó que la elevación del FGF23 fue un factor independiente asociado al aumento de la mortalidad.
- ❖ ***Trasplantados:*** en un estudio de 984 receptores de tx renales con una mediana de 6 años del tx, el aumento del FGF23 fue asociado en forma independiente con el aumento del riesgo de mortalidad y pérdida del injerto.

- ❖ ***Estadíos 2 y 4:*** Dos grandes estudios analizaron el FGF 23 y la mortalidad en estadios tempranos de la IRC.
- ❖ En un análisis de 3879 pacientes (estudio CRIC) que presentaban un aumento tres veces mayor al valor normal del FGF23, tuvieron 266 muertes en un periodo de 3,5 años. El aumento del FGF23 se asoció a un aumento de la mortalidad en forma independiente.
- ❖ Similares datos se encontraron en otro estudio con 1099 pacientes con FG más bajos y niveles elevados de FGF23.

▣ FGF23 y eventos cardiovasculares:

- ▣ En 149 pacientes con un FG de 36 ml/min, el aumento del FGF23 fue asociado en forma independiente con el aumento del riesgo de:
- IAM
 - Stroke
 - Revascularización coronaria, carotídea, y de MMII
 - Amputación
 - Muerte

▣ FGF 23 y riesgo cardiovascular intermedio:

- ▣ Varios estudios han relacionado la asociación entre el FGF23 y los factores de riesgo cardiovascular. En un estudio con 1261 participantes con función renal normal, niveles elevados de FGF23 fueron asociados en forma independiente a la **edad avanzada, HTA, obesidad y TBQ.**
- ▣ En la IRC estadio 3 y 4 estaría asociado el aumento del FGF23 a disfunción endotelial.
- ▣ No está bien establecido la relación entre el FGF 23 y las calcificaciones vasculares.

- ▣ Si se demostró la asociación entre la HVI y el aumento del FGF23 en la IRC



Arritmias
ICC



Mortalidad en la IRC

- ❑ No se halló receptor del Klotho en los miocitos cardíacos , lo que indica el efecto del FGF23 independiente del receptor del Klotho.



Cardiomiopatía urémica:
papel tóxico directo del FGF23.


Tratamiento

- ▣ Dieta
- ▣ Quelantes del fósforo
- ▣ Cinacalcet
- ▣ Vitamina D

Dieta

- ▣ En los pacientes sin IRC la disminución del fósforo de la dieta, disminuye el FGF23, no así en los pacientes con IRC.
- ▣ En un estudio que comparó dieta vegetariana vs dieta no vegetariana en pacientes con FG 32 ml/min, con igual contenido de P en ambas, se observó que el segundo grupo tenía un P urinario más elevado que el primero, que a su vez tenía < FGF23 en suero.

Quelantes del fósforo

- ▣ *El sevelamer, lantano y el aluminio, disminuyen el FGF23 y el P en pacientes sanos o con IRC, con P normal o elevado en sangre.*
- ▣ El  del FGF23 se produce después de **4 a 6** semanas de tratamiento con Sevelamer en pacientes con IRC estadio 3-4, con fósforo normal.
- ▣ Los quelantes cálcicos atenúan el efecto sobre el FGF23, porque el calcio estimula a dicha hormona. Se requieren más estudios sobre el uso de quelantes cálcicos.

Cinacalcet

- ▣ Disminuye los niveles de FGF23 en la IRC.



Vitamina D

- ▣ La vitamina D activa, que demostró ser beneficiosa porque aumenta la supervivencia en los pacientes con IRC, **elevaría los niveles del FGF23.**
- ▣ Se requieren más estudios para recomendarla como tratamiento.

MUCHAS GRACIAS!!!!