Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo Vol 44 • No. 2
Copyright © 2007 por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

ACTUALIZACIÓN

El eje hueso-riñón en el control del fósforo sérico y la mineralización ósea.

Bone-Kidney axis in the control of serum phosphorus and bone mineralization.

Negri, A.L.

Instituto de Investigaciones Metabólicas y Cátedra de Fisiología y Biofísica. Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El eje hueso-riñón ha sido pensado como un mecanismo por el cual el esqueleto se comunica con el riñón para coordinar la mineralización de la matriz extracelular ósea con el manejo renal del fosfato. Osteoblastos / osteocitos están bien preparados para coordinar las homeostasis sistémica de fósforo y la mineralización ósea, ya que ellos expresan todos los componentes implicados en un posible eje hueso-riñón, incluyendo al PHEX, FGF-23, MEPE, y DMP1. Los efectos autocrinos de proteínas de la familia SIBLING como MEPE y DMP1 sobre los osteoblastos podrían regular la producción de proteínas de matriz extracelular que intervienen en la mineralización. El riñón provee uno de los efectores de este eje que regula el balance de fosfato a través de la expresión apical de los cotransportadores sodio/fosfato NaPi-IIa y NaPi-IIc en el túbulo proximal. Central en este eje es el FGF-23, producido por los osteoblastos que tiene acciones fosfatúricas sobre el riñón. Cuando se descubrió que el FGF23, la primera fosfatonina era de origen osteoblástico/osteocitico, quedó establecido el eje hueso-riñón. Probar definitivamente la existencia de este eje hueso-riñón y definir exactamente su rol fisiológico requerirá de investigaciones adicionales.
(Rev Argent Endocrinol Metab 44:86-93, 2007)

Abstract

The bone-kidney axis has been thought as a mechanism for the skeleton to communicate with the kidney to coordinate the mineralization of extracelular matrix with the renal handling of phosphate. Osteoblasts / osteocytes are well suited for coordinating systemic phosphate homeostasis and mineralization, since they express all of the implicated components of a possible bone-kidney axis, including PHEX, FGF-23, MEPE, and DMP1. In addition, autocrine effects of SIBLING proteins as MEPE and DMP1 on osteoblasts could regulate the production of ECM proteins that regulate mineralization. The kidney provides one of the effectors of the axis that regulates phosphate

Dirección Postal: Armando Luis Negri. Instituto de Investigaciones Metabólicas, Libertad 836 1 piso, Buenos Aires 1012, Argentina. TE: 50319700 E-mail: secger@idim.com.ar
Palabras clave: cotrasportadores sodio fosfato; FGF23; MEPE; DMP1; fosfatonina; mineralización ósea
Key words: sodium phosphate cotransporters; FGF23; MEPE; DMP1; fosfatonins; bone mineralization
Recibido: mayo de 2007 **Aprobado:** junio de 2007

balance through the apical expression of NaPi-IIa and NaPi-IIc in proximal tubules. Central in this axis is FGF-23, produced by osteoblasts that has phosphaturic actions on the kidney. When FGF23, the first phosphatonin, was discovered to be of osteoblastic/osteocyte origin, the bone kidney axis was established. Proving the existence of this bone-kidney axis and defining its physiological role will require additional investigations.
(Rev Argent Endocrinol Metab 44:86-93, 2007)

Regulación del balance sistémico de fósforo

La homeostasis sistémica del fósforo (Pi) es regulada dentro de un estrecho límite. Esto resulta de la compleja interacción entre la absorción intestinal regulada de fósforo de la dieta, su distribución dentro del organismo (principalmente en el hueso y el músculo) y la excreción renal estrechamente controlada. Todos estos procesos dependen de moléculas clave llamadas transportadores de fosfato sodio dependientes de tipo II (NaPi II, SLC34) [1-3]. Dos subtipos de estos transportadores, el NaPi-IIa y el NaPi-IIc se encuentran expresados casi exclusivamente en los riñones, mientras que en el intestino, el paso limitante de la absorción está dado por el trasportador NaPi-IIb. Las isoformas renales NaPi-IIa y el NaPi-IIc se encuentran localizadas en el ribete en cepillo de la membrana apical del túbulo proximal que controla la reabsorción del 75 al 80 % de fosfato filtrado. La importancia de los cotransportadores renales en la excreción urinaria de fosfato y el control de la homeostasis sistémica de fósforo se ve destacada por el hecho de que la ablación genética del NaPi-IIa en un modelo de ratón reduce la reabsorción renal de fosfato en un 70 % llevando a hipofosfatemia [4]. Más llamativo es todavía el fenotipo clínico de pacientes con mutaciones en el gen SCL34A3 que codifica el NaPi-IIc. Los pacientes sufren de una forma de raquitismo hipofosfatémico hereditario asociado a hypercalciuria (HHRH). En esta enfermedad hay una pérdida masiva renal de fosfato que induce hipofosfatemia [5,6]. La hipofosfatemia gatilla el incremento compensador en la actividad de la 1 alfa hiroxilasa con aumento de la síntesis de calcitriol, que a su vez estimula la absorción de fósforo y calcio por el intestino. El calcio en exceso absorbido a nivel intestinal es excretado por vía renal causando nephrolithiasis y nephrocalcinosis. Estos pacientes sufren también de raquitismo y osteomalacia. Por lo tanto, la regulación de la homeostasis sistémica de fósforo se produce primariamente controlando el número de cotrasportadores NaPi IIa y Na Pi IIc presentes en la superficie del ribete en cepillo del túbulo proximal.

Visión clásica de la regulación del balance del fósforo

En la visión clásica las principales hormonas conocidas que regulan el metabolismo del fósforo son la PTH y el $1,25(OH)_2D_3$

1- La PTH inhibe la reabsorción renal de fosfato al producir la rápida internalización del cotrasportador NaPi IIa y promover su degradación a nivel lisosomal. A su vez, las elevaciones crónicas de PTH modulan el ARNm y la proteína del NaPi IIa. La PTH también, indirectamente, incrementa la absorción intestinal de Pi al estimular la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$. El fósforo tiene un efecto de estimulación directo sobre la secreción de PTH.

2- $1,25(OH)_2D_3$ o calcitriol incrementa la absorción intestinal y la reabsorción renal de Pi. El Pi extracelular regula 1 alfa-hidroxilasa renal que controla la síntesis de $1,25(OH)_2D_3$.

Las fosfatoninas

Recientemente ha surgido una nueva clase de reguladores del control sistémico de la homeostasis del fósforo llamados fosfatoninas, que establecen un nexo directo de comunicación entre el metabolismo óseo y el manejo renal del fosfato.

El conocimiento de esta nueva clase de reguladores del balance de fósforo surgió de la observación de que existe un grupo de condiciones patológicas en las cuales los niveles de fósforo están alterados sin una modificación significativa en las concentraciones de PTH, $1,25(OH)_2D_3$ y calcio, lo cual es incomprensible según el esquema clásico de regulación del fósforo. Estas enfermedades que se caracterizan por hipofosfatemia, hiperfosfaturia y mineralización ósea defectuosa, incluyen a la hipo-

fosfatemia ligada al X (XLH), el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR), su forma recesiva (ARHR) y la osteomalacia inducida por tumores (TIO).

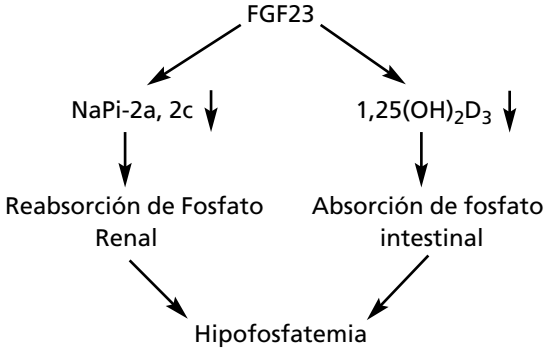
La evidencia a favor de la existencia de factores sistémicos que regulaban el metabolismo del fósforo provino, en primera instancia, del síndrome de osteomalacia tumoral (TIO) [7]. En este síndrome, producido por pequeños tumores mesenquimáticos que causan pérdida renal de fosfato y osteomalacia, las alteraciones desaparecen con la resección del tumor [8], sugiriendo una base humoral para el efecto hipofosfatémico. Por otro lado, el estudio del ratón *Hyp*, que es un modelo del trastorno humano hipofosfatemia ligada al X (XLH). Se puede inducir pérdida renal de fosfato en un ratón normal al ponerlo en parabiosis con un ratón *Hyp* y también cuando el riñón de un ratón normal es trasplantarlo en un ratón *Hyp*, indicando, esto también, la existencia de un factor circulante en este ratón mutado [9,10].

Se han identificado diferentes moléculas como fosfatoninas como el factor de crecimiento 23 (FGF 23) el FGF 7, el MEPE y el sFRP4. Su potencia como agentes fosfatúricos se ha demostrado tanto *in vitro* como *in vivo*. Entre ellos se destaca el FGF 23 que ha recibido la mayor atención por el hecho de que este factor se ha establecido como el más potente regulador sistémico del balance de fósforo. El significado biológico del FGF 23 se ha establecido principalmente a través de estudios genéticos en pacientes con formas hereditarias y adquiridas de trastornos de la homeostasis del fósforo que han sido subsecuentemente confirmadas en varios modelos de ratones.

Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23)

El cuadro que surge es que el FGF 23 disminuye la reabsorción renal de fósforo actuando sobre la expresión renal de cotransportadores NaPi tipo II. En forma simultánea el FGF 23 inhibe la expresión compensatoria de la 1 alfa hidroxilasa renal, que produciría un aumento de calcitriol (que normalmente ocurre por la hipofosfatemia). También aumenta la expresión de la 24 hidroxilasa que convierte al calcitriol en un metabolito más hidrofílico y de menor actividad (Figura 1).

Figura 1: Acciones del FGF23



El FGF 23 ha sido identificado como el último miembro de la familia de los factores de crecimiento fibroblástico, perteneciendo a la subfamilia del FGF 19 junto al FGF19 y al FGF21 [11,12,]. El FGF 23 es sintetizado principalmente por los osteoblastos/ osteocitos [13] y se encuentra expresado en forma abundante en los tumores que causan TIO y en los osteocitos patológicos presentes en la displasia poliostótica fibrosa (o síndrome de McCune-Albright) [14]. En cuanto a su estructura molecular el FGF 23 tiene dos porciones: la porción N-terminal que abarca un péptido señal (del aminoácido 1 al 25) y una porción común a los otros factores de crecimiento fibroblástico hasta la arginina ubicada en posición 176; y una porción carboxilo terminal de 71 aminoácidos [12]. Esta última porción es específica del FGF 23 y une al heparan sulfato y al receptor del FGF 23. El FGF 23 es procesado proteolíticamente entre la arginina 179 y la serina 180. La secuencia de aminoácidos justo antes del sitio de procesamiento es arginina 176-X-X-arginina 179. Esta secuencia es reconocida por proproteína convertasas del tipo subtisilina como la furina [15]. Los estudios *in vivo* han demostrado que sólo el FGF completo no procesado es el que posee la actividad biológica de reducir el fósforo sérico.

Mecanismo de acción del FGF23

Los miembros de la familia de los FGF se unen a varios receptores específicos (FGFRs). Los FGFRs pertenecen al tipo I de receptores transmembrana

de fosfotirosisa Kinasa. Hay por lo menos cuatro genes que codifican los FGFRs, FGFR1-4 [12]. El *splicing* de estos genes producen, a su vez, varios subtipos de receptores. Los proteoglicanos de heparán sulfato (HSPG) también actúan como cofactores y conforman un complejo ternario FGF:FGFR:HSPG de señalización que se necesita para la activación del receptor [16]. Los estudios *in vitro* indican que el FGF23 puede activar FGFR1c,3c y 4c [17,18]. Hasta ahora todavía no está resuelto cuál es el receptor de FGF23 fisiológicamente relevante. Existe la posibilidad de que el FGF23 tenga un nuevo tipo de receptor. Ésto depende de la observación de que ni la activación ni la inactivación de los FGFRs conocidos resulta en hipo o hiperfosfatemia.

El Klotho es una proteína transmembrana de un solo paso con homologías con las B-glucuronidasas que, recientemente se ha demostrado, se requiere para que la activación del receptor del FGF23 se haga efectiva [17,18]. Los ratones con deficiencia de Klotho tienen un fenotipo casi idéntico al de los ratones nulos para FGF23 [18]. El cofactor Klotho parece ser indispensable para que el FGF 23 actúe y por lo tanto le imparte especificidad a las acciones del FGF23. La coexpresión Klotho-FGFR define la especificidad tisular de los efectos del FGF23. Mientras que los FGFRs están ampliamente expresados en muchos tejidos, la expresión del Klotho es muy limitada en riñón, glándulas paratiroideas, glándula pituitaria y plexo coroideo que serían los posibles blancos del FGF23. En contraste, la ausencia de Klotho en hueso, pulmón, hígado, piel, bazo, intestino delgado y glándulas adrenales sugiere que estos tejidos no son blanco del FGF23. Es más, en estudios recientes en roedores se ha demostrado que las respuestas funcionles al FGF 23 recombinante se limitan a los riñones, las paratiroides y la glándula pituitaria.

Regulación del FGF 23 y del eje hueso-riñón

El FGF23 necesita ser regulado para adaptar su expresión a su función reguladora del balance de fósforo. Cada sistema regulatorio requiere de mecanismos de *feedback* que previenen las reacciones excesivas de los sistemas y permiten integrar varios estímulos.

Desde una perspectiva fisiológica, sería apropiado que las concentraciones del FGF23 fueran reguladas por el ingreso dietético de fósforo y por las concentraciones de fósforo sérico. Cuando las concentraciones séricas de fósforo están elevadas, debería esperarse que las concentraciones de FGF23 se elevaran, y lo opuesto debería ocurrir cuando las concentraciones séricas de fósforo disminuyen. Sin embargo, en humanos, las alteraciones a corto plazo en el ingreso dietético de fósforo no parecen influenciar las concentraciones de FGF23. Larsson y col. [19] alimentaron individuos con dietas normales, altas o bajas de fosfato por 72 horas. Las concentraciones de FGF23 no cambiaron sustancialmente en este estudio, sugiriendo que el fósforo dietético no regula la concentración de FGF23. En un estudio subsecuente [20] se administraron dietas altas y bajas de fósforo a humanos con cambios concomitantes en el calcio dietético con el objeto de minimizar los cambios en la PTH. En ninguno de estos dos estudios fueron evaluados los cambios del fosfato urinario para determinar si los cambios temporales en la excreción renal de fosfato se correlacionaban directamente con los cambios temporales en el FGF23.

El FGF 23 ejerce algunos de sus efectos sobre la homeostasis del fósforo a través de la regulación de la síntesis $1,25(OH)_2D_3$ o calcitriol. Ésto ocurre por la represión del paso final de activación de la vitamina D, la 1 alfa hidroxilasa del túbulo proximal del riñón. La inactivación selectiva del receptor de vitamina D (VDR) en condorcitos ha provisto los elementos que sugieren una potencial asa de *feedback* [21]. En estos animales el fósforo y la vitamina D están elevados. Se encontró que la pérdida del VDR en los condorcitos reducía la expresión de FGF 23 en osteoblastos. Esta disminución del FGF 23 liberaba la represión de la 1 alfa hidroxilasa del riñón, incrementando el $1,25(OH)_2D_3$, y la expresión de los cotransportadores renales de fósforo NaPi-IIa y c. Por lo tanto, el FGF23 parece ser una hormona contrarregulatoria del calcitriol. La cativiad transcripcional del gen del FGF23 ha sido estudiada usando el promotor de FGF23 *in vitro* y en un modelo murino de promotor-reportador creado al sustituir el exón 1 por proteína fluorescente verde [22]. Con respecto a los factores sistémicos, sólo la $1,25\ (OH)_2D_3$ mostró estimular directamente incrementando en una forma dosis dependiente la actividad del promotor del FGF23 en osteoblastos a través del ele-

mento respondedor de vitamina D. Ni el calcio, ni el fósforo ni la PTH demostraron estimular los niveles de ARN mensajero de FGF23 o la actividad del promotor de FGF23 en cultivos de osteoblastos, a pesar de que estos factores se han asociado en forma variable a incrementos en los niveles circulantes de FGF23.

Como mencionamos más arriba, otra de las enfermedades hereditarias que producen hipofosfatemia es la XLH, raquitismo/osteomalacia hipofosfatemiaco ligado al X. Ésta es la forma más frecuente de raquitismo/osteomalcia resistente a la vitamina D. Esta enfermedad presenta mutaciones inactivadoras del gen PHEX (del inglés Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome) [23]. A pesar de que los productos del gen PHEX muestran homologías con otras endopeptidasas [24] como la NEP (neutral endopeptidase), la enzima conversora de endoltelina 1 y el antígeno Kell, estos productos no parecen clivar al FGF 23 [25]. Sin embargo los niveles de FGF 23 están elevados en la mayoría de los pacientes con XLH [26]. El ratón *HYP*, un homólogo murino del XLH también presenta niveles elevados de FGF23 comparados con los ratones salvajes [27]. La expresión del FGF 23 está aumentada en el hueso de los ratones *Hyp*, pero se desconocen los mecanismos por los cuales esto ocurre [28]. Cruzando ratones *Hyp* con ratones ablacionados (null) para FGF23, se ve que la mutación *Hyp* no causa hipofosfatemia en los ratones en la ausencia del FGF23 [29]. Por lo tanto, las mutaciones del gen PHEX aumentan la expresión del FGF23 en hueso y los niveles circulantes de FGF23 causando hipofosfatemia tanto en los pacientes con XLH como en los ratones *Hyp*.

Recientemente, se han publicado dos estudios independientes sobre una nueva enfermedad monogénica, el raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo (ARHR), en la cual se detectaron mutaciones en un nuevo gen, el que codifica la proteína DMP 1 (dentin matrix protein 1) [30,31]. Esta enfermedad afecta la regulación sistémica de fósforo con reminiscencias de la XLH y del raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR): hipofosfatemia, raquitismo/osteomalacia valores inapropiadamente normales de $1,25(OH)_2D_3$, PTH normal y valores normales de calcio urinario.

La DMP1, es un miembro de la familia de glicoproteínas acídicas extracelulares secretadas llamadas SIBLING (Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoprotein) que también incluye a la sialoproteína ósea (BSP, bone sialoprotein), dentina sialofosfoproteína (DSPP, dentin sialophosphoprotein), osteopontina (OPN), y la fosfoglicoproteina de matriz extracelular (MEPE, matrix extracellular phosphoglycoprotein) [32]. Esta proteína está altamente expresada en los tejidos mineralizados, especialmente en osteoblastos y osteocitos. *In vitro*, los péptidos de la DMP1 pueden promover la mineralización dependiendo del grado de fosforilación, el tamaño del péptido, y la concentración. La delección de DMP1 en ratones resulta en un fenotipo óseo hipomineralizado [33]. Hasta el presente no ha habido demostración de que la DMP 1 afecta en forma directa el manejo renal del fósforo. MEPE, otra proteína SIBLING relacionada a la DMP1, está elevada en el ratón *Hyp* y otros trastornos hipofosfatémicos. La administración de un péptido derivado del MEPE, el ASARM (acidic serine-aspartate rich MEPE-associated motif) causa fosfaturia e inhibe la mineralización ósea en ratones, sugiriendo que la MEPE también juega un papel en homeostasis del fósforo. Estudios recientes han encontrado que MEPE se une en forma específica al PHEX *in vitro*, e inhibe las actividades enzimáticas del PHEX en una forma dosis-dependiente. Los cultivos de largo plazo de células del estroma óseo suplementadas con el péptido ASARM-PO produjeron una significativa elevación de los trascriptos de FGF23 y una inhibición de la mineralización. Estos hallazgos sugieren que el MEPE inhibe la mineralización y la actividad del PHEX que lleva a un incremento en la producción de FGF23 [34].

Resumiendo, MEPE y DMP1 están predominantemente expresadas en los osteocitos donde respectivamente inhiben o inducen mineralización ósea (ver Figura 2). A su vez estas dos proteínas regulan la expresión del FGF 23: MEPE inhibiendo la actividad de la ectoenzima PHEX que clivaría algún factor (factor X) que disminuye la expresión del FGF 23 y DMP1 inhibiendo directamente la expresión del FGF 23. Así cuando MEPE inhibe la mineralización, aumenta la producción de FGF 23 para producir fosfaturia, ya que el fósforo no se necesita para la mineralización. Por el otro lado cuando DMP1 aumenta, se estimula la mineralización y se reduce la producción de FGF 23, ya que se necesita conservar el fósforo para favorecer la mineralización.

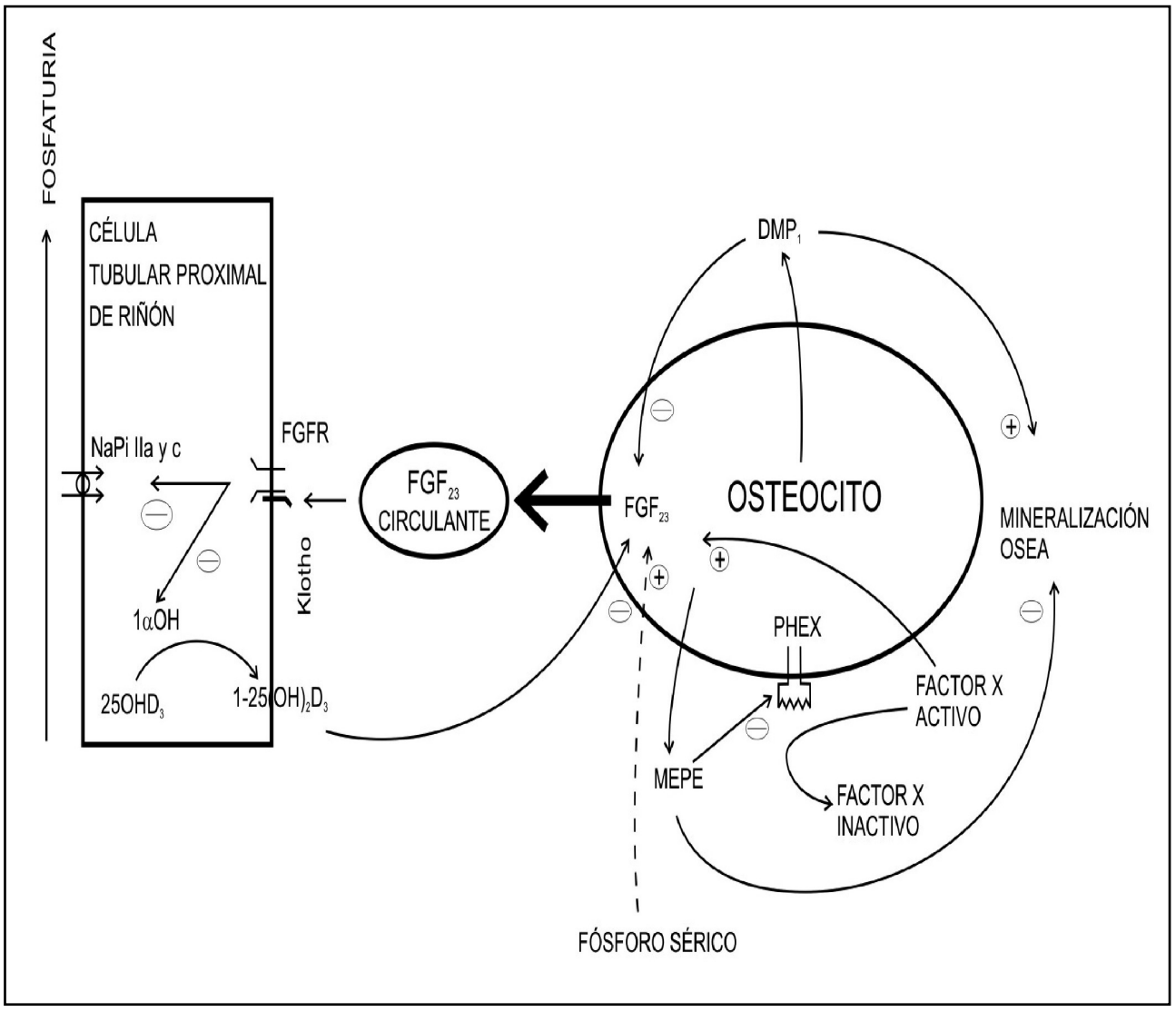


Figura N2: Eje hueso-riñón

Referencias

1. **Murer, H.; Hernando, N.; Foster, I. y col.** Proximal tubular phosphate reabsorption: Molecular mechanisms. Physiol Rev 2000; 80: 1373-409.
2. **Murer, H.; Hernando, N.; Foster, I. y col.** Molecular mechanisms in proximal tubular ans small intestine phosphate reabsorption. Mol Memb Biol 2001; 18:3-11
3. **Murer, H.; Forster, I.; Biber, J.** The sodium Phosphate cotransporter family SLC34. Pflugers Arch 2004; 447:763-7.
4. **Beck, L.; Karaplis, A.C.; Amizuka, N. y col.** Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities. Proc natl Acad Sci USA 1998;95:5372-7.
5. **Lorenz-Depiereux, B.; Benet Pages, A.; Eckstein,**

G. y col. Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria Is Caused by Mutations in the Sodium-Phosphate Cotransporter SLC34A3. Am J Hum Genet 2006; 78(2):193-201.

6. **Bergwitz, C.; Roslin, N.M.; Tieder, M. y col.** SLC34A3 Mutations in Patients with Hereditary Hypophosphatemic Rickets with Hypercalciuria Predict a Key Role for the Sodium-Phosphate Cotransporter NaPi-IIc in Maintaining Phosphate Homeostasis. Am J Hum Genet 2006;78(2):179-92
7. **Shimada, T.; Mizutani, S.; Muto, T. y col.** Cloning and characterization of FGF 23 as a causative factor of tumor induced osteomalacia. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98(11):6500-5.
8. **Jonson, K.B.; Zahradnik, R.; Larsson, T. y col.** Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia N Engl J Med 2003 Apr 24;348(17):1656-63
9. **Meyer, R.A. jr.; Meyer, M.H.; Gray, R.W.** Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia in mice. J Bone Miner Res 1989; 4:493-500.
10. **Nesbitt, T.; Coffman, T.M.; Griffiths, R. y col.** Crosstransplantation of kidneys in normal and hyp-mice: Evidence that the hyp-mouse phenotype is unrelated to an intrinsic renal defect. J Clin Invest 1992; 89:1453-1459.
11. **Yamashita, Y.; Yoshioka, M.; Itoh, N.** Identification of a novel fibroblast growth factor FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus in the brain. Biochem, Biophys Res Commun 2000;277:494-8.
12. **Itoh, N.; Omitz, D.M.** Evolution of thr Fgf and Fgfr gene families. Trends Genet 2004;20: 563-9.
13. **Yoshiko, Y.; Wang, H.; Minamizaki, T. y col.** Mineralized tissue cells area principal source of FGF 23. Bone 2007; 40(6):1565-73.
14. **Riminucci, M.; Collins, T.M.; Fedarko, N.S. y col.** FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. J Clin Invest 20033; 112:6833-692.
15. **Benet-Pages, A.; Lorenz-Depiereux, B.; Zischka, H. y col.** FGF23 is processed by proprotein convertases but not by PHEX. Bone 2004;35:455-62
16. **Ornitz, D.M.** FGFs, heparan sulfate and FGFRs: Complex interactions essential for development. Bioessays 2000;22: 108-122.
17. **Urakawa, I.; Yamazaki, Y.; Shimada, T. y col.** Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. Nature 2006; 444:770-774.
18. **Kuro-o Matsumura, Y.; Aizawa, H.; Kawaguchi, H. y col.** Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature. 1997 Nov 6;390(6655):45-51.
19. **Larsson, T.; Nisbeth, U.; Ljunggren, O. y col.** Circulating concentration of FGF-23 increases as renal functiondeclines in patients with chronic kidney disease, but does not cahnge in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers Kidney Int 2003; 64(6):2272-9.
20. **Ferrari, S.L.; Bonjour, J.P.; Rizzoli, R.** Fibroblast grwth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90(3):1519-24.
21. **Masuyama, R.; Stokmans, I.; Torrekenns, S. y col.** Vitamin D receptor in condrocites promotes osteoclastogenesis and regulates FGF23 production in osteoblasts. J Clin Invest 2006; 116:33150-9
22. **Liu, S.; Tanng, W.; Zhou, J. y col.** Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. J Am Soc Nephrol 2006; 17:1305-1315.
23. HYP Consortium A gene (PEX) with homologies to endopeptidases ismutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. Nat Genret 1995; 11:130-6.
24. **Turner, A.J.; Tanazawa, K.** Mammalian membrane metallopeptidases: NEP,ECE, KELL, and PEX. FASEB j 1997; 11:355-64
25. **Benet-Pages, A.; Lorenz-Depiereux, B.; Zischka, H. y col.** FGFF23 is processes by proprotein convertases but not by PHEX. Bone 2004; 35(2):455-62
26. **Yamazaki, Y.; Okazaki, R.; Shiabata, M. y col.** Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hyophosphatemic rickets/osteomalacia J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4957-60.
27. **Liu, S.; Zhou, J.; Tang, W. y col.** Pathogenetic role of FGF23 in Hyp mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2006; 291:E38-49.
28. **Liu, S.; Guo, R.; Simpson, L.G. y col.** Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. J Biol Chem 2003;278:37419-26.

29. **Sitara, D.; Razzaque, M.S.; Hesse, M. y col.** Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in Phex-deficient mice. Matrix Biol. 2004;23(7):421-32.
30. **Lorenz-Depiereux, B.; Bastepe, M.; Benet-Pages, A. y col.** DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. Nat Genet 2006; 38(11):1248-50
31. **Feng, J.Q.; Ward, L.M.; Liu, S. y col.** Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. Nat Genet 2006;38(11):1310-5
32. **Fisher, L.W.; Fedarko, N.S.** Six genes expressed in bones and teeth encode the current members of the SIBLING family of proteins. Connect Tissue Res. 2003;44 Suppl 1:33-40
33. **Ling, Y.; Rios, H.F.; Myers, E.R. y col.** DMP1 depletion decreases bone mineralization in vivo: an FTIR imaging analysis. J Bone Miner Res. 2005 Dec;20(12):2169-77.
34. **Liu, S.; Rowe, P.S.; Vierthaler, L. y col.** Phosphorylated acidic serine-aspartate-rich MEPE-associated motif peptide from matrix extracellular phosphoglycoprotein inhibits phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome enzyme activity. J Endocrinol 2007;192(1):261-7