

Fosfat Metabolizması

Hasan Önal 

Phosphate Metabolism

Öz

Serum fosfatın fizyolojik aralıkta korunması birçok biyolojik işlem için kritiktir. Fosfat, kemiklerin, nükleik asitlerin, hücre zarlarının önemli bir bileşenidir ve hücrel enerji metabolizmasında, proteinlerin fosforilasyonu ile hücre içi sinyalizasyonda ve hemoglobinden oksijen salınmasında önemli bir rol oynar. Fosfat önemli bir idrar ve kan asidi baz tamponudur ⁽¹⁾.

Serum fosfor seviyesi, bağırsak emilimi, hücre içi ve kemik depo havuzlarının değişimi ve renal tübüler yeniden emilim arasındaki karmaşık bir etkileşimle sağlanır. Böbrek, tübüler yeniden emilim ile fosfor homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Tip IIa ve tip IIc Na taşıyıcıları, proksimal tübüler hücrelerin fırça sınır membranında ifade edilen önemli renal Na bağımlı inorganik fosfat taşıyıcılarıdır. Her ikisi de diyet ile inorganik fosfat alımı, D vitamini, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ve paratiroid hormonu (PTH) tarafından düzenlenir ⁽²⁾.

Anahtar kelimeler: Hipofosfatem, hiperfosfatem, FGF23, Klotho

ABSTRACT

Maintenance of serum phosphate in the physiological range is critical for many biological processes. Phosphate is an essential component of bones, nucleic acids, and cell membranes, and it plays a crucial role in cellular energy metabolism, intracellular signaling by phosphorylation of proteins, and release of oxygen from hemoglobin. Phosphate is an important urinary and blood acid base buffer ⁽¹⁾.

The serum phosphorus level is maintained through a complex interplay between intestinal absorption, exchange intracellular and bone storage pools, and renal tubular reabsorption. The kidney plays a major role in regulation of phosphorus homeostasis by renal tubular reabsorption. Type IIa and type IIc Na transporters are important renal Na dependent inorganic phosphate transporters, which are expressed in the brush border membrane of proximal tubular cells. Both are regulated by dietary inorganic phosphate intake, vitamin D, fibroblast growth factor 23 (FGF23) and parathyroid hormone ⁽²⁾.

Keywords: Hypophosphatemia, hyperphosphatemia, FGF23, Klotho

Alındığı tarih: 13.07.2019
Kabul tarihi: 01.10.2019
Yayın tarihi: 05.12.2019

Hasan Önal

SBÜ. Kanuni Sultan Süleyman EAH
Çocuk Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği
İstanbul - Türkiye
✉ hasanonan@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-9676-7086

¹ İlgili makale 41. Pediatri Günleri ve
20. Pediatri Hemşireliği Günleri
etkinliğinde "Genel Fosfor Metabolizması"
başlığı ile sunulan sözel bildiri temelinde
hazırlanmıştır.

Genel fosfor metabolizması¹

Fosfor, hücre membran bütünlüğü, nükleik asit iskeleti, ATP üretimi, hücre sinyalizasyonu, asid-baz dengesinin tamponlanması ve kemik mineralizasyonunda görev alır ^(3,4). Damar veya yumuşak dokulara çökme olmaksızın kemik mineralizasyonu için optimal kalsiyum-fosfat oranlarının sağlanması organizma için kritiktir. Fosfor insan vücudunda en fazla bulunan

anyon olup vücut ağırlığının % 1'ini oluşturur ⁽⁵⁾.

Fosfor hücre içinde plazmaya göre 100 kat daha fazladır. Fosfat fosforun oksijen eklenmiş formudur. Makalelerde birbirinin yerine kullanılabilir. Erişkin insan vücudunda fosfatın % 85'i dış ve kemiklerde bulunur. Geriye kalan fosfatın % 15'i yumuşak dokuda (% 14) ve hücre dışı sıvıda (%1) bulunur. Fosfor iskelette birincil olarak kalsiyum ile birleşik

oluşturarak hidroksiapatit kristali, geri kalanı kalsiyum fosfat şeklinde bulunur ⁽⁵⁾. Fosfor enerji metabolizmasında, hücre içi sinyalizasyonda (protein fosforilasyon), kanda oksijen taşınmasında (2,3 difosfo glicerat), kemik, hücre membranı ve nükleik asit yapısında yer alır. İdrarda H iyonunun tamponlanmasında görev alır ⁽³⁾. Hücre dışı sıvıda fosforun yaklaşık onda biri proteinlerle, üçte biri sodyum, kalsiyum ve magnezyum ile kompleks oluşturur. Geri kalan serbest haldeki inorganik fosfattır ⁽⁴⁾.

Serum fosfor konsantrasyonu yaş ile değişir, infantlarda kemik mineralizasyonu ve kemik yumuşak doku büyümesi için gerekeceğinden en yüksek konsantrasyonda (Normal; 4.5-8.3 mg/dl) olup, erişkin döneme doğru plazma düzeyi (Normal; 2.5-4.5 mg/dl) azalır ⁽⁴⁻⁸⁾.

Serum fosfat düzeyi sirkadian ritm gösterir. Günün en düşük fosfor düzeyi sabah (08.00-10.00) saatlerindedir. Gece bazale göre % 45 oranında pik gösterir. Serum fosfat düzeyindeki sabah saatlerindeki azalma kemiğin fosfat ile tamponlanması veya hücre içinde fosfor hareketi ile açıklanabilir ⁽⁹⁾. Hafif-orta düzey hipofosfatemi akut dönemde semptomsuz kalabilir, fakat uzun süreli hipofosfatemi kemik mineralizasyonunu bozabilir. Fosfat ATP sentezi için gerekli olduğundan hipofosfatemi pek çok organ sisteminde (kas, beyin, kardiopulmoner sistem, hematolojik, gastrointestinal sistem) hücre içi ATP yetersizliği oluşturur. Hipofosfatemide dokulara oksijen taşınması için gerekli olan eritrosit içi 2.3 difosfoglicerat düzeyi azalır ⁽¹⁰⁾. Orta-ciddi düzey hipofosfateminin klinik bulguları: kardiak yük atımı azalır, solunum yetersizliği, miyopati, jitteriness, irritabilite, nöbet, ileus, trombosit ve lökosit disfonksiyonu, rabdomyoliz ve hemolizdir ⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Kronik hipofosfatemi kemik ağrısı ve çocuklarda riketse neden olur. İlaveten kronik hipofosfatemi proksimal ve distal renal tübüler defekte (glukozüri, bikarbonatüri, hiperkalsiüri ve hipermagnezüri) neden olabilir. Ayrıca hipofosfatemi insülin direnci, bozulmuş glukoneogenez ve metabolik asidoz (amonyum oluşumu, hidrojen iyon atılımı bozulur) oluşturur ⁽¹⁾.

Böbrekten filtre edilen fosforun hemen hemen tamamı tekrar tübülüsler tarafından emilir. İdrardaki fosfor miktarı yaklaşık olarak bağırsaktan emilen fosfor miktarını yansıtır. Bu miktar erişkinde 13 mg/kg/gün (yaklaşık 900 mg/gün)'dür ⁽⁶⁾.

Besinler ile fosfor alımı

Fosfor hemen hemen tüm doğal besinlerde bulunur. Proteinden zengin hem hayvansal hem bitkisel besinler fosfat açısından zengindir. Süt ve süt ürünleri en zengin fosfat kaynağıdır. Diğer iyi fosfat kaynakları et, balık, tavuk yumurtası ve fındıktır. Fosfor beslenme-deki kalsiyum, sodyum, magnezyum gibi diğer mineraller ile etkileşime girer. Örneğin magnezyum alımı artırılırsa fosfat emilimi azalır. Organik fosfat proteine bağlı besinlerde (et, balık, süt ürünleri) bulunur. Bu kaynaklardan fosfat %35-86 oranında bağırsaklar tarafından emilir ^(16,17). Bitkisel kaynaklardaki fosfat (baklagil, fındık, yağlı tohum) % 50'den az emilir. Bu emilim farkı fitatları sindirebilecek enzim sisteminin olmamasına bağlıdır. Çeşitli tahıl işleme teknikleri (fermentasyon, öğütme ve ıslatma, çimlenme, mayalı ürün kullanma, bira ve ekmek gibi) ile fitatlardan fosfat serbestleşir ⁽¹⁸⁾. Bitkisel beslenenlerde plazma fosfat ve FGF23 düzeyi düşüktür ⁽¹⁹⁾.

Endüstri dokuyu değiştirmek, raf ömrünü uzatmak, renk eklemek, lezzet katmak için giderek fazla miktarda fosfat içeren katkıları kullanmaktadır. Katkılarından gelen fosfatın bağırsaklardan emilimi nerede ise % 100'dür ⁽¹⁸⁾. Katkıların içerisinde polifosfat, pirofosfat ve lesitin ağırlıklı olarak vardır ⁽²⁰⁾. Etler, işlenmiş peynirler, hazır pudingler, çorbalar, soslar, dondurulmuş ürünler, yoğurtlar, unlu mamuller, bisküvilerde kullanılır ⁽²⁰⁻²²⁾. Katkı madde içeren gıdalar ile günlük alınan fosfat miktarı 606-736 mg'dan fazladır. Epidemiyolojik çalışmalar açlık yüksek fosfat düzeyi ile toplumdaki mortalite ve kardiyovasküler olay artışı ile ilişkili bulunmuştur.

Batı tipi beslenme ile bir erişkin 1000-1600 mg/gün (yaklaşık 20 mg/kg/gün) fosfor alır. Fosfor 16 mg/kg/gün proksimal ince bağırsaktan özellikle jejunumdan

emilir. Pankreas salgısı, safra ve diğer sekresyonlar ile bağırsağa 3 mg/kg/gün fosfor sekrete edilir. Feçes ile kayıp 7 mg/kg/gün dür. Net emilen fosfor miktarı 13 mg/kg/gün dür. Bağırsaklardan emilen fosfor hücre dışı sıvıdan gerektiği ölçüde (3 mg/kg/gün) kemiğe girip çıkar. Kemik remodeling oranı plazma fosfor konsantrasyonunu etkiler. Orantısız artan kemik rezorpsiyonu yüksek plazma fosfor konsantrasyonuna neden olurken, artan mineralizasyon daha düşük konsantrasyonlara yol açar ⁽⁵⁾. Hiperparatiroidi-dizimli bir hastada paratiroidektomi sonrası oluşan aç kemik sendromu artan mineralizasyona örnek verilebilir.

Fosfor metabolizmasındaki düzenleyiciler

Fosfor metabolizmasında ana düzenleyiciler;

1. Beslenme ile fosfat alımı ve sindirim sisteminde emilimi
2. Kalsitriol: bağırsak ve kemikten fosforun emilimini artırır.
3. Paratiroid hormonu (PTH) doğrudan fosforun kemikten rezorpsiyonunu artırır, proksimal tübülsten emilimini azaltır. Dolaylı olarak kalsitriol üretimini uyarır.
4. Günümüzde yeni veriler kemik ve fosfatoninlerin (örneğin FGF-23) fosfor metabolizmasında düzenleyici olduklarını ortaya koymuştur ^(6,8,23).

Bağırsaktan fosfor emilimini etkileyen diğer faktörler: epidermal büyüme faktörü ⁽²⁴⁾, glukokortikoidler ⁽²⁵⁾, östrojen ⁽²⁶⁾, metabolik asidoz ⁽²⁷⁾, fosfatoninler ⁽⁶⁾'dir.

İntestinal fosfor emilimi hücresel ve parasellüler yol ile olur. Emilim kinetiği pasif difüzyon ve sodyuma bağımlı aktif transporttur ⁽³⁾. Bağırsaktaki fosfor emilimi 1,25(OH)₂D vitamini ile artar iken serum fosforundaki azalma 1,25(OH)₂D vitamin sentezini artırır ⁽⁶⁾.

Membranlardan fosfor emilimi sodyum bağımlı fosfat taşıyıcı ailesi tarafından gerçekleştirilir. Üç tip taşıyıcı vardır; NaPi2a, NaPi2b ve NaPi2c'dir. İnce bağırsakta NaPi2b, renal tübülde NaPi2a ve NaPi2c bulunur. Tip 2 sodyum fosfat kotransporter (NaPiIb)

akciğer, kolon, testis/epididim, karaciğer ve meme glandında da eksprese olmuştur ⁽⁶⁾. NaPi2b'nin fosfor afinitesi azdır. Bu taşıyıcının olmaması durumunda böbrek tübüllüslerindeki taşıyıcıların ekspresyonu artırılarak plazma fosfat seviyesinin değişmemesi sağlanır ⁽²³⁾.

Ekstrasellüler sıvı, kemik ve hücreler arasındaki fosfor dağılımını: yükselmiş insulin ve/veya glukoz, dolaşımda artan katekolamin konsantrasyonu, solunumsal alkaloz, artmış hücre üretimi, hızlı kemik rezorpsiyonu değiştirir.

PTH renal tübüldeki NaPi2a'yı doğrudan etkilerken bağırsaktaki fosfor taşıyıcısına doğrudan etkisi yoktur. Fakat dolaylı olarak 1,25(OH)₂D vitamini düzeyini artırarak etkisini gösterir ⁽³⁾.

Alkali fosfataz aktivitesi kemik içindeki fosfat dengesinin iyi bir göstergesidir. Alkali fosfataz plazma membranında yer alır, beta gliserol fosfattan fosforu koparır, sodyuma bağımlı taşıyıcılar aracılığı ile hücre içine girer ⁽¹¹⁾.

İleal fosfor taşıyıcısı; 1,25(OH)₂D vitamini, pH ve beslenmedeki fosfat içeriği tarafından regüle edilir (28-30). Sodyum bağımlı aktif fosfor taşınması 1,25(OH)₂D vitamini (artırır), FGF23 (azaltır), düşük fosfor (artırır), yüksek fosfor alımı (azaltır) ile değişir ⁽¹³⁾. Gastrointestinal sistemde organik fosfat metabolize olarak inorganik forma dönüştürülerek emilir ⁽¹⁴⁾. Diğer taraftan parasellüler fosfat taşınması doyuma ulaşmaz, difüzyon temellidir. Serum fosfatının %10 ile 20'si proteine bağlı iken % 80'i glomerüllerden filtre olur. Filtre olan fosfatın % 80 ile 90'ı proksimal tübülsten geri emilir. Sodyum fosfor taşıyıcısı 2a ve 2c geri emilimde sorumlu taşıyıcılardır. Fosfat regülasyonunda rolü minimal olan diğer taşıyıcılar PiT-1 ve PiT-2'dir ⁽³¹⁻³³⁾.

FGF23

FGF23 fosfatürik bir hormondur. Mineralize kemikte osteositler tarafından üretilir. FGF23 böbrekteki sod-

yum fosfor taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltarak idrar ile fosfor atılımını sağlar⁽³⁴⁾. İlaveten 1 α -hidroksilaz enzimini inhibe eder, 24-hidroksilazı aktive eder. Böylece dolaşımdaki 1,25(OH)₂D vitamini düzeyi azalır. Klotho FGF23 için önemli bir koreseptördür. FGF23'ün fazlalığı hipofosfatemik rikets, eksikliği hiperfosfatemi ve tümoral kalsinozis ile sonuçlanır⁽⁸⁾.

FGF23'ün intrauterin dönemde fetal fosfat dengesinde bir rolü yoktur^(34,35). Kord kanında FGF23'ün seviyesi oldukça düşük, C-terminal düzeyinin yüksek olması parçalanmaya uğradığının işaretidir. Bu önemlidir. Çünkü ilk 24 saate gerçekleşen geçici hipokalsemiye yanıt olarak PTH ve 1,25(OH)₂D vitamini artışı FGF23 yokluğunda gerçekleşir. Yenidoğanda FGF23'ün düzeyinin düşük olması yenidoğanlarda fosfor düzeyinin yüksek olmasının muhtemel sebebidir⁽³⁷⁾.

Otozomal dominant hipofosfatemik rikets, X'e bağlı hipofosfatemik rikets ve tümöre bağlı osteomalazide FGF23 düzeyi artmıştır. Bu proteinin artışı fosfatüri, hipofosfatemi, düşük 1,25(OH)₂D vitamini düzeyi ile bozulmuş iskelet mineralizasyonuna neden olur⁽⁸⁾.

FGF23 ekspresyonu vitamin D, fosfat ve PTH tarafından regüle edilir. Diyetteki fosforun artışı FGF23 stimüle eder, alfa hidroksilazı inhibe ederek 1,25(OH)₂D düzeyini azaltır. Yüksek 1,25(OH)₂D vitamini doğrudan FGF23 düzeyini artırır. Primer hiperparatiroidi, McCune-Albright sendromu, Jansen hastalığında yükselten PTH'nun doğrudan kemikten FGF23 salınımını artırdığı düşünülmektedir⁽⁸⁾.

PTH

PTH renal tübüler fosfat taşıyıcıları down regülasyona uğratarak serum fosforunu azaltır. Buna karşın 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırır, 24 hidroksilaz aktivitesinin azaltır. Bu sayede serum 1,25(OH)₂D vitamini düzeyi yükselir. Artmış 1,25(OH)₂D vitamini kalsiyum, fosfor ve magnezyumun gastrointestinal absorpsiyonunu sağlar. PTH yokluğunda hipokalsemi, hiperfosfatemi ve hipomagnezemi gözlenir⁽³⁸⁾. PTH doğumda düşük düzeydedir, ilk 24 saat içinde hızla yükselir^(39,40).

Aktif Vitamin D (1,25(OH)₂D vitamini)

Hipofosfatemi ve PTH, 1-alfa hidroksilaz enzim aktivasyonu ile 1,25(OH)₂D vitamin sentezi artırır. FGF23 ve 1,25(OH)₂D vitamini 24 hidroksilaz enzim aktivitesini artırır, inaktif formuna metabolize edilir⁽⁴¹⁾.

Klotho

Klotho FGF23 için bir koreseptördür. FGF23'ün reseptöre bağlanması için Klotho gereklidir⁽⁴²⁾. Klotho FGF23 den bağımsız fosfatüriye sebep olabilir⁽⁴³⁾.

Klotho fonksiyon eksikliği tanımlanan on üç yaşında bir kız hastada tümoral kalsinozis, hiperfosfatemi, hiperkalsemi, yükselmiş 1,25(OH)₂D vitamini ve FGF23 vardır. Klotho yokluğunda FGF23'nün fosfatürik aktivitesine direnç vardır⁽⁴⁴⁾.

Klotho ekspresyonu eksik sıçanlarda yaşamın 4. haftasında büyüme durmuş, kognitif fonksiyonlar bozulmuş⁽⁴⁵⁾, işitme kaybı⁽⁴⁶⁾, hipogonadotropik hipogonadizm⁽⁴⁷⁾, vasküler kalsifikasyon, kardiyak hipertrofi⁽⁴⁸⁾, anfizematöz akciğer⁽⁴⁹⁾, osteopeni⁽⁵⁰⁾, yumuşak dokuda ektopik kalsifikasyon, yağ dokusu, deri, iskelete kası ve timus atrofi gelişmiş ve sonunda 9 haftalık iken erkenden ölmüştür⁽⁵¹⁾.

Klotho böbrek distal tübülüsünde, paratiroid bezinde⁽⁵²⁾ ve beyinde koroid pleksusunda⁽⁵¹⁾ eksprese olur.

D vitamini, PTH ve FGF23 arasındaki etkileşim

Damar veya yumuşak dokulara çökmeden kemik mineralizasyonu için optimal kalsiyum-fosfat oranlarının sağlanması organizma için kritiktir. Bu hasas ayar D vitamini, PTH ve FGF23 arasındaki etkileşim ile sağlanır. D vitamini mineralizasyondan, PTH serum kalsiyumunu normal aralıkta tutmada, FGF23 ise fosfor zehirlenmesine karşı vücudu korumada sorumludur (Tablo 1).

Tablo 1. D vitamini, PTH ve FGF23 arasındaki etkileşim.

Uyarıcı faktör	Etkili molekül	Birincil etki	İkincil etki
Hipokalsemi	PTH salgılanır	Kemikten kalsiyum ve fosfor emilimini sağlar. Böbrekten kalsiyum tutulumunu ve fosforun atılımını sağlar.	1 alfa hidroksilaz enzimi üzerinden aktif D vitamini sentezini artırır. FGF23 sentezini artırır.
Hiperfosfatemide	FGF23	Böbrekten fosfor atılımını artırır, bağırsaktan fosfor emilimini azaltır.	1 alfa hidroksilaz enzimini inhibe ederek aktif D vitamini sentezini azaltır. PTH sentezini inhibe eder.
Yeterli kalsiyum ve fosfor alımı	D vitamini	Bağırsaktan kalsiyum ve fosfor emilimi artar, mineralizasyonu sağlar.	PTH sentezini inhibe eder, FGF23'ü uyarır.

A. BESLENME İLE ALIM EKSİKLİĞİ

- Yetersiz fosfor alımı
- Bağırsaklardan fosfor emiliminde azalma

gecikme, ektopik beyin kalsifikasyonu, osteoskleroz

- Fibröz displazi (GNAS geni)
- Osteoglofonik displazi (FGFR1 geni)
- Kutanöz iskelet hipofosfatemi sendromu (RAS, FGFR3 geni)

B. HÜCRE İÇİNDE FOSFOR ŞİFTİ

- Kritik hastalıklar: Diyabetik ketoasidoz, solunumsal alkaloz

C-RENAL FOSFOR KAYBI

FGF23'ten bağımsız hastalıklar

- Tübülopati görülen hastalıklar (Fankoni sendromu, Dent hastalığı, Sistinosiz)
- Hiperkalsiuri ile birlikte olan kalıtsal hastalıklar
 - Renal Sodyum fosfat taşıyıcısı ile ilgili kalıtsal hastalıklar (NaPi2a, NaPi2c)
 - Renal Sodyum-hidrojen değişim düzenleyici faktör 1 mutasyonu (NHERF1)

Serum fosforu düşük olan bir hastada idrar fosforu düşük ise alım eksikliği veya kritik hastalığa bağlı hücre içerisine fosfor şifti söz konusudur. Alım eksikliğinin düzeltilmesi veya kritik hastalığı iyileştirmek sorunu çözer⁽⁵³⁾.

FGF23'ten bağımsız hastalıklarda hipofosfatemi, alfa hidroksilaz enzimini uyararak aktif D vitamini sentezini artırır, hiperkalsiüriye ileri yaşlarda nefrokalsinoza neden olur⁽⁵⁴⁾.

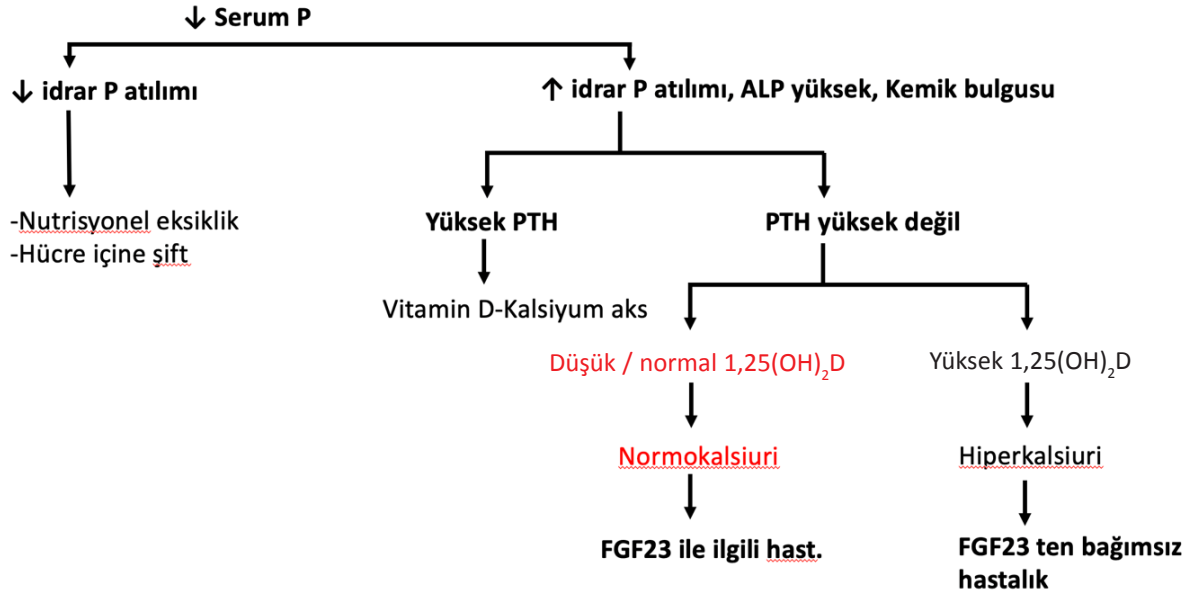
FGF23'e bağımlı hastalıklar

Fenotipi benzer hastalıklar (sorunlu gen parantez içinde belirtilmiştir)

- X bağlı hipofosfatemi (XLH), (PHEX geni)
- Otozomal dominant hipofosfatemi (ADHR), (FGF23 geni)
- Otozomal resesif hipofosfatemi-1 (ARHR), (DMP1 geni)
- Tümöre bağlı osteomalasi Fenotipi farklı hastalıklar
- Otozomal resesif hipofosfatemi-2 (ENPP1 geni): İnfantil arteriel kalsifikasyon
- Otozomal resesif hipofosfatemi-3 (Raine sendromu, FAM20c geni): Ciddi diş çıkmada

FGF23'e bağlı (FGF23 yüksekliğinin neden olduğu) hipofosfatemide FGF23, alfa hidroksilaz enzimini inhibe ederek aktif D vitamini sentezini azaltır⁽⁵³⁾.

Serum fosforu düşük olan bir hastada, ALP yüksek ve kemik bulgusu var ise serum parathormon düzeyine bakılır. Parathormon düzeyi yüksek ise D vitamini eksikliği veya direnci ile ilgilidir. Ancak parathormon düzeyi yüksek değil ise 1,25(OH)₂D vitamini düzeyine bakılarak hipofosfatemik riketsin FGF23'e bağımlı mı yoksa FGF23'ten bağımsız mı olduğu tahmin edilebilir. Ayırıcı tanı tedavi açısından önemlidir. FGF23'e bağımlı olan hipofosfatemide D vitamini ve fosfor takviyesi birlikte verilirken FGF23'e bağımlı olmayan



Şekil 1. Hipofosfatemi ayırıcı tanısı.

hipofosfatemi tedavisinde sadece fosfat takviyesi kullanılır ⁽⁵³⁾.

Kalıtsal Hiperkalsiuri ile birlikte Hipofosfatemik Rikets (HHRH)

Hiperkalsiuri ile hipofosfatemik rikets (HHRH) otozomal resesif kalıtım gösterir. Böbrek proksimal tübülüs hücre membranında eksprese olan sodyum fosfat taşıyıcı IIa, IIc (NaPi2a, NaPi2c) kodlayan SLC34A1 ve SLC34A3 geninde mutasyon vardır ^(54,55). HHRH de 1.25OHD düzeyi artışına bağlı hiperkalsiuri ve PTH düzeyi baskılanmıştır ⁽⁵⁶⁾. HHRH'li hastalarda artmış üriner kalsiyum ve fosfat atılımına bağlı nefrolitiazis sıklıkla görülür ⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾. HHRH li hastalarda tedavi fosfat tedavisi şeklindedir. D vitamini tedavisi nefrolitiazis ve nefrokalsinozu artırır, kötüleştirir.

X'e bağlı Hipofosfatemi (XLH)

XLH, kalıtsal hipofosfatemik rikets nedenleri içerisinde en yaygın olanıdır. Sıklığı 20 binde biridir. Yaşamın ilk 2 yılında belirti verir. Hipofosfatemi, kısa boy, eğrilmüş bacaklar ve rikets görülür. FGF23 düzeyi yükselmiş, hipofosfatemiye rağmen 1,25(OH)₂D vitamini düzeyi düşük veya normaldir. İlaveten parathormon ve kalsiyum düzeyi normal veya normale yakındır.

Hastalık kalıtım şekli nedeni ile kızlarda erkeklere göre daha az ciddidir ⁽⁶⁰⁾. XLH nedeni osteoblast, osteosit ve odontoblast yüzeyinde bulunan bir proteazı kodlayan PHEX genindeki mutasyondur ⁽⁶¹⁾. FGF23'ün yıkımının PHEX ile bağlantısı doğrudan gösterilememiş olmasına karşın FGF23 düzeyinde artış ve buna bağlı fosfatüri görülür ⁽⁶²⁾.

Otozomal Dominant Hipofosfatemi (ADHR)

ADHR nadir genetik bir hastalıktır FGF23 proteinini kodlayan gendeki mutasyon vardır ⁽⁶³⁾. Mutant FGF23 proksimal tübülüste fosfor geri emilimini sağlayan NaPIIa ve NaPIIc ekspresyonunu aktivitesini azaltarak fosfatüriye neden olur ⁽⁶⁴⁾. Hastalığa ait semptomlar çocukluk veya puberte sonrası gözlenir. Çocukluk döneminde kısa boy, rikets, dişte bozukluk, puberte sonrası osteomalasi, kas güçsüzlüğü, yorgunluk, kemik ağrısı ve fraktürü şeklinde kendini gösterir ⁽⁶⁵⁾.

Otozomal Resesif Hipofosfatemi (ARHR)

ARHR hipofosfatemik riketsin nadir bir formudur ⁽⁶⁶⁾. Hastalığa, dentin matriks proteinini (DMP1) kodlayan gendeki mutasyon neden olur ^(67,68). DMP1 mineralize dokudaki osteoblast ve osteositlerde yüksek miktarda eksprese olup, kemik, kırık ve dentinin normal

büyüme ve gelişimi için gerekli bir proteindir. DMP1 osteoblast olgunlaşmasının erken evresi boyunca fosforilasyona uğrar ve hücre dışı matrise ihraç edilir. Hidroksiapatit oluşumu için bir regülatör görevi görür (68-70). DMP1'in FGF23 düzeyindeki artışa nasıl neden olduğu bilinmemektedir. ARHR çocukluk döneminde semptomatik hale gelir. Rikets, iskelet ve dental deformiteler, osteosklerotik kemik lezyon görülür.

Tümöre bağlı osteomalazi

Bazı tümörler FGF23 üreterek rikets ve/veya osteomalaziye neden olabilir. Etkilenmiş hastalarda kemik, kas ağrısı, kas güçsüzlüğü, rikets/osteomalazi ve tekrarlayan uzun kemik kırıkları görülür. Biokimyasal olarak renal kayıba sekonder hipofosfatemi, serum kalsiyum ve 25OHD vitamini düzeyi normal, 1,25(OH)₂D vitamini düzeyi düşüktü. Tümörün tamamen çıkarılması ile ancak düzelebilir. Bu sendroma sahip hastaların büyük çoğunluğunda tümörler mezenkimal orjinlidir. Bu tümörler içinde osteoblastom, osteokondrom ve fibroma sık görülür. İlâveten epidermal ve endodermal kökenli tümörlerde de bu sendrom görülebilir. Bu tümörlere de meme tümörü, prostat karsinomu, yulaf hücrel karsinomu, küçük hücreli karsinom, multipl myelom ve kronik lenfositik lösemi örnek verilebilir (71).

Hiperfosfatemi ile ilgili hastalıklar

Tumoral kalsinozis: Hiperfosfatemi, normal veya yükselmiş 1,25(OH)₂D vitamin düzeyi, ciddi ektoptik ve damarsal kalsifikasyon ile karakterize FGF23 veya GALNT3 genindeki mutasyon sonucu oluşan otozomal resesif bir sendromdur (72). GALNT3 geni glikolizasyon ile FGF23 proteinin yıkıma uğramadan dolaşabilmesi için gerekli stabilizasyonu sağlar. GALNT3 genindeki inaktive edici mutasyonu olan tumoral kalsinozisli hastalar çok az miktarda sağlam FGF23 üretirler (73).

Hiperostozis-hiperfosfatemi sendromu: Tumoral kalsinozis hastalarından farklı olarak kortikal kemiklerde hiperostozis gelişir. Bu sendromda görülen mutasyon

tumoral kalsinoziste görülen mutasyonun aynısı olduğu halde kliniğin niçin farklı olduğu bilinmemektedir (74).

Kronik böbrek hastalarında (KBH) olarak ağırlaştırıcı bir faktör hastaların büyük bir bölümünde ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidizm kemik rezorpsiyonunun artışa ve iskelet depolarından kaynaklanan fosfatın yükselmesine neden olur (75). KBH'li hastalarda ortaya çıkan artmış serum fosfor seviyeleri ve hiperfosfatemiye yanıt olarak ortaya ileri böbrek hastalığı olan hastaların yüksek FGF23 seviyelerine sahiptir (76). FGF23 düzeylerinde yükselmiş KBH'da mortalite oranlarında 5-6 kat artış olduğu gösterilmiştir (77). Ayrıca, artan dolaşımdaki FGF23, renal 1alfa hidroksilaz enzim aktivitesini azalttığı ve katabolik 24-hidroksilazı uyardığı bilindiği için CKD'li hastalarda gözlenen baskılanmış 1.25OHD vitamini konsantrasyonlarından kısmen sorumlu olabilir (78). Kronik böbrek yetersizliği erken yaşlanma gibidir. Son evrede kaşeksi, deri atrofisi, hipogonadizm, kardiyak hipertrofi, damarsal kalsifikasyon artmış FGF23 ile birlikte (79).

Çıkar Çatışması: Makalenin yazarına ait çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Makalenin yazarı finansal destek almamıştır.

Conflict of Interest: There is no conflict of interest of the author.

Funding: The author did not receive financial support.

KAYNAKLAR

1. Gattineni J, Baum M. Genetic disorders of phosphate regulation. *Pediatric Nephrology* (Berlin, Germany). 2012;27(9):1477-87.
2. Choi NW. Kidney and phosphate metabolism. *Electrolyte & Blood Pressure*, 2008;6(2):77-85.
3. Amanzadeh J, Reilly RF, Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2006;2(3):136-48.
4. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of

- renal phosphate wasting. *Nature reviews Nephrology*. 2010;6(11):657-65.
5. Farrow EG, White KE. Recent advances in renal phosphate handling. *Nature reviews Nephrology*. 2010;6(4):207-17.
 6. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R. "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *American journal of physiology. Renal physiology*. 2005;289(6):F1170-82.
 7. Bergwitz C, Juppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annual review of medicine*. 2010;61:91-104.
 8. Alon US. Clinical practice. Fibroblast growth factor (FGF)23: a new hormone. *European journal of pediatrics*. 2011;170(5):545-54.
 9. Jubiz W, Canterbury JM, Reiss E, Tyler FH. Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels. *The Journal of clinical investigation*. 1972;51(8):2040-6.
 10. Lichtman MA, Miller DR, Cohen J, Waterhouse C. Reduced red cell glycolysis, 2, 3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate concentration, and increased hemoglobin-oxygen affinity caused by hypophosphatemia. *Annals of internal medicine*. 1971;74(4):562-8.
 11. Schubert L, DeLuca HF. Hypophosphatemia is responsible for skeletal muscle weakness of vitamin D deficiency. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2010;500(2):157-61.
 12. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Archives of Internal Medicine*. 1977;137(2):203-20.
 13. Knochel JP. Hypophosphatemia and rhabdomyolysis. *The American Journal of Medicine*. 1992;92(5):455-7.
 14. Newman JH, Neff TA, Ziporin P. Acute respiratory failure associated with hypophosphatemia. *The New England Journal of Medicine*. 1977;296(19):1101-3.
 15. O'Connor LR, Wheeler WS, Bethune JE. Effect of hypophosphatemia on myocardial performance in man. *The New England journal of medicine*. 1977;297(17):901-3.
 16. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. 2010;5(3):519-30.
 17. Ramirez JA, Emmett M, White MG, Fathi N, Santa Ana CA, Morawski SG, et al. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney international*. 1986;30(5):753-9.
 17. Gupta RK, Gangoliya SS, Singh NK. Reduction of phytic acid and enhancement of bioavailable micronutrients in food grains. *Journal of food science and technology*. 2015;52(2):676-84.
 19. Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, Jackman LA, Radcliffe JS, Trevino LL, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(2):257-64.
 20. McCutcheon J, Campbell K, Ferguson M, Day S, Rossi M. Prevalence of Phosphorus-Based Additives in the Australian Food Supply: A Challenge for Dietary Education? *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2015;25(5):440-4.
 21. Uribarri J, Calvo MS. Hidden sources of phosphorus in the typical American diet: does it matter in nephrology? *Seminars in dialysis*. 2003;16(3):186-8.
 22. Leon JB, Sullivan CM, Sehgal AR. The prevalence of phosphorus-containing food additives in top-selling foods in grocery stores. *Journal of renal nutrition : the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*. 2013;23(4):265-70.e2.
 23. Wesseling-Perry K. FGF-23 in bone biology. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2010;25(4):603-8.
 24. Xu H, Collins JF, Bai L, Kiela PR, Ghishan FK. Regulation of the human sodium-phosphate cotransporter NaPi(i)-IIb gene promoter by epidermal growth factor. *American Journal of Physiology Cell physiology*. 2001;280(3):C628-36.
 25. Arima K, Hines ER, Kiela PR, Drees JB, Collins JF, Ghishan FK. Glucocorticoid regulation and glycosylation of mouse intestinal type IIb Na-P(i) cotransporter during ontogeny. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2002;283(2):G426-34.
 26. Xu H, Uno JK, Inouye M, Xu L, Drees JB, Collins JF, et al. Regulation of intestinal NaPi-IIb cotransporter gene expression by estrogen. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2003;285(6):G1317-24.
 27. Stauber A, Radanovic T, Stange G, Murer H, Wagner CA, Biber J. Regulation of intestinal phosphate transport. II. Metabolic acidosis stimulates Na(+)-dependent phosphate absorption and expression of the Na(+)-P(i) cotransporter NaPi-IIb in small intestine. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2005;288(3):G501-6.
 28. Danisi G, Bonjour JP, Straub RW. Regulation of Na-dependent phosphate influx across the mucosal border of duodenum by 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*. 1980;388(3):227-32.

29. Hattenhauer O, Traebert M, Murer H, Biber J. Regulation of small intestinal Na-P(i) type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. *The American journal of physiology*. 1999;277(4):G756-62.
30. Hilfiker H, Hattenhauer O, Traebert M, Forster I, Murer H, Biber J. Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(24):14564-9.
31. Virkki LV, Biber J, Murer H, Forster IC. Phosphate transporters: a tale of two solute carrier families. *American journal of physiology Renal physiology*. 2007;293(3):F643-54.
32. Villa-Bellosta R, Ravera S, Sorribas V, Stange G, Levi M, Murer H, et al. The Na⁺-Pi cotransporter PiT-2 (SLC20A2) is expressed in the apical membrane of rat renal proximal tubules and regulated by dietary Pi. *American journal of physiology Renal physiology*. 2009;296(4):F691-9.
33. Villa-Bellosta R, Sorribas V. Compensatory regulation of the sodium/phosphate cotransporters NaPi-IIc (SCL34A3) and Pit-2 (SLC20A2) during Pi deprivation and acidosis. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2010;459(3):499-508.
34. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *American journal of physiology Renal physiology*. 2009;297(2):F282-91.
35. Ma Y, Samaraweera M, Cooke-Hubley S, Kirby BJ, Karaplis AC, Lanske B, et al. Neither absence nor excess of FGF23 disturbs murine fetal-placental phosphorus homeostasis or prenatal skeletal development and mineralization. *Endocrinology*. 2014;155(5):1596-605.
36. Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tachikawa K, Koinuma T, et al. Elevated fibroblast growth factor 23 exerts its effects on placenta and regulates vitamin D metabolism in pregnancy of Hyp mice. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014;29(7):1627-38.
37. Takaiwa M, Aya K, Miyai T, Hasegawa K, Yokoyama M, Kondo Y, et al. Fibroblast growth factor 23 concentrations in healthy term infants during the early postpartum period. *Bone*. 2010;47(2):256-62.
38. Kovacs CS, Manley NR, Moseley JM, Martin TJ, Kronenberg HM. Fetal parathyroids are not required to maintain placental calcium transport. *The Journal of Clinical Investigation*. 2001;107(8):1007-15.
39. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cipolloni C. Intact parathyroid hormone levels during pregnancy, in healthy term neonates and in hypocalcemic preterm infants. *Acta paediatrica Scandinavica*. 1991;80(1):36-41.
40. Loughhead JL, Mimouni F, Ross R, Tsang RC. Postnatal changes in serum osteocalcin and parathyroid hormone concentrations. *Journal of the American College of Nutrition*. 1990;9(4):358-62.
41. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American journal of physiology Renal physiology*. 2005;289(1):F8-28.
42. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281(10):6120-3.
43. Hu MC, Shi M, Zhang J, Pastor J, Nakatani T, Lanske B, et al. Klotho: a novel phosphaturic substance acting as an autocrine enzyme in the renal proximal tubule. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2010;24(9):3438-50.
44. Ichikawa S, Imel EA, Kreiter ML, Yu X, Mackenzie DS, Sorenson AH, et al. A homozygous missense mutation in human KLOTHO causes severe tumoral calcinosis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2007;117(9):2684-91.
45. Nagai T, Yamada K, Kim HC, Kim YS, Noda Y, Imura A, et al. Cognition impairment in the genetic model of aging klotho gene mutant mice: a role of oxidative stress. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003;17(1):50-2.
46. Kamemori M, Ohyama Y, Kurabayashi M, Takahashi K, Nagai R, Furuya N. Expression of Klotho protein in the inner ear. *Hearing research*. 2002;171(1-2):103-10.
47. Toyama R, Fujimori T, Nabeshima Y, Itoh Y, Tsuji Y, Osamura RY, et al. Impaired regulation of gonadotropins leads to the atrophy of the female reproductive system in klotho-deficient mice. *Endocrinology*. 2006;147(1):120-9.
48. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(11):4393-408.
49. Suga T, Kurabayashi M, Sando Y, Ohyama Y, Maeno T, Maeno Y, et al. Disruption of the klotho gene causes pulmonary emphysema in mice. Defect in maintenance of pulmonary integrity during postnatal life. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2000;22(1):26-33.
50. Kawaguchi H, Manabe N, Miyaura C, Chikuda H, Nakamura K, Kuro-o M. Independent impairment of osteoblast and osteoclast differentiation in klotho mouse exhibiting low-turnover osteopenia. *The Journal*

- of clinical investigation. 1999;104(3):229-37.
51. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390(6655):45-51.
 52. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(12):4003-8.
 53. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17101.
 54. Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene *SLC34A3*. *American journal of human genetics*. 2006;78(2):193-201.
 55. Bergwitz C, Roslin NM, Tieder M, Loredó-Ostí JC, Bastepe M, Abu-Zahra H, et al. *SLC34A3* mutations in patients with hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria predict a key role for the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIc in maintaining phosphate homeostasis. *American Journal of Human Genetics*. 2006;78(2):179-92.
 56. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I, et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *The New England Journal of Medicine*. 1985;312(10):611-7.
 57. Tencza AL, Ichikawa S, Dang A, Kenagy D, McCarthy E, Econs MJ, et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in *SLC34A3*/type IIc sodium-phosphate cotransporter: presentation as hypercalciuria and nephrolithiasis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(11):4433-8.
 58. Kremke B, Bergwitz C, Ahrens W, Schutt S, Schumacher M, Wagner V, et al. Hypophosphatemic rickets with hypercalciuria due to mutation in *SLC34A3*/NaPi-IIc can be masked by vitamin D deficiency and can be associated with renal calcifications. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2009;117(2):49-56.
 59. Page K, Bergwitz C, Jaureguiberry G, Harinarayan CV, Insogna K. A patient with hypophosphatemia, a femoral fracture, and recurrent kidney stones: report of a novel mutation in *SLC34A3*. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2008;14(7):869-74.
 60. Winters RW, Graham JB, Williams TF, Mc FV, Burnett CH. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature. *Medicine*. 1958;37(2):97-142.
 61. A gene (*PEX*) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nature Genetics*. 1995;11(2):130-6.
 62. Strom TM, Juppner H. *PHEX*, *FGF23*, *DMP1* and beyond. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2008;17(4):357-62.
 63. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in *FGF23*. *Nature Genetics*. 2000;26(3):345-8.
 64. Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O, Tenenhouse HS, et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the $\alpha 1(I)$ collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology*. 2004;145(7):3087-94.
 65. Econs MJ, McEnery PT. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets/osteomalacia: clinical characterization of a novel renal phosphate-wasting disorder. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997;82(2):674-81.
 66. Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Xie Y, Yuan B, et al. Loss of *DMP1* causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nature Genetics*. 2006;38(11):1310-5.
 67. Lorenz-Depiereux B, Bastepe M, Benet-Pages A, Amyere M, Wagenstaller J, Müller-Barth U, et al. *DMP1* mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis. *Nature Genetics*. 2006;38(11):1248-50.
 68. George A, Sabsay B, Simonian PA, Veis A. Characterization of a novel dentin matrix acidic phosphoprotein. Implications for induction of biomineralization. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(17):12624-30.
 69. George A, Ramachandran A, Albazzaz M, Ravindran S. *DMP1*--a key regulator in mineralized matrix formation. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*. 2007;7(4):308.
 70. Narayanan K, Ramachandran A, Hao J, He G, Park KW, Cho M, et al. Dual functional roles of dentin matrix protein 1. Implications in biomineralization and gene transcription by activation of intracellular Ca^{2+} store. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(19):17500-8.
 71. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of *FGF23* as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(11):6500-5.
 72. Inclan A, Leon P, Camejo MG. Tumoral calcinosis. *JAMA*. 1943;121(7):490-5.

73. Garringer HJ, Fisher C, Larsson TE, Davis SI, Koller DL, Cullen MJ, et al. The role of mutant UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine-polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 3 in regulating serum intact fibroblast growth factor 23 and matrix extracellular phosphoglycoprotein in heritable tumoral calcinosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91(10):4037-42.
74. Frishberg Y, Topaz O, Bergman R, Behar D, Fisher D, Gordon D, et al. Identification of a recurrent mutation in GALNT3 demonstrates that hyperostosis-hyperphosphatemia syndrome and familial tumoral calcinosis are allelic disorders. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*. 2005;83(1):33-8.
75. Silver J, Kilav R, Sela-Brown A, Naveh-Many T. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2000;14(7): 626-8.
76. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney International*. 2003;64(6):2272-9.
77. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *The New England Journal of Medicine*. 2008;359(6): 584-92.
78. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2004;19(3):429-35.
79. Stenvinkel P, Larsson TE. Chronic kidney disease: A clinical model of premature aging. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013;62(2):339-51.