

تعیین تاثیر نیاسین در کاهش فسفر سرم، PTH و پروفایل چربی در بیماران همودیالیزی شاهرود

منیره عامریان^۱، محمدباقر سهرابی^۲، پونه ذوالفقاری^۳، مریم یارمحمدی^۴، احسان نزاکتی^۵، الهه یحیایی^۵،
مریم مهدویان^۶، جواد صرافها^۶

^۱ استادیار، فوق تخصص کلیه، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود
^۲ پژوهشگر، پزشک عمومی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود
^۳ استادیار، متخصص پاتولوژی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود
^۴ استادیار، متخصص عفونی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود
^۵ پژوهشگر، کارشناس مدیریت، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود
^۶ پژوهشگر، کارشناس پرستاری، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود

چکیده

سابقه و هدف: کنترل میزان فسفر، هورمون پاراتیروئید و چربی‌های خون در بیماران دیالیزی بسیار مهم و ضروری است که به طرق مختلف انجام می‌شود. هدف این مطالعه تعیین اثر نیاسین بر سطح فسفر، هورمون پاراتیروئید و پروفایل چربی بیماران همودیالیزی بود.

روش بررسی: این کارآزمایی بالینی بر روی ۱۲۰ بیمار دیالیزی که به دو گروه ۶۰ نفره مورد (مصرف نیاسین) و شاهد (مصرف پلاسبو) تقسیم شدند، انجام شد. دوز نیاسین به صورت ماهانه و طی سه مرحله از ۲۰۰ به ۶۰۰ میلی گرم در روز افزایش یافت. آزمایشات مربوط به سطح فسفر، PTH و پروفایل چربی در هر دو گروه انجام و نتایج دو گروه با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: در گروه مورد ۴۰ نفر (۶۶٪) و در گروه شاهد ۳۷ نفر (۶۱٪) مذكر بودند. استفاده از نیاسین به طور معنی‌داری باعث کاهش فسفر ($p < 0.001$)، کاهش هورمون پاراتیروئید ($p < 0.001$) و افزایش HDL ($p < 0.01$) شد، ولی تغییر معنی‌داری در مقادیر تری‌گلیسیرید و LDL نداشت.

نتیجه‌گیری: این تحقیق نشان داد که نیکوتینیک اسید باعث کاهش فسفر و هورمون پاراتیروئید و افزایش HDL در بیماران همودیالیزی می‌شود، ولی لازم است برای تعیین دوز مؤثر دارو مطالعات کامل‌تری انجام شود.

واژگان کلیدی: نیاسین، فسفر خون، PTH، پروفایل چربی، همودیالیزی.

مقدمه

شده و باز جذب استخوانی باعث آزاد شدن کلسیم و فسفر از استخوان می‌شوند که به دلیل عدم دفع مناسب فسفر از کلیه‌ها، در بدن تجمع می‌یابند (۲). یکی از مشکلات شایع در بیماران دیالیزی، فسفر خون بالا (هایپرفسفاتمی) است که می‌تواند باعث ایجاد پرکاری پاراتیروئیدی ثانویه (هایپراتیروئیدیسم) شود. در ۹۰ درصد از بیماران دیالیزی، هایپرفسفاتمی وجود دارد که با عدم درمان دچار عوارضی از قبیل کلسیفیکاسیون عروقی،

هایپرفسفاتمی از مراحل اولیه نارسایی کلیه به علت کاهش دفع فسفر از کلیه‌ها، ایجاد می‌شود (۱). در مراحل اولیه نارسایی کلیه، هایپرفسفاتمی خفیف است اما با پیشرفت آن و کمبود ویتامین D فعال و کاهش کلسیم یونیزه، غدد پاراتیروئید فعال

آدرس نویسنده مسئول: شاهرود، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، بیمارستان امام حسین(ع)، دفتر تحقیقات

بالینی، دکتر محمدباقر سهرابی (email: mb.sohrabi@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۳/۲/۱۵

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/۵/۲۵

رسوب فسفات در پوست و بیماری‌های استخوانی ناشی از هیپریپاراتیروئید می‌شوند (۳).

همودیالیز در برداشت فسفر در هر جلسه چندان تأثیر بسزایی ندارد، بنابراین علاوه بر رژیم غذایی از Binderهای فسفات استفاده می‌شود که حاوی استات کلسیم و کربنات کلسیم است، اما عارضه اصلی آن ایجاد هیپرکلسمی، باند شدن کلسیم- فسفر به یکدیگر، تشدید کلسیفیکاسیون عروق و بیماری استخوانی با نوسازی پایین می‌باشد، اما متأسفانه تنها حدود ۴۴ درصد بیماران همودیالیزی، سطح فسفر قابل قبول دارند (۲). از آنجایی که اغلب اوقات محدودیت فسفر در رژیم و برداشت فسفر توسط دیالیز به تنهایی برای کنترل فسفر بیماران دیالیزی کافی نمی‌باشد، معمولاً جهت کاهش جذب فسفر رژیم غذایی، تجویز داروهای اتصال یابنده به فسفات با وجود مؤثر بودن، عوارض جانبی زیادی از جمله افزایش کلسیم خون و افزایش خطر مسمومیت با آلومینیوم دارند، همچنین بعضی از آنها نظیر سولامر و کربنات لانتانوم گران قیمت می‌باشند (۴،۵). بنابراین نیاز به روش‌هایی است که بتوان فسفر را در بیماران دچار نارسایی کلیه، به خصوص دیالیزی‌ها، کاهش داد. این روش‌ها عبارتند از:

۱- رنازل که فسفر را در روده به دام می‌اندازد و در بیماران با هیپرکلسمی، فسفات بایندر مناسبی است ولی به دلیل ایجاد اسیدوز متابولیک امروزه استفاده کمتری دارد.

۲- بایندهای حاوی آلومینیوم که به علت ایجاد عوارض خونی، عصبی و استخوانی فقط به طور کوتاه مدت (۱ تا ۲ روز) قابل مصرف است.

۳- سیناکلست (تخلیه کننده‌های کلسیم) که فعلاً در ایران قابل دسترس نیست.

۴- بایندهای حاوی منیزیم که به علت ایجاد هیپرمنیزیمی به طور طولانی قابل مصرف نیستند.

۵- نیکوتینیک اسید که به علت مهار ناقل هم‌زمان فسفر- سدیم در روده کوچک باعث کاهش فسفر سرم، کاهش LDL و افزایش HDL شده، ولی تأثیری در افزایش کلسیم سرم ندارد. لذا نیاز به معرفی داروهای کاهنده فسفات دید، ارزان و در دسترس است که عوارض داروهای اتصال یابنده را نداشته باشند (۶-۸). اولین بار نیکوتینیک اسید در سال ۱۹۹۵ به عنوان داروی کاهنده کلسترول پلاسما استفاده شد (۱). در حال حاضر نیز کاربرد بالینی عمده نیکوتینیک اسید، افزایش سطح کلسترول لیپوپروتئین با دانسیته بالا (HDL) و کاهش سطح تری گلیسیرید می‌باشد. عارضه عمده نیکوتینیک اسید اتساع عروق و گر گرفتگی است که به علت تولید

پروستاگلاندین‌ها بوده و اغلب با تجویز آسپرین قبل از مصرف آن قابل کنترل است (۱،۲). یکی از مزایای نیکوتینیک اسید نسبت به داروهای اتصال یابنده به فسفر عدم نیاز به تجویز نیکوتینیک اسید همراه با وعده‌های غذایی می‌باشد. تنها عارضه احتمالی آن ترومبوسیتوپنی خفیف است (۹).

هدف از این مطالعه، یافتن جایگزین مناسب برای داروهای اتصال یابنده به فسفات بود. لذا با توجه به مطالعات اخیر که در چشم انداز آینده ترکیبات نیکوتینیک اسید را به عنوان داروی جایگزین معرفی نموده‌اند بر آن شدیم تا اثر نیکوتینیک اسید را بر سطح فسفر سرمی، پاراتورمون و پروفایل چربی بیماران همودیالیزی بررسی نمائیم.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسویه کور، جهت بررسی اثر نیکوتینیک اسید در کاهش سطح فسفر سرمی، PTH و پروفایل چربی بیماران همودیالیزی در بیمارستان امام حسین (ع) شاهرود در طی سال ۹۲ انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۸ سال، اخذ رضایت نامه، فسفر سرمی بالاتر از ۵/۵ میلی گرم در دسی لیتر، شروع دوره دیالیز بیشتر از ۳ ماه، عدم تغییر در پروتکل‌های درمانی (ترکیبات کلسیمی و ویتامین D) و پروتکل دیالیز طی ۲ هفته اخیر بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل حاملگی، بیماری‌های کبدی شناخته شده، بیماری زخم پپتیک فعال، مصرف کاربامازپین، عدم تحمل دارو و نیاز به تغییر پروتکل درمانی به علت الزامات اخلاقی در پزشکی (مثلاً فسفر سرمی بالای ۷ میلی گرم در دسی لیتر در دو اندازه گیری متوالی) بودند. پس از اخذ فرم رضایت نامه مکتوب، کلیه بیماران همودیالیزی شاهرود (۱۲۰ بیمار) که شرایط لازم را داشتند، به طور تصادفی (با استفاده از بلوک‌های تصادفی ۴ تایی) در دو گروه ۶۰ نفره مورد (دریافت نیکوتینیک اسید) و شاهد (پلاسبو) قرار گرفتند. نیکوتینیک اسید و دارونما هر دو به صورت مشابه در قالب قرص‌های ۱۰۰ میلی گرمی بسته بندی شده بودند. دوز شروع دارو نما و نیکوتینیک اسید، به صورت ۲ عدد قرص ۱۰۰ میلی گرمی در ماه اول (هر ۱۲ ساعت یک قرص)، سپس ۴ عدد در ماه دوم (هر ۱۲ ساعت دو قرص) و ۶ عدد در ماه سوم (هر ۱۲ ساعت سه قرص) بود. داروهای حاوی آلومینیوم، ۲ هفته قبل از شروع مطالعه قطع شده ولی درمان با داروهای متصل شونده به فسفر و آنالوگ‌های ویتامین D، مثل قرص‌های کلسیم کربنات بدون هیچ تغییری در دوز آنها ادامه یافت. به بیمارانی که دچار علائم گر گرفتگی شدند، توصیه به مصرف ۱۰۰ میلی گرم

جدول ۲. مقایسه سطح سرمی فسفر در دو گروه نیکوتینیک اسید

زمان	گروه مورد	گروه شاهد	p-value
	mg/dl	mg/dl	
در شروع مطالعه	۶/۶۷±۱/۳۷*	۶/۷۷±۰/۹۵	NS [†]
انتهای هفته دوم	۶/۳۴±۰/۸۸	۶/۴۵±۰/۶۸	NS
انتهای هفته چهارم	۵/۷۰±۰/۷۳	۶/۴۰±۱/۵۹	<0.04
انتهای هفته ششم	۵/۰۳±۱/۰۴	۶/۱۷±۱/۲۳	<0.01
انتهای هفته هشتم	۴/۶۴±۰/۵۹	۶/۰۳±۰/۹۸	<0.003
انتهای هفته دهم	۴/۳۵±۰/۸۴	۵/۸۳±۰/۵۲	<0.001
انتهای هفته دوازدهم	۴/۱۲±۰/۶۷	۵/۵۷±۰/۸۵	<0.001

* میانگین ± انحراف معیار؛ † Not Significant

در خصوص تغییرات مقدار فسفر خون، مشخص شد که به طور معنی داری استفاده از نیاسین باعث کاهش آن در طی دوره درمان به ویژه بعد از ۴ هفته شده بود. این تغییر با گذشت زمان بیشتر شده و نشان می دهد با افزایش دوز نیاسین این اختلاف بیشتر شده و تاثیر نیاسین بیشتر می شود. توزیع و تغییرات مقادیر فسفر در طول درمان در جدول ۲ نشان داده شده است. در خصوص تغییرات مقدار هورمون پاراتیروئید (PTH) نیز مشخص شد که به طور معنی داری این هورمون در طول درمان با نیاسین به ویژه از انتهای ماه دوم کاهش یافته است ($P < 0.001$). تغییرات مقادیر PTH در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳. مقایسه سطح سرمی پاراتورمون در دو گروه نیکوتینیک

زمان	گروه مورد	گروه شاهد	p-value
	pg/ml	pg/ml	
در شروع مطالعه	۴۷۶/۱۰±۳۵۲/۳۹*	۴۸۸/۴۰±۴۰۱/۲۳	NS [†]
انتهای هفته چهارم	۴۳۷/۲۵±۲۵۹/۲۹	۴۴۵/۷۴±۲۸۸/۰۷	NS
انتهای هفته هشتم	۳۵۱/۳۴±۳۰۱/۳۴	۴۱۹/۵۳±۳۱۱/۸۸	<0.03
انتهای هفته دوازدهم	۳۰۴/۶۵±۳۲۲/۴۱	۴۰۸/۶۶±۳۵۱/۱۲	<0.001

* میانگین ± انحراف معیار؛ † Not Significant

همچنین در این تحقیق مشخص شد که مصرف نیکوتینیک اسید تغییر معنی داری در مقادیر چربی های تری گلیسیرید و LDL نداشته، ولی بطور معنی داری باعث افزایش HDL شده است ($p < 0.01$). تغییرات مقادیر HDL در جدول ۴ نشان داده شده است.

شایع ترین عارضه نیکوتینیک اسید، گر گرفتگی و علایم گوارشی بود. حدود ۴۰ درصد بیماران دچار درجاتی از

آسپرین، یک ساعت قبل از دریافت نیکوتینیک اسید شد. میزان پذیرش بیمار در مصرف دارو توسط مصاحبه پزشک با بیمار ارزیابی شد. نمونه گیری قبل از شروع همدیالیز انجام شد. مقادیر سرمی کلسیم و فسفر هر ۲ هفته اندازه گیری شدند. همچنین هورمون پاراتیروئید (PTH) سرم به روش ایمونواسی الکترودیمی لومینسنس (Assay Electrochemiluminescence Immuno) به طور ماهانه اندازه گیری گردید. در ضمن، سطوح سرمی تری گلیسیرید، کلسترول لیوپروتئین با دانسیته بالا (HDL)، کلسترول لیوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) نیز در شروع و پایان مطالعه اندازه گیری شدند. آنالیز داده ها توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و با آزمون های آماری مرتبط مثل t زوجی و ANOVA انجام شد. $p < 0.05$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد. کلیه المان های مورد سنجش در زمان های مختلف مثل فسفر، پاراتورمون، کلسیم و چربی های خون به عنوان متغیر در نظر گرفته شدند.

یافته ها

از ۱۲۰ بیمار شرکت کننده، ۶۰ نفر در گروه مورد و ۶۰ نفر در گروه شاهد قرار گرفتند. در گروه مورد، ۴۰ نفر (۶۶/۷ درصد) مذکر و در گروه شاهد ۳۷ نفر (۶۱/۷ درصد) مذکر بودند که تفاوت معنی داری با هم نداشتند. میانگین سنی بیماران در گروه مورد 51.5 ± 21.3 سال (با دامنه ۷۲-۲۹ سال) و گروه شاهد 50.7 ± 22.5 (با دامنه ۷۴-۳۰ سال) بود که تفاوت معنی داری دیده نشد. در هر دو گروه، سابقه فشار خون، سپسیس و دیابت شایع ترین بیماری مزمن بود. میانگین پارامترهای آزمایشگاهی در شروع مطالعه در دو گروه دارو و دارونما در جدول ۱ نشان داده شده است که اختلاف معنی داری بین گروه ها مشاهده نشد.

جدول ۱. مقایسه پارامترهای آزمایشگاهی در شروع مطالعه در دو

پارامترها	گروه مورد	گروه شاهد	P-value
فسفر (mg/dl)	۶/۶۷±۱/۳۷*	۶/۷۷±۰/۹۵	NS [†]
کلسیم (mg/dl)	۹/۱۴±۰/۴۷	۹/۱۹±۰/۷۱	NS
هورمون پاراتورمون (pg/ml) Intact	۴۷۶/۱۰±۳۵۲/۳۹	۴۸۸/۴۰±۴۰۱/۲۳	NS
کلسترول LDL (mg/dl)	۱۰۰/۶۷±۳۰/۲۰	۱۰۱/۳۷±۳۰/۵۴	NS
کلسترول HDL (mg/dl)	۳۸/۶۴±۸/۵۹	۳۷/۰۳±۹/۹۸	NS
تری گلیسیرید (mg/dl)	۱۶۳/۸۹±۷۴/۵۱	۱۷۸/۶۳±۶۵/۴۷	NS

* میانگین ± انحراف معیار؛ † Not Significant

گرگرفتگی شدند که با اقدامات اولیه‌ای مثل استفاده از آسپرین و مصرف دارو بعد از غذا مرتفع گردید.

جدول ۴. مقایسه سطح کلسترول HDL در دو گروه نیکوتینیک اسید و پلاسبو بر حسب مدت زمان درمان

زمان	گروه مورد	گروه شاهد	p-value
در شروع مطالعه	۳۸/۶۴±۸/۵۹*	۳۷/۰۳±۹/۹۸	NS†
انتهای هفته دوازدهم	۴۸/۲۷±۱۱/۴۳	۳۹/۳۲±۹/۵۵	<0.01

* میانگین ± انحراف معیار؛ † Not Significant

بحث

علی‌رغم ظهور داروهای جدید اتصال یابنده به فسفات و صافی‌های با کلیانس مناسب‌تر و بهبود کیفی تکنیک‌های دیالیز، هنوز افزایش فسفات خون یکی از چالش‌های درمانی در بیماران همودیالیزی است (۱۰). اگرچه مطالعات معدودی در این زمینه انجام شده است، اما طی چند سال اخیر ترکیبات نیکوتینیک اسید به عنوان یکی از داروهای جدید و نوین، امید تازه‌ای جهت رفع این مشکل به وجود آورده است (۱۱،۱۲). در مطالعه حاضر، اثر نیکوتینیک اسید به صورت دوزهای افزایش یابنده در ۶۰ بیمار همودیالیزی مورد ارزیابی قرار گرفته است. در هفته چهارم مطالعه، در گروه مورد، کاهش قابل توجهی در میانگین سطح فسفر دیده شد که احتمالاً به علت مداخله و رعایت رژیم غذایی بوده است که با یافته‌های یانگ و کستربانگ همخوانی دارد (۱۳،۱۴). همچنین در مقایسه دو گروه از نظر میانگین سطح سرمی فسفر، تا قبل از هفته چهارم، تفاوت آماری بین دو گروه دیده نشد، ولی از هفته ۵، در گروه دارونما افزایش چشمگیری در سطح فسفر دیده شد که باعث تفاوت معنی‌دار در سطح سرمی فسفر در بین دو گروه از این هفته شد. علت کاهش قابل توجه سطح فسفر در هفته ۵، در گروه نیکوتینیک اسید نسبت به گروه دارونما، نقش احتمالی مؤثر نیکوتینیک اسید با متوسط دوز ۴۰۰ میلی گرم در روز است. سطح فسفر در هفته ۹ در دو گروه، که نیکوتینیک اسید در دوز ۶۰۰ میلی گرم در روز مصرف شد، تفاوت معنی‌دار بیشتری وجود داشت و زمانی که به دوز حداکثر ۶۰۰ میلی گرم در روز رسید این اختلاف بین دو گروه خیلی بیشتر بود. در مجموع خوش بینانه‌ترین حالت، می‌توان پیشنهاد نمود که اثر نیکوتینیک اسید در کاهش سطح سرمی فسفر وابسته به دوز بوده و در دوزهای بالاتر نمود بیشتری پیدا می‌کند. هرچند این نتایج از این جهت مغایر با

مطالعه پولمیر و استاتوفسکی است که آنها در ۳۰ بیمار از ۳۴ بیمار، کاهش قابل توجهی در سطح سرمی فسفر علیرغم مصرف دوزهای کمتر نیکوتینیک اسید را نشان دادند (۱۵،۱۶). در مطالعه‌ای که توسط بوور و همکاران صورت پذیرفت، علیرغم اینکه نیکوتینیک اسید بعد از ۸ ماه باعث کاهش قابل توجه سطح سرمی فسفر شد، ولی در طی ۴ ماه اول درمان اثری نداشت؛ لذا آنها چنین نتیجه‌گیری کردند که احتمالاً دوز مؤثر دارو جهت رسیدن به تأثیر قابل توجه ۱۰۰۰ میلی گرم در روز است، چرا که تنها بعد از ۸ ماه تقریباً تمام بیماران به دوز ۱۰۰۰ میلی گرم رسیده بودند (۱۷). در سایر مطالعات انجام شده، حداقل دوز استفاده شده در محدوده ۱۰۰۰ میلی گرم در روز بود (۲۰-۱۸). در مطالعه حاضر، تغییر معنی‌داری در سطح کلسترول LDL و تری گلیسیرید سرم مشاهده نشد، هرچند نیکوتینیک اسید باعث افزایش قابل توجه کلسترول HDL شد که مشابه مطالعات انجام شده سام پاکتامر و کریشنامی بود (۲۱،۲۲). همچنین همراه کاهش سطح سرمی فسفر، تغییر معنی‌داری در سطح سرمی PTH دیده شد که با مطالعه گالینو و شیمودا که کاهش معنی‌داری در سطح PTH نشان دادند مشابه است (۲۳،۲۴)، ولی با نتیجه مطالعات انجام شده توسط کوبویاما، هاتنهار و هویر مغایر است (۲۵-۲۷). بر خلاف مطالعه حاضر که از داروی کوتاه اثر نیکوتینیک اسید استفاده شده است، در تمام مطالعات قبلی بر روی نیکوتینیک اسید، داروی به کار برده شده فرم طولانی اثر بوده است (۳۰-۲۵). از طرفی با توجه به اینکه در حال حاضر در بازار دارویی کشور، دارو تنها در دو فرم کوتاه اثر ۲۵ و ۱۰۰ میلی گرمی موجود است، مصرف تعداد زیاد قرص مانع جدی در پذیرش کافی بیماران بود. جهت ارزیابی پذیرش بیمار در مصرف دارو امکان شمارش قرص‌ها مهیا نبود و لذا محدودیت دیگری که در این مطالعه با آن مواجه بودیم، اتکاء و اعتماد به گفته خود بیماران بود. از مشکلات دیگر در تفسیر نتایج به دست آمده در این مطالعه، اثر مخدوش‌کنندگی جدی تغییر محتوای فسفر رژیم غذایی بود که به عنوان مانع جدی در تفسیر قطعی نتایج غیر قابل انکار است.

در نهایت با توجه به اینکه نیکوتینیک اسید دارویی کم عارضه و ارزان قیمت است، این امید وجود دارد که در آینده در کنار سایر داروهای متصل شونده به فسفات بتواند برای کنترل فسفر و پاراتورمون سرم مورد استفاده قرار گیرد، هرچند برای تعیین دوز دارو، نیاز به مطالعات وسیع‌تری است. از دیگر مزایای نیکوتینیک اسید، افزایش سطح سرمی کلسترول HDL

قدردانی و تشکر

نویسندگان این مقاله از کلیه کسانی که در تهیه این رساله متحمل زحمت شدند کمال تشکر را داشته و از بیماران محترم دیالیزی، به طور ویژه قدردانی، می‌نمایند. لازم به ذکر است که این مطالعه با کد IRCT201402212954N4 در سامانه کارآزمایی بالینی کشور به ثبت رسیده است.

است که انتظار می‌رود این امر موجب کاهش خطر حوادث قلبی عروقی گردد. لذا پیشنهاد می‌گردد با هماهنگی بیشتر با سایر مراکز همودیالیز در سطح کشور و انجام مطالعات متآنالیز، استفاده از این دارو را به طور گسترده‌ای مورد توجه قرار داد.

REFERENCES

1. Maccubbin D, Tiping D, Kuznetsova O, Hanlon WA, Boston AG. Hypophosphatemic effect of niacin in patients without renal failure: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 582-89.
2. Berns JS. Niacin and related compounds for treating hyperphatemia in dialysis patients. *Semin Dial* 2008; 21: 203-205.
3. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspect of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 20: 53- 57.
4. Dusso AS, Arcidiano MV, Álvarez-Hernández D, Yang J, Gonzáles-Suárez I, et al. Pathogenic mechanisms for parathyroid hyperplasia. *Kidney Int* 2011; 18: 108-13.
5. Bellasi A, Kooienga L, Block GA. Phosphate binders: new products and challenges. *Hemodialysis Int* 2011; 10: 225-34.
6. Foley RN, Murray AM, Li S. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the united states medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2009; 16: 489-95.
7. Eto N, Miyata Y, Ohno H, Yamashita T. Nicotinamide prevent the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenina-induced renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 20: 1378-84.
8. Debiec H, Lorenc R. Identification of Na, Pi-binding protein in kidney and intestinal brush-border membranes. *Biochem J* 2008; 25: 185-91.
9. Field J, Zhang Li, Brun KA, Brooks DP, Edwards RM. Cloning and functional characterization of a sodium dependent phosphate transporter expressed in human lung and small intestine. *Bioch Bioph Res Comm*, 2011; 58: 578-82.
10. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca X PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2012; 12: 2131-38.
11. Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S, Cameron EC, Levin A. Calcium, Phosphate and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2011; 15: 770-79.
12. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 15: 2208-18.
13. Young EW, Akiba T, Albert J. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2010; 44: 34-38.
14. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 16: 520-28.
15. Pohlmeier R, Vienken J. Phosphate removal and hemodialysis conditions. *Kidney Int* 2011; 29: 190-94.
16. Slatopolsky E, Liapis H, Finch J. Progressive accumulation of lanthanum in the liver of normal and uremic rats. *Kidney Int* 2009; 18: 2809-13.
17. Bover J, Herbener O, Ballarín J, Andrés E, Barceló P. Nuevas estrategias para el hiperparatiroidismo secundario en diálisis (1): nuevos conceptos, nuevos tratamientos. *Nefrología* 2010; 25: 100-108.
18. Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, Fukuwatari T, Shibata K, Shimada N, et al. Nicotinamide suppresses Hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 15: 1099-104.
19. Shimoda K, Akiba T, Matsushima T, Rai T, Abe K. Niceritol decreases serum phosphate levels in hemodialysis patients. *Jpn J Nephrol* 2008; 40: 1-7.

20. Shahapuni I, Rahmouni K, Harbouche L, El Esper N, Fournier A. Great cost effectiveness of nicotinamide compared with that sevelamer for controlling hyperphosphatemia in dialysis patients. 2007 World Congress of Nephrology 2010; 20: 131-37.
21. Sampathkumar K, Sooraj Y, Mahaldar AR, Ramakrishnam M. Comparative efficiency of low dose nicotinic acid and lanthanum in lowering the phosphorus levels in hemodialysis patients. 2007 World Congress of Nephrology 2010; 10: 136-39.
22. Krishnaswamy S, Selvam M, Sooraj YS, Gowthaman S, Ajeshkumar RNP. Extended release nicotinic acid a novel oral agent for phosphate control. *Int Urol Nephrol* 2011; 38: 171-74.
23. Galeano C, Navarro P, Teruel JL, Ortuño J. Tratamiento de la hiperfosforemia del enfermo dializado con nicotinamida. *Nefrología* 2008; 25: 725-26.
24. Shimoda K, Akiba T, Matsushima T, Rai T, Hoshino M. Niceritrol decreases serum phosphate levels in hemodialysis patients: a randomized double blind, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2010; 7: 887-92.
25. Kuboyama N, Watanabe Y, Yamaguchi M, Sato K, Suzuki T, et al. Effects of niceritrol on faecal and urinary phosphate excretion in normal rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 14: 610-14.
26. Hattenhauer O, Traebert M, Murer H, Biber J. Regulation of small intestinal Na-Pi type IIb cotransporter by dietary phosphate intake. *Am J Physiol* 2009; 27: 756-62.
27. Huber K, Walter C, Schroder B, Breves G. Phosphate transport in the duodenum and jejunum of goats and its adaptation by dietary phosphate and calcium. *Am J Physiol* 2011; 23: 296-302.
28. Berndt TJ, Pfeifer JD, Knox FG, Kempson SA, Dousa TP. Nicotinamide restores phosphaturic effect of PTH and calcitonin in phosphate deprivation. *Am J Physiol* 2008; 22: 447-52.
29. Grundy S, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM. Efficacy, safety and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2012; 12: 1568-76.
30. Carlson LA. Nicotinic acid and other therapies for raising high-density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol* 2010; 21: 336-44.