

## Correlación entre el grado de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica y el grado de hiperfosfatemia y producto de solubilidad

Jorge Luis Santiago-Córdova,<sup>1</sup> Leticia Rodríguez-López,<sup>2</sup> Gerardo Sánchez-Hernández<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** la anemia aumenta la morbilidad y mortalidad por complicaciones cardiovasculares (angina, hipertrofia del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca) que, a su vez, pueden favorecer mayor deterioro de la función renal e inicio del síndrome cardiorrenal anémico.

**Objetivos:** medir las concentraciones de hemoglobina, calcio y fósforo en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en tratamiento con eritropoyetina y establecer si existe correlación entre estas variables.

**Material y método:** estudio descriptivo, observacional, transversal y prolectivo en el que se determinó una muestra de 24 pacientes (hombres y mujeres) con enfermedad renal crónica en estadio 5 en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal ambulatoria continua y anemia resistente. Se tomaron muestras para cuantificación de: hemoglobina, fosfato (P04) y calcio (Ca) y se calculó el producto de solubilidad (producto calcio x fósforo). Para correlacionar la variable hemoglobina con las variables calcio y fosfato se utilizó estadística inferencial por medio del coeficiente de correlación de Pearson. También se calculó el coeficiente de determinación. Para calcular la *p* se recurrió a la distribución *t* y se consideró que había significación estadística con valores de 0.05.

**Resultados:** de los pacientes incluidos 12 eran mujeres y 12 hombres, con media de edad de 45.5 años. La correlación entre la variable hemoglobina y el producto de solubilidad resultó negativa, con una *r* de -0.433 (IC 95% -.034 a -.711) y coeficiente de determinación de 18%, con un índice de confianza de 95% con *p* < 0.05. Al correlacionar la variable hemoglobina y fosfato se encontró una correlación negativa de -0.485 (IC 95% -.113 a -.722) y coeficiente de determinación de 23%, con un grado de confianza de 99% con una *p* < 0.05.

**Conclusiones:** existe correlación negativa, estadísticamente significativa, entre la concentración de hemoglobina, la de fosfato y calcio; esto podría indicar que el aumento de fosfato y calcio favorecen la anemia resistente en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en diálisis peritoneal ambulatoria continua.

**Palabras clave:** hiperfosfatemia, producto de solubilidad, anemia, enfermedad renal crónica.

### ABSTRACT

**Background:** Anemia increases morbidity and mortality due to cardiovascular complications (angina, heart failure and left ventricular hypertrophy), which can lead to further deterioration of renal function and to the establishment of an anemic cardiorenal syndrome.

**Objective:** To measure levels of hemoglobin, calcium and phosphorus in patients with chronic kidney disease (CKD) stage 5 who are receiving erythropoietin and to establish whether there is any correlation among these variables.

**Material and methods:** A descriptive, observational, cross-sectional and prolective study was made in which it was determined a sample of 24 patients (men and women) with chronic kidney disease (CKD) stage 5 in replacement therapy of renal function with CAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis) and refractory anemia. Samples were taken for measurement of hemoglobin, phosphate (P04) and calcium (Ca) and solubility product (product calcium x phosphorus) was calculated. To correlate variable hemoglobin with variables calcium and phosphate inferential statistics was used by coefficient of Pearson correlation. It also was calculated determination coefficient. For calculating *p* value distribution *t* was used and values of 0.05 were considered statistically significant.

**Results:** From patients included 12 were female and 12 male, with an age mean of 45.5 years. Correlation between variable hemoglobin and solubility product resulted negative, with an *r* of -0.433 (95% CI -.034 to -.711) and determination coefficient of 18%, with a confident interval of 95% with *p* < 0.05.

**Conclusions:** There is statistically significant negative correlation between the level of Hb and P04 levels and PS, which could indicate that the increase in P04 and Ca favor the refractory anemia in patients with CKD stage 5 in chronic ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

**Key words:** hyperphosphatemia, solubility product, anemia, chronic kidney disease.

**L**a enfermedad renal crónica es la pérdida gradual y progresiva de la capacidad renal de excretar desechos nitrogenados, de concentrar la orina y de mantener la homeostasis del medio interno, causada por una lesión estructural renal irreversible durante mucho tiempo, casi siempre meses o años. La reducción de la función renal por pérdida de masa renal produce hipertrofia compensadora estructural y funcional de las nefronas que quedan funcionales, con hiperfiltración en cada nefrona remanente. Estos mecanismos son una mala adaptación porque predisponen a la esclerosis glomerular por aumento de la carga de los glomérulos poco afectados, lo que conduce a su destrucción final.

Por definición, se considerará enfermedad renal crónica cuando exista disminución de la función renal caracterizada por filtración glomerular menor a 60 mL/min por más de tres meses. El método más utilizado para estimarla es el cálculo de la depuración (cantidad de volumen sérico que queda libre de una sustancia a su paso por el riñón en la unidad de tiempo) de creatinina en orina de 24 horas, porque la creatinina refleja un aproximado del estado de filtración glomerular (sin ser el método más eficaz).

La Organización Mundial de la Salud define a la anemia como una hemoglobina menor de 13 g/dL en hombres y menor de 12 g/dL en mujeres. La Fundación Nacional del Riñón (NKF) define a la anemia como la hemoglobina menor de 13.5 g/dL en hombres y menor de 12 g/dL en mujeres. La anemia normocítica-normocrómica nor-

malmente acompaña a la progresión de la enfermedad renal crónica; existe una correlación estrecha entre la prevalencia de anemia y la severidad de la enfermedad renal crónica.

La anemia de la enfermedad renal crónica puede resultar de múltiples mecanismos (deficiencia de hierro, de folatos, de vitamina B<sub>12</sub>, sangrado gastrointestinal, hiperparatiroidismo severo, inflamación sistémica y disminución de la supervivencia de los eritrocitos); la disminución de la síntesis de eritropoyetina es el más importante.

La anemia de la enfermedad renal crónica aumenta la morbilidad y mortalidad por complicaciones cardiovasculares (angina, hipertrofia del ventrículo izquierdo y empeoramiento de la insuficiencia cardiaca) que pueden conducir al deterioro futuro de la función renal y al establecimiento de un círculo vicioso denominado síndrome cardiorrenal anémico.

El hiperparatiroidismo está favorecido por la hiperfosfatemia, posteriormente por la hipocalcemia y perpetuada por la persistencia de la hiperfosfatemia por acción directa e indirecta en la hormona paratiroidea. El aumento de las concentraciones de hormona paratiroidea se correlaciona con las de fosfato y del producto de solubilidad (producto calcio x fosfato), porque aumenta la reabsorción renal de calcio y disminuye la de fosfato.

En ausencia de la medición de la hormona paratiroidea, el producto de solubilidad y la hiperfosfatemia pudieran ser marcadores indirectos pero adecuados de anemia resistente en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5. Por este motivo deben realizarse estudios que busquen la correlación de las variables hiperfosfatemia y producto de solubilidad con la variable anemia en el paciente renal.

La anemia es un problema importante en el contexto del paciente con enfermedad renal crónica derivado de las comorbilidades que se desprenden de ésta, así como de sus posibles complicaciones; existen casos en los que la anemia es resistente al tratamiento. Por esta situación es fundamental tomar en cuenta otras causas condicionantes de la anemia, además del déficit de eritropoyetina y una de estas causas es el hiperparatiroidismo secundario, que se sabe condiciona fibrosis en la médula ósea, lo que contribuye a la anemia persistente en algunos pacientes con enfermedad renal crónica. El incremento de la concentración de hormona paratiroidea se correlaciona con la concentración de fosfato y del producto de solubilidad.

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

<sup>2</sup> Médico adscrito a Medicina Interna, Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

<sup>3</sup> Médico adscrito a Medicina Interna. Hospital General Xoco, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Correspondencia. Dr. Jorge Luis Santiago Córdova Tizapán, Manzana 218, Lote 14 Ecatepec de Morelos 55120, Estado de México. dr\_santi11@hotmail.es

Recibido: 4 de julio 2013

Aceptado: agosto 2013

Este artículo debe citarse como: Santiago-Córdova JL, Rodríguez-López L, Sánchez-Hernández G. Correlación entre el grado de anemia en pacientes con enfermedad renal crónica y el grado de hiperfosfatemia y producto de solubilidad. *Med Int Mex* 2013;29:479-486.

Las concentraciones de fosfato, calcio y del producto de solubilidad pueden ser un marcador indirecto del grado de anemia resistente en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5. En ausencia de la medición de la hormona paratiroides el producto de solubilidad y la hiperfosfatemia pudieran ser un marcador indirecto, pero adecuado, de una posible anemia resistente en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5.

Entre estas variables pueden realizarse estudios de causalidad (asociación) y diseñarse estudios transversales que no busquen causalidad, sino correlación; es decir, que una de las dos variables se modifica en función de la otra. Al establecer si existe correlación positiva o negativa entre estas variables no se establece la causalidad, porque no es el objetivo de este diseño estadístico. Las ventajas de este estudio son que al detectar que sí existe correlación entre las variables anemia y producto de solubilidad e hiperfosfatemia significa que las bases pueden dar pie a otros estudios con otro diseño estadístico que tuvieran como objetivo evaluar la causalidad.

#### Planteamiento del problema y objetivo

La enfermedad renal crónica es un padecimiento común en nuestra población y la diversidad de sus manifestaciones clínicas es un problema para el tratamiento integral de estos pacientes. Una de las manifestaciones es la anemia que, en ocasiones, suele ser resistente al tratamiento por lo que no se consiguen las metas de concentración de hemoglobina (11 a 12 g/dL). Esto es relevante porque la persistencia de la anemia se asocia, en diversos estudios,<sup>7,10,11</sup> con insuficiencia cardiaca, hipertrrofia del ventrículo izquierdo y eventos de angina, que aunados a las alteraciones cardiovasculares intrínsecas de la enfermedad renal crónica aumentan y potencian el riesgo de cardiopatía isquémica y mortalidad cardiovasculares.

El motivo por el que, en ocasiones, no se obtiene un control óptimo de la anemia es por la misma causa porque el déficit de eritropoyetina no es la única condicionante de esa alteración, resulta frecuente que el hiperparatiroidismo perpetúe esta anemia dificultando su control. Debe tenerse control de las concentraciones de fosfato, calcio, producto de solubilidad y de hormona paratiroides en el contexto de la enfermedad renal crónica y, principalmente, en los casos con anemia de difícil control. No se ha establecido si existe relación (asociación o correlación) entre las variables anemia, hiperfosfatemia y producto de solubi-

lidad, lo que sería de utilidad porque, en caso de anemia resistente en pacientes renales, pudiera establecerse una posible causalidad (hiperparatiroidismo) sólo al medir las concentraciones de calcio y fósforo, lo que es mucho más accesible en nuestros hospitales.

#### MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, transversal y prolectivo de tipo analítico en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal ambulatoria continua y que estaban siendo tratados de la anemia con eritropoyetina. El estudio se efectuó entre agosto de 2011 y diciembre de 2012 en el Hospital General de Ticomán de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, previa firma de consentimiento informado del paciente. A todos los pacientes se les realizó: medición de peso, talla, biometría hemática (hemoglobina), glucosa, urea, creatinina, calcio y fósforo.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica en estadio 5, hospitalizados o de la consulta externa, en tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria continua, tratados con eritropoyetina recombinante humana. Se incluyeron pacientes entre 18 y 65 años de edad, de cualquier género que aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión: pacientes que ingresaron con sangrado de tubo digestivo alto, que estaban tomando medicamentos que condicionaban alteraciones en la concentración de hemoglobina, fósforo o calcio o lo que hubieran recibido transfusión de paquete globular en los tres meses previos.

Criterios de eliminación: pacientes que habiendo sido seleccionados, antes de la toma de la muestra tuvieron sangrado de tubo digestivo, los que no cumplieron con el protocolo de estudio (medición de calcio, fosfato y hemoglobina) y los que no desearon continuar con el protocolo.

Para el análisis estadístico se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de las características demográficas basales y las variables en estudio.

Para evaluar la correlación entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y la correlación lineal. Se obtuvo la "r" y su intervalo de confianza con un nivel de confianza de 95%. Para establecer si la correla-

ción es estadísticamente significativa (para obtener la  $p$ ) se utilizó la dispersión t de Student. Se calculó el coeficiente de determinación. Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 20. Se consideró como estadísticamente significativa una  $p$  menor de 0.05.

### Cálculo del tamaño de la muestra

In = logaritmo natural o neperiano

r = valor del coeficiente de correlación supuesto en la población (r = .6)

Za = 1.96, con NC 95% y ade .05

zs = 0.84, poder del 80% y error B de 20%

N = 25

## RESULTADOS

Se estudiaron 24 pacientes del Hospital General de Ticomán, 16 mujeres (66%) con media de edad de  $45 \pm 15$  años y 8 hombres (34%) con media de edad de  $44 \pm 17$  años.

La media de la concentración de hemoglobina en ambos sexos fue similar (hombres 9.0 g/dL vs mujeres 9.2 g/dL). La variable hemoglobina tuvo una distribución asimétrica en ambos sexos. La media de la concentración de fosfato fue similar en ambos sexos (5.2 en hombres vs 5.3 en

mujeres). La variable fosfato tuvo una distribución normal en las mujeres. Las medias fueron similares en cuanto al producto de solubilidad en ambos sexos con varianzas diferentes (heterocedásticas).

Al correlacionar la variable hemoglobina y producto de solubilidad se encontró una correlación negativa con una  $r$  de -0.433 (95% IC -.034 a -.711) y un coeficiente de determinación de .18, lo que indica que el producto de solubilidad elevado explica en 18% la variabilidad (en este caso disminución) de la hemoglobina. Se calculó un nivel de confianza de 95%, con un error aleatorio o nivel de significación de 5% y se obtuvo una  $p < 0.05$ . Figura 1

Al correlacionar la variable hemoglobina y fosfato se encontró una correlación negativa con una  $r$  de -0.485 (IC 95% -.113 a -.722) y un coeficiente de determinación de .23, lo que indica que la hiperfosfatemia explica en 23% la variabilidad de la hemoglobina. Se calculó un nivel de confianza de 95%, con un error aleatorio o nivel de significación de 5%, y se obtuvo una  $p < 0.05$ . Figura 3

## CONCLUSIONES

Las tres variables estudiadas: hemoglobina, fosfato y producto de solubilidad tuvieron una distribución asimétrica (excepto el fosfato en las mujeres). No se encontraron

**Cuadro 1.** Correlación de Pearson con SPSS

<i>Correlaciones</i>		<i>Hemoglobina</i>	<i>Producto de solubilidad</i>
Hemoglobina	Correlación de Pearson	1	-0.433
	Sigo (bilateral)	.034	.24
Producto de solubilidad	N	24	1
	Correlación de Pearson	-0.433	
	Sigo (bilateral)	.034	
	N	24	24

\*La correlación es significante al nivel 0.05 (bilateral).

**Cuadro 2.** Correlación entre las concentraciones de hemoglobina y la hiperfosfatemia

<i>Correlaciones</i>		<i>Hemoglobina</i>	<i>Hiperfosfatemia</i>
Hemoglobina	Correlación de Pearson	1	-0.485
	Sigo (bilateral)	.016	.24
Hiperfosfatemia	N	24	24
	Correlación de Pearson	-0.485	.
	Sigo (bilateral)	.016	1
	N	24	24

\* La correlación es significante al nivel 0.05 (bilateral).

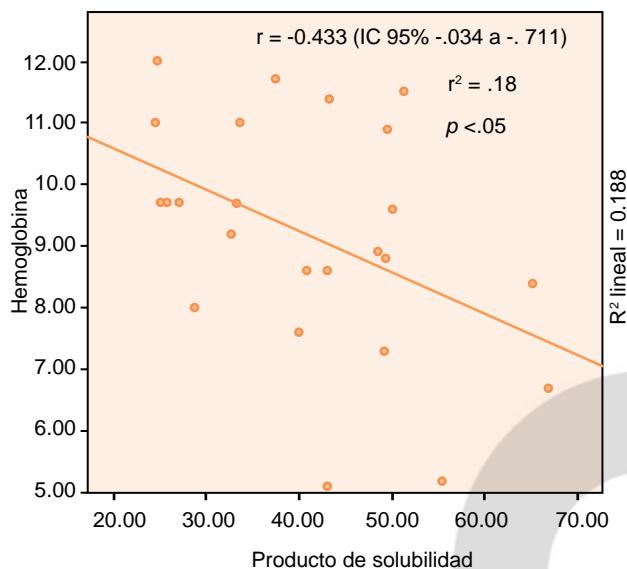


Figura 1. Correlación entre Hb y el producto de solubilidad (diagrama de dispersión)

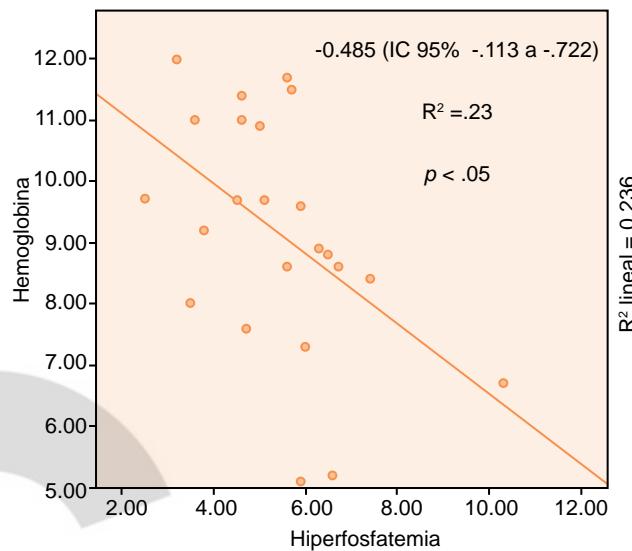


Figura 3. Correlación entre la hemoglobina y la hiperfosfatemia (diagrama de dispersión).

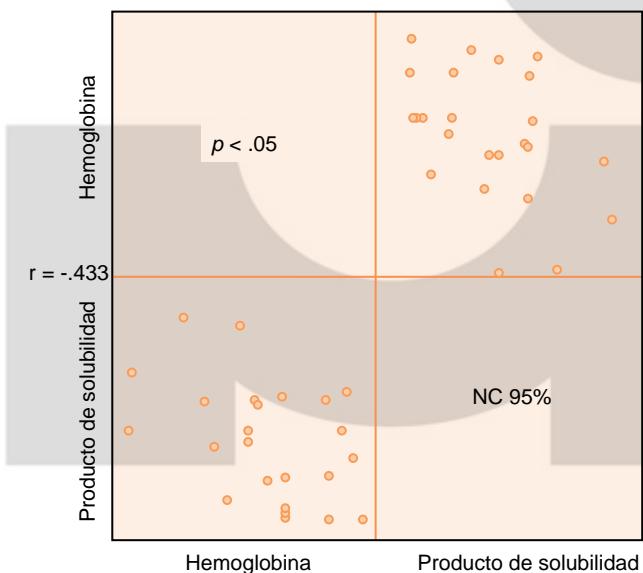


Figura 2. Correlación entre hemoglobina y el producto de solubilidad (diagrama de dispersión).

diferencias en las medias de las variables al comparar entre uno y otro sexo.

Los resultados de este estudio permiten concluir que existe correlación negativa, estadísticamente significativa,  $r = -.433$  (IC 95%  $-.034$  a  $-.711$ ),  $p < .05$ , entre la concentración

de hemoglobina y el producto de solubilidad; es decir, que conforme aumenta la concentración del producto de solubilidad, disminuye la concentración de hemoglobina. Se rechazó la hipótesis nula. Con respecto al coeficiente de determinación se encontró una  $r^2 = .18$ , lo que indica que la elevación del producto de solubilidad, por sí misma, explica en 18% la variabilidad de la hemoglobina en pacientes renales en tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria continua y que están siendo tratados con eritropoyetina. Figura 4

También puede concluirse, de acuerdo con los resultados, que existe correlación negativa estadísticamente significativa,  $r = -.485$  (IC 95%  $-.113$  a  $-.722$ ),  $p < .05$  entre la concentración de hemoglobina y el grado de hiperfosfatemia (P04); es decir que, conforme aumenta la concentración de hiperfosfatemia, disminuye la de hemoglobina (mayor anemia) en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 en tratamiento sustitutivo de esa función con diálisis peritoneal ambulatoria continua y anemia resistente al tratamiento. Figura 5. Se rechazó la hipótesis nula. Con respecto al coeficiente de determinación se obtuvo una  $r^2 = .23$ , lo que sugiere que la elevación del fosfato, por sí misma, explica en 23% la variabilidad de la hemoglobina en pacientes renales en tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria continua y eritropoyetina. Esto sugiere que el aumento de fosfato y calcio podría

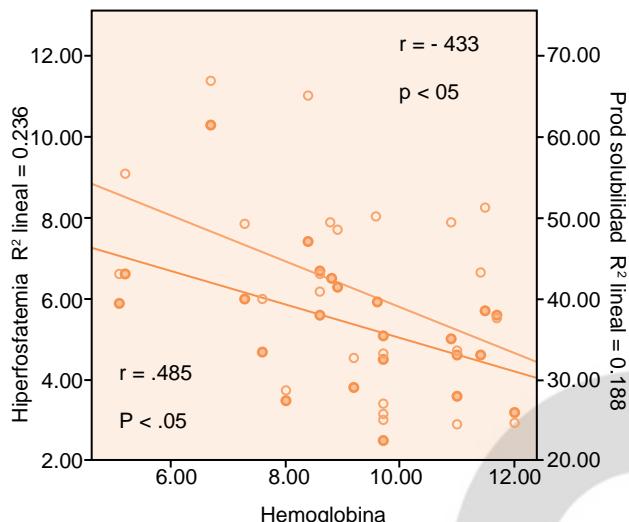


Figura 4. Correlación entre las tres variables en estudio (Hb, fosfato y PS).

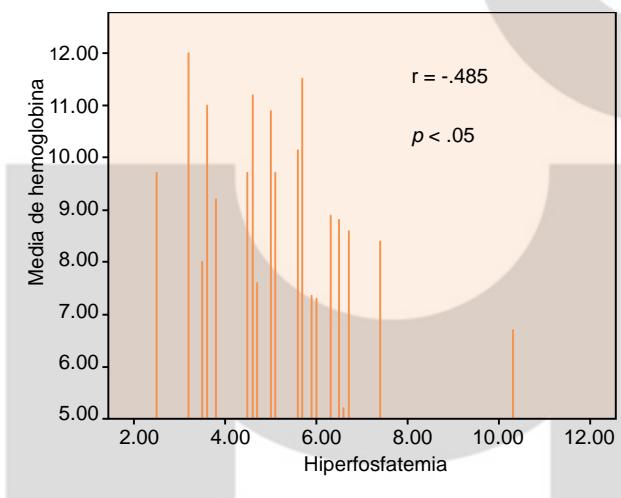


Figura 5. Correlación entre la hemoglobina y la hiperfosfatemia (gráfico de barras).

favorecer, en cierto grado, la anemia resistente en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio E5 en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal ambulatoria continua, a pesar de estar recibiendo eritropoyetina.

## DISCUSIÓN

En nuestra población son altas la prevalencia e incidencia de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica

e, invariablemente, la padecen en el estadio final de la enfermedad, debido a las alteraciones hormonales propias de tal alteración. En este tipo de pacientes la anemia es multifactorial y es el factor de riesgo más importante el déficit en la producción de eritropoyetina por el riñón y puede ser resistente al tratamiento con eritropoyetina, lo que puede estar favorecido y perpetuado por el aumento de la hormona paratiroides. Esta situación obedece al hecho de que el aumento en las concentraciones de hormona paratiroides puede resultar tóxico para gran parte de la economía corporal, la que entre otras situaciones puede condicionar fibrosis en la médula ósea, causando por este medio la persistencia de la anemia.

La hormona paratiroides aumenta la reabsorción renal de calcio y disminuye la de fosfato; sin embargo, conforme aumenta el fosfato y el producto de solubilidad se incrementan las concentraciones de hormona paratiroides. De esta manera puede inferirse que la anemia resistente al tratamiento médico con eritropoyetina pudiera ser secundario a hiperparatiroidismo que, como marcador indirecto, sería la elevación de fosfato y del producto de solubilidad, porque en nuestro medio hospitalario no se cuenta con medición de las concentraciones de hormona paratiroides.

Debido al alto índice de persistencia de la anemia en pacientes renales en tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria continua que reciben eritropoyetina, deben establecerse estrategias para atenuar esta situación.

Nuestra intención fue evaluar la posible existencia de correlación entre la concentración de fosfato y producto de solubilidad con la severidad de la anemia (hemoglobina), para poder utilizarlos como marcadores indirectos del hiperparatiroidismo que estaría favoreciendo la anemia.

De acuerdo con nuestros resultados encontramos una correlación negativa estadísticamente significativa entre el grado de anemia con las concentraciones de fosfato y del producto de solubilidad, que indica que ante la anemia resistente en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria continua, podríamos inferir que se debe a aumento de la hormona paratiroides con la simple elevación del fosfato y del producto de solubilidad, porque se está demostrando que existe correlación estadísticamente significativa. Se encontró que las variables fosfato y producto de solubilidad explican, en cierto porcentaje (23 y 18% respectivamente), el grado de anemia en este tipo de pacientes.

Los pacientes tenían tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis peritoneal ambulatoria continua, y no se incluyó en el estudio a pacientes en hemodiálisis, lo que limita la generalización de las conclusiones. Esta situación nos afecta la validez externa.

Ante la anemia resistente al tratamiento médico (eritropoyetina) deben tratarse de identificar las posibles causas que la condicionan y, luego de descartar otras comorbilidades, debe considerarse la causa hormonal por hiperparatiroidismo para lo que deberá iniciarse el tratamiento empírico de esa enfermedad e, idealmente, el control posterior de hormona paratiroidea. Ésta es la trascendencia e importancia de este estudio porque en nuestros hospitales de la red de la Secretaría de Salud del Gobierno del Distrito Federal contamos con algunos fármacos para incrementar las concentraciones de la hormona paratiroidea, principalmente calcitriol (1,25 dihidroxcolecalciferol), que inhibe la síntesis y liberación de hormona paratiroidea, que incluso se indica en pulsos.

Esto sugiere que el aumento de fosfato y calcio puede llegar a favorecer y perpetuar la persistencia de la anemia resistente en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5, en tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal ambulatoria continua. Estos hallazgos pueden marcar el inicio de una línea de investigación.

Por lo que se refiere a la hiperfosfatemia, existen algunos quelantes del fosfato que pueden utilizarse cuando este mineral está elevado o cuando el producto de solubilidad está por arriba de 50-55; como ejemplo está el carbonato de calcio, carbonato lantano, sevelamer y las sales de aluminio y la decisión de utilizar uno u otro quelante depende de la concentración sérica de calcio, dado que ante concentraciones elevadas de calcio se prefiere no utilizar quelantes del fosfato cálcico y ante un calcio normal o bajo sí se pueden utilizar quelantes de fosfato cálcico (carbonato de calcio).

Con estas medidas farmacológicas puede intentarse disminuir los efectos nocivos de la hormona paratiroidea en la médula ósea e incrementar las concentraciones de hemoglobina y disminuir, a la vez, posibles alteraciones cardiovasculares con disminución de la morbilidad y mortalidad en paciente renales en tratamiento sustitutivo de la función renal.

Luego de concluir que existe correlación entre las concentraciones de hemoglobina con las de fosfato y de

producto de solubilidad, los próximos estudios deberán estar dirigidos a incluir en el análisis las concentraciones de hormona paratiroidea.

Se diseñarán estudios con diferente metodología (cohorte) en donde se evalúe eficazmente la posible causalidad entre el aumento de hormona paratiroidea y la anemia resistente en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5 en tratamiento con diálisis peritoneal ambulatoria continua y que reciben eritropoyetina.

## REFERENCIAS

1. Besarab A. Defining a renal anemia management period. *Am J Kidney Dis* 2000;36:S13-23.
2. Levin A, Singer J, et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-354.
3. Muzzarelli S, Pfisterer M. Anemia as independent predictor of major events in elderly patients with chronic angina. *Am Heart J* 2006;152:991-996.
4. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007;298:2038-2047.
5. Levin A. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006;47:S11-15
6. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-2100.
7. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-1510.
8. Dowling TC. Prevalence, etiology, and consequences of anemia and clinical and economic benefits of anemia correction in patients with chronic kidney disease: an overview. *Am J Health Syst Pharm* 2007;64:S3-7.
9. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S14-S19
10. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-617.
11. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-2138.
12. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor- 1 ,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihy-

- droxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med* 2002; 139:279-284.
- 13. Finch JL, Brown AJ, Slatopolsky E. Differential effects of 1,25-dihydroxy- vitamin D3 and 19-nor-1 ,25-dihydroxy- vitamin D2 on calcium and phosphorus resorption in bone. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:980-985.
  - 14. Brandi L, Egfjord M, Olgaard K. Pharmacokinetics of 1,25(OH)(2)D(3) and 1alpha(OH)D(3) in normal and uremic men. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:829-842.
  - 15. Nielsen PK. A direct inhibitory effect of 1a-hydroxyvitamin D3 on PTH secretion from bovine parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:578A.
  - 16. The Danish Society of Nephrology Danish National Registry Annual Report 2007 [<http://www.nephrology.dk>].
  - 17. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_bone/index.htm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm). Accessed September 16, 2009.
  - 18. Rodriguez A, Martin A, Alvarez-Lara MA, Rodriguez M, Aljama P. Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46:68-77.
  - 19. Tentori F, Blayney M, Albert J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52:519-530.
  - 20. Goodman WG. The consequences of uncontrolled secondary hyperparathyroidism and its treatment in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2004;17:209-216.

