

Fosforany jako czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego u osób bez przewlekłej choroby nerek

Plasma phosphorus as cardiovascular risk factor in persons with preserved kidney function

Piotr Rozentryt, Jacek Niedziela, Jolanta Nowak, Janusz Iwiński, Bożena Szyguła-Jurkiewicz, Edyta Kawecka, Krzysztof Myrda, Lech Poloński

III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

WSTĘP

Metabolizm wapnia i fosforanów jest kojarzony głównie z fizjologią kości, z patogenezą kamicy nerkowej, rzadko natomiast z patofizjologią układu sercowo-naczyniowego (CV). Mimo że pierwsze opisy zwapnień naczyniowych pochodzą z pierwszej połowy IX wieku [1], dopiero w ostatnim dziesięcioleciu ubiegłego stulecia powiązано obecność zwapnień w tętnicach wieńcowych z chorobowością i śmiertelnością z przyczyn CV [2, 3].

Doświadczenia zgromadzone z wykorzystaniem wielorządowej tomografii wieńcowej pozwoliły ustalić, że jednoroczne ryzyko zgonu z przyczyn wieńcowych lub zawału u chorych ze wskaźnikiem zwapnień > 400 j. Agatston wynosi 2,4%, a prognozowanie na podstawie tego wskaźnika dostarcza bardziej precyzyjnych informacji niż dotychczas stosowane metody [4]. Zerowy wskaźnik zwapnień w tętnicach wieńcowych z dużym prawdopodobieństwem wyklucza obecność istotnego ich zwężenia [5].

Udział nieprawidłowości metabolizmu wapnia i fosforanów w patogenezie chorób sercowo-naczyniowych (CVD) nie budzi już dziś wątpliwości. Odgrywają one kluczową rolę w patogenezie CVD u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z upośledzoną filtracją kłębuszkową. U większości osób z filtracją < 30 ml/min/1,73 m² dochodzi do retencji fosforanów w osoczu i rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc [6], zwapnień naczyniowych, zwiększonej chorobowości i śmiertelności z przyczyn CV [7]. Badania z ostatnich lat dowodzą jednak, że u osób bez upośledzonej czynności nerek i bez jawnej hiperfosfatemii wyższe stężenia fosforanów wiążą się z niekorzystnymi następstwami. W niniejszym artykule omówiono skutki zdrowotne nadmiernego obciążenia organizmu fosforanami.

FOSFORANY WE WSPÓŁCZESNEJ DIECIE

Dobowe zapotrzebowanie na fosforany u zdrowego człowieka wynosi ok. 700 mg [8]. Wchłanianie fosforanów odbywa się w jelicie cienkim drogą aktywnego transportu i biernego wchłaniania. W szerokim zakresie podaży fosforanów (4–30 mg/kg mc.) istnieje liniowa zależność między podażą a efektywnym wchłanianiem [9]. Oznacza to, że o ilości fosforanów absorbowanych do krwi decydują podaż fosforanów w diecie, biodostępność w pokarmach i obecność naturalnych lub farmakologicznych substancji modyfikujących wchłanianie.

Największe stężenie fosforanów występuje w pokarmach bogatych w białka [10]. Zwiększenie udziału białka w diecie prowadzi do równoległego zwiększenia obciążenia fosforanami [11]. Zawartość fosforanów w różnych białkach zwierzęcych i roślinnych jest zróżnicowana. Produkty zwierzęce i roślinne zasadniczo różnią się również biodostępnością. Ze źródeł roślinnych jest ona ograniczana z powodu wiązania fosforanów ze związkami nieulegającymi trawieniu w przewodzie pokarmowym ssaków [10]. Wchłanianie fosforanów ze źródeł roślinnych wynosi 20–50% [12]. Dieta o dużej zawartości białek zwierzęcych zwiększa wchłanianie fosforanów do > 60% [9, 13]. Produkty roślinne wytwarzane z zastosowaniem nawozów organicznych zawierają więcej łatwo wchłanianych fosforanów niż produkty naturalne [14].

Istnieje duże zróżnicowanie zawartości fosforanów w zależności od rodzaju pokarmu białkowego. Na przykład zawartość fosforanów w białku jaja kurzego jest wielokrotnie niższa niż w żółtku (1,4 v. 22,2 g fosforu na 1 g białka). Podobnie wyrażana zawartość fosforanów w rybach i białym mięsie jest dużo mniejsza niż w mięsach czerwonych czy

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Rozentryt, III Katedra i Kliniczny Oddział Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41–800 Zabrze, tel: +48 32 373 36 00, faks: +48 32 278 15 92, e-mail: p.rozentryt@sccs.pl

Praca wpłynęła: 06.09.2011 r. Zaakceptowana do druku: 21.09.2011 r.

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

w serach pleśniowych wysoko przetworzonych. Odwrotnie, w serach niepoddawanych złożonym procesom technologicznym zawartość fosforanów w relacji do białka jest niska [13].

Współczesne zalecenia dotyczące zdrowego żywienia akcentują potrzebę redukcji zawartości tłuszczów, szczególnie nasyconych, i zmniejszenia indeksu glikemicznego [15, 16]. Prowadzi to do względnego lub nawet bezwzględnego zwiększenia w diecie zawartości białek, a więc również fosforanów. Możliwe konsekwencje zdrowotne takiego postępowania rzadko są dyskutowane.

Badania epidemiologiczne określające spożycie składników pokarmowych są wykonywane za pomocą ankiet i tabel zawartości składników w określonych produktach. Zdecydowana większość z nich w Stanach Zjednoczonych i Europie dokumentuje spożycie 1000–2000 mg fosforanów [17–21]. Testy powtarzane co kilkanaście lat wskazują na stały wzrost zawartości fosforanów w diecie [22].

Poza fosforanami związanymi z białkami coraz poważniejszym ich źródłem są związki nieorganiczne zawarte w konserwantach, środkach poprawiających smak, zapobiegających wysychaniu, przedłużających trwałość oraz w napojach wysoko słodzonych [23, 24]. Biodostępność zawartych tam fosforanów nieorganicznych sięga 100% [24]. Udział tego źródła fosforanów w związku ze zmianami zwyczajów żywieniowych i zmianami technologii produkcji żywności szybko rośnie. Na przykład w latach 90. ubiegłego stulecia w Stanach Zjednoczonych pula fosforanów nieorganicznych w diecie nie przekraczała 500 mg, podczas gdy współcześnie może ona przekraczać nawet 1000 mg [23]. Związki te nie są uwzględniane w bazach danych i są pomijane w badaniach ankietowych [25]. Szacuje się, że pula fosforanów szybko wchłanianych, nieuwzględnianych w badaniach ankietowych może wynosić 15–70% całej puli fosforanów [26, 27]. W konsekwencji estymowane na podstawie baz danych spożycie fosforanów jest znacząco mniejsze niż rzeczywiste, ocenione drogą analizy chemicznej produktu [28]. Biorąc to pod uwagę, można przewidywać, że rzeczywiste dobowe obciążenie fosforanami we współczesnej diecie jest zdecydowanie wyższe niż podawane w epidemiologicznych badaniach ankietowych i może wynosić 2000–3000 mg. Rekomendowane dobowe spożycie tego mikroelementu wynoszące w większości krajów 700 mg [8] jest w świetle powyższych danych znacząco przekraczane.

Poza nadmiernym spożyciem sodu, którego konsekwencje zdrowotne są dobrze rozpoznane, fosforany są drugim minerałem przyjmowanym w dużym nadmiarze; tutaj jednak konsekwencje zdrowotne nie są powszechnie uświadamiane.

FOSFORANY W ORGANIZMIE I ICH METABOLIZM

Organizm człowieka o przeciętnej wadze zawiera ok. 700 g fosforu. Jest on zlokalizowany w 85% w szkieletcie i zębach, gdzie w postaci hydroksyapatytu i niekryształicznych soli stanowi ich podstawowy materiał budulcowy. Materiał ten two-

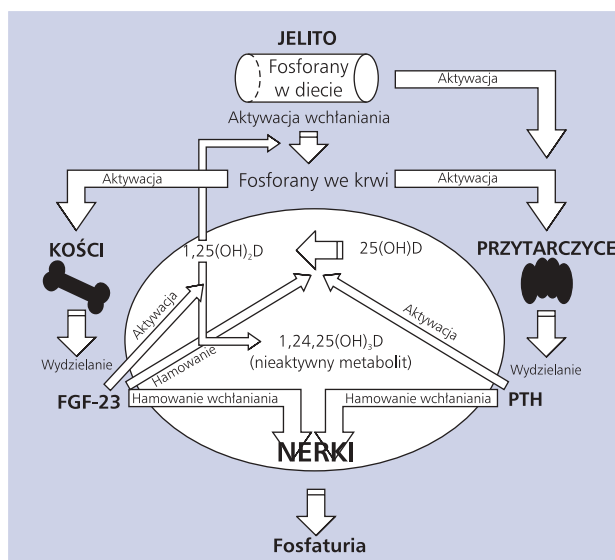
rzy również zasadniczy rezerwuar dla fosforu i wapnia, który może być szybko uwalniany w razie potrzeb metabolicznych. Około 14% fosforu znajduje się w tkankach miękkich, a jedynie 1% w płynie zewnątrzkomórkowym. Mimo że tak niewielki odsetek fosforu znajduje się w płynie zewnątrzkomórkowym, w stanie zdrowia jego stężenie dość dobrze odzwierciedla rezerwy ogólnoustrojowe tego pierwiastka. W patologii zasada ta może ulegać drastycznemu załamaniu i niedoborowi ogólnoustrojowemu może towarzyszyć zwiększone stężenie tego pierwiastka w osoczu.

Metody biochemiczne wykorzystywane w praktyce laboratoryjnej dostarczają informacji o stężeniu nie bezpośrednio fosforu, ale fosforanów nieorganicznych. Fosforany w 10% są związane z białkami osocza, w 5% stanowią kompleksy wapniowo-fosforanowo-magnezowe, a w pozostałych 85% — jony fosforanowe. W fizjologicznym pH w osoczu występują głównie jony $H_2PO_4^-$ i HPO_4^{2-} . Stężenie oznaczanych z surowicy fosforanów jest utrzymywane w wąskim zakresie 2,5–4,5 mg/dl (0,81–1,46 mmol/l). Stężenie fosforanów wewnątrz komórek jest ok. 50-krotnie wyższe niż w płynie zewnątrzkomórkowym i utrzymanie tego gradientu wymaga nakładu energii [29]. Masowy rozpad komórek lub ciężkie niedotlenienie mogą spowodować uwolnienie fosforanów do płynu zewnątrzkomórkowego i wzrost jego stężenia bez wpływu na wielkość puli ustrojowej tego pierwiastka. Przykładem takiej sytuacji jest zespół lizy guza nowotworowego obserwowany głównie podczas leczenia hematologicznego [30]. Odwrotnie, przyspieszone zużycie glukozy w kaskadzie glikolizy powoduje zwiększone zużycie fosforanów i może być przyczyną szybkiego spadku ich stężenia w osoczu [31].

Stężenie fosforanów w osoczu jest utrzymywane w wąskim zakresie poprzez ścisłą regulację 3 procesów: wchłaniania z przewodu pokarmowego; wydalania z moczem; wymiany między płynem zewnątrzkomórkowym a rezerwuarami, głównie szkieletem, w pewnych sytuacjach także z płynem wewnątrzkomórkowym.

O wielkości wchłaniania, wydalaniu z moczem i translokacji z lub do tkanek decydują współgrające ze sobą mechanizmy hormonalne. Obejmują one działania parathormonu (PTH) i kalcytriolu, czyli $1,25(OH)_2D$ oraz fosfatonin. Te ostatnie stanowią heterogenną grupę hormonów nasilających wydalanie fosforanów z moczem i wpływających na aktywność układu endokrynnego witaminy D. Najważniejszą fosfatoniną jest czynnik wzrostowy fibroblastów (FGF-23) [32].

Zwiększenie zawartości fosforanów w diecie i niezależnie od tego wzrost ich stężenia w osoczu powodują zwiększenie wydzielania PTH przez przytarczycy i FGF-23 przez osteoblasty [33, 34]. PTH prowadzi do uwolnienia wapnia i fosforanów z kości [35] oraz zwiększa ekspresję 1α -hydroksylazy (1α -OH) w cewkach proksymalnych nefronów. Nasila to przekształcanie kalcydiolu (czyli $25(OH)D$) krążącego we krwi w kalcytriol, który poprzez zwiększenie w jelicie cienkim ekspresji sodowo-fosforanowego ko-transportera ($NaP2b$)



Rycina 1. Schemat regulacji stężenia fosforanów w osoczu

zwiększa wchłanianie wapnia i fosforanów. Na skutek działania tych mechanizmów wzrasta stężenie obu jonów w osoczu, co jest niebezpieczne ze względu na zwiększenie ryzyka kalcyfikacji. Zabezpieczenie stanowi fosfaturyczne działanie PTH i FGF-23. Zarówno PTH, jak i FGF-23 zmniejszają w nefronie ekspresję sodowo-fosforanowych ko-transporterów NaP2a i NaP2c [35]. Powoduje to zmniejszone wchłanianie zwrotne fosforanów i wydalanie ich nadmiaru z moczem (ryc. 1).

Dodatkowym, ważnym mechanizmem jest hamowanie syntezy i promowanie katabolizmu kalcytriolu przez FGF-23. Efekt ten jest wynikiem zmniejszenia przez FGF-23 ekspresji 1α -OH z jednej strony i zwiększenia ekspresji 24-hydroksylazy, która przekształca kalcytriol (ale także kalcediol) w nieaktywne metabolity (ryc. 1) [32]. Skoordynowane działanie PTH i FGF-23 przywraca równowagę stężeń wapnia i fosforanów [36]. Współcześnie uważa się, że stężenie FGF-23 jest miernikiem obciążenia organizmu fosforanami i z pewnym uproszczeniem może być interpretowane analogicznie do stężenia hemoglobiny glikowanej w hiperlikemii.

Działanie fosfaturyczne FGF-23 jest wywierane za pośrednictwem klasycznych receptorów dla FGF, ale w odróżnieniu od większości pozostałych fibroblastowych czynników wzrostowych — niezbędne do uzyskania efektu jest obecność ko-receptora — białka Klotho [37]. Białko to występuje w nerkach (poza tym jedynie w przytarczycach i w ośrodkowym układzie nerwowym), przez co zapewnia nerkową selektywność wiązania FGF-23 z odpowiednimi receptorami. Gen Klotho i odpowiadające mu białko opisano również u ludzi [38].

Niezwykle istotną wiedzę na temat fizjologicznej roli FGF-23 i Klotho wniosły badania przeprowadzone na myszach pozbawionych genów odpowiednio dla FGF-23 (FGF-23^{-/-}),

Klotho (Klotho^{-/-}) (albo obu tych genów jednocześnie (FGF-23^{-/-}/Klotho^{-/-}). Okazało się, że każda z wymienionych kombinacji genetycznych wiąże się z obecnością ciężkiej hiperfosfatemii, podwyższonego stężenia kalcytriolu i wapnia oraz rozległych zwapnień naczyniowych [39, 40]. Badania te sugerują, że usunięcie biologicznego efektu działania FGF-23 i/lub Klotho przerywają ważny mechanizm zabezpieczający przed hiperfosfatemią, nadmiarem kalcytriolu i wapnia.

W warunkach stałego, wieloletniego nadmiernego obciążenia fosforanami stabilizacja bilansu fosforanowego bez retencji tkankowej jest możliwa poprzez zmniejszenie wchłaniania w przewodzie pokarmowym i zwiększenie wydalania z moczem. Konieczne adaptacje hormonalne obejmują: aktywację wydalania PTH i FGF-23, które powodują fosfaturię, oraz redukcję stężenia kalcytriolu przez FGF-23, a w konsekwencji zmniejszenie wchłaniania fosforanów (i wapnia) w jelicie [35].

BEZPOŚREDNI WPŁYW FOSFORANÓW

Wiek biologiczny należy do najsilniejszych, niemodyfikowalnych czynników ryzyka chorób, w tym CVD. Wiele dowodów wskazuje na związek między stężeniem fosforanów a przyspieszonym starzeniem się organizmu. Dowody te pochodzą z badań przeprowadzonych na zwierzętach modyfikowanych genetycznie i wnioski z nich płynące powinny być potwierdzone u ludzi. W razie potwierdzenia ich słuszności także u ludzi, modyfikacje stężenia fosforanów mogą wpływać na wiek biologiczny — jeden z najistotniejszych czynników ryzyka CVD. Dowody te w skrócie przedstawiono poniżej.

Myszy pozbawione genu Klotho, poza hiperkalcemią, hiperfosfatemią i zwiększonym stężeniem kalcytriolu fenotypowo charakteryzują się przyspieszonym starzeniem. Fakt ten stał się powodem nazwania genu i kodującego go białka genem i białkiem Klotho. Nazwa pochodzi od imienia jednej z Moir z mitologii greckiej, która decydowała o długości życia (Klotho — prządka nici życia). Homozygotyczne zwierzęta bez genu (i białka) Klotho charakteryzują się zmniejszonym wzrostem, żyją krócej niż odpowiedniki z zachowanym genem, mają cechy hipogonadyzmu, osteopenii, sarkopenii, przedwcześnie rozwija się u nich rozedma płuc, choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego i CVD, z rozległą miażdżycą, zwapnieniami naczyniowymi i niewydolnością serca [41].

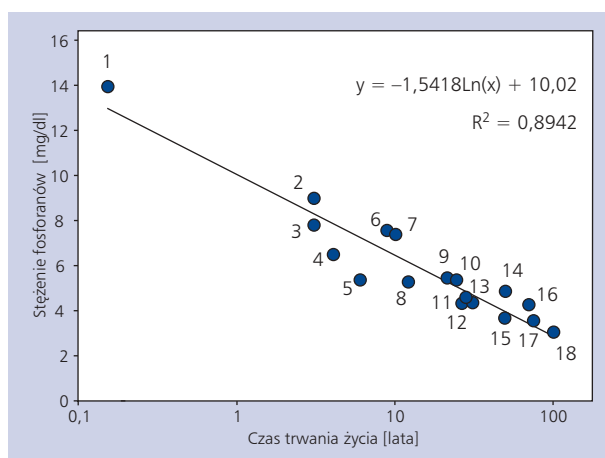
Czynnikiem odpowiedzialnym za przyspieszone starzenie się organizmu u zwierząt (Klotho^{-/-}) jest prawdopodobnie nadmiar fosforanów. U zwierząt Klotho^{-/-}, poza wysokim stężeniem fosforanów, zwiększone są także stężenia wapnia i kalcytriolu. Dieta bez zawartości witaminy D powoduje u nich zmniejszenie stężeń fosforanów i wapnia, ale także zapobiega przedwczesnemu starzeniu się zwierząt. Ten sam efekt obserwuje się u zwierząt z zachowanym genem dla Klotho, ale pozbawianych genu dla FGF-23. Zwierzęta te mają te same zaburzenia biochemiczne co zwierzęta Klotho^{-/-} [42]. Usu-

nięcie u tych myszy dodatkowo genu dla receptora witaminy D (VDR) lub dla nerkowej 1α -OH usuwa hiperfosfatemię i hiperkalcemię oraz zapobiega rozwojowi fenotypu przedwczesnego starzenia się [43]. Z eksperymentów tych może wynikać, że to wapń lub fosforany (albo oba jony łącznie) są odpowiedzialne za powstawanie fenotypu starzenia. Fenotyp ten nie powstaje jednak u zwierząt, u których stosuje się dietę nisko fosforanową, mimo że mają one wciąż wysokie stężenie wapnia i kalcitriolu [44]. Dieta nisko fosforanowa zapobiega rozwojowi tego fenotypu zarówno u zwierząt *Klotho*^{-/-}, jak i *FGF-23*^{-/-} [42]. Usunięcie u zwierząt *Klotho*^{-/-} (mających wyjściowo hiperfosfatemię) dodatkowo genu dla sodowo-fosforanowego ko-transportera *NaP2a* nasila fosfaturię, zmniejsza stężenie fosforanów i zapobiega rozwojowi fenotypowych cech przedwczesnego starzenia. Co najistotniejsze jednak, stosowanie u takich zwierząt diety wysoko fosforanowej powoduje ponowne pojawienie się fenotypu starzenia [45]. Podsumowując całość opisanych eksperymentów, można stwierdzić, że nadmiar fosforanów, a nie wapnia czy kalcitriolu jest przyczynowo związany ze starzeniem się.

Współczesna wiedza biologiczna nie dostarcza wielu informacji na temat mechanizmów wiążących fosforany z przedwczesnym starzeniem się. Najlepiej zbadanym czynnikiem związanym z wydłużonym przeżyciem u wielu organizmów, w tym u ssaków, jest dieta z ograniczeniem kalorycznym do ok. 40–50% średnich wartości [46]. Dieta taka indukuje cały szereg genów prowadzących do wydłużenia fazy *G*₀ cyklu komórkowego i wydłużenia życia komórki [47]. Podobny efekt wywiera dieta z niskim stężeniem fosforanów [48]. Nie wdając się w zbyt szczegółowe rozważania fizjologiczne i patofizjologiczne, należy zauważyć, że istnieje odwrotna korelacja między czasem trwania życia wielu gatunków zwierząt, w tym człowieka, a stężeniem fosforanów (ryc. 2) [49].

Liczne badania eksperymentalne wskazują na toksyczny wpływ fosforanów na różne elementy składowe układu CV. Dodanie do hodowli komórek śródbłonna krwiowego fosforanów o stężeniu 1,4 mmol/l (górną granicę normy u ludzi) powoduje wzmożoną produkcję jonów ponadtlenkowych i spadek syntezy tlenku azotu (NO) [50]. Podobny efekt występuje u ludzi po spożyciu pojedynczego posiłku zawierającego 800–1200 mg fosforu. Spadek syntezy NO wiąże się tu z cechami dysfunkcji śródbłonna [50].

W innym eksperymencie dodanie do hodowli ludzkich śródbłonnków fosforanów w stężeniu > 2,5 mmol/l powodowało apoptozę komórek [51]. Stężenia takie występują nie tylko u osób z niewydolnością nerek, ale są obserwowane u zdrowych ochotników 2 h po posiłku zawierającym 1200 mg fosforu [50, 52]. Z kolei w hodowli ludzkich komórek mięśni gładkich dodatek fosforanów w stężeniach 1,4–2,0 mmol/l prowadzi do zmian fenotypowych i przekształcenia komórek w osteoblasty. Wyraża się to wzmożoną ekspresją białek związanych z wapnieniem i do następnej kalcyfikacji naczyń [53].



Rycina 2. Relacja między stężeniem fosforanów a czasem trwania życia u zwierząt; 1 — mysz *Klotho*^{-/-}, 2 — mysz, 3 — szczur, 4 — chomik, 5 — myszokoczek, 6 — królik, 7 — świnka morska, 8 — owca, 9 — wiewiórka, 10 — jeżozwierz, 11 — kret, 12 — nietoperz, 13 — niedźwiedź, 14 — nosorożec, 15 — słoń, 16 — *homo sapiens*, 17 — *homo sapiens* 100-latek; przedruk za zgodą z [49]

W ślad za wynikami powyższych doświadczeń w badaniach epidemiologicznych udokumentowano, że stężenia fosforanów nawet w górnym zakresie normy korelują z rozwojem przedwczesnej miażdżycy [54], zeszywnieniem naczyń [55], przerostem lewej komory [56], zwiększoną chorobowością i śmiertelnością z przyczyn CV [57].

Nasuwa się pytanie, dlaczego niewielkiemu wzrostowi stężenia fosforanów, w większości przypadków z wartościami prawidłowymi lub nieznacznie powyżej normy, towarzyszy tak znaczący przyrost patologii, chorobowości i śmiertelności? Może to sugerować udział innych, dodatkowych czynników. Tymi czynnikami mogą być zwiększone stężenia PTH i *FGF-23* oraz zmniejszona aktywność układu hormonalnego witaminy D. Są to bowiem adaptacje, które pojawiają się w wyniku zwiększenia podaży fosforanów w diecie. Szczegółowe omówienie tego zagadnienia zostanie przedstawione w osobnym opracowaniu.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

- Virchow R. Cellular pathology. As based upon physiological and pathological histology. Lecture XVI—atheromatous affection of arteries. *Nutr Rev*, 1858; 47: 23–251.
- Arad Y, Spadaro LA, Goodman K et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation*, 1996; 93: 1951–1953.
- Detrano RC, Wong ND, Tang W et al. Prognostic significance of cardiac cinefluoroscopy for coronary calcific deposits in asymptomatic high risk subjects. *J Am Coll Cardiol*, 1994; 24: 354–358.
- ACCF/AHA 2007 Clinical Expert Consensus Document on Coronary Artery Calcium Scoring by Computed Tomography in Global Cardiovascular Risk Assessment and in Evaluation of Patients With Chest Pain. *Circulation*, 2007; 115: 402–426.
- Oudkerk M, Stillman A, Halliburton S et al. Coronary artery calcium screening: current status and recommendations from the European Society of Cardiac Radiology and North American Society for Cardiovascular Imaging. *European Radiol*, 2008; 18: 2785–2807.

6. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen, S-C et al. Trends in Mineral Metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2004. *Am J Kidney Diseases*, 2008; 51: S56–S68.
7. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *NEJM*, 2000; 342: 1478–1483.
8. Bergman C, Gray-Scott D, Chen J-J et al. What is next for the dietary reference intakes for bone metabolism related nutrients beyond calcium: phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride? *Critical Reviews Food Science Nutrition*, 2009; 49: 136–144.
9. Allen LWR ed. Calcium and phosphorus. In: Shills ME, Shike M eds. *Modern nutrition in health and diseases*. Vol. 1. Williams & Wilkins, Washington, DC 1994.
10. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP et al. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 683–692.
11. Boaz M, Smetana S. Regression equation predicts dietary phosphorus intake from estimate of dietary protein intake. *J Am Dietetic Assoc*, 1996; 96: 1268–1270.
12. Lei XG, Porres JM. Phytase enzymology, applications, and biotechnology. *Biotechnology Letters*, 2003; 25: 1787–1794.
13. Kalantar-Zadeh K, Gutkunst L, Mehrotra R et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010; 5: 519–530.
14. Dangour AD, Dodhia SK, Hayter A et al. Nutritional quality of organic foods: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2009; 90: 680–685.
15. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prevention and Rehabilitation*, 2007; 14: E1–E40.
16. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: A scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*, 2006; 114: 82–96.
17. Flynn AHT, Mensink GBM, Ocké MC et al. Intake of selected nutrients from foods, from fortification and from supplements in various European countries. *Food Nutr Res*, 2009; 53 (suppl. 1): 1–51.
18. Sette S, Le Donne C, Piccinelli R et al. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005–2006. Part 1: Nutrient intakes in Italy. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*, 2010; 21: 922–932.
19. Welch AA, Fransen H, Jenab M et al. Variation in intakes of calcium, phosphorus, magnesium, iron and potassium in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Eur J Clin Nutr*, 2009; 63: S101–S121.
20. Kroger J, Ferrari P, Jenab M et al. Specific food group combinations explaining the variation in intakes of nutrients and other important food components in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition: an application of the reduced rank regression method. *Eur J Clin Nutr*, 2009; 63: S263–S274.
21. Boylan S, Welch A, Pikhart H et al. Dietary habits in three Central and Eastern European countries: the HAPIEE study. *BMC Public Health*, 2009; 9: 439.
22. Calvo MS, Park YK. Changing phosphorus content of the U.S. Diet: potential for adverse effects on bone. *J Nutr*, 1996; 126 (4 suppl.): S1168–S1180.
23. Uribarri J. Phosphorus additives in food and their effect in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; 4: 1290–1292.
24. Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Seminars Dialysis*, 2003; 16: 186–188.
25. Zhang Z-W, Shimbo S, Miyake K et al. Estimates of mineral intakes using food composition tables vs measures by inductively-coupled plasma mass spectrometry: Part 1. calcium, phosphorus and iron. 1999; 53: 226–232.
26. Oenning L, Voegel J, Calvo MS. Accuracy of methods estimating calcium and phosphorus intake in daily diets. *J Am Diet Assoc*, 1988; 88: 1076–1078.
27. Omar B, D'Alessandro C, Gianfaldoni D et al. Extra-phosphate load from food additives in commonly eaten foods: a real and insidious danger for renal patients. *J Renal Nutrition*, 2010.
28. Catherine MS, Janeen BL, Ashwini RS. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients. *J Renal Nutrition*, 2007; 17: 350–354.
29. Berndt T, Kumar R. Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. *Physiology*, 2009; 24: 17–25.
30. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The tumor lysis syndrome. *NEJM*, 2011; 364: 1844–1854.
31. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome 1 Disclaimer: it is recommended that readers check drug and electrolyte dosages and concentrations with their pharmacies before patient administration. The authors accept no responsibility for errors in the article. *Nutrition*, 2001; 17: 632–637.
32. Jüppner H, Wolf M, Salusky IB. FGF23: more than a regulator of renal phosphate handling? *J Bone Mineral Res*, 2010; 25: 2091–2097.
33. Martin DR, Ritter CS, Slatopolsky E et al. Acute regulation of parathyroid hormone by dietary phosphate. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005; 289: E729–E734.
34. Antonucci DM, Yamashita T, Portale AA. Dietary phosphorus regulates serum fibroblast growth factor-23 concentrations in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91: 3144–3149.
35. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Ann Rev Med*, 2010; 61: 91–104.
36. Takeda E, Taketani Y, Nashiki K et al. The regulation and function of phosphate in the human body. *BioFactors*, 2004; 21: 345–355.
37. Yu X, Ibrahim OA, Goetz R et al. Analysis of the Biochemical mechanisms for the endocrine actions of fibroblast growth factor-23. *Endocrinology*, 2005; 146: 4647–4656.
38. Matsumura Y, Aizawa H, Shiraki-Iida T et al. Identification of the Human KlothoGene and its two transcripts encoding membrane and Secreted-KlothoProtein. *Biochemical Biophysical Res Commun*, 1998; 242: 626–630.
39. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Investigation*, 2004; 113: 561–568.
40. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T et al. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol*, 2003; 17: 2393–2403.
41. Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev*, 2009; 8: 43–51.
42. Stubbs JR, Liu S, Tang W et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 2116–2124.
43. Ohnishi M, Nakatani T, Lanske B et al. Reversal of mineral ion homeostasis and soft-tissue calcification of klotho knockout mice by deletion of vitamin D 1[alpha]-hydroxylase. *Kidney Int*, 2009; 75: 1166–1172.
44. Morishita K, Shirai A, Kubota M et al. The progression of aging in klotho mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr*, 2001; 131: 3182–3188.
45. Ohnishi M, Razzaque MS. Dietary and genetic evidence for phosphate toxicity accelerating mammalian aging. *FASEB J*, 2010; 24: 3562–3571.
46. Masoro E. Dietary restriction-induced life extension: a broadly based biological phenomenon. *Biogerontology*, 2006; 7: 153–155.
47. Boer VM, Amini S, Botstein D. Influence of genotype and nutrition on survival and metabolism of starving yeast. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008; 105: 6930–6935.
48. Wanke V, Pedruzzi I, Camerani E et al. Regulation of G0 entry by the Pho80-Pho85 cyclin-CDK complex. *EMBO J*, 2005; 24: 4271–4278.
49. Kuro-o M. A potential link between phosphate and aging: lessons from Klotho-deficient mice. *Mechanisms Ageing Development*, 2010; 131: 270–275.
50. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 1504–1512.
51. Di Marco GS, Hausberg M, Hillebrand U et al. Increased inorganic phosphate induces human endothelial cell apoptosis in vitro. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008; 294: F1381–F1387.
52. 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: 2141–2147.
53. Jono S, McKee MD, Murray CE et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*, 2000; 87: e10–e17.
54. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol*, 2009; 20: 397–404.
55. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009; 4: 609–615.
56. Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ et al. Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail*, 2010; 12: 812–818.
57. Dhingra R, Sullivan LM, Fox CS et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 879–885.