

## 用菸酸和碳酸氫鈉逆轉慢性腎病

Stephen McConnell 和 W. Todd Penberthy

OMNS(2021年10月14日)這個故事始於最初的發現,出於必要性的動機。幾年後,它將導致可重複記錄的階段1或2慢性腎病(CKD)逆轉。使用3到5美分/天的100-500毫克菸酸TID[每天3次]以及(含或不含<2克/天的元素鈣,以碳酸鈣計)1.0-1.8克碳酸氫鈉(小蘇打,午餐600毫克,睡前1.2克),即可取得成功。

現已有超過25個案例研究記錄了使用菸酸治療CKD的出色結果。這種方法得到了持續的基礎和臨床研究的充分支持,包括數十項為使用菸酸和碳酸氫鈉提供大量證據的臨床試驗。這些方法直接解決了典型CKD患者的需求。不幸的是,這種方法很少在臨床環境中實施。

CKD通常隨著年齡的增長而進展,因為在68%≥60歲的美國人中觀察到這種情況。[1]患有CKD的患者通常會經歷腎功能的進行性喪失,從而導致終末期腎病(ESRD)的風險增加。CKD是美國第9大死因。[2]幸運的是,有幾種簡單的方法,包括添加適度劑量的菸酸(立即釋放或IR-菸酸),可以逆轉許多患者的CKD,如此處所述。

在美國,每年約有786,000人進展為ESRD(CKD5期),這通常被認為是一種不可逆的疾病。其中大部分變得完全依賴於定期進行透析。CKD分期的估計基於(GFR)腎小球濾過率,從≤60mL/1.7m<sup>2</sup>開始持續3個月,作為CKD初始診斷的明確依據。不幸的是,基於肌酐清除的GFR(crGFR)僅與血清肌酐測量值一樣可靠。使用這種基於肌酐的測試在早期階段有一個“盲區”,經常導致對真實風險的低估。

### CKD的階段:

1. 輕度腎損傷, eGFR 90 或更高
2. 腎功能輕度喪失, eGFR 60-89
3. 腎功能中度喪失,
  - a. eGFR 45-59
  - b. eGFR 30-44
4. 腎功能嚴重喪失, eGFR 15-29
5. 腎衰竭或接近衰竭, eGFR 小於 15

## 菸酸用於 CKD

每天補充低劑量菸酸可以可靠地逆轉大量功能喪失。這種簡單的治療是有效的，而且非常重要。CKD 的死亡率是驚人的，因為長期透析患者的 5 年生存率為 35%，而美國糖尿病 [T2DM] 患者的 5 年生存率為 25%。[3]

通常，根據 KDIGO 指南(譯者註:KDIGO 是一個全球性的非營利組織，負責制定和實施腎病循證臨床實踐指南)，用於 CKD 患者的首選治療方法在後期通常以控制血糖異常和減少高磷血症為目標。[4] 幸運的是，越來越多的數據表明，簡單的菸酸治療是一種非常有效的減少高磷血症的治療方法——而這僅僅是開始。在基礎研究中，支持菸酸治療 CKD 的證據不斷積累。臨床研究證明，菸酸刺激的途徑包括增加 NAD 合成、PCSK9 抑制、鈉轉運蛋白效應、PPAR  $\gamma$  激活等，非常適合解決 CKD、多發病和最終全因死亡率。[5-41]

當 CKD 進展為終末期腎病(透析依賴性;ESRD)時，其臨床和財務影響是深遠的。臨床上，CKD 進展迅速導致終生透析，並伴有危及生命的心血管疾病。在財務上，CKD 的自付費用高於癌症和中風，2013 年 ESRD 透析每年花費 309 億美元，約佔醫療保險總費用的 7.1%。[42] 在過渡到 ESRD 和透析之前，Medicare 每年為每位 CKD 患者花費大約 250,000 美元。每位透析患者的年費用從每年 72 萬美元到 220 萬美元不等。[43] 每天使用 5 美分的菸酸可以減少這些問題及其相關成本。

最初，我 (SM) 接受了正式培訓，可以操作心肺機，維持完整的生命支持和麻醉，在手術室監測接受心臟直視手術的患者。很久以後，我轉而擔任高級實驗室診斷行業的現場科學家(醫學科學聯絡員)。從那時起，我的主要臨床重點主要是脂質學。由於我最初的教育/培訓，解決心血管疾病，我現在專注於預防:脂質學。這次培訓讓我對菸酸(菸酸、維生素 B3)有了一定的了解。

我已經親自觀察到超過 25 例記錄在案的病人的 CKD 不僅停止進展而且逆轉，通過每天添加價值 3 到 5 美分的菸酸(使用 1.8-2.4 克/天的碳酸氫鈉加/不加 250 -500mg/天碳酸鈣)。

## 一個家庭故事

當我 (SM) 在 2002 年至 2007 年期間學習脂質學時，我父親突然在一個星期天深夜去了急診室，我母親歇斯底里地打電話給我，“我帶你父親去了急診室，現在他們正在安排他安置心臟支架。”我很擔心，就像任何一個兒子一樣，但作為一名科學家，我也很擔心，因為我覺得我可能“讓他失望了”，不知何故:如果我已經學會了，我只是早點學會了。

我父親當時 81 歲，他每天兩次跳繩 30 分鐘。他的身體看起來很健康，他的甘油三酯很低，但當我們把它們放在一起時，他是“B 型”——胰島素抵抗。他一直是一個“古板”、固執、堅忍的二戰老兵。他非常內向，他的情緒表達有限：憤怒、大笑和沈默。後來，我發現他患有阿斯伯格綜合症。

當我收到高級實驗室數據時，顯示他的 HDL2 低，ApoB 高。與升高的 LDL-C 相比，這更加具體，並帶來更大的風險。最重要的是，這表明他患有胰島素抵抗，也就是糖尿病前期。當時，我真的沒有完全理解這一點。即使在今天，由於繼續依賴僅使用 FBG（空腹血糖）和 HbA1c 測試，大多數臨床醫生確實不這樣做。最終，我父親倖免於難，我們繼續進行積極的醫療管理：這是一個慘痛的教訓。

爸爸和媽媽一起到處旅行。他們每年冬天季節性地通勤到佛羅里達州，以躲避賓夕法尼亞西北部的寒冷天氣。元旦那天，在他的心肌梗死和支架置入手術大約 6 個月後，我接到了媽媽的電話，“你爸爸住院了！他們要做心臟直視手術！”

除了五聯 CABG（5 次旁路移植）外，他們還需要進行主動脈瓣環成形術（主動脈心臟瓣膜修復）。我心想，“這越來越糟了。”之前在心臟直視手術中與胸外科醫生有過合作的個人經歷，我不想在我的兄弟能夠到達之前開始手術。幸運的是，這位年輕的胸外科醫生和計劃的技術非常出色。

後來，在春天，他們回到賓夕法尼亞州伊利的家中進行後續訪問。戴夫博士（要求我建立第一個脂質診所的醫生）說：“嘿，我有一些壞消息要告訴你。你父親腎功能不全。”我說：“天哪，他腎衰竭了，他是什麼階段？”他不知道。那是一個警訊。大多數臨床醫生不知道他們的 CKD 患者處於什麼階段，因為實驗室不進行計算，並且肌酐測量值不可靠或不準確。肌酐測量的準確性非常低，直到 CKD “達到” 3B 期及以後。[44,45] 因此，這些在 CKD 不同階段的許多患者，與存在的“真實”風險相比，似乎風險較小。最好測試尿液樣本並查看回收了多少蛋白質，然後運行 Cystatin-C 和 crGFR 以計算更準確的值。那時我只知道他失敗了，但是當我做 crGFR 計算時，我可以看到他已經進入了 CKD-stage 4 的後半部分。

最近，我一直在整理一種新的 CKD 治療算法，該算法具有大量文獻支持和數據。我很幸運得到了 William F. Finn 博士的指導。[46]。他解釋說，即使患者還沒有被安排進行透析，特別是如果他們目前正在透析，你必須降低血清磷。過量的磷對腎臟以及幾乎每個器官系統和整個身體都是有毒的。[47,48] 磷是血管鈣化的主要引髮劑，在其他幾種病理中。如果腎臟開始失去其正常功能的一部分，身體就不能再有效地清除磷。當磷血清水平達到異常水平時，您開始使組織飽和。然後磷與鈣結合，是磷而不是鈣引發了導致磷酸鈣結石的病理。

**菸酸有助於降低磷**

即使您將血清磷酸鹽降低，您的組織中仍然存在它。臨床環境中唯一可用的生物標誌物成纖維細胞生長因子 23 (FGF-23) 反映了長期暴露於升高的磷背後的病理學。只需服用菸酸即可降低 FGF-23。[14] 然而，鈉磷轉運體通過反饋機制起作用，使更多的受體進行補償。

因此，碳酸鈣(來自抗酸藥片)通常首先用於結合容易獲得的腸道磷。這是最便宜和最有效的磷螯合劑方法之一。碳酸鈣不應超過 2 克/天元素鈣，這是大多數配方的 40%：總 5 克/天，以碳酸鈣計。這應該在進餐時進行。這個想法是“餐療”，因為在用餐時間之外，通常很少有磷可以結合。當腎臟“衰竭”時，飯後，多餘的磷仍未清除，並導致組織沉積：心瓣膜；在內皮屏障處；動脈內皮下空間 (Mönckeberg 的內側鈣化：動脈硬化)。[49] 當使用碳酸氫鈉(小蘇打)時，根據具有里程碑意義的研究，[50,51] 從第 3 階段和第 4 階段到第 5 階段/ESRD/透析的過渡可以減少約 80%，其中僅 1.8 克碳酸氫鈉。進餐時間 BID(每天午餐 1X 600mg 和晚餐 2X 600mg，即每天總共 1.8g)優化治療。

在該研究中，到兩年結束時接受透析的人中服用安慰劑的比例約為 35%，但接受適度劑量碳酸氫鈉透析的比例減少了大約 > 80%。[50] 然而，人們經常表達對鈉攝入量的擔憂。文獻對此很清楚。鈉的氯化物是問題，而不是鈉的碳酸氫鹽。這是一個關鍵點。我們只需要在早期更好地識別它們。如果肌酐表明患者處於 1 期或 2 期，則不要假設患者處於第 1 期或第 2 期。我們需要更好、更可靠的生物標誌物(例如：Cystatin-C)，並且應該堅持讓保險公司報銷。

這種方法對我父親來說效果非常好，因為他逆轉了他的 CKD，超過了兩個階段！我根據他在每個階段的位置逐步計算它。他接近終末期腎病(第 5 期)，他又回到了第 2 期，這在當時簡直是一個奇蹟！我從未聽說過或見過類似的事情。

當我遇到一家正在開發一種新的磷螯合劑的公司時，我對菸酸產生了興趣。我已經看過一些關於緩釋菸酸 (ER-niacin) 研究的文獻，該研究表明其具有降磷作用和 IR-Niacin 具有抗蛋白尿作用。菸酸非常有效，它使 GFR 上升到足以將基線狀態逆轉一個完整階段，即使在非常低的劑量下也是如此。這似乎是對這一淨結果的合理解釋。

菸酸(以及沒有“潮紅“的煙酰胺)抑制磷酸鈉轉運蛋白。至少有 20 篇經過同行評審的出版物證明了這一點。[5-41,52-59] 研究發現，如果要控制磷，菸酸是最有效的方法之一，其功效不受相對於進餐時間的影響。低至 100mg 的菸酸即可有效降低血清磷。

一些研究將這種菸酸介導的作用稱為“磷修復”。菸酸的其他 CKD 益處還包括抗蛋白尿。如果你比較血液測試和尿液測試，那麼尿液可能是一個更可靠的指標，因為當基底膜受損時，過濾受損，使得足細胞突起之間的基底膜不再保存血漿蛋白和數量丟失，“洩漏”存在於尿液中。尿液中出現白蛋白(蛋白尿)是由於腎功能受損導致血清蛋白丟失的“標誌”。通常，這是最早的標記之一。血液生物標誌物有一些變量可能導致 CKD 階段的錯誤分類。從腎臟洩漏的蛋白質與足細胞/基底膜損傷直接相

關。這是衡量內皮功能的金標準。除了尿檢之外，我總是喜歡使用至少一種血液標記物（理想情況下是 Cystatin C），以方便推斷，“精確定位”基線的真實階段以及他們在隨訪中的位置。

我相信菸酸可能是各種慢性病/病理的最佳治療選擇之一。CKD 是一種複雜的疾病狀態。它本質上是一種血管疾病，但如果你採用所有正確的選擇，顯然 CKD 是有可能逆轉的。

對於 5 期 CKD，即終末期腎病 (ESRD)，供體器官的稀缺是主要挑戰。現實情況通常是患者的餘生都需要進行透析。這是患者考慮菸酸的強大動力。

最終，我父親的 CKD，從第 4 階段逆轉到第 2 階段。當所有數據的總和，將所有生物標誌物連接起來時，他接近終末期腎病，而且已經約了腎病學家。因此，他很可能早晚會進行透析。

### **CKD 治療的現狀和解決多發病的重要性**

在預防方面，許多醫生選擇不相信有任何方法可以預防或逆轉 CKD。不幸的是，大多數患者最終接受了透析，或者至少他們的 CKD 繼續惡化。

很多時候，在 CKD 疾病狀態的早期，正確識別糖尿病前期的工作並不充分。擁有一種在葡萄糖激發後 1 小時和 2 小時 (OGTT) 測量餐後葡萄糖 (PPG) 水平的方法至關重要。目前，這是評估糖尿病前期的金標準測試。有些血液生物標誌物具有非常高的精確度來確定 1 小時 PPG: 1,5-AG 和 AHB (Alpha-HydroxyButyrate)。

空腹胰島素、空腹血糖和 HbA1c 的測量可能會遺漏大量的糖尿病前期患者。OGTT 測試將可靠地捕獲糖尿病前期診斷。HOMA-IR (HOMA-IR; 作為胰島素抵抗指標的穩態模型評估) 是使用常規參考實驗室生物標誌物計算和評估胰島素抵抗的有效方法: 胰島素水平、空腹血糖水平和 A1C [60,61]。如果你有這 3 個，你就可以計算 HOMA-IR。這可以實現準確的文檔記錄，並驗證花費適度的費用來進行適當的測試。

多達 70% 的 30 歲以上成年人的餐後血糖 (PPG) 不正常。就是這麼糟糕！他們說只有 30% 或 40%，但這可能是基於糟糕的統計數據。事實上，在過去的幾十年裡，每年 30 歲以上的人肥胖的比例都在上升。過時的 Frederickson 分類基於膽固醇/甘油三酯參數，但我們目前處於臨床血脂評估的“粒子時代”。就像 Frederickson 對脂質疾病亞型的分類（主要基於膽固醇測量）一樣，目前評估胰島素抵抗（即前驅糖尿病）的方法基本上已經過時。

要考慮的另一個方面是多種合併症。現代醫學目前通常採用一次治療一種疾病的方法，但幾乎總是存在緊密相關的多種疾病症狀，任何最終可以解決這個問題的方法都將導致最有效的治療，最好是在疾病暴發之前。

美國醫學科學院於 2018 年宣布，多發病是醫療保健研究的第一要務。[62] 對治愈癌症的估計表明，這只會平均僅增加 3 年的壽命，因為相關的合併症沒有得到解決。[63] 然而，菸酸解決了許多不同疾病的共同點，以至於菸酸治療對 CKD/ESRD 的影響可能會使更多的適應症受益，尤其是頭號殺手心血管疾病。

歸根結底，對於任何治療而言，最重要的是對全因死亡率的影響。Coronary Drug Project-CDP 試驗終止後，確定在停止菸酸治療(平均劑量 2.4 g/天)9 年後，全因死亡率降低了 11%。[64] 這可能是經過驗證的臨床醫學中無與倫比的壯舉。相比之下，他汀類藥物全因死亡率數據的結果好壞參半。

## 結論

在超過 25 個記錄在案的 2 至 4 期 CKD 個體病例中，在開始基於 GFR 的補充劑(包括 500mg TID IR-Niacin)的聯合治療後，在 3 個月內，他們的疾病有可能至少改善一個階段。

在基礎和臨床研究中，支持菸酸治療 CKD 的證據是強有力的。臨床研究證明，菸酸非常適合治療和預防 CKD、多發病以及最終的全因死亡率。

Sampathkumar 最好地解釋了目前用菸酸治療 CKD 的情況，“鑑於菸酸的低成本，製藥行業不太可能進行大規模的研究。大衛在與那些推廣昂貴的不含鈣的磷結合劑的歌利亞對抗。現在是時候讓腎臟疾病、改善全球結果 (KDIGO) 等國際機構呼籲將菸酸作為一種低成本、有效和低藥丸負擔的藥物來減少 CKD 中的磷，並具有多種多效性。” [29]

## 治療慢性腎病的推薦劑量

低劑量速釋菸酸，100mg - 500mg，1 至 3 次/天。與標準菸酸相比，不沖洗菸酸或煙酰胺在降低磷水平方面具有相同的功效，但對心血管的益處可以忽略不計。

碳酸氫鈉(小蘇打)1.8g/d(午餐 1/3，晚餐 2/3)。

碳酸鈣抗酸藥丸(400-1000mg 元素鈣或 2-4gms 抗酸藥片)與食物結合以結合食物中的磷。

低劑量甲狀腺補充劑(25-50 $\mu$ g T4/左甲狀腺素或 1/2 粒脫水甲狀腺)。

葉酸甲酯(0.8 $\text{mg}$ 至 2 $\text{mg}$  L-甲基葉酸)。

推薦的額外監測

一組完整的代謝參數 [基線和 90 天隨訪] 還可以確定“附帶”益處，尤其是與心血管健康相關的：

Apo-B 減少

Apo-A1 增加 (INTERHEART 研究)

Lp(a) 質量減少

Lp-PLA2 降低

MPO/髓過氧化物酶 | 減少

AST/ALT/GGT 肝臟參數改善

症狀/體徵-症狀:TIA;慢性心絞痛;跛行;勞累時呼吸困難。

本文僅供教育目的，此處提供非醫生的作者的觀點。提醒所有讀者在開始此方法或任何基於營養的方法之前，請務必與他們自己的醫療保健提供者合作。

Stephen D. McConnell 是脂質流行病學家和研究員，擁有心血管和腎臟病理生理學理學碩士學位。  
W. Todd Penberthy 博士專門撰寫有關靶向藥物治療、CME 和生物醫學文本的文章。

譯者:成長博士, 正分子醫學新聞社編輯/中文版主編

## 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\\_inprev\\_18\\_usrds.pdf](https://www.usrds.org/media/1736/v2_c01_inprev_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, Zamani F, Talaie 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<sup>+</sup> 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](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>

### 營養醫學是正分子醫學

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

尋找您附近的正分子醫師：<http://orthomolecular.org/resources/omns/v06n09.shtml>

經同行評審的正分子醫學新聞服務是一個非營利性和非商業性的信息資源。