



Sevelamer 인결합제와 투석환자의 Chronic Kidney Disease–Mineral Bone Disorder 관리

신승우^{1#} · 신혜연^{2*}

¹강릉아산병원 약제팀, ²덕성여자대학교 약학대학
(2016년 2월 4일 접수 · 2016년 6월 4일 수정 · 2016년 6월 4일 승인)

Management of Chronic Kidney Disease–Mineral Bone Disorder with Sevelamer Hcl Phosphate Binder in Korean Patients with Dialysis

Seung Woo Shin^{1#} and Hye Yeon Sin^{2*}

¹Department of Pharmacy, Gangneung Asan Hospital, Gangneung 25440, Republic of Korea
²College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 01369, Republic of Korea
(Received February 4 2016 · Revised June 4 2016 · Accepted June 4 2016)

ABSTRACT

Background: Sevelamer is associated with reduced complications of chronic kidney disease–mineral bone disorder (CKD–MBD) resulted from hyperphosphatemia, which may contribute mortality, in CKD patients with dialysis. So far clinical outcomes of sevelamer on mortality and risk of cardiovascular mortality related to CKD–MBD are debating. Purpose of this study was to evaluate the effectiveness of sevelamer HCl on mortality of secondary hyperparathyroidism (SHPT), risk of cardiovascular mortality and, frequency of osteopathy in end stage renal disease (ESRD) patients with dialysis. **Methods:** We retrospectively reviewed the electronic medical records of 536 patients with ESRD, who were admitted for moderate to severe SHPT, for 36 months. 75 patients who met inclusion criteria were evaluated for the efficacy of sevelamer (mean serum iPTH = 487.5 pg/mL). **Results:** Sevelamer intervention was not associated with increased three–year survival time compared with non–sevelamers group [average survival month: 30.4 months in sevelamer group, 26.8 months in non–sevelamer group, $p = 0.463$]. Sevelamer intervention was not associated with significant mortality benefit and cardiovascular mortality benefit as compared to non–sevelamer group [sevelamer group: non–sevelamer group, all–cause mortality (iPTH > 600 pg/mL): 14.3% (1/34): 20% (1/41) $p = 0.962$, OR = 0.935, 95% CI, 0.058–14.98, heart disease mortality: 6.67% (2/30): 0% (0/32) $p = 0.138$]. Sevelamer was not associated with significantly lower cumulative incidence of osteopathy compared to non–sevelamer group (sevelamer group: non–sevelamer group, 5.9% (2/34): 9.8% (4/41); $p = 0.538$; OR = 0.578; 95% CI, 0.099–3.367). **Conclusion:** Sevelamer was not associated with decreased all–cause mortality and risk of cardiovascular mortality compared to non–sevelamer group in ESRD patients with SHPT.

KEY WORDS: Chronic kidney disease–mineral bone disease, sevelamer, intact parathyroid hormone, secondary hyperparathyroidism, cardiovascular disease

말기신부전 환자의 고인산혈증(hyperphosphatemia)은 혈관의 석회화와 사망률을 증가시키고 뼈와 미네랄 대사에 이상을 야기하는 것으로 알려져 있다.¹⁻³⁾ 고인산혈증은 혈관에서 반응성 산소를 증가시키고 혈관내막에서 산화적인 손상을 야기

하여 PTH (parathyroid hormone) 와 Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) 수치를 간접적으로 증가시킨다. PTH와 FGF-23는 이와 같은 고인산을 신사구체에서 배출하기 위하여 분비가 증가하며 동시에 혈관의 석회화와 심혈관계 질환을 증가시키

*Correspondence to: Hye Yeon Sin, College of Pharmacy, Duksung Women's University, Samyang-ro 144 gil 33, Dobong-gu, Seoul 01369, Republic of Korea
Tel: +82-2-901-8739, Fax: +82-2-901-8386
E-mail: hyshin@duksung.ac.kr

*Co-correspondence to: Seung Woo Shin, Department of Pharmacy, Gangneung Asan Hospital, Gangneung, Seoul 25440, Republic of Korea
Tel: +82-33-610-3114, E-mail: swshin@gnah.ac.kr

#The first and second authors contributed equally to this manuscript.

는 것과 관련이 있는 것으로 알려져 있다.⁴⁻⁷⁾ 또한 고인산혈증은 신사구체에서 25-hydroxyvitamin D가 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)₂D)로 전환하는 것을 억제하여 비정상적인 뼈의 교체를 야기하고, 위장관에서 칼슘의 흡수를 억제하며, 부갑상선에서는 PTH 분비를 촉진한다. 이와 같은 고인산혈증과 calcitriol의 부족은 chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD)로 인한 2차성 부갑상샘기능항진증의 주요병인으로 알려져 있으며,^{3,7-8)} 미네랄 대사에 이상을 야기하는 CKD-MBD 질환은 심혈관계 질환을 야기하는 주요 병인으로도 알려져 있다.⁹⁾ 따라서 PTH 수치, FGF-23 수치, 혈관석회화, 동맥의 경직 또는 뇨의 인산 수치 등을 사용하여 CKD-MBD와 관련된 고인산혈증 치료제인 인결합제와 vitaminD의 효과가 연구되었으나,^{7,11-14)} 현재까지 이와 같은 대리지표를 사용한 무작위임상시험 결과로는 인결합제가 CKD-MBD 관련 합병증을 개선하였다는 증거가 매우 부족하며,¹³⁻¹⁶⁾ 혈장인과 칼슘, PTH, vitamin D 등이 미네랄 대사와 혈관석회화에 미치는 영향에 대하여도 그 근거가 부족하고 논란 중이다.¹⁶⁻¹⁷⁾

KDOQI/KDIGO (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative/Kidney Disease Improving Global Outcomes) 지침에 따르면, CKD-MBD 관련 합병증 치료의 목표는 혈장의 인과 칼슘 그리고 PTH 수치를 목표수치로 감소시키는데 있으나, 이와 같은 목표수치는 주로 이전의 관찰 연구를 근거로 이루어진 것이다. 이 관찰 연구에서 모집한 대상환자들의 기초통계량(인종, 성별, 신부전 단계, 신사구체 여과율(glomerular filtration rate), 혈장 인산, 혈장 PTH수치, 나이, 투석 기간과 투석실시, 당뇨병력)은 사망, 심혈관계질환 사망, 미네랄대사와 혈관석회화에 영향을 미칠 수 있는 중요한 요인들이지만, 각 관찰 연구에서 모집한 환자들의 기초통계량을 살펴보면 연구마다 통계량에 유의한 차이가 있음을 나타내고 있어, CKD-MBD 관련 합병증 치료목표가 근거에 기준하지 못하였음을 나타낸다.¹⁶⁻¹⁷⁾ 현재까지 말기신부전환자의 CKD-MBD 관련 고인산혈증을 효과적으로 개선하는 치료로는^{1,11,16-19)} 인결합제를 사용하고 있으며¹¹⁾ CKD-MBD 관련 고인산혈증의 1차 인결합제로 칼슘형-인결합제와 비칼슘형-인결합제인 sevelamer HCl, sevelamer carbonate와 lanthanum carbonate가 있다. 비칼슘형-인결합제 sevelamer를 칼슘형-인결합제와 비교한 연구 결과는 sevelamer가 혈중 콜레스테롤과 LDL (low density lipoprotein) 콜레스테롤을 유의하게 감소시켰고,^{10,20)} 혈관석회화는 덜 야기하는 것으로 보이므로 환자의 심혈관계 사망위험을 개선할 수 있는 것으로 기대할 수 있다. 그러나 석회화와 심혈관계질환 위험을 증가할 수 있는 혈장 PTH 수치는 개선하지 못하는 것으로 알려져 있으며^{10,20)} 사망률도 감소하지 못하는 것으로 알려져 있어,^{10,14)} sevelamer의 생존률 개선에 대한 이전 Block 등의 연구¹⁵⁾ 결과와도 서로 일치하지 않고 있다.^{7,10,14,20-21)}

현재까지 sevelamer 인결합제는 CKD-MBD 관련 인산 수치를 효과적으로 감소시키는 것으로 나타났으나,^{11,15,20)} 고인산혈증에 관한 소수의 무작위임상연구는 각 연구 대상의 기초통계량(혈장 인, 혈장 칼슘, 혈청 iPTH수치, CKD 단계, glomerular filtration rate (GFR))에 통계적으로 유의한 차이가 있음을 보여주었고, 이를 기준으로 혈장 PTH수치의 증가,¹⁰⁾ 사망과 심혈관계 사망률 증가,^{10,14)} 혈관석회화²¹⁾의 증가를 나타냈다. CKD-MBD 관련한 국외치료지침(KDOQI, P = 3.5-5.5 mg/dL, Ca = 8.4-9.5 mg/dL; KDIGO, P = 2.5-4.5 mg/dL, Ca = 8.4-9.6 mg/dL)과 일본치료지침[Japanese Society of Dialysis Therapy (JSDT), P = 3.5-6.0 mg/dL, Ca = 8.4-10.0 mg/dL]에 따르면, 혈장인, 칼슘, PTH의 목표수치도 서로 유의한 차이가 있음을 나타낸다. 이와 같은 기초통계량과 생화학검사 수치의 차이는 인결합제를 사용한 임상 결과에 영향을 미칠 수 있을 것으로 추정하며, 이에 따른 국외 임상연구 결과를 국내 말기신부전환자 치료에 직접 적용하기 어렵다 하겠다. 따라서 CKD-MBD 관련 혈장 인과(P = 3.5-5.5 mg/dL) 칼슘(Ca = 8.4-9.5 mg/dL) 그리고 PTH(iPTH = 150-300 pg/mL) 수치를 목표수치로 유지하기 위하여 국내치료지침과 국내요양급여기준에 따라 혈장인산 수치를 조절할 때 sevelamer 인결합제는 non-sevelamer 인결합제 보다 말기신부전환자의 CKD-MBD 관련 PTH수치, 사망, 심혈관계 사망률 그리고 뼈 질환 발생 빈도를 개선할 것으로 추정한다.

본 연구는 투석을 하고 있는 65세 미만의 젊은 말기신부전환자를 대상으로 인결합제 국내 요양급여기준에 따라 혈장인산 수치를 KDOQI 권장목표수치로 조절할 때, CKD-MBD 관련 PTH 수치의 변화, 사망, 심혈관계 사망률, 그리고 뼈 질환 발생빈도에 미치는 sevelamer의 임상효과를 non-sevelamer 인결합제의 효과와 비교 분석하려고 한다. 이에 따라 아직까지 국내와 국외에서 임상치료목표가 확립되지 않은 고인산혈증과 2차성 부갑상샘기능항진증 치료를 위하여 65세 미만 환자에 대한 sevelamer 인결합제의 임상효과를 제공하려고 한다. 그리고 생존률 개선을 위하여 CKD-MBD관련 고인산혈증과 2차성 부갑상샘기능항진증 환자의 혈장인 수치를 감소하고 지속적으로 PTH 수치를 감소할 수 있는 신약 개발에 기여하고자 한다.

연구 방법

연구 대상

본 연구는 후향적인 사례대조 관찰연구로서 2010년 8월부터 2012년 3월까지 의료기관을 방문한 신장내과 입원환자 536명의 전자의무기록과 환자의 검사자료를 검토하였고, Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki 2002의 윤리적 원칙에 따라 연구를 진행하였다. 이 연구계획은 강릉아산

병원 위원회로부터 승인을 받았다(과제 승인 번호: 2012-049). 대상은 18세 이상의 한국인 남성 또는 비임신 여성 중 말기신부전(end stage renal disease [ESRD]: eGFR < 15 mL/min/1.73 m²)으로 진단받은 환자로 intact parathyroid hormone (iPTH) 수치가 300 pg/mL 이상인 2차성 부갑상샘기능항진증을 갖고 있으며, 주 3회 이상 혈액투석 또는 복막투석을 3개월 이상 받은 환자이며, 혈장 인의 수치가 5.5 mg/dL를 초과한 환자로, 혈장인과 칼슘수치에 따라 활성형 vitaminD를 투여받은 자를 포함한다. 신장이식 환자, 투석을 하지 않은 환자, 부갑상선 제거환자, 혈중 인의 수치가 5.5 mg/dL 미만인 환자, cinacalcet을 복용한 환자, 활성감염환자, 초기 검사자료가 누락된 환자들은 연구에서 제외하였다.

536명의 환자 중에서 연구계획에 해당하는 환자는 sevelamer를 복용한 환자 34명과 non-sevelamer 인결합제를 복용한 환자 41명(총 75)명이며, 이 75명에 대하여 CKD-MBD 관련 합병증에 대하여 sevelamer 인결합제와 non-sevelamer 인결합제의 치료효과를 비교 분석하였다. sevelamer의 효과는 생존률, PTH 수치에 따른 사망률, 심혈관계 사망률, 혈장 인의 수치와 PTH 수치 변화, 그리고 osteopathy 발생빈도로 확인하였다. 혈장인 수치와 PTH 수치는 입원한 때, 그리고 그 이후는 매 3개월에서 6개월 간격으로 수치가 기록되었고, 연구에서는 매년의 변화를 확인하였다. iPTH 수치의 분류는 KDIGO 지침에 따라 정상수치 150-300 pg/mL을 기준으로 하여 정상보다 낮은 때와 정상보다 높은 때로(150 pg/mL 미만, 150-300 pg/mL, 301-600 pg/mL, 600 pg/mL 이상) 나누어 iPTH 수치에 따른 사망률과 수치의 증감을 검토하였다.

질병의 정의

질병에 대한 정의는 환자의 의무기록에 명기된 의사의 진단이 있거나 EMR (electronic medical record) 검사자료에 명기된 진단결과가 있을 때로 정의하였다. 환자의 병력으로는 혈관 석회화(coronary arteries, descending thoracic aorta, aortic valve, mitral valve calcification 포함), osteopathy (osteomalacia, osteodystrophy, osteoporosis 포함), 심혈관계 질환(myocardial infarction, angina, coronary artery bypass graft/percutaneous coronary intervention surgery 포함), 뇌 혈관계 질환(stroke, transient ischemic attack 포함), 당뇨와 고혈압이 있다. 혈관 석회화는 전자의무기록 중 복부 방사선, 심혈관조영술, 전산화단층촬영 검사자료에서 혈관 석회화 진단기록이 있을 때로 정의하였다.

신부전의 정의 및 전해질의 정상수치

KDOQI/KDIGO 지침에 따라^{17,19)} 말기신부전의 정의는 The Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation

을 사용하여 계산된 신사구체 여과율이 15 mL/min/1.73m² 미만으로 감소하고 말기신부전으로 명기된 의사의 진단이 있을 때로 정의하였다. 말기신부전의 고인산혈증의 정의는 혈장인산 수치가 5.5 mg/dL을 초과할 때로 정의하였다(정상수치: 3.5-5.5 mg/dL). 말기신부전의 고칼슘혈증(hypercalcemia)은 혈장 칼슘 수치가 9.5 mg/dL를 초과할 때로 정의하였다(정상수치: 8.5-9.4 mg/dL). 칼슘과 인의 곱(Ca × PO₄)의 정상수치는 55 mg²/dL² 미만으로 정의하였다. Hyperparathyroidism은 혈장의 iPTH 수치가 300 pg/mL을 초과할 때로 정의 하였다(정상수치: 150-300 pg/mL).

약물 투여

연구 대상자는 두 그룹으로, sevelamer 그룹은 혈청 iPTH 수치가 300 pg/mL이상이고 혈장인 수치가 5.5 mg/dL 이상이며 혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 환자로 sevelamer를 복용한 환자이다 (다만 sevelamer를 복용한 환자는 약물을 투여 받을 때 영양급여기준에 따라 혈장 칼슘과 인의 곱이 55 mg²/dL² 이상이다). 치료기간 중에 혈장인 수치(5.5 mg/dL 이상)와 혈장 칼슘과 인의 곱(55 mg²/dL² 이상) 수치가 충족되지 않는 경우는 영양급여 기준에 따라 calcium carbonate, calcium acetate 인결합제를 투여 받을 수 있다. Non-sevelamer 그룹은 혈청 iPTH 수치가 300 pg/mL이상이고 혈장인 수치가 5.5 mg/dL 이상이고 혈액투석 또는 복막투석을 받고 있는 환자로 calcium carbonate, calcium acetate 인결합제를 복용한 환자이다 (다만 calcium carbonate, calcium acetate 인결합제를 복용한 환자는 혈장 칼슘과 인의 곱이 55 mg²/dL² 미만이다). 치료기간 중에 혈장인 수치(5.5 mg/dL 이상)와 혈장 칼슘과 인의 곱(55 mg²/dL² 이상) 수치가 증가하고 혈장칼슘의 농도가 증가하는 것이 필요하지 않은 경우는 lanthanum carbonate를 투여 받을 수 있다.

Sevelamer HCl의 초기 용량은 1일 1정(800 mg)씩 1일 3회로 음식과 함께 투여하였으며, 혈장 인, 칼슘 그리고 칼슘과 인의 곱 수치에 따라서 증량하여 1일 최대 3600 mg까지 투여하였다. 부갑상샘호르몬이 300 pg/mL을 초과하여 증가하는 경우, sevelamer 그룹과 non-sevelamer 그룹 환자는 활성형 vitaminD인 calcitriol을 하루에 0.25-0.5 ug을 경구로 투여하며 1-2개월 간격으로 0.25 ug씩 증량할 수 있으며, 투석 할 때는 0.5-1 ug을 정맥주사로 투여하여 혈장 인, 칼슘, PTH수치에 따라 혈장 PTH 수치가 150-300 pg/mL을 유지하도록 조절한다. 그러나 2010년 KDOQI지침에 따라 투석을 하고 있는 말기신부전 환자에게 PTH 정상 상한치(150-300pg/mL)를 유지하는 것을 권장하고 있으나 아직까지 명확하게 결정된 지침은 없다. 혈장인 수치가 5.5 mg/dL를 초과하거나 보정혈장칼슘수치가 10.2 mg/dL을 초과할 경우 vitaminD 투여를 중지한다.

분석방법

본 분석연구는 말기신부전 환자를 대상으로 치료 시작 후 치료를 중단하였어도 대상환자 수가 적으므로 통계량을 극대화하기 위하여 intention-to-treat analysis를 사용하여 모두 분석에 포함하였으며 환자의 기본 특성 중에서 연속변수는 t-test로 검정하여 평균, 표준편차로 나타냈고 명목변수는 누적빈도로 나타냈다. 두 그룹간의 과거병력의 빈도는 카이제곱 검정으로, 그리고 수치적 차이는 t-test로 검정하여 변수의 차이의 유의성은 *p* value로 표시하였다. 치료에 대한 효과는 백분율로 나타냈으며 약물 치료 후 발생한 두 그룹의 생존기간 비교는 Log-Rank Wilcoxon 생존분석법으로 검정하였고, PTH 수치에 따른 사망과 질병의 발생은 카이제곱 검정, Fisher's exact test, 일반화추정방정식(GEE, Generalized Estimating Equation)을 사용하여 검정하였고 두 군의 사망률 차이는 Cox의 비례위험 모형과 카이제곱 검정을 사용하여 hazard ratio를 추정하였다. 두 군에서 혈장인과 고혈압 병력의 차이가 사망에 미치는 영향은 logistic regression을 사용하여 검정하였다.

3년 동안 시간에 따른 생화학 검사수치의 변화는 t-test 사용하여 검정하였고 두 그룹의 시간에 따른 평균수치의 차이와 수치의 증가/감소는 repeated measure analysis와 Wilks' Lambda test, paired t-test로 검정하였다. 모든 검사자료는 유의수준 0.05에서 기초 통계량을 분석하였고 검사자료는 SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)로 분석하였다.

연구 결과

환자의 기본 특성

18세 이상 남, 녀 만성신부전 환자 536명 중에서 신장암 1명, 신장이식 환자 8명, 자료 누락자 9명, cinacalcet 투여자 43명, 기본 통계량에서 투석 받지 않은 경우나 혈장 인 수치가 5.5 mg/dL 미만인 환자나 3년 동안 non-sevelamer 그룹에서 1회 이상 sevelamer 인 결합제를 사용하였던 환자 400명은 제외되었고, 혈장 인 수치가 5.5 mg/dL 이상으로 투석을 받고 있는 환자 75명의 말기신부전 환자를 대상으로 성별, 나이, 과거병력,

Table 1. Baseline characteristics of patients with ESRD (N = 75).

Characteristics	sevelamer (N = 34)	non-sevelamer (N = 41)	<i>p</i> value
Sex ^a			
Male	24(70.6)	16(39.0)	0.005
Female	10(29.4)	25(61.0)	0.005
Age ^b , year			
Male	50.4(± 12.2)	59.4(± 15.2)	0.045
Female	54.0(± 11.0)	55.7(± 14.5)	0.743
Past Medical History ^a			
Calcification	4(11.8)	3(7.3)	0.510
Osteopathy	2(5.9)	4(9.8)	0.538
Heart failure	12(35.3)	8(19.5)	0.124
Coronary artery disease	3(8.8)	1(2.4)	0.221
Cerebrovascular accident	6(17.7)	2(4.9)	0.075
Hypertension	30(88.2)	24(58.5)	0.004
Diabetes Mellitus	9(26.5)	10(24.4)	0.837
Medication ^a			
Calcium carbonate or acetate	30(88.2)	41(100)	0.024
Sevelamer HCl	34(100)	0	< 0.0001
Lanthanum carbonate	0	2(4.8)	0.192
Vitamin D	17(50.0)	16(39.0)	0.341
Laboratory data at admission ^b			
iPTH (pg/mL)	487.5(± 454.7)	419.6(± 298.0)	0.458
HD duration (year)	3.4(± 3.1)	3.4(± 4.2)	0.973
CAPD duration (year)	4.7(± 0.0)	2.5(± 2.7)	0.070
Body Mass Index (kg/m ²)	25.2(± 3.7)	28.3(± 33.2)	0.567
Albumin (g/dL)	3.8(± 0.5)	3.9(± 0.5)	0.649
Calcium (mg/dL)	8.4(± 1.0)	8.2(0.7)	0.153
Phosphorus (mg/dL)	7.0(± 1.0)	6.3(± 1.3)	0.020
Ca × PO ₄ (mg ² /dL ²) ^c	58.6	48.4	< 0.0002
GFR (mL/min/1.73m ²)	5.7(± 4.9)	6.7(± 3.3)	0.302

^aData for sex and past medical history are reported as number of people (%). ^bData are reported as mean (SD). ^cData are reported as median. Abbreviations : CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; Ca × P, calcium-phosphorus product; GFR, glomerular filtration rate; iPTH, intact parathyroid hormone; HD; hemodialysis

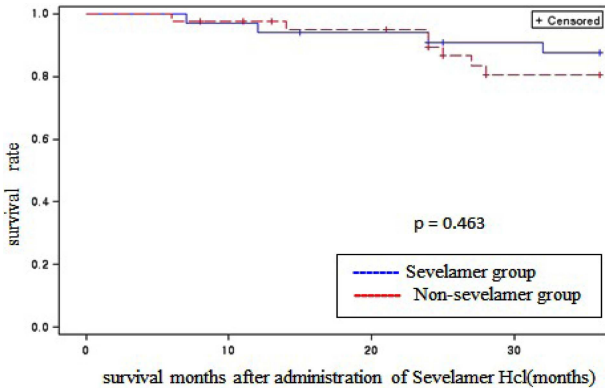


Fig. 1. 3-year cumulative survival curve according to sevelamer Hcl intervention in patients with ESRD (Average survival months: 30.4 months in the sevelamer group, 26.8 months in non-sevelamer group).

사용약물, 검사수치를 후향적으로 검토하였다. 75명에 대한 기본 특성은 Table 1 에서와 같이 sevelamer 그룹(GFR = 5.7 mL/min/1.73 m²) 과 non-sevelamer 그룹(GFR = 6.7 mL/min/1.73 m²) 의 신사구체 여과율에는 차이가 없으며($p = 0.302$), 평균나이는 남성 50.4세, 여성 54.0세로 두 그룹에서 sevelamer 그룹의 남성의 나이는 non-sevelamer 그룹보다 적으며($p = 0.045$), 두 그룹에서 여성의 나이는 차이가 없었다($p = 0.743$). 생화학 지표 중에서 두 그룹의 PTH 수치는 차이가 없으며($p = 0.458$), 혈장인 수치는 sevelamer 그룹이 non-sevelamer 그룹 보다 높았다(sevelamer group 7.0 mg/dL; non-sevelamer group: 6.3 mg/dL; $p = 0.020$). 두 그룹의 과거병력은 고혈압을 제외한 기타병력에 대하여 차이가 없었다. 환자의 사망결과에서 치료 결과가 누락된 경우, 치료를 중단한 경우, 그리고 기관을 전원한 경우는 사망 여부를 알 수 없으므로 사망 결과는 모두 중도 절단되었다(중도 절단자 17명).

Table 2. 3-year mortality of ESRD patients according to iPTH level after sevelamer Hcl intervention.

iPTH level (pg/mL)	3-year mortality, ^a n(%)		p value/HR	95% CI
	sevelamer	Non-sevelamer		
> 150	0(0)	0(0)		
150-300	1(10.0)	3(23.1)	0.528/0.482	0.050-4.820
301-600	2(22.2)	3(23.1)	0.940/0.934	0.156-5.595
> 600	1(14.3)	1(20.0)	0.962/0.935	0.058-14.977

^aData for 3-year mortality are reported as number of death per total patients (%).

Abbreviations : ESRD, end stage renal disease; iPTH, intact parathyroid hormone; HR, hazard ratio; CI, confidence interval

인결합제 사용과 사망률

Sevelamer는 non-sevelamer 인결합제와 비교할 때 3년 평균 생존기간에 유의한 차이를 검정하지 못하였다(sevelamer 그룹: 30.4개월; non-sevelamer 그룹: 26.8개월; $p = 0.463$) (Fig. 1). 인결합제를 사용한 전체 환자 75명 중에서 중도 절단자 17명을 제외한 58명 환자에 대하여 sevelamer는 non-sevelamer 인결합제와 비교할 때 PTH 수치에 따른 3년 사망률에서 유의한 차이를 검정하지 못하였다(Table 2).

- iPTH 수치 150 pg/mL 미만일 때 사망률 [sevelamer group: nonsevelamer group, 0 %: 0%]
- iPTH 수치 150-300 pg/mL일 때 사망률 [sevelamer group: nonsevelamer group, 1(10.0%): 3(23.1%); $p = 0.528$; HR = 0.482; 95% CI, 0.050-4.820]
- iPTH 수치 301-600 pg/mL일 때 사망률 [sevelamer group: nonsevelamer group, 2(22.2%): 3(23.1%) ; $p = 0.940$; HR = 0.934; 95% CI, 0.156-5.595]
- iPTH 수치 600 pg/mL 초과일 때 사망률 [sevelamer group: nonsevelamer group, 1(14.3%): 1(20.0%); $p = 0.962$; HR = 0.935; 95% CI, 0.058-14.977]

sub-analysis를 사용하여 혈장 인수치와 고혈압병력의 차이

Table 3. Mortality in ESRD patients with heart disease and/or coronary artery disease and/or cerebrovascular disease after sevelamer Hcl intervention.

Disease	HF	CAD	CVA	
Mortality ^a n(%) / total	sevelamer	2(6.67)/30	2(6.67)/30	1(3.33)/30
	Non-sevelamer	0(0)/32	0(0)/32	2(6.25)/32
	p value/OR	*0.138/N/A	**0.138/N/A	***0.593/0.517
	95% CI	N/A	N/A	0.045-6.0187
Current Events, ^b n(%) / total	sevelamer	8(23.53)/34	3(8.82)/34	7(20.59)/34
	Non-sevelamer	5(12.2)/41	1(2.44)/41	4(9.76)/41
	p value/OR	*0.197/2.215	**0.221/3.871	***0.187/2.398
	95% CI	0.650-7.549	0.384-39.047	0.638-9.021

^aData are expressed as number of death per total patients (%) for mortality. ^bData are expressed as number of incidence per total patients (%) for heart failure (HF), coronary artery disease (CAD), cerebrovascular accident (CVA). Each p value is expressed as *for HF, **for CAD, and ***for CVA.

Abbreviations : ESRD, end stage renal disease; HF, heart failure; CAD, coronary artery disease; CVA, cerebrovascular accident; OR, odds ratio; CI, confidence interval

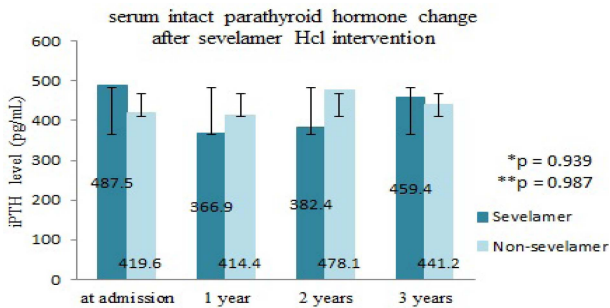


Fig. 2. Change in serum iPTH level according to sevelamer intervention after 3-year time passes. (* $p = 0.939$: difference in serum iPTH level between sevelamer group and non-sevelamer group over time; ** $p = 0.987$: change in serum iPTH level in each group over time).

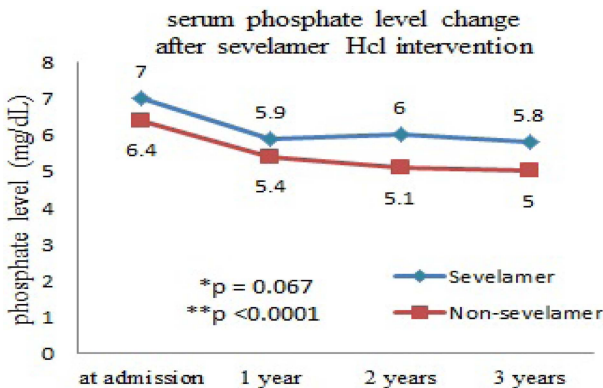


Fig. 3. Change in serum phosphorus level according to sevelamer intervention after 3-year time passes. (* $p = 0.067$: difference in serum phosphate level between sevelamer group and non-sevelamer group over time; ** $p < 0.0001$: change in serum phosphate levels in each group over time).

를 보정할 때(logistic regression), 두 군에서 혈장 인($p = 0.470$)과 고혈압 병력($p = 0.413$)에 따른 사망률에서 유의한 차이를 검정하지 못하였다.

인결합제 사용과 심혈관계 질환 발생과 사망

Table 3에서와 같이 sevelamer는 non-sevelamer 인결합제와 비교할 때 3년 동안 심장병 발생률에 유의한 차이를 검정하지 못하였다[sevelamer group: non-sevelamer group, 23.5%(2/34): 12.2%(5/41); $p = 0.197$; OR = 2.215; 95% CI, 0.650-7.549]. Sevelamer는 non-sevelamer 인결합제와 비교할 때 3년 동안 관상동맥질환 발생률에 유의한 차이를 검정하지 못하였다[sevelamer group: non-sevelamer group, 8.8%(3/34): 2.4%(1/41); $p = 0.221$; OR = 0.3.871; 95% CI, 0.384-39.047]. Sevelamer는 non-sevelamer 인결합제와 비교할 때 3년 동안 뇌혈관질환 발생률에 유의한 차이를 검정하지 못하였다 [sevelamer group: non-sevelamer group, 20.6%(7/34): 9.8%

Incidence of osteopathy according to iPTH level after sevelamer intervention over time

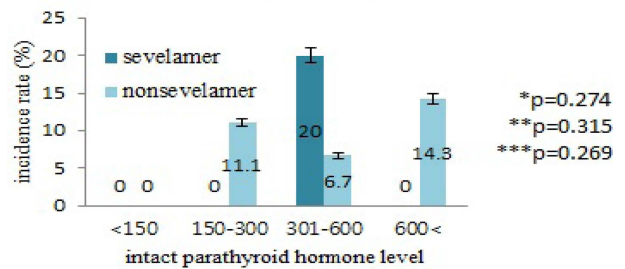


Fig. 4. Cumulative incidence rate of osteopathy according to iPTH level between sevelamer group and non-sevelamer group after sevelamer intervention (* $p = 0.274$: incidence of osteopathy between sevelamer group and non-sevelamer group with iPTH level of 150-300 pg/mL over time; ** $p = 0.315$: incidence of osteopathy between sevelamer group and non-sevelamer group with iPTH level of 301-600 pg/mL over time; *** $p = 0.269$: incidence of osteopathy between sevelamer group and non-sevelamer group with iPTH level of > 600 pg/mL over time). Abbreviation : iPTH, intact parathyroid hormone.

(4/41); $p = 0.187$; OR = 0.2.398; 95% CI, 0.638-9.021]. 그리고 Sevelamer는 non-sevelamer 인결합제와 비교할 때 3년 동안 심장병, 관상동맥질환, 뇌혈관질환으로 인한 사망률에 유의한 차이를 검정하지 못하였다(심장병: $p = 0.138$, 관상동맥질환: $p = 0.138$, 뇌혈관질환: $p = 0.593$).

sub-analysis분석으로 혈장 인 수치와 고혈압병력의 차이를 보정할 때(logistic regression) 두 군에서 혈장 인과 고혈압 병력에 따른 심혈관계 사망률에서 유의한 차이를 검정하지 못하였다. (심장병: 인 수치 $p = 0.421$, 고혈압 $p = 0.386$, 관상동맥질환: 인 수치 $p = 0.915$, 고혈압 $p = 0.961$, 뇌혈관질환: 인 수치 $p = 0.487$, 고혈압 $p = 0.789$).

인결합제 사용과 생화학 지표

Fig. 2에서 sevelamer는 non-sevelamer 인결합제와 비교할 때 3년 동안 시간경과에 따른 PTH 수치의 변화에 유의한 차이를 검정하지 못하였고($p = 0.987$), 두 그룹 간의 iPTH 수치에도 유의한 차이를 검정하지 못하였다(sevelamer group: non-sevelamer group, 459.4 pg/mL: 444.1 pg/mL $p = 0.939$). Fig. 3에서와 같이 sevelamer는 non-sevelamer 인결합제와 비교할 때 3년 후 시간경과에 따라 혈장 인 수치를 감소하는 것과 관련이 있고($p < 0.001$), 3년 후 시간경과에 따라 두 그룹 간의 인 수치에 유의한 차이를 검정하지 못하였다(sevelamer group: non-sevelamer group, 5.81 mg/dL:5.01 mg/dL; $p = 0.067$).

인결합제 사용과 osteopathy 발생 빈도

Sevelamer는 non-sevelamer 인결합제와 비교할 때 3년 동안 osteopathy 발생빈도에서 유의한 차이를 검정하지 못하였다 [sevelamer group:non-sevelamer group, 5.9%(2/34):9.8%(4/

41); $p = 0.538$; OR = 0.578; 95% CI, 0.099-3.367]. 그리고 iPTH 수치에 따른 osteopathy 발생률도 두 그룹에서 유의한 차이를 검정하지 못하였다(Fig. 4).

고 찰

18세 이상 말기신부전환자를 대상으로 sevelamer 인결합제가 사망, 심혈관계 사망, PTH 수치와 osteopathy 발생빈도에 미치는 효과를 관찰한 본 연구의 결과는 다음과 같다. 말기신부전 또는 정상 신기능을 갖고 있는 환자의 경우 고인산혈증은 사망률과 심혈관계 사망/이환률을 증가하고 혈관 석회화를 증가하는 것과 관련이 있는 것으로 알려져 있으며²²⁻²⁴ 혈관 석회화는 Braun 등의 연구결과 비투석환자 보다 투석환자에게 관상동맥의 혈관석회화 calcium score가 2.5-5배 높은 것으로 나타났으며 투석을 하고 있는 말기신부전 환자의 사망률도 증가시키는 것으로 나타났다.^{2,24} 그러므로 고인산혈증의 치료는 혈장 인을 조절하여 2차성 부갑상샘기능항진증을 조절하고 혈관석회화와 심혈관계 위험을 안정화하여 말기신부전 관련 합병증 발생 위험을 감소하는 것을 목적으로 한다.

이전의 임상 연구 중에서 고인산혈증의 치료제로 사용하는 인결합제인 calcium carbonate와 sevelamer 효과를 살펴보면 첫째, 투석과 관련하여 투석기간이 3개월 이상 일 때 환자의 사망과 심혈관계 사망에 미치는 효과에 차이가 없었다.^{25,26} 둘째, 환자의 iPTH수치가 300 pg/mL 이상일 때와 혈관에 석회화가 있을 때 sevelamer 사용군에서 사망률이 감소하였다. Calcium acetate와 sevelamer의 효과를 살펴보면 calcium acetate 사용으로 사망률을 유의하게 감소하였고²⁵ 부갑상선호르몬 수치를 감소하여 뼈의 이상을 개선하였으나 혈관에 석회화는 오히려 증가하였다.^{8,25-26} 고인산(5.1~6.8 mg/dL) 수치를 갖는 환자를 대상으로 sevelamer와 칼슘형-인결합제의 효과를 비교한 무작위 임상연구 결과도²⁶ 사망과 심혈관계 사망에 대한 유의한 효과를 입증하는데 실패하였다. 특히 PTH 수치와 사망은 U자형 곡선(U-shaped curve) 관계를 갖고 있어서 iPTH (< 60 pg/ml) 수치가 정상수치 보다 매우 낮거나 iPTH(> 600 pg/ml) 수치가 정상수치 보다 매우 높을 때 사망률이 높은 것과 관련이 있으며, 중 등정도 증가한 iPTH(> 495 pg/ml) 수치는 사망과의 관련성이 미약한 것으로 여러 임상연구에서 제기되었다.^{2,10,22,27,28} 이와 같이 칼슘형-인결합제 종류, iPTH 수치 등에 따라 인결합제가 사망과 심혈관계 사망에 미치는 효과에 차이가 있음을 보여주고 있다. sevelamer는 이온결합수지로서 위장에서 인과 결합하여 체외로 인을 배출하므로 혈장 칼슘수치를 증가하지 않고 혈관석회화의 위험을 감소하며 PTH 수치를 감소하고 혈중 총 콜레스테롤과 LDL 콜레스테롤을 유의하게 감소하여 심혈관계 위험을 감소할 것으로 기대하고 있지만,^{1,16,20,25-26} 본 연구 결과 sevelamer를 non-sevelamer

인결합제와 비교할 때 sevelamer 사용으로 심혈관계 위험이나 사망을 감소하는 효과에 대하여 통계적으로 유의성을 검정하지 못하였다.^{25,29-32}

현재까지 sevelamer와 non-sevelamer 인결합제 사용에 대한 이전 연구결과들이 서로 일치하지 않는 이유는²⁵⁻³⁰ 첫째, 각 연구 대상환자들의 혈중인과 칼슘수치, PTH수치, 투석 종류 그리고 환자의 나이에 유의한 차이가 있었기 때문이다. 예를 들면, Framingham offspring study에서 신부전이 없거나 정상 인수치를 갖고 있는 일반인은 혈장의 인수치가 1 mg/dL 증가할 때 칼슘형-인결합제를 투여한 결과, coronary artery, descending thoracic aorta, aortic valve, mitral valve에서 calcium score가 증가하였고 혈관석회화, 심혈관계질환 위험 및 사망률이 증가한 결과를 보였다.^{22-23,29-31} 둘째, 각 연구에 참여한 환자의 기초통계량 중에서 혈장인의 수치(1.6 mg/dL ~ 7 mg/dL 이상), 혈장칼슘의 수치(8.0 mg/dL ~ 10.5 mg/dL 이상), 혈장 iPTH 수치(200 pg/mL ~ 600 pg/mL 이상), 환자의 나이(< 65세 ~ > 65세)가 매우 다양하였으며, 대상환자의 신사구체여과율(3단계~5단계)도 다양하였고, 혈액투석/복막투석 여부 등에도 차이가 있는 것으로 나타났다. 셋째, 투석을 받고 있는 만성신부전환자의 인결합제 사용에 관한 각 국가의 보험급여기준과 치료지침이 상이하였다. 예를 들면, sevelamer의 국내 요양급여적용기준(혈청인수치 ≥ 5.5 mg/dL 그리고 $Ca \times P$ 결합물 ≥ 55 mg²/dL²)과 미국 치료지침인 2003년 KDOQI (Kidney disease outcomes quality initiative) 치료지침(권장 혈청인 수치: 3.5-5.5 mg/dL) 및 2009년 국제KDIGO (Kidney disease improving global outcomes) 치료지침(권장 혈청인 수치: 2.5-4.5 mg/dL), 일본치료지침(권장 혈청인 수치: 3.5-6.0 mg/dL)⁹)을 비교하면, 혈장 인수치에 대한 국내요양급여 적용기준은 KDIGO 치료지침과 일본치료지침보다 혈청 인수치가 1.0 mg/dL 이상 높은 것으로 나타났다. 이 지침에 따라서 각 나라마다 인결합제에 대한 요양급여 적용기준과 임상연구계획도 서로 다를 수 있음을 추정할 수 있으며, 모집단내 생화학 검사 기초통계량의 차이, 투석종류의 차이, 그리고 치료 목표의 차이 등이 말기신부전환자의 사망, 심혈관계 사망, 뼈 질환 연구 결과에 큰 영향을 줄 수 있을 것으로 추정된다.³³⁻³⁶ 이와 같은 이유로 sevelamer사용으로 인한 사망, 혈관석회화 위험, 심혈관계 사망위험 및 PTH 수치 변화에 대한 국내임상효과를 국외 임상효과와 직접 비교 평가하는 것은 어렵다 하겠다.

심혈관계 위험 관련 이외에 고인산혈증은 부갑상선호르몬 분비를 촉진하고 신장에서 1-alpha hydroxylase의 활성을 손상시켜 순환하는 비타민 D의 활성화를 억제한다. 그리고 과잉으로 PTH 수치를 증가시켜 활성 비타민 D를 부족하게 만든다.^{22,23} 활성비타민 D는 투석을 받는 말기신부전 환자의 2차성 부갑상샘기능항진증 치료와 예방에 중요한 치료제로 위장관에서 칼슘과 인산의 흡수를 증가시키고 부갑상선 호르몬

의 수치를 억제한다. 특히 말기신부전환자에게 1,25(OH)₂ D 수치가 정상수치 이하로 감소하면 혈장칼슘과 인의 항상성을 잘 유지하기 어렵고 부갑상선호르몬 저항도 증가하여 뼈 조직학적으로 비정상적인 결과를 초래한다.^{22,37)} 이 뼈 조직에 대한 PTH의 이상으로는 osteodystrophy (high bone-turnover), osteomalacia, 그리고 뼈의 교체율이 낮은 뼈 질환 등이 있으며⁸⁾ 기타로 고혈압, 지질대사 이상, 심혈관의 재형성 같은 합병증이 있다.³⁸⁾ 이와 같이 대사적으로 이상을 야기하는 혈장의 고인산수치를 감소하면 부갑상선호르몬과 비타민 D의 항상성을 개선할 것으로 기대하고 있지만, 본 연구는 sevelamer 사용으로 뼈의 이상인 osteopathy 발생 위험을 감소하는데 유의한 차이를 검정하지 못하였다. 혈장 PTH 수치의 감소도 non-sevelamer군과 비교할 때 통계적으로 유의한 차이를 검정하지 못하였다.^{32,35-36)} 그러나 경미한 신장질환(GFR < 50.6 ml/min/1.73m²)환자의 경우 고인산혈증으로 PTH 수치가 증가하지 않는 것으로 나타났으며,²²⁾ Lin 등의 연구는(sevelamer 그룹: 평균 iPTH 436.86 ± 533.79 pg/mL, calcium acetate 그룹: 평균 iPTH 266.24 ± 205.18 pg/mL) 8주 동안 sevelamer를 calcium acetate와 효과를 비교한 연구로 iPTH 수치가 300 pg/mL 이상인 환자에게 인결합제는 iPTH 수치를 감소한 것으로 나타났다.³⁵⁾ 그러나 이 연구는³⁵⁾ 기존연구와 비교할 때 calcium acetate를 사용하는 환자군의 PTH 수치가 매우 낮았으며 연구 기간도 매우 단기간 단점이 있어 이전 연구와는 다른 결과를 나타낼 수 있었을 것으로 추정하며 PTH 수치가 상대적으로 높으며 투석을 하는 말기신부전환자에게는 이 연구결과를 적용하기 어려울 수도 있다.

본 연구는 KDOQI 치료지침과 국내 영양급여기준 그리고 생체지표에 따라 65세 미만의 5단계 말기신부전환자를 대상으로 혈장 PTH [sevelamer 그룹: iPTH 487.5(454.7), non-sevelamer 그룹: 419.6(298.0) pg/mL] 수치가 중 등정도로 증가한 CKD-MBD 합병증 치료를 위하여 sevelamer 인결합제 효과를 non-sevelamer 인결합제와 비교하였으므로 국내 말기신부전환자의 CKD-MBD 관련 2차성 부갑상샘기능항진증 질환치료에 적용할 수 있을 것으로 추정한다. 다만 sub-analysis를 통하여 두 군의 기초통계량에서 유의한 차이를 보였던 혈장인 수치와 고혈압 과거병력이 사망률과 심혈관계 사망률에 미치는 효과를 검정한 결과 유의한 차이를 검정하지는 못하였으나 추후 모집단이 큰 연구를 통하여 사망에 미치는 영향에 대한 분석이 필요하겠다.

본 연구는 일정한 연구기간을 설정하여 질병의 발생 빈도와 생화학지표의 변화, 그리고 생존기간에 대하여 연구기간 전 결과 (과거병력, 생화학 지표 수치)와 비교하여 약물사용에 따른 사망에 미치는 영향을 추정하였다. 그리고 단일의료기관에서 후향적으로 관찰한 연구결과로서 아래와 같은 제한 점이 있어 모든 일반 환자에게 본 연구의 결과를 적용하기 어려울

수 있다. 첫째, Block et al 연구와 Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 코호트 연구^{1,22-23)}에서 인수치가 6.5 mg/dL 이상으로 높은 경우, CKD환자의 경우 사망률이 높으며, 인수치가 1 mg/dL 증가할 때 사망의 위험이 23% 높은 것과 관계가 있는 것으로 나타났으므로, 본 연구에서 사용한 환자의 혈중 인 수치[sevelamer group: 7.0 mg/dL (SD 1.0), non-sevelamer group: 6.3 mg/dL (SD 1.3)]와 차이가 있었던 이전 연구들의 임상 효과는 다를 수 있다. 둘째, Menon et al, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 연구³⁹⁾에 따르면 심혈관계위험의 증가는 나이, 인종, 성별에 따라 다르며 특히 백인 남성 만성신부전자로 고령환자인 경우 심혈관계위험이 증가하는 것과 관계가 있는 것으로 나타났다. 본 연구는 65세 미만의 아시안 남자와 여성(평균 50~59세) 말기신부전환자를 대상으로 한 연구이므로 65세 이상의 만성신부전 환자나 PTH 수치가 정상보다 매우 낮거나 매우 높은 환자를 대상으로 한 이전 연구들과 그 임상결과가 다를 수 있다. 셋째, 말기신부전의 경우 고인산 함유 음식 섭취로 인한 혈중 인산수치에 차이가 있을 수 있다. 넷째, 고인산혈증 및 칼슘 수치에 따른 부갑상선호르몬 조절에 차이가 있을 수 있다. 다섯째, 만성 또는 말기 신부전 환자의 신기능과 투석종류(혈액투석과 복막투석)에 따라 PTH를 관리하는 영양급여기준과 관리지침에 차이가 있을 수 있다. 기타로는 병용 약물, 갱년기, 영양 상태, 운동 등에 따라 뼈의 교체상태가 다를 수 있으며 3년 동안의 짧은 관찰 연구로 장기적인 약물 사용 효과를 나타내지 못하는 제한 점 등이 있다.

결 론

중 등정도로 증가한 PTH 수치를 갖고 있는 65세 미만인 말기신부전 환자를 대상으로 고인산혈증 치료제인 sevelamer의 효과를 non-sevelamer 인결합제와 비교할 때 혈장 PTH 수치의 증가에 따른 사망률에는 유의한 차이를 검정하지 못하였다. 그리고 sevelamer 사용으로 심혈관계질환 발생빈도와 osteopathy 발생빈도에도 유의한 차이를 검정하지 못하였다. 그러나 환자의 사망 및 심혈관계사망 위험에 관한 국외 연구와 비교할 때, sevelamer 사용으로 나타난 유의한 효과는 임상적으로 그 결과가 일치하지 않으므로 말기신부전 환자의 CKD-MBD 관련 합병증을 감소하기 위하여 사용하는 sevelamer의 효과에 관하여 장기적으로 지속적인 연구가 필요하다. 그리고 고인산혈증으로 야기되는 사망과 심혈관계사망을 감소하기 위하여 지속적으로 PTH 수치를 감소할 수 있는 새로운 약물의 개발이 필요하다고 사료된다.

감사의 말씀

본 연구를 위하여 자료를 제공하여 준 강릉아산병원 재활의

학과(교육연구부) 손선홍 교수님, 약제팀 신승우 팀장님께 감사 드립니다.

참고문헌

- Block GA. How should hyperphosphatemia be managed in dialysis patients. *Semin Dial* 2002;15:315-17.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, *et al.* Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- Kestenbaum B. Phosphate metabolism in the setting of chronic kidney disease: Significance and recommendations for treatment. *Semin Dial* 2007;20(4):286-94.
- Amann K, Tornig J, Kugel B, *et al.* Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003;63:1296-301.
- Mathew S, Tustison KS, Sugatani T, *et al.* The mechanism of phosphorus as a cardiovascular risk factor in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1092-105.
- Toussaint ND, Pedagogos E, Jeantan S, *et al.* Phosphate in early chronic kidney disease: Associations with clinical outcomes and a target to reduce cardiovascular risk. *Nephrol* 2012;17:433-44.
- Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, *et al.* CKD-MBD guideline working group, clinical practice gfor the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 2013;17(3):247-88.
- Elder G. Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 2002;17:2094-105.
- Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, *et al.* CKD-MBD guideline working group; Japanese society 2 for dialysis therapy. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 2013;17(3):247-288.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M, *et al.* Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8.
- Wills MR, Savory J. Aluminum poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia and anemia. *Lancet* 1983;2:29-34.
- Block GA, Persky MS, Ketteler M, *et al.* A randomized double-blind pilot study of serum phosphorus normalization in chronic kidney disease: A new paradigm for clinical outcomes studies in nephrology. *Hemodial Int* 2009;13:360-62.
- Tonelli M, Pannu N, Manns B, *et al.* Oral phosphate binders in patients with Kidney failure. *New Engl J Med* 2010;362:1312-24.
- Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, *et al.* Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1130-37.
- Block GA, Raggi P, Bellasi A, *et al.* Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71:438-41.
- Panichi V, Bigazzi R, Paoletti S, *et al.* Impact of calcium, phosphate, PTH abnormalities and management on mortality in hemodialysis: results from the RISCAVID study. *J Nephrol* 2010;23:556-62.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Suppl 3):S1-201.
- National collaborating centre for chronic conditions. Chronic Kidney Disease: National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of physicians (UK), 2008. (NICE Clinical Guidelines, No.73).
- The kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) work group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;113:S1-130.
- Stuetevant JM, Hawley CM, Reiger K, *et al.* Efficacy and side-effect profile of sevelamer hydrochloride used in combination with conventional phosphate binders. *Nephrol* 2004;9:406-13.
- Marangon N, Lindholm B, Stenvinkel P, *et al.* Nonphosphate-binding effects of sevelamer—Are they of clinical relevance? *Semin Dial* 2008;21:385-89.
- Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, *et al.* Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:381-87.
- Dhingra R, Sullivan L, Fox S, *et al.* Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch. Int. Med* 2007;167:879-85.
- Braun J, Odendorf M, Moshage W, *et al.* Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;27:394-401.
- Patel L, Bernard LM, Elder GJ, *et al.* Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:232-44.
- Wang C, Liu X, Zhou Y, *et al.* New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;10(7):e0133938.
- Danese MD, Kim J, Doan QV, *et al.* PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-56.
- Floege J, Kim J, Ireland E, *et al.* Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1948-55.
- Jean G, Lataillade D, Genet L, *et al.* Calcium carbonate, but not sevelamer, is associated with better outcomes in hemodialysis patients: Results from the French ARNOS study. *Hemodial Int.* 2011;15:485-92.
- Liu L, Wang Y, Chen H, *et al.* The effects of non-calcium-based phosphate binders versus calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification and bone remodeling among dialysis patients: a meta-analysis of randomized trials. *Ren Fail* 2014;36:1244-52.
- Locatelli F, Del Vecchio L. Cardiovascular mortality in chronic kidney disease patients: potential mechanisms and possibilities of inhibition by resin-based phosphate binders. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;13:489-99.
- Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, *et al.* Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1489-96.
- Chiu Y-W, Adler SG, Budoff MJ, *et al.* Coronary artery calcification and mortality in diabetic patients with proteinuria. *Kidney Int* 2010;77:1107-14.
- Isakova T, Gutiérrez OM, Chang Y, *et al.* Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol* 2009;20:388-96.
- Lin Y-F, Chen Y-M, Kuan-Yu, *et al.* Benefits of sevelamer on markers of bone turnover in Taiwanese hemodialysis patients. *J Formos Med Assoc* 2010;109:663-72.
- Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, *et al.* Benefits and harms of

- phosphate binders in CKD: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009;54:619-37.
37. Soroka SD, Beard KM, Mendelssohn DC, *et al.* Mineral metabolism management in Canadian peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2011;75:410-5.
38. Ogata H, Koiwa F, Ito H, *et al.* Therapeutic strategies for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2006;10:355-64.
39. Menon V, Kopple JD, Wang X, *et al.* Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study. *Am J Kidney Dis* 2009;53:208-17.