GUSTAVO FERNANDES FERREIRA

**Avaliação do metabolismo mineral do doador de
rim em vida**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Elias David-Neto

**São Paulo
2014**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Gustavo Fernandes

Avaliação do metabolismo mineral do doador de rim em vida / Gustavo
Fernandes Ferreira. -- São Paulo, 2014.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São
Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientador: Elias David-Neto.

Descritores: 1.Transplante de rim 2.Doadores de tecidos 3.Nefrectomia
4.Minerais/metabolismo 5.Fatores de crescimento de fibroblastos 6.Hormônio
paratireóideo 7.Doadores vivos

USP/FM/DBD-075/14

À Clarissa, pelo amor e apoio irrestritos.
Aos meus pais Sebastião e Valéria, que me deram a oportunidade da vida.
À minha recém-chegada filha Marina, por me mostrar o que é a felicidade.

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes que participaram deste estudo.

Ao Professor Doutor Elias David Neto, pelo apoio, incentivo e orientação no desenvolvimento deste estudo e em minha formação.

À Professora Doutora Rosa Maria Affonso Moysés pelas oportunidades oferecidas e pelos ensinamentos.

À Doutora Giselle Guerra e ao Professor Doutor Myles Wolf pela contribuição científica neste estudo.

Á Eva Schiavenato pelo dedicação neste trabalho.

Aos membros do grupo de pesquisa Clínica, Fabiana Avena, Margarete Soares e Joana Cabrera por todo empenho e ajuda.

Aos médicos assintentes do serviço de transplante renal do Hospital das Clínicas de São Paulo, Doutores Flavio Jota, Maria Cristina, Sergio Azevedo, Margarida Galvão, David Machado, Francine Lemos, Carlucci Ventura e Lilian Palma.

Aos Doutores Professores Emil Sabbaga e Luiz Estevam Ianhez pelas oportunidades de aprendizado na arte do transplante.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1 INTRODUÇÃO	2
1.1 Redução da função renal, metabolismo ósseo e mineral, e mortalidade em não doadores	5
1.2 Fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23)	9
1.3 FGF23 e estudos clínicos	11
1.4 Revisão da Literatura	13
2 HIPÓTESE	18
3 OBJETIVOS	20
3.1 Objetivo primário	20
3.2 Objetivo secundário	20
4 PACIENTES E MÉTODOS	22
4.1 Pacientes/população	22
4.2 Comissão de ética/consentimento informado	22
4.3 Critérios de inclusão	23
4.4 Critérios de exclusão:	23
4.5 Parâmetros avaliados	24
4.6 Análise estatística	25
5 RESULTADOS	28
6 DISCUSSÃO	38
7 CONCLUSÕES	43
8 REFERÊNCIAS	45

LISTA DE ABREVIATURAS

1.25(OH) ₂ D	Calcitriol
ANOVA	Análise de Variância
Ca	Cálcio
CRIC	<i>Chronic Renal Insufficiency Cohort</i>
DMO-DRC	Distúrbios do Metabolismo Mineral e Ósseo da Doença Renal Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
FePO ⁴	Fração de Excreção de fósforo
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC	Índice de Massa Corporal
KDIGO	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
Na-P	Sódio-Fósforo
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
OPTN	<i>Organ Procurement and Transplantation Network</i>
P	Fósforo
PTH	Paratormônio
RBT	Registro Brasileiro de Transplantes
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
CRIC	<i>Chronic Renal Insufficiency Cohort</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Desenho do estudo.....	25
Figura 2 -	Evolução do número de pacientes no estudo.....	28
Figura 3 -	Variação absoluta da taxa de filtração - glomerular e dos níveis de Fósforo (P) e Cálcio (Ca) durante o período de estudo	32
Figura 4 -	Variação absoluta de Paratormônio (PTH) e FGF23 durante o período de estudo	33
Figura 5 -	Porcentagem de variação dos níveis séricos de FGF23 e Paratormônio (PTH) durante a evolução do estudo.	34
Figura 6 -	Correlação entre FGF23 e fósforo nos dias 14 e 360.	35
Figura 7 -	Correlação entre FGF23 e eTGF no dia 180.	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação de DRC em 2002 pelo National Kidney Foundation (NKF) e o Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (KDOQI)....	5
Tabela 2 -	Classificação de de DRC em 2013 National Kidney Foundation (NKF) e o Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (KDOQI)....	6
Tabela 3 -	Trabalhos de avaliação do metabolismo mineral encontrado na literatura até o momento.	15
Tabela 4 -	Resultados encontrados as alterações do metabolismo mineral em doadores de rim em vida.	16
Tabela 5 -	Dados demográficos, clínicos, cirúrgico e laboratoriais	29
Tabela 6 -	Parâmetros bioquímicos	31

RESUMO

Ferreira GF. *Avaliação do metabolismo mineral do doador de rim em vida* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução: Doador de rim em vida é uma importante fonte de órgão para os pacientes portadores de doença renal crônica (DRC). Os doadores experimentam uma redução abrupta da taxa de filtração glomerular (TFG) e adaptações ao metabolismo mineral demandam estudos nesta população. Nós avaliamos prospectivamente esta adaptação em doadores de rim em vida. **Métodos:** Entre janeiro de 2010 a agosto de 2011, no hospital das Clínicas de São Paulo e na Universidade de Miami, realizamos a avaliação prospectiva do metabolismo mineral e da função renal por 1 ano em 74 doadores de rim em vida. Medimos a taxa de filtração glomerular (TFG), fósforo (Pi), cálcio (Ca), paratohormônio (PTH), fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) e a fração de excreção do fósforo (FePO^4) no pré-operatório e nos dias 1, 2, 14, 180 e 360 do pós-operatório. **Resultados:** Observamos uma redução, aproximadamente, de 40% da TFG nos dois primeiros dias após a cirurgia. No décimo quarto dia após a nefrectomia, observamos o início da recuperação da TFG, chegando ao máximo da recuperação com 1 ano, quando se atingiu 68,6% da função renal se comparado com o dia anterior a doação ($75,3 \text{ ml/min/1,73m}^2$, $p < 0,001$). O cálcio sérico apresentou seu nadir no dia 1 ($7,99 \text{ mg/dL}$; $p < 0,01$) e o Pi sérico atingiu seu nadir no dia 2 ($2,61 \text{ mg/dL}$; $p < 0,01$). Já no dia 14, os valores de Ca e Pi retornaram aos valores basais tendo o fósforo evoluído novamente com valores inferiores ao basal no último dia de seguimento ($3,36 \text{ mg/dL}$; $p < 0,001$). FGF23 e PTH apresentaram elevação no D1 ($111,0 \pm 144,6$ percentil 25-75: 16-63 RU/ml & $64,9 \pm 30,3 \text{ pg/mL}$; $p < 0,01$). Os valores de FGF23 se mantiveram elevados até o final do estudo enquanto que o PTH retornou aos valores de base no segundo dia e, a partir de então, manteve sem diferença dos valores basais até o último dia de estudo. FePO^4 elevou de $11,4 \pm 5,2\%$ para $15,2 \pm 8,1\%$ entre o pré-operatório e D365 ($p < 0,01$). **Conclusão:** A nefrectomia para doação de rim em 74 pacientes saudáveis elevou os valores de FGF23 durante todo o estudo juntamente com a FePO^4 . O fósforo, cálcio e PTH séricos apresentaram queda nos seus valores na primeira semana após a nefrectomia, e, com duas semanas após a cirurgia, retornaram aos valores basais mantendo-se estáveis até o final do estudo.

Descritores: Transplante renal; Doador de órgão; Nefrectomia; Metabolismo mineral; Fator de crescimento de fibroblasto 23; Hormônio paratireoideo.

SUMMARY

Ferreira GF. *Evaluation of mineral metabolism in living kidney donor* [Thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, University of São Paulo, 2014.

Introduction: Living kidney donors (LKD) experience an abrupt decline in glomerular filtration rate (GFR). Mineral metabolism adaptations in early CKD are still debated and not well studied in LKDs. We prospectively studied acute and long term mineral metabolism adaptation of LKDs. **Materials and Methods:** We measured renal function and mineral metabolites longitudinally for 1 year (days (D) 1, 2, 14, 180, & 365 post-operatively) in 74 healthy individuals who underwent kidney live donation. **Results:** eGFR (MDRD) decreased to 59% of its baseline on day 2 and started to increase at day 3, to its maximum at day 360 (75.3 ± 15.6 ml/min/1.73m², $p < 0.01$) while FGF23 increased from 60.6 (25th-75th percentile 19-81 RU/mL) at baseline to 111.0 ± 144.6 ($p < 0.01$) on day 1 and keep higher than baseline throughout the study. PTH rose maximally on day 1 (64.9 ± 30.3 pg/ml) and returned to its base line on D2 and did not change after that. Total serum Calcium levels decreased from 9.40 ± 0.48 mg/dL to a nadir of 7.99 ± 0.51 mg/dL on day 1 ($p < 0.001$). Serum Phosphate levels reached their nadir on day 2 (2.61 ± 0.52 mg/dL; $p < 0.01$). At D14 total calcium and phosphate levels had returned to baseline, but phosphate levels returned down on D360 (3.36 ± 0.52 mg/dL; $p < 0.001$). Phosphate excretion fraction (FePO⁴) increased from base line ($11.4 \pm 5.2\%$) up to $15.2 \pm 8.1\%$ until D360 ($p < 0.001$). **Conclusions:** Abrupt reduction in eGFR induces physiological increases in FGF23 and PTH, and decreases in serum Ca and Pi in the first week. The changes in FGF23 and Pi urinary fractional excretion of Pi remain modestly yet significantly different from baseline throughout the first year after nephrectomy. While Ca, PTH and Pi serum levels are not significantly different from the baseline.

Descriptors: Kidney transplantation; Donor tissue; Nephrectomy; Mineral metabolism; Fibroblast growth factor 23; Parathyroid hormone.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A doação de rim em vida é, na atualidade, uma importante fonte do órgão no âmbito do transplante renal em todo o mundo. O Registro Brasileiro de Transplantes (RBT) publicou, em 2007, o levantamento dos 10 anos anteriores de atividade transplantadora renal no Brasil. O número de transplantes renais com doador vivo superou os de transplante com doador falecido, representando 53% dos transplantes renais realizados nos últimos 10 anos¹. Somente em 2012, 1.488 pessoas foram submetidas à nefrectomia para doação do órgão no Brasil². Nos Estados Unidos, dados da *Organ Procurement and Transplantation Network* (OPTN) mostram 5.619 doadores de rim em 2012. Isso é consequência da crescente demanda de pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) em todo o Brasil e no mundo³, associada ao excelente resultado de sobrevida tanto do enxerto quanto do paciente nos transplantes com doador vivo.⁴

Desde o primeiro transplante renal em 1954, as considerações éticas e médicas sobre o uso de doadores vivos se mantêm como área de grande interesse. Embora a ação generosa do doador leve a melhores resultados para o receptor a longo prazo, o autossacrifício daquele contraria um dos princípios em que a medicina se apoia: *primum non nocere* (primeiro não trazer dano). Assim, balancear entre os riscos do doador e os significativos benefícios clínicos do receptor continua sendo um desafio extraordinário no campo do transplante renal.

Com o sucesso do desenvolvimento de técnicas cirúrgicas no último século, a realização da nefrectomia para a doação de órgão tornou-se procedimento seguro.⁵ A

ocorrência de complicações maiores no curto prazo é rara. Com isto, o procedimento disseminou-se por todo o mundo, sendo utilizado na grande maioria dos países que realizam transplante renal com enorme segurança^{6,7}. No entanto, a avaliação de doadores de rim em vida em longo prazo é limitada. A maioria dos resultados obtidos são de avaliações retrospectivas de prontuários e com pesquisas baseadas nos dados oferecidos pelos próprios pacientes.⁸ A responsabilidade do procedimento recai no âmbito da comunidade médica em quantificar estes riscos da melhor forma possível e fazer esta informação disponível para aqueles que se dispõem a doar o rim em vida.

O impacto das nuances fisiológicas relacionadas à nefrectomia para doação permanece obscuro na literatura.⁹ A nefrectomia realizada em pacientes saudáveis oferece, logo após a cirurgia, uma função renal 35-40% inferior àquela anterior à doação.¹⁰⁻¹² Um mecanismo compensatório inicia-se logo após a nefrectomia, evitando que o paciente perca 50% da sua função renal. De fato, ocorre uma recuperação ao redor de 70% da função pré-doação logo nos primeiros meses após a nefrectomia. No entanto, este efeito compensatório é menos eficiente quanto mais idoso o paciente,^{13,14} pois está relacionada à reserva funcional renal.

Os estudos clínicos para avaliar as consequências de longo prazo relacionadas à doação do rim para o doador tem uma grande dificuldade para serem realizados. Estudos longitudinais com seguimentos superiores a 20 anos são muito difíceis de executar. Apenas alguns centros acadêmicos conseguem acompanhar sistematicamente os seus doadores em longo prazo. Portanto, poucos são os estudos prospectivos com segmentos prologados (> 10 anos),^{15,16} sendo, na grande maioria das vezes, séries de um único centro. As informações até hoje disponibilizadas são provenientes de dados retrospectivos e transversais. Existem, também, as limitações

metodológicas destes estudos, pois as definições dos parâmetros avaliados podem variar com o tempo, induzindo discrepâncias entre os resultados dos estudos. Outro grande problema é o elevado número de perda do seguimento dos pacientes.

No entanto, baseado nos trabalhos com as limitações anteriormente citadas, a nefrectomia parece não influenciar na mortalidade a longo prazo desta população.^{6,8,17}

Outra variável frequentemente pesquisada é a incidência de DRC dialítica na população de doadores de rim em vida, que também não é superior na população de doadores quando comparada à população geral, ou mesmo quando pareada com a população saudável¹⁸. No entanto, recentemente, um grupo de pesquisadores noruegueses trouxe à comunidade científica um estudo revelando aumento da prevalência de DRC terminal e mortalidade na população de doadores quando comparada com a população saudável.¹⁹ Contudo, este trabalho também possui todas as mesmas limitações anteriormente citadas do ponto de vista científico, com um agravante: o mesmo grupo publicou um ano antes um estudo com a mesma população e o mesmo grupo controle com resultados opostos ao atual²⁰. Como este trabalho, até o momento da redação desta tese, não se encontrava na sua versão impressa, devemos aguardar um editorial comentado estes novos achados, pois este é o primeiro trabalho com resultados neste sentido.

1.1 Redução da função renal, metabolismo ósseo e mineral, e mortalidade em não doadores

Em 2002, a *National Kidney Foundation* (NKF) e o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives* (KDOQI) definiu Doença Renal Crônica (DRC) e classificou sua severidade baseado na taxa de filtração glomerular (TFG) (Tabela 1). O objetivo foi desenvolver um sistema para identificar as fases iniciais da doença e estabelecer critérios de diagnóstico objetivos.^{21,22}

DRC foi definida como a presença, por mais de 3 meses, de lesão renal definida por alterações funcionais ou estruturais dos rins (com ou sem a diminuição da TFG) ou TFG menor que 60 ml/min/1,73m², independente da causa. No início de 2013, o novo KDIGO se tornou disponível com a nova classificação de DRC usando TFG, albuminúria e causa da DRC, agora com novas sub-divisões funcionais. Porém, TFG < 60 ml/min/1,73m² por mais de 3 meses continua ainda sendo classificada como estágio 3 da DRC (Tabela 2).

Tabela 1 - Classificação de DRC em 2002 pelo *National Kidney Foundation* (NKF) e o *Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives* (KDOQI).

Estágio DRC	Descrição	TFG
1	Lesão renal com TFG normal	≥90
2	Lesão Renal com leve disfunção renal	60-89
3	Moderada disfunção renal	30-59
4	Severa disfunção renal	15-29
5	Insuficiência renal	<15 ou diálise

FONTE: Adaptado de Levey AS da referência ²¹; DRC: Doença Renal Crônica; TFG: Taxa de filtração glomerular.

Tabela 2 - Classificação de de DRC em 2013 National Kidney Foundation (NKF) e o Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives (KDOQI).

Estágio DRC	TFG	Albuminúria	Relação P/C	Diagnóstico
1	≥90	A1: Normal	<10	Diabetes
2	60-89	Normal alto	10-29	Hipertensão
3	30-59	A2: Alto	30-299	Glomerulopatia
3 ^a	45-59	A3: Muito alto	300-1999	Outros
3 ^b	30-44	Nefrótico	≥2000	Transplante
4	15-29			Desconhecido
5	<15 ou diálise			

FONTE: Adaptado do KDIGO 2012 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*.

Em pacientes não doadores de rim, vários são os estudos observacionais demonstrando a associação entre redução da função renal e aumento da mortalidade total e cardiovascular.²³⁻²⁵ Meta-análises têm confirmado que redução da filtração glomerular em paciente que não foram submetidos à nefrectomia para a doação é um fator de risco independente para desfechos adversos.^{26,27}

Com o declínio da função renal, observam-se alterações séricas e teciduais de cálcio (Ca), fósforo (P), elevação dos níveis de paratormônio (PTH), do fator de crescimento dos fibroblastos 23 (FGF23) e diminuição dos níveis de 1,25-(OH) vitamina D (calcitriol).

Os distúrbios do metabolismo ósseo e mineral são frequentes em paciente com DRC, constituindo uma importante causa de mortalidade e morbidade. Estes distúrbios são conhecidos pela sigla DMO-DRC (distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da doença renal crônica) e compreendem as alterações laboratoriais anteriormente citadas.

A DRC leva à retenção de fósforo (P), que, por sua vez, diminui a concentração de cálcio (Ca) sérico com consequente elevação dos níveis de PTH. Este atua por meio do seu receptor, no tecido ósseo, aumentando a atividade dos osteoblastos e, indiretamente, dos osteoclastos, nos rins, inibindo a reabsorção renal de fósforo e estimulando a síntese de calcitriol. Essas ações têm a finalidade de aumentar os níveis de Ca e reduzir de P. A retenção de P eleva o FGF23 produzido principalmente por osteoblastos e osteócitos. O FGF23 liga-se ao seu receptor e, com auxílio do cofator proteína Klotho, inibe a reabsorção renal de fósforo, reduz a atividade de 1α -hidroxilase diminuindo os níveis de calcitriol, e, nas paratireoides, diminui a secreção de PTH. Este aumento de FGF23 ajuda na redução dos níveis séricos de P e também de calcitriol, o que pode resultar em hipocalcemia.²⁸ A perda da função renal isoladamente já leva à diminuição da produção de calcitriol, levando à menor absorção intestinal de cálcio e fósforo. Todos esses mecanismos adaptativos visam manter a homeostase do Ca e P.

Nos últimos anos, evidências apontam para uma associação entre DMO-DRC e mortalidade. Comparativamente a outros fatores de risco modificáveis na DRC, aqueles dependentes das alterações do metabolismo mineral e ósseo são mais frequentes que a anemia, por exemplo (17,5% contra 11,3%).²⁹ Essa associação entre alterações do metabolismo ósseo e mortalidade vem sendo observada nos diversos estágios de DRC³⁰ e, surpreendentemente, também em pacientes com função renal normal.³¹⁻³³

O PTH pode ser um fator de risco independente para mortalidade cardiovascular. Estudo com 958 pacientes, cuja TFG médio era de 62 ml/min/1,73m², seguidos por um período médio de 9,7 anos, apontou o PTH como

fator preditor de mortalidade por causas cardiovasculares, mesmo quando os níveis estavam dentro da faixa de referência.³¹

Estudos sugerem que o excesso de PTH produza efeitos deletérios sobre o miocárdio, induzindo hipertrofia do ventrículo esquerdo,³⁴ fibrose e calcificação vascular.³⁵ Os mecanismos implicados são: (1) ação do PTH no processo de remodelação vascular, estimulando a expressão de marcadores pró-escleróticos e pró-inflamatórios no endotélio, além do aumento da expressão do fator de crescimento derivado de endotélio vascular,³⁶ (2) a inibição da síntese de osteoprotegerina, um importante fator protetor na calcificação vascular,³⁷ (3) e no controle do óxido nítrico, o que poderia ter implicações nos fenômenos de vasodilatação.³⁸

Existe a possibilidade de o PTH contribuir para a progressão da DRC pela sua atuação nos podócitos e sobre a permeabilidade glomerular.³⁹ Existe ainda a associação entre os níveis de Ca e mortalidade. Acreditava-se que a calcificação vascular era um evento passivo, devido à precipitação do Ca e P. No entanto, sabe-se, atualmente, que este é um processo complexo regulado por vários fatores. Níveis de Ca elevados podem induzir a diferenciação das células do músculo liso dos vasos em células semelhantes aos osteoblastos, com capacidade de mineralização⁴⁰.

Em relação ao P, diversos estudos mostraram associação entre a carga de P e mortalidade de pacientes com DRC^{29,30} ou mesmo em paciente sem DRC, com níveis de P dentro dos valores de referência.^{32,33,41} Uma meta-análise, recentemente publicada, identificou 47 trabalhos científicos num total de 327.655 pacientes sendo que 8.990 apresentavam DRC estágio 3. O fósforo elevado apresentou associação com mortalidade neste perfil de pacientes.⁴² No entanto, a associação entre

hiperfosfatemia e mortalidade não é ponto pacífico na comunidade acadêmica. No final de 2013, Mehrotra *et al.* não conseguiram demonstrar esta associação no maior ensaio clínico em número de pacientes já avaliado.⁴³ Ainda mais recentemente, Chang *et al.* foram os primeiros a demonstrar relação entre ingesta nutricional de fósforo e mortalidade por todas as causas em pacientes saudáveis.⁴⁴

Os mecanismos pelos quais o P aumentaria a mortalidade desses pacientes não são totalmente esclarecidos. É possível que, da mesma forma que o Ca, o P possa promover a transformação fenotípica das células musculares lisas arteriais em células semelhantes a osteoblastos acelerando o processo de calcificação vascular da camada média das artérias.⁴⁵⁻⁴⁷ Assim, isoladamente ou em conjunto, níveis sanguíneos elevados de Ca e P acelerariam o processo de calcificação vascular.

1.2 Fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23)

Há, aproximadamente, 14 anos, descobriu-se um hormônio denominado FGF23 (fator de crescimento de fibroblastos 23), um membro da família dos fatores de crescimento de fibroblastos, cujas funções atualmente conhecidas envolvem o metabolismo do fósforo (P) e inibição da 1α hidroxilase, enzima responsável pela síntese de calcitriol⁴⁸. Tal descoberta possibilitou um novo entendimento sobre os mecanismos de controle do P. A identificação do FGF23 ocorreu em 2000⁴⁹ quando um grupo de pesquisadores japoneses estudando uma base de dados de DNA de embriões de camundongos descobriu um novo fator de crescimento de fibroblastos, expresso, predominantemente, no núcleo talâmico ventrolateral. Um ano mais tarde, esta proteína foi clonada e caracterizada como determinante na osteomalácia

induzida por tumor.⁵⁰ A partir de então, o FGF23 passou a ser estudado em várias doenças do metabolismo do fósforo.

O FGF23 é uma proteína de 32 KD composta por 251 aminoácidos dispostos em duas regiões: a região N-terminal e a C-terminal. O gene do FGF23 está localizado no cromossomo 12p13 e é filogeneticamente agrupado ao FGF-19 e 21.

Diversos tecidos expressam o FGF23, como tecido ósseo, vasos na medula óssea, núcleo talâmico ventrolateral, timo e linfonodos.⁵¹ A contribuição relativa desses tecidos na expressão do FGF23 não é conhecida, mas os altos níveis de expressão pelos osteócitos sugerem que o tecido ósseo é sua principal fonte.⁴⁸

Para que o FGF23 exerça seu efeito fosfatúrico e redução dos níveis de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, é necessário que se ligue a um dos quatro receptores da família de receptores dos FGF (FGFR).⁴⁸ Nessa ligação, atuam como cofatores os proteoglicanos heparan-sulfato e a proteína *Klotho*. A proteína *Klotho* é uma proteína de membrana tipo I que contém 1.014 aminoácidos e que se expressa, principalmente, nos túbulos proximais renais, glândula paratireoide, e no plexo coróide do cérebro.⁵² Após a ligação do *Klotho* com os FGFR, ocorre uma conversão desses receptores no sentido de aumentar a sua afinidade para a ligação com o FGF23, em detrimento da ligação com outros membros da família dos FGF. Portanto, a interação do *Klotho* com os FGFR (FGFR 1c, 3c, 4c) faz com que exista uma ação renotrópica do FGF23 para com estes receptores, principalmente expressos no tecido renal. O complexo FGF23/*Klotho*/FGFR leva à fosforilação da proteína quinase regulada por sinal extracelular (EKR) e à ativação do fator de resposta rápida ao crescimento 1 (Egr-1).⁵³ Esses fenômenos reduzem a expressão dos cotransportadores sódio-fósforo (Na-P), desencadeando fosfatúria. A ação do FGF23

não é bloqueada por antagonistas do receptor do PTH, sugerindo que a sua atuação ocorre de maneira independente do AMP cíclico.⁵⁴

Além de agir no rim, o FGF23 também inibe a produção de PTH pelas paratireoides, cujas células expressam FGFR e Klotho.^{55,56} Esta ação direta do FGF23 é antagônica ao efeito indireto causado pela supressão da 1 α hidroxilase. O resultado final sobre a concentração plasmática de PTH depende, portanto, do balanço entre estas duas ações aparentemente contrárias.

Níveis elevados de FGF23 já podem ser observados em estágios precoces da DRC (estágio 2-3), muito antes da hiperfosfatemia ser observada⁵⁷⁻⁵⁹ Com o aumento do nível de FGF23, existe um aumento da fração de excreção de Fósforo e a diminuição dos níveis de 1,25-OH-Vitamina D (1,25D3), com consequente diminuição da absorção do fósforo da dieta. Como resultado, existe uma diminuição progressiva dos níveis da 1,25D3 em paralelo com a elevação do FGF23 antes mesmo de qualquer evidência da diminuição de “massa renal”. Vale ressaltar que esta hipótese de que a elevação do FGF23 em fases precoce da DRC como método compensatório de manutenção da homeostase do fósforo ainda necessita de investigações mais precisas.

1.3 FGF23 e estudos clínicos

Diversos estudos demonstram correlação entre os níveis de FGF23 e creatinina, P e PTH séricos em paciente com DRC não dialítica.^{58,60,61} Os níveis deste hormônio aumentam conforme a função renal diminui. Mesmo em pacientes com TFG maior

do que 80 ml/min, níveis de FGF23 correlacionam-se negativamente com a $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e a reabsorção tubular de P.

Um estudo com 80 pacientes portadores de DRC não dialítica demonstrou que o FGF23 e o PTH correlacionavam-se inversamente com a TFG, tendo o FGF23 elevado precocemente, independentemente dos níveis de P, da fração de excreção de P e da deficiência de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Além disso, o FGF23 foi um forte preditor da redução dos níveis de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. A conclusão do estudo foi de que o aumento do FGF23 pode contribuir para manter os níveis de P dentro da normalidade mesmo em fases avançadas da DRC, levando, contudo, à piora da deficiência de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, fenômeno que pode ser o evento central na patogênese do hipertaratiroidismo secundário.⁵⁷

Hiperfosfatemia e deficiência de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ são marcadores independentes de mortalidade em pacientes em hemodiálise.^{29,62} Mesmo atenuando a hiperfosfatemia, o FGF23 parecia ser apenas um fator protetor compensatório na DRC. No entanto, um estudo prospectivo com 400 pacientes incidentes em hemodiálise testou a hipótese de que níveis elevados de FGF23 poderiam ser um preditor de mortalidade no primeiro ano de hemodiálise. O racional desta pesquisa foi de que o FGF23 poderia representar um marcador de exposição ao fósforo ao longo do tempo, superior à medida isolada de fósforo, semelhante à Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) para a exposição de glicose em diabéticos. O estudo concluiu que nível elevado de FGF23 está diretamente associado com o risco de morte, independente das comorbidades associadas, sendo superior à hiperfosfatemia. Ainda conseguiu demonstrar uma relação nível dependente, ou seja, pacientes que se

apresentavam no quarto quartil do nível de FGF23 apresentam um risco de morte próximo de 600% superior aos pacientes do primeiro quartil.⁶³

Níveis séricos de fósforo e cálcio são importantes determinantes na calcificação vascular, com a deposição destes minerais nas paredes dos vasos sanguíneos. Vários são os estudos recentes tentando avaliar o FGF23 na fisiopatologia da calcificação vascular,⁶⁴⁻⁶⁶ no entanto, esta associação ainda não está bem estabelecida. Recentemente, um grupo de investigadores de 7 centros distintos denominados CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort*) não conseguiu encontrar uma correlação entre FGF23 e calcificação coronariana em 1.501 pacientes portadores de DRC não dialítica.⁶⁷

Alguns trabalhos demonstraram a associação entre níveis elevados de FGF23, e aumento da massa ventricular e sobrecarga ventricular esquerda em pacientes em hemodiálise, pré-diálise e sem doença renal crônica.⁶⁸⁻⁷⁰

O mesmo grupo do CRIC *Study*, publicou recentemente um estudo com 3.860 paciente portadores de DRC entre os estágio 2-4, tendo o FGF23 como fator independente relacionado a eventos cardiovasculares (Infarto do Miocárdio, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica) e, principalmente, à hospitalização por descompensação de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).⁷¹

1.4 Metabolismo ósseo em doadores de rim

Para que a doação renal em vida continue sendo consagrada como um procedimento inócuo ao doador em longo prazo, torna-se necessário documentar que

os novos mecanismos fisiológicos descobertos mantem-se funcionando adequadamente após a doação. Este raciocínio aplica-se também ao FGF23.

Em um intervalo de três décadas, observamos um número pequeno na literatura de estudos com esta preocupação.

O primeiro estudo, publicado em 1988, com 17 pacientes, foi um estudo prospectivo. Contudo, nesta época, grande parte do conhecimento atual sobre o metabolismo ósseo não era conhecido⁷². Um ano após, Gonzalez *et al.*, publicam um estudo retrospectivo com 25 pacientes que apresenta várias deficiências para se obter qualquer conclusão.⁷³ A década de 90 passou sem qualquer publicação neste sentido. Somente em 2004, Gossmann *et al.* publicam um estudo retrospectivo com 135 pacientes, revelando, após 11 anos de doação, aumento do PTH e diminuição da 1,25-(OH) vitamina D.⁷⁴

Dois anos depois, Seyahi *et al.* avaliam a associação entre doadores de rim e calcificação coronariana, não encontrando um aumento dos níveis de calcificação em doadores. Os autores, neste estudo de caso- controle com 101 doadores, demonstram que estes apresentavam níveis séricos de cálcio e fósforo inferiores quando comparados com controles saudáveis voluntários. No entanto, o PTH sérico foi semelhante ao grupo controle, 5 anos após a nefrectomia.

Em 2010, o primeiro estudo que avalia o FGF23 em doadores de rim. Este é um estudo prospectivo com apenas 9 pacientes e tempo de seguimento de apenas 6 meses. Neste grupo de pacientes, o FGF eleva-se com 1 semana e retorna ao valores basais com 6 meses.⁷⁵

Em 2011, é publicado o maior estudo em número de doadores (198), em caso controle, com 98 voluntários saudáveis e com tempo médio de avaliação pós-

nefrectomia de 5 anos aproximadamente. Os autores descrevem que, quando comparado com o grupo controle, os doadores apresentavam níveis de PTH, FGF23 e FePO⁴ mais elevados. E, ainda, níveis de P e calcitriol inferiores.⁷⁶

Recentemente, em 2014, um grupo suíço publica estudo com apenas 27 doadores, avaliados de forma prospectiva por um ano, que surpreendentemente apresentaram redução nos níveis de FGF23 nos primeiros 3 dias consecutivos após a nefrectomia. Neste caso, os autores não conseguiram propor um mecanismo convincente para seus achados.⁷⁷

Em resumo, estes estudos apresentam-se com metodologias distintas, número de pacientes que variam de 9 a 198, com tempo de avaliação ou seguimento após a nefrectomia também variável (6 meses a 11 anos). As tabelas 1 e 2 expressam claramente não somente as limitações metodológicas dos estudos quando ainda demonstram a indefinição quanto aos resultados obtidos até o momento.

Fica, assim, evidente a necessidade da comunidade científica explorar melhor a evolução do metabolismo mineral na população de doadores de rim em vida.

Tabela 3 - Trabalhos de avaliação do metabolismo mineral encontrado na literatura até o momento.

	Tipo de estudo	N	Tempo (anos)	Perda de seguimento (%)
Friedlander <i>et al.</i>, 1988	Prospectivo	17	3	19
Gonzales <i>et al.</i>, 1989	Retrospectivo	25	X	x
Gossmann <i>et al.</i>, 2005	Retrospectivo	135	11	7
Seyahi <i>et al.</i>, 2007	Caso-controle	101	5,1	x
Westerberg <i>et al.</i>, 2010	Prospectivo	9	0,5	0
Young <i>et al.</i>, 2011	Caso-controle	198	5,3	x
Ponte <i>et al.</i>, 2014	Prospectivo	27	1	11

Legenda: X não referido

Tabela 4 - Resultados encontrados as alterações do metabolismo mineral em doadores de rim em vida.

	Ca	P	1,25Vit D	PTH	FGF23
Friedlander <i>et al.</i>, 1988	—	↓	—	↑	x
Gonzales <i>et al.</i>, 1989	—	—	x	x	x
Gossmann <i>et al.</i>, 2005	x	x	↓	↑	x
Seyahi <i>et al.</i>, 2007	↓	↓	x	—	x
Westerberg <i>et al.</i>, 2010	—	—	↓	—	—
Young <i>et al.</i>, 2011	—	↓	↓	↑	↑
Ponte <i>et al.</i>, 2014	—	↓	↓	↑	—

Legenda: — sem alteração; ↓diminuição; ↑ elevação; X não referido.

2 HIPÓTESE

2 HIPÓTESE

A hipótese deste estudo é de que, em decorrência da queda súbita da TFG, os valores de FGF 23 (*Fibroblast Growth Factor -23*) se elevem logo após a doação. Ainda podemos esperar que seus valores se reduzam durante o primeiro ano de avaliação. Pode ser, no entanto, que os níveis de FGF 23 jamais retornem ao valor normal em vista da redução da TFG.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Avaliar o comportamento dos parâmetros do metabolismo mineral nos doadores de rim em vida.

3.1 Objetivo Primário

- O comportamento dos níveis plasmáticos de FGF23 em pacientes submetidos à doação de rim em vida, antes e após a nefrectomia.

3.2 Objetivo Secundário

- O perfil de cálcio, fósforo, PTH e da TGF em pacientes submetidos à doação de rim em vida, antes e após a nefrectomia.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Pacientes/população

Este é um trabalho colaborativo entre a Universidade de São Paulo e a Universidade de Miami. Pacientes submetidos à nefrectomia para a doação do órgão no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e no *Hospital Jackson Memorial* entre janeiro de 2010 a junho de 2011.

4.2 Comissão de ética/consentimento informado

Todos os pacientes elegíveis para o estudo foram recrutados por meio de entrevista e leitura do termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), que explicou a motivação do estudo e potenciais riscos ao paciente, assegurando a este a liberdade de, em qualquer momento, se retirar do estudo sem prejuízo para o seu tratamento. A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas FMUSP em junho de 2010 sob o Protocolo de número 0267/10. Os pacientes submetidos à nefrectomia no *Hospital Jackson Memorial* assinaram o termo de consentimento informado aprovado pela própria instituição.

4.3 Critérios de inclusão

- Pacientes candidatos à doação de rim em vida;
- Idade entre 18 e 70 anos;
- Compatibilidade ABO;
- Doadores de até 4º grau de parentes, cônjuges ou com autorização judicial conforme orientação da legislação vigente;
- Disposto e apto a participar do estudo.

4.4 Critérios de exclusão

- Índice de Massa Corpórea (IMC) maior que 35 Kg/m²;
- Diabéticos;
- Hipertensos não controlados (PA > 140/80 mm/hg) ou que fazem uso de mais de uma droga para controle adequado;
- Hipertensos com lesão de órgão-alvo;
- eGFR inferior a 60ml/min;
- Microalbuminúria maior que 30 mg/dia;
- Presença de hematúria associada à patologia renal;
- Usuários de drogas ilícitas endovenosas;
- Sexo feminino com planejamento de engravidar nos próximos 4 anos após a cirurgia;
- Uso de suplementos de cálcio ou vitamina D;

- Pacientes que não concordarem em assinar o termo de consentimento informado.

4.5 Parâmetros avaliados

- 1- Características clínicas: idade, sexo, raça, medida de peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), medida dos níveis pressóricos;
- 2- Avaliação laboratorial: Creatinina (Dosagem por método Colorimétrico automatizado), PTH (Immutopics, San Clemente, CA), Cálcio total (colorimétrico automatizado), fósforo (enzimático colorimétrico automatizado), FGF 23 (Dosagem por meio do método ELISA, ensaio de FGF23, Kainos – Japão) e fração de excreção de Fósforo ($\text{FePO}^4 = (\text{Fósforo urinário} \times \text{Creatinina sérica} \times 100) / (\text{Fósforo plasmático} \times \text{Creatinina urinária})$).

Os parâmetros avaliados foram coletados nos dias:

-1, 1, 2, 14, 180 e 365 relacionados à nefrectomia. Excetuando a fração de excreção de Fósforo que não foi avaliada nos dias 1 e 2 (Figura 1).

Figura 1 - Desenho do Estudo.

FE fósforo: Fração de excreção de fósforo

4.6 Análise estatística

Uma vez que não existiam dados sobre o FGF23 após queda súbita da TFG, não foi possível estimar o tamanho da amostra. Assim, e de acordo com ambos centros, decidiu-se por convocar todos os doadores durante um período de tempo.

Características clínicas são apresentadas como média e desvio-padrão ou mediana e intervalo interquartil quando necessário. Variáveis categóricas estão expressas em números e percentagens. Para verificarmos se as variabilidades entre os momentos de evolução do estudo eram diferentes, usamos o *teste de Bartlett*. A Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas com um Mixed Model foi usada para verificar se as evoluções foram significativamente diferentes nos diferentes momentos de avaliação do estudo (dia 1, 2, 14, 180 e 360). A comparação múltipla pelo método de Tukey foi utilizada para avaliar se houve diferença entre cada momento.

Para analisar a variável FGF23 esta foi transformada pelo logaritmo neperiano (ln). Destacamos que esse tipo de transformação é feita quando os dados não são muito normais e a quantidade de dados é pequena para o teste de ANOVA. Como o

teste ANOVA é para a comparação de médias, tem-se pelo Teorema Central do Limite que ela terá distribuição Normal desde que a quantidade de dados seja suficiente.

Usamos a correlação linear de Pearson para testar a associação entre as alterações de FGF23, PTH, Ca, P e FePO^4 . As correlações são expressas utilizando o coeficiente de correlação r .

Assumimos um valor de significância de 0,05; o qual equivale a uma confiança de 95%.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

A Figura 1 mostra o fluxograma do estudo. Entre o período de janeiro de 2010 a junho de 2011, foram recrutados 78 pacientes que preenchiam os critérios de inclusão. Destes, 3 não foram submetidos à nefrectomia por questões clínicas do receptor e 1 retirou o TCLE uma semana após a realização da nefrectomia (Figura 1). Foram analisados os resultados de 74 pacientes até o dia 14, 70 pacientes até o dia 180 e 64 pacientes até o dia 360.

Figura 2 - Evolução do número de pacientes no estudo.

A tabela 5 mostra vários parâmetros dos doadores renais no tempo basal.

A idade média do grupo foi de 40 ± 11 anos; sendo a grande maioria de mulheres (73%). Também se observou predominância da cor branca entre os pacientes (76%). O Índice de Massa Corpórea (IMC) médio foi de $23,4 \pm 3,6$ Kg/m².

Quase a metade dos pacientes (48,7%) apresentavam IMC entre 25 e 29,9 Kg/m² (sobrepeso) e 16,2% deles eram obesos (IMC entre 30-34,9 Kg/m²). O tipo de nefrectomia mais frequentemente realizado foi a laparoscópica (68,9%), sendo o rim esquerdo o doador em 58,1% das vezes. Todos os pacientes receberam alta hospitalar até o terceiro dia do pós-operatório sem apresentar qualquer complicação cirúrgica (Tabela 3).

Tabela 5 – Dados demográficos, clínicos, cirúrgico e laboratoriais pré doação.

	Doadores	Referência
Idade	40,2±11	
Idade 18-40	51,3%	
Idade 40-60	47,1%	
Idade>60	1,6%	
Feminino	73%	
Branco	76%	
Negro	24%	
Hispanico*	73%	
Índice de Massa Corporal (IMC) (Kg/m ²)	23,4±3,6	18-25
Normal IMC<25,0 Kg/m ²	35,1%	
Sobrepeso IMC 25,0-29,9 Kg/m ²	48,7%	
Obeso IMC 30-34,9Kg/m ²	16,2%	
Dados da Cirurgia		
Laparoscópica	68,9%	
Rim Esquerdo	58,1%	
Função Renal		
eTFG média- (MDRD) (mL/min/1,73 m ²)	109,5±21,3	
eTFG-(MDRD) entre 60-80ml/min/1,73m ²	4%	
Creatinina (mg/dL)	0,81±0,14	0,8-1,2/0,6-1,0
Metabolismo Mineral		
Cálcio Total (mg/dL)	9,4±0,5	8,6-10,2
Fósforo (mg/dL)	3,70±0,5	2,7-4,5
Paratormônio (pg/ml)	44,4±14,7	16-87
Fração de excreção de fósforo (%)	11,4±5,2	5-18%
FGF-23 (RU/ml)	60,6±64	
(percentil 25-75)	19-81	

DP- Desvio-Padrão; IMC Índice de Massa Corpórea; eTFG- Taxa de Filtração Glomerular estimada ; MDRD- *Modification of Diet in Renal Disease*.

* Todos os brasileiros foram considerados hispânicos

Dentre os parâmetros laboratoriais analisados no dia anterior à nefrectomia, todos estavam dentro da faixa da normalidade com exceção da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) medida pela fórmula MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) em que apenas 3 (4%) pacientes apresentava-se entre 60-80 ml/min/1,73m².

Na tabela 6 e Figura 3, mostram a evolução dos parâmetros laboratoriais durante o estudo. A função renal dos pacientes apresentou uma redução de 43,8% no D2 (109,5±21,3 para 65,7±13,1 ml/min/1,73m², $p<0,001$) com início da recuperação no D14 (71,5±14,9 ml/min/1,73m², $p<0,001$) que não diferiu dos valores obtidos nos dias 180 (74,5 ± 15,7 ml/min) e 360 (75,3±15,6 ml/min/1,73m²). Estes valores representam 69% da TFG inicial e são significativamente mais baixos que os anteriores à nefrectomia ($p<0.001$) (Figura 3). Seis pacientes (9,4%) apresentavam TFG inferior a 60 ml/min/1,73m².

Imediatamente após à nefrectomia, ocorreu queda no cálcio total e fósforo sérico (somente nos dois primeiros momentos do estudo). Estas quedas ocorreram simultaneamente a elevações dos níveis de FGF23 e PTH. Já com 14 dias os níveis séricos de cálcio total e fósforo retornaram a seus valores basais, o mesmo ocorrendo com os níveis de PTH. Apenas 2 pacientes (3,1%) apresentam valores de PTH superiores aos de referência (18-89 pg/ml) no final do estudo.

O nível médio de fósforo ao final do estudo encontrou-se estatisticamente menor que o nível basal. A FE fósforo medida a partir do dia 14 elevou-se em cerca de 31% e assim permaneceu até o final do primeiro ano.

Os valores de FGF23 quando transformados em logaritmo neperiano, apresentaram elevação já no primeiro dia pós nefrectomia e continuaram elevados nos dias 14 e 180 (3,96±0,96; $p<0,04$ e 3,91±0,89; $p<0,01$ respectivamente). No dia

360 os valores de FGF23 ainda permanecem pouco elevados do que os valores basais, embora sem atingir diferença estatística ($0,93 \pm 0,76$; $p=0,057$).

Tabela 6 - Parâmetros Bioquímicos

	-1 dia	1 dia	2 Dias	14 dias	6 meses	1 ano	ANOVA
eTFG (ml/min/1,73m ²)	109,5±21,3	67,9±16,3***	65,7±13,1***	71,5±14,9***	74,6±15,7***	75,3±15,6***	<0,001
Creatinina (mg/dL)	0,81±0,14	1,24±0,24***	1,27±0,67***	1,18±0,22***	1,14±0,22***	1,13±0,22***	<0,001
Cálcio (mg/dL)	9,4±0,48	7,9±0,51***	8,3±0,4***	9,4±0,4	9,4±0,5	9,3±0,4	<0,001
Fósforo (mg/dL)	3,70±0,5	3,37±0,6***	2,61±0,5***	3,71±0,5	3,50±0,6	3,36±0,5***	<0,001
Paratormônio (pg/ml)	44,4±14,7	64,9±30,3***	50,0±21,0	39,9±15,3	49,5±20,6	52,4±22,2	<0,001
ln FGF23	3,72±0,88	3,94±1,28*	3,53±1,26	3,96±0,96*	3,91±0,89**	3,93±0,76	<0,001
FE Fósforo (%)	11,4±5,2	NA	NA	14,7±4*	17,8±9,1***	15,2±8,1**	<0,001

eTFG, Taxa de Filtração Glomerular estimada; ln FGF23, Logarítimo neperiano FGF23; Fração de Excreção de Fósforo [fósforo urinário (24 horas) X creatinina sérica x 100 / fósforo sérico x creatinina urinária (24 horas)]; NA; não aferido

*P<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 comparado com dia 0

Figura 3 – Variação absoluta da Taxa de Filtração Glomerular e dos níveis de Fósforo (P) e Cálcio (Ca) durante o período de estudo; * $p < 0,05$

Figura 4 – Variação absoluta de Paratormônio (PTH), ln FGF23 e FE fósforo durante o período de estudo. * $p < 0,05$ ** $p = 0,05$

Quando observamos a porcentagem de variação dos níveis séricos de PTH e FGF23 entre os tempos, observamos a maior variação positiva no primeiro dia pós-nefrectomia e a maior variação negativa no segundo dia pós-nefrectomia para ambas variáveis (Figura 5).

O FGF23 se correlacionou positivamente com o fósforo nos dias 14 ($r=0,35$; $p<0,01$) e 360 ($r=0,26$; $p<0,05$) e negativamente com eTGF no dia 180 ($r=0,34$; $p<0,01$). Não encontramos correlação com os outros marcadores estudados a partir do 14 dia. (Figura 6 e 7).

Figura 5 - Porcentagem de variação dos níveis séricos de FGF23 e Paratormônio (PTH) durante a evolução do estudo.

Tempo 1: Variação entre D-1 e D1; **Tempo 2:** Variação entre D1 e D2; **Tempo 3:** Variação entre D2 e D14; **Tempo 4:** Variação entre D14 e D180; **Tempo 5:** Variação entre D180 e D360

Figura 6 – Correlação entre FGF23 e fósforo nos dias 14 e 360

Figura 7 – Correlação entre FGF23 e eTGF no dia 180.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Este estudo evidenciou significativa contribuição sobre os mecanismos de adaptação renal em relação ao metabolismo mineral em 74 doadores de rim pré e em vários períodos após a nefrectomia unilateral. Este é o maior estudo prospectivo, de avaliação dos níveis de FGF23, em número de pacientes com tempo de seguimento de 1 ano. Da mesma forma, o número de perdas de seguimento foi pequeno quando comparado com a grande maioria dos demais estudos.

Como esperado, a nefrectomia levou à abrupta redução da função renal e posterior recuperação entre o 14º dia e o 6 mês para cerca de 70% da TFG inicial. Esta perda funcional promoveu alterações no metabolismo mineral de tal forma a restabelecer a homeostase mineral.

Observamos 2 fases distintas após a nefrectomia, uma precoce e outra mais tardia.

A diminuição dos valores de cálcio sérico no primeiro dia, juntamente com os valores de fósforo, observadas nos primeiros 2 dias de pós-operatório devem estar relacionadas não só a redução da massa renal, mas também a excessiva hidratação que ocorre com os doadores renais e ao jejum relacionado ao procedimento cirúrgico. A hipocalcemia e o aumento do PTH são fenômenos bem descritos em cirurgias abdominais, não sendo específicas das nefrectomias unilaterais⁷⁸. Todos os pacientes deste estudo desenvolveram um rápido declínio nos valores de cálcio total, com seu nadir no primeiro dia após a nefrectomia. A hipocalcemia é responsável pelo

estímulo de PTH, o que leva a correção progressiva dos níveis de cálcio sérico. Nós assim atribuímos a elevação transitória de PTH secundária à hipocalcemia.

No período que compreende o dia 14 e o dia 360 (Fase Tardia) ocorrem alterações nos parâmetros analisados que correlacionados podem trazer uma nova explicação para a elevada fração da excreção de fósforo que ocorre no primeiro ano após a doação renal ⁷⁷ e provavelmente se mantem posteriormente. Conforme já descrito, estes doadores recebem alta hospitalar ao redor do 2º e 3º dia após a doação retornando a seus hábitos alimentares habituais uma vez que nenhuma restrição dietética lhes é solicitada. Embora não avaliada neste estudo, assumimos que a ingesta de fósforo permanece a mesma que anterior à doação somente que agora com uma menor TFG. Para que a homeostase do fósforo permaneça e seus níveis plasmáticos fiquem estáveis é necessário que a fração de excreção de fósforo aumente. Isto foi exatamente o observado: com a queda da TFG de 30% da basal ocorreu um aumento da FEPO⁴ em 30% com fósforo sérico inalterado, a partir do 14º dia. Resta entender quais os mecanismos poderiam modificar a excreção tubular renal de fósforo.

Reguladores classicamente conhecidos da homeostase do fósforo como PTH, FGF23 e cálcio foram aqui analisados com exceção dos níveis de 1,25(OH)₂D . No entanto, em indivíduos saudáveis pré-doação, que até poderiam constituir um grupo populacional para avaliar os valores normais de 1,25(OH)₂D₃ e que permanecem com TFG > 56 ml/min/1,73 m² pode-se tentar assumir que os valores de 1,25(OH)₂D₃ sejam normais no tempo basal e que se mantenham dentro da faixa larga da normalidade, ao término de um ano, embora com níveis mais baixos que os basais⁷⁷.

Poder-se-ia especular que após a queda da TFG deveria ocorrer um aumento dos níveis de PTH. No entanto, isto não ocorreu. Os níveis de PTH, a partir dos dias basal, 6 meses e 1 ano não diferem estatisticamente. Já na década de 70, um estudo experimental⁷⁹ excluiu o PTH como responsável pelo aumento da FePO^4 .

Assim, restou avaliar o papel do FGF 23 no aumento da FePO^4 . Observamos uma elevação dos níveis de FGF 23 a partir do 14º dia e que se mantem até o final do estudo. Existiu ainda uma correlação positiva entre os níveis de FGF 23 e FePO^4 nos dias 14 e 360. Em uma revisão recente, Juppner refere que mesmo pequenas alterações de FGF23 podem aumentar a $\text{FePO}^{4,80}$. É possível então assumir que parte do aumento da FePO^4 seja atribuível a uma aumentada concentração de FGF23.

Nossos dados estão em desacordo com os de Ponte *et al* que atribuíram o aumento da FePO^4 após a uninefrectomia como decorrente de um hiperparatireoidismo secundário à queda de $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$, e decréscimo do fosfato plasmático, sem que os níveis de FGF 23 aumentassem. Os motivos desta disparidade entre os dois estudo permencem obscuros para nós, embora estes autores tenha somente analisado resultados de 27 pacientes, quase um terço da nossa amostra.

Estas alterações metabólicas observadas neste estudo são importantes para oferecer no futuro base fisiopatológica para outros estudos com desfechos clínicos de longo prazo em doadores de rim. A grande discussão sobre transplante com doadores vivos se faz sobre a segurança da nefrectomia em longo prazo. Excluindo os riscos relacionados exclusivamente ao procedimento cirúrgico já muito bem estabelecidos⁶, é mandatório oferecer aos pacientes a segurança de não expô-los à riscos adicionais ainda não mensurados.

Varios são os estudos que avaliam não só desfecho de mortalidade⁸, mas desfechos clínicos como doença cardiovascular⁸¹, fraturas⁸² e reinternações⁸³ neste grupo, e em nenhum deles se encontrou um maior risco aos doadores.

Desde seu descobrimento, o FGF23 tem sido extensivamente estudado, e nem todos os seus mecanismos de autoregulação foram descritos. Mas vários são os trabalhos prospectivos que demonstram que níveis séricos elevados de FGF23 são consistentemente associados a mortalidade por todas as causas. Seja em pacientes portadores de DRC ou não.^{63,66,84-86}

Apresentamos o maior estudo prospectivo em número de pacientes com tempo de seguimento de 1 ano.

Nosso estudo possui pontos fracos que merecem destaque. A falta de dosagens de 1,25-(OH) vitamina D e dos níveis circulantes de Klotho podem atrapalhar a interpretação dos dados. Devido à falta de um grupo controle submetido a outras cirurgias, não podemos excluir que parte das alterações observadas não estejam relacionadas à diminuição do volume de nefrons, mas sim somente aos fatores adicionais à cirurgia, como a hidratação e o jejum. No entanto, encontrar um grupo controle de pacientes saudáveis submetidos a cirurgias de porte semelhante ao da nefrectomia é de difícil imaginação. Contudo, as alterações encontradas a partir dos 6º mes já não devem ser secundárias ao procedimento cirúrgico somente. Além disso, a extensão desta análise para mais 1 ou 2 anos poderá elucidar se as variações aqui demonstrada se corrigem a mais longo prazo. Esta extensão do estudo já está planejada, pelo menos nos doadores de nosso centro.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Em conclusão, a nefrectomia para doação de rim em 74 pacientes saudáveis levou à elevação dos valores de FGF23 durante todo o estudo.

O fósforo, cálcio e PTH séricos apresentaram queda nos seus valores na primeira semana após a nefrectomia, e, com duas semanas após a cirurgia, retornaram aos valores basais mantendo-se estáveis até o final do estudo.

Os paciente apresentaram sua FePO^4 elevada após a nefrectomia e estes valores não retornaram ao valores basais.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante 2010. 2010 Feb pp. 1–33.
2. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO). Registro Brasileiro de Transplante 2011. 2011 Mar pp. 1–48.
3. Mazza Nascimento M, Riella MC. Raising awareness of chronic kidney disease in a Brazilian urban population. *Braz J Med Biol Res*. 2009 Aug;42(8):750–5.
4. OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network [Internet]. optn.transplant.hrsa.gov. [cited 2012 Sep 16]. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov/>
5. Matas AJ, Bartlett ST, Leichtman AB, Delmonico FL. Morbidity and mortality after living kidney donation, 1999-2001: survey of United States transplant centers. *Am J Transplant*. 2003 Jul;3(7):830-4.
6. Segev DL, Muzaale AD, Caffo BS, Mehta SH, Singer AL, Taranto SE, et al. Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA*. 2010 Mar 9;303(10):959–66.
7. Hadjianastassiou VG, Johnson RJ, Rudge CJ, Mamode N. 2509 living donor nephrectomies, morbidity and mortality, including the UK introduction of laparoscopic donor surgery. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2532–7.
8. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*. 2009 Jan 29;360(5):459–69.
9. Young A, Nevis IFP, Geddes C, Gill J, Boudville N, Storsley L, et al. Do biochemical measures change in living kidney donors? *Nephron Clin Pract*. 2007;107(3):c82–9.
10. Tan JC, Busque S, Workeneh B, Ho B, Derby G, Blouch KL, et al. Effects of aging on glomerular function and number in living kidney donors. *Kidney Int*. Nature Publishing Group; 2010 May 12;:1–7.
11. Tent H, Rook M, Stevens LA, van Son WJ, van Pelt LJ, Hofker HS, et al. Renal function equations before and after living kidney donation: a within-individual comparison of performance at different levels of renal function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Nov 5;5(11):1960–8.

12. Barri YM, Parker T, Daoud Y, Glasscock RJ. Definition of chronic kidney disease after uninephrectomy in living donors: what are the implications? *Transplantation*. 2010 Sep 15;90(5):575–80.
13. Velosa JA, Offord KP, Schroeder DR. Effect of age, sex, and glomerular filtration rate on renal function outcome of living kidney donors. *Transplantation*. 1995 Dec 27;60(12):1618–21.
14. Hayslett JP. Effect of age on compensatory renal growth. *Kidney Int*. 1983 Apr;23(4):599–602.
15. Saran R, Marshall SM, Madsen R, Keavey P, Tapson JS. Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study. *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Aug;12(8):1615–21.
16. Mathillas O, Attman PO, Aurell M, Brynger H. Glomerular filtration rate, hypertension and proteinuria after renal ablation: a long-term follow-up study in kidney donors. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 1988;108:49–55.
17. Fehrman-Ekholm I, Elinder CG, Stenbeck M, Tydén G, Groth CG. Kidney donors live longer. *Transplantation*. 1997 Oct 15;64(7):976–8.
18. Cherikh WS, Young CJ, Kramer BF, Taranto SE, Randall HB, Fan P-Y. Ethnic and gender related differences in the risk of end-stage renal disease after living kidney donation. *Am J Transplant*. 2011 Aug;11(8):1650–5.
19. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Oyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int*. 2013 Nov 27.
20. Mjøen G, Reisæter A, Hallan S, Line PD, Hartmann A, Midtvedt K, et al. Overall and cardiovascular mortality in Norwegian kidney donors compared to the background population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jan;27(1):443–7.
21. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Nahas El M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(1):17–28.
22. Levey AS, Eckardt K-U, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005 Jun;67(6):2089–100.
23. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296–305.

24. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010 Jun 12;375(9731):2073–81.
25. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011 Jul;80(1):93–104.
26. Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f324.
27. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, Mahmoodi BK, Black C, Ishani A, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA*. 2012 Dec 12;308(22):2349–60.
28. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. “Phosphatonins” and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(6):F1170–82.
29. Block GA. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug 1;15(8):2208–18.
30. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Feb;16(2):520–8.
31. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009 Jun 2;119(21):2765–71.
32. Foley RN. Phosphate levels and cardiovascular disease in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Jun;4(6):1136–9.
33. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Gaziano JM, et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*. 2007 May 14;167(9):879–85.
34. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2003 Nov;24(22):2054–60.
35. Schlüter KD, Millar BC, McDermott BJ, Piper HM. Regulation of protein synthesis and degradation in adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol*. 1995 Dec;269(6 Pt 1):C1347–55.

36. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial expression of vascular endothelial growth factor. *Eur J Clin Invest*. 2008 Nov;38(11):798–803.
37. Rashid G, Plotkin E, Klein O, Green J, Bernheim J, Benchetrit S. Parathyroid hormone decreases endothelial osteoprotegerin secretion: role of protein kinase A and C. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Jan;296(1):F60–6.
38. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial nitric oxide synthase through protein kinase A and C pathways. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Oct;22(10):2831–7.
39. Ritz E, Gross M-L, Dikow R. Role of calcium-phosphorous disorders in the progression of renal failure. *Kidney Int Suppl*. 2005 Dec;(99):S66–70.
40. Ketteler M, Giachelli C. Novel insights into vascular calcification. *Kidney Int Suppl*. 2006 Dec;(105):S5–9.
41. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G, Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2627–33.
42. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 Mar 16;305(11):1119–27.
43. Mehrotra R, Peralta CA, Chen S-C, Li S, Sachs M, Shah A, et al. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Nov;84(5):989–97.
44. Chang AR, Lazo M, Appel LJ, Gutiérrez OM, Grams ME. High dietary phosphorus intake is associated with all-cause mortality: results from NHANES III. *Am J Clin Nutr*. 2014 Feb;99(2):320–7.
45. Neves KR, Gracioli FG, Reis dos LM, Pasqualucci CA, Moysés RMA, Jorgetti V. Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney Int*. 2004 Dec;66(6):2237–44.
46. Jono S, McKee MD, Murry CE, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000 Sep 29;87(7):E10–7.
47. Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int*. 2003 Mar;63(3):1003–11.

48. Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun;18(6):1637–47.
49. 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 Oct 22;277(2):494–8.
50. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001 May 22;98(11):6500–5.
51. Liu S, Guo R, Simpson LG, Xiao Z-S, Burnham CE, Quarles LD. Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX. *J Biol Chem*. 2003 Sep 26;278(39):37419–26.
52. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T, Nagai R, Kuro-o M, Nabeshima Y. Identification of the human klotho gene and its two transcripts encoding membrane and secreted klotho protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Jan 26;242(3):626–30.
53. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006 Dec 7;444(7120):770–4.
54. Oliveira RB de, Moysés RMA. FGF-23: state of the art. *J Bras Nefrol*. 2010 Jul;32(3):323–31.
55. Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007 Oct;195(1):125–31.
56. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):4003–8.
57. Gutierrez O. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Apr 20;16(7):2205–15.
58. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Jüppner H, Jonsson KB. 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 Dec;64(6):2272–9.
59. Oliveira RB, Cancela ALE, Graciolli FG, Reis dos LM, Draibe SA, Cuppari L, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb;5(2):286–91.

60. Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*. 2004 Aug;44(2):250–6.
61. Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD. Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2003 Jul;18(7):1227–34.
62. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 Jul 5;70(4):771–80.
63. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):584–92.
64. Jean G, Bresson E, Terrat J-C, Vanel T, Hurot J-M, Lorriaux C, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Mar;24(3):948–55.
65. Roos M, Lutz J, Salmhofer H, Luppä P, Knauss A, Braun S, et al. Relation between plasma fibroblast growth factor-23, serum fetuin-A levels and coronary artery calcification evaluated by multislice computed tomography in patients with normal kidney function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Apr;68(4):660–5.
66. Jean G, Terrat J-C, Vanel T, Hurot J-M, Lorriaux C, Mayor B, et al. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Sep;24(9):2792–6.
67. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, Isakova T, Yang H-Y, Crouthamel MH, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int*. 2013 Jun;83(6):1159–68.
68. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*. 2009 May 19;119(19):2545–52.
69. Hsu HJ, Wu M-S. Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Med Sci*. 2009 Feb;337(2):116–22.
70. Mirza MAI, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson TE. Serum intact FGF23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis*. 2009 Dec;207(2):546–51.

71. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson AH, Isakova T, Ojo A, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct 24.
72. Friedlander MA, Lemke JH, Horst RL. The effect of uninephrectomy on mineral metabolism in normal human kidney donors. *YAJKD*. 1988 May;11(5):393–401.
73. Gonzalez R, Butt KM, Sumrani N, Tejani A. Long-term renal, endocrine, and hematologic evaluation of kidney donors. *Transplant Proc*. 1989 Feb;21(1 Pt 2):1946–8.
74. Gossmann J, Wilhelm A, Kachel H-G, Jordan J, Sann U, Geiger H, et al. Long-term consequences of live kidney donation follow-up in 93% of living kidney donors in a single transplant center. *Am J Transplant*. 2005 Oct;5(10):2417–24.
75. Westerberg P-A, Ljunggren O, Larsson TE, Wadström J, Linde T. Fibroblast growth factor-23 and mineral metabolism after unilateral nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Dec;25(12):4068–71.
76. Young A, Hodsman AB, Boudville N, Geddes C, Gill J, Goltzman D, et al. Bone and mineral metabolism and fibroblast growth factor 23 levels after kidney donation. *Am J Kidney Dis*. 2011 Nov 15.
77. Ponte B, Trombetti A, Hadaya K, Hernandez T, Fumeaux D, Iselin C, et al. Acute and long term mineral metabolism adaptation in living kidney donors: a prospective study. *Bone*. 2014 May;62:36–42.
78. Lepage R, Légaré G, Racicot C, Brossard JH, Lapointe R, Dagenais M, et al. Hypocalcemia induced during major and minor abdominal surgery in humans. *J Clin Endocrinol Metabol*. 1999 Aug;84(8):2654–8.
79. Lehne C, Coe FL. Compensatory phosphaturia after unilateral nephrectomy in the rat. *Am J Physiol*. 1976 Nov;231(5 Pt. 1):1625–9.
80. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl*. 2011 Apr;(121):S24–7.
81. Garg AX, Meirambayeva A, Huang A, Kim J, Prasad GVR, Knoll G, et al. Cardiovascular disease in kidney donors: matched cohort study. *BMJ*. 2012;344:e1203.
82. Garg AX, Pouget J, Young A, Huang A, Boudville N, Hodsman A, et al. Fracture risk in living kidney donors: a matched cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2012 Jun;59(6):770–6.
83. Schold JD, Goldfarb DA, Buccini LD, Rodrigue JR, Mandelbrot D, Heaphy ELG, et al. Hospitalizations following living donor nephrectomy in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb 7;9(2):355–65.

84. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM, Christenson RH, Vermeer C, Ketteler M, et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the heart and soul study. *Ann Intern Med.* 2010 May 18;152(10):640–8.
85. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Oct;22(10):1913–22.
86. Arnlöv J, Carlsson AC, Sundström J, Ingelsson E, Larsson A, Lind L, et al. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. *Kidney Int.* 2013 Jan;83(1):160–6.