

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİNDE HİPERFOSFATEMİ TEDAVİSİ: YENİ AJANLAR

THE TREATMENT OF HYPERPHOSPHATEMIA IN CHRONIC RENAL FAILURE: NEWER PHOSPHATE-BINDING AGENTS

Ayhan Dođukan, Cengiz Utař

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları ABD, Nefroloji Bilim Dalı, KAYSERİ

Hiperfosfatemi diyaliz popülasyonunda sık görülen ve ciddi bir problemdir. Diyaliz hastalarının %50' sinden fazlasında görülmektedir. Hiperkalsemi ile mortalite riski artmazken, fosforun iyi kontrol edilememesi ile SDBY'ndeki morbidite ve mortalite arasında belirgin bir korelasyon ortaya çıkmaktadır. Hiperfosfatemi varlığında hastaneye yatış ve erken ölüm oranı artarken yaşam kalitesinin düştüğü ve tedavi maliyetinin arttığı gösterilmiştir (1-3). Fosfor seviyesinin 6.5 mg/dL'nin üstünde olması durumunda risk artmaktadır, 7.9 mg/dL'nin üzerinde bu oran belirgin bir hal almaktadır ($p < 0.0001$). Kalsiyum x fosfor çarpımının ($CaxP$) > 70 mg/dL olması ile ölüm riski % 34 oranında artış göstermiştir (3). Ölüm riskindeki bu artışın nedeni açık değildir. Hiperfosfateminin sekonder hiperparatiroidiye sebep olması veya onu ağırlaştırması bir neden olabilir. Hiperfosfatemi, $Ca \times P$ çarpımını artırarak kalp dokusunda kalsiyum fosfat depolanması oluşturmakta, bunun sonucunda miyokardial hasar, koroner arter hastalığı ve kardiyak ölüm meydana gelmektedir (4). CAPD hastalarında daha düşük $Ca \times P$ değerlerinde (55 mg/dL) bile kardiyak kalsifikasyonlar görülebilmektedir (5).

Bunlara ek olarak, hiperfosfatemi paratiroid hormon (PTH) sentez ve sekresyonunu artırır (2). Bunu paratiroid bezleri üzerine olan hem direkt hem de indirekt etkileri ile gerçekleştirirler. Fosfordan düşük diyetle beslenen ratlarda PTH mRNA seviyelerinde posttranskripsiyonel bir azalma gözlenmiştir (6). Böbrek hastalığı ilerledikçe gelişen hiperfosfatemi, hipokalsemi ve kalsitriol eksikliği; PTH sekresyonunu uyarır ve paratiroid hücrelerinin çoğalmasına neden olur (7). Llach, hiperfosfateminin PTH-kalsiyum eğrisini, kalsiyumun eşik noktasında (set pointi) olduğu gibi, sağa çevirdiğini göstermiştir (8). [Eşik noktası, PTH sekresyonunu %50 oranında baskılamak için gerekli olan kalsiyum iyonu konsantrasyonudur.] Fosfor seviyesindeki yükselme PTH seviyesinde yükselmeye

neden olacak, böylece baskılamak için gerekli kalsiyum konsantrasyonu yükselecektir. Hiperfosfatemi, muhtemelen paratiroid hücrelerde Vitamin D Reseptör (VDR) downregulasyonu ile kalsitriolün PTH'ya baskılayıcı etkisine karşı bir direnç oluşturur ve bu yüzden daha yüksek dozlardaki vitamin D'ye bile cevap alınamayabilir. Serum fosfor seviyesi 7-7.5 mg/dL'nin üzerine çıkınca oral veya i.v. kalsitriol ile PTH sentezi inhibe edilememektedir (8-10). Yani hiperfosfateminin paratiroid bezleri üzerine etkili olmasının 2 klinik önemi vardır:

1. Sekonder hiperparatiroidiye kötüleřtirir.

2. Paratiroid bezleri üzerinde kalsitriol direncine neden olarak kalsitriol tedavisinin başarılı olmasını engeller. Kalsitriol direnci de eninde sonunda paratiroidektomi ile sonuçlanmaktadır.

Bu hastalarda P'un kontrolü PTH seviyelerini düşürmekte, kalsitriol cevabını artırmaktadır. Sonuç olarak, hiperfosfateminin renal osteodistrofinin oluşmasında çok önemli bir rolü olduğu açıktır ve bütün diyaliz hastalarında serum fosfat seviyesini normal aralığa (4.5-5 mg/dl) getirmek için çaba sarfedilmelidir.

Serum Fosfor Seviyesinin Kontrolü

Serum fosfor seviyesini kontrol altına almak için çeşitli yollar vardır (**Tablo 1**)

Tablo 1. Serum fosfor seviyesinin kontrolü

1. Diyette fosfor kısıtlaması
2. Diyaliz ile fosforun uzaklaştırılması
3. Fosfor bağlayıcı ajanlar
 - a. Konvansiyonel ajanlar: Kalsiyum, alüminyum ve magnezyum preparatları
 - b. Yeni ajanlar: Polinükleer demir hidroksit, Cross-linked demir dekstran, Polyallilamin hidroklorür (RenaGel), Lanthanum karbonat

1) Diyetle fosfor kısıtlaması: Diyaliz hastalarında nötral azot dengesini sağlayabilmek için yaklaşık 1.0-1.2 gr/kg protein alınması gerektiğinden diyetle fosfor kısıtlaması belli bir miktarın altında olamayacaktır. Daha fazla fosfor kısıtlaması ile malnütrisyon ve tedaviye uyumsuzluk ortaya çıkabilir.

2) Diyaliz ile fosforun uzaklaştırılması: Hou ve ark. 300 ml/dk kan ve 500 ml/dk diyalizat akım hızında fosfor klirensini değerlendirmişlerdir. 4 saatlik hemodiyaliz ile yaklaşık 700-1000 mg fosfor temizlenmekte, klirens oranı diyalizin başında en yüksek iken giderek azalmaktadır (11). Benzer sonuçlar SAPD'de de alınmış ve 4 saatlik bir değişim sonrası fosfor klirensi 4.7 ml/dk olarak hesaplanmıştır. Bu hastalarda diyetle alınan yaklaşık 1000 mg fosforun sadece 300 mg'ı temizlenebilmektedir (12). Bu yüzden fosforun yeterince kontrolü için fosfor bağlayıcı ajanlar gerekmektedir. Son zamanlarda nokturnal HD (NHD) ile fosfor kontrolünde başarı sağlanmıştır. Bu çalışmada, haftada 6 gün yapılan NHD ile konvansiyonel HD karşılaştırılmış, 6 ay sonra NHD hastalarında ortalama fosfor seviyesi 4.0mg/dl iken konvansiyonel HD hastalarında 6.5 mg/dl olarak bulunmuştur. Daha da önemlisi NHD hastalarının hem diyetle fosfor alımının %50 daha fazla olması, hem de hiçbirinin fosfor bağlayıcı ilaç kullanma ihtiyacı duymamış olmasıdır (13). Dolayısıyla, hiperfosfateminin yetersiz diyalizi yansıttığı açıkça ortaya çıkmaktadır.

3) Fosfor bağlayıcı ajanlar

a. Konvansiyonel ajanlar: Kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat, alüminyum karbonat, alüminyum hidroksit, magnezyum karbonat, magnezyum hidroksit, kalsiyum ketoglutarat, kalsiyum alginat

b. Yeni ajanlar:

- i. Polinükleer demir hidroksit
- ii. Cross-linked demir dekstran
- iii. Polyallilamin hidroklorür (RenaGel)
- iv. Lanthanum karbonat

Konvansiyonel ajanlar:

Bu ajanlar bağırsaktan fosfor emilimini engelleyerek etki ederler. İdeal bir P bağlayıcı ajanın P'a affinitesi yüksek ve çözünürlüğü az olmalı, böylece düşük dozda kullanılabilir, sistemik absorpsiyonu az olmalı, toksik olmamalı, ağızdan kullanılabilir ve tadı iyi olmalıdır. Şu anda kullanılan ajanların hiçbiri bu özelliklerin tamamını taşımamaktadır. ABD'de hiperfosfatemi tedavisi için diyaliz hastalarının yaklaşık % 90-95'i fosfat bağlayıcı ajan (% 60'ı Ca tuzları, % 30'i Ca ve Al tuzları ve geri kalanı sadece Al tuzları)

kullanmaktadır (14). Al tuzlarının P bağlayıcı etkileri daha iyi olmasına rağmen, toksisite riski (osteopeni, anemi, eritropoietine direnç, miyopati ve nadiren demans) nedeniyle pek tercih edilmemekte veya kısa süreli olarak kullanılmaktadır. Fosfor bağlayıcı olarak CaCO₃ kullanıldığında 1 mg kalsiyum 0.57 mg fosforu bağlar. Bu değer 1 mg kalsiyum asetat ve alüminyum karbonat için 1.04 mg fosfor şeklindedir (15). Schiller ve ark'nın çalışmasına göre, Ca asetat yemekle birlikte alındığı zaman fosforun % 31'i, kalsiyumun %21'i emilmektedir. Yemekten 2 saat sonra alındığında ise bu oran fosfor için % 42, kalsiyum için % 40'a çıkmaktadır (16). Bu yüzden yemeklerle birlikte alınmasına dikkat edilmelidir. Diyetteki fosfor miktarı ne kadar fazla ise, bağlamak için daha fazla CaCO₃ gerekeceği açıktır. Kalsiyum tuzlarının kullanımını kısıtlayan ana faktör, hastaların % 20-80'inde görülen hiperkalsemidir. Hiperkalsemi sadece bulantı, konfüzyon gibi istenmeyen etkilere yol açmakla kalmaz, Ca x P çarpımının artması dolayısıyla metastatik kalsifikasyon riskini de artırır. Bu özellikle vitamin D metabolitleri kullananlarda ve osteokalsin, PTH ve alkalin fosfataz seviyelerinde düşme karakterize olan kemik turnover düşük hastalarda daha belirgindir (17-19).

Kalsiyum tuzları ile normalin üst sınırında serum iyonize kalsiyum seviyesi sağlanarak PTH seviyesi baskılanır, ancak hiperfosfatemi kontrol etmek için gerekli doz hiperkalsemiye yol açabilir. Bu yüzden, peritoneal diyalizde hiperkalsemi riskini azaltmak için standart kalsiyum (1.75 mmol/L) içeren solüsyonlar yerine, daha düşük kalsiyumlu (0- 1.25 mmol/L) diyaliz solüsyonları kullanılmaktadır (20). Bu durum, serum fosfatının iyi kontrol edilmesi ve serum iyonize kalsiyum seviyelerinin normal aralığın üst sınırına yakın tutulması için yüksek doz kalsiyum karbonat verilmesine imkan sağlar. Bununla birlikte, hiperparatiroidinin kontrolü için gerekli olan vitamin D ihtiyacı artabilir.

Kalsiyum alginat, magnezyum karbonat ve magnezyum hidroksit gibi diğer fosfor bağlayıcılar daha az bir kullanım alanı bulmuşlardır. Etkili fosfor kontrolü sağlanmalarına rağmen yan etkiler kullanımını sınırlamıştır (21,22). Kalsiyum ketoglutarat da SAPD hastalarında kullanılan etkili bir fosfat bağlayıcıdır. Glutamik asitin semi-sentetik bir analogudur ve böylece diyaliz hastalarının beslenme durumu üzerine de faydalı etkileri olmaktadır. On iki aylık tedavi ile serum P seviyesinde düzelme yanında L-arginin, histidin ve prolin konsantrasyonlarında ve vücut ağırlığında artış olmuştur (23). P bağlayıcılık açısından Ca asetat kadar etkilidir (24). Bro ve ark'nın (25) çalışmalarına göre hastaların %29'u ilk 2 hafta zaten var olan gastrointestinal semptomların (kusma, iştahsızlık, diyare) ilaçtan sonra artmasına bağlı olarak ilacı kesmek

zorunda kalmıştır. Hiperkalsemi riski Ca asetata göre daha az olmakla birlikte nonkalsemik bir ilaç değildir ve diğer kalsiyum tuzlarından pahalıdır (24,25).

Yeni fosfor bağlayıcı ajanlar

Polinükleer demir hidroksit, Cross-linked demir dekstran, Polyalilamin hidroklorür (RenaGel) ve Lanthanum karbonat ümit verici yeni ajanlardır ve bu ajanlarla ilgili çalışmalar sürmektedir. SAPD hastalarında kullanımları konusunda henüz bir çalışma yoktur. Bu ilaçlar içinde üzerinde en çok çalışılan RenaGel'dir.

Renagel (cross-linked polyallylamine HCl, sevelamer HCl): Katyonik bir polimerdir, absorbe edilmez ve tamamen feçesle atılır. Diyetteki fosfatı gastrointestinal kanalda iyon değişimi ile bağlayarak onun emilimini engeller. Partikül boyutları ne kadar küçük ise bağlayıcı etki o kadar fazla olmaktadır. İn vitro olarak 5 mM fosfat konsantrasyonunda ve pH:7'de 1 gr RenaGel 5 mmol fosfat bağlamaktadır. pH yükseldikçe bağlama oranı azalmaktadır (26,27). Slatopolsky ve ark, hemodiyaliz hastalarında serum kalsiyumunda bir değişiklik olmadan fosforda orta derecede (% 27.5) bir düşme gözlemişlerdir. Buna ilaveten, serum PTH seviyesinde de bazale göre belirgin derecede düşme meydana gelmiştir (28). Bleyer ve ark ise randomize ve çapraz karşılaştırmalı bir çalışmada Renagel ile kalsiyum asetati karşılaştırmışlar ve serum fosfat seviyelerinde her iki grupta da benzer sürelerde benzer düşme oranları (renaGel için -2.0 ± 2.3 mg/dl, kalsiyum asetat için -2.1 ± 1.9 mg/dl) gözlemişlerdir (29). Buna karşılık, kalsitriol kullanım oranları benzer olduğu halde kalsiyum asetat alan hastaların % 22'sinde, RenaGel alan hastaların ise sadece % 5'inde hiperkalsemi (>11 mg/dl) ortaya çıkmıştır. RenaGel kalsiyum içermemesine rağmen az da olsa hiperkalsemi meydana gelmesinin 2 nedeni olabilir (30):

1) Renagel, fosfatı bağlarken diyetdeki kalsiyum ile yarışır, böylece serbest kalsiyum miktarı ve bağırsaklardan kalsiyum emilimi artar

2) Renagel kullanımı sırasında serum fosfatı ve Ca x P çarpımı azalınca dokularda daha az kalsiyum fosfat kristalleri depolanacak ve böylece serum kalsiyum konsantrasyonu yükselecektir.

Gastrointestinal yan etkiler Renagel ile biraz daha fazla iken (%28'e karşılık %34, $p=0.26$), ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Gastrointestinal yan etkilerin bir kısmı diyaliz işleminin kendisine bağlanmıştır. iPTH düzeyi kalsiyum asetat ile daha fazla olmak üzere (kalsiyumun PTH üzerindeki direk modulator etkisine

bağlı olarak) **iki grupta** da baskılanırken, RenaGel grubunda alkalen fosfataz seviyesi anlamı olarak artmıştır. Alkalen fosfatazdaki bu artış, muhtemelen ajanın safra asit metabolizması üzerine olan etkisine bağlıdır (31). Bilindiği gibi, kolestramin gibi diğer safra asidi bağlayıcıları da aynı mekanizmayla alkalen fosfatazda hafif yükselmelere neden olabilmektedir (32). Ayrıca, RenaGel ile yapılan çalışmalarda herhangi bir hepatik yan etki rapor edilmemiştir. Bir yıl süre ile etkilerinin incelendiği çalışmada, bikarbonat seviyesinde hafif artış, hafif derecede hipourisemik etki (bir diğer organik anyon olan uratla yarışması sonucu) gözlenirken serum albümin konsantrasyonunda nutrisyonel durumu etkilemediğini gösterecek şekilde bir değişiklik olmamıştır (30). Bu bileşik, safra asitlerini bağlayıcı özelliği ile safra asidi atılımını artırdığından muhtemelen karaciğerde LDL reseptör upregülasyonu ile kolesterol ve LDL-kolesterol seviyesinde, alışılmış kolesterol düşürücü ilaçlarla elde edilen oranlara benzer oranda düşme (ortalama % 20-30) sağlar. Trigliserid seviyesinde değişiklik gözlenmezken HDL-kolesterol üzerine etkileri değişkendir, değişmediğine (31) veya %5-15 oranında arttığına dair (30) raporlar vardır. Bu özellikler RenaGel için ek bir avantaj sağlayabilir. Ancak KBY'li hastalarda kolesterol seviyesini düşürmenin faydasının olup olmadığını net olarak söyleyebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü bu hastalarda hiperkolesterolemi ile kardiovasküler komplikasyon riski artmakla birlikte, kolesterol düşüklüğü enerji depolarının azalması, malnütrisyon ve karaciğer hastalığının bir göstergesi olabileceğinden yaşam süresi üzerine olan etkisi komplike bir hal almaktadır. Her şeye rağmen, kalsiyum-fosfor dengesini düzenleme yoluyla sağladığı ateroskleroza azaltıcı etkisiyle birlikte, alışılmış hipolipidemik ilaçların sık görülen yan etkileri de dikkate alındığında diyaliz hastaları için cazip bir alternatif olabilir (27,33,34).

Çalışmalarda sunulan bu ilk veriler RenaGel'in, diare (% 16) ve ağrı (% 13) gibi yan etkilerine rağmen güvenilir bir ajan olduğunu göstermektedir. Bu ajan, refrakter hiperfosfatemili hastalarda kalsiyuma ek olarak zaman zaman kullanılan alüminyum tuzlarına olan ihtiyacı azaltır, semptomatik hiperkalsemi riski olmaksızın daha yoğun bir kalsitriol tedavisine izin verir ve son olarak kalsiyum tuzlarının kontipasyon gibi rahatsız edici yan etkilerini minimale indirir. Bütün bunlara rağmen, açıklanması gereken bazı sorular vardır. Güvenirliğin kesin tespiti için daha uzun süreli çalışmalar gerekir. Ajanın hem fosfat hem de safra asitlerini bağlayıcı özelliği avantaj olabilir ancak bu hastalarda kullanılan diğer ilaçları da bağlayabilme ihtimali araştırılmalıdır.

Polinükleer demir hidroksit: Oral ve intravenöz olarak alınan demir hipofosfate miye neden olmaktadır. Bu yan etkinin hemodiyaliz hastalarındaki hiperfosfateminin tedavisinde yararlı olabileceğinden yola çıkılarak bazı çalışmalar yapılmıştır. Sodyum ferroz sitrat ile başarılı sonuçlar alınmıştır (35). Polinükleer demir hidroksit henüz diyalize başlamayan KBY'li hastalarda etkili bir fosfat bağlayıcıdır. Hergesell ve ark, idrarla fosfor atılımında azalma ile birlikte serum fosforunda % 20 oranında düşme gözlemişlerdir (36). Sakkarid içeren ve aside dirençli olan demir hidroksit komplekslerinin de, tek başına demir hidrokside göre daha fazla fosfat bağladığı bildirilmiştir (37).

Cross-linked demir dekstran: Ratlarda başarılı bir şekilde kullanıldıktan sonra hemodiyaliz hastalarında da kullanılmıştır. Ratlarda 1 gr fosfat bağlayıcı başına maksimum 0.73 mmol fosfat bağladığı ve bu değer nörtral pH'da %30 oranında azaldığı gösterildi. Buna göre, fosfat bağlama kapasitesi RenaGel'e göre 4-5 kat daha azdır (38).

Lanthanum karbonat: Atomik numarası 57 olan 3 değerlikli nadir bir elementtir. Fosforla güçlü bir şekilde bağlanarak, çözülmeyen fosfat tuzu oluştururlar. Dewberry ve ark 10 SAPD hastasında öğünlerle birlikte verilen günlük 375-2250 mg lanthanum karbonatın serum fosfor seviyesinde belirgin düşme sağladığını göstermişlerdir (39).

Yeni nonkalsemik ve non alüminyum fosfat bağlayıcılarla ilgili çalışmalar devam etmektedir. Erken sonuçlar, bu ajanların kalsiyum tuzlarının yerini tam olarak alacağını düşündürmemektedir ancak kombine kullanıldıklarında hiperkalsemi problemini en aza indirebilirler.

KAYNAKLAR

1. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15:458-82
2. Delmez J, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1992; 4:303-317
3. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphorus product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-617
4. Rostand SG, Sanders C, Kirk K, Rutsky EA, Fraser RG. Myocardial calcification and cardiac dysfunction in chronic renal failure. *Am J Med* 1988; 85:6512-657
5. Huting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 1994; 105: 383-388
6. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livini N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: The effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96:1786-1793
7. Slatopolsky E, Delmez J. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 229-236
8. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 663-679
9. Rodriguez M, felsenfeld AJ, Dunlay R, Williams C, Pederson JA, Llach F. The effect of long-term intravenous calcitriol administration on parathyroid function in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:1014-1020
10. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth: High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534-2540
11. Hou SH, Zhao J, Ellman CF, et al. Calcium and phosphorus fluxes during hemodialysis with low calcium dialysate. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:217-224
12. Delmez JA, Slatopolsky E, Martin KJ, Gearing B, Harter H. Minerals, vitamin D and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1982;21:862-867
13. Nucci I, Herez G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998;53:1399-1404
14. Hertz G, Coburn JW. Prevention of phosphate retention and hyperphosphatemia in uremia. *Kidney Int* 1987; 22: 215-220
15. Sheikh MS, Maguire JA, Emmeth M, Santa Ana CA, Nicar MJ, Schiller LR. Reduction of dietary phosphorus by phosphorus binders. A theoretical, in vitro, and in vivo study. *J Clin Invest* 1989, 83: 66-73
16. Schiller LR, Santa Ana CA, Sheikh MS, Emmeth M, Fordtran JS. Effect of the time administration of calcium acetate on phosphorus binding. *N Engl J Med* 1989; 320: 1110-1113
17. Mai ML, Emmeth M, Sheikh MS, Santa Ana CA, Schiller LR, Fordtran JS. Calcium acetate, an effective phosphorus binder in patients with renal failure. *Kidney Int* 1989; 36: 690-695
18. Fournier A, Moriniere P, Sebert JL, Dhissi H, Atik A, Leflon P. Calcium carbonate, an alüminyum free agent for control of hyperphosphatemia, hypocalcemia and hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1986; 29(Suppl):S 114-119

19. Meriç F, Yap B, Bia MJ. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 459-464
20. Armstrong A, Beer J, Noonan K, Cunningham J. Reduced calcium dialysate in CAPD patients: efficacy and limitations. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1223-1228
21. Passlick J, Wilhem M, Busch T, Grabense B, Ohnesorge FK. Calcium alginate, an aluminium-free phosphate binder in patients on CAPD. *Clin Nephrol* 1989; 32: 96-100
22. Moriniere P, Vinatier I, Westeel PF, Cohemsolal M, Belbrik S, Abdulmassih Z. Magnesium hydroxide as complementary aluminium-free phosphate binder to moderate doses of oral calcium in uraemic patients on chronic haemodialysis: lack of deleterious effect on bone mineralisation *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3:651-656
23. Riedel E, Hampl H, Steudle V, Nuendel M. Calcium alpha-ketoglutarate administration to malnourished hemodialysis patient improves plasma arginine concentrations. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 119-122
24. Birck R, Zimmermann E, Wassmer S, Nowack R, van der Woude FJ. Calcium ketoglutarate versus calcium acetate for the treatment of hyperphosphatemia in patients on maintenance haemodialysis: a cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1475-1479
25. Bro S, Rasmussen RA, Handberg J, Olgaard K. Randomized crossover study comparing the phosphate-binding efficacy of calcium ketoglutarate versus calcium carbonate in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 2:257-262
26. Rosenbaum DP, Holmes-Farley SR, Mandeville WH, Pitruzello M, Goldberg DI. Effect of RenaGel, a non-absorbable, cross-linked, polymeric phosphate binder, on urinary phosphorus excretion in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 961-964
27. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, et al. Polyaluminum hydrochloride (renaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:66-71
28. Slatopolsky E, Burke SK, Dillon MA, and the RenaGel study group. Rena Gel, a nonabsorbed calcium- and aluminium-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999; 55: 299-307
29. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the calcium-free **phosphate-** binder sevelamer hydrochloride with **calcium acetate** in the treatment of hyperphosphotemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(4): 694-701
30. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2907-2914
31. Burke SL, Slatopolsky EA, Goldberg DI. RenaGel, a novel calcium- and aluminium-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1640-1644
32. Molgaard J, von Schenck H, Olsson AG. Comparative effects of simvastatin and cholestyramine in treatment of patients with hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 455-460
33. Toto RD, Vega GL, Grundy SM. Mechanisms and treatment of dyslipidemia of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:784-790
34. Wilkes BM, Reiner D, Kern M, Burke S. Simultaneous lowering of serum phosphate and LDL- cholesterol by sevelamer hydrochloride (Renagel) in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1998; 50: 381-386
35. Kuroda S, Komori M, Nagamatsu K, Ninomiya R, Maejima K, Hasegawa K. Effect of iron as a new type of phosphate binder in hemodialysis patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi (abstract)* 1995; 37(8):468-473
36. Hergesell O, Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 863-867
37. Yamaguchi T, Baxter JG, Maebashi H, Asano T. Oral phosphate binders: phosphate binding capacity of iron (III) hydroxide complexes containing saccharides and their effect on the urinary excretion of calcium and phosphate in rats. *Ren Fail* 1999; 21(5): 453-468
38. Spengler K, Follman H, Boos KS. Cross-linked iron dextran is an efficient oral phosphate binder in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 808-812
39. Dewberry K, Fox JS, Stewart J, Murray JR, Hutchison AJ. Lanthanum karbonat: a novel non-calcium containing phosphate binder. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8:560