

cobacter pylori: how to move from mouse to man? *Microb Infect* 2003;5:749-56.

39. Rasmussen L, Christensen M, Chen M et al. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to sucralfate, ibuprofen, and artesunate. *Helicobacter* 2007;12:410.

40. Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM et al. Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:7610-5.

Fibroblast growth factor 23 – et fosfatregulerende hormon

Reservelæge Signe Sparre Beck-Nielsen, overlæge Susanne Møller Pedersen, professor Moustapha Kassem & professor Lars Melholt Rasmussen

RESUME

Fibroblast growth factor 23 (FGF23) er et nyligt identificeret fosfatonin. FGF23's fysiologiske hovedfunktion er at opretholde normalt serumfosfat og at virke som et D-vitaminmodregulatorisk hormon. Sygdomme, der er koblet til forhøjet serum FGF23, er hypofosfatæmisk rakitis, fibrøs dysplasi og tumorinduceret osteomalaci. Hyperfosfatæmisk familiær tumoral calcinosis er derimod associeret med forhøjet nedbrydning af FGF23. Måling af FGF23 er et differentialdiagnostisk redskab ved udredning af tilstande med længerevarende hypofosfatæmi.

Det har været kendt i årtier, at koncentrationen af en række af blodets vigtigste elektrolytter reguleres af hormoner. Calciumhomeostasens endokrinologiske styring blev klarlagt i starten af sidste århundrede og kulminerede med isolering af parathyreoideahormon (PTH) i midten af 1920'erne [1, 2]. Først for nyligt er man imidlertid blevet klar over, at også fosfathomeostasens synes at være under hormonel kontrol. Flere peptider (fosfatoniner) spiller en rolle, hvoraf det vigtigste er *fibroblast growth factor* 23 (FGF23), der blev identificeret i år 2000 [3]. Dette peptid stimulerer udskillelsen af fosfat i nyrerne og hæmmer dannelsen af den aktive form af D-vitamin. Ændringer i koncentrationen af FGF23 i blodet har vist sig at spille en væsentlig rolle ved sjældne sygdomme i fosfathomeostasens. En række omstændigheder i relation til fosfatmetabolismen kunne tyde på, at FGF23 muligvis også spiller en vigtig rolle ved mere almindelige tilstande, såsom osteoporose, åreforkalkning og aldring.

MATERIALE OG METODER

Litteraturgennemgangen er baseret på søgning i Pub-Med med anvendelse af søgestrengen: *FGF23 OR FGF-23 OR fibroblast growth factor 23*. Der benyttes

også litteratur, der er fundet ud fra referencelister blandt de angivne referencer.

FOSFAT

Fosfat er af vital betydning for en lang række metaboliske processer. Ekstracellulært spiller fosfationen en rolle både som buffer og som bestanddel i hydroxyapatit. Intracellulært har fosfat en vigtig rolle i energibalancen ved adenosintrifosfatdannelse samt for transport i metaboliske *pathways* gennem fosforylering af metaboliske substanser. Desuden er fosfat nødvendig for intracellulær signallering, idet fosforylering af en række signalproteiner spiller en afgørende rolle for disse molekylers aktivitet.

FYSIOLOGISKE FORHOLD

FGF23's molekylærbiologi

FGF23-genet koder for FGF23-proteinet, som består af 251 aminosyrer [3]. FGF23 er opbygget af et formodet signalpeptid (1-24 aminosyrer), der fraspaltes, en N-terminal region (25-179 aminosyrer), der i varierende grad er homolog til andre kendte FGF-proteiner, og en C-terminal region (190-251 aminosyrer), der er specifik for FGF23. Det N-terminale fragment indeholder det FGF-receptorbindende domæne, mens det C-terminale fragment synes at være nødvendigt for interaktionen med Klotho, der virker som kofaktor i interaktionen mellem FGF23 og FGF-receptoren (FGFR) [4].

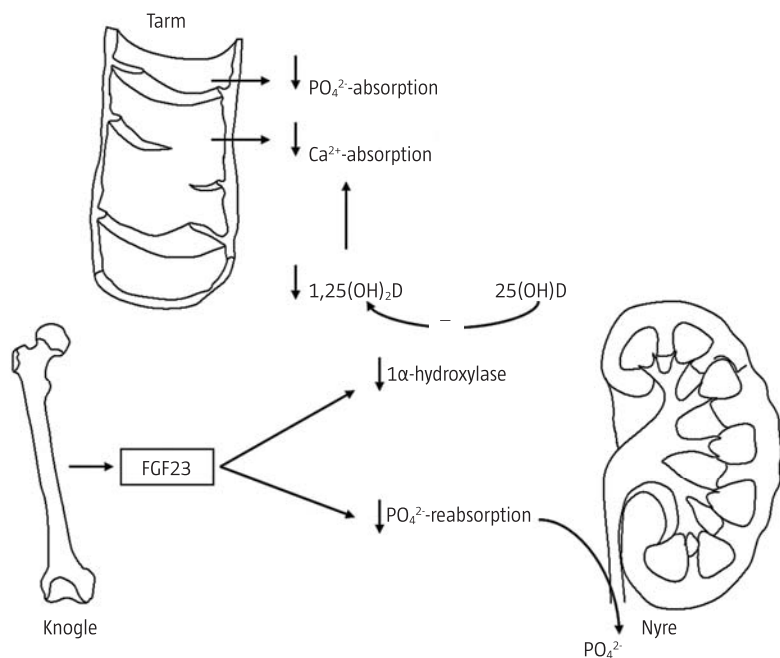
FGF23 spaltes proteolytisk af en furintypeproteinkonvertase mellem arginin179 og serin180 i et N-terminalt og et C-terminalt fragment. Den nøjagtige funktion af disse fragmenter er ikke klarlagt. Humane og dyreeksperimentelle studier har vist, at FGF23 hovedsageligt produceres i osteocytter i knogler, men også i mange andre væv som f.eks.

OVERSIGTSARTIKEL

H.C. Andersen
Børnehospital,
Afdeling for Biokemi,
Farmakologi og Genetik
og Endokrinologisk
Afdeling, Odense
Universitetshospital


FIGUR 1

Fibroblast growth factor 23's (FGF23) fysiologiske regulering af fosfathomøstasen. FGF23 produceres primært i knoglevæv. FGF23 hæmmer fosfatreabsorptionen i nyrenes samlerør og hæmmer syntesen af aktivt D-vitamin, hvorved nyrenes fosfatudskillelse øges og fosfat- (og calcium-) optagelsen fra tarmen nedsættes. Den samlede virkning af FGF23 bliver herved nedsat koncentration af P-fosfat.



nyre, lever, hjerte, knoglemarv, hjerne og thymus [5]. FGF23 i blodet stammer hovedsageligt fra knoglerne.

FGF23's funktion

FGF23 udøver sin biologiske funktion gennem aktivering af FGFR via en usædvanlig aktiveringsform, idet den FGF23-medierede receptoraktivering og celledisaggregation kun kan finde sted, hvis Klotho er til stede som kofaktor. Klotho er et transmembrant protein, der binder til FGFR med høj affinitet, og hermed øges affiniteten til FGF23. Klothos fysiologiske rolle er ikke klarlagt, men data indikerer, at Klotho konverterer FGFR1 (IIIc), en receptor for forskellige FGF'er, til en specifik FGF23-receptor, der kan aktiveres ved fysiologiske koncentrationer af FGF23, og at intracellulær signalering involverer binding af Klotho til det C-terminale fragment af FGF23 [4].

In vitro- og in vivo-studier har demonstreret, at de vævsspecifikke funktioner af FGF23 er betinget af tilstedeværelse af Klotho:FGFR-komplekser i vævene. Dette betyder, at nyrer, glandula parathyreoidea, plexus choroideus og muligvis hypofysen kan være målorganer for FGF23 [4, 6, 7]. Omvendt be-

tyder manglen på Klotho:FGFR-komplekser i f.eks. knogler, at knoglevæv formentlig ikke er mål for FGF23 [6].

FGF23's hovedfunktion er at opretholde normalt serumfosfat og at virke som et D-vitaminmodregulatorisk hormon. FGF23 udøver sin virkning ved at nedsætte aktiviteten af natrium/fosfat-kotransporter type IIa, hvorved tubuluscellerne fosfatreabsorption hæmmes. Endvidere hæmmer FGF23 transskriptionen af 1α -hydroxylase i nyrene, hvilket resulterer i nedsat dannelse af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [8] (Figur 1). Dette er i overensstemmelse med, at FGF23-knockoutmus udviser hyperfosfatæmi og øget produktion af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ i nyrene [9]. FGF23 koordinerer desuden nyrenes fosfatreabsorption med behovet for fosfat til knoglemineralisering [9].

In vivo- og in vitro-studier har vist, at FGF23 supprimerer både PTH-sekretionen og PTH-geneekspressionen ved en direkte effekt på glandula parathyreoidea hos rotter [10]. PTH-målinger på FGF23-transgene mus med forøget ekspression af FGF23, der udviser nedsat serum (S)-fosfat, S-calcium og S- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, har vist henholdsvis nedsat PTH [11] eller forhøjet PTH [12] i cirkulationen. I det sidstnævnte studie vanskeliggør den FGF23-medierede reduktion i $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -produktionen og den nedsatte S-calcium imidlertid fortolkningen af sammenhængen mellem FGF23 og sekundær hyperparathyroidisme (SHPT).

FGF23's funktion i hjernen er ukendt. Men det forhold, at FGF23 produceres i den ventrolaterale thalamuskerne [3], og at Klotho:FGFR-komplekser er til stede i plexus choroideus [7], gør det nærliggende at antage, at FGF23 også regulerer fosfatkoncentrationen i cerebrospinalvæsken, der har en signifikant lavere koncentration af fosfat end serum.

Regulering af FGF23

Studier af FGF23-gentransskriptionen har fastslået, at osteocytten er hovedsæde for FGF23-produktionen, og at både systemiske og lokale knoglederivede faktorer synes at regulere FGF23-niveauet i cirkulationen.

Vedrørende systemiske faktorer har in vivo-studier vist, at såvel indgift af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ som høj fosfatindtagelse øger FGF23-niveauet i rotter [13]. Hos mennesker viser et større studium signifikant øget FGF23 efter fem dage med høj fosfatindtagelse [14], mens to mindre studier viser uændret FGF23 efter henholdsvis otte timer og tre dage [15, 16]. Studier på osteoblastcellekulturer viser, at $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ – men ikke fosfat, calcium og PTH – har en direkte dosisafhængig effekt på FGF23-produktionen [17].

Mus med nedsat eller manglende Klothogenekspresion har forhøjet FGF23 [4]. Ligeledes har patienter med kronisk nyresygdom (CKD) svært nedsat Klothogenekspresion i nyrene [18] og forhøjet FGF23 [19]. Dette kunne indikere, at Klotho er involveret i reguleringen af FGF23.

De knoglederiverede faktorer, der regulerer FGF23-produktionen, omfatter fosfatregulerende endopeptidasehomolog, *X-linked* (PHEX) og de ekstracellulære matrixproteiner, dentinmatrixprotein 1 (DMP1) og matrixekstracellulær-fosfoglykoprotein (MEPE), der henholdsvis fremmer og hæmmer knoglemineralisering [9]. Inaktiverende mutationer i PHEX [9] og i DMP1 [20] øger FGF23-gentranskriptionen i osteocytter, men virkningsmekanismen er endnu ikke afklaret. Initiale studier har antydnet, at FGF23 var substrat for PHEX [21], hvilket dog ikke er eftervist i senere studier [22].

Nyere studier har vist, at PHEX hindrer proteolyse af *acidic, serine- and aspartic acid-rich motif* (ASARM)-peptidet på den C-terminale ende af MEPE. Frit ASARM inhiberer knoglemineralisering og menes at forårsage hypomineraliseringen, der karakteriserer X-bunden hypofosfatæmisk rakitis hos mennesket og i musemodellen, HYP-musen, der begge skyldes inaktiverende mutation i PHEX-genet.

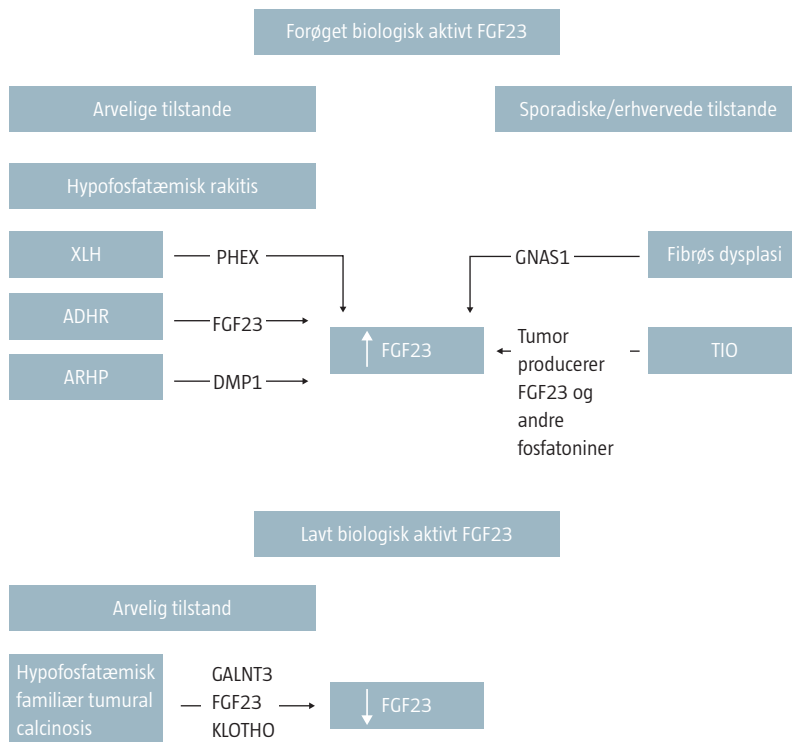
Nedsat aktivitet af PHEX øger MEPE og ASARM-peptidet, der begge stimulerer FGF23-produktionen [23]. Inhiberes proteolysen af MEPE-ASARM-peptidet hos HYP-musen, bedres knoglemineraliseringen trods persisterende hypofosfatæmi og forhøjet FGF23 [24]. Således er hypofosfatæmien ikke alene årsagen til hypomineraliseringen ved hypofosfatæmisk rakitis.

MÅLING AF FGF23

Der findes tre kommercielt tilgængelige *enzyme-linked immunosorbent assays* (ELISA) til bestemmelse af FGF23 i cirkulationen. To metoder, der måler intakt FGF23, fra henholdsvis Kainos Laboratorier (Tokyo, Japan) og Immutopics (San Clemente, USA), og en metode fra Immutopics, der måler både intakt og C-terminalt fragment af FGF23 (C-terminal FGF23). En sammenlignende undersøgelse af de tre metoders sensitivitet hos patienter med tumorinduceret osteomalaci (TIO) har vist, at Kainos intakte *assay* har den største sensitivitet efterfulgt af Immutopics C-terminale *assay* [25]. Dette indikerer, at Kainos *assay*, hvor intakt FGF23 måles, er bedst til at vurdere den biologiske effekt af FGF23. På Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital, har vi etableret måling af FGF23 og modtager gerne henvisning af patienter med persisterende hypofosfatæmi til udredning for TIO.

FIGUR 2

Tilstande forårsaget af primær ændring i biologisk aktivt FGF23.



Forkortelser: se boksen med forkortelser.

! FORKORTELSER

- 1,25(OH)2D = 1,25-dihydroxy-vitamin D
- ADHR = autosomal dominant hypofosfatæmisk rakitis
- ARHP = autosomal recessiv hypofosfatæmi
- ASARM = *acidic, serine- and aspartic acid-rich motif*
- C-terminal FGF23 = intakt og C-terminalt fragment af FGF23
- CKD = kronisk nyresygdom
- DMP1 = dentinmatrixprotein 1
- ELISA = *enzyme-linked immunosorbent assay*
- FD = fibrøs dysplasi
- FGF23 = fibroblast growth factor 23
- FGFR = FGF-receptor
- GALNT3 = *UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide N-acetyl-galactosaminyltransferase 3*
- GFR = glomerulær filtrationsrate
- GNAS1 = *guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1*
- MEPE = matrixekstracellulær fosfoglykoprotein
- PHEX = fosfatregulerende endopeptidasehomolog, *X-linked*
- pHPT = primær hyperparathyroidisme
- PMT-MCT = *phosphatoretic mesenchymal tumor, mixed connective tissue variant*
- PTH = parathyroideahormon
- sHPT = sekundær hyperparathyroidisme
- TIO = tumorinduceret osteomalaci
- XLH = X-bunden hypofosfatæmisk rakiti

PATOFYSIOLOGI

Primære ændringer i FGF23 (Figur 2)

Forøget biologisk aktivt FGF23 og hypofosfatæmi

Arvelige tilstande

Hypofosfatæmisk rakitis er en gruppe sygdomme med fælles biokemisk fænotype. Sygdommene karakteri-

seres af varierende grad af FGF23-forhøjelse. Det forhøjede niveau af FGF23 forårsager hypofosfatæmi og et uforholdsmæssigt lavt niveau af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, hypofosfatæmien taget i betragtning.

Den hyppigst forekommende arvelige form er *X-bunden hypofosfatæmisk rakitis* (XLH), der er forårsaget af inaktiverende mutation i PHEX-genet (Figur 3). Manglen på PHEX medfører øget transskription af FGF23 i osteocytter [9]. Blandt patienter med XLH er der fundet forhøjet C-terminal FGF23 (intakt og C-terminalt fragment af FGF23) hos 13 ud af 21 [26]. I et andet studie har man målt forhøjet intakt FGF23 i fem ud af seks patienter med XLH [27].

Autosomal dominant hypofosfatæmisk rakitis (ADHR) forårsages af mutation i FGF23-genet. Mutationen resulterer i et nedbrydningsresistent FGF23, der fortsat har biologisk virkning, men menes at have længere halveringstid end vildtype FGF23. Patienter med ADHR (n = 34) havde ikke højere intakt FGF23 eller C-terminal FGF23 sammenlignet med kontroller (n = 33). Studiet indikerede en sammenhæng imellem øget aktivitet i sygdommen og forhøjet FGF23 [28].

Ved *autosomal recessiv hypofosfatæmi* (ARHP) er der fundet mutation i DMP1-genet. Der foreligger sparsomme data for FGF23-målinger hos ARHP. I et studie beskrives klart forhøjet intakt FGF23 og C-terminal FGF23 hos to ARHP-patienter, mens to patienter havde henholdsvis let forhøjet og normal intakt FGF23 og normal C-terminal FGF23 [20].

Sporadiske/erhvervede tilstande

Fibros dysplasi (FD) er en mosaiksygdom, hvor nogle af kroppens celler har mutation i GNAS1-genet, og andre celler er raske. Sygdommen er karakteriseret af abnorm vækst af eller læsioner i en eller flere knogler. Knoglelæsionerne ved FD menes at producere FGF23, men uden overordnet regulering. Såfremt der samtidig optræder endokrinologiske forstyrrelser og café-au-lait-pletter, kaldes sygdommen McCune-Albright syndrom. C-terminal FGF23 er forhøjet, specielt i gruppen med udtalt renalt fosfattab. C-terminal FGF23 korrelerede med udbredelsen af FD-knoglelæsioner og med graden af hypofosfatæmi [29].

TIO er en meget sjældent forekommende erhvervet tilstand. Sygdommen skyldes en som oftest benign tumor, *Phosphaturic Mesenchymal Tumor*, *Mixed Connective Tissue Variant* (PMT-MCT), der producerer FGF23 samt andre fosfatoner, DMP1 og MEPE [30] (Figur 4). Meget høje værdier af intakt S-FGF23 (median 1.149 ± 541 pg/ml) var karakteristisk for TIO-patienter sammenlignet med XLH-patienter (median 155 ± 31 pg/ml) [31]. Ved succes-

FIGUR 3

Patient med ubehandlet X-bunden hypofosfatæmisk rakitis. 55-årig mand diagnosticeret med hypofosfatæmisk rakitis i toårsalderen, men aldrig medicinsk behandlet herfor. **A** Fænotypisk svær skeletal affektion med lav legemshøjde, genu varus, dysproportioneret med kort armspænd og benlængde i forhold til trunkuslængde. **B** Radiologisk ses udtalt vinkling af femur samt to store og en mindre Looser-Milkman-zone lokaliseret proksimalt, medialt, hvilket er karakteristisk for osteomalaci. **C + D** Svær dental affektion med tidligere/aktuel periapikal parodontitis i 88% af tilbageværende tænder. Biokemisk karakteristisk lav plasmafosfat $0,65$ mmol/l ($0,78$ - $1,58$ mmol/l), lav tubulær reabsorption af fosfat 72% (80 - 95%), nedsat tærskel for reabsorption af fosfat, $\text{TPO}_4/\text{GFR} = 0,47$ mmol/l ($0,8$ - $1,5$ mmol/l), forhøjet S-FGF23 82 pg/ml (10 - 50 pg/ml). Let forhøjet basisk fosfatase 116 U/l (35 - 105 U/l), normal S-Ca $2,43$ mmol/l ($2,15$ - $2,70$ mmol/l) og S-Ca-ion $1,22$ mmol/l ($1,19$ - $1,29$ mmol/l) og normal P-PTH $5,0$ pmol/l ($1,1$ - $6,9$ pmol/l). Normal S- $25(\text{OH})\text{D}$ $98,9$ nmol/l (50 - 178 nmol/l) og i forhold til hypofosfatæmien lav S- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 108 pmol/l (60 - 180 pmol/l). Forkortelser: se boksen med forkortelser.



fuld fjernelse af tumor normaliseres S-FGF23 i løbet af få timer [27].

Lavt biologisk aktivt FGF23 og hyperfosfatæmi

Arvelig tilstand

Hyperfosfatæmisk familiær tumoral calcinosis er en sjælden tilstand, der er karakteriseret af ektopiske forkalkninger i bløddele og omkring de store led. Hos patienterne findes mutation i henholdsvis GALNT3- eller FGF23-genet, endvidere er en patient med tumoral calcinosis netop fundet homozygot for en *missense*-mutation i Klothogenet [32]. Når GALNT3 er muteret, nedsættes evnen til at glykosylere FGF23, hvilket medfører forøget nedbrydning af FGF23 [9]. *Missense*-mutationer i FGF23-genet medfører hæmmet udskillelse af FGF23, og proteinet synes at blive ophobet i Golgiapparatet [9]. *Missense*-mutationen i Klothogenet svækker FGF23-proteinets binding til FGFR, hvorved FGF23's biologiske aktivitet kompromitteres. Hos tre patienter er FGF23-måling beskrevet. Biokemisk måltet forhøjet fosfat, lavt-normalt intakt FGF23 og forhøjet C-terminal FGF23, hvilket indikerer, at det biologisk inaktive C-terminale FGF23-fragment var forhøjet [33, 34].

Sekundære ændringer i FGF23

I de tidlige faser af CKD øges nyrernes fosfatudskillelse ved kompensatorisk øgning af PTH, men i de sene stadier svigter nyrernes evne til at udskille organismens fosfatoverskud. Hyperfosfatæmien stimulerer øgning af FGF23, hvilket medfører lavt niveau af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ og stimulation af PTH. I et studie af FGF23 i CKD fandt man let øgning af intakt S-FGF23 og normal S-fosfat hos patienter i CKD-stadium 1-3, men i stadium 4 og 5 (glomerulær filtrationsrate < 30 ml/min) var S-fosfat og intakt S-FGF23 signifikant forhøjet [19]. Man konkluderer, at S-FGF23 ikke er velegnet som markør for tidlig fosfatretention, men nærmere et tegn på at en tilstrækkelig øgning af den renale fosfatudskillelse ikke længere kan opnås ved isoleret PTH-stigning.

Hos patienter i hæmodialyse har et studie vist *baseline* S-FGF23 som den bedste prædiktive faktor for udvikling af refraktær sHPT [35]. I artiklen beskrives langvarig medicinsk behandling af refraktær sHPT at have ugunstig effekt på calcium- og fosfatbalancen, medførende forværring af prognosen. FGF23-analysen kunne således forudsige hos hvilke dialysepatienter, parathyreoidektomi ville være at foretrække frem for fortsat medicinsk behandling af sHPT. Hos patienter med primær hyperparathyroidisme (pHPT) er der vist forhøjet intakt S-FGF23, men kun i gruppen med nedsat nyrefunktion. Der var ingen forskel i intakt S-FGF23 hos patienter med

pHPT med normal nyrefunktion sammenlignet med raske kontroller [36].

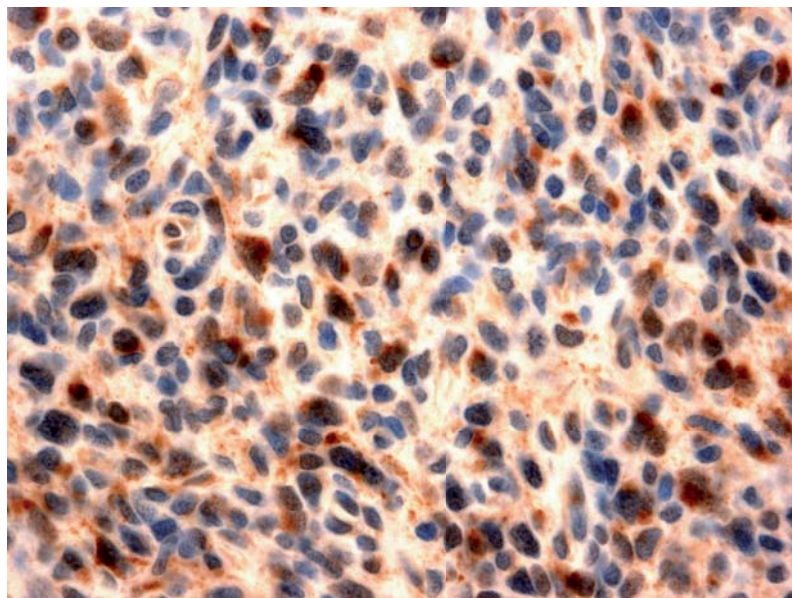
PERSPEKTIV

Måling af FGF23 er et differentialdiagnostisk redskab ved udredning af tilstande med længerevarende hypofosfatæmi. Patienter med TIO og XLH, såvel ubehandlede som behandlede, havde forhøjet intakt S-FGF23. Hos TIO-patienterne fandtes væsentlig højere FGF23-værdier end hos XLH-patienterne [31]. S-FGF23 over 300 pg/ml bør rejse mistanke om TIO. Patienter med hypofosfatæmi pga. D-vitaminmangel, Fanconis syndrom og Cushings syndrom havde normalt intakt S-FGF23 [31].

Ved TIO kan tumorlokaliseringen være vanskelig. Tumor er beskrevet lokaliseret ved venøs *sampling* med måling af FGF23 fra forskellige anatomiske loka-

FIGUR 4

Histologisk billede af væv fra FGF23-producerende tumor, PMT-MCT. Tidligere rask 19-årig kvinde debuterede med tiltagende smerter i bevægeapparatet. Pga. smerter var patienten kørestolsbruger. Radiologisk påvist flere frakturer svarende til ossis metatarsales samt Looser-Milkman-zoner i bækken og corpus femoris. Biokemisk lav P-fosfat 0,33 mmol/l (0,78-1,58 mmol/l), nedsat tærskel for reabsorption af fosfat, TPO_4/GFR 0,3 mmol/l (0,8-1,5 mmol/l), forhøjet basisk fosfatase 722 U/l (35-105 U/l), normal S-Ca-ion 1,21 mmol/l (1,19-1,29 mmol/l) og normal P-parathyreoideahormon 2,7 pmol/l (1,1-6,9 pmol/l). Lav S- $25(\text{OH})\text{D}$ 35 nmol/l (50-178 nmol/l) og umålelig lavt S- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ <15 pmol/l (60-180 pmol/l). Da der ikke forelå familiær disposition til hypofosfatæmisk raktitis, mistænkte tumorinduceret osteomalaci. MR-skanning af cerebrum påviste en tumor på 10×20 mm i fossa media, der viste sig somatostatinreceptorpositiv ved octreotidscintigrafi. Præoperativt var S-FGF23 stærkt forhøjet 3.831 pg/ml (10-50 pg/ml). Pga. tumors indvækst i nærliggende strukturer var total resektion ikke mulig. Den fjernede tumor var karrig og bestod af relativt små, ensartede, tenformede celler. Matrix viste knogledannende kapacitet. Ekspression af FGF23 (brun farve) ved immunhistokemisk farvning. Således foreneligt med PMT-MCT tumor. Operativ fjernelse af tumor medførte reduktion af S-FGF23 med ca. 70% til 1.146 pg/ml. Patienten har postoperativt fortsat behov for behandling med fosfattilskud og alphacalcidol. Forkortelser: se boksen med forkortelser.





FAKTABOKS

Fosfatonet *fibroblast growth factor 23* (FGF23) er fosfathomøostase overordnede styringshormon.

FGF23 dannes hovedsageligt i knoglevæv.

FGF23 stimulerer udskillelsen af fosfat i nyrerne og hæmmer dannelsen af den aktive form af vitamin D.

Intakt FGF23 målt på Kainos assay er bedst til vurdering af FGF23's biologiske effekt.

Sygdomme koblet til forhøjet FGF23 er hypofosfatæmisk raktitis, fibrøs dysplasi og tumorinduceret osteomalaci.

Hyperfosfatæmisk familær tumoral calcinosis er associeret med forhøjet nedbrydning af FGF23.

Måling af FGF23 er indiceret ved længerevarende hypofosfatæmi.

lisationer [37], og FGF23 kan endvidere anvendes som indikator for, hvorvidt tumor er fjernet in toto, idet S-FGF23 normaliseres få timer efter fjernelse af tumor [27].

Måling af FGF23 kan tænkes anvendt til monitorering af sygdomsaktivitet hos patienter med ADHR samt udbredelsen af knoglelæsioner ved FD [29]. Endvidere var *baseline*-S-FGF23 den bedste prædiktive faktor for udvikling af refraktær sHPT hos patienter i hæmodialyse og kunne således forudsige, hos hvilke dialysepatienter parathyreoidektomi ville være at foretrække frem for fortsat medicinsk behandling af sHPT [35].

Måling af FGF23 har stort forskningsmæssigt potentiale, idet udforskningen af den hormonregulerede fosfathomeostase hos såvel syge som raske indvider kun netop er begyndt.

KONKLUSION

FGF23 synes at være det væsentligste fosfatregulerende hormon. Måling af hormonet har foreløbig vist sin værdi ved differentialdiagnostik af en række sjældne tilstande med forstyrrelser i fosfatstofskiftet. FGF23 vil måske også vise sig at blive interessant ved en række mere hyppige sygdomme, hvor ændringer i fosfatomsætning spiller en rolle.

KORRESPONDANCE: Signe Sparre Beck-Nielsen, H.C. Andersen Børnehospital, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C. E-mail: sbeck-nielsen@dadlnet.dk
ANTAGET: 7. juni 2009

FØRST PÅ NETTET: 16. november 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSE: Professor, dr.med. Henrik Daa Schrøder, Patologisk Institut, Odense Universitetshospital, takkes for at stille histologisk billede til rådighed samt for histologisk bistand.

LITTERATUR

- Hanson A. An elementary chemical study of the parathyroid glands of cattle. *Milit Surg* 1923;52:280-4.
- Collip JP. Extraction of a parathyroid hormone which will prevent or control

- parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J Biol Chem* 1925;63:395-438.
- Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N. Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;277:494-8.
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006;444:770-4.
- Miramis M, Robinson BG, Mason RS et al. Bone as a source of FGF23: regulation by phosphate? *Bone* 2004;35:1192-9.
- 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.
- Li SA, Watanabe M, Yamada H et al. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct* 2004;29:91-9.
- Saito H, Kusano K, Kinoshita M et al. Human fibroblast growth factor-23 mutants suppress Na⁺-dependent phosphate co-transport activity and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ production. *J Biol Chem* 2003;278:2206-11.
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1637-47.
- Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest* 2007;117:4003-8.
- Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y et al. FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314:409-14.
- Bai X, Miao D, Li J et al. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology* 2004;145:5269-79.
- 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.
- Burnett SA, Gunawardene SC, Bringham FR et al. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J Bone Miner Res* 2006;21:1187-96.
- Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 2003;64:2272-9.
- Nishida Y, Taketani Y, Yamanaka-Okumura H et al. Acute effect of oral phosphate loading on serum fibroblast growth factor 23 levels in healthy men. *Kidney Int* 2006;70:2141-7.
- Liu S, Tang W, Zhou J et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1305-15.
- 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.
- Westerberg PA, Linde T, Wikstrom B et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3202-7.
- Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, et-Pages A et al. DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nat Genet* 2006;38:1248-50.
- Bowe AE, Finnegan R, Jan de Beur SM et al. FGF-23 inhibits renal tubular phosphate transport and is a PHEX substrate. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;284:977-81.
- Liu S, Guo R, Simpson LG et al. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem* 2003;278:37419-26.
- Liu S, Rowe PS, Vierthaler L et al. 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;192:261-7.
- Rowe PS, Matsumoto N, Jo OD et al. Correction of the mineralization defect in hyp mice treated with protease inhibitors CA074 and pepstatin. *Bone* 2006;39:773-86.
- Imel EA, Peacock M, Pitukcheewanont P et al. Sensitivity of fibroblast growth factor 23 measurements in tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2055-61.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T et al. Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656-63.
- Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M et al. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4957-60.
- Imel EA, Hui SL, Econs MJ. FGF23 concentrations vary with disease status in autosomal dominant hypophosphatemic rickets. *J Bone Miner Res* 2007;22:520-6.
- Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest* 2003;112:683-92.
- Shimada T, Mizutani S, Muto T et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6500-5.
- Endo I, Fukumoto S, Ozono K et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement. *Bone* 2008;42:1235-9.
- Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML et al. A homozygous missense mutation in hu-

- man KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007;7:318-9.
33. Araya K, Fukumoto S, Backenroth R et al. A novel mutation in fibroblast growth factor 23 gene as a cause of tumoral calcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5523-7.
34. Frishberg Y, Ito N, Rinat C et al. Hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome: a congenital disorder of O-glycosylation associated with augmented processing of fibroblast growth factor 23. *J Bone Miner Res* 2007;22:235-42.
35. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:1171-8.
36. Yamashita H, Yamashita T, Miyamoto M et al. Fibroblast growth factor (FGF)-23 in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004;151:55-60.
37. van BG, Ruinemens-Koerts J, Joosten F et al. Tumor producing fibroblast growth factor 23 localized by two-staged venous sampling. *Eur J Endocrinol* 2008;158:431-7.

Demens hos etniske minoriteter

Er det en overset problemstilling?

Neuropsykolog T. Rune Nielsen & professor Gunhild Waldemar

RESUME

Der findes et stigende antal ældre blandt etniske minoriteter i de fleste vestlige lande, men patienter fra etniske minoriteter er underrepræsenterede i demensudredning og pleje. Dette kan hænge sammen med den kulturelle opfattelse af demens samt manglende viden om de tilgængelige tilbud blandt etniske minoriteter. Samtidig er det være svært at foretage en fuldstændig klinisk undersøgelse af de etniske minoritetspatienter, som faktisk søger læge for demenssymptomer. Specielt er tolkningen af kognitive testresultater en vanskelig udfordring.

Der er et stigende antal ældre i vestlige lande, og den samme tendens gør sig gældende for disse landes etniske minoriteter. Demens i disse befolkningsgrupper bliver derfor et stadig mere aktuelt emne. Behovet for udredning, behandling og pleje af ældre fra etniske minoriteter eksisterer allerede, men vil blive langt større i fremtiden. Antallet af ikkevestlige indvandrere i Danmark på 60 år og derover er ca. 18.500. Ved fremskrivning, som er foretaget af Danmarks Statistik, kommer dette tal op på ca. 74.000 i år 2030 og ca. 115.000 i år 2050 [1]. I litteraturen benyttes mange forskellige definitioner af etnicitet, og der skelnes ikke altid konsekvent mellem etnicitet og race. Til denne artikels formål har vi valgt at definere etnisk minoritet bredt, som »personer med en anden kulturel baggrund end majoritetsbefolkningen«. Indvandringmønstret og de etniske minoriteters historie er meget forskellig i vestlige lande, hvorfor det kan være svært at lave direkte sammenligninger. I Danmark er det primært blandt de tyrkiske og pakistanske arbejdsmigranter, som kom til Danmark i 1960'erne og 1970'erne, samt blandt flygtninge/indvandrere fra det tidligere Jugoslavien, at man finder personer over 60 år.

Formålet med denne artikel er at beskrive problemstillinger i opsporing, udredning og pleje af ældre demente fra etniske minoriteter. Desuden analyseres årsager til forskellig forekomst af demens i forskellige etniske grupper. Endelig diskuteres faldgruber i anvendelsen af *Mini Mental State Examination* (MMSE) [2] i forhold til patienter med etnisk minoritetsbaggrund.

MATERIALE OG METODER

Der er søgt i PubMed (frem til august 2008) ud fra nøgleordene *ethnic minority*, *ethnicity*, *immigrant*, *race*, *cross-cultural* og *transcultural* kombineret med enten *dementia*, *Alzheimer's disease* eller *Mini Mental State Examination*. Der er desuden inkluderet relevante danske publikationer.

Artikler, som vedrørte etnicitet, MMSE, Alzheimers sygdom og/eller demens hos personer over 60 år, blev udvalgt. MMSE er det mest udbredte kognitive måleredskab inden for demensudredning, og artiklen er begrænset til kun at fokusere på denne. Artikler, der udelukkende fokuserede på neuropsykologisk testning, blev derfor ikke inkluderet. Der blev foretaget manuel gennemgang af referencelisterne i de fundne artikler. Der er søgt i Cochrane-databasen med enkeltordene *ethnicity* og *dementia*, men der blev ikke fundet relevante Cochrane-review.

BEHOV FOR DEMENSUDREDNING, STØTTE OG PLEJE I ETNISKE MINORITETSGRUPPER

Flere studier fra England, Frankrig og Danmark har fundet, at demente fra etniske minoriteter og deres familier ikke benytter sig af de tilgængelige tilbud i samme grad som resten af befolkningen. Deres behov synes derfor enten ikke være blevet opdaget, de har

OVERSIGTSARTIKEL

Rigshospitalet,
Neurologisk Klinik,
Nationalt Videnscenter
for Demens