

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Phosphor in der Entstehung der
urämischen Mediasklerose**

Kirsch AH

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2014; 21 (1), 5-9

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Phosphor in der Entstehung der urämischen Mediasklerose

A. H. Kirsch

Kurzfassung: Phosphat ist als wichtiger intrazellulärer Signalstoff und Bestandteil der Stützgewebe essenziell für den menschlichen Organismus. Die Vielzahl regulatorischer Mechanismen mit der Aufgabe, den Phosphathaushalt auszugleichen zu halten, umfasst unter anderem Vitamin D, Parathormon sowie das Phosphatonin Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) und dessen Korezeptor Klotho. Dieses fein gesteuerte Netzwerk diverser Botenstoffe gerät in chronisch nierenkranken Patienten jedoch zunehmend in Dysbalance, was schlussendlich die Entstehung einer der abträglichsten Konsequenzen der chronischen Niereninsuffizienz, der urämischen Mediasklerose (MS), begünstigt. Die damit verbundenen Änderungen im Gefäßbett sind maßgeblich für die exzessiv hohe Sterblichkeit nierenkranker Patienten verantwortlich und die Korrektur der ihr zugrunde liegenden Abweichungen hat in der nephrologischen Praxis eine hohe Priorität. Noch immer ist die genaue Wechselwirkung dieser Faktoren sowie deren individueller Beitrag zur Entstehung der MS nicht vollständig geklärt.

Dass hohe Phosphatspiegel eine Schlüsselrolle spielen, ist gut gesichert. So begünstigt Phosphat die Apoptose glattmuskulärer Gefäßzellen in der Gefäßwand, fördert deren Transdifferenzierung zu Osteoblasten, unterbindet die Ausprägung eines Osteoklasten-ähnlichen Phänotyps in residenten Monozyten und trägt zum Anstieg von FGF23 sowie Rückgang von Klotho maßgeblich bei.

Schlüsselwörter: Phosphor, Phosphat, Mediasklerose, sekundärer Hyperparathyreoidismus

Abstract: Phosphate in the Pathogenesis of Uremic Media Sclerosis. As part of a number of vital metabolic processes and signalling pathways and constituent of the skeleton, phosphorus plays a number of vital roles. Regulatory mechanisms aiming to maintain a balanced phosphate equilibrium include parathyroid hormone, vitamin D, fibroblast growth factor-23 (FGF23), and its co-receptor klotho. The fact that this regulatory network is shifted out of balance starting from an early point in disease progression is thought to contribute significantly to one of the

most devastating consequences of CKD, uremic medial sclerosis. Characteristic alterations in arterial vessels due to medial sclerosis are considered to be a major contributor to the excessively high cardiovascular disease burden in CKD patients. Hence, there is an urgent need to find viable therapeutic approaches which target its pathogenesis. While several aspects of the aetiology of medial sclerosis remain elusive, there is solid evidence as to the role of phosphate in this process.

Excessive phosphate has been shown to induce apoptosis in vascular smooth muscle cells and to stimulate their transdifferentiation towards an osteoblast-like phenotype, whereas it interferes with the acquisition of osteoclast-like properties in vessel-resident monocytes and macrophages and ultimately increases circulating FGF23 levels while suppressing klotho expression. **J Miner Stoffwechs 2014; 21 (1): 5–9.**

Key words: phosphorus, phosphate, media sclerosis, secondary hyperparathyroidism

■ Einleitung

Patienten mit Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease [CKD]) zeigen eine 10-fache Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Vergleich zur nierengesunden Vergleichspopulation. Dieses exzessive kardiovaskuläre Risiko nierenkranker Patienten, insbesondere solcher mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease [ESRD]) [1], wird auf eine Reihe in diesem Patientenkollektiv häufig auftretender Faktoren zurückgeführt [1–4]: Neben gesteigerter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Vegetativums [5, 6], gesteigerter inflammatorischer Aktivität [7, 8], oxidativem Stress [9], atherogenen Urämie-Toxinen [10], endothelialer Dysfunktion [11], funktionellen Störungen des Gerinnungssystems [12] sowie renaler Anämie [13] wird vor allem der sekundäre Hyperparathyreoidismus als kausal angesehen. Die im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus auftretenden Abweichungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel fördern die Entstehung extraossärer Verkalkungen im Bereich der Gefäße und tragen so zum Verlust der vaskulären Compliance, höherer Pulswellengeschwindigkeit, höherem Afterload mit linksventrikulärer Hypertrophie und schlussendlich zur stark erhöhten

kardiovaskulären Mortalität bei [14–16]. So ist das Ausmaß vaskulärer Verkalkungen einer der stärksten Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten [14]. Außerdem ist die bei CKD-Patienten mit Abnahme der Nierenfunktion zunehmend häufiger anzutreffende Hyperphosphatämie deutlich mit dem Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert [17]. Verkalkungen treten im Gefäßsystem sowie den Herzklappen auf und setzen sich primär aus Kalzium-Phosphat-Verbindungen in Form von Hydroxyapatit zusammen. Während sich die Atherosklerose meist aus „fatty streaks“ der innersten, intimalen Gefäßschicht entwickelt, beginnt die Mediasklerose bei nierenkranken Patienten primär in der muskulären Tunica media der Arterien. Hier kommt es schlussendlich zu einer osteochondrogenen Differenzierung, im Zuge derer die glatten Muskelzellen der Arterien molekulare und morphologische Merkmale von Chondro- und Osteoblasten aufweisen und schlussendlich verkalken; man spricht von Mediasklerose (MS). Das kalzifizierungsfördernde Milieu im nierenkranken Patienten begründet sich auf einer Dysbalance verschiedener verkalkungshemmender und -fördernder Faktoren. Welche tragende Rolle Phosphor als Teil der Endstrecke der MS, aber auch im Rahmen ihrer Entstehung spielt, soll in dieser Übersicht neben klinisch-epidemiologischen Daten dargelegt werden.

■ Regulationsmechanismen im Phosphatstoffwechsel

Im wässrigen Milieu biologischer Systeme liegt Phosphor als anionisches Phosphat vor. Als mit Abstand häufigstes Anion

Eingelangt und angenommen am 15. Juli 2013

Aus der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Alexander H. Kirsch, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 27; E-Mail: alexander.kirsch@medunigraz.at

im menschlichen Körper hat Phosphat einen ca. 1%igen Anteil an der Gesamtmasse des Organismus und liegt hier intrazellulär in 100-fach höherer Konzentration als extrazellulär vor [18, 19]. Zirka 85 % des Phosphors im menschlichen Körper befinden sich in komplexierter Form in Knochen und Zähnen. Während der Rest sich vorwiegend auf die Phosphorester, Phosphorproteine und die freien Phosphationen in Zellmembranen und Bindegewebe verteilt (ca. 14 %), findet sich nur etwa 1 % in der extrazellulären Flüssigkeit, wovon wiederum – im Unterschied zu Kalzium – nur ein kleiner Teil proteingebunden, ein Drittel gebunden an andere Ionen und der Großteil als freies, anorganisches Phosphat vorliegen. Daher entspricht die Phosphatkonzentration im tubulären Filtrat in etwa der des Plasmas und so spielt die Niere eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung konstanter Phosphatspiegel, da sie über rasche Regulation der tubulären Phosphatreabsorption prompt auf kurzfristige Änderungen reagieren kann. Nach der freien glomerulären Filtration wird Phosphat fast ausschließlich im proximalen Tubulus im Austausch gegen Natrium reabsorbiert. Die Verfügbarkeit der hier exprimierten Transportproteine wird hormonell vor allem über Parathormon (PTH), Kalzitriol und den stark phosphaturisch wirkenden Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) mit seinem – vor allem in der Niere exprimierten – Korezeptor Klotho reguliert. Im nieren-gesunden Patienten werden Serum-Phosphatspiegel weiters durch präzise Regulation der intestinalen Absorption, der Knochenabsorption und -resorption sowie durch Steuerung des zellulären Phosphatgehaltes im physiologischen Bereich gehalten [20].

Wie die Vielzahl der involvierten Botenstoffe erkennen lässt, liegt der Gewährleistung konstanter Serum-Kalzium- und Phosphatspiegel ein komplexes Geflecht regulatorischer Mechanismen mit vielen gegenseitigen Wechselwirkungen zugrunde. Bei unbeeinträchtigter Nierenfunktion bewirkt der Abfall des extrazellulären, ionisierten Kalziums die Ausschüttung von PTH. Dies führt zur Freisetzung von Kalzium aus dem Skelett sowie zur Umsetzung von 25-OH-Vitamin D zu biologisch aktivem Kalzitriol in der gesunden Niere, was zur vermehrten intestinalen Aufnahme von Kalzium führt. Gleichzeitig mit dem aus den skelettalen Reserven freigesetzten Kalzium bewirkt die PTH-medierte Knochenresorption auch die Freisetzung von Phosphat in das extrazelluläre Kompartiment [21]. Eine Erhöhung des extrazellulären Phosphatspiegels führt zu einem Anstieg der FGF23-Spiegel, woraufhin die gesunde Niere nach der Bindung von FGF23 an FGF-Rezeptor-Komplexe Phosphat ausscheidet [22]. Sowohl PTH als auch Kalzitriol stimulieren einerseits die Produktion und Freisetzung von FGF23, während FGF23 selbst auf der anderen Seite den effizientesten Suppressor der Kalzitriol-Produktion darstellt.

Mittlerweile ist belegt, dass FGF23 eines der frühesten Anzeichen des gestörten Mineralstoffwechsels beim nierenkranken Patienten darstellt [23, 24]. Während es für eine Reihe von Faktoren solide experimentelle Hinweise auf eine FGF23-erhöhende Wirkung gibt, ist die genaue Ursache des frühen Anstiegs dieses Phosphatonins im Menschen weiterhin unklar [25]. Neben Phosphatretenition [26, 27], Änderungen im Vitamin-D-Haushalt, PTH [23, 24] und einem frühen Verlust der renalen Klotho-Expression [28, 29] implizieren vor Kurzem

publizierte Beobachtungen auch direkt frühe Schäden am renalen Parenchym [30] sowie entzündliche Vorgänge [8, 31].

Phosphor im chronisch nierenkranken Patienten

Störungen im Phosphat- und Kalziumstoffwechsel treten bereits bei geringgradiger Einschränkung der Nierenfunktion auf [21, 22, 24]. Während die tatsächlichen Phosphat-Serumspiegel in der frühen Phase zumeist im Normalbereich gehalten werden, belegen klinische und experimentelle Daten, dass FGF23 schon bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion erhöht ist [23, 26, 32]. Derzeit ist noch unklar, ob es sich dabei um einen gewünschten Kompensationsmechanismus handelt [33]. So wurde beispielsweise angenommen, dass steigende PTH-Spiegel in CKD-Patienten Folge einer negativen Kalziumbilanz seien, während steigendes FGF23 auf eine zunehmend positive Phosphatbilanz zurückgeführt wurde [34]. Bereits 2011 zeigte sich jedoch in einer Querschnittsanalyse von 4000 Patienten der CRIC-Kohorte im CKD-Stadium 2–4, dass Patienten bis zu einer GFR von 60 ml/min/1,73 m² sehr wohl in der Lage sind, mit einer adäquaten Erhöhung der fraktionellen Phosphatexkretion (FeP) auf FGF23-Erhöhen zu reagieren und dabei auch normophosphatäm zu bleiben bzw. teilweise sogar eine relative Hypophosphatämie zu entwickeln [23]. Isakova et al. dokumentierten in ihrer Arbeit des Weiteren eine zweite Phase, beginnend bei einer GFR von < 60, wo es nach dem beginnenden Abfall zu einem progressiven Anstieg des Serum-Phosphats mit der Ausbildung einer Hyperphosphatämie kommt [23]. Eine weitere rezente Arbeit erlaubte zudem erstmalig eine genaue Messung der Phosphatbilanz in nierenkranken Patienten. In einer sorgfältig durchgeführten Bilanzierungsstudie von 8 Patienten im CKD-Stadium 3 mit einer mittleren GFR von 36 ml/min/1,73 m² gelang es Hill et al. zu zeigen, dass diese Patienten unter Einnahme einer Studiendiät eine ausgeglichene Phosphatbilanz aufwiesen. Weiters zeigte sich in der Bilanzierung, dass es im Vergleich zu nierengesunden Patienten annähernd zu einer Halbierung der intestinalen Phosphataufnahme kam [21, 26]. Dies impliziert wiederum, dass die reduzierte FeP in späteren CKD-Stadien eine Folge reduzierter Phosphataufnahme aufgrund des FGF23-medierten Vitamin-D-Mangels sein könnte [21]. Während die angeführte Studie aufgrund der kleinen Stichprobe nicht in der Lage war, geringe Abweichungen der Phosphatbilanz zu detektieren, so zeigen diese rezenten Erkenntnisse doch auf, wie unvollständig das momentane Verständnis der Ursachen und der Reihenfolge des Auftretens der im Rahmen einer Niereninsuffizienz vorkommenden Mineralstoffwechselstörungen noch ist [21].

Phosphor in der Entstehung der renalen Mediasklerose

Von den erwähnten, potenziell an der Entstehung der MS beteiligten Faktoren liegt für Phosphat die stärkste Evidenz vor [35, 36]. Während sich beispielsweise in einer rezenten, 1500 Patienten umfassenden Analyse der CRIC-Kohorte eine hoch signifikante positive Korrelation zwischen dem Serum-Phosphat und dem koronaren Kalzium-Score auch nach Adjustierung für FGF23 zeigte, war das für FGF23 *per se* nicht der Fall [37]. Eine Reihe weiterer Studien belegt zudem mehrfach die Assoziation zwischen Serum-Phosphat und der Prävalenz und Progression vaskulärer Verkalkung in CKD- und ESRD-Patienten [38–40]. In den vergangenen Jahren wurde Phos-

phor auch vermehrt in nierengesunden Patienten als Risikofaktor für vaskuläre Verkalkung und arterielle Gefäßsteifigkeit diskutiert [36, 41, 42]. So fand sich in einer Querschnittuntersuchung bei Teilnehmern der NHANES-Studie bei solchen mit einem Serum-Phosphat 3,7–5,0 mg/dl im Vergleich zu solchen mit 3,1–3,4 mg/dl 5× wahrscheinlicher ein Knöchel-Arm-Index > 1,3 [41]. Dies legt wiederum eine Assoziation von Serum-Phosphat im höheren Normalbereich mit Gefäßsteifigkeit auch in Nierengesunden nahe. Darüber hinaus wurden mehrmals sowohl bei Personen mit nicht eingeschränkter Nierenfunktion als auch bei CKD-Patienten höhere Serum-Phosphatwerte mit höherer kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität assoziiert [36, 43–46]. Neben diesen überzeugenden klinischen Daten haben mittlerweile zahlreiche experimentelle Arbeiten ein tieferes Verständnis des molekularen Beitrags von Phosphor zur urämischen MS ermöglicht.

■ Phosphat und die Mechanismen der urämischen Mediasklerose

Osteochondrogene Differenzierung der glatten Muskelzellen

Im Rahmen der urämischen Mediasklerose kommt es zur progressiven Verkalkung der die Tunica media ausbildenden vaskulären glatten Muskelzellen (vGMZ). In mehreren *In-vitro*-Studien konnte hierzu gezeigt werden, dass die extrazelluläre Phosphatkonzentration dabei eine entscheidende Rolle spielen kann. Zum einen reagieren vGMZ auf Phosphatkonzentration von > 2,4 mM – wie sie etwa bei Hyperphosphatämie durchaus *in vivo* anzutreffen sind – mit einer distinkten Kalzifizierung der extrazellulären Matrix [47–49]. Es kommt zur Ausbildung von Matrixvesikeln und Kalziumkristallen in Form von Apatitverbindungen, wie sie typischerweise im Knochen zu finden sind [48]. Im Einklang damit verändern vGMZ im phosphatreichen Milieu ihren Phänotyp, wobei der typische kontraktile Phänotyp zunehmend verloren geht und ein osteoblastärer Phänotyp zur Ausprägung gelangt. Ursächlich dafür findet sich eine zurückgenommene Expression verschiedener, dem glattemuskulären Phänotyp zugeordneter Gene, während Osteo- und Chondrozyten-assoziierte Gene, wie RUNX2, vermehrt umgeschrieben werden [35, 49–51]. Die grundlegende Ursache der osteochondrogenen Transdifferenzierung von vGMZ ist noch unbekannt, jedoch hat sich gezeigt, dass der Natrium-abhängige Phosphattransporter Pit1 für die Phosphataufnahme in die vGMZ und deren Transdifferenzierung zur osteochondrozytären Reihe von großer Bedeutung ist [35, 52, 53]. Pit1 ist zudem in sklerotisierten Aorten nierenkranker Ratten in erhöhtem Maße exprimiert [54]. Dies impliziert, dass Niereninsuffizienz zu einer Änderung der Suszeptibilität von vGMZ für Kalzifizierung führt, sodass auch Serum-Phosphat Spiegel im Normalbereich urämische MS triggern können.

Apoptose glatter Muskelzellen der arteriellen Gefäßwand

Schon mehrfach wurde gezeigt, dass Phosphat eine Rolle bei der Induktion des programmierten Zelltodes in vGMZ, Osteoblasten und Chondrozyten spielen kann [35, 55, 56]. Bereits 2006 wurde aufgezeigt, dass Phosphat – in Konzentrationen, wie sie bei Hyperphosphatämie anzutreffen sind – zeit- und konzentrationsabhängig in der Lage ist, humane vGMZ in

Richtung Apoptose zu treiben und parallel dazu Kalzifizierung zu induzieren [57]. Diese erhöhte Apoptoserate könnte schon *per se* über den Release intrazellulären Kalziums und Phosphats zu erhöhter Kalzifizierung führen. Zudem beschleunigt Apoptose die Freisetzung so genannter Matrixvesikel in Chondrozyten, welche wiederum in Knochen- und Knorpelgewebe die Kalzifikation der extrazellulären Matrix beschleunigen, indem sie die lokale Kalziumkonzentration erhöhen und so die Kristallisierung fördern [58]. Matrixvesikel in fortgeschrittenen atherosklerotischen Karotisplaques wurden bereits auf vGMZ zurückgeführt [59] und enthielten das stark proapoptotisch wirkende Protein BAX.

Fehlerhafte Osteoklastendifferenzierung

Die Bildung und Aufrechterhaltung kalzifizierter Matrix in Knochengewebe beruht auf einer fein abgestimmten Balance zwischen der Ablagerung verkalkten Materials durch Osteoblasten auf der einen Seite und der Resorption dieser Matrix durch Osteoklasten auf der anderen Seite [36]. Erkrankungen des Knochens, wie etwa Osteoporose oder zum Teil die renale Osteodystrophie, beruhen auf einer Dysbalance dieser zwei parallel ablaufenden Vorgänge. Im Falle der verkalkten Gefäßwand, wo es wie angeführt zu einer osteoblastären Differenzierung der vGMZ kommt, liegt es dementsprechend an residenten Makrophagen und Monozyten, einen Osteoklasten-ähnlichen Phänotyp anzunehmen und der ektopen Verkalkung entgegenzuwirken. In der Tat ist mehrfach belegt, dass residente monozytäre Zellen in kalzifizierenden Geweben den Hauptregulator der osteoklastären Differenzierung, RANKL, exprimieren und einen entsprechenden Phänotyp annehmen [60–62]. Während klare Evidenz für die antisklerotische Wirkung dieser Osteoklasten noch aussteht, so gibt es doch *in vitro* Hinweise, dass hohe Phosphatkonzentrationen mit diesem Prozess interferieren können. Humane und murine Makrophagen zeigten eine mit steigenden Phosphatkonzentrationen dosisabhängig geringer ausgeprägte osteoklastäre Differenzierung sowie eine geringere resorptive Aktivität auf Knochen [63]. Dies wurde mechanistisch auf eine Interferenz von anorganischem Phosphat mit dem RANK-RANKL-Feedback zurückgeführt und war von der zellulären Phosphataufnahme abhängig. Auf diese Weise könnte Phosphat über Interferenz mit der kalzifizierungshemmenden Aktivität residenter Zellen die urämische MS begünstigen.

Phosphat, FGF23, Klotho und urämische Mediasklerose

Wie einleitend erklärt, handelt es sich bei FGF23 um ein von Osteoblasten produziertes Hormon mit stark phosphaturischer Wirkung, für das in den vergangenen Jahren zahlreiche Studien eine Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität in nierengesunden und -kranken Patienten belegt haben. Inwieweit FGF23 direkt zur Entstehung der urämischen MS beiträgt oder sich die deutliche Verbindung von FGF23 zu negativen Outcomes auf einen anderen Mechanismus zurückführen lässt, unterliegt einer lebhaften Debatte [36]. In der Tat finden sich in der Literatur sowohl Studien, die eine direkte Assoziation zwischen FGF23 und vaskulärer Verkalkung suggerieren [64–66], als auch rezente Arbeiten, die dies widerlegen [37, 67]. Neben den in der Einleitung erwähnten klinischen Daten aus der CRIC-Kohorte lieferten Scialla et

al. auch experimentelle Daten, die einen direkten Einfluss von FGF23 auf vaskuläre Verkalkung unwahrscheinlich erscheinen lassen. So fand sich weder in murinen noch menschlichen vGMZ eine Expression von FGF23 selbst oder seines Korezeptors Klotho. Zudem war FGF23 unabhängig von Phosphatkonzentrationen nicht in der Lage, die Aufnahme von Phosphat in die vGMZ oder den Aufbau verkalkter extrazellulärer Matrix zu fördern [37].

Dahingehend konnte die Arbeitsgruppe von Miles Wolf 2011 zeigen, dass FGF23 über einen Klotho-unabhängigen Weg deutliche Effekte auf das Myokard im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie hat [68]. Eine Assoziation zwischen FGF23 und linksventrikulärer Hypertrophie fand sich auch in einer Querschnittuntersuchung von annähernd 900 Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, während sich kein Zusammenhang mit vaskulärer Verkalkung fand. Somit erscheint es möglich, dass FGF23 seinen Einfluss auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität über mehrere terminale Wegstrecken mediert.

Dem Korezeptor Klotho kommt bei der Analyse der Effekte von FGF23 auf vaskuläre Verkalkung eine bedeutende Rolle zu. FGF23 zeichnet sich durch eine relativ geringe Affinität für den FGF-Rezeptor aus, sodass seine FGF-Rezeptor-medierte Effekte weitgehend auf Klotho-exprimierende Gewebe beschränkt sind. Zudem wird Klotho auch in Blut, Urin und Liquor sezerniert, da membranöses Klotho durch Sekretasen abgespalten wird. Mit abnehmender GFR kommt es auch zu einem Rückgang der renalen Klotho-Expression, was dazu geführt hat, dass CKD auch als Zustand einer Klotho-Defizienz gesehen wird. Durch diese Klotho-Defizienz wurde eine vermeintliche FGF23-Resistenz in niereninsuffizienten Patienten erklärt [69]. Klotho-defiziente Mäuse zeigen, analog zu FGF23-defizienten Mäusen, einen deutlichen Phänotyp mit Progerie, Hyperphosphatämie und massiver ektopter, vaskulärer Verkalkung [70]. Außerdem schützte Überexpression von Klotho in niereninsuffizienten Mäusen vor einer weiteren Abnahme der GFR, ektopten Verkalkungen sowie typischen Störungen im Vitamin-D-Haushalt [71]. Dies führte zur Annahme direkter und indirekter protektiver Effekte von Klotho in Bezug auf ektope Verkalkungen [36]. Während die indirekten protektiven Effekte, wie erhöhte renale Phosphatausscheidung, und damit die Vermeidung der negativen Effekte einer Hyperphosphatämie weiterhin gut gesichert sind, lassen die oben angeführten Arbeiten von Scialla et al. einen direkten Effekt von FGF23 und Klotho auf die Gefäßmedia schwerer vorstellbar erscheinen [37]. Sehr rezente Daten werfen allerdings erneut die Frage auf, ob Phosphat einen direkten Einfluss auf die renale Klotho-Expression haben könnte. So zeigten Zhang et al., dass diätetische Phosphatrestriktion in niereninsuffizienten Mäusen wiederum dosisabhängig die FGF23-Spiegel senken, die Progression der renalen Grunderkrankung retardieren sowie eine höhere renale Klotho-Expression aufrecht erhalten konnte [72]. Dies deckt sich mit einer früheren Arbeit, welche einen ähnlichen Effekt von Phosphatrestriktion in Mäusen mit reduzierter Klotho-Expression dokumentieren konnte [73]. Limitierend an den beiden zitierten Arbeiten ist die Tatsache, dass es durch die Phosphatrestriktion zu einem klaren Abfall der FGF23-Spiegel kam. Somit bleibt es unklar, ob auch hier – wie vorher gezeigt [74] – FGF23 direkt die

renale Klotho-Expression unterdrückte oder die Effekte auf einen direkten, negativen Effekt von Phosphor auf Klotho zurückzuführen sind.

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Das Wissen um die negativen Effekte von Phosphor auf das arterielle Gefäßbett in nierengesunden und vor allem nierenkranken Patienten kann sich auf eine große Zahl fundierter klinischer und experimenteller Untersuchungen stützen. Die Effekte hoher Phosphatspiegel auf die arterielle Tunica media inkludieren eine Reihe proapoptotischer, kalzifizierungsfördernder Mechanismen, im Rahmen derer es zu Änderungen im Phänotyp residenter Zellen in den Gefäßwänden kommt. Die Summe dieser Veränderungen führt zu einer Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit, was eine Vielzahl negativer klinischer Endpunkte mit sich bringt, insbesondere jedoch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Derzeit ist es noch unklar, wie dieser pathophysiologische Prozess am zielbringendsten therapeutisch beeinflusst werden kann.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
- Hruska K, Mathew S, Lund R, et al. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: does phosphate qualify? *Kidney Int Suppl* 2011; (121): S9–S13.
- Covic A, Kothawala P, Bernal M, et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1506–23.
- Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489–95.
- Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic activation and baroreflex function during intradialytic hypertensive episodes. *PLoS ONE* 2012; 7: e36943.
- Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci* 2012; 123: 399–416.
- Nusair MB, Rajpurohit N, Alpert MA. Chronic inflammation and coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Cardiorenal Med* 2012; 2: 117–24.
- Munoz-Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1155–62.
- Himmelfarb J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22: 636–43.
- Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, et al. Vascular incompetence in dialysis patients – protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction. *Semin Dial* 2011; 24: 327–37.
- Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, et al. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardiopathy in patients with ESRD. *Kidney Int* 2005; 67: 2330–7.
- Mezzano D, Tagle R, Panes O, et al. Hemostatic disorder of uremia: the platelet defect, main determinant of the prolonged bleeding time, is correlated with indices of activation of coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1996; 76: 312–21.
- Fishbane S. Anemia and cardiovascular risk in the patient with kidney disease. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 401–10.
- London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731–40.
- Blacher J, Safar ME, Pannier B, et al. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 629–34.
- Guérin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987–92.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–18.
- Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2039–48.
- Farrow EG, White KE. Recent advances in renal phosphate handling. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 207–17.

20. Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009; 75: 882–9.
21. Evenepoel P, Wolf M. A balanced view of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83: 789–91.
22. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427–35.
23. 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.
24. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int* 2010; 78: 947–9.
25. Moe OW. Fibroblast growth factor 23: friend or foe in uremia? *J Clin Invest* 2012; 122: 2354–6.
26. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 83: 959–66.
27. Lau WL, Festing MH, Giachelli CM. Phosphate and vascular calcification: Emerging role of the sodium-dependent phosphate co-transporter Pit-1. *Thromb Haemost* 2010; 104: 464–70.
28. Isakova T, Wolf M. Partial answers from partial Klotho deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1599–601.
29. Olsson H, Lindberg K, Amin R, et al. Targeted deletion of Klotho in kidney distal tubule disrupts mineral metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1641–51.
30. Christov M, Waikar SS, Pereira RC, et al. Plasma FGF23 levels increase rapidly after acute kidney injury. *Kidney Int* 2013; 84: 776–85.
31. Kirsch AH, Smaczny N, Riegelbauer V, et al. Regulatory T cells improve nephrocalcinosis but not dystrophic cardiac calcinosis in DBA/2 mice. *Am J Pathol* 2013; 183: 382–90.
32. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78: 975–80.
33. Shalhoub V, Shatzon EM, Ward SC, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012; 122: 2543–53.
34. Craver L, Marco MP, Martínez I, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1–5 – achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1171–6.
35. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009; 75: 890–7.
36. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 826–34.
37. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013; 83: 1159–68.
38. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are under going dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
39. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.
40. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381–7.
41. Kendrick J, Ix JH, Targher G, et al. Relation of serum phosphorus to ankle brachial pressure index (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2010; 106: 564–8.
42. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 397–404.
43. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. 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: 607–17.
44. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al.; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627–33.
45. Chonchol M, Dale R, Schrier RW, et al. Serum phosphorus and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. *Am J Med* 2009; 122: 380–6.
46. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520–8.
47. Giachelli CM. Ectopic calcification: gathering hard facts about soft tissue mineralization. *Am J Pathol* 1999; 154: 671–5.
48. Wada T, McKee MD, Steitz S, et al. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res* 1999; 84: 166–78.
49. Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10–E17.
50. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 489–94.
51. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 528–36.
52. Voelkl J, Alesutan I, Leibrock CB, et al. Spironolactone ameliorates PTH-dependent vascular osteoinduction in klotho-hypomorphic mice. *J Clin Invest* 2013; 123: 812–22.
53. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006; 98: 905–12.
54. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72: 709–15.
55. Mansfield K, Rajpurohit R, Shapiro IM. Extracellular phosphate ions cause apoptosis of terminally differentiated epiphyseal chondrocytes. *J Cell Physiol* 1999; 179: 276–86.
56. Mansfield K, Pucci B, Adams CS, et al. Induction of apoptosis in skeletal tissues: phosphate-mediated chick chondrocyte apoptosis is calcium dependent. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 161–72.
57. Son B-K, Kozaki K, Iijima K, et al. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res* 2006; 98: 1024–31.
58. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000; 87: 1055–62.
59. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998; 97: 2307–15.
60. Byon CH, Sun Y, Chen J, et al. Runx2-up-regulated receptor activator of nuclear factor κ B ligand in calcifying smooth muscle cells promotes migration and osteoclastic differentiation of macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1387–96.
61. Kovacic JC, Randolph GJ. Vascular calcification: harder than it looks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1249–50.
62. Doherty TM, Uzui H, Fitzpatrick LA, et al. Rationale for the role of osteoclast-like cells in arterial calcification. *FASEB J* 2002; 16: 577–82.
63. Mozar A, Haren N, Chasseraud M, et al. High extracellular inorganic phosphate concentration inhibits RANK-RANKL signaling in osteoclast-like cells. *J Cell Physiol* 2008; 215: 47–54.
64. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2679–85.
65. Jean G, Bresson E, Terrat J-C, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 948–55.
66. Balci M, Kirkpantur A, Gulbay M, et al. Plasma fibroblast growth factor-23 levels are independently associated with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 425–32.
67. Tamei N, Ogawa T, Ishida H, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels and progression of aortic arch calcification in non-diabetic patients on chronic hemodialysis. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 217–23.
68. Faul C, Amaral AP, Oskoui B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121: 4393–408.
69. Stubbs JR, He N, Idiculla A, et al. Longitudinal evaluation of FGF23 changes and mineral metabolism abnormalities in a mouse model of chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 38–46.
70. 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.
71. Hu M-C, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124–36.
72. Zhang S, Gillihan R, He N, et al. Dietary phosphate restriction suppresses phosphaturia but does not prevent FGF23 elevation in a mouse model of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 84: 713–21.
73. Morishita K, Shirai A, Kubota M, et al. The progression of aging in klotho mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr* 2001; 131: 3182–8.
74. Marsell R, Krajisnik T, Göransson H, et al. Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor-23. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 827–33.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)