

6

juni 2012

Nephrology

up-date

from science to clinical practice

in dit nummer

Review: Preventie en behandeling van hyperfosfatemie bij chronische nierschade

Dr. Y. M. J. Sijkens, Internist-nefroloog

Bronovo ziekenhuis, Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag

Editor

Dr. Y. M. J. Sijkens, Internist-nefroloog

Bronovo ziekenhuis, Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag

Contributor

Daniël Dresden



Deze service is mogelijk gemaakt door





Inleiding

Chronische nierschade (CNS) - in het Engels 'Chronic Kidney Disease' (CKD) - is wereldwijd een veelvoorkomende oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Een belangrijke bijdrage aan deze ziektelast wordt veroorzaakt door de geassocieerde mineraal- en botziekten (MBD). In de pathogenese van CKD-MBD speelt hyperfosfatemie een centrale rol. Fosfaatretentie is een onvermijdbaar gevolg van een graduele afname van de renale fosfaatklaring, die reeds in een vroeg stadium van CNS kan beginnen.¹ Twee belangrijke mediators in de fosfaathomeostase werken het ontstaan van hyperfosfatemie bij CNS tegen:

- het parathormoon, (PTH);² en
- de fibroblast groeifactor-23 (FGF-23).³

De (patho-)fysiologische interacties tussen fosfaat, FGF-23 en PTH en hun bijdrage aan CKD-MBD hebben de laatste jaren een grote onderzoeksinteresse gekregen.

Tijdens de vroege stadia van CNS leidt fosfaatretentie al tot een gestimuleerde secretie van FGF-23 en PTH, hetgeen de renale resorptie van fosfaat remt en de fosfaatuitscheiding bevordert. FGF-23 remt bovendien de vorming van 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25D), wat de intestinale fosfaatresorptie onderdrukt (figuur 1). Terwijl FGF-23 bij een normale nierfunctie de secretie van PTH onderdrukt,^{4,5} ontstaat bij progressief nierfunctieverlies resistentie tegen dit effect van FGF-23, waardoor hyperparathyreoïdie ontstaat. De homeostatische mechanismen schieten bij nierfalen steeds meer tekort waardoor de spiegels van fosfaat, PTH en FGF-23 verder stijgen.

Hoewel de adaptieve respons bij vroege CNS de fosfaatspiegel onder controle houdt, resulteert dit effect in een abnormaal lage 1,25D-concentratie en verhoogde PTH-6-8 en FGF-23-spiegels.^{9,10} In combinatie met een afgenomen calciumuitscheiding in de urine dragen deze afwijkingen afzonderlijk en gezamenlijk bij aan het ontstaan van renale botziekten, vasculaire calcificaties en cardiovasculaire ziekten (CVD).^{1,11,12} De vasculaire calcificaties treden bij CNS-patiënten op in de arteriële intima en media van de grote vaten, de hartkleppen en in de kleine vaten in de vorm van uremische arteriopathie.¹³

Om CKD-MBD te voorkomen of te vertragen is vroege identificatie van mineraalafwijkingen bij patiënten met CNS een belangrijk onderdeel van het beleid. In de dagelijkse praktijk krijgt fosfaatcontrole meestal pas aandacht op het moment dat sprake is van een manifeste persisterende hyperfosfatemie (>1.5 mmol/l). Een eerdere behandeling van CKD-MBD omvat een beperking van fosfaatname in het dieet, behandeling met fosfaatbinders en cholecalciferol. Het leggen van een focus op fosfaatverlaging is nuttig omdat het de stijging van de PTH en FGF-23 in de hand kan houden.

Dit review gaat verder met de praktische zaken rond de behandeling van fosfaatretentie en hyperfosfatemie bij CNS-patiënten. De focus ligt op de vraag op welk moment en op welke wijze de fosfaatcontrole geoptimaliseerd kan worden. Dit beleid is uiteindelijk bedoeld om de klinische uitkomsten van patiënten met CKD-MBD te verbeteren.

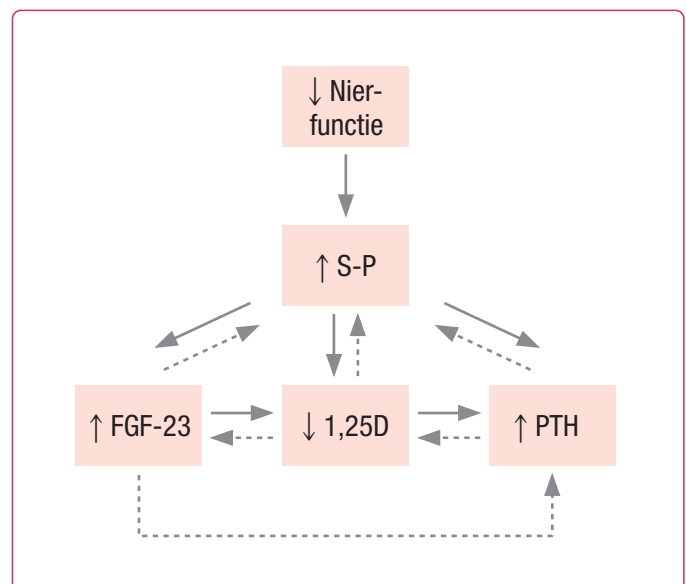
Wat is een normale fosfaatspiegel bij CKD-MBD?

Een aantal grote epidemiologische studies hebben op consistente wijze aangetoond dat hoge fosfaatspiegels, zelfs als ze binnen de normaalwaarden liggen, gepaard gaan met een toegenomen kans op cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit bij dialysepatiënten,^{14,15} bij CNS patiënten in stadium 3-5¹⁶ en zelfs bij degenen met een normale nierfunctie met of zonder cardiovasculaire ziekte (CVD). Er bestaat een complex verband tussen de serumfosfaatspiegel en morbiditeit en mortaliteit door CVD. Dit kan rechtstreeks het gevolg zijn van hyperfosfatemie dat via een actief proces sterk geassocieerd is met het ontstaan van calcificaties buiten het skelet.^{17,18} Vooral door arteriosclerose met een toegenomen vaatstijfheid stijgt de polsdruk en wordt het hart belast. Schade kan ook indirect optreden door secundaire hyper-

parathyroidie (SHPT)^{15,19} en hoge FGF-23 spiegels die correleren met een toegenomen CVD-morbiditeit en -mortaliteit.²⁰⁻²² De pathogenese en behandelopties van CKD-MBD¹³ en specifiek van SHPT²³ bij dialysepatiënten zijn elders uitgebreider beschreven.

Onafhankelijk van de onderliggende mechanismen speelt hyperfosfatemie dus een centrale rol bij de gevolgen van CKD-MBD. De richtlijnen van de Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) 2003 gaven de volgende streefwaarden: een fosfaatrang van 0,9-1,5 mmol/l bij patiënten met CNS stadium 3 tot 4 en 1,1-1,8 mmol/l bij degenen met nierfalen, CNS stadium 5 en 5D bij wie normale fosfaatspiegels vaak onhaalbaar werden geacht.²⁴ Een behandeling die gericht is op het bereiken en handhaven van normaalwaarden (0,7-1,3 mmol/l) kent waarschijnlijk de grootste klinische voordelen. Ondanks het feit dat dit niet altijd bereikbaar is bij patiënten die 2-3 keer per week

Figuur 1: Pathways die betrokken zijn bij het ontstaan van een verstoord mineraal-metabolisme in een vroeg stadium van CNS (gestreepte lijnen geven tegenregulerende pathways aan).



dialyseren, wordt door de nieuwste KDIGO richtlijnen ook voor deze groep aanbevolen om te streven naar normale fosfaatwaarden.²⁵

Wanneer starten met het behandelen van de fosfaatretentie bij CKD-MBD?

Tegenwoordig wordt bij de vroege stadia van CNS al regelmatig geadviseerd om de fosfaatname via het dieet te matigen. Een vaak effectievere behandeling met fosfaatbinders wordt meestal pas gereserveerd voor manifeste hyperfosfatemie. Vanuit pathofysiologisch oogpunt zou het beter kunnen zijn om al met fosfaatbinders te starten op het moment dat fosfaatretentie leidt tot verhoogde PTH- en FGF-23-spiegels. Hiermee kunnen de fosfaatspiegels stabiel en langere tijd binnen de normaalwaarden blijven. Zelfs kleine stijgingen dragen namelijk al bij aan CKD-MBD. Momenteel wordt alleen de nadruk gelegd op de detectie, monitoring en behandeling van serumfosfaatspiegels van boven de normaalwaarden.²⁶

Het kan dus van belang zijn om niet alleen de fosfaatspiegel, maar ook andere markers voor mineraal- en botafwijkingen te meten en te gebruiken als behandelindicatie om hyperfosfatemie te voorkomen.

Fosfaatcontrole en/of 1,25D therapie bij vroege CKD-MBD?

Bij het starten van een CKD-MBD-behandeling dient overwogen te worden met welk beleid het grootste klinische voordeel bereikt kan worden. In de latere stadia van CNS, maar voorafgaande aan het starten van dialyse, worden onder andere de volgende benaderingen gebruikt:

- Beperken van de fosfaatname in

het dieet of het gebruik van orale fosfaatbinders, om de fosfaatretentie te reduceren; en/of

- Behandeling met 1,25D om de deficiëntie van 1,25D en de SHPT te verbeteren.

Beperken van de fosfaatname in het dieet

Bij patiënten met CNS stadium 4 en 5 blijkt het beperken van fosfaat en eiwitten in het dieet op de korte termijn enig effect te hebben op de controle van de SHPT.²⁷⁻³² Slechts weinig studies hebben de impact van dit beleid op het ontstaan van botziekten en vasculaire calcificatie onderzocht. Ondanks het potentiële nut van dieetinterventies is het voor patiënten niet altijd praktisch mogelijk om een fosfaatcontrole te bereiken. De hoeveelheid fosfaat in veel voedselproducten is namelijk substantieel en wordt niet adequaat beschreven in de voedingslabels.³³⁻³⁵ Om de fosfaatname te verminderen tot een voldoende laag niveau, is alleen het veranderen van het dieet voor veel CNS-patiënten dus ontoereikend.

Fosfaatbindende therapie

Het is goed aangetoond dat fosfaatbinders de serumfosfaatspiegels reduceren. Gezien de duidelijke en consistente bewijs voor een verband tussen de fosfaatspiegels en meerdere harde eindpunten lijkt een behandeling met fosfaatbinders een logische keuze. Er is echter een gebrek aan direct bewijs vanuit interventietrials voor klinische voordelen. Een recente prospectieve studie toonde dat bij dialysepatiënten het gebruik van een fosfaatbinder gecorreleerd is aan klinische voordelen.³⁶ Enkele studies tonen dat fosfaatbinders een positieve invloed kunnen hebben op de bot- en calcificatiegerelateerde uitkomsten.³⁷⁻⁴¹ Recent onderzoek wijst erop dat fosfaatbinders niet alleen de fosfaat-

en PTH-spiegels verlagen, maar ook die van FGF-23.^{42,43} Naast het simpelweg behandelen van de SHPT en de renale botziekten zou dit beleid dus extra effecten kunnen sorteren, zoals verbeteringen van de FGF-23-gerelateerde patiëntuitkomsten, wat vooral geldt in de vroege CNS-stadia.

Hoewel calciumzouten vaak gebruikt worden als fosfaatbinder, dienen ze met voorzichtigheid te worden aangewend.⁴⁴ Het ingenomen calcium wordt waarschijnlijk direct uitgeplast, hoewel deze excretie bij CNS-patiënten zelfs na een grote calciumname laag is, gedeeltelijk veroorzaakt door een verhoogde PTH-spiegel. Het gebruik van calcium kan potentieel een bijdragen aan een positieve calciumbalans, wat de vasculaire calcificatie kan stimuleren. Hoewel hoge doses calciumzouten schade kunnen berokkenen, zijn matige doseringen (< 1,5 g van het elementaire calcium) aanvaardbaar. Daarnaast vormen verschillende calciumvrije fosfaatbinders een goed alternatief voor calciumgebaseerde binders, zonder het potentiële risico van het toegevoegde calcium.

Behandeling met 1,25D

Klinische trials bij (pre-)dialysepatiënten hebben aangetoond dat een behandeling met 1,25D of een analoog daarvan de PTH-spiegels kunnen reduceren, wat ten koste kan gaan van verhoging van de serum fosfaat- en calciumspiegels. Het is nog onduidelijk wat de invloed hiervan is op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.^{45,46}

Observationele studies hebben laten zien dat het gebruik van 1,25D gepaard gaat met lagere PTH-spiegels en verbeterde klinische uitkomsten.^{47,48}

Behandeling met 1,25D kan weliswaar voordelen hebben bij de controle van SHPT, maar kan bij hoge dosis via verhoging van de calcium-

of fosfaatspiegels ook bijdragen aan progressie van calcificaties. Daarom wordt behandeling met actief vitamine D beperkt toegepast bij patiënten met hoge of hoog-normale calcium- of fosfaatspiegels.⁴⁹ Omdat actief vitamine D ook via hyperfosfatemie de FGF-23 spiegel kan verhogen met ongunstige gevolgen is een gelijktijdige behandeling met fosfaatbinders nodig.

Cholecalciferol is in voldoende dosis voor de behandeling van SHPT een goed alternatief voor actief vitamine D en heeft mits niet gecombineerd met een hoge hoeveelheid calcium of actief vitamine D een veel lager risico van hypercalciemie of hyperfosfatemie

Calcimimetics

Meerdere gerandomiseerde studies hebben bij dialysepatiënten de effecten van calcimimetics op de controle van SHPT onderzocht. Cinacalcet is een calcimimeticum dat werkt via het moduleren van de calcium-sensing receptor (CaSR) en kan gebruikt worden bij de behandeling van SHPT (figuur 2). In een aantal studies is cinacalcet in combinatie met enkele bestaande therapieën (veelal actief vitamine D in lage dosering) vergeleken met de standaardzorg die bestond uit fosfaatbinders en actief vitamine D in hoge dosering. In een grote meta-analyse, waarbij de meeste van deze studies werden meegenomen, bleek dat het toevoegen van cinacalcet aan de standaardzorg leidde tot een significant verbeterde controle van de serumspiegels van PTH, calcium en fosfaat. Ook na stratificatie voor sekse, afkomst, leeftijd, diabetes, dialyseuur en parameters voor het mineraalmetabolisme bleek de gecombineerde aanpak superieur ten aanzien van PTH-controle. Ook de gegevens uit andere klinische studies, die elders²³ uitgebreider zijn samengevat, leveren krachtig bewijs



voor de effectiviteit van cinacalcet bij het onderdrukken van de PTH-spiegel bij SHPT. De effecten van cinacalcet zijn onafhankelijk van actief vitamine D, waarvan de dosering meestal verlaagd kan worden in de aanwezigheid van cinacalcet.²³

Conclusie

Fosfaatretentie kan bij CNS-patiënten leiden tot hyperfosfatemie en daardoor matige klinische uitkomsten.

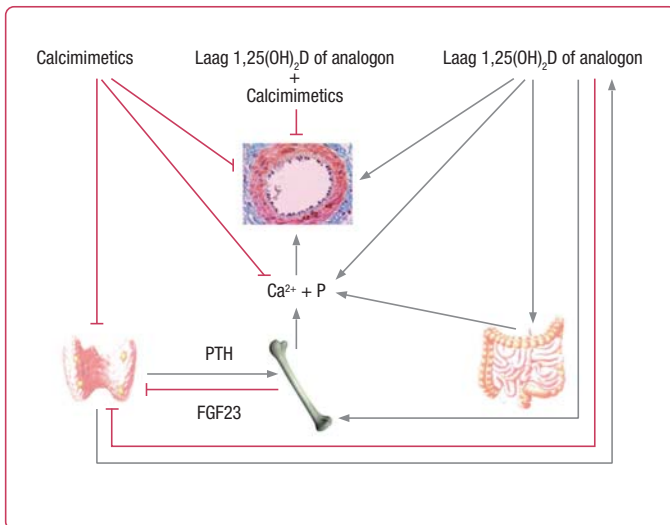
De fosfaatcontrole vormt dus een belangrijk deel van het beleid bij CKD-MBD. De huidige richtlijnen benadrukken het belang van normale fosfaatspiegels bij predialysepatiënten en het streven in de richting van de normaalwaarden bij dialysepatiënten.

Bij CNS stadia 3 tot 4 zijn PTH- en FGF-23-spiegels vaak al verhoogd om te compenseren voor de fosfaatretentie. Dit effect kan al worden waargenomen voordat hyperfosfatemie ontstaat. PTH en FGF-23 gaan

gepaard met ongunstige effecten, wat erop duidt dat het van belang zou kunnen zijn om in een vroeg CNS-stadium de fosfaatretentie te behandelen. Een vroegtijdige behandeling is nodig om gedurende een langere periode van de CNS-progressie vrijwel normale fosfaatspiegels te handhaven. Hoewel het momenteel gebruikelijk is om te wachten met behandelen totdat de serumfosfaatspiegel verhoogd is, kan het vooral bij patiënten met een hoog risico van nierfunctie-

verlies en hart- en vaatziekten gepaster zijn om eerder te starten. Fosfaatbinders zullen ook nodig zijn wanneer actief vitamine D gebruikt wordt om te compenseren voor de toegenomen intestinale absorptie van fosfaat die geïnduceerd wordt door deze steroïden. Het zou nuttig zijn om klinische trials te starten naar de effectiviteit van een dergelijke benadering.

Figuur 2: Invloed van calcimimetica en actief vitamine D op vasculaire calcificaties bij CNS.¹³



Referenties

1. Román-García P, Carrillo-López N, Cannata-Andía JB. Pathogenesis of bone and mineral related disorders in chronic kidney disease: key role of hyperphosphatemia. *J Ren Care*. 2009 Mar;35 Suppl 1:34-8.
2. Cozzolino M, Pasho S, Fallabrino G, et al. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Int J Artif Organs*. 2009 Feb;32(2):75-80.
3. Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and the future of phosphorus management. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009 Nov;18(6):463-8.
4. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest*. 2007 Dec;117(12):4003-8.
5. Krajsnik T, Björklund P, Marsell R, et al. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007 Oct;195(1):125-31.
6. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007 Jan;71(1):31-8.
7. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, et al. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2008 Apr;51(4 Suppl 2):S56-68.
8. Moranne O, Froissart M, Rossert J, et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan;20(1):164-71.
9. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*. 2003 Dec;64(6):2272-9.
10. Marsell R, Grundberg E, Krajsnik T, et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with parathyroid hormone and renal function in a population-based cohort of elderly men. *Eur J Endocrinol*. 2008 Jan;158(1):125-9.
11. Hörl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Aug;19 Suppl 5:V2-8.
12. Razzaque MS. Does FGF23 toxicity influence the outcome of chronic kidney disease? *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jan;24(1):4-7.
13. Olgaard K, Lewin E, Silver J. Calcimimetics, vitamin D and ADVANCE in the management of CKD-MBD. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Apr;26(4):1117-9.
14. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Aug;15(8):2208-18.
15. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Oct;12(10):2131-8.
16. 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 Feb;16(2):520-8.
17. Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, et al. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis*. 2001 Jun;37(6):1267-76.
18. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;20(2):381-7.
19. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008 Jun;73(11):1296-302.
20. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Sep;18(9):2600-8.
21. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*. 2009 May 19;119(19):2545-52.
22. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 7;359(6):584-92.
23. Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2009 Jan;5(1):24-33.
24. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
25. 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 Aug;(113):S1-130.
26. Isakova T, Gutiérrez OM, Wolf M. A blueprint for randomized trials targeting phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009 Oct;76(7):705-16.
27. Barsotti G, Cupisti A, Morelli E, et al. Secondary hyperparathyroidism in severe chronic renal failure is corrected by very-low dietary phosphate intake and calcium carbonate supplementation. *Nephron*. 1998;79(2):137-41.
28. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1994 Nov;46(5):1381-6.
29. Combe C, Morel D, de Préçigout V, et al. Long-term control of hyperparathyroidism in advanced renal failure by low-phosphorus low-protein diet supplemented with calcium (without changes in plasma calcitriol). *Nephron*. 1995;70(3):287-95.
30. 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 Apr;29(4):496-502.
31. Soroka N, Silverberg DS, Greenland M, et al. Comparison of a vegetable-based (soya) and an animal-based low-protein diet in predialysis chronic renal failure patients.



- Nephron. 1998;79(2):173-80.
32. Williams PS, Stevens ME, Fass G, et al. Failure of dietary protein and phosphate restriction to retard the rate of progression of chronic renal failure: a prospective, randomized, controlled trial. *Q J Med*. 1991 Oct;81(294):837-55.
33. 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 Jul;54(1):18-23.
34. Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 Aug;4(8):1370-3.
35. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Feb 11;301(6):629-35.
36. Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Feb;20(2):388-96.
37. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2009 Oct;54(4):619-37.
38. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002 Jul;62(1):245-52.
39. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int*. 2005 Oct;68(4):1815-24.
40. Barreto DV, Barreto Fde C, de Carvalho AB, et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification--results from the BRIC study. *Nephron Clin Pract*. 2008;110(4):c273-83.
41. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jun;51(6):952-65.
42. Koiwa F, Kazama JJ, Tokumoto A, et al. Sevelamer hydrochloride and calcium bicarbonate reduce serum fibroblast growth factor 23 levels in dialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2005 Aug;9(4):336-9.
43. 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 Feb;5(2):286-91.
44. Langman CB, Cannata-Andía JB. Calcium in chronic kidney disease: myths and realities. Introduction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;5 Suppl 1:S1-2.
45. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD008175.
46. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Oct 7;(4):CD005633.
47. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med*. 2008 Feb 25;168(4):397-403.
48. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, et al. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Aug;19(8):1613-9.
49. Martin KJ. When is Vitamin D contraindicated in dialysis patients? *Semin Dial*. 2009 May-Jun;22(3):247-9.

