

# KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE FOSFOR KONTROLÜ

(Phosphorus Control in Chronic Renal Failure)

Rümevza Kazancıođlu\*

## Özet

Kronik böbrek yetmezliği olan ya da son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren hastalarda serum fosfor düzeyindeki artış mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Böbrek fonksiyon kaybı gerçekleştiğçe serum fosfor düzeyini sadece diyetteki proteini azaltarak kontrol etmek giderek zorlaşır. Bu nedenle fosforun barsaktan emilimini engelleyen ajanların kullanımı söz konusudur. Bu ajanlar arasında değişik özellikleri olanlar mevcuttur. Burada kronik böbrek yetmezliğinde fosfor kontrolü ile ilgili son yaklaşımlar sunulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Fosfor, kronik böbrek yetmezliği, hemodializ

## Summary

*An increase in the serum phosphorus concentration has been reported to be an independent risk factor for deaths in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis. As kidney function declines, modification of the serum phosphorus by dietary means becomes increasingly difficult without simultaneously inducing a state of protein deficiency. Consequently, there is a need to selectively reduce intestinal phosphorus absorption as efficiently as possible. This has led to the use of various phosphorus-binding agents each with different characteristics. To understand the utility and relative potency of these agents, it is useful to briefly consider the factors controlling intestinal phosphorus absorption and to describe the features that distinguish one binding agent from another. The latest developments in the regulation of serum phosphorus in chronic renal failure are presented here.*

**Key words:** Phosphorus, chronic renal failure, hemodialysis

\* Doç. Dr., Haseki Eđitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniđi, İstanbul

Fosfor 1669 yılında Henning Brand tarafından keşfedilen bir elementtir ve doğada apatit şeklinde bulunur. Fosfor tüm canlılar için yaşamsal önem taşır. Enerjide önemli olan adenozin trifosfat içinde yer aldığı gibi yağ, protein ve hücre membranının primer bileşenidir. Ayrıca hücreler arası haberleşmede önemli olan adenozin monofosfat yapısında da yer alır. Kemik yapıda da bulunur (1,2).

70 kg'lık bir erişkinde toplam 700 gr fosfor bulunur. Fosforun %90'ı iskelette yer alır. İskelet dışında intrasellüler alanda 4.3 mg/dl fosfor vardır. Plazma fosforu tüm vücut fosforunun yüzde beşini oluşturur. Normal plazma değeri 2.5-4.5 mg/dl arasında değişir. 1.5 mg/dl altındaki serum fosfor düzeyinde ölüm riski vardır (1,2).

Fosfor dengesinde gastrointestinal, üriner ve iskelet sistemi rol alır. Günde oral yoldan yaklaşık 1-1.5 gr fosfor alınır. Bu miktarın %60-70'i duodenum ve jejunumdan emilir. Emilen fosforun bir kısmı kemik döngüye girerken çoğu da böbrekten süzülür. Ultrafiltrata geçen fosforun %90'ı geri emilir. Yine de erişkinde üriner fosfor atılımı barsaktan olan emilim kadardır. Çocuklarda ve gebelerde fosfor balansı pozitif olur. Fosfor balansındaki belirleyici basamak gastrointestinal sistemden olan emilimdir. Barsak lumeninde sodyum-fosfat kotransportu ile değişik konsantrasyonda fosfat kapiller lumen içine alınır (1-3).

Fosfor alım miktarı ile ilişkili olarak günlük net fosfor emiliminde de artış olmaktadır. Bu da bize oral fosfor alımının fosfor dengesinde ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Böbrek yetmezliği geliştiğinde normal fizyoloji bozulmaktadır. 'Trade off' hipotezine göre kronik böbrek yetmezliği döneminde azalan glomerüler filtrasyon nedeniyle fosfor retansiyonu gelişir. Bunun sonucunda fizyokimyasal disekilibrium ile gelişen hipokalsemi, parathormon (PTH) salınımını artırır. Artan PTH düzeyi ise hem serum kalsiyum düzeyini normale getirir hem de fosfatüri sonucu serum fosforunu normalleştirir. Erken dönem böbrek yetmezliğinde normokalsemi ve normofosfatüri ancak artan PTH düzeyi ile sağlanabilir (1-3).

Hipokalsemi de tek başına PTH salgılanmasını uyarır. Parathormon böbrekten kalsiyum geri emilimini ve aynı zamanda fosfatüriyi artırır. Ayrıca böbreklerde yapılan D vitamini de barsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Ayrıca PTH kemik döngüsünü hızlandırır ve kalsiyum ile fosforun plazma düzeyi yükselir. Tüm bu etkileşimler sonucunda hiperkalsemi ve normofosfatemi gelişir.

Böbrek yetmezliğinde hiperfosfatemi geliştiğinde ise iskelet sisteminde PTH direnci gelişir. Kalsitriol düzeyi ve barsaktan kalsiyum emilimi azalır. Bunlar da hipokalsemiyi ağırlaştırır. Hiperfosfatüri ve hipokalsemi birlikte PTH salgılanmasını artırır. Hiperfosfatemi, PTH mRNA sentezini uyararak paratiroid hücre büyümesine yol açar. Tüm bu bozuklukların sonucunda yumuşak doku kalsifikasyonu, kemik hastalıkları gelişir (1-3).

Önemli bir diğer problem de kardiyovasküler hastalık ve kardiyovasküler mortalite ile total mortalitedeki artıştır. Çeşitli dokularda, özellikle de vasküler yapıda kalsifikasyon dikkati çeker. Yüksek fosforlu ortamda damar düz kas hücreleri osteoblast benzeri hücrelere dönüşebilir ve sonuçta belirgin kalsifikasyon oluşabilir (3). Block ve ark (4) 1998'de ABD'de ülke çapında yaptıkları çalışmada en az bir yıldır hemodiyalize giren kronik diyaliz hastalarında ölüm riski ile serum fosfor düzeyi ile kalsiyum-fosfor çarpımı arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum fosfor

düzeıı artıkça ölüm riskindeki artış da dikkati çekmiştir. Benzer şekilde 'Dialysis outcomes and practice patterns study, DOPPS' çalışmasında 1996-2001 yılları arasında 14928 diyaliz hastası incelendiğinde total mortalite ve kardiyak mortalitenin en az serum fosfor düzeyi 3.5-5.5 mg/dl arasında olan gruplarda olduğu dikkati çekmektedir (5). DOPPS I ve II'de ortak olarak izlenen 22368 hasta, pek çok risk faktörü ve özelliklerine göre sınıflandırılarak incelendiğinde serum kalsiyum, serum fosfor ile kalsiyum-fosfor çarpımının mortalite üzerinde ayrı ayrı etkisi olduğu görülmüştür (6).

Yüksek kalsiyumlu grubun her zaman için rölatif riskinin yüksek olduğu dikkati çekerken; yüksek fosfor grubunda mortalite riski serum kalsiyum düzeyinin yükselmesi ile bariz hale gelmektedir.

Kronik böbrek yetmezliğinde serum fosfor düzeyini, rezidüel böbrek fonksiyonu başta olmak üzere diyetle alınan fosfor miktarı, fosfor bağlayıcı bileşiklerin kullanımı, barsaktan fosfor emilim derecesi, kalsiyum tüketim miktarı, D-vitamini eksikliği, D-vitamini tedavisi, PTH sekresyonu, serum magnezyum düzeyi, fosfor içeren lavmanların kullanımı, diyaliz yeterliliği ve fosforun intrasellüler alana geçiş hızı etkiler. Mortalite üzerinde bu kadar olumsuz etkisi olan hiperfosfateminin tedavisinde bu nedenle birkaç önemli yöntem vardır. Öncelikli olarak diyetin düzenlenmesi, fosfor bağlayıcıların kullanılması ve etkin ve yeterli diyalizin uygulanmasıdır (1).

Günlük diyetle fosfor alımı 1-1.8 gr arasında değişir. Fosfor en çok et, süt ve süt ürünleri ile vücuda alınır. 2003 yılında yayınlanan 'DOQI' kılavuzuna göre evre 3,4 böbrek yetmezliğinde, serum fosfor düzeyi 4.6 mg/dl, PTH 100 pg/ml üstünde olduğunda diyetle alınan fosfor 800-1000 mg/güne indirilmelidir (7). Evre 5 böbrek yetmezliğinde ise serum fosfor düzeyi 5.5 mg/dl ve PTH 300 pg/ml'yi aştığında fosfor kısıtlamasına gidilmelidir. Önemli olan hastanın diyetle uyumu sağlanırken malnütrisyonaya yol açılmamasıdır; bu yüzden aylık serum fosfor düzeyi takibi yapılmalıdır (7).

Hiperfosfatemi tedavisinde fosfor bağlayıcıları kullanılabilir. Fosfor bağlayıcılar arasında alüminyum içeren bağlayıcılar, kalsiyum asetat ve kalsiyum karbonat gibi kalsiyum içerenler ile kalsiyum ve alüminyum içermeyen yeni kuşak fosfor bağlayıcıları sayılabilir (3). Alüminyum içeren bağlayıcılar fosfor bağlayıcı etkinliği en fazla olan ve ucuz olan ilaçlardır. Alüminyum içeren preparat kullanımı ile başta osteomalazi, düşük döngülü kemik hastalığı ve kırıklar olmak üzere kemik hastalıkları, ensefalopati ve demans gibi nörolojik yan etkiler ve eritropoetine dirençli anemi geliştiği için bu ajanların kullanımından kaçınılmaktadır (8). DOQI kılavuzunda alüminyum içeren preparat kullanımı ancak serum fosfor düzeyi 7 mg/dl üstünde olan hastalarda kısa süreli (4 hafta) olarak önerilmektedir (1,3,7).

Kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların kullanımı sırasında serum kalsiyum düzeyinde bir artış olabilir. Kalsiyum karbonat tedavisi ile hastalardaki asidoz da kontrol altına alınabilir. Bu ajanları kullanırken ortaya çıkabilecek sürekli kalsiyum yüklenmesi metastatik kalsifikasyonu artırabilir. Hiperkalsemi epizod sıklığı artar. Bu oran diyaliz hastalarında %17-41 olarak bildirilmektedir. Bazen de kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıların kullanım dozu çok sayıda tablet kullanılmasını gerektirdiğinden hasta uyumu zorlaşabilir (9-11). DOQI kılavuzu kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıları ile 1500 mg/gün total kalsiyum alımını önermektedir (7). Yaşanabilecek hiperkalsemi riskini de azaltmak için diyet dahil alınan tüm kalsiyumun 2000 mg/günü aşmaması

önerilmektedir. Aynı kılavuza göre düzeltilmiş serum kalsiyumu 10.2 mg/dl üzerinde ise, PTH 150 pg/ml altında olan ya da ciddi vasküler veya yumuşak doku kalsifikasyonu bulunan hastalara kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar verilmemelidir (7).

Bu durumda ideal bir fosfor bağlayıcı kalsiyum içermeyen veya non-hiperkalsemik, alüminyum içermeyen olmalıdır. Hastalar tarafından kolaylıkla kullanılabilmesi ve hesaplı olmalıdır (8,12). Fosfor bağlama gücü yeterli, sistemik absorpsiyonu düşük, uzun süreli kullanımı yan etkisiz, emniyetli olmalıdır. Bu bilgiler ışığında son dönemde geliştirilen fosfor bağlayıcılara bakacak olursak; demir tuzları, lantanum karbonat, sevelamer hidroklorür, niseritrol ve kalsimimetikler dikkati çeker (3,12,13).

Üç değerlikli demir tuzları diyetdeki fosforu bağlar. Maksimum etki için pH'nın 2-3 arasında olması gerekir. Bir gram elementer demir ile 88-180 mg fosfor bağlanır. Bu sayede fosfor emilimi yaklaşık %20 azalır (14). Demir tuzlarının kullanımı yüksek doz gerektirdiği için; demir yüklenmesi ve gastrik intolerans yan etkileri söz konusu olur (14).

Bir diğer alternatif 1839'da Mosander tarafından bulunan eser bir elementtir (15). Üç değerlikli katyon olan lantanum 139 kd ağırlıktadır ve in vitro fosfor bağlama kapasitesi %97 bulunmuştur. Radyoopak bu ajan gastrointestinal sistemden minimal emilir. %80'i safra yolu ile atılır; böbrekten atılımı yoktur. Lantanum dozu günlük 750 mg ile 3 gr arasında değişir. Lantanumun etkinliğinin alüminyum kadar olduğu gösterilmiş olup gastrointestinal emilimin alüminyumdan daha az olduğu bulunmuştur. Optimal etkisi için pH'nın 3-5 arasında olması gereklidir (16).

Lantanum karbonat ile yapılan çift kör paralel grupta bir çalışmada, 59 hastada dördüncü haftanın sonunda serum fosfor düzeyinin 5.5 mg/dl altında olma oranı incelenmiştir (17). Lantanum kullanan grupta bu oran %64 iken plasebo grubunda %21'de kalmıştır. Yine aynı çalışmada kalsiyum-fosfor çarpımı lantanum grubunda daha düşük olmuştur.

Lantanum karbonat ile yapılan diğer bir faz 3 çalışmasında, diyaliz hastalarındaki renal osteodistrofi üzerinde lantanum karbonat ile kalsiyum karbonat etkileri karşılaştırılmıştır (15). Doksan dokuz hastanın bazal ve tedavinin birinci yılında kemik biyopsileri yapılmış ve serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri tayin edilmiştir. Hastaların takipleri boyunca her iki ilaç grubunda da serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri benzerlik göstermiştir. Ancak kalsiyum karbonat kullanan grupta hiperkalsemi epizodları daha çok olmuştur. Benzer şekilde her iki ilaçla da serum PTH ve kemik alkalen fosfataz düzeyleri baskılanmıştır. Çalışmada ortalama 1250 mg (maksimum: 3750 mg/gün) lantanum ve 2000 mg (maksimum: 9000 mg/gün) kalsiyum kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda lantanum ile kalsiyum karbonat yan etkileri karşılaştırıldığında gastrointestinal yan etkiler açısından çok belirgin fark bulunmamıştır (15). Sonuç olarak lantanum tedavisi ile kalsiyum karbonat eş değer fosfor kontrolü sağlamıştır. Ayrıca dinamik kemik hastalığı da gelişmemiştir.

Lantanum karbonatın uzun dönem yan etki ve toksisitesi hala net olarak bilinmemektedir. Kemik dokusundaki birikiminden çekinilmektedir (12,18). Gastrointestinal sisteme ait hastalıklarda dikkatli kullanılmalıdır. Gebelerde ve 18 yaşından küçüklerde kullanılmamaktadır.

Yeni ajanlardan biri de sevelamer hidroklorürdür. Çapraz bağlı bir polimer olan bu ajan, anyonik bir bağlayıcıdır ve fosfat, safra asidi, yağ asitleri, oksalat ve ürik asidi bağlar. Chertow ve ark (19) larının yaptığı bir çalışmada 192 hemodiyaliz hastası 44 hafta boyunca klinik olarak izlenmiş ve serum fosfor düzeyinin sevelamer hidroklorürü uygulaması ile bazale göre belirgin olarak azaldığı ve serum kalsiyum düzeyinin kritik hiperkalsemi değerine ulaşmadığı görülmüştür. Bu nedenle kalsiyum-fosfor çarpımının haftalar içinde azaldığı bulunmuştur (19). Aynı çalışmada sevelamer hidroklorür alan alt grupta total kolesterol ile birlikte LDL-kolesterol de belirgin olarak azalmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında, sevelamer hidroklorürün hiperfosfatemi kontrolündeki etkinliği ve güvenilirliğini değerlendiren açık, randomize 'cross-over' bir çalışmada sekiz merkezden 84 hasta incelenmiştir (11). İki haftalık temizlenme süresinden sonra sekiz haftalık sevelamer hidroklorür tedavisi verilmiş. Takiben iki haftalık boşluk ve sekiz haftalık kalsiyum asetat uygulaması yapılmıştır. Çalışma boyunca etkin fosfor kontrolü her iki ajanla da sağlanırken kalsiyum asetat grubunda %22 oranında hiperkalsemi, sevelamer hidroklorür grubunda ise %5 hiperkalsemi görülmüştür (11). 2004 yılında çift kör, randomize prospektif olarak yapılan CARE çalışmasında 98 hemodiyaliz hastası sekiz hafta incelenmiştir (8). Yüksek doz sevelamer hidroklorür kullanılmasına rağmen kalsiyum asetat ile elde edilen serum fosfat ve kalsiyum düzeyleri ile kalsiyum-fosfor çarpım değerlerinin altına inilememiştir. Çalışmada her iki grup arasında PTH üzerindeki etkileri açısından farklılık saptanmamıştır. Dikkati çeken durum, kalsiyum asetat grubunda serum kalsiyum düzeyinin yüksek olduğu ve %16.7 oranında ciddi hiperkalsemiye rastlandığıdır (8).

DCOR çalışmasında 2100 hemodiyaliz hastası üç yıl boyunca takip edilmiş ve sevelamer hidroklorür ile kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar karşılaştırılmıştır (20). Çalışmanın sonunda morbidite ve mortalitede fark bulunmaz iken subgrup analizlerinde 65 yaş ve üzeridekilerde mortalite, sevelamer hidroklorür grubunda %50 daha az olmuştur. Ayrıca hastaneye yatan hasta sayısı daha az; yatış süresi de kısa bulunmuştur. Sonuç olarak sevelamer hidroklorür, kalsiyum ya da metal içermeyen, aktif emilimi olmayan ilaç etkileşimine girmeyen, arteryel kalsifikasyonda olumlu etkisi olan; lipid profili üzerine olumlu etkisi kanıtlanan bir ajandır. Vücutta birikmediği için akut intoksikasyonu yoktur. Nadiren görülen gastrointestinal intolerans ve bulantı dışında bildirilmiş yan etkisi yoktur. Alkali gastrik ortamda etkisi azalabilmektedir. Bazı çalışmalarda bikarbonatı bağlayarak asidozu artırdığı bulunmuştur.

DOQI kılavuzuna göre Evre 5 böbrek yetmezliğinde, hiperfosfatemi tedavisinde kalsiyum içeren fosfor bağlayıcılar ile kalsiyum yada alüminyum içermeyen fosfor bağlayıcılar primer tedavide kullanılabilir. Hatta diyalize giren hastalarda kombine tedavi de önerilir (7). Bunlara ilave olarak ciddi vasküler ve/veya diğer yumuşak doku kalsifikasyonu olan diyaliz hastalarında kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcılar önerilmektedir (7).

Nisentrol, nikotinik asidin ön ilacıdır. Barsak mukozasında fosfor transportunu engeller. Hiperlipidemi tedavisinde de rolü vardır. HDL-kolesterolü artırıcı etkisi saptanmıştır. Üremik hastalarda güvenirliliği ile ilgili yeterli çalışma yoktur (12).

Kalsiyum yada alüminyum içermeyen diğer fosfor düşürücü ajanlar kalsimimetiklerdir. 1993 yılında Brown'un kalsiyum duyarlı proteinin bir G-proteinine bağlı bir reseptör olduğu

bulunmasından sonra yapılan çalışmalarda Mart 2004'de FDA sinakalset hidroklorür'e onay vermiştir <sup>(21)</sup>. Kalsimimetikler, paratiroid dokusundaki kalsiyum duyarlı reseptöre bağlanarak dokunun iyonize kalsiyuma olan duyarlılığını artırır; böylelikle de PTH salgılanması baskılanır. Sinakalset tedavisi ile fosfor düzeyinde %7-10'luk bir azalma olur.

Sinakalsetin hemodiyaliz hastalarında kullanımını değerlendiren bir çalışmada 740 hemodiyaliz hastası randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak 26 hafta boyunca izlenmiştir <sup>(22)</sup>. Çalışmaya alınan hastaların PTH düzeyi 300 pg/ml üstünde değildi. Sinakalset grubunda hedef PTH düzeyine ulaşan hasta oranı %43 olmuştur. %64 hastada da en az %30'luk bir azalma gözlenmiştir <sup>(22)</sup>. Kalsiyum-fosfor çarpımı da sinakalset kullananlarda anlamlı bir biçimde düşük kalmıştır. Çalışmanın sonucunda sekonder hiperparatiroidisi olan hemodiyaliz hastalarında sinakalset hem PTH hem de serum fosfor ile birlikte kalsiyum-fosfor çarpımını da düşürerek etkili olmuştur.

Son olarak, hiperfosfatemi tedavisindeki diğer bir yöntem de etkin diyaliz tedavisinin yapılmasıdır. Dört saatlik bir hemodiyaliz sırasında yaklaşık olarak 1057 mg fosfor eliminasyonu sağlanabilir. Sonuçta total fosfor dengesi +147 mg/gün şeklinde kalabilir. Bu yüzden haftada üç gün sekiz saat yapılan uzun süreli diyalizlerde fosfor dengesi daha kolay sağlanabilmektedir. Hatta haftada altı gün ev hemodiyalizi yapılan hastalarda, diyalizata fosfor eklenmesi gerekmektedir <sup>(23,24)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Savica V, Calo LA, Monardo P, Santoro D, Bellinghieri. Phosphate binders and management of hyperphosphataemia in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2065-82
2. Goldfarb S. Renal osteodystrophy, disorders of divalent ions and nephrolithiasis. *Nephrology Self-Assessment Program* 2004; 4: 84-1005
3. Slatopolsky E. New developments in hyperphosphatemia management. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S297-9
4. Block GA, Hulbelt- Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17
5. Young E, Akiba T, Albert J, McCarthy J, Kerr P, Mendelssohn D, Jadoul M. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 34-8
6. Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, Akizawa T, Kurokawa K, Bommer J, Piera L, Port FK. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005; 67: 1179-87
7. National Kidney Foundation K/DOQI. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-S201
8. Qunibi WY, Nolan CR. Treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on maintenance hemodialysis: results of CARE study. *Kidney Int* 2004; 66 (Suppl 90): S33-8
9. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342:1478-83
10. Guérin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014-21

11. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch L, Rahman SN, Schoenfeld P, Teitelbaum I, Zeig S, Slatopolsky E. A comparison of the calcium free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 694-701
12. Monge M, Shahapuni I, Oprisiu R, El Esper N, Moriniere P, Massy Z, Choukroun G, Fournier A. Reappraisal of 2003 NFK-K/DOQI guidelines for management of hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 326-36
13. Joachim HI, Quarles LD, Chertow GM. Guidelines for disorders of mineral metabolism and secondary hyperparathyroidism should not yet be modified. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006; 2:337-9
14. Hsu CH, Patel S, Young E. New phosphate binding agents: Ferric compounds. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1274-80
15. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, Swanepol C, Pejanovic S, Djukanovic L, Balducci A, Coen G, Sulowicz W, Ferreira A, Torres A, Curic S, Popovic M, Dimkovic N, De Broe ME. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *Kidney Int* 2003; 63 (Suppl 85): S73-8
16. Joy MS, Finn WF. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose titration, Phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 96-107
17. Al-Baaj F, Speake M, Hutchison AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 775-82
18. Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. *Kidney Int* 2005; 68: 2809-13
19. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907-14
20. Suki W, Zabaneh R, Cangiao J, et al. The DCOR trial- a prospective, randomized trial assessing the impact on outcomes of sevelamer in dialysis patients. Debates in renal failure I: Should we be using calcium-containing phosphate binders in CKD: The Venus DeMilo Syndrome. Abstract P0745. Presented as *ASN Renal Week Nov. 8-13, 2005, Philadelphia*.
21. Shahapuni I, Monge M, Oprisiu R, Mazouz H, Westeel P-F, Moriniere P, Massy Z, Choukroun G, Fournier A. Drug insight: renal indications of calcimimetics. *Nature Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 316-25
22. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, Hercz G, Cunningham J, Abu-Alfa AK, Messa P, Coyne DW, Locatelli F, Cohen RM, Evenepoel P, Moe SM, Fournier A, Braun J, McCary LC, Zani V J, Olson KA, Drüeke TB, Goodman WG. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N J Eng Med* 2004; 350: 1516-25
23. Ramirez JA, Emmett M, White MG, Fathi N, Santa AC, Morawski SG, Fordtran JS. The absorption of dietary phosphorus and calcium in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1986; 30: 753-9
24. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, Hu J, Griffin Z, Spiegel DM, Bourdeau JE. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 217-24