

## **PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA**

**Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 14 de outubro de 2021**

### **Revertendo a doença renal crônica com niacina e bicarbonato de sódio Resenha e comentários de Stephen McConnell e W. Todd Penberthy**

OMNS (14 de outubro de 2021) Esta história começou com uma descoberta inicial, motivada pela necessidade. Isso levaria alguns anos mais tarde à reversão documentada reproduzível da doença renal crônica (DRC) estágios 1 ou 2. O sucesso foi alcançado usando 3 a 5 centavos / dia de 100-500 mg de niacina TID [três vezes ao dia] junto com 1,0-1,8 gramas de bicarbonato de sódio (bicarbonato de sódio, 600mg no almoço e 1,2g antes de dormir) com ou sem <2g / dia de cálcio elementar, como carbonato de cálcio.

Excelentes resultados do uso de niacina para tratar a DRC já foram documentados em mais de 25 estudos de caso. Essa abordagem é bem apoiada por pesquisas básicas e clínicas contínuas, incluindo dezenas de ensaios clínicos que fornecem evidências substanciais para o uso de niacina e bicarbonato de sódio. Essas abordagens atendem diretamente às necessidades do paciente típico com DRC. Infelizmente, essa abordagem raramente é implementada no ambiente clínico.

A DRC geralmente progride com a idade, pois é observada em 68% dos americanos ≥ 60 anos de idade. [\[1\]](#) Pacientes com DRC geralmente apresentam perda progressiva da função renal, levando a um risco crescente de doença renal em estágio terminal (ESRD). CKD é a 9ª causa de morte nos Estados Unidos. [\[2\]](#) Felizmente, existem várias abordagens simples, incluindo a adição de doses modestas de niacina (liberação imediata ou IR-niacina) que podem reverter a DRC em muitos pacientes, conforme descrito aqui.

Aproximadamente 786.000 pessoas por ano nos EUA progridem para ESRD (estágio 5 da DRC), que geralmente é considerada uma condição irreversível. A maioria deles se torna completamente dependente de viagens regulares para a diálise. A estimativa dos estágios da DRC é baseada nas taxas de filtração glomerular (TFG) começando com ≤ 60mL / 1,7m<sup>2</sup> para 3mos como definitivo do diagnóstico inicial de DRC. Infelizmente, uma TFG derivada da creatinina (crGFR) é tão confiável quanto a medida da creatinina sérica. O uso desse teste baseado em creatinina tem uma "área cega" nos estágios iniciais e frequentemente leva a uma subestimação do verdadeiro risco.

#### **Estágios de CKD**

1. Danos renais leves, eGFR 90 ou superior
2. Perda leve da função renal, eGFR 60-89
3. Perda moderada da função renal
  - a. eGFR 45-59
  - b. eGFR 30-44
4. Perda severa da função renal, eGFR 15-29
5. Insuficiência renal ou quase falha, eGFR inferior a 15

## Niacina para CKD

A suplementação com niacina em baixas doses diárias reverte de forma confiável uma grande quantidade de perda funcional. Este tratamento simples é eficaz e extremamente importante. As taxas de mortalidade com DRC são impressionantes, já que a taxa de sobrevivência em 5 anos para pacientes em diálise de longo prazo é de 35% em comparação com 25% naqueles com diabetes [DM2] nos EUA. [3]

Rotineiramente, as primeiras abordagens de tratamento utilizadas para pacientes com DRC, nos estágios posteriores, geralmente visam o controle da disglucemia e redução da hiperfosfatemia de acordo com as diretrizes do KDIGO. [4] Felizmente, há uma abundância cada vez maior de dados que revelem que simples niacina tratamento é um tratamento profundamente eficaz para reduzir a hiperfosfatemia - e isso é apenas o começo. Na pesquisa básica, as evidências a favor da niacina para a DRC têm se acumulado continuamente. A pesquisa clínica prova que as vias estimuladas pela niacina envolvendo aumento da síntese de NAD, inibição de PCSK9, efeitos do transportador de sódio, ativação de PPAR gama e mais, são excepcionalmente bem adequadas para tratar DRC, multimorbidade e, em última instância, mortalidade por todas as causas. [5-41]

O impacto clínico e financeiro da DRC quando ela progride para doença renal em estágio terminal (dependência de diálise; ESRD) é profundo. Clinicamente, a progressão da DRC leva rapidamente à diálise vitalícia com doença cardiovascular com risco de vida comórbida. Financeiramente, o custo direto da DRC é maior do que o câncer e AVC com diálise ESRD custando 30,9 bilhões por ano 2013 ou aproximadamente 7,1% dos custos totais do Medicare. [42] O Medicare gasta aproximadamente \$ 250.000 / ano para cada paciente com DRC, *antes* da transição para ESRD e diálise. Os custos anuais por paciente em diálise podem variar de \$ 720k a \$ 2,2 milhões por ano. [43] Esses problemas e seus custos associados podem ser reduzidos com o uso de 5 centavos de niacina por dia.

Originalmente, I (SM) foi formalmente treinado para operar uma máquina coração-pulmão, manter suporte de vida completo e anestesia, na sala de cirurgia monitorando pacientes submetidos à cirurgia de coração aberto. Muito mais tarde, fiz a transição para trabalhar como cientista de campo, MSL (Medical Science Liaison) na indústria de diagnósticos laboratoriais avançados. Meu foco clínico principal desde aquela época tem sido principalmente a lipidologia. Por causa da minha educação / treinamento inicial, abordando doenças cardiovasculares, agora foco na prevenção: lipidologia. Este treinamento deu-me uma apreciação do ácido nicotínico (niacina, vitamina B3).

Eu já observei pessoalmente mais de 25 casos documentados de indivíduos tendo sua progressão de DRC não apenas interrompida, mas revertida com a adição de 3 a 5 centavos de niacina, por dia (com 1,8-2,4g / dia de bicarbonato de sódio com / sem 250 -500mg / dia de carbonato de cálcio).

## Uma história de família

Enquanto eu (SM) estava aprendendo lipidologia no período entre 2002-2007, meu pai de repente foi ao pronto-socorro em um domingo à noite e minha mãe me ligou histericamente, "Levei seu pai ao pronto-socorro e agora eles estão agendando sua colocação de stents. " Eu estava preocupado, como qualquer filho ficaria, mas também como cientista, porque senti que poderia ter 'falhado com ele' de alguma forma: Se ao menos eu já tivesse aprendido, eu o tivesse aprendido mais cedo.

Meu pai tinha 81 anos na época e já estava pulando corda havia 30 minutos, duas vezes ao dia. Seu corpo tinha uma aparência enganosamente saudável e seus triglicéridos estavam baixos, mas quando juntamos tudo, ele era "Padrão B" - resistente à insulina. Ele sempre foi um veterano 'enfadonho', teimoso e estóico da Segunda Guerra Mundial. Ele era muito introvertido e normalmente tinha uma gama limitada de emoções: raiva, riso e silêncio. Mais tarde, eu descobriria que ele tinha Asperger.

Quando recebi os dados laboratoriais avançados, eles mostraram que ele tinha HDL2 baixo e ApoB alta. Isso é muito mais específico e confere um risco muito maior em comparação com um LDL-C elevado. Mais importante ainda, isso revelou que ele era resistente à insulina, também conhecido como pré-diabético. Na época, eu realmente não entendia isso totalmente. Mesmo hoje, a maioria dos médicos realmente não o faz, devido à dependência contínua do uso apenas de testes para FBG e HbA1c. No final das contas, meu pai sobreviveu a isso e continuamos a instituir um tratamento médico agressivo: uma dura lição aprendida.

Meu pai e minha mãe viajavam juntos para todos os lugares. Eles viajavam, sazonalmente para a Flórida a cada inverno, para escapar do clima frio no noroeste da Pensilvânia. No dia de Ano Novo, cerca de 6 meses após seu procedimento de IM e colocação de stent, recebi um telefonema de minha mãe, "Seu pai está no hospital! Eles vão ter que fazer uma cirurgia de coração aberto!"

Eles precisavam fazer uma anuloplastia aórtica (plastia valvar aórtica), além de uma quántupla revascularização do miocárdio (5 pontes de safena). Pensei comigo mesmo: "isso está ficando cada vez pior". Tendo tido experiência pessoal anterior de trabalho com cirurgias torácicas durante operações de coração aberto, eu não queria que o procedimento começasse até que meu irmão e eu pudéssemos estar presentes. Felizmente, o jovem cirurgião torácico e as técnicas planejadas foram excelentes.

Mais tarde, na primavera, eles voltaram para casa em Erie, Pensilvânia, para a visita de acompanhamento. O Dr. Dave (o médico que me pediu para montar minha primeira clínica de lipídios) disse: "Ei, tenho más notícias para você. Seu pai tem insuficiência renal." Eu disse: "Meu Deus, ele está com insuficiência renal, em que estágio ele está?" Ele não sabia. Isso foi uma bandeira. A maioria dos médicos não sabe em que estágio estão seus pacientes com DRC porque o laboratório não faz cálculos e a medida da creatinina não é confiável ou precisa. A medida da creatinina tem muito pouca precisão até depois que a DRC atingiu o estágio 3B e além. [\[44,45\]](#) Portanto, muitos desses pacientes ao longo do continuum da doença CKD, em cada estágio progressivo, parecem ter menos risco em comparação com o risco 'verdadeiro' que

está presente. É melhor testar uma amostra de urina e ver quanta proteína foi recuperada e executar um Cistatina-C e um crGFR para calcular um valor mais preciso. Naquela época, eu só sabia que ele estava falhando, mas quando fiz o cálculo do crGFR, pude ver que ele estava bem na última parte, do estágio 4 de CKD.

Recentemente, eu estava elaborando um novo algoritmo de tratamento com substancial apoio da literatura, dados, sobre DRC. Tive a sorte de ter sido orientado pelo Dr. William F. Finn. [46]. Mesmo que um paciente ainda não tenha sido programado para diálise, ele explicou, e especialmente se ele estiver em diálise, você deve **baixar o fósforo sérico**. O excesso de fósforo é tóxico para os rins, bem como para praticamente todos os sistemas orgânicos e todo o corpo. [47,48] O fósforo é o iniciador primário da calcificação vascular, entre várias outras patologias. Se os rins começam a perder uma certa fração de sua função normal, o corpo não consegue mais limpar o fósforo com eficiência. Quando os níveis séricos de fósforo atingem níveis anormais, você começa a saturar os tecidos. Então, o fósforo se liga ao cálcio e é o fósforo, não o cálcio, que inicia a patologia que leva às pedras de fosfato de cálcio.

#### **A niacina ajuda a baixar o fósforo.**

Mesmo depois de reduzir o fosfato sérico, você ainda o tem nos tecidos. O único biomarcador disponível em um ambiente clínico, Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23), reflete a patologia por trás da exposição de longo prazo a fósforo elevado. O FGF-23 pode ser diminuído simplesmente pela administração de niacina. [14] No entanto, o transportador de fósforo de sódio funciona por meio de um mecanismo de feedback para fazer mais receptores para compensar.

Portanto, o carbonato de cálcio (de um comprimido antiácido) é comumente usado primeiro para ligar o fósforo intestinal prontamente disponível. Esta é uma das abordagens quelantes de fósforo mais baratas e eficazes. O carbonato de cálcio não deve ser usado acima de 2g / dia de cálcio elementar, que é 40% da maioria das formulações: Total 5g / dia como carbonato de cálcio. Isso deve ser administrado na hora das refeições. A ideia é 'tratar a refeição', pois geralmente há muito pouco fósforo disponível para aglutinar, fora da hora das refeições. Quando o rim está em 'falência', após as refeições, o excesso de fósforo permanece obscuro e leva à deposição nos tecidos: folhetos valvares; na barreira endotelial; espaço subendotelial arterial (calcificação medial de Mönckeberg: arteriosclerose). [49] Quando o bicarbonato de sódio (bicarbonato de sódio) é administrado, com base no estudo de referência, [50,51] a transição dos estágios 3 e 4 para o estágio 5 / ESRD / diálise, pode ser reduzida em ~ 80%, com apenas 1,8 gramas bicarbonato de sódio, sozinho. A dosagem BID na hora das refeições (1X 600mg no almoço e 2X 600mg no jantar todos os dias, ou seja, 1,8g no total por dia), otimiza a terapia.

Nesse estudo, a fração de pessoas que foi para a diálise ao final de dois anos foi de aproximadamente 35% com placebo, mas a fração que foi para a diálise com a modesta dose de bicarbonato de sódio foi reduzida em cerca de > 80%. [50] No entanto, as preocupações sobre a ingestão de sódio são frequentemente expressas. A literatura é bastante clara sobre isso. O sal de cloreto de sódio é o problema, não o sal de bicarbonato de sódio. Este é um ponto chave. Só precisamos fazer um trabalho melhor para identificá-los desde o início. Não presuma que o paciente está no estágio

1 ou 2 se a creatinina indicou isso. Precisamos de biomarcadores melhores e mais confiáveis (EXEMPLO: Cistatina-C) e devemos insistir que as seguradoras os reembolsem.

Essa abordagem funcionou incrivelmente bem para meu pai, porque ele reverteu seu CKD, em mais de dois estágios! Eu calculei incrementalmente com base em onde ele estava em cada estágio. Ele estava se aproximando do estágio final da doença renal (estágio 5) e ele voltou ao estágio 2, o que foi um milagre virtual na época! Nunca tinha ouvido ou visto nada semelhante.

A niacina me interessou quando encontrei uma empresa que estava trabalhando em um novo quelante de fósforo. Eu já tinha visto alguma literatura sobre um estudo de niacina de liberação prolongada (ER-niacina) mostrando um efeito de redução de fósforo e IR-niacina tendo um efeito antiproteinúrico. A niacina foi tão eficaz que aumentou a taxa de filtração glomerular o suficiente para reverter o estado basal em um estágio completo, mesmo em doses muito baixas. Essa parecia ser a explicação plausível para esse resultado líquido.

A niacina (assim como a niacinamida / nicotinamida no flush) inibe o transportador de fosfato de sódio. Existem pelo menos vinte publicações revisadas por pares que demonstram isso. [\[5-41](#) , [52-59\]](#) O que foi descoberto foi, se você deseja controlar o fósforo, a niacina é um dos métodos mais eficazes e sua eficácia não é afetada pelo horário em relação às refeições. Apenas 100 mg de niacina reduzem efetivamente o fósforo sérico.

Alguns estudos referem-se a este efeito mediado pela niacina como "correção de fósforo". Os benefícios adicionais da niacina para DRC incluem também o antiproteinúrico. Se você comparar um teste de sangue com o teste de urina, então a urina é provavelmente um indicador muito mais confiável, porque quando a membrana basal é danificada, a filtração é prejudicada de tal forma que a membrana basal entre os processos de podócitos não conserva mais as proteínas plasmáticas e a quantidade perdido, 'vazado' está presente na urina. O aparecimento de albumina (proteína) na urina é um 'sinalizador' da perda de proteína sérica devido ao comprometimento da função renal. Frequentemente, este é um dos primeiros marcadores. Os biomarcadores sanguíneos têm algumas variáveis que podem resultar na classificação incorreta dos estágios da DRC. O vazamento de proteína dos rins é uma correlação direta com o dano ao podócito / membrana basal. Esta é a medida padrão-ouro da função endotelial. Eu sempre gosto de usar pelo menos um marcador sanguíneo (idealmente Cistatina C) além do teste de urina, para facilitar a extrapolação, "localizar" o verdadeiro estágio na linha de base e onde eles estão no acompanhamento.

Eu acredito que a niacina é provavelmente uma das melhores opções de tratamento para uma variedade de doenças / patologias crônicas. A DRC é um estado de doença complexo. Em seu 'cerne', é uma doença vascular, mas **se** você "apertar todos os botões certos", é claramente possível 'conduzir' a DRC para trás.

Com a DRC em estágio 5, também conhecida como doença renal em estágio terminal (ESRD), a escassez de órgãos de doadores é o principal desafio. A realidade geralmente é que a diálise será necessária para o resto da vida do paciente. Esse é um motivador poderoso para o paciente considerar a niacina.

No final das contas, a DRC do meu pai, revertida do estágio 4 para o estágio 2. Quando a soma de todos os dados, conectando os pontos com todos os biomarcadores, ele estava perto de uma doença renal em estágio final, pois estava programado para ter um primeiro encontro com um nefrologista. Portanto, ele provavelmente estava indo para a diálise, mais cedo ou mais tarde.

### **O estado atual do tratamento da DRC e a importância de abordar a multimorbidade**

Em relação à prevenção, muitos médicos optam por não acreditar que haja alguma forma de prevenir ou reverter a DRC. Infelizmente, a maioria dos pacientes acaba em diálise, ou pelo menos sua DRC continua a piorar.

Muitas vezes, um trabalho menos do que adequado de identificar corretamente o pré-diabetes é implementado, no início do estado de doença CKD. É de vital importância ter um método de medição do nível de glicose pós-prandial (PPG) em 1h e 2h pós-desafio de glicose (OGTT). Atualmente, esse é o teste padrão ouro para avaliação do pré-diabetes. Existem biomarcadores sanguíneos que possuem um nível MUITO alto de precisão na determinação do PPG de 1 hora: 1,5-AG & AHB ( *Alfa-Hidroxitirato* ).

Medidas de insulina em jejum, glicose em jejum e HbA1c podem ignorar um número inaceitavelmente grande de pré-diabéticos. O teste OGTT irá capturar de forma confiável um diagnóstico de pré-diabetes. O HOMA-IR (HOMA-IR; avaliação do modelo de homeostase como um índice de resistência à insulina) é um método eficaz para calcular e avaliar a resistência à insulina usando biomarcadores de laboratório de referência convencionais: níveis de insulina, níveis de glicose em jejum e A1C [60,61] . Se você tiver esses 3, poderá calcular o HOMA-IR. Isso permite uma documentação precisa e válida o gasto modesto para fazer os testes adequados.

Até 70% dos adultos com mais de 30 anos não têm glicose pós-prandial normal (PPG). É tão ruim assim! Eles dizem que é apenas 30% ou 40%, mas isso provavelmente se baseia em estatísticas ruins. Na verdade, a cada ano nas últimas décadas, a porcentagem de indivíduos com mais de 30 anos com obesidade tem aumentado. A antiquada classificação de Frederickson baseava-se nos parâmetros de colesterol / triglicérides, mas atualmente estamos na 'idade das partículas' da avaliação clínica da lipídemia. Como a classificação de Frederickson para subtipos de distúrbios lipídicos (que foi amplamente baseada em medições de colesterol), os métodos atuais para avaliar a presença e gravidade da resistência à insulina, também conhecida como pré-diabetes, são essencialmente obsoletos.

Outro aspecto a considerar são as múltiplas comorbidades. A medicina moderna atualmente geralmente adota a abordagem de tratar uma condição de cada vez, mas quase sempre há vários sintomas da doença presentes que estão fortemente

associados e qualquer coisa que possa resolver isso resultará nas terapias mais eficazes, idealmente antes do fulminante doença.

A Academia de Ciências Médicas declarou em 2018 que a multimorbidade é a prioridade número um na pesquisa em saúde. [62] As estimativas para a cura do câncer revelam que isso só aumentaria a expectativa de vida em meros 3 anos, em média, porque as comorbidades associadas não foram abordadas. [63] A niacina, no entanto, aborda tantos denominadores comuns para doenças díspares que o impacto do tratamento com niacina para DRC / ESRD provavelmente beneficiará muito mais indicações, especialmente a principal causa de morte, a doença cardiovascular.

No final do dia, é o efeito sobre todas as causas de mortalidade que mais importa para qualquer tratamento. Após o término do estudo Coronary Drug Project-CDP, foi determinado que a mortalidade por todas as causas foi reduzida em 11%, 9 anos após a interrupção do tratamento com niacina (dose média de 2,4 g / dia). [64] Isso pode ser um feito sem paralelo na medicina clínica comprovada. Em contraste, os dados de mortalidade por todas as causas de estatinas produziram resultados mistos.

### **Conclusão**

Em mais de 25 casos individuais documentados de estágios 2 a 4 de DRC, após o início de uma terapia de combinação de suplementos com base na TFG, incluindo 500 mg TID IR-Niacina, durante um período de 3 meses, foi possível melhorar sua doença em pelo menos um estágio.

Na pesquisa básica e clínica, as evidências a favor da niacina para a DRC são fortes. A pesquisa clínica prova que a niacina é excepcionalmente adequada para o tratamento e prevenção da DRC, multimorbidade e, em última instância, mortalidade por todas as causas.

*Sampathkumar explicou melhor a situação atual do tratamento da DRC com niacina, "É improvável que estudos em larga escala conduzidos pela indústria farmacêutica sejam realizados devido ao baixo custo da niacina. David está enfrentando o formidável Golias de jogadores que promovem dispendiosos aglutinantes de fósforo que não contêm cálcio. É hora de organismos internacionais como o Kidney Disease, Improving Global Outcomes (KDIGO) aceitarem a utilidade da niacina como um agente de baixo custo, eficaz e com baixa carga de comprimidos para a redução de fósforo na DRC com múltiplos benefícios pleotrópicos. "* [29]

### **Doses recomendadas para tratar a doença renal crônica**

Baixa dose de niacina de liberação imediata, 100mg - 500 mg, 1 a 3x / dia. A niacina ou niacinamida no flush terá eficácia igual na redução dos níveis de fósforo, mas benefícios cardiovasculares insignificantes em comparação com a niacina padrão.

Bicarbonato de sódio (bicarbonato de sódio) 1,8g / d (1/3 no almoço e 2/3 no jantar).

Comprimidos de antiácido de carbonato de cálcio (400-1000mg de cálcio elementar ou comprimidos de antiácido de 2-4gms) com alimentos para ligar o fósforo nos alimentos.

Suplementação de tireoide de baixa dosagem | (25-50µg de T4 / Levotiroxina ou 1/2 grão de tireoide dessecada).

Folato de metila (0,8mg a 2 mg de L-MetilFolato).

### **Monitoramento adicional recomendado**

Um painel completo de parâmetros metabólicos [linha de base e 90 dias f / u] também pode determinar benefícios 'colaterais', especialmente relacionados à saúde cardiovascular:

Apo-B diminui

Apo-A1 aumenta (estudo INTERHEART)

Lp (a) diminui a massa

Lp-PLA2 diminui

MPO / mieloperoxidase | diminui

Parâmetros hepáticos AST / ALT / GGT melhorados

Sintoma / Sinais-Sintomas: TIA; Angina Crônica; Claudicação; Dispnéia ao esforço.

***As opiniões dos autores, que não são médicos, são apresentadas aqui para fins educacionais. Todos os leitores são lembrados de trabalhar com seus próprios profissionais de saúde antes de iniciar esta ou qualquer abordagem baseada em nutrição.***

*(Stephen D. McConnell é lipidemiologista e pesquisador com MSc em Fisiopatologia Cardiovascular e Renal. W. Todd Penberthy, PhD, é especialista em escrever sobre farmacoterapêutica direcionada, CME e textos biomédicos.)*

### **Referências**

1. Estatísticas de doenças renais para os Estados Unidos. NIDDK. Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/kidney-disease>

2. Centro Nacional de Estatísticas de Saúde (2021) Mortes e Mortalidade. FastStats. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/deaths.htm> .



3. US Renal Data System. (2018) Capítulo 1: Incidência, prevalência, características do paciente e modalidades de tratamento. 2: 291-331. [https://www.usrds.org/media/1736/v2\\_c01\\_increv\\_18\\_usrds.pdf](https://www.usrds.org/media/1736/v2_c01_increv_18_usrds.pdf)
4. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. (2018) Diagnóstico, Avaliação, Prevenção e Tratamento da Doença Renal Crônica - Desordem Mineral e Óssea: Sinopse da Doença Renal: Melhoria dos Resultados Globais de 2017 Atualização das Diretrizes de Prática Clínica. Ann Intern Med 168: 422-430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459980>
5. Eto N, Miyata Y, Ohno H, Yamashita T. (2005) A nicotinamida impede o desenvolvimento de hiperfosfatemia pela supressão do transportador de fosfato dependente de sódio intestinal em ratos com insuficiência renal induzida por adenina. Nephrology Dialysis Transplantation 20: 1378-1384. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15870221>
6. Katai K, Tanaka H, Tatsumi S, et al. (1999) A nicotinamida inibe a atividade de co-transporte de fosfato dependente de sódio no intestino delgado de rato. 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 Tratar Hyperphosphatemia in Dilysis Patients. Semin Disque 21: 203-205. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18363600>
9. Park CW. (2013) Niacina em pacientes com doença renal crônica: é eficaz e segura? 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) Efeitos da niacina em baixas doses sobre a dislipidemia e o fósforo sérico em pacientes com doença renal crônica. 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) Um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo de niacinamida para redução de fósforo em pacientes em hemodiálise. Clin J Am Soc Nephrol. 3: 1131-1138. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18385391>

13. Charnow JA (2014) A niacina pode retardar a progressão da doença renal crônica (DRC). 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- progressão da doença-ckd>.
14. Rao M, Steffes M, Bostom A, Ix JH. (2014) Efeito da niacina na concentração de FGF23 na doença renal crônica. Am J Nephrol 39, 484-490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854458>
15. Ginsberg C, Ix JH. (2016) Nicotinamida e homeostase de fosfato na doença renal crônica: 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 Your Use for Hyperphosphatemia in Dialysis Patients. Farmacoterapia. 33: 683-690. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23526664>
18. Khalid SA, Inayat F, Tahir MK, et al. (2019) Ácido nicotínico como agente redutor de fosfato em pacientes com doença renal em estágio terminal em hemodiálise de manutenção: um estudo prospectivo de centro único. Cureus 11: e4566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31281749>
19. Shimoda K., Akiba T., Matsushima T., et al. (1998) [Niceritrol diminui os níveis de fosfato sérico em pacientes em hemodiálise crônica]. Nihon Jinzo Gakkai Shi 40: 1-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9513376>
20. Zeman M, Vecka M, Perlík F, et al. (2016) Efeitos pleiotrópicos da niacina: possibilidades atuais para seu uso clínico. Acta Pharm, 66: 449-469. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27749252>
21. Zhang Y, Ma T, Zhang, P. (2018) Eficácia e segurança da nicotinamida no metabolismo do fósforo em pacientes em hemodiálise: uma revisão sistemática e meta-análise. Medicine, 97: e12731. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30313075>
22. Vasantha J, Soundararajan P, Vanitharani N, et al. (2011) Segurança e eficácia da nicotinamida no manejo da hiperfosfatemia em pacientes em hemodiálise. Indian J Nephrol. 21: 245-249. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22022084>
23. Lenglet A, Liabeuf S, El Esper N., et al. (2017) Eficácia e segurança da nicotinamida em pacientes em hemodiálise: o estudo NICOREN. Transplante de dial de nefrol. 32: 870-879. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27190329>

24. Liu XY, Yao JR, Xu R, et al. (2020) Investigação da nicotinamida como mais do que um fármaco antifósforo em pacientes crônicos em hemodiálise: um ensaio clínico de centro único, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. *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) Eficácia e segurança da nicotinamida no tratamento da hiperfosfatemia em pacientes pediátricos em hemodiálise regular. *Pediatr Nephrol.* 31: 289-296. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26420678>
26. Ketteler M, Wiecek A, Rosenkranz AR, et al. (2021) Eficácia e segurança de uma nova formulação de liberação modificada de nicotinamida no tratamento de hiperfosfatemia refratária em pacientes que recebem hemodiálise - um ensaio clínico randomizado. *Kidney Int Rep.* 6: 594-604. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732974>
27. Raines NH, Ganatra S, Nissaisorakarn P, et al. (2021) A niacinamida pode estar associada a resultados melhorados na lesão renal aguda relacionada ao COVID-19: um estudo observacional. *Am Soc of Nephrol. Kidney360.* <https://kidney360.asnjournals.org/content/2/1/33> .
28. Takahashi Y, Tanaka A, Nakamura T, et al. (2004) A nicotinamida suprime a hiperfosfatemia em pacientes em hemodiálise. *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) Niacina para controle de fosfato: Um caso de David contra Golias. *Indian J Nephrol.* 26: 237-238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27510758>
30. Sampathkumar K, Selvam M, Sooraj YS, et al. (2006) Ácido nicotínico de liberação estendida - um novo agente oral para o controle de fosfato. *Int Urol Nephrol* 38: 171-174. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16502077>
31. Edalat-Nejad M, Zamani F, Talaie A. (2012) O efeito da niacina nos níveis de fósforo no soro em pacientes em diálise. *Indian J Nephrol* 22: 174-178. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23087550>
32. Shin S, Lee S. (2014) Niacina como um candidato a reposicionamento de drogas para gerenciamento de hiperfosfatemia em pacientes em diálise. *Ther Clin Risk Manag.* 10: 875-883. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25342908>
33. Zahed NS, Zamanifar N, Nikbakht H. (2016) Effect of baixas doses de ácido nicotínico em hiperfosfatemia em pacientes com doença renal em estágio terminal. *Indian J Nephrol* 26: 239-243. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27512294>
34. Ralto KM, Rhee EP, Parikh SM. (2020) homeostase NAD + na saúde e doença renal. *Nat Rev Nephrol.* 16: 99-111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31673160>

35. Palmer BF, Alpern RJ. (2003) Tratar a dislipidemia para retardar a progressão da insuficiência renal crônica. 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) A niacina melhora o estresse oxidativo, inflamação, proteinúria e hipertensão em ratos com insuficiência renal crônica. American Journal of Physiology-Renal Physiology 297: F106-F113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19420110>
37. Owada A, Suda S, Hata T. (2003) Efeito antiproteinúrico de niceritol, um derivado do ácido nicotínico, na doença renal crônica com hiperlipidemia: um ensaio randomizado. Am J Med 114: 347-353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12714122>
38. Burge NJ. (2017) Associação de Niacina no Controle de Fosfato em Pacientes com Doença Renal Crônica em Estágio Avançado em uma População de VA. <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) A suplementação de nicotinamida atenua a fibrose intersticial renal por meio do aumento da atividade das sirtuínas. Kidney Dis (Basel) 7: 186-199. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34179114>
40. Müller D, Mehling H, Otto B, et al. (2007) A niacina reduz o fosfato sérico e aumenta o colesterol HDL em pacientes em diálise. 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) A doença renal crônica não dependente de diálise está associada a altos gastos totais e diretos com saúde. BMC Nephrol 18: 3. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28056852>
43. Golestaneh L, Alvarez PJ, Reaven NL, et al. (2017) Os custos de todas as causas aumentam exponencialmente com o aumento do estágio da doença renal crônica. Am J Manag Care 23: S163-S172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978205>
44. Dharnidharka, VR, Kwon, C. & Stevens, G. (2002) A cistatina C sérica é superior à creatinina sérica como um marcador da função renal: uma meta-análise. Am J Kidney Dis. 40: 221-226. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12148093>
45. Grubb A. (2017) A cistatina C é indispensável para a avaliação da doença renal. EJIFCC 28: 268-276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333146>
46. Finn WF (1961-2011) PubMed, consulte: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=finn+wf>

47. Shang D, Xie Q, Ge X, et al. (2015) Hiperfosfatemia como fator de risco independente para progressão da calcificação da artéria coronária em pacientes em diálise peritoneal. 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 Disque 28: 564-577. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26303319>
49. Arteriosclerose de Monckeberg. Wikipedia (2020). [https://en.wikipedia.org/wiki/Monckeberg%27s\\_arteriosclerose](https://en.wikipedia.org/wiki/Monckeberg%27s_arteriosclerose)
50. de Brito-Ashurst, I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. (2009) A suplementação de bicarbonato retarda a progressão da DRC e melhora o estado nutricional. J Am Soc Nephrol 20: 2075-2084. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19608703>
51. Brauser D (2010) O bicarbonato de sódio pode retardar a progressão da doença renal crônica. Medscape. <http://www.medscape.com/viewarticle/706043> .
52. Kumakura S, Sato E, Sekimoto A, et al. (2021) A nicotinamida atenua a progressão da insuficiência renal em um modelo de doença renal crônica induzida por adenina em camundongos. Toxins (Basel) 13:50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440677>
53. Hussain S.Singh A., Alshammari TM, et al. (2020) Terapia de nicotinamida em pacientes de diálise: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados. Saudi J Kidney Dis Transpl 31: 883-897. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33229753>
54. He YM, Feng L, Huo DM, Yang ZH, Liao YH. (2014) Benefícios e danos da niacina e seu análogo para pacientes em diálise renal: uma revisão sistemática e meta-análise. Int Urol Nephrol 46: 433-442. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24114284>
55. Faivre A, Katsyuba E, Verissimo T, et al. (2021) Papel diferencial da deficiência de nicotinamida adenina dinucleotídeo na doença renal aguda e crônica. Nephrol Dial Transplant 36, 60-68. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33099633>
56. Hasegawa, K. (2019) cNovel tubular - interação glomerular na doença renal diabética mediada por sirtuin 1, nicotinamida mononucleotídeo e nicotinamida adenina dinucleotídeo Oshima Award Address 2017. 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) Uso de nicotinamida para tratar hiperfosfatemia em pacientes em diálise. *Drugs RD* 13: 165-173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24000048>

60. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. (1985) Avaliação do modelo de homeostase: resistência à insulina e função das células beta de glicose no plasma em jejum e concentrações de insulina no homem. *Diabetologia*, 28: 412-419. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3899825>

61. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR (2004) Use and abuse of HOMA modelando *Diabetes Care* 27: 1487-1495. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15161807>

62. Editorial (2018) Fazendo mais da multimorbidade: uma prioridade emergente. *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) Tabelas de vida dos Estados Unidos eliminando certas causas de morte, 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) Mortalidade de quinze anos em pacientes do Projeto de Drogas Coronárias: benefício a longo prazo com niacina. *J Am Coll Cardiol* 8: 1245-1255. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3782631>

### **Medicina nutricional é medicina ortomolecular**

A medicina ortomolecular usa terapia nutricional segura e eficaz para combater doenças. Para mais informações: <http://www.orthomolecular.org>