

用烟酸和碳酸氢钠逆转慢性肾病

Stephen McConnell 和 W. Todd Penberthy

OMNS(2021年10月14日)这个故事始于最初的发现,出于必要性的动机。几年后,它将导致可重复记录的阶段1或2慢性肾病(CKD)逆转。使用3到5美分/天的100-500毫克烟酸TID [每天3次]以及(含或不含<2克/天的元素钙,以碳酸钙计)1.0-1.8克碳酸氢钠(小苏打,午餐600毫克,睡前1.2克),即可取得成功。

现已有超过25个案例研究记录了使用烟酸治疗CKD的出色结果。这种方法得到了持续的基础和临床研究的充分支持,包括数十项为使用烟酸和碳酸氢钠提供大量证据的临床试验。这些方法直接解决了典型CKD患者的需求。不幸的是,这种方法很少在临床环境中实施。

CKD通常随着年龄的增长而进展,因为在68%≥60岁的美国人中观察到这种情况。[1]患有CKD的患者通常会经历肾功能的进行性丧失,从而导致终末期肾病(ESRD)的风险增加。CKD是美国第9大死因。[2]幸运的是,有几种简单的方法,包括添加适度剂量的烟酸(立即释放或IR-烟酸),可以逆转许多患者的CKD,如此处所述。

在美国,每年约有786,000人进展为ESRD(CKD 5期),这通常被认为是一种不可逆的疾病。其中大部分变得完全依赖于定期进行透析。CKD分期的估计基于(GFR)肾小球滤过率,从≤60mL/1.7m²开始持续3个月,作为CKD初始诊断的明确依据。不幸的是,基于肌酐清除的GFR(crGFR)仅与血清肌酐测量值一样可靠。使用这种基于肌酐的测试在早期阶段有一个“盲区”,经常导致对真实风险的低估。

CKD的阶段:

1. 轻度肾损伤, eGFR 90 或更高
2. 肾功能轻度丧失, eGFR 60-89
3. 肾功能中度丧失,
 - a. eGFR 45-59
 - b. eGFR 30-44
4. 肾功能严重丧失, eGFR 15-29
5. 肾衰竭或接近衰竭, eGFR 小于 15

烟酸用于 CKD

每天补充低剂量烟酸可以可靠地逆转大量功能丧失。这种简单的治疗是有效的，而且非常重要。CKD 的死亡率是惊人的，因为长期透析患者的 5 年生存率为 35%，而美国糖尿病 [T2DM] 患者的 5 年生存率为 25%。[3]

通常，根据 KDIGO 指南(译者注:KDIGO 是一个全球性的非营利组织，负责制定和实施肾病循证临床实践指南)，用于 CKD 患者的首选治疗方法在后期通常以控制血糖异常和减少高磷血症为目标。[4] 幸运的是，越来越多的数据表明，简单的烟酸治疗是一种非常有效的减少高磷血症的治疗方法——而这仅仅是开始。在基础研究中，支持烟酸治疗 CKD 的证据不断积累。临床研究证明，烟酸刺激的途径包括增加 NAD 合成、PCSK9 抑制、钠转运蛋白效应、PPAR γ 激活等，非常适合解决 CKD、多发病和最终全因死亡率。[5-41]

当 CKD 进展为终末期肾病(透析依赖性;ESRD)时，其临床和财务影响是深远的。临床上，CKD 进展迅速导致终生透析，并伴有危及生命的心血管疾病。在财务上，CKD 的自付费用高于癌症和中风，2013 年 ESRD 透析每年花费 309 亿美元，约占医疗保险总费用的 7.1%。[42] 在过渡到 ESRD 和透析之前，Medicare 每年为每位 CKD 患者花费大约 250,000 美元。每位透析患者的年费用从每年 72 万美元到 220 万美元不等。[43] 每天使用 5 美分的烟酸可以减少这些问题及其相关成本。

最初，我 (SM) 接受了正式培训，可以操作心肺机，维持完整生命支持和麻醉，在手术室监测接受心脏直视手术的患者。很久以后，我转而担任高级实验室诊断行业的现场科学家(医学科学联络员)。从那时起，我的主要临床重点主要是脂质学。由于我最初的教育/培训，解决心血管疾病，我现在专注于预防:脂质学。这次培训让我对烟酸(烟酸、维生素 B3)有了一定的了解。

我已经亲自观察到超过 25 例记录在案的病人的 CKD 不仅停止进展而且逆转，通过每天添加价值 3 到 5 美分的烟酸(使用 1.8-2.4 克/天的碳酸氢钠加/不加 250 -500mg/天碳酸钙)。

一个家庭故事

当我 (SM) 在 2002 年至 2007 年期间学习脂质学时，我父亲突然在一个星期天深夜去了急诊室，我母亲歇斯底里地打电话给我，“我带你父亲去了急诊室，现在他们正在安排他安置心脏支架。”我很担心，就像任何一个儿子一样，但作为一名科学家，我也很担心，因为我觉得我可能“让他失望了”，不知何故:如果我已经学会了，我只是早点学会了。

我父亲当时 81 岁，他每天两次跳绳 30 分钟。他的身体看起来很健康，他的甘油三酯很低，但当我们把它们放在一起时，他是“B 型”——胰岛素抵抗。他一直是一个“古板”、固执、坚忍的二战老兵。他非常内向，他的情绪表达有限:愤怒、大笑和沉默。后来，我发现他患有阿斯伯格综合症。

当我收到高级实验室数据时，显示他的 HDL2 低，ApoB 高。与升高的 LDL-C 相比，这更加具体，并带来更大的风险。最重要的是，这表明他患有胰岛素抵抗，也就是糖尿病前期。当时，我真的没有完全理解这一点。即使在今天，由于继续依赖仅使用 FBG（空腹血糖）和 HbA1c 测试，大多数临床医生确实不这样做。最终，我父亲幸免于难，我们继续进行积极的医疗管理：这是一个惨痛的教训。

爸爸和妈妈一起到处旅行。他们每年冬天季节性地通勤到佛罗里达州，以躲避宾夕法尼亚西北部的寒冷天气。元旦那天，在他的心肌梗死和支架置入手术大约 6 个月后，我接到了妈妈的电话，“你爸爸住院了！他们要做心脏直视手术！”

除了五联 CABG（5 次旁路移植）外，他们还需要进行主动脉瓣环成形术（主动脉心脏瓣膜修复）。我心想，“这越来越糟了。”之前在心脏直视手术中与胸外科医生有过合作的个人经历，我不想在我的兄弟能够到达之前开始手术。幸运的是，这位年轻的胸外科医生和计划的技术非常出色。

后来，在春天，他们回到宾夕法尼亚州伊利的家中进行后续访问。戴夫博士（要求我建立第一个脂质诊所的医生）说：“嘿，我有一些坏消息要告诉你。你父亲肾功能不全。”我说：“天哪，他肾衰竭了，他是什么阶段？”他不知道。那是一个警讯。大多数临床医生不知道他们的 CKD 患者处于什么阶段，因为实验室不进行计算，并且肌酐测量值不可靠或不准确。肌酐测量的准确性非常低，直到 CKD “达到” 3B 期及以后。[44,45] 因此，这些在 CKD 不同阶段的许多患者，与存在的“真实”风险相比，似乎风险较小。最好测试尿液样本并查看回收了多少蛋白质，然后运行 Cystatin-C 和 crGFR 以计算更准确的值。那时我只知道他失败了，但是当我做 crGFR 计算时，我可以看到他进入了 CKD-stage 4 的后半部分。

最近，我一直在整理一种新的 CKD 治疗算法，该算法具有大量文献支持和数据。我很幸运得到了 William F. Finn 博士的指导。[46]。他解释说，即使患者还没有被安排进行透析，特别是如果他们目前正在透析，你必须降低血清磷。过量的磷对肾脏以及几乎每个器官系统和整个身体都是有毒的。[47,48] 磷是血管钙化的主要引发剂，在其他几种病理中。如果肾脏开始失去其正常功能的一部分，身体就不能再有效地清除磷。当磷血清水平达到异常水平时，您开始使组织饱和。然后磷与钙结合，是磷而不是钙引发了导致磷酸钙结石的病理。

烟酸有助于降低磷

即使您将血清磷酸盐降低，您的组织中仍然存在它。临床环境中唯一可用的生物标志物成纤维细胞生长因子 23 (FGF-23) 反映了长期暴露于升高的磷背后的病理学。只需服用烟酸即可降低 FGF-23。[14] 然而，钠磷转运体通过反馈机制起作用，使更多的受体进行补偿。

因此，碳酸钙(来自抗酸药片)通常首先用于结合容易获得的肠道磷。这是最便宜和最有效的磷整合剂方法之一。碳酸钙不应超过 2 克/天元素钙，这是大多数配方的 40%：总 5 克/天，以碳酸钙计。这应该在进餐时进行。这个想法是“餐疗”，因为在用餐时间之外，通常很少有磷可以结合。当肾脏“衰竭”时，饭后，多余的磷仍未清除，并导致组织沉积：心瓣膜；在内皮屏障处；动脉内皮下空间 (Mönckeberg 的内侧钙化：动脉硬化)。[49] 当使用碳酸氢钠(小苏打)时，根据具有里程碑意义的研究，[50,51] 从第 3 阶段和第 4 阶段到第 5 阶段/ESRD/透析的过渡可以减少约 80%，其中仅 1.8 克碳酸氢钠。进餐时间 BID(每天午餐 1X 600mg 和晚餐 2X 600mg，即每天总共 1.8g)优化治疗。

在该研究中，到两年结束时接受透析的人中服用安慰剂的比例约为 35%，但接受适度剂量碳酸氢钠透析的比例减少了大约 > 80%。[50] 然而，人们经常表达对钠摄入量的担忧。文献对此很清楚。钠的氯化物是问题，而不是钠的碳酸氢盐。这是一个关键点。我们只需要在早期更好地识别它们。如果肌酐表明患者处于 1 期或 2 期，则不要假设患者处于第 1 期或第 2 期。我们需要更好、更可靠的生物标志物(例如：Cystatin-C)，并且应该坚持让保险公司报销。

这种方法对我父亲来说效果非常好，因为他逆转了他的 CKD，超过了两个阶段！我根据他在每个阶段的位置逐步计算它。他接近终末期肾病(第 5 期)，他又回到了第 2 期，这在当时简直是一个奇迹！我从未听说过或见过类似的事情。

当我遇到一家正在开发一种新的磷整合剂的公司时，我对烟酸产生了兴趣。我已经看过一些关于缓释烟酸 (ER-niacin) 研究的文献，该研究表明其具有降磷作用和 IR-Niacin 具有抗蛋白尿作用。烟酸非常有效，它使 GFR 上升到足以将基线状态逆转一个完整阶段，即使在非常低的剂量下也是如此。这似乎是对这一净结果的合理解释。

烟酸(以及没有“潮红“的烟酰胺)抑制磷酸钠转运蛋白。至少有 20 篇经过同行评审的出版物证明了这一点。[5-41,52-59] 研究发现，如果要控制磷，烟酸是最有效的方法之一，其功效不受相对于进餐时间的影响。低至 100mg 的烟酸即可有效降低血清磷。

一些研究将这种烟酸介导的作用称为“磷修复”。烟酸的其他 CKD 益处还包括抗蛋白尿。如果你比较血液测试和尿液测试，那么尿液可能是一个更可靠的指标，因为当基底膜受损时，过滤受损，使得足细胞突起之间的基底膜不再保存血浆蛋白和数量丢失，“泄漏”存在于尿液中。尿液中出现白蛋白(蛋白尿)是由于肾功能受损导致血清蛋白丢失的“标志”。通常，这是最早的标记之一。血液生物标志物有一些变量可能导致 CKD 阶段的错误分类。从肾脏泄漏的蛋白质与足细胞/基底膜损伤直接相关。这是衡量内皮功能的金标准。除了尿检之外，我总是喜欢使用至少一种血液标记物(理想情况下是 Cystatin C)，以方便推断，“精确定位”基线的真实阶段以及他们在随访中的位置。

我相信烟酸可能是各种慢性病/病理的最佳治疗选择之一。CKD 是一种复杂的疾病状态。它本质上是一种血管疾病，但如果你采用所有正确的选择，显然 CKD 是有可能逆转的。

对于 5 期 CKD，即终末期肾病 (ESRD)，供体器官的稀缺是主要挑战。现实情况通常是患者的余生都需要进行透析。这是患者考虑烟酸的强大动力。

最终，我父亲的 CKD，从第 4 阶段逆转到第 2 阶段。当所有数据的总和，将所有生物标志物连接起来时，他接近终末期肾病，而且已经约了肾病学家。因此，他很可能早晚会进行透析。

CKD 治疗的现状和解决多发病的重要性

在预防方面，许多医生选择不相信有任何方法可以预防或逆转 CKD。不幸的是，大多数患者最终接受了透析，或者至少他们的 CKD 继续恶化。

很多时候，在 CKD 疾病状态的早期，正确识别糖尿病前期的工作并不充分。拥有一种在葡萄糖激发后 1 小时和 2 小时 (OGTT) 测量餐后葡萄糖 (PPG) 水平的方法至关重要。目前，这是评估糖尿病前期的金标准测试。有些血液生物标志物具有非常高的精确度来确定 1 小时 PPG: 1,5-AG 和 AHB (Alpha-HydroxyButyrate)。

空腹胰岛素、空腹血糖和 HbA1c 的测量可能会遗漏大量的糖尿病前期患者。OGTT 测试将可靠地捕获糖尿病前期诊断。HOMA-IR (HOMA-IR; 作为胰岛素抵抗指标的稳态模型评估) 是使用常规参考实验室生物标志物计算和评估胰岛素抵抗的有效方法: 胰岛素水平、空腹血糖水平和 A1C [60,61]。如果你有这 3 个，你就可以计算 HOMA-IR。这可以实现准确的文档记录，并验证花费适度的费用来进行适当的测试。

多达 70% 的 30 岁以上成年人的餐后血糖 (PPG) 不正常。就是这么糟糕！他们说只有 30% 或 40%，但这可能是基于糟糕的统计数据。事实上，在过去的几十年里，每年 30 岁以上的人肥胖的比例都在上升。过时的 Frederickson 分类基于胆固醇/甘油三酯参数，但我们目前处于临床血脂评估的“粒子时代”。就像 Frederickson 对脂质疾病亚型的分类 (主要基于胆固醇测量) 一样，目前评估胰岛素抵抗 (即前驱糖尿病) 的方法基本上已经过时。

要考虑的另一个方面是多种合并症。现代医学目前通常采用一次治疗一种疾病的方法，但几乎总是存在紧密相关的多种疾病症状，任何最终可以解决这个问题方法都将导致最有效的治疗，最好是在疾病暴发之前。

美国医学科学院于 2018 年宣布，多发病是医疗保健研究的第一要务。[62] 对治愈癌症的估计表明，这只会平均仅增加 3 年的寿命，因为相关的合并症没有得到解决。[63] 然而，烟酸解决了许多不同疾病的共同点，以至于烟酸治疗对 CKD/ESRD 的影响可能会使更多的适应症受益，尤其是头号杀手心血管疾病。

归根结底，对于任何治疗而言，最重要的是对全因死亡率的影响。Coronary Drug Project-CDP 试验终止后，确定在停止烟酸治疗(平均剂量 2.4 g/天)9 年后，全因死亡率降低了 11%。[64] 这可能是经过验证的临床医学中无与伦比的壮举。相比之下，他汀类药物全因死亡率数据的结果好坏参半。

结论

在超过 25 个记录在案的 2 至 4 期 CKD 个体病例中，在开始基于 GFR 的补充剂(包括 500mg TID IR-Niacin)的联合治疗后，在 3 个月内，他们的疾病有可能至少改善一个阶段。

在基础和临床研究中，支持烟酸治疗 CKD 的证据是强有力的。临床研究证明，烟酸非常适合治疗和预防 CKD、多发病以及最终的全因死亡率。

Sampathkumar 最好地解释了目前用烟酸治疗 CKD 的情况，“鉴于烟酸的低成本，制药行业不太可能进行大规模的研究。大卫在与那些推广昂贵的不含钙的磷结合剂的歌利亚对抗。现在是时候让肾脏疾病、改善全球结果 (KDIGO) 等国际机构呼吁将烟酸作为一种低成本、有效和低药丸负担的药物来减少 CKD 中的磷，并具有多种多效性。” [29]

治疗慢性肾病的推荐剂量

低剂量速释烟酸，100mg - 500mg，1 至 3 次/天。与标准烟酸相比，不冲洗烟酸或烟酰胺在降低磷水平方面具有相同的功效，但对心血管的益处可以忽略不计。

碳酸氢钠(小苏打)1.8g/d(午餐 1/3, 晚餐 2/3)。

碳酸钙抗酸药丸(400-1000mg 元素钙或 2-4gms 抗酸药片)与食物结合以结合食物中的磷。

低剂量甲状腺补充剂(25-50µg T4/左甲状腺素或 1/2 粒脱水甲状腺)。

叶酸甲酯 (0.8mg 至 2mg L-甲基叶酸)。

推荐的额外监测

一组完整的代谢参数 [基线和 90 天随访] 还可以确定“附带”益处, 尤其是与心血管健康相关的:

Apo-B 减少

Apo-A1 增加 (INTERHEART 研究)

Lp(a) 质量减少

Lp-PLA2 降低

MPO/髓过氧化物酶 | 减少

AST/ALT/GGT 肝脏参数改善

症状/体征-症状: TIA; 慢性心绞痛; 跛行; 劳累时呼吸困难。

本文仅供教育目的, 此处提供非医生的作者的观点。提醒所有读者在开始此方法或任何基于营养的方法之前, 请务必与他们自己的医疗保健提供者合作。

Stephen D. McConnell 是脂质流行病学家和研究员, 拥有心血管和肾脏病理生理学理学硕士学位。W. Todd Penberthy 博士专门撰写有关靶向药物治疗、CME 和生物医学文本的文章。

译者: 成长博士, 正分子医学新闻社编辑/中文版主编

References

1. Kidney Disease Statistics for the United States. NIDDK. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/kidney-disease>

2. National Center for Health Statistics (2021) Deaths and Mortality. FastStats. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/deaths.htm>.

3. US Renal Data System. (2018) Chapter 1: Incidence, Prevalence, Patient Characteristics, and Treatment Modalities. 2:291-331. https://www.usrds.org/media/1736/v2_c01_increv_18_usrds.pdf

4. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. (2018) Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med* 168:422-430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459980>

5. Eto N, Miyata Y, Ohno H, Yamashita T. (2005) Nicotinamide prevents the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenine-induced renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 20:1378-1384. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15870221>

6. Katai K, Tanaka H, Tatsumi S, et al. (1999) Nicotinamide inhibits sodium-dependent phosphate cotransport activity in rat small intestine. *Nephrology Dialysis Transplantation* 14: 1195-1201 (1999). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10344361>

7. Fouque D, Vervloet M, Ketteler M. (2018) Targeting Gastrointestinal Transport Proteins to Control Hyperphosphatemia in Chronic Kidney Disease. *Drugs* 78:1171-1186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30022383>

8. Berns JS. (2008) Niacin and Related Compounds for Treating Hyperphosphatemia in Dialysis Patients. *Semin Dial* 21:203-205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18363600>

9. Park CW. (2013) Niacin in patients with chronic kidney disease: Is it effective and safe? *Kidney Research and Clinical Practice* 32:1-2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26889431>

10. Kang HJ, Kim DK, Lee SM, et al. (2013) Effects of low-dose niacin on dyslipidemia and serum phosphorus in patients with chronic kidney disease. *Kidney Research and Clinical Practice* 32:21-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26889433>

11. Taketani Y, Masuda M, Yamanaka-Okumura H, et al. (2015) Niacin and Chronic Kidney Disease. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology, J Nutr Sci Vitaminol* 61:S173-S175. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26598845>

12. Cheng SC, Young DO, Huang Y, Delmez JA, Coyne DW. (2008) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Niacinamide for Reduction of Phosphorus in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3:1131-1138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18385391>

13. Charnow JA (2014) Niacin May Slow Chronic Kidney Disease (CKD) Progression. *Renal and Urology News.* <https://www.renalandurologynews.com/home/conference-highlights/kidney-week-annual-meeting/kidney-week-2014/kidney-week-2014-general-news/niacin-may-slow-chronic-kidney-disease-ckd-progression>.

14. Rao M, Steffes M, Bostom A, Ix JH. (2014) Effect of niacin on FGF23 concentration in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 39, 484-490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854458>

15. Ginsberg C, Ix JH. (2016) Nicotinamide and phosphate homeostasis in chronic kidney disease: *Curr Opin Nephrol Hyperten.* 25:285-291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27219041>

16. Streja E, Kovesdy CP, Streja DA, et al. (2015) Niacin and Progression of CKD. *Am J Kidney Dis.* 65:785-798. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25708553>

17. Rennick A, Kalakeche R, Seel L, Shepler B. (2013) Nicotinic Acid and Nicotinamide: A Review of Their Use for Hyperphosphatemia in Dialysis Patients. *Pharmacotherapy.* 33:683-690. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23526664>

18. Khalid SA, Inayat F, Tahir MK, et al. (2019) Nicotinic Acid as a Phosphate-lowering Agent in Patients with End-stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis: A Single-center Prospective Study. *Cureus* 11:e4566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31281749>

19. Shimoda K, Akiba T, Matsushima T, et al. (1998) [Niceritrol decreases serum phosphate levels in chronic hemodialysis patients]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 40:1-7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513376>
20. Zeman M, Vecka M, Perlík F, et al. (2016) Pleiotropic effects of niacin: Current possibilities for its clinical use. *Acta Pharm*, 66:449-469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749252>
21. Zhang Y, Ma T, Zhang, P. (2018) Efficacy and safety of nicotinamide on phosphorus metabolism in hemodialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 97: e12731.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30313075>
22. Vasantha J, Soundararajan P, Vanitharani N, et al. (2011) Safety and efficacy of nicotinamide in the management of hyperphosphatemia in patients on hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 21:245-249.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22022084>
23. Lenglet A, Liabeuf S, El Esper N, et al. (2017) Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study. *Nephrol Dial Transplant*. 32:870-879.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27190329>
24. Liu X-Y, Yao J-R, Xu R, et al. (2020) Investigation of nicotinamide as more than an anti-phosphorus drug in chronic hemodialysis patients: a single-center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Transl Med*. 8:530. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32411753>
25. El Borolossy R, El Wakeel LM, El Hakim I, Sabri, N. (2016) Efficacy and safety of nicotinamide in the management of hyperphosphatemia in pediatric patients on regular hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 31:289-296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26420678>
26. Ketteler M, Wiecek A, Rosenkranz AR, et al. (2021) Efficacy and Safety of a Novel Nicotinamide Modified-Release Formulation in the Treatment of Refractory Hyperphosphatemia in Patients Receiving Hemodialysis--A Randomized Clinical Trial. *Kidney Int Rep*. 6:594-604.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732974>
27. Raines NH, Ganatra S, Nissaisorakarn P, et al. (2021) Niacinamide May Be Associated with Improved Outcomes in COVID-19-Related Acute Kidney Injury: An Observational Study. *Am Soc of Nephrol. Kidney360*. <https://kidney360.asnjournals.org/content/2/1/33>.

28. Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, et al. (2004) Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney International*. 65:1099-1104. [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)49804-7/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)49804-7/fulltext).
29. Sampathkumar K (2016) Niacin for phosphate control: A case of David versus Goliath. *Indian J Nephrol*. 26:237-238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510758>
30. Sampathkumar K, Selvam M, Sooraj YS, et al. (2006) Extended release nicotinic acid - a novel oral agent for phosphate control. *Int Urol Nephrol* 38:171-174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16502077>
31. Edalat-Nejad M, Zameni F, Talaiei A. (2012) The effect of niacin on serum phosphorus levels in dialysis patients. *Indian J Nephrol* 22:174-178 . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23087550>
32. Shin S, Lee S. (2014) Niacin as a drug repositioning candidate for hyperphosphatemia management in dialysis patients. *Ther Clin Risk Manag*. 10:875-883. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25342908>
33. Zahed NS, Zamanifar N, Nikbakht H. (2016) Effect of low dose nicotinic acid on hyperphosphatemia in patients with end stage renal disease. *Indian J Nephrol* 26:239-243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512294>
34. Ralto KM, Rhee EP, Parikh SM. (2020) NAD⁺ homeostasis in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol*. 16:99-111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673160>
35. Palmer BF, Alpern RJ. (2003) Treating dyslipidemia to slow the progression of chronic renal failure. *Am J Med*. 114:411-412 (2003). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714133>
36. Cho K, Kim H, Rodriguez-Iturbe B, Vaziri ND. (2009) Niacin ameliorates oxidative stress, inflammation, proteinuria, and hypertension in rats with chronic renal failure. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 297:F106-F113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19420110>
37. Owada A, Suda S, Hata T. (2003) Antiproteinuric effect of niceritrol, a nicotinic acid derivative, in chronic renal disease with hyperlipidemia: a randomized trial. *Am J Med* 114:347-353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714122>

38. Burge NJ. (2017) Association of Niacin on Phosphate Control in Advanced-Stage Chronic Kidney Disease Patients within a VA Population. <https://www.semanticscholar.org/paper/Association-of-Niacin-on-Phosphate-Control-in-a-VA-Burge/988840c5343630c2e2319a85b4c05b61ecf75362>.
39. Zhen X, Zhang S, Xie F, et al. (2021) Nicotinamide Supplementation Attenuates Renal Interstitial Fibrosis via Boosting the Activity of Sirtuins. *Kidney Dis (Basel)* 7:186-199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34179114>
40. Müller D, Mehling H, Otto B, et al. (2007) Niacin lowers serum phosphate and increases HDL cholesterol in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:1249-1254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17913971>
41. Liu D, Wang X, Kong L, Chen Z. (2014) Nicotinic Acid Regulates Glucose and Lipid Metabolism Through Lipid Independent Pathways. *Curr Pharm Biotechnol*. 16:3-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25429652>
42. Small C, Kramer HJ, Griffin KA, et al. (2017) Non-dialysis dependent chronic kidney disease is associated with high total and out-of-pocket healthcare expenditures. *BMC Nephrol* 18:3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056852>
43. Golestaneh L, Alvarez PJ, Reaven NL, et al. (2017) All-cause costs increase exponentially with increased chronic kidney disease stage. *Am J Manag Care* 23:S163-S172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978205>
44. Dharnidharka, V. R., Kwon, C. & Stevens, G. (2002) Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 40:221-226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12148093>
45. Grubb A. (2017) Cystatin C is Indispensable for Evaluation of Kidney Disease. *EJIFCC* 28:268-276 . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333146>
46. Finn WF (1961-2011) PubMed, see: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=finn+wf>

47. Shang D, Xie Q, Ge X, et al. (2015) Hyperphosphatemia as an independent risk factor for coronary artery calcification progression in peritoneal dialysis patients. *BMC Nephrol* 16:107.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187601>
48. Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. (2015) Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial* 28:564-577.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26303319>
49. Monckeberg's arteriosclerosis. Wikipedia (2020).
https://en.wikipedia.org/wiki/Monckeberg%27s_arteriosclerosis
50. de Brito-Ashurst, I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. (2009) Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 20:2075-2084.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608703>
51. Brauser D (2010) Baking Soda May Slow Progression of Chronic Kidney Disease. *Medscape*.
<http://www.medscape.com/viewarticle/706043>.
52. Kumakura S, Sato E, Sekimoto A, et al. (2021) Nicotinamide Attenuates the Progression of Renal Failure in a Mouse Model of Adenine-Induced Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel)* 13:50.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440677>
53. Hussain S, Singh A, Alshammari TM, et al. (2020) Nicotinamide Therapy in Dialysis Patients: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 31:883-897.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33229753>
54. He YM, Feng L, Huo D-M, Yang Z-H, Liao Y-H. (2014) Benefits and harm of niacin and its analog for renal dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 46:433-442.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24114284>
55. Faivre A, Katsyuba E, Verissimo T, et al. (2021) Differential role of nicotinamide adenine dinucleotide deficiency in acute and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 36, 60-68 .
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099633>

56. Hasegawa, K. (2019) Novel tubular-glomerular interplay in diabetic kidney disease mediated by sirtuin 1, nicotinamide mononucleotide, and nicotinamide adenine dinucleotide Oshima Award Address 2017. *Clin Exper Nephrol* 23:987-994. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30859351>
57. Hasegawa, K. Wakino S, Sakamaki Y, et al. (2016) Communication from Tubular Epithelial Cells to Podocytes through Sirt1 and Nicotinic Acid Metabolism. *Curr Hypertens Rev* 12:95-104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26931474>
58. Ilkhani F, Hosseini B, Saedisomeolia A (2016) Niacin and Oxidative Stress: A Mini-Review. *J Nutri Med Diet Care*. 2:014. <https://clinmedjournals.org/articles/jnmdc/journal-of-nutritional-medicine-and-diet-care-jnmdc-2-014.php>
59. Lenglet A, Liabeuf S, Guffroy P, et al. (2013) Use of Nicotinamide to Treat Hyperphosphatemia in Dialysis Patients. *Drugs R D* 13:165-173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24000048>
60. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, 28:412-419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3899825>
61. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR (2004) Use and abuse of HOMA modeling *Diabetes Care* 27:1487-1495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15161807>
62. Editorial (2018) Making more of multimorbidity: an emerging priority. *The Lancet*. 391:1637 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)30941-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)30941-3/fulltext).
63. Arias E, Heron M, Tejada-Vera B. (2013) United States life tables eliminating certain causes of death, 1999-2001. *Natl Vital Stat Rep* 61:1-128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24968617>
64. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. (1986) Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 8:1245-1255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3782631>

营养医学是正分子医学

Orthomolecular medicine uses safe, effective nutritional therapy to fight illness. For more information:
<http://www.orthomolecular.org>

寻找您附近的正分子医师：<http://orthomolecular.org/resources/omns/v06n09.shtml>

经同行评审的正分子医学新闻服务是一个非营利性和非商业性的信息资源。