

# ETÀ E FOSFOREMIA: UNA RELAZIONE TRASCURATA NELLA PRATICA MEDICA

Massimo Cirillo<sup>1</sup>, Giancarlo Bilancio<sup>2</sup>, Fabiana Marcarelli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nefrologia, Facoltà di Medicina, Università di Salerno, Salerno

<sup>2</sup>Centro Interdipartimentale di Ricerca Clinica, Unità di Nefrologia, Seconda Università, Napoli

## Phosphatemia and age: a neglected relation in medical practice

*Hyperphosphatemia is pivotal in some complications secondary to kidney dysfunction. Current guidelines suggest that hyperphosphatemia due to kidney dysfunction develops only when kidney function is reduced to <50%. This paper deals with the relationship of age to phosphatemia and with the possible influences of this relationship on hyperphosphatemia due to kidney dysfunction. In pediatric age phosphatemia decreases during growth. A recent epidemiological study showed a decrease in phosphatemia with age among adults also. This decrease differs between men and women, being continuous in men but not women because of a transitory increase in phosphatemia during menopause. Data also show that age-associated differences in phosphatemia among adults are explained by differences in the maximum reabsorption of phosphate in the renal proximal tubule (TmP/GFR). Other studies suggest that the opposite influences on TmP/GFR of growth hormone (stimulation) and estrogens (inhibition) are the determinants of the changes in TmP/GFR and phosphatemia associated with age. The inverse relationship of age with phosphatemia leads to the hypothesis that, in the presence of a disorder increasing phosphatemia, the prevalence of hyperphosphatemia would be higher in young adults than in elderly people, who have lower phosphatemia in health. A large clinical study supports this hypothesis, showing that hyperphosphatemia secondary to kidney dysfunction is approximately four times higher at age <65 than at age >65 years. Data suggest that the relation between kidney function and phosphatemia should be re-evaluated considering possible confounding due to age.*

Conflict of interest: None

### KEY WORDS:

Age,  
Glomerular  
filtration rate,  
Phosphorus,  
Renal tubule

### PAROLE CHIAVE:

Età,  
Filtrazione  
glomerulare,  
Fosforo,  
Tubulo renale

### Indirizzo degli Autori:

Prof. Massimo Cirillo  
Policlinico - Ed. 17 (Nefrologia)  
Via Sergio Pansini 5  
80131 Napoli  
e-mail: massimo.cirillo@unina2.it

## INTRODUZIONE

I disordini dell'omeostasi del fosforo (P) hanno un ruolo fondamentale nelle complicazioni secondarie all'insufficienza renale ed in particolare nei processi che conducono a quadri clinici severi tipici dell'uremia come la distrofia ossea e le calcificazioni vascolari (1). Questo articolo avrà come obiettivo la relazione dell'età con la concentrazione di fosforo nel sangue e le possibili implicazioni di questa relazione con i disordini dell'omeostasi del fosforo in corso di insufficienza renale.

## PRINCIPI GENERALI

L'introito dietetico di P è determinato in larga parte dalla quantità di proteine e prodotti caseari presenti

nella dieta ma risente anche di altri componenti quali pesce, bevande, ecc. (2, 3). Negli adulti, il valore medio di P nella dieta oscilla intorno ad 1 g al giorno con notevole variabilità inter-individuale (cioè le differenze tra grandi mangiatori e individui a dieta limitata) ed intra-individuale (cioè le differenze tra un giorno e l'altro nello stesso individuo). Oltre la metà del P presente negli alimenti viene assorbita dall'intestino. Tale quota riflette la combinazione di vari meccanismi di assorbimento ed è sostanzialmente aumentata dalla forma attiva di vitamina D (1,25 di-idrossi vitamina D). Pertanto, la somministrazione di vitamina D in forma attiva di regola comporta un aumento dell'assorbimento intestinale di P. La concentrazione di P nel siero (fosforemia) riflette la concentrazione di P nel liquido extracellulare in genere, poiché solo il 10% circa della fosforemia è P legato alle

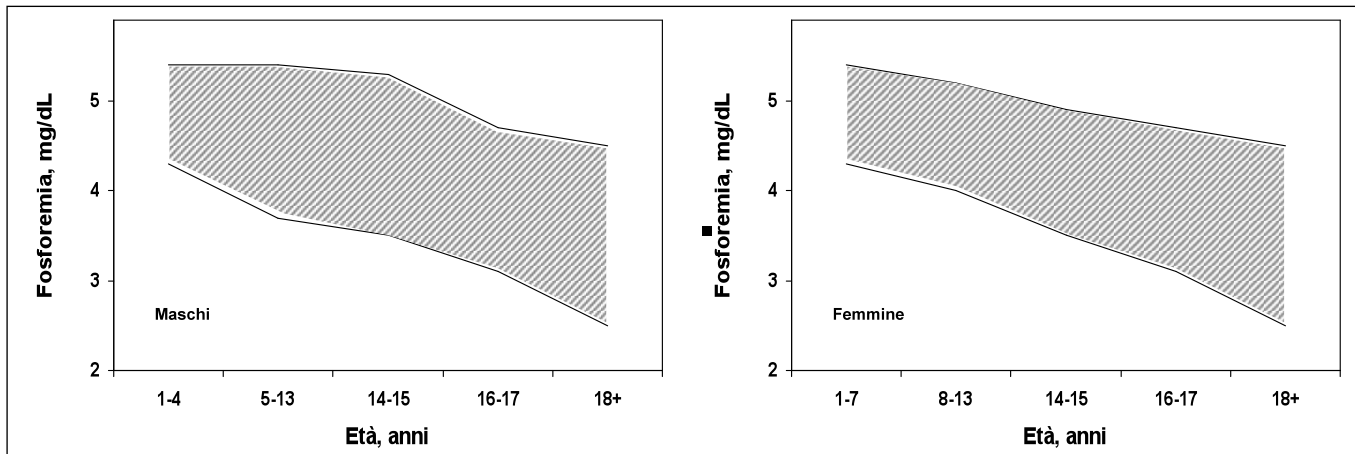


Fig. 1 - Valori normali di fosforemia per sesso ed età presso la Mayo Clinic (dati ricavati dalla ref. 2).

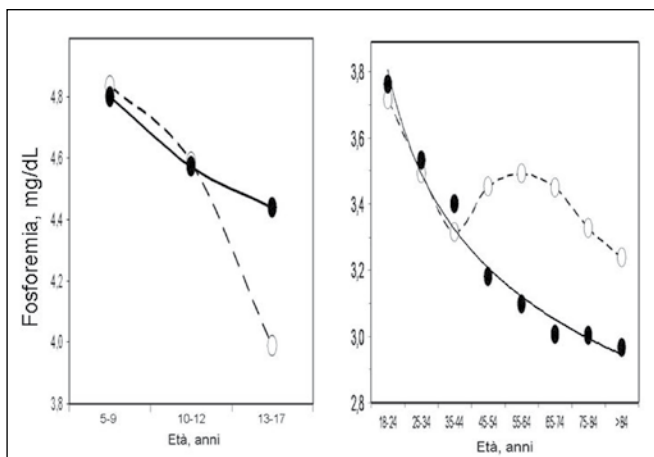


Fig. 2 - Valori medi di fosforemia per sesso e strato di età in un intero campione di popolazione Italiana in età infantile-adolescenziale (pannello sinistro) ed in età adulta (pannello destro): simboli pieni e linea continua = maschi; simboli vuoti e linea tratteggiata = femmine.

proteine del siero, mentre il 90% circa è ultrafiltrabile in quanto legato a piccoli cationi inorganici (40%) o libero in forma ionizzata (50%). Nel corso delle 24 ore la fosforemia può andare incontro a sostanziali modifiche, sia incrementi che decrementi, a seconda del tipo di pasto. Successivamente all'ingestione di alimenti ricchi in P ma poveri in carboidrati si avrà un transitorio aumento della fosforemia secondario all'assorbimento intestinale di P. Invece, se il pasto è ricco in carboidrati e povero in P, la risposta insulinemica all'iperglicemia determinerà un aumento dell'ingresso nelle cellule non solo di glucosio ma anche di P con conseguente decremento della fosforemia (2, 3). Per tali motivi, la misura della fosforemia deve essere standardizzata al mattino a digiuno. In adulti in condizioni di equilibrio per il metabolismo osseo, la normale omeostasi del P è garantita dal rene che

elimina nelle urine tutto il P assorbito dall'intestino. La fosfaturia quindi riflette l'assorbimento intestinale di P ed il suo introito dietetico. Il grosso della regolazione dell'escrezione renale di P si basa su due processi: filtrazione glomerulare e riassorbimento nel tubulo prossimale, dove il paratormone (PTH) gioca un fondamentale ruolo inibitorio, cioè un'azione di tipo fosfaturica. Per brevità non vengono qui considerati tutti gli elementi che contribuiscono alla regolazione dell'omeostasi del P in cui hanno un ruolo molteplici fattori e sostanze ormonali inclusi la vitamina D, la volemia, l'equilibrio acido-base ed ormoni come GH (ormone della crescita), estrogeni, fosfatone, ecc. (2, 3). Con l'eccezione della vitamina D, che attiva l'assorbimento intestinale, i fattori rimanenti in genere regolano l'omeostasi del P stimolando o inibendo il riassorbimento tubulare a livello renale.

## ETÀ E OMEOSTASI DEL FOSFORO

I dati disponibili in letteratura indicano in modo unanime che la fosforemia in età infantile è sostanzialmente più alta che in età adulta, come ad esempio mostrato nella casistica riportata in Figura 1 (2). Inoltre, in età infantile, minore è l'età più alta sarà la fosforemia. In altre parole, si ha un calo progressivo della fosforemia durante la crescita (2). Un andamento simile con l'età lo ha la concentrazione della fosfatasi alcalina sierica di origine ossea (4). I due fenomeni sono correlati, in quanto fosforemia ed attività della fosfatasi alcalina nell'osso, sono fattori determinanti ai fini della normale mineralizzazione dell'osso in crescita. Un punto non ben definito era la relazione tra età e fosforemia negli adulti (5-10). Questo interrogativo è stato l'obiettivo di un recente studio Italiano basato su popolazione (11). La Figura

2 riassume i dati riportati nello studio integrandoli con i dati non pubblicati della fosforemia negli individui con età <18 anni dello stesso campione di popolazione. La Figura mostra che, per età <18 anni, si ha il noto calo della fosforemia con l'aumentare dell'età. Il calo della fosforemia ha però un andamento diverso nei due sessi perché con l'adolescenza è più rapido nelle ragazze rispetto ai ragazzi. In effetti, la fosforemia è pressoché identica in bambini e bambine di 5-9 anni (~4.8 mg/dL) mentre all'età di 13-17 anni scende a ~4.0 mg/dL nelle ragazze e 4.4 mg/dL nei ragazzi. In altre parole, in età puberale, si ha un accelerato calo della fosforemia nelle ragazze rispetto ai ragazzi verosimilmente secondario all'effetto di ormoni sessuali femminili. L'analisi dei dati negli adulti con età ≥18 anni indicava in modo inequivocabile che il calo della fosforemia non si arresta col raggiungimento dell'età adulta, ma prosegue con un andamento diverso tra uomini e donne. Negli uomini, il calo della fosforemia continua ininterrotto durante tutta l'età adulta con una pendenza che tende a ridursi col tempo. Negli uomini, la fosforemia media nella popolazione è ~3.8 mg/dL a 18-24 anni, mentre scende ~2.9 mg/dL per età di 85 anni ed oltre. Nelle donne, il quadro è più complesso. Durante l'età fertile, la fosforemia cala in modo pressoché identico agli uomini. Dai 45 anni in poi, si ha un transitorio incremento dei valori medi i quali ricominciano a diminuire con l'età solo dopo i 65 anni. In conseguenza di questa differenza, al di sopra dei 65 anni di età, la fosforemia è stabilmente più alta di ~0.3 mg/dL nelle donne rispetto agli uomini. L'età in cui si osserva il transitorio incremento della fosforemia nelle donne era fortemente suggestiva di un fenomeno legato alle modifiche ormonali tipiche del climaterio. Per verificare se l'incremento della fosforemia in età peri-menopausale fosse secondario alle modifiche dello stato ormonale o meno, venivano definiti due sottogruppi specifici: donne con età <50 anni ma già in menopausa stabilizzata e donne con età >50 anni ma con flussi conservati. Il paragone tra questi due sottogruppi indicava che la fosforemia era significativamente più alta nelle donne con età <50 anni ma in menopausa. Tale osservazione chiariva che la più alta fosforemia tipica delle donne in età peri-menopausale era secondaria al modificato stato degli ormoni sessuali. Se, per il sesso femminile, i dati dell'età puberale si appaiano con i dati dell'età del climaterio, diventa evidente che nelle donne si hanno due fenomeni di segno opposto per la fosforemia in due diverse fasi della vita: un decremento più marcato della fosforemia alla pubertà, ed un transitorio incremento della fosforemia al climaterio.

## DETERMINANTI DELLE VARIAZIONI DELLA FOSFOREMIA CON L'ETÀ

Come su ricordato, il bilancio del P - e quindi la fosforemia che ne è un indice - dipende dall'interazione tra introito dietetico, assorbimento intestinale ed escrezione renale (2, 3). La soglia di escrezione renale è considerata il principale determinante della fosforemia (2). Quindi, il meccanismo ragionevolmente alla base del calo della fosforemia con l'età, dovrebbe in qualche modo coinvolgere principalmente il rene. D'altra parte, almeno teoricamente, potrebbero avere un ruolo anche una progressiva riduzione nell'introito dietetico e/o una progressiva riduzione nell'assorbimento intestinale. Nel campione di popolazione studiato, la possibilità che l'introito dietetico di P o il suo assorbimento intestinale diminuissero progressivamente con l'età, non era supportato da nessun dato relativo a marcatori dietetici. Difatti, in analisi controllate per età e funzione renale, né l'introito di proteine misurato come escrezione di urea né l'introito riferito di latte e derivati, correlavano con la fosforemia (12). D'altra parte, la possibilità che il calo della fosforemia con l'età fosse attribuibile ad un deficit di vitamina D secondario all'invecchiamento, sembrava escluso dall'assenza di associazione tra calo della fosforemia e cali paralleli di calcemia o calciuria, disordini tipici dell'ipovitaminosi D (11). La disponibilità di misure della fosfaturia in urine a digiuno raccolte in contemporanea con i campioni di fosforemia offriva la possibilità di valutare un parametro chiave nella regolazione renale dell'escrezione di P, e cioè il riassorbimento massimo di P da parte del tubulo renale in rapporto alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR), cioè l'indice generalmente definito con la sigla TmP/GFR (2, 3) che veniva calcolato come descritto da Barth *et al.* (13). L'analisi dei dati sul TmP/GFR indicava che il calo con l'età del riassorbimento massimo di P nel tubulo renale prossimale era il determinante principale del calo della fosforemia con l'età. I dati relativi al TmP/GFR erano infatti del tutto sovrapponibili a quelli sulla fosforemia, ed altrettanto coerenti con le differenze osservate tra i due sessi nelle varie età. In breve, la soglia di riassorbimento tubulare del P calava con l'età e questo calo, a sua volta, faceva sì che la fosforemia progressivamente diminuiva con l'età in modo e misura non esattamente identici tra uomini e donne. I dati disponibili non permettono di stabilire quale sia il meccanismo regolatore attraverso il quale il tubulo prossimale renale modifichi la sua capacità riassorbitiva di P. Comunque, i dati dello studio insieme a quelli derivati da altri articoli, permettono alcune speculazioni. Non sembra ragionevole ipotizzare che le modifiche del riassorbimento tubulare di

P con l'età siano una caratteristica intrinseca al tubulo stesso, mentre appare più probabile il ruolo di fattori ormonali o comunque esterni al tubulo renale. A tale riguardo, suggestiva è la possibilità che l'ormone della crescita (GH) e gli estrogeni spieghino larga parte delle modifiche osservate a carico del TmP/GFR. Il GH ha un potente effetto di tipo P-ritentivo sul TmP/GFR, cioè una stimolazione del riassorbimento di P nel tubulo prossimale renale (14). Inoltre, le concentrazioni plasmatiche di GH calano con l'età con un andamento quasi identico a quello osservato per TmP/GFR e fosforemia (15). È quindi possibile spiegare una parte dei dati in Figura 2 supponendo che la riduzione progressiva nella secrezione di GH secondaria all'età determini, tra i suoi vari effetti, anche un calo progressivo nella stimolazione GH-dipendente del TmP/GFR e, quindi, una riduzione progressiva della fosforemia. D'altra parte, una relazione con l'età è descritta anche per il PTH benché non sia chiaro se l'aumento descritto per tale ormone con l'età dipenda dal calo della funzione renale con l'età più che dall'invecchiamento in sé (16). Tenendo presente l'effetto inibitorio del PTH su TmP/GFR potrebbe quindi aversi un sinergismo tra GH e PTH nel ridurre progressivamente la fosforemia con l'età. Teoricamente un contributo potrebbe essere dato anche da altre agenti fosfaturici come le fosfatoini, benché non esistano dati sul loro aumento con l'età nella popolazione. Sul progressivo calo della fosforemia con l'età, si sovrapporrebbe l'effetto dell'ipersecrezione di estrogeni nelle donne. Gli estrogeni hanno un'influenza sul TmP/GFR di segno opposto a quello del GH, cioè un'inibizione del riassorbimento con effetto risultante di tipo fosfaturico (17). Secondo questa interpretazione, con la pubertà, in coincidenza ed a causa dell'aumento della secrezione estrogenica, il TmP/GFR delle ragazze andrebbe incontro ad una riduzione con conseguente calo accelerato della fosforemia. Viceversa, col climaterio, in coincidenza ed a causa della riduzione della secrezione estrogenica, il TmP/GFR andrebbe incontro ad un incremento con conseguente incremento anche della fosforemia. Questa ipotesi interpretativa non esclude necessariamente la possibilità che altri fattori siano coinvolti come ad esempio PTH, vitamina D, fosfatoini, ecc.

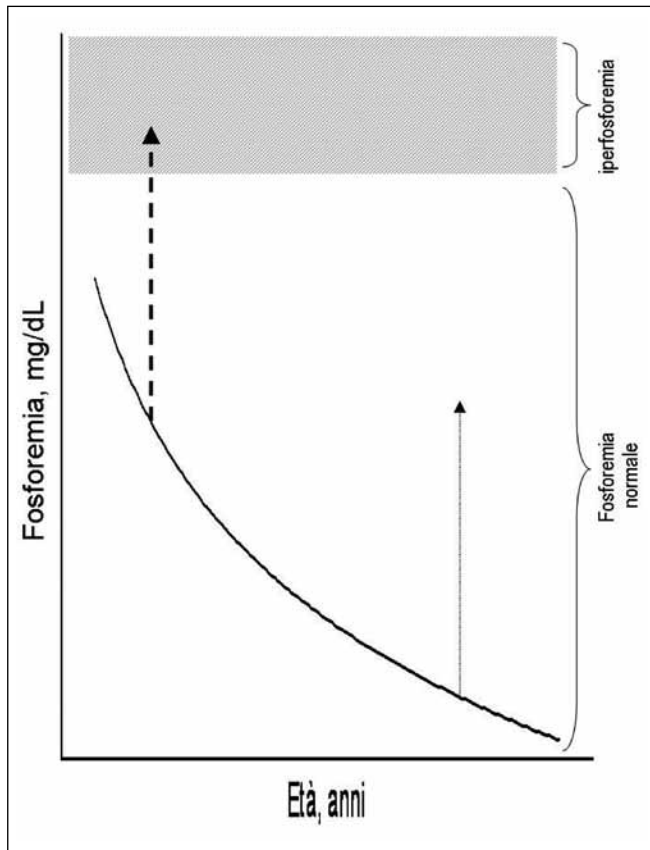
### **FUNZIONE RENALE E FOSFOREMIA: IL MODELLO CLASSICO**

Come già detto nell'introduzione, i disordini dell'omeostasi del P hanno un ruolo fondamentale nelle complicazioni secondarie all'insufficienza renale ed in particolare in quadri clinici severi tipici dell'uremia come la distrofia ossea e le calcificazioni vascolari. Per la descrizione dettagliata di questi

quadri clinici e della loro fisiopatologia, si rimanda il lettore ad altri testi. In breve, basti qui ricordare che il quadro complessivo configura un'entità tipica dell'insufficienza renale cronica in cui esiste un sostanziale aumento dei livelli di PTH circolante secondario a molteplici effetti della ridotta funzione renale tra i quali l'iperfosforemia, l'ipovitaminosi D e l'ipocalcemia (1). Gli studi pubblicati su questo argomento concludono unanimemente che l'aumento della fosforemia tipico dell'insufficienza renale si realizza solo per gradi avanzati di riduzione della funzione renale, cioè per valori di filtrazione glomerulare certamente al di sotto dei 60 mL/min, mentre è del tutto assente per riduzioni della funzione renale che si mantengano al di sopra di quella soglia (18-36). Le Linee Guida Internazionali ovviamente recepiscono queste conclusioni (1). In altre parole, l'iperfosforemia dell'insufficienza renale si configurerebbe come entità clinica significativa solo nei pazienti che hanno perso non meno della metà della funzione renale originale. Questo modello non è privo di importanti implicazioni pratiche perché ovviamente limita gli interventi terapeutici ad una fase avanzata di malattia e ad un numero ridotto di individui con nefropatia.

### **FUNZIONE RENALE E FOSFOREMIA: UNA MODIFICA AL MODELLO CLASSICO?**

Gli studi sopra citati su insufficienza renale e iperparatiroidismo secondario sono precedenti alla recente dimostrazione dei cambiamenti della fosforemia con l'età e, nell'analisi statistica, non tengono conto del possibile effetto confondente dell'età sulla fosforemia. Una ragionevole conseguenza della riduzione della fosforemia con l'età dovrebbe essere che, in presenza di un identico disordine capace di causare fosforritenzione e quindi aumento della fosforemia, il livello di fosforemia raggiunto e la frequenza di iperfosforemia manifesta, saranno maggiori in un individuo giovane rispetto ad un individuo in età avanzata dal momento che la fosforemia fisiologica dell'individuo giovane è più alta di quella di un individuo in età avanzata. La condizione opposta dovrebbe caratterizzare l'età avanzata. A causa della "fisiologica" tendenza ai valori bassi di fosforemia tipica di questa età, è ragionevole ipotizzare che i disordini capaci di dare deficit di fosforo (iperparatiroidismo primitivo, malnutrizione, ecc.) inducano un'ipofosforemia manifesta più spesso nell'anziano che nel giovane (Fig. 3). L'applicazione di questo modello all'insufficienza renale cronica suggerisce che, in presenza di un identico decremento della funzione renale (e cioè nel caso specifico di fosforo-ritenzione), la comparsa di iperfosforemia definita dalle soglie oggi in uso nella pra-



**Fig. 3** - Relazione età/fosforemia tra gli adulti (curva continua) ed andamento teorico atteso della fosforemia in presenza un identico disordine fosforo-ritentivo (ad esempio insufficienza renale) in un adulto giovane (linea tratteggiata con freccia spessa) ed in un adulto in età avanzata (linea tratteggiata con freccia sottile).

tica clinica sarà più tardiva e quindi meno frequente nell'individuo in età avanzata rispetto al giovane. La particolare epidemiologia dell'insufficienza renale - e cioè la sua frequenza molto maggiore nelle età avanzate rispetto alle età giovani - solleva il dubbio che la reale frequenza dell'iperfosforemia nell'insufficienza renale sia sottovalutata negli studi su elencati per il semplice motivo che la maggioranza dei pazienti di quegli studi era in età avanzata e, proprio per l'età avanzata, avrebbe avuto valori di fosforemia molto più bassi di quelli osservati in assenza di disfunzione renale. La possibile validità di questa ipotesi è stata indagata da un recente studio osservazionale su popolazione (12). Da tale studio sono stati esclusi tutti gli individui che avessero un indice di funzione renale suggestivo di GFR <60 mL/min per concentrare l'analisi sugli individui in cui, secondo il modello classico su ricordato, non dovrebbe esistere relazione tra indici di GFR e fosforemia. La coorte così ottenuta - 4034 individui con età 18-91 anni ed indici di GFR >60 mL/min - è stata poi divisa in 7 strati di età (18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64, 75 e più anni) separatamente

nei due sessi così da ottenere 14 gruppi diversi in cui le influenze dell'età (e del sesso) fossero trascurabili o nulle. Per ciascuno dei 14 gruppi è stata separatamente analizzata la relazione tra indici di GFR e fosforemia. In ciascuno dei gruppi il risultato ottenuto era sempre una relazione lineare ed inversa: più basso il GFR più alta la fosforemia. Questa osservazione di fatto suggerisce l'esistenza di un incremento significativo della fosforemia anche per gradi iniziali e modesti di riduzione della funzione renale, cioè una conclusione in stridente contrasto con il modello classico per il quale aumenti di fosforemia sarebbero osservabili esclusivamente per riduzioni della funzione renale al di sotto dei 60 mL/min. "Una rondine non fa primavera" e quindi, da solo, lo studio in questione di certo non può essere considerato conclusivo. Comunque, va segnalato un altro dato recente che va nella stessa direzione (37). Moranne et al. hanno analizzato la cronologia delle complicazioni in corso di insufficienza renale in 1038 pazienti nefropatici. Una delle conclusioni della loro analisi era che, a parità di riduzione del GFR, la frequenza di iperfosforemia era almeno 4 volte maggiore nei pazienti con età <65 anni che nei pazienti con età >65 anni, cioè un'osservazione totalmente in accordo con l'interpretazione proposta in Figura 3. Tale differenza non si riscontrava paragonando tra di loro i sottogruppi di pazienti con e senza sovrappeso, indicando quindi che il ruolo di fattori nutrizionali era quindi limitato o trascurabile. Al contrario di quanto osservato per l'iperfosforemia, le frequenze di anemia, iperpotassiemia ed acidosi metabolica nello studio di Moranne erano pressoché identiche o solo lievemente diverse nei pazienti delle due diverse fasce di età. Quali fattori diversi dalla relazione inversa dell'età con la fosforemia potrebbero spiegare una differenza legata all'età così larga come quella descritta da Moranne et al. per la sola frequenza di iperfosforemia?

## CONCLUSIONI

L'articolo descrive le conclusioni di due studi recenti sui rapporti tra età, fosforemia e funzione renale. I dati disponibili indicano in modo coerente che la fosforemia cala progressivamente con l'età. Il calo è presente in entrambi i sessi, benché nel sesso femminile si sovrappongano delle specifiche modifiche alla pubertà ed al climaterio. Il calo della fosforemia associato all'età è dovuto ad un calo progressivo nella capacità massima di riassorbimento di P nel tubulo prossimale, verosimilmente spiegata da modifiche dipendenti dall'età nello stato ormonale.

Il fatto che la fosforemia sia normalmente più bassa nell'età avanzata, potrebbe essere un fattore con-

fondente nella ricerca del momento di inizio della ritenzione di P secondaria ad insufficienza renale, specialmente se si considera la larga prevalenza di età avanzate tra i pazienti con insufficienza renale. Il nefrologo non dovrebbe dimenticare i rapporti tra età e fosforemia normale nella sua pratica medica. Allo stesso modo, gli studi futuri dovrebbero analizzare i rapporti tra insufficienza renale e fosforemia non tralasciando il possibile ruolo confondente dell'età.

## RIASSUNTO

*L'iperfosforemia ha un ruolo centrale in alcune complicazioni dell'insufficienza renale. Le Linee Guida indicano che si ha iperfosforemia da insufficienza renale quando la funzione renale diminuisca almeno del 50%. Questo articolo analizza la relazione tra età e fosforemia e le possibili influenze di questa relazione sull'iperfosforemia da insufficienza renale. In età pediatrica la fosforemia diminuisce durante la crescita. Uno studio epidemiologico dimostra una diminuzione della fosforemia con l'età anche tra gli adulti. Tale diminuzione differisce tra uomini e donne: progressiva senza inter-*

*ruzioni negli uomini; progressiva fino al climaterio nelle donne, seguita da un transitorio aumento e quindi dalla ripresa della riduzione progressiva. I dati indicano che le differenze di fosforemia legate all'età negli adulti sono dovute a modifiche nel riassorbimento massimo di fosforo nel tubulo prossimale renale (TmP/GFR). Altri studi suggeriscono che le opposte influenze sul TmP/GFR di ormone della crescita (stimolo) ed estrogeni (inibizione) determinino le modifiche con l'età di TmP/GFR e fosforemia. La relazione inversa tra età e fosforemia porta ad ipotizzare che, in presenza di un disordine che aumenti i valori di fosforemia, la frequenza di iperfosforemia dovrebbe essere maggiore nei giovani rispetto agli anziani perché questi, in condizioni di salute, hanno fosforemia più bassa. Un largo studio clinico supporta questa ipotesi dimostrando che l'iperfosforemia da insufficienza renale è almeno 4 volte più comune in età <65 anni rispetto ad età >65 anni. I dati suggeriscono che i rapporti tra insufficienza renale ed iperfosforemia andrebbero rivalutati tenendo presente il possibile effetto confondente dell'età.*

## DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-130.
2. Berndt TJ, Kumar R. Clinical disturbances of phosphate homeostasis. In: Seldin and Giebisch's *The Kidney*. Alpern RJ, Hebert SC (eds.). Elsevier, Amsterdam, 2008 (4th edition), 1989-2006 (chapter 70).
3. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Bone and Mineral Metabolism in health and disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* (16th edition). Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds.). McGraw-Hill. New York, 2005; 2238-49 (chapter 331).
4. Yang L, Grey B. Pediatric reference intervals for bone markers. *Clin Biochem* 2006; 39: 561-8.
5. Keating FR Jr, Jones JD, Elveback LR, Randall RV. The relation of age and sex to distribution of values in healthy adults of serum calcium, inorganic phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, total proteins, albumin, and blood urea. *J Lab Clin Med* 1969; 73: 825-34.
6. Yendt ER, Cohan M, Rosenberg GM. Reduced serum calcium and inorganic phosphate levels in normal elderly women. *J Gerontol* 1986; 41: 325-30.
7. Wisse PS, Epstein S, Bell NH, Queener SF, Edmondson J, Johnston CC Jr. Increases in immunoreactive parathyroid hormone with age. *N Engl J Med* 1979; 300: 1419-21.
8. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 405-13.
9. Kotowicz MA, Melton LJ 3rd, Cedel SL, O'Fallon WM, Riggs BL. Effect of age on variables relating to calcium and phosphorus metabolism in women. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 345-52.
10. Portale AA, Lonergan ET, Tanney DM, Halloran BP. Aging alters calcium regulation of serum concentration of parathyroid hormone in healthy men. *Am J Physiol* 1997; 272: E139-46.
11. Cirillo M, Ciacci C, De Santo NG. Age, renal tubular phosphate reabsorption, and serum phosphate levels in adults. *N Engl J Med* 2008; 359: 864-6.
12. Cirillo M, Botta G, Chiricone D, De Santo NG. Glomerular filtration rate and serum phosphate: an inverse relationship diluted by age. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2123-31.
13. Barth JH, Jones RG, Payne RB. Calculation of renal tubular reabsorption of phosphate: the algorithm performs better than the nomogram. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 79-81.
14. Ahmad AM, Thomas J, Clewes A, et al. Effects of growth hormone replacement on parathyroid hormone sensitivity and bone mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2860-8.
15. Brabant G, von zur Mühlen A, Wüster C, et al. German KIMS Board. Serum insulin-like growth factor I reference values for an automated chemiluminescence immunoassay system: results from a multicenter study. *Horm Res* 2003; 60: 53-60.
16. Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Horowitz M, Nor-

- din BE. The effects of age and other variables on serum parathyroid hormone in postmenopausal women attending an osteoporosis center. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1646-9.
17. Uemura H, Irahara M, Yoneda N, et al. Close correlation between estrogen treatment and renal phosphate reabsorption capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1215-9.
  18. Coburn JW, Koppel MH, Brickman AS, Massry SG. Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int* 1973; 3: 264-72.
  19. Madsen S, Olgaard K, Ladefoged J. Renal handling of phosphate in relation to serum parathyroid hormone levels. *Acta Med Scand* 1976; 200: 7-10.
  20. Tougaard L, Sorensen E, Christensen MS, Brochner-Mortensen J, Rodbro P, Sorensen AW. Bone composition and parathyroid function in chronic renal failure. *Acta Med Scand* 1977; 202: 33-8.
  21. von Lilienfeld-Toal H, Gerlach I, Klehr HU, Issa S, Keck E. Immunoreactive parathyroid hormone in early and advanced renal failure. *Nephron* 1982; 31: 116-22.
  22. Cheung AK, Manolagas SC, Catherwood BD, et al. Determinants of serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D levels in renal disease. *Kidney Int* 1983; 24: 104-9.
  23. Pitts TO, Piraino BH, Mitro R, et al. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 876-81.
  24. Coen G, Mazzaferro S, Costantini S, et al. Bone aluminum content in predialysis chronic renal failure and its relation with secondary hyperparathyroidism and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> treatment. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15: 295-302.
  25. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 162-9.
  26. St John A, Thomas MB, Davies CP, et al. Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron* 1992; 61: 422-7.
  27. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994; 41: 290-6.
  28. Fajtova VT, Sayegh MH, Hickey N, Aliabadi P, Lazarus JM, LeBoff MS. Intact parathyroid hormone levels in renal insufficiency. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 329-35.
  29. Messa P, Mioni G, Turrin D, Guerra UP. The calcitonin-calcium relation curve and calcitonin secretory parameters in renal patients with variable degrees of renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2259-65.
  30. Yumita S, Suzuki M, Akiba T, Akizawa T, Seino Y, Kurokawa K. Levels of serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. *Tohoku J Exp Med* 1996; 180: 45-56.
  31. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 496-502.
  32. Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 809-13.
  33. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1084-93.
  34. Gutierrez O, Isakova T, Rhee, Shah A, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2205-15.
  35. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-8.
  36. Onufrak SJ, Bellasi A, Shaw LJ, et al. Phosphorus levels are associated with subclinical atherosclerosis in the general population. *Atherosclerosis* 2008; 199: 424-31.
  37. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. NephroTest Study Group. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (1): 164-71.