



IMPATTO DEI COMPONENTI NOTI E NON NOTI DELLA DIETA SULL'APPORTO DI FOSFORO

Adamasco Cupisti, Claudia D'Alessandro

Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa, Pisa

The impact of known and unknown dietary components to phosphorus intake

The pathogenesis of CKD-MBD is multifactorial but the tendency towards phosphorus retention due to an excessive dietary intake for the residual renal function plays a central role. The dietary phosphorus is absorbed in the intestine as inorganic free phosphorus. The share of intestinal absorption (about 60% on average) is negligible for plant phosphorus (in the form of phytate), while it is maximal for phosphate or polyphosphates contained in food additives. The latter represent a dangerous extra load of phosphorus because they are poorly recognized by patients and widely used in modern nutrition, in particular in low-cost food.

In a free mixed diet, the phosphorus content is directly related to that of proteins. It follows that protein-rich foods are the main source of phosphorus. This is a favorable condition for CKD patients in conservative therapy when a low-protein diet is implemented, while it represents a huge problem for dialysis patients, who need a high-protein diet.

A simple and effective approach to reduce the load of dietary phosphorus without reducing protein intake is to educate patients to avoid foods high in phosphorus (cheese, egg yolk, nuts, etc.), and particularly those containing phosphorus additives. In addition, they should prefer boiling (resulting also in a decrease in sodium and potassium) to other methods of cooking.

Counseling by a dietician is important for successful patient care. The dietician provides nutritional education, can help the patient with the choice of food, and may favor the adherence to dietary prescriptions, which is a crucial aspect in an integrated approach to CKD-MBD.

Conflict of interest: None

Financial support: The Authors have not received any financial support for the preparation of this paper.

KEY WORDS:

Food additives
CKD,
Diet,
Dietary
phosphate,
Renal failure,
Nutrition

PAROLE CHIAVE:

Additivi
alimentari,
CKD,
Dieta,
Fosforo,
Insufficienza
renale,
Nutrizione

Indirizzo degli Autori:

Dr. Adamasco Cupisti
Divisione di Nefrologia
Dipartimento di Medicina Interna
Università di Pisa
Via Roma 67
56126 Pisa
e-mail: acupisti@med.unipi.it

INTRODUZIONE

Le alterazioni del metabolismo minerale e osseo (MBD) rappresentano un aspetto sempre più importante della gestione dei pazienti affetti da malattia renale cronica (CKD), anche per la stretta relazione fra le calcificazioni vascolari e le elevate morbilità e mortalità cardiovascolari proprie dell'insufficienza renale cronica (1, 2). La patogenesi della CKD-MBD è multifattoriale e include modificazioni di fosforemia, calcemia, calcitriolo, PTH e FGF-23, ma la tendenza alla ritenzione di fosforo, dovuta a un apporto dietetico eccessivo per la funzione renale residua, ha un ruolo centrale (3-7). Il carico di

fosforo è in grado di inibire l' 1α -idrossilasi renale direttamente e indirettamente tramite l'incremento del FGF-23: la conseguente riduzione dei livelli di calcitriolo stimola la sintesi e la secrezione del PTH. Inoltre, esiste l'evidenza che l'incremento della fosforemia, indipendentemente dalle modificazioni di calcemia e calcitriolo, stimola direttamente la sintesi e la secrezione di PTH e, quello che è più grave, l'iperplasia delle paratiroidi. La recente definizione delle azioni del FGF-23 nell'ambito del metabolismo calcio-fosforo ha reso ancora più complessa l'interazione fra i succitati attori ma ha contribuito a confermare il ruolo chiave e precoce della ritenzione di fosforo sui meccanismi della CKD-MBD (8, 9). Infatti,

il FGF-23 aumenta nelle fasi precoci della CKD e soprattutto in risposta a un carico dietetico di fosforo: forse, questo rappresenta uno dei tasselli mancanti in grado di giustificare il ruolo della fosforo-ritenzione (in condizioni anche di "normofosforemia") nel determinismo della CKD-MBD e contribuisce a giustificare la necessità del controllo del fosforo dietetico e della riduzione dell'assorbimento intestinale netto di fosforo fin dagli stadi molto precoci della CKD. A questi meccanismi regolatori si deve aggiungere anche un asse intestino-rene che contribuisce alla regolazione *short-term* della fosforemia: esiste un sistema che "sente" il carico intestinale di fosforo e induce un effetto fosfaturico prima ancora di avere un aumento della fosforemia (10).

L'assorbimento del fosfato a livello dell'epitelio intestinale avviene mediante un meccanismo di cotrasporto attivo sodio/fosfato (Na^+/Pi) che coinvolge almeno tre diversi cotrasportatori Na^+/Pi . Questo sistema è fortemente inibito dalla nicotinamide, per cui la somministrazione di niacina può essere una via per ridurre l'assorbimento intestinale di fosforo e, quindi, anche la fosforemia (11).

Circa il 60% del fosforo alimentare è assorbito a livello intestinale come fosfato inorganico libero; la quota assorbita è aumentata dal calcitriolo, arrivando fino all'80% per elevati livelli circolanti di calcitriolo. Nell'adulto, il mantenimento in equilibrio del bilancio del fosforo si ottiene grazie alla funzione renale, che permette un'eliminazione di fosforo con le urine corrispondente al suo assorbimento intestinale netto. La famiglia delle fosfatoni (in particolare il FGF-23) sembra avere una funzione determinante nel rimaneggiamento tubulare del fosfato, in maniera analoga al PTH (12).

Il fosforo (P) è un non-metallo del peso atomico di 31 Daltons, ampiamente presente in natura sotto forma di fosfato e costituente essenziale degli esseri viventi, dove entra in moltissime reazioni biologiche fondamentali per la vita grazie alla sua elevata reattività chimica. La maggior parte del fosforo totale corporeo, circa l'80%, si trova nelle ossa e nei denti sotto forma di sali di calcio, mentre circa il 20% è contenuto nei tessuti molli e nei liquidi corporei. Qui, il fosfato si ritrova in forma organica come costituente degli acidi nucleici, dei fosfolipidi, dei coenzimi e di ATP, AMP, GMP, mentre i fosfati inorganici costituiscono un sistema tampone essenziale per il mantenimento dell'equilibrio acido-base dell'organismo.

Data l'ampia diffusione del fosforo sia negli alimenti di origine animale che in quelli di origine vegetale, il fabbisogno di P è generalmente ben soddisfatto. La principale raccomandazione è quella di evitare livelli di assunzione di fosforo troppo elevati rispetto a quelli di calcio, soprattutto nella fase di accrescimen-

to osseo, in quanto l'assorbimento e l'escrezione del fosforo sono strettamente legati a quelli del calcio. I livelli di assunzione raccomandati di fosforo sono, per gli adulti, di circa 800 mg, per gli anziani di circa 1000 mg e, per gli adolescenti e per le donne in gravidanza o allattamento, di 1200 mg (13).

Nel plasma, i livelli normali di fosforo sono pari a 2.5-4.5 mg/dL; a pH normale prevale lo ione bibasico (HPO_4^{2-}) rispetto al monobasico (H_2PO_4^-), in rapporto 4:1; questo spiega la valenza media del fosfato che è pari a 1.8.

La fosforemia rimane nella norma fino agli stadi terminali della CKD (14), mentre l'incremento nel singolo paziente dei livelli di fosforemia, pur sempre nel *range* di normalità, può avvenire abbastanza precocemente nel corso della CKD (già a partire da 50 mL/min di filtrato glomerulare), accompagnato dall'incremento del PTH. Ancora più precocemente, si assiste all'incremento del FGF-23 che, con la sua azione fosfaturica, contribuisce a mantenere il bilancio del fosforo altrimenti già positivo, in condizioni di dieta libera, già a partire da stadi multi precoci della CKD (15, 16).

Il fosforo presente negli alimenti può avere due origini:

- fosforo contenuto naturalmente nell'alimento, in forma organica, legato a costituenti biologici (fosfoproteine, fosfolipidi; ATP, ADP, DNA, RNA), o in forma inorganica, come i sali di fosfato;
- fosforo aggiunto come additivo per ragioni tecnologiche e commerciali. Questi additivi contengono fosforo in forma inorganica: quelli più comunemente utilizzati sono i polifosfati e i sali di fosforo, quali fosfati di calcio, sodio, ammonio e via dicendo, usati come correttori del pH, addensanti o emulsionanti.

A fronte di tutto questo, sia alcuni metodi industriali di preparazione degli alimenti sia i metodi di cottura domiciliari possono poi influenzare l'effettivo contenuto di fosforo dei cibi finalmente pronti per essere consumati.

FOSFORO NATURALMENTE PRESENTE NEGLI ALIMENTI

Il fosforo che viene introdotto quale componente naturale dell'alimento, vi si ritrova come costituente di fosfoproteine, fosfolipidi di membrana, ATP, ADP, DNA e RNA o come sali di fosfato.

In una dieta mista libera, il contenuto di fosforo è direttamente proporzionale a quello di proteine. Ne deriva che gli alimenti ricchi di proteine sono anche la principale fonte di fosforo. Esistono equazioni che mettono in relazione il contenuto di fosforo e proteine di diete miste libere: la più nota è quella

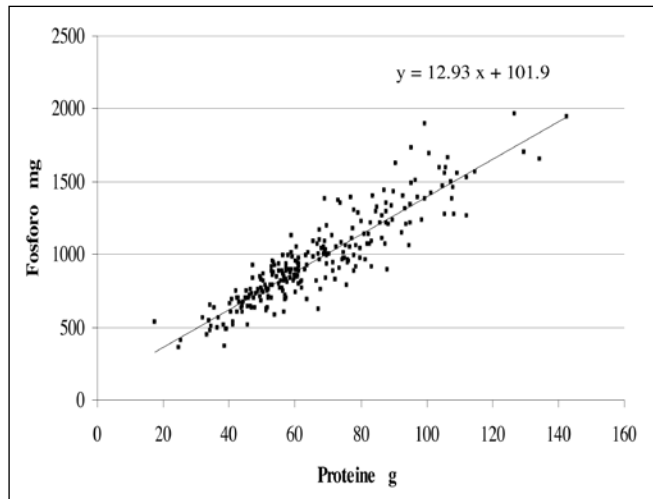


Fig. 1 - Relazione tra apporto dietetico di proteine e fosforo in un gruppo di 260 soggetti a dieta mista libera.

di Boaz e Smetana (17): Fosforo (mg) = 128 + 14 x proteine (g).

I nostri dati, derivati da una popolazione italiana di 260 soggetti a dieta mista libera, attraverso l'analisi di un diario dietetico di tre giorni completato da un'intervista dietetica, confermano questa stretta relazione con una retta di regressione pressoché sovrapponibile (Fig. 1).

La Tabella I riassume il contenuto naturale di fosforo nei principali alimenti (a crudo), suddivisi in base al gruppo alimentare di appartenenza. Le concentrazioni di fosforo più elevate si ritrovano nei semi di cereali (120-360 mg/100 g), nei formaggi (220-700 mg/100 g), nel tuorlo d'uovo (586 mg/100 g) e nei legumi (300-590 mg/100 g). Nella carne, il contenuto può variare dai 170 ai 290 mg/100 g e nel pesce dai 190 ai 290 mg/100 g.

La quota di fosforo alimentare assorbita è, in media, del 60%. La biodisponibilità del fosforo varia a seconda del grado di digeribilità dell'alimento, della presenza di composti che possono legarsi al fosforo inibendone l'assorbimento (p. es., calcio, magnesio, alluminio) e/o del grado di attivazione dei recettori della vitamina D presenti nel tratto gastrointestinale (18).

Il fosforo presente negli alimenti di origine animale è più biodisponibile di quello presente negli alimenti di origine vegetale: lo ritroviamo in forma di composti organici che sono scissi da diverse idrolasi presenti nel tratto intestinale, liberando acido fosforico che viene, poi, assorbito.

Il fosforo presente negli alimenti di origine vegetale è presente in gran parte sotto forma di acido fitico o fitato (19). I fitati si ritrovano soprattutto nei cereali e nei legumi, dove si concentrano nei semi e

nelle parti fibrose; per questo motivo, sono abbondanti nei prodotti integrali e praticamente assenti in quelli raffinati. Nelle specie animali monogastriche e, quindi, anche nell'uomo, l'enzima fitasi non viene espresso, per cui la degradazione dei fitati avviene in parte ad opera della flora batterica intestinale o per effetto di una reazione di idrolisi non enzimatica (19). Questo si traduce in una ridotta biodisponibilità del fosforo di origine vegetale, che rimane inferiore al 50%.

I fitati sono considerati fattori antinutrizionali per la loro capacità di legare cationi bivalenti impedendone l'assorbimento. Questo ha destato un certo interesse in nutrizionisti, veterinari ed ecologisti e ha indirizzato la ricerca agroalimentare allo sviluppo di tecniche di degradazione dei fitati con l'obiettivo di ridurre l'azione chelante e, allo stesso tempo, di aumentare la biodisponibilità del fosforo. L'ammollo e l'estrazione in soluzioni acquose sono in grado di liberare fosforo dall'acido fitico presente nei vegetali mediante l'attivazione della fitasi endogena (20). Questa procedura riduce anche il contenuto di minerali, proteine e vitamine e, quindi, se da un lato riduce la concentrazione di fitati dall'altro non contribuisce a migliorare molto il valore nutrizionale dell'alimento. Sono in corso di sperimentazione da alcuni anni metodiche che prevedono l'aggiunta dell'enzima fitasi in prodotti destinati all'alimentazione umana e di animali di allevamento. La prima fitasi disponibile in commercio è stata estratta da *Aspergillus niger* ma, al momento, ve ne sono diversi tipi in commercio provenienti da *Peniophora lycii*, *Escherichia coli* e *Schizosaccharomyces pombe*. Le fitasi estratte da questi microorganismi presentano una maggiore stabilità alle variazioni di temperatura e pH e, quindi, sono più adatte all'impiego industriale rispetto alle fitasi presenti nei vegetali che risultano, invece, molto meno stabili. Sono state prodotte anche piante transgeniche che esprimono il gene per le fitasi microbiche. Altra strategia per la degradazione dell'acido fitico sperimentata e attuata è la produzione di animali da allevamento transgenici (21).

Anche nel settore della panificazione è stata presa in considerazione la possibilità di ridurre la concentrazione di acido fitico per migliorare la qualità nutrizionale del prodotto finale. Sono state attuate varie procedure, quali l'aggiunta degli enzimi fitasi o fosfatasi di origine vegetale alla farina di grano intero oppure l'attivazione della fitasi endogena mediante ammolto prolungato e germinazione del grano.

Queste procedure, favorendo la degradazione dell'acido fitico, migliorano la biodisponibilità del fosforo e, quindi, il valore nutrizionale dell'alimento in generale, ma non per il nefropatico, che ha necessità di limitare l'apporto di fosforo! Ritornando

TABELLA I - CONTENUTO DI FOSFORO ESPRESSO IN mg PER 100 g DI ALIMENTO E IN mg PER GRAMMO DI PROTEINE E PER PORZIONE NEI PRINCIPALI ALIMENTI SUDDIVISI IN BASE AL GRUPPO ALIMENTARE DI APPARTENENZA

Alimento	Fosforo			Alimento	Fosforo		
	mg/100g alimento	mg/g proteine	mg porzione		mg/100g alimento	mg/g proteine	mg porzione
Cereali e tuberi				Verdura			
Farro	420	27.8	336	Funghi porcini (freschi)	142	36.4	355
Farina di mais	164	21.0	131	Asparagi	77	21.4	193
Pane integrale	180	24.0	90	Carciofi	67	24.8	168
Pasta semola	165	15.3	132	Zucchine	65	50.0	163
Biscotti 1a colaz.	157	23.8	79	Spinaci	62	18.2	155
Fette bisc.	124	11.0	62	Finocchi	39	32.5	98
Riso brillato	120	17.1	96	Lattuga	31	17.2	78
Pane tipo 0	77	9.5	62	Bieta	29	22.3	73
Brioche	70	9.7	35	Pomodori	26	21.7	65
Patate	54	25.7	108	Legumi			
Latte e derivati				Piselli freschi	101	14.4	101
Grana	702	19.8	351	Fave fresche	98	18.1	98
Pecorino romano	675	23.9	337.5	Ceci secchi	299	13.7	90
Formaggino	650	58.0	325*	Soia secca	591	16.0	177
Stracchino	374	20.2	374	Fagioli secchi	437	18.5	131
Ricotta mucca	237	19.4	237	Lenticchie secche	347	13.9	104
Scamorza	229	10.1	229	Carne			
Latte int.	94	23.5	118	Tacchino	257	12.3	257
Latte p. screm.	94	26.9	118	Maiale	223	10.5	223
Yogurt p.s. frutta	94	33.6	118	Pollo intero	194	10.2	194
Frutta fresca				Coniglio	180	8.1	180
Kiwi	70	58.3	105	Vitellone	172	9.0	172
Banana	28	23.3	42	Carne conservata			
Arancia	22	31.4	33	Salame	225	6.1	113
Pesca	20	25.0	30	Mortadella	180	12.2	90
Albicocca	16	40.0	24	Prosciutto crudo	177	6.6	89
Prugna fresca	14	28.0	21	Prosciutto cotto	160	7.6	80
Melone	13	16.3	19.5	Pesce			
Mela/pera	12	60.0	18	Gambero	349	25.7	524
Ananas	8	16.0	12	Tonno olio	235	10.3	353
Uva	4	8.0	6	Spigola	202	12.2	303
Cocomero	2	5.0	3	Sogliola	195	11.5	293
Frutta secca o conservata				Nasello	194	11.4	291
Mandorle	508	31.8	254	Calamari	189	15.0	284
Nocciole	322	24.8	161	Cernia	128	7.5	192
Noci	238	15.1	119	Uova			
Castagne	90	19.1	45	Tuorlo	586	37.1	99.6
Olive nere	18	11.3	9	Uovo	210	16.9	105
Birra (2.8 g alcol)	28	140	56	Albume	15	1.4	5.1

Sono state prese come riferimento le porzioni standard per la popolazione italiana, indicate dalla società italiana di nutrizione umana

*Calcolo riferito a due formaggini.

all'esempio del pane, l'uso di lievito di birra e di lieviti industriali, promuovendo una lievitazione rapida, non risulta altrettanto efficace nel degradare i fitati, per cui, in questi tipi di prodotti da forno, la biodisponibilità di fosforo risulta ridotta (quindi sono consigliabili per il nefropatico!).

Frutta e verdura contengono in generale piccole quantità di fosforo organico, che, invece, è abbondantemente presente in alcuni semi di piante, frutta secca e legumi. Il cioccolato è un altro alimento ricco di fosforo, con una media che varia da 355 a 540 mg per 100 g. La più alta quantità di fosforo si trova nel cioccolato al latte. L'elevato contenuto di fosforo è legato alla presenza di fosfolipidi (lisofosfaditilcolina, fosfaditilcolina, fosfaditil etanolamina e fosfaditilinositolo), di cui il seme è particolarmente ricco.

La proporzionalità diretta fra il contenuto di fosforo e quello di proteine degli alimenti a crudo rappresenta un "vantaggio" per il paziente a dieta ipoproteica che, quindi, contestualmente può facilmente ridurre anche l'apporto di fosforo (22), ma può rappresentare un grave ostacolo per il paziente in dialisi, che dovrebbe, comunque, limitare l'apporto di fosforo a fronte di una richiesta proteica aumentata (23). Infatti, i pazienti in dialisi devono limitare l'apporto di fosforo mantenendo quello di proteine, in altre parole devono limitare l'apporto di fosforo a parità di apporto proteico, quindi la scelta dei cibi dovrebbe ricadere sugli alimenti con minore quantità di fosforo per grammo di proteine (24). L'uso di tabelle di composizione degli alimenti che riportano oltre al valore per 100 g di alimento anche il valore per grammo di proteine potrebbe essere di grande utilità, sia per il paziente sia per il dietista (24). Un esempio su tutti è quello dell'uovo che ha nel tuorlo la stragrande quantità di fosforo, mentre l'albume è costituito da proteine (3.7 g circa per albume), pressoché in assenza di fosforo. L'albume rappresenta, quindi, una fonte naturale di proteine, ad alto valore biologico e pressoché priva di fosforo. Quindi, un maggiore utilizzo di ricette che prevedano l'uso o l'aggiunta di albume permette di "rompere" la proporzionalità tra apporto di proteine e di fosforo, potendo aumentare l'apporto proteico senza aggravare l'apporto di fosforo.

FOSFORO CONTENUTO NEGLI ALIMENTI COME ADDITIVO

Alimenti e bevande vengono oggi consumati a distanza di molto tempo dopo la loro produzione oppure in posti molto distanti dal luogo dove sono stati prodotti, ma il prodotto deve comunque mantenere le caratteristiche organolettiche ed essere sicuro dal

punto di vista igienico-sanitario. Per questo, l'industria alimentare impiega sempre più gli "additivi alimentari", sostanze aggiunte intenzionalmente ai prodotti alimentari per un fine tecnologico.

Gli *additivi alimentari* sono disciplinati dalle disposizioni contenute nel Decreto del Ministero della Sanità 27 febbraio 1996, n. 209, più volte modificato a seguito dell'evoluzione della legislazione in sede comunitaria, da ultimo con il Decreto 27 febbraio 2008. Ai sensi dell'art. 1 del Decreto Ministeriale 209/96, concernente la "disciplina degli additivi alimentari consentiti nella preparazione e per la conservazione delle sostanze alimentari in attuazione delle Direttive n. 94/34/CE, n. 94/35/CE, n. 94/36/CE, n. 95/2/CE e n. 95/31/CE" (e successive modifiche e integrazioni), "per additivo alimentare si intende qualsiasi sostanza, normalmente non consumata come alimento in quanto tale e non utilizzata come ingrediente tipico degli alimenti indipendentemente dal fatto di avere un valore nutritivo, aggiunta intenzionalmente ai prodotti alimentari per un fine tecnologico nella fase di produzione, di trasformazione, di preparazione, di trattamento, di imballaggio, di trasporto o immagazzinamento degli alimenti, che si possa ragionevolmente presumere diventi, essa stessa o i suoi derivati, un componente di tali alimenti direttamente o indirettamente".

Negli ultimi decenni, come conseguenza dell'evoluzione tecnologica, l'uso degli *additivi alimentari* si è esteso notevolmente, anche se l'impiego di additivi trova le sue origini in tempi remoti. La salatura delle carni e del pesce, l'aggiunta di succo di limone a frutta e verdura per evitarne l'imbrunimento, l'impiego di aceto nella preparazione di conserve vegetali, l'aggiunta di salnitro nelle carni insaccate e la solfitazione dei mosti e dei vini sono forme di additivazione che derivano dalla tradizione e dall'esperienza, anche se non prive di rischi.

L'aggiunta di additivi rappresenta un'esigenza tecnologica conseguente all'evoluzione industriale e al mutare delle abitudini alimentari che hanno enormemente influenzato il ciclo produttivo e distributivo degli alimenti. Per queste ragioni, la maggior parte dei prodotti alimentari che compongono la nostra dieta abituale contiene additivi, in forma, contenuto e quantità differenti.

Gli *additivi alimentari* sono sostanze ampiamente studiate e documentate sotto il profilo tossicologico e il loro uso è costantemente sotto il controllo di Organizzazioni Internazionali e Nazionali.

I consumatori possono ritrovare in etichettatura, all'interno dell'elenco degli ingredienti, sia il nome esteso dell'additivo sia la sigla univoca formata dalla lettera "E" seguita da un numero, che contraddistingue le singole sostanze (<http://www.tkk.it>,

<http://www.ministerosalute.it>).

- Coloranti (da E100 a E199)
- Conservanti (da E200 a E299)
- Antiossidanti (da E300 a E322)
- Correttori di acidità (da E325 a E385)
- Addensanti, emulsionanti, gelificanti (da E400 a E495)

Il fosforo è il componente principale di molti additivi (acido fosforico, fosfati e polifosfati) presenti negli alimenti trasformati o conservati. Gli additivi contenenti fosforo sono usati con correttori di acidità (E338-E343) e come emulsionanti e addensanti (E442, E450-E452, E544-E545). L'industria alimentare li usa nella lavorazione degli alimenti per una varietà di ragioni: per prolungare la conservazione, per migliorare il colore, per aumentare il sapore e per trattenere l'umidità. La legge non prevede dei limiti all'aggiunta degli additivi contenenti fosforo: esiste solo un limite "tecnologico" di 5 grammi (come P_2O_5) per kg di alimento. In altre parole, concentrazioni superiori non servono e, quindi, generalmente non vengono usate ma, potenzialmente, le potrem-

mo anche ritrovare.

La legge prevede l'obbligo di riportare in etichetta la presenza o meno di polifosfati o fosfati, ma non prevede che venga indicata la quantità. Inoltre, l'etichettatura degli alimenti riporta la presenza dell'additivo contenente fosforo (alla voce "Ingredienti") come nome per esteso o come sigla, della serie "E". La Tabella II riporta i nomi di alcuni degli additivi contenenti fosforo più usati e la corrispondente sigla. Si evince facilmente che, se il nefropatico non viene educato a porre attenzione alle etichette di composizione degli alimenti e al significato delle sigle, difficilmente potrà difendersi dall'*extra*-carico di fosforo derivante dal consumo di prodotti con additivi.

I prodotti addizionati di fosforo più comuni sono i preparati di carne lavorata (bocconcini di pollo precotti, "hot dog"), i formaggi fusi da spalmare, i primi piatti o le pietanze precotte e surgelate, budini, salse, prodotti da forno parzialmente cotti e surgelati e bevande.

Il fosforo presente negli additivi è di tipo inorga-

TABELLA II - ADDITIVI A BASE DI FOSFORO PIÙ COMUNEMENTE UTILIZZATI

Nome	Sigla	Alimenti e preparazioni che possono contenerli
Acido ortofosforico	E 338	Coca-Cola, Pepsi e simili Analcolici aromatizzati alla frutta Gelatine
Sodio diidrogeno ortofosfato	E 339a	Frutti canditi, bevande analcoliche gassate
Disodio idrogeno ortofosfato	E 339b	Preparati a base di frutta
Trisodio ortofosfato	E 339c	Latte parzialmente disidratato contenente almeno il 28% di materia secca
Potassio ortofosfato	E 340a	Latte parzialmente disidratato contenente più del 28% di materia secca
Dipotassio idrogeno ortofosfato	E 340b	Latte disidratato e latte scremato
Tripotassio ortofosfato	E 340c	Latte disidratato e latte scremato
Calcio tetraidrogeno diortofosfato	E 341a	Bevande analcoliche gassate, soprattutto quelle a base di cola, gelatine
Calcio idrogeno ortofosfato	E 341b	Bevande analcoliche gassate, soprattutto quelle a base di cola, gelatine
Tricalcio diortofosfato	E 341c	Bevande analcoliche gassate, soprattutto quelle a base di cola, gelatine
Magnesio fosfato	E 343	Formaggio non stagionato esclusa la mozzarella
Polifosfati	E 450	Pane, malto, orzo tostato, caffè, cioccolato, formaggi fusi, gelati e dessert, farina di patate, prosciutto cotto, carne in scatola, insaccati cotti, prodotti impanati
Difosfato di calcio	E 540	Prodotti da forno
Sodio alluminio fosfato	E 541	Latte disidratato, preparati a base di uova, farine
Polifosfati di calcio	E 544	Salse, zuppe e brodi, tè solubili e infusioni di tè solubili, gomma da masticare, bevande alcoliche esclusi vino e birra, zucchero a velo, filetti di pesce non lavorato congelato e surgelato, grassi da spalmare escluso il burro, bevande a base di caffè per distributori automatici, aromi
Polifosfati di ammonio	E 545	Cacao e prodotti di cioccolato

Nella prima colonna è riportato il nome per esteso, nella seconda è riportata la sigla riconosciuta a livello europeo e nella terza sono riportati gli alimenti dove vengono aggiunti in genere come conservanti, emulsionanti.

nico in forma di sali altamente dissociabili e più facilmente assorbibili a livello intestinale: il fosforo inorganico viene assorbito nel tratto intestinale per oltre il 90%, a differenza del fosforo presente naturalmente negli alimenti, che viene assorbito in media per il 60%, maggiormente per gli alimenti animali rispetto a quelli vegetali.

Le maggiori implicazioni sulla salute pubblica derivanti da queste considerazioni sono che il carico di fosforo derivante dal fosforo inorganico contenuto negli *additivi alimentari* è sproporzionalmente alto rispetto al fosforo naturalmente presente. Negli USA, l'uso di additivi a base di fosforo è aumentato notevolmente, passando da un contenuto medio di fosforo "aggiunto" (proveniente, quindi, da *additivi alimentari*) di 470 mg/die nel 1990 a circa 1000 mg/die per una dieta tipica americana (25). Gli alimenti con additivi sono, in genere, di minore qualità e di minore costo rispetto all'analogo prodotto fresco o senza additivi. Quindi, sono le fasce meno abbienti quelle a maggior rischio di introduzione di alimenti con additivi contenenti fosforo: sebbene in modo indiretto, questo aspetto è emerso chiaramente in un recente studio negli USA (26).

A oggi, non esiste un metodo accurato e riproducibile per distinguere nei vari cibi il fosforo naturalmente contenuto dal fosforo aggiunto come additivo. In linea di principio, per fosfati aggiunti si dovrebbero intendere esclusivamente i fosfati aggiunti al prodotto, distinguendoli da quelli presenti naturalmente. Si deve tenere conto, tuttavia, del fatto che tutti i polifosfati aggiunti a un alimento con il tempo degradano naturalmente a ioni fosfato, diventando praticamente indistinguibili dagli ioni fosfato presenti naturalmente nell'alimento. In considerazione di questo, è stato sviluppato un metodo di determinazione indiretta, basato sulla differenza tra la quantità media di fosforo contenuta in un alimento non addizionato con la quantità di fosforo determinata nell'alimento in esame. Questo, nella pratica, ha grossi limiti, soprattutto se si vanno ad analizzare campioni omogenei (per esempio, *wurstel* di pollo disossato meccanicamente) o prodotti composti da più ingredienti contenenti fosforo come latte, uova e carni (26, 27). In pratica, si valuta la quantità di anidride fosforica (P_2O_5) totale e dell'azoto proteico sulla sostanza secca. Dal rapporto $P_2O_5 / \% \text{ proteina bruta} * 100$ si ricava l'indice di fosforo e, limitatamente ai prodotti di origine suina, ossia prosciutti cotti e spalle cotte, si è ritenuto che l'indice di fosforo fosse pari a 2.5 per prosciutti e spalle cotte. Al di sopra di tale valore, è certa l'aggiunta di fosforo come additivo quantificabile nella quota parte eccedente al valore di 2.5 (27). Questo metodo risulta di difficile applicazione nell'analisi di alimenti composti da più ingredienti per i quali quin-

di, a oggi, è difficile determinare con accuratezza la quantità di fosforo aggiunto.

Un esempio: la quantità di fosforo in una porzione di 50 g di formaggio varia da 120 mg nella mozzarella o 195 mg nel Brie a 325 mg nei formaggini fusi o a 400 mg nelle sottilette, formaggi trasformati, che contengono una notevole quantità di sali di fosforo aggiunti come sali di fusione.

Negli Stati Uniti, è consentita l'aggiunta di additivi anche alla carne fresca, che viene letteralmente iniettata con soluzioni contenenti acqua, sale, fosfato di sodio e altri aromi naturali, al fine di migliorarne l'aspetto e il sapore e di prolungarne la durata (24). Fortunatamente, in Italia e in Europa, l'uso di additivi contenenti fosforo è consentito solo nei prodotti lavorati ma non nei "prodotti alimentari non lavorati" intesi come "... prodotti che non sono stati sottoposti a trattamenti che comportano un cambiamento sostanziale dello stato originario del prodotto. Essi possono, tuttavia, essere stati separati, sezionati, disossati, tritati, scorticati, pelati, sbucciati, macinati, tagliati, puliti, preparati, privati degli scarti, selezionati, surgelati, congelati, refrigerati, triturati, sgusciati, imballati o meno", art. 1, comma 3 del DM 209/96 [DM 209/96], tra cui la carne fresca che, quindi, per legge, non può essere addizionata.

L'uso di additivi, tuttavia, come specificato nel decreto appena citato, è consentito nei prodotti trasformati. In un recente nostro lavoro (28) abbiamo esaminato 60 campioni di salumi trasformati: 20 di prosciutto cotto (10 con additivi contenenti fosforo e 10 senza additivi), 20 di fesa di tacchino arrosto (10 con additivi contenenti fosforo e 10 senza additivi) e 20 di petto di pollo arrosto (con additivi contenenti fosforo e 10 senza additivi). I prodotti con additivi venivano riconosciuti per la presenza della dicitura "contiene polifosfati" oppure delle sigle "E338-E341, E450-452" riportate in etichetta. Su ogni campione, sono stati determinati la percentuale di sostanza secca e il contenuto di azoto totale, fosforo totale e fosfato libero. I risultati hanno dimostrato che non esisteva alcuna differenza tra prodotti con additivi e prodotti senza additivi per quando riguardava la percentuale di sostanza secca e la quantità di azoto totale. Il contenuto di fosforo totale e di fosfato libero era, invece, marcatamente aumentato nei cibi con additivi, circa 100 mg per 100 grammi di alimento. Ricordando che gli additivi contenenti fosforo sono ampiamente diffusi nell'alimentazione moderna e che questo *extra-fosforo* è in forma inorganica e, quindi, quasi completamente assorbibile a livello intestinale, si può ben comprendere come l'assorbimento netto di fosforo e, quindi, il carico di fosforo siano aumentati ben

TABELLA III - VALUTAZIONE DELLA DOSE GIORNALIERA DI CHELANTE VANIFICATA (O DA AGGIUNGERE QUOTIDIANAMENTE PER MANTENERE LO STESSO ASSORBIMENTO NETTO DI FOSFORO)

	Capacità legante mg/g (mg/som)	Dose giorn. mg/die	Somministrazioni n./mese	Costo mensile €
Calcio Acetato				
667 mg cp	50 (33)	2000-6000	90-270	16.50-49.50
Sevelamer Carbonato				
2400 mg bust	33 (79)	3030-9090	38-114	98.80-296.40
Lantanio Carbonato				
1000 mg cp	115 (115)	870-2610	26-78	126.70-380.30

La simulazione è stata effettuata nella condizione di un apporto giornaliero di 100-300 mg di *extra*-fosforo dagli additivi. Ne derivano la quantità mensile di somministrazioni vanificate (o necessarie per neutralizzare questo *extra*-apporto) e i costi vanificati (o *extra*-costi per neutralizzare questo *extra*-apporto). I calcoli si sono basati sulla capacità chelante in vivo riportata dalla letteratura (29); i costi sono stati calcolati sulla base del prezzo al pubblico.

oltre i valori stimati da un diario e/o da un'intervista dietetica che fornisce risultati in termini di composizione dietetica (a crudo) degli alimenti naturali. L'importanza di tutto questo diviene particolarmente consistente nell'insufficienza renale e, in particolare, in dialisi, dove esiste una capacità ridotta o nulla di eliminare un carico di fosforo (29). Tutto questo rischia di vanificare anche gli effetti e i costi della terapia chelante del fosfato, che, al massimo, può ragionevolmente rimuovere 200-300 mg al giorno di fosforo (30).

Infatti, senza scomodare la tipica dieta americana, che sembra avere un carico di fosforo aggiunto di circa 1000 mg/die, i dati del nostro studio e l'ampia diffusione di bevande e alimenti con additivi (Tab. II) fanno ragionevolmente ipotizzare anche in Italia un carico di fosforo con gli additivi non inferiore ai 100-300 mg/die. Di fronte a una tale *extra*-quota di fosforo intestinale, peraltro assorbibile quasi al 100%, possiamo pensare che questo a) renda inefficace una buona parte dei chelanti che il paziente assume per il controllo della fosforemia oppure che b) renda necessaria una *extra*-quantità di chelanti per ottenere lo stesso effetto clinico.

La Tabella III riassume l'effetto che un simile scenario può avere sul numero di somministrazioni dei chelanti intestinali del fosforo e sui relativi costi (vanificati o aggiuntivi). I costi sono stati calcolati sulla base del prezzo al pubblico dei chelanti in oggetto: ovviamente potranno essere minori nel caso di prezzi ospedalieri o concordati.

METODO DI COTTURA

Le considerazioni finora fatte si basano sulla composizione bromatologica degli alimenti, come ripor-

tata nelle tabelle ufficiali dell'Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione e riferita al contenuto dei nutrienti per 100 g di alimento crudo (13), oppure sul riconoscimento della presenza di additivi nell'alimento da acquistare. Ovviamente, però, molti alimenti sono consumati dopo la cottura, e questo può dare modo di modificare l'effettiva composizione del cibo introdotto (31).

Tra i diversi metodi di cottura dei cibi, alcuni sono generalmente consigliati perché preservano o migliorano le proprietà nutritive degli alimenti, aumentando la biodisponibilità dei nutrienti in essi contenuti. Sono degli esempi le cotture al vapore, al cartoccio e in umido. In questo senso, il "peggiore" metodo di cottura è l'ebollizione, proprio perché la cottura prolungata in acqua sottrae molti nutrienti dall'alimento cotto. Ne deriva, però, che la bollitura può essere utile nel nefropatico con problemi del controllo della fosforemia, perché consente di ridurre il contenuto effettivo di fosforo dei cibi; inoltre, con l'ebollizione, si ottiene una "demineralizzazione" degli alimenti (quindi, una riduzione anche del contenuto di sodio, potassio, calcio, ecc.) non solo vegetali ma anche animali.

Dopo un ammollo prolungato in acqua, si ottiene una riduzione significativa del contenuto di fosforo. La riduzione era del 51% per le verdure, del 48% per i legumi, del 38% per la carne, del 70% per la farina e del 19% per il formaggio "cheddar" (32). Tuttavia, questo tipo di procedura può non essere molto gradito ai pazienti, in quanto riduce la palatabilità e il gusto dei vari cibi e richiede tempi di preparazione molto lunghi (32).

La perdita di minerali con l'ebollizione è in funzione della quantità di liquido utilizzato per la cottura, del tempo e del grado di sminuzzamento dell'alimento. Il dato interessante è che l'ebollizione

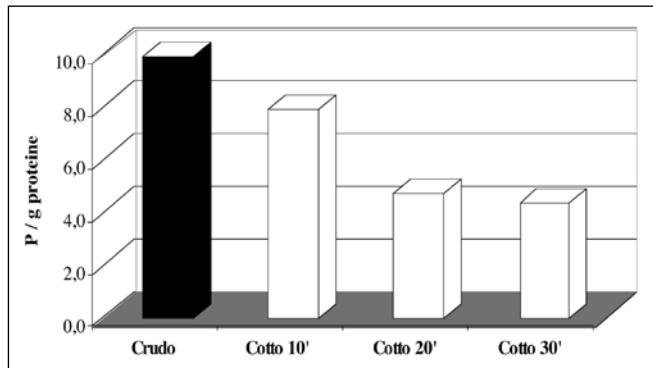


Fig. 2 - Effetto della cottura per ebollizione sul contenuto di fosforo in campioni di carne di manzo. Il grafico mostra la riduzione del contenuto di fosforo per grammo di proteine (33).

permette di ottenere una riduzione del contenuto di fosforo anche negli alimenti di origine animale, che sono alimenti irrinunciabili per il paziente in dialisi, perché fonti di proteine, senza una corrispondente perdita di azoto (33). L'ebollizione per 10-20 minuti riduce il contenuto di fosforo nella carne o nel pollo del 30-50%, mentre la sostanza secca e le proteine si riducono soltanto del 5-8% e del 9-17%, rispettivamente; ne deriva che anche il contenuto di fosforo per grammo di proteine si riduce nettamente se l'alimento è consumato bollito (Fig. 2). Anche questa procedura permette, quindi, di "rompere" la relazione diretta fra apporto di fosforo e di proteine della dieta (33).

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Il controllo del carico dietetico di fosforo è, quindi, complesso, articolato e di non agevole applicazione pratica. Tutto questo è complicato dal disagio psicologico frequente nei nefropatici cronici in dialisi, che difficilmente tollerano ulteriori modificazioni nelle loro abitudini di vita quotidiana, soprattutto se riguardano l'alimentazione. Per questo, sarebbe necessario un aiuto di elevata professionalità, che può essere fornito da un dietista dedicato (34-37), magari integrato anche da un supporto psicologico. Del resto, nei modelli di qualità nella gestione della malattia renale cronica, il dietista e lo psicologo hanno ruoli importanti (38, 39). È stato calcolato che servirebbe un dietista a tempo pieno ogni 180 pazienti affetti da insufficienza renale cronica, situazione difficilmente raggiungibile in qualsiasi paese.

In Francia, su un fabbisogno di 500 dietisti per i 32.000 pazienti con insufficienza renale in stadio avanzato, ci sono solo 50 dietisti dedicati alla cura di questi pazienti (40). In un'indagine condotta in Italia, il 71.5% delle U.O. di Nefrologia (7 centri su 10) non dispone di un dietista dedicato: in queste condizioni, la cura dell'aspetto dietetico-nutrizionale dei nefropatici cronici si fa, ovviamente, più difficile e complicata.

La riduzione dell'assorbimento intestinale netto di fosforo rappresenta il primo provvedimento da attuare fin dalle fasi molto precoci della CKD, al fine di prevenire o di correggere le iniziali alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, quali l'incremento del FGF-23, l'inibizione dell' 1α -idrossilasi e la riduzione del calcitriolo, l'aumento della sintesi e la secrezione del PTH.

In questo senso, il controllo e la riduzione dell'apporto dietetico di proteine e di fosforo, piccole dosi di calcio e la correzione di un'eventuale carenza di vitamina D rappresentano i primi provvedimenti da attuare nel nefropatico cronico.

Nel paziente in dialisi, la dieta da sola non è in grado di controllare il bilancio del fosforo per l'aumentata richiesta proteica e per problemi di aderenza, ma molto si può fare per limitarne comunque il carico dietetico e la positività del bilancio e per favorire l'efficacia dei chelanti intestinali del fosforo. Infatti, anche un'elevata dose di chelanti può rimuovere fino a 200-300 mg di fosforo, mentre il carico dietetico può superare abbondantemente i 1000 mg al giorno. A fronte di questo, l'approccio nutrizionale è largamente trascurato: è evidente, quindi, che c'è un certo grado di nichilismo in questo settore, per quanto riguarda il *counselling* dietetico-nutrizionale (30).

Un approccio semplice ed efficace per ridurre il carico dietetico di fosforo, senza ridurre quello delle proteine, consiste nell'istruire i pazienti a non assumere alimenti ad alto contenuto di fosforo (p. es., formaggi, tuorlo d'uovo, frutta secca ecc.), a non acquistare alimenti contenenti additivi a base di polifosfati e a preferire la bollitura (con la riduzione anche del contenuto di sodio e potassio) ad altri metodi di cottura degli alimenti. La collaborazione del dietista è fondamentale per l'opera di educazione nutrizionale, per aiutare il paziente nella scelta dei cibi e per favorire l'effettiva aderenza alle norme dietetiche, aspetto cruciale di un approccio integrato alla CKD-MBD.

TEST DI VERIFICA**1) L'aumento del FGF-23 consegue a:**

- a. Carico dietetico di fosforo
- b. Elevati livelli circolanti di calcitriolo
- c. Iperfosforemia
- d. Tutte le precedenti.

2) L'iperfosforemia si associa a:

- a. Aumento della mortalità nei pazienti con insufficienza renale cronica
- b. Aumento della mortalità nei pazienti cardiopatici
- c. Aumento della mortalità nella popolazione generale
- d. Tutte le precedenti.

3) L'aumento dei livelli circolanti di FGF-23 causa:

- a. Un incremento della fosfaturia
- b. Un aumento della sintesi di calcitriolo
- c. Un aumento della pressione arteriosa
- d. Tutte le precedenti.

4) La dieta nel paziente in dialisi dovrebbe essere:

- a. Normocalorica-iperproteica-iperfosforica
- b. Normocalorica-iperproteica-ipofosforica
- c. Ipocalorica-iperproteica-iperfosforica
- d. Tutte le precedenti.

5) Quale dei seguenti alimenti ha il maggior contenuto di fosforo per 100 g?

- a. Uovo
- b. Formaggio
- c. Pesce
- d. Pollo.

6) L'assorbimento intestinale medio del fosforo presente naturalmente nei cibi è del:

- a. 90-100%
- b. 70-90%
- c. 50-70%
- d. 30-50%.

7) Il fosforo degli alimenti vegetali presente sotto forma di fitati è scarsamente assorbito:

- a. Vero, ma la sua biodisponibilità aumenta con l'ammollo
- b. Vero, ma la sua biodisponibilità aumenta con l'esposizione alle alte temperature
- c. Vero, ma la sua biodisponibilità aumenta con l'essiccazione
- d. Falso, è assorbito per l'80% circa.

8) L'assorbimento intestinale del fosforo presente nei cibi come additivo alimentare è del:

- a. 80-100%
- b. 60-79%

c. 40-59%

d. 20-39%.

9) Rispetto al prodotto a crudo, 100 g di manzo bollito per 20' ritengono il:

- a. 100% di azoto e 100% di fosforo
- b. 100% di azoto e 30% di fosforo
- c. 90% di azoto e 60% di fosforo
- d. 70% di azoto e 70% di fosforo
- e. 50% di azoto e 50% di fosforo.

RIASSUNTO

La patogenesi della CKD-MBD è multifattoriale, ma la tendenza alla ritenzione di fosforo, dovuta a un apporto dietetico eccessivo per la funzione renale residua ha un ruolo centrale.

Il fosforo alimentare è assorbito a livello intestinale come fosfato inorganico libero. La quota assorbita (in media pari a circa il 60%) è minima per il fosforo contenuto nei vegetali sotto forma di fitato, mentre è massima per i fosfati o i polifosfati contenuti negli additivi alimentari. Questi ultimi rappresentano un pericoloso extra-carico di fosforo, perché sono largamente impiegati nella distribuzione alimentare, in particolare in quella a basso costo, e sono difficilmente riconosciuti dai consumatori e dai pazienti.

In una dieta mista libera, il contenuto di fosforo è direttamente proporzionale a quello di proteine, quindi gli alimenti ricchi di proteine sono anche la principale fonte di fosforo. Per questo, la limitazione del fosforo è relativamente facile nella terapia conservativa dell'insufficienza renale cronica, quando c'è l'indicazione a una dieta ipoproteica, mentre è difficile in dialisi per l'aumentata richiesta proteica.

Un approccio semplice ed efficace per ridurre il carico dietetico di fosforo, senza ridurre quello delle proteine, consiste nell'istruire i pazienti a non assumere alimenti ad alto contenuto di fosforo (p. es., formaggi, tuorlo d'uovo, frutta secca ecc.), a non acquistare alimenti contenenti additivi a base di polifosfati e a preferire la bollitura (con la riduzione anche del contenuto di sodio e potassio) ad altri metodi di cottura degli alimenti.

La collaborazione del dietista è fondamentale per l'opera di educazione nutrizionale, per aiutare il paziente nella scelta dei cibi e per favorire l'effettiva aderenza alle norme dietetiche, aspetto cruciale di un approccio integrato alla CKD-MBD.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

CONTRIBUTI ECONOMICI AGLI AUTORI

Gli Autori non hanno ricevuto sponsorizzazioni economiche per la preparazione dell'articolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular calcification: the killer of patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (7): 1453-64.
2. Cozzolino M, Mazzaferro S, Pugliese F, Brancaccio D. Vascular calcification and uremia: what do we know? *Am J Nephrol* 2008; 28 (2): 339-46.
3. Messa P. Impact of Ca/P disorders on risks and comorbidities. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 215-21.
4. Cozzolino M, Ciceri P, Volpi EM, Olivi L, Messa PG. Pathophysiology of calcium and phosphate metabolism impairment in chronic kidney disease. *Blood Purif* 2009; 27 (4): 338-44.
5. Burke SK. Phosphate is a uremic toxin. *J Ren Nutr* 2008; 18 (1): 27-32.
6. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359 (6): 584-92.
7. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (4): 683-92.
8. Cozzolino M, Mazzaferro S. The fibroblast growth factor 23: a new player in the field of cardiovascular, bone and renal disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8 (3): 404-11.
9. Gutiérrez OM. Fibroblast growth factor 23 and disordered vitamin D metabolism in chronic kidney disease: updating the "trade-off" hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (9): 1710-6.
10. Kumar R. Phosphate sensing. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18 (4): 281-4.
11. Berns JS. Niacin and related compounds for treating hyperphosphatemia in dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21 (3): 203-5.
12. Prié D, Beck L, Urena P, Friedlander G. Recent findings in phosphate homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14 (4): 318-24.
13. Livelli di Assunzione Raccomandata di Nutrienti (LARN) per la popolazione italiana. Società Italiana di Nutrizione Umana, revisione del 1996. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione (I.N.R.A.N.). Tabelle di composizione degli alimenti. Revisione del 2000.
14. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (1): 164-71.
15. Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007; 20 (4): 302-8.
16. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, 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; 5 (2): 286-91.
17. Boaz M, Smetana S. Regression equation predicts dietary phosphorus intake from estimate of dietary protein intake. *J Am Diet Assoc* 1996; 96 (12): 1268-70.
18. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst 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 (3): 519-30.
19. Bohn L, Meyer AS, Rasmussen SK. Phytate: impact on environment and human nutrition. A challenge for molecular breeding. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9 (3): 165-91.
20. Hurrell RF. Phytic acid degradation as a means of improving iron absorption. *Int J Vitamin Nutr Res* 2004; 74 (6): 445-52.
21. Golovan SP, Meidinger RG, Ajakaiye A, et al. Pigs expressing salivary phytase produce low-phosphorus manure. *Nature Biotechnol* 2001; 19 (8): 741-5.
22. Barsotti G, Cupisti A. The role of dietary phosphorus restriction in the conservative management of chronic renal disease. *J Ren Nutr* 2005; 15 (1): 189-92.
23. Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl. 2): ii45-87.
24. Cupisti A, Morelli E, D'Alessandro C, Lupetti S, Barsotti G. Phosphate control in chronic uremia: don't forget diet. *J Nephrol* 2003; 16 (1): 29-33.
25. Karalis M, Murphy-Gutekunst L. Patient education. Enhanced foods: hidden phosphorus and sodium in foods commonly eaten. *J Ren Nutr* 2006; 16 (1): 79-81.
26. Gutiérrez OM, Anderson C, Isakova T, et al. Low socioeconomic status associates with higher serum phosphate irrespective of race. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (11): 1953-60.
27. Cantoni C, Beretta G. Würstel e polifosfati. *Eurocarni* 2006; 7: 139.
28. Benini O, D'Alessandro C, Gianfaldoni D, Cupisti A. Extra-Phosphate Load From Food Additives in Commonly Eaten Foods: A Real and Insidious Danger for Renal Patients. *J Ren Nutr* 2010. DOI: 10.1053/j.jrn.2010.06.025
29. Sherman RA, Mehta O. Dietary phosphorus restriction in dialysis patients: potential impact of processed meat, poultry, and fish products as protein sources. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (1): 18-23.
30. Daugirdas JT. Proposed controlled trials of phosphate reduction in CKD: which whey should we go? *Kidney Int* 2010; 77 (10): 929-30.
31. Uribarri J. Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Semin Dial* 2007; 20 (4): 295-301.
32. Jones WL. Demineralization of a wide variety of foods for the renal patient. *J Ren Nutr* 2001; 11 (2): 90-6.
33. Cupisti A, Comar F, Benini O, et al. Effect of boiling on dietary phosphate and nitrogen intake. *J Ren Nutr* 2006; 16 (1): 36-40.
34. Reddy V, Symes F, Sethi N, et al. Dietitian-led education program to improve phosphate control in a single-center hemodialysis population. *J Ren Nutr* 2009; 19 (4): 314-20.
35. Podaval RD, Wolgemuth C, Ferrell J, Hammes MS. Hyperphosphatemia in dialysis patients: is there a role for focused counseling? *J Ren Nutr* 2003; 13 (3): 219-23.
36. Cupisti A, D'Alessandro C, Baldi R, Barsotti G. Dietary habits and counseling focused on phosphate intake in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *J Ren Nutr* 2004; 14 (4): 220-5.
37. Sullivan CM, Leon JB, Sehgal AR. Phosphorus-containing food additives and the accuracy of nutrient databases: implications for renal patients. *J Ren Nutr* 2007; 17 (5): 350-4.
38. Quintaliani G, Cancarini G, Alloati S, Zoccali C. [Quality certification project for chronic renal failure management]. *G Ital Nefrol* 2008; 25 (2): 152-3.
39. Quintaliani G, Cappelli G, Lodetti L, et al. Chronic kidney disease certification process manual by the Italian Society of Nephrology (SIN): Part I: clinical care delivery and performance measurements and improvement. *J Nephrol* 2009; 22 (4): 423-38.
40. Fouque D. Should we still prescribe a reduction in protein intake for CKD patients? (abs). *Am J Nephrol* 2006; 26 (S1): 7-9.