

สาร FGF23: เกี่ยวข้องกับโรคหัวใจและหลอดเลือด เกลือแร่ และไต

FGF23: Mineral, Renal, and Cardiovascular Disease

ผศ.นพ.อรรถกร จารุศรีวรรณ

ภาควิชาออร์โธปิดิกส์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

บทนำ

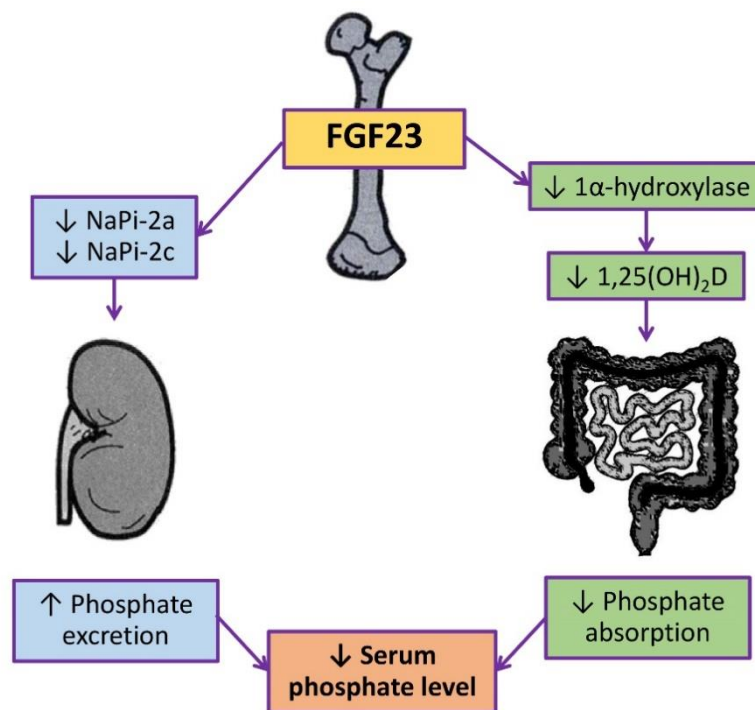
สารกระตุ้นการเติบโตไฟโบรบลาสต์ 23 (fibroblast growth factor 23 (FGF23)) ถือเป็นฮอร์โมนประเภทเปปไทด์ (peptide hormone) ที่หลั่งจากกระดูกเป็นส่วนใหญ่ โดยทั้งเซลล์สร้างกระดูก (osteoblast) และเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) จะเป็นเซลล์หลักที่สร้าง FGF23 นอกจากนี้ยังพบว่า ต่อม้ำลาย กระเพาะอาหาร และอวัยวะอื่นๆ เช่น กล้ามเนื้อ สมอง ต่อม้ำนมน ตับ และหัวใจ ก็สามารถสร้างและหลั่ง FGF23 ได้เช่นเดียวกัน แต่จะหลั่งออกมาในปริมาณน้อยมาก FGF23 มีหน้าที่สำคัญในการควบคุมสมดุลของ เกลือแร่ โดยเฉพาะฟอสเฟต ซึ่งอวัยวะเป้าหมายหลักที่ FGF23 ไปออกฤทธิ์คือ ไต เพื่อยับยั้งการดูดซึมกลับ (reabsorption) ของฟอสเฟตเข้าสู่กระแสเลือด¹ ระดับ FGF23 ที่เพิ่มขึ้นนั้น มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคต่างๆ ไม่ว่าจะเป็นโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease: CKD) โรคทางระบบหลอดเลือดและหัวใจ (cardiovascular disease) หรือแม้กระทั่งโรคทางด้านเมแทบอลิกของกระดูก (metabolic bone disease) ดังนั้นการเข้าใจกลไกและความผิดปกติของ FGF23 จึงเป็นเป้าหมายหนึ่งในการติดตามและรักษาโรคต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง

หน้าที่และกลไกการออกฤทธิ์ของ FGF23

ในกระบวนการปกตินั้น ฟอสเฟตในกระแสเลือดที่ถูกกรองผ่านหน่วยไตแล้วจะถูกดูดซึมกลับประมาณ ร้อยละ 80 ที่บริเวณ proximal tubule เพื่อนำฟอสเฟตเข้าสู่กระแสเลือดอีกครั้ง โดยการดูดซึมกลับนั้นจะอาศัยโปรตีนขนส่ง (transporter protein) ในกลุ่มโซเดียมฟอสเฟต (NaPi co-transporter family) ที่อยู่บริเวณผิวเซลล์ (epithelial cells) ดังนั้นฮอร์โมนต่างๆ ที่มีผลต่อการควบคุมระดับฟอสเฟตจะออกฤทธิ์ที่โปรตีนขนส่งดังกล่าวเป็นหลัก ไม่ว่าจะเป็นฮอร์โมนพาราไทรอยด์ วิตามินดีที่ออกฤทธิ์ได้ (active vitamin D) หรือแม้กระทั่ง FGF23 ก็ตาม โดย FGF23 จะยับยั้งและลดการทำงานของโปรตีน NaPi-2a และ NaPi-2c ทำให้ไม่สามารถดูดซึมฟอสเฟตที่ผ่านการกรองจากหน่วยไตแล้วกลับเข้าสู่กระแสเลือดได้ เป็นผลทำให้ร่างกายขับฟอสเฟตออกทางปัสสาวะได้มากขึ้น นอกจากนี้แล้ว FGF23 ยังออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ 1α -hydroxylase ซึ่ง

เป็นเอนไซม์สำคัญของกระบวนการ hydroxylation ที่จะเปลี่ยนแคลซิไดออล (calcidiol หรือ 25(OH)D) ซึ่งเป็นวิตามินดีที่ออกฤทธิ์ไม่ได้ (inactive vitamin D) ให้เป็นแคลซิไตรออล (calcitriol หรือ 1,25(OH)₂D) ซึ่งเป็น active vitamin D โดยกระบวนการ hydroxylation นั้นจะเกิดขึ้นที่ไตเช่นเดียวกัน ดังนั้น FGF23 จึงมีผลทำให้ร่างกายสังเคราะห์ active vitamin D ได้ลดน้อยลง เมื่อร่างกายมี active vitamin D ลดลงแล้วจะส่งผลทำให้ลำไส้เล็กดูดซึมฟอสเฟตจากอาหารได้ลดลงตามมา^{2,3} (รูปที่ 1) สำหรับความสัมพันธ์ระหว่าง FGF23 กับฮอร์โมนพาราไทรอยด์นั้นพบว่าจะมีการควบคุมซึ่งกันและกัน โดยฮอร์โมนพาราไทรอยด์จะกระตุ้นให้มีการหลั่ง FGF23 ออกมามากขึ้น ในขณะเดียวกันเมื่อร่างกายมี FGF23 ในปริมาณมากก็จะไปยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์โดยตรงที่ต่อมพาราไทรอยด์⁴

อย่างไรก็ตาม การที่ FGF23 จะสามารถทำงานได้นั้นจะต้องอาศัย โคลโร (Klotho) ซึ่งเป็นเมมเบรนโปรตีน (membrane protein) ชนิดหนึ่ง เป็นสารร่วม (co-factor) ในการออกฤทธิ์ที่ตัวรับเป้าหมาย (receptor) สำหรับ Klotho ชนิดที่เป็น co-factor กับ FGF23 นั่นคือ α -Klotho โดยจะพบได้ที่ distal convoluted tubule ในไต ต่อพาราไทรอยด์ และเซลล์เยื่อบุของ choroid plexus ในสมอง^{2,5}



รูปที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ FGF23 โดยจะไปกดการทำงานของ transporter protein NaPi-2a และ NaPi-2c ทำให้ฟอสเฟตถูกดูดซึมกลับที่ไตได้ลดลงและขับออกทางปัสสาวะมากขึ้น ในขณะเดียวกันก็ไปยับยั้งเอนไซม์ 1 α -hydroxylase ที่ไตเช่นกัน ทำให้สังเคราะห์ active vitamin D ได้ลดลง ส่งผลให้ร่างกายดูดซึมฟอสเฟตที่ลำไส้เล็กได้ลดลง FGF23 จึงเป็นผลทำให้มีระดับฟอสเฟตในเลือดลดลง

การตรวจวัดค่า FGF23

การตรวจวัดค่า FGF23 นั้นสามารถทำได้โดยการเจาะเลือดแล้วนำมาวิเคราะห์โดยวิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ซึ่งปัจจุบันมีเทคนิคการตรวจวัด 2 รูปแบบคือ intact FGF23 (iFGF23) ซึ่งเป็นการตรวจวัดตลอดความยาวของโมเลกุลโปรตีน FGF23 ทั้งหมด และ C-terminal FGF23 (cFGF23) ซึ่งจะเป็นการตรวจวัดโดยรวมทั้ง iFGF23 รวมถึงชิ้นส่วนของปลายสายโปรตีน (C-terminus) ด้วย⁶ โดย cFGF23 จะมีความผันแปรต่อช่วงเวลาของวันที่ทำการตรวจวัดน้อยกว่า iFGF23 กล่าวคือ iFGF23 ที่ตรวจวัดจะมีค่าสูงที่สุดหากเจาะเลือดในช่วงเช้าของวัน และจะมีค่าลดลงในช่วงเวลาอื่นๆ ซึ่งต่างจาก cFGF23 ที่มีค่าค่อนข้างคงที่ตลอดเวลา นอกจากนี้ ค่า cFGF23 ยังมีความสัมพันธ์ทางคลินิกกับความเสี่ยงต่อการตายจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality risk) ในผู้ป่วย รวมทั้งยังเป็นปัจจัยพยากรณ์ (predictor) ถึงความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ตลอดจนภาวะหลอดเลือดอุดตัน (atherosclerosis) ที่จะทำให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease) และหัวใจล้มเหลว (heart failure) ตามมาอีกด้วย⁷ อย่างไรก็ตาม มีบางภาวะที่อาจส่งผลทำให้การตรวจวัดค่า FGF23 มีความคลาดเคลื่อนได้ เช่น ภาวะอ้วน (obesity), มีการอักเสบ (inflammation), ขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency), ทูโปโภชนาการ (malnutrition), มีฮอร์โมนอัลโดสเตอโรนสูง (hyperaldosteronism) และโรคตับ (hepatic diseases) เป็นต้น⁸

โรคที่เกี่ยวข้องกับ FGF23

โรคที่เกิดจากความผิดปกติของ FGF23 ไม่ว่าจะเป็นการหลั่งในปริมาณที่มากหรือน้อยเกินไป รวมทั้งความผิดปกติของการทำงาน (function) นั้น จะมีผลต่อระดับฟอสเฟตในกระแสเลือด ซึ่งนำไปสู่การเกิดโรคอื่นๆ ตามมาดังต่อไปนี้

1. ความผิดปกติที่เกิดจากระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemic disorder)

ผู้ป่วยที่มีระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำเรื้อรังนั้นจะทำให้เกิดความผิดปกติของการตกตะกอนเกลือแร่ในกระดูก (mineralization) ที่เรียกว่า โรคกระดูกน่วม (rickets/osteomalacia) โรคกระดูกอ่อนในเด็ก (rickets) มักพบลักษณะผิดรูปของรยางค์ และมีการเติบโตช้า ส่วนในผู้ใหญ่ (osteomalacia) จะมีอาการปวดกระดูก กล้ามเนื้ออ่อนแรง รวมทั้งมีลักษณะกระดูกที่เปราะบาง แตกหักได้ง่าย โดยทั่วไปแล้ว โรคกระดูกน่วมทั้งในเด็กและผู้ใหญ่มีสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคได้หลากหลาย ไม่ว่าจะเป็นภาวะการขาดวิตามินดี มีระดับแคลเซียมหรือฟอสเฟตในกระแสเลือดต่ำอย่างเรื้อรัง ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของการดูดซึม กระบวนการเมตาบอลิซึม หรือมีสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดภาวะต่างๆดังกล่าว⁹ โดยโรคที่มีการหลั่งหรือมีการทำงานของ FGF23 มากผิดปกติจนทำให้ร่างกายไม่สามารถดูดซึมฟอสเฟตกลับเข้าสู่กระแสเลือด รวมทั้งไม่สามารถสังเคราะห์ active vitamin D ได้นั้น ก็เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคกระดูกน่วมได้เช่นเดียวกัน โดยมีโรคที่เกี่ยวข้องดังนี้ (ตารางที่ 1) ⁸

ตารางที่ 1 โรคที่เกิดจากการหลั่งหรือมีการทำงานของ FGF23 ที่มากผิดปกติจนทำให้เกิดโรคกระดูกนุ่ม

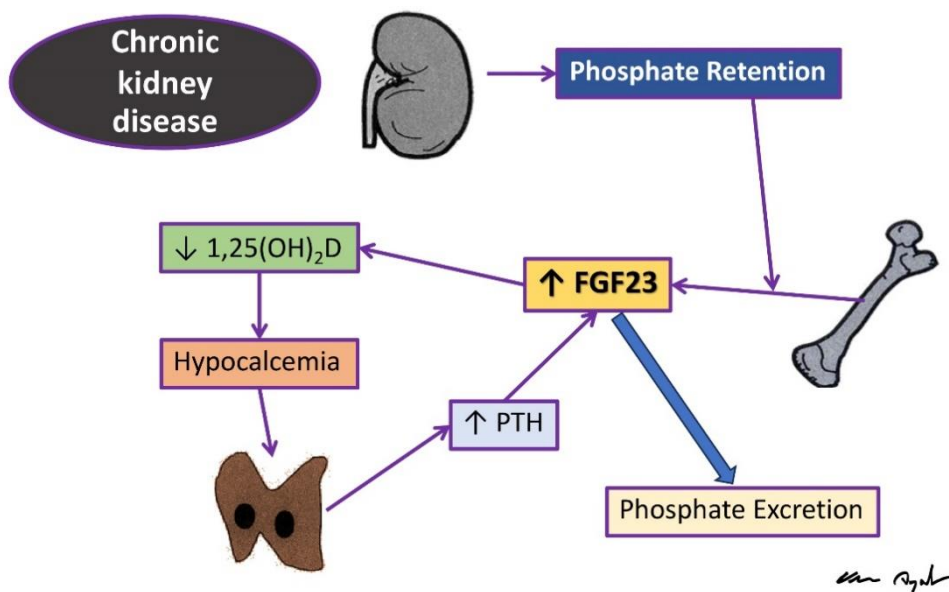
โรค	สาเหตุ
Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia	การกลายพันธุ์ของยีน FGF23
Autosomal recessive hypophosphatemic rickets/osteomalacia	การกลายพันธุ์ของยีน DMP1 ทำให้มีการหลั่ง FGF23 จากกระดูกมากผิดปกติ
X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia	การกลายพันธุ์ของยีน PHEX ทำให้มีการหลั่ง FGF23 จากกระดูกมากผิดปกติ
McCune-Albright syndrome/fibrous dysplasia	มีการหลั่ง FGF23 จากกระดูกมากผิดปกติ
Tumor-induced rickets/osteomalacia	เนื้องอกที่สามารถหลั่ง FGF23 ได้

2. ความผิดปกติที่เกิดจากระดับฟอสเฟตในเลือดสูง (Hyperphosphatemic disorder)

ภาวะ tumoral calcinosis เป็นภาวะที่มีการตกผลึกแคลเซียม (ectopic calcification) ในบริเวณรอบข้อ ผู้ป่วยสามารถคลำได้ก้อนที่มีลักษณะแข็งแต่ไม่เจ็บ (painless mass) โดยข้อที่พบได้บ่อยคือ ข้อไหล่ ข้อศอก ข้อสะโพก ส่วนข้ออื่นๆ เช่น ข้อเข่า ข้อนิ้วมือ/นิ้วเท้า ก็สามารถพบภาวะนี้ได้แต่น้อยกว่า ซึ่งก้อนดังกล่าวอาจเกิดขึ้นเพียงตำแหน่งเดียว หรือหลายตำแหน่งก็ได้ รวมทั้งมีได้หลายขนาด หากก้อนมีขนาดใหญ่อาจทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถขยับข้อนั้นๆ ได้ตามปกติ ภาวะ tumoral calcinosis นี้เกิดจากการกลายพันธุ์ของยีน FGF23, GALNT3 หรือ Klotho ทำให้ร่างกายหลั่ง FGF23 ได้ลดลง หรือเมื่อหลั่งออกมาแล้วก็ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ เป็นผลให้ร่างกายดูดซึมฟอสเฟตกลับเข้าสู่กระแสเลือดมากขึ้นจนทำให้เกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง เมื่อฟอสเฟตจับตัวกับแคลเซียมในกระแสเลือดเป็นผลึกไฮดรอกซีอะพาไทต์ (hydroxyapatite) จึงเกิดการตกตะกอนจนกลายเป็นภาวะ tumoral calcinosis ตามมา¹⁰

FGF23 และโรคไตเรื้อรัง

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีความสามารถในการกรองสารต่างๆ โดยเฉพาะเกลือแร่ที่หน่วยไตได้ลดลง ในส่วนของฟอสเฟตนั้นจะเกิดความผิดปกติที่สำคัญคือ มีการค้างของฟอสเฟต (phosphate retention) ทำให้เกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ดังนั้นร่างกายจึงมีการหลั่ง FGF23 ออกมามากขึ้นเพื่อยับยั้งไม่ให้ฟอสเฟตในส่วนที่มี

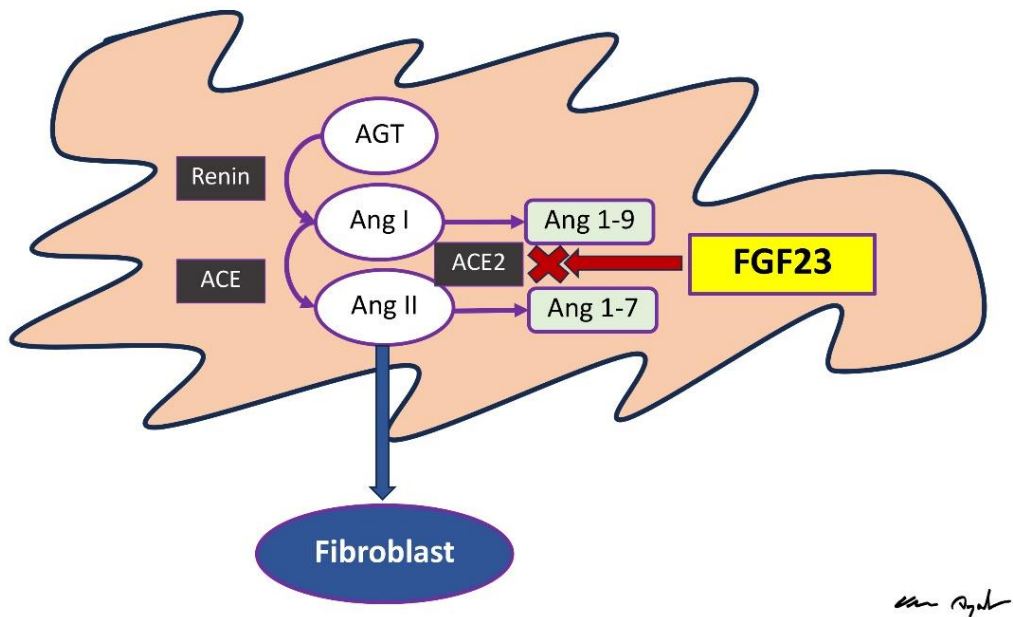


รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ของ FGF23 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยผู้ป่วยจะมีการคั่งของฟอสเฟตจากการทำงานของไตที่ลดลง ทำให้มีการหลั่ง FGF23 ออกมามากขึ้นเพื่อลดการดูดซึมกลับของฟอสเฟตและขับออกทางปัสสาวะ ในขณะเดียวกัน FGF23 ก็จะทำให้การสังเคราะห์ active vitamin D ลดลง เป็นผลให้แคลเซียมในกระแสเลือดลดลง จึงไปกระตุ้นให้ต่อมพาราไทรอยด์หลั่งฮอร์โมนออกมามากขึ้น โดยฮอร์โมนพาราไทรอยด์ที่มากขึ้นจะไปกระตุ้นให้กระดูกหลั่ง FGF23 ออกมาเพิ่มขึ้นอีก

การกรองออกมาแล้วถูกดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือดอีกครั้งหนึ่ง เมื่อ FGF23 มีปริมาณมากขึ้น ก็จะส่งผลทำให้เกิดการสังเคราะห์ active vitamin D ได้น้อยลงจากการที่สาร FGF23 ไปยับยั้งเอนไซม์ 1 α -hydroxylase (ซึ่งในปกติผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะมีการสังเคราะห์ active vitamin D ได้น้อยอยู่แล้ว) ผู้ป่วยจึงเกิดภาวะขาดวิตามินดี เป็นผลทำให้ร่างกายดูดซึมแคลเซียมได้ลดลงจนเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดต่ำ หลังจากนั้นร่างกายจึงพยายามเพิ่มระดับแคลเซียมในกระแสเลือด โดยไปกระตุ้นต่อมพาราไทรอยด์ให้มีการหลั่งฮอร์โมนพาราไทรอยด์ออกมามากขึ้น ซึ่งการที่มีฮอร์โมนพาราไทรอยด์สูงก็จะไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง FGF23 เพิ่มขึ้นไปอีก¹¹ (รูปที่ 2) ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของ FGF23 จึงสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคไตเรื้อรัง และประสิทธิภาพการทำงานของไตที่แย่ลง

FGF23 และโรคทางระบบหลอดเลือดหัวใจ

ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบหลอดเลือดและหัวใจพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ FGF23 ที่สูงมากขึ้น โดยการศึกษาในหนูทดลองพบว่า FGF23 จะไปกระตุ้นโปรตีน PLC γ ในกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เกิดภาวะ



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ของ FGF23 และระบบ RAAS ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดย FGF23 จะไปยับยั้งเอนไซม์ ACE2 ทำให้ angiotensin (Ang) I และ II ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น angiotensin 1-9 และ 1-7 ตามลำดับ เป็นผลให้มี angiotensin II เพิ่มขึ้น ซึ่งจะไปกระตุ้นเซลล์ fibroblast ทำให้เกิดพังผืดทั้งในหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจ

กล้ามเนื้อผนังหัวใจโต โดยเฉพาะในหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular hypertrophy (LVH)) รวมทั้งยังทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจด้วย เป็นผลให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจตามมา¹² สำหรับการศึกษาทางคลินิกนั้นพบว่าผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย (end-stage renal disease (ESRD)) ที่มีระดับ FGF23 สูงกว่าผู้ที่สุขภาพแข็งแรง 1,000 เท่า จะมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหลอดเลือดหัวใจ ไม่ว่าจะเป็น uremic cardiomyopathy ผนังหัวใจห้องล่างซ้ายโต ตลอดจนภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นต้น¹³ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เกิดโรคทางระบบหลอดเลือดหัวใจอื่นๆ เช่น dilated cardiomyopathy โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน (ischemic heart disease) โรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (chronic heart failure) ภาวะหัวใจเต้นพลิ้ว (atrial fibrillation) และ cardiogenic shock ก็พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ FGF23 ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น แม้ว่าผู้ป่วยเหล่านั้นจะไม่ได้เป็นโรคไตเรื้อรังร่วมด้วยก็ตาม ดังนั้นจึงสนับสนุนสมมติฐานว่า FGF23 สามารถหลั่งได้อย่างอิสระจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและทำให้ร่างกายมีระดับ FGF23 สูงขึ้นได้เช่นกันโดยที่ไม่ได้มีความผิดปกติของฟอสเฟตแต่อย่างใด¹⁴

FGF23 ยังพบว่ามีความสัมพันธ์กับระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ซึ่งมีผลโดยตรงต่อระบบหลอดเลือดหัวใจ¹⁵ สำหรับระบบ RAAS นั้น angiotensinogen (AGT) ที่เป็นฮอร์โมนตั้งต้น

จะถูกเปลี่ยนเป็น angiotensin I โดยเอนไซม์ renin จากนั้นจึงถูกเปลี่ยนเป็น angiotensin II อีกครั้งโดยเอนไซม์ angiotensin-converting enzyme (ACE) ซึ่ง angiotensin II จะไปกระตุ้นเซลล์ fibroblast ทำให้เกิดพังพืดทั้งในหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจ (vascular and myocardial fibrosis) ตลอดจนภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโต (cardiac hypertrophy)¹⁶ โดย FGF23 จะไปยับยั้งเอนไซม์ angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) ในระบบ RAAS ซึ่งโดยปกติแล้ว ACE2 จะเป็นเอนไซม์ที่เปลี่ยน angiotensin I และ II ให้กลายเป็น angiotensin 1-9 และ 1-7 ตามลำดับ เป็นผลให้ผนังหลอดเลือดเกิดการคลายตัวและช่วยลดความดันโลหิต ดังนั้นเมื่อ ACE2 ถูกยับยั้งจาก FGF23 จึงทำให้มีปริมาณ angiotensin II เพิ่มขึ้นทำให้เกิดพังพืดในหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจโต และความดันโลหิตที่สูงขึ้นตามมา (รูปที่ 3) นอกจากนี้แล้ว FGF23 ยังมีผลทางอ้อมต่อระบบ RAAS เนื่องจากในภาวะปกติ active vitamin D จะไปยับยั้ง renin ซึ่งเป็นเอนไซม์ตั้งต้นของระบบ RAAS ที่จะเปลี่ยน AGT ให้กลายเป็น angiotensin I ดังนั้นเมื่อ FGF23 มีปริมาณมากขึ้น ทำให้มีการสังเคราะห์ active vitamin D ลดลง เป็นผลให้ renin ถูกยับยั้งได้น้อยและส่งผลให้มีการสังเคราะห์ angiotensin I และ II เพิ่มขึ้นตามมาเช่นกัน¹⁴

สรุป

FGF23 ถือว่าเป็นฮอร์โมนสำคัญที่มีความเกี่ยวข้องกับหลายระบบ โดยเฉพาะระบบกระดูกและไตในการควบคุมสมดุลของฟอสเฟต เมื่อมีความผิดปกติของปริมาณหรือการทำงานของ FGF23 จะส่งผลกระทบต่อฮอร์โมนและเกลือแร่อื่นๆ ที่สัมพันธ์กับการควบคุมสมดุลของฟอสเฟตเช่นกัน ไม่ว่าจะเป็นวิตามินดีหรือฮอร์โมนพาราไทรอยด์ และทำให้เกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับการตกตะกอนเกลือแร่ในกระดูก นอกจากนี้ FGF23 ยังมีความเกี่ยวข้องกับระบบหลอดเลือดหัวใจอีกด้วย ดังนั้น FGF23 จึงเป็นอีกหนึ่งเป้าหมายในการศึกษาเพื่อเป็นตัวบ่งชี้ (indicator) ในการติดตามความรุนแรงของโรคต่างๆ ภายหลังการรักษา ทั้งโรคกระดูกนุ่มจากเนื้องอกโรคไตเรื้อรัง และโรคทางระบบหลอดเลือดหัวใจ ตลอดจนเป็นอีกหนึ่งเป้าหมายที่จะเป็นปัจจัยช่วยรักษาโรคต่างๆ ที่เกี่ยวข้องต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(5):276-86.
2. Razzaque MS. The FGF23-Klotho axis: endocrine regulation of phosphate homeostasis. Nat Rev Endocrinol. 2009;5(11):611-9.

3. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257-72.
4. Lanske B, Razzaque MS. Molecular interactions of FGF23 and PTH in phosphate regulation. *Kidney Int*. 2014;86(6):1072-4.
5. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:503-33.
6. Sharma S, Katz R, Bullen AL, Chaves PHM, de Leeuw PW, Kroon AA, et al. Intact and C-Terminal FGF23 Assays-Do Kidney Function, Inflammation, and Low Iron Influence Relationships With Outcomes? *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):e4875–85.
7. Greenhill C. Risk factors: Levels of FGF23 predict outcomes in advanced CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(11):606.
8. Kurpas A, Supel K, Idzikowska K, Zielińska M. FGF23: A Review of Its Role in Mineral Metabolism and Renal and Cardiovascular Disease. *Dis Markers*. 2021 May 17;2021:8821292.
9. Zimmerman L, McKeon B. Osteomalacia. [Updated 2022 Apr 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551616/>
10. Fathi I, Sakr M. Review of tumoral calcinosis: A rare clinico-pathological entity. *World J Clin Cases*. 2014;2(9):409-14.
11. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(2):148-57.
12. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4393-408.
13. Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and Phosphate-Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins (Basel)*. 2019;11(11):647.
14. Leifheit-Nestler M, Haffner D. Paracrine Effects of FGF23 on the Heart. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:278.
15. Böckmann I, Lischka J, Richter B, Deppe J, Rahn A, Fischer DC, et al. FGF23-Mediated Activation of Local RAAS Promotes Cardiac Hypertrophy and Fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4634.
16. Fountain JH, Kaur J, Lappin SL. Physiology, Renin Angiotensin System. [Updated 2023 Mar 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>