

# Das Kalzium-Phosphat-Problem des Niereninsuffizienten

## Aktuelle Behandlungsoptionen

Andreas Bock

Abteilung Nephrologie, Kantonsspital, Aarau

### Quintessenz


- Die hohe kardiovaskuläre Sterblichkeit niereninsuffizienter Patienten ist ursächlich mit dem erhöhten Serumphosphatspiegel verknüpft.
- Erhöhter Serumphosphor ist direkt endotheltoxisch und begünstigt die bei Niereninsuffizienten so häufigen Gefäss- und Herzklappenverkalkungen.
- Hyperphosphatämie stimuliert auch die phosphaturischen Hormone FGF-23 und Parathormon (sekundärer Hyperparathyreoidismus) und hemmt dadurch die Aktivierung von Vitamin D zu Calcitriol.
- Basis der aktuellen Therapiekonzepte ist eine Senkung des Phosphat-«Loads» durch phosphatarme Diät und Phosphatbinder.
- Der sekundäre Hyperparathyreoidismus wird durch Calcitriol, durch das Kalzिमimetikum Cinacalcet und bei Therapieversagen durch Parathyreidektomie behandelt.

### Das Problem

Schwer niereninsuffiziente Menschen haben eine 10- bis 1000fach höhere kardiovaskuläre Sterblichkeit als Nierengesunde. Diese hohe Sterblichkeit korreliert nicht nur mit der bei Nierenpatienten üblichen arteriellen Hypertonie, sondern auch ganz besonders mit den im Nativröntgen oft augenfälligen «Spontanverkalkungen» von Arterien, Koronarien und Herzklappen. Die Verkalkungen bei Niereninsuffizienz unterscheiden sich von «normalen» atherosklerotischen Verkalkungen dadurch, dass vor allem die Media (nicht die Intima) betroffen ist und dass die Gefässe oft zwar starr und verkalkt, aber gar nicht kritisch verengt sind. Ihre Entstehung ist eng mit einer scheinbar harmlosen Laboranomalie verknüpft: der Hyperphosphatämie.

### Ursachen für den Anstieg des Serumphosphats

Das mit der Nahrung aufgenommene Phosphat wird fast ausschliesslich durch die Niere eliminiert. Um den Serumphosphatspiegel im Normbereich (0,8–1,3 mmol/l) zu halten, wird bei normaler Ernährung eine renale Phosphatclearance von 25 bis 30 ml/min benötigt (eine Urinausscheidung von 40 mmol/Tag bei einem Serumphosphat von 1,0 mmol/l entspricht einer Phosphatclearance von 28 ml/min). Da Phosphat glomerulär frei filtriert wird, genügt es bei einer normalen glomerulären

ren Filtrationsrate (GFR) von 100 ml/min, rund 70% des filtrierten Phosphats durch den Natrium-Phosphat-Transporter im proximalen Tubulus zurückzuresorbieren, um eine physiologische Clearance von etwa 30 ml/min zu gewährleisten. Da es keine tubuläre Sekretion von Phosphat gibt, kann die maximale Phosphatclearance nie grösser als die GFR werden. Daher sinkt bei einer GFR <30 ml/min die Phosphatclearance immer unter die physiologische Norm, selbst wenn – wie in diesem Stadium die Regel – die Phosphat-Rückresorption völlig aufgehoben ist. In diesem GFR-Bereich (Stadium 4 der chronischen Niereninsuffizienz, Tab. 1 ) ist also Phosphatclearance = GFR, und der Serumphosphatspiegel wird nur noch durch die intestinale Phosphataufnahme und die GFR bestimmt.

### Folgen der Hyperphosphatämie

Die Hyperphosphatämie hat mehrere unerwünschte Folgen, die in direkter Beziehung zu Gefässverkalkung und kardiovaskulärer Mortalität stehen. Experimentelle Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass (1.) erhöhter Serumphosphor die Endothelfunktion auf verschiedenen Wegen *direkt* beeinträchtigt. (2.) Erhöhter Phosphor in den Myozyten der Arterien-Media löst eine Transformation zu einem osteozytären Phänotyp aus. Die transformierten Media-Myozyten reagieren später wie echte Osteozyten auf erhöhte Kalzium- und Phosphatspiegel mit Ablagerung von Kalziumphosphat. Zusätzlich stimuliert hoher Phosphor die Parathormonfreisetzung direkt und ist damit eine wichtige Teilursache des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Niereninsuffizienz. Studien bei Niereninsuffizienten der Stadien 4 und 5 sowie an Dialysepatienten zeigen reproduzierbar eine enge Beziehung zwischen Serumphosphor, Gefässverkalkungen und Mortalität. Aus unbekanntem Gründen neigen Diabetiker ganz besonders zu diesen Verkalkungen.

### Phosphaturische Hormone und ihre «Nebenwirkungen»

Neben der Hyperphosphatämie spielen bei der kardiovaskulären Mortalität zwei phosphaturische Hormone eine wichtige Rolle, welche im GFR-Bereich zwischen 30 und etwa 70 die Phosphatclearance durch Hemmung der Phosphatrückresorption (trotz bereits verminderter GFR) konstant halten. Dies sind der Fibroblast-growth-Factor 23 (FGF-23) und das Parathormon (PTH). Forschungen der letzten 5 Jahre haben gezeigt, dass bereits

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Tabelle 1. Stadien der chronischen Niereninsuffizienz.

Stadium	Terminologie	Geschätzte GFR (MDRD-Formel, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
1	«Mikroalbuminurie»	≥90, aber Mikroalbuminurie
2	Leichte Niereninsuffizienz	60–89
3	Mittelschwere Niereninsuffizienz	30–59
4	Schwere Niereninsuffizienz	15–29
5	Terminale Niereninsuffizienz	<15

bei GFR-Werten um 60 ml/min der Blutspiegel des im Knochen gebildeten Hormons FGF-23 deutlich ansteigt. Der phosphaturische Effekt von FGF-23 hält die Serumphosphat Spiegel trotz GFR-Einschränkung konstant. Noch ist nicht ganz klar, wie die Ausschüttung von FGF-23 geregelt wird, aber enterale Phosphatzufuhr scheint ein Stimulus zu sein. FGF-23 hemmt gleichzeitig die Konversion von 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub> im Nierentubulus, wodurch es zu einem relativen Mangel von aktivem Vitamin D<sub>3</sub> kommt. Die dadurch verminderte Aufnahme von Kalzium aus dem Darm führt tendenziell zum Absinken des Serumkalziums, was wiederum einen Anstieg des Parathormons auslöst – den klassischen sekundären Hyperparathyreoidismus. Parathormon selbst ist ein klassischer Hemmer der tubulären Phosphatresorption und wird bei weiter sinkender GFR zunehmend wichtiger, um den Serumphosphor normal zu halten.

Die Blutpiegelerhöhung beider Hormone hat wesentliche «Nebenwirkungen»: Die Blutspiegel von FGF-23 korrelieren beim Menschen mit dem Grad der Linksherzhypertrophie, und neuste, sehr überzeugende Tierexperimente legen nahe, dass FGF-23 diese Linksherzhypertrophie sogar direkt, unabhängig vom Blutdruck, verursacht [1]. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus seinerseits führt «im Bestreben, das Serumkalzium konstant zu halten» zum typischen Knochenabbau, der tunnelierenden Fibro-Osteoklasie.

### Therapeutische Optionen und ihre Grenzen (Tab. 2 ◀)

Eine ideale Therapie dieser Kaskade würde alle Parameter (FGF-23, PTH, Phosphat und Kalzium) normalisieren. Eine solche Therapie existiert bis heute nicht. Historisch war die Therapie in den 1980er Jahren gekennzeichnet durch die damals neue Therapiemöglichkeit des sekundären Hyperparathyreoidismus mittels aktiven Vitamins D (*Calcitriol*). Davor zeigten schwer Nierenkranke einen extremen Knochenabbau, da der Hyperparathyreoidismus ausser durch Parathyreidektomie kaum kontrollierbar war. Leider kontrolliert zwar Calcitriol den Hyperparathyreoidismus recht gut, führt jedoch leicht – durch vermehrte intestinale Resorption von Kalzium und Phosphor – zur Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie und begünstigt daher die Verkalkungstendenz. Der Anspruch, dass eine PTH-Sekretions-

hemmung durch modifizierte Vitamin-D<sub>3</sub>-Moleküle wie Paricalcitol mit einer geringeren Tendenz zu Hyperkalzämie einhergeht, ist nicht gut belegt.

Die Basis jeglicher Therapie bildet daher auch heute noch die diätetische *Phosphatrestriktion*. Viele Nahrungsmittel enthalten «unnötiges» Phosphat, beispielsweise als Natrium-Phosphat, welches als Konservans in Aufschnitt, Cervelat und anderen Fleischprodukten enthalten ist. Jenseits der Vermeidung von unnötigem Phosphat sind der Phosphatrestriktion aber dadurch Grenzen gesetzt, dass Phosphor- und Eiweissgehalt der Nahrung eng korrelieren, so dass eine Reduktion der Phosphorzufuhr auf weniger als 40 mmol/Tag (1000 mg pro Tag) ohne gleichzeitige Eiweissmangelernährung kaum möglich ist. Eiweissrestriktion gehört nicht mehr zur Therapie von Nierenkrankheiten, seit man erkannt hat, dass die leichten Vorteile bei der Kontrolle des Serumphosphors durch das viel gravierendere Risiko einer Eiweissmangelernährung mehr als zunichte gemacht werden. Eine sinn- und massvolle Phosphatrestriktion lässt sich kaum durch Abgabe von Merkbältern erreichen, sondern braucht eine professionelle, individualisierte Ernährungsberatung.

Die einzige Möglichkeit, mit einer 40-mmol-Phosphatzufuhr bei sehr schlechter GFR noch einigermaßen normale Serumphosphorwerte zu erreichen, besteht in der Verabreichung von *Phosphatbindern* (Tab. 3 ◀). Während in den 1980er Jahren Aluminiumhydroxid wegen seiner scheinbar guten Verträglichkeit und hohen Wirksamkeit das bevorzugte Präparat war, darf dieses Produkt heute nur noch unter genauer Kontrolle der Aluminiumspiegel eingesetzt werden, da Niereninsuffiziente einmal aufgenommenes Aluminium schlecht ausscheiden und hohe Aluminiumspiegel zu Schenckelopathien («Dialyse-Demenz»), mikrozytärer Anämie und Osteopathie führen. Die klassischen, kostengünstigsten Phosphatbinder sind Kalziumkarbonat und Kalziumacetat. Das Karbonat (wie es auch in den weitverbreiteten Kombinationen mit nicht-aktiviertem Vitamin D verwendet wird) ist allerdings als Phosphatbinder nicht optimal, weil es der Aktivierung durch Magensäure bedarf, um wirksam zu sein, und weil es pro mmol gebundenes Phosphat eine wesentlich grössere Kalziumzufuhr mit sich bringt als Kalziumacetat. Auch Kalziumacetat, der wohl häufigste verwendete Phosphatbinder, kann in den oft nötigen Dosierungen von bis zu 6 g (15 Kapseln) pro Tag zu Hyperkalzämien führen, vor allem wenn gleichzeitig Calcitriol verabreicht wird.

Das Bestreben, den Gefäss- und Herzklappenverkalkungen entgegenzuwirken, hat zu erheblichen Anstrengungen der Industrie geführt, *kalziumfreie Phosphatbinder* zu entwickeln. Zwei solche Präparate sind in der Schweiz zugelassen, nämlich Sevelamer und Lanthanumcarbonat. *Sevelamer* ist ein metallfreies Polymer, dessen Verabreichung in einigen Studien zu Progressionsverlangsamung der Gefässverkalkungen geführt hat [2, 3], das aber in der wichtigen Währung «Phosphatbindung pro Pille» vergleichsweise schwach bindet [4]. *Lanthanumcarbonat* ist ein hervorragend wirksamer Phosphatbinder, dessen einziger potentieller Pferdefuss die Tatsache ist, dass auch das grosse Kation Lanthanum zu einem geringen Prozentsatz resorbiert wird. Immerhin

**Tabelle 2. Beeinflussung der Parameter des Kalzium-Phosphor-PTH-Haushalts durch verschiedene therapeutische Ansätze.**

Massnahme	Kalzium	Phosphor	PTH
Phosphatrestriktion auf 40 mmol/Tag	=	↓	↓
Kalziumhaltige Phosphatbinder	(↑)	↓	↓
Kalziumfreie Phosphatbinder	=	↓	(↓)
Calcitriol, Paricalcitol	(↑)	(↑)	↓
Cinacalcet/Parathyreoidektomie	↓	↑ Prädialyse ↓ Dialyse	↓ ↓
Dialyse, Nierentransplantation	=	↓	(↓)

**Tabelle 3. In der Schweiz erhältliche Phosphatbinder.**

	Gehalt an Ca <sup>++</sup>	Probleme	Rel. Phosphatbindung pro g Binder [3]
Kalziumacetat	25%	Kalzium-Load Kalzium-Interaktionen (Chinolone usw.)	1,0
Kalziumkarbonat	40%	Kalzium-Load / Kalzium-Interaktionen / benötigt Magensäure zur Aktivierung	1,0
Aluminium-Hydroxid	–	Aluminiumtoxizität (Knochen, Blutbild, ZNS)	1,5
Sevelamer-HCl	–	Gastrointestinale Obstruktion, metabolische Azidose	0,75
Lanthanum-Carbonat	–	Ossäre Lanthanum-Aufnahme bei Langzeittherapie?	2,0

gibt es nach über 7 Jahren Erfahrung mit dieser Verbindung noch keine Berichte über relevante Toxizität. Eine interessante neuere Therapieoption besteht – allerdings nur bei dialysierten Patienten – in der direkten Hemmung der PTH-Sekretion durch das Kalziummimetikum *Cinacalcet*. Während Cinacalcet bei noch vorhandener Nierenfunktion durch PTH-Senkung zur *Verminderung* der renalen Phosphatclearance und damit zu unerwünschtem Anstieg des Serumphosphors führt, entfällt dieser Mechanismus beim Dialysepatienten (die renale Phosphatclearance ist nahezu null), so dass durch Hemmung des PTH-abhängigen Knochenabbaus und der PTH-abhängigen intestinalen Kalziumresorption eine markante Senkung von Serumkalzium und Serumphosphor resultiert. Eine erste Studie hat denn auch einen günstigen Effekt einer Cinacalcet-Therapie auf die Progression von Herzklappen- und Gefässverkalkungen bei Dialysepatienten gezeigt [5].

### Zielwerte und Guidelines (Tab. 4 )

Im Unterschied zu den älteren (2003) K-DOQI-Richtlinien [6] haben die neueren (2009) «KDIGO»-Richtlinien [7] sich auf die sokratische Position des «Ich weiss, dass ich nichts weiss» zurückgezogen und empfehlen etwa für Dialysepatienten PTH-Richtwerte zwischen dem doppelten und dem 9fachen (sic!) des Normwerts (bei Normwert bis 70 pg/ml also 140–630 pg/ml). Da bereits bei leichtem Anstieg des Serumphosphors über die Normgrenze von 1,30 mmol/l eine Steigerung der Mortalität beobachtet wurde, schlägt KDIGO eine Phosphatsenkung in Richtung Normwert vor, was einer «der Weg ist, das Ziel»-Philosophie entspricht, da eine wirkliche Normalisierung des Phosphors bei terminaler Niereninsuffizienz meist nur mit einem intolerablem «Load» von

Tabletten erreichbar ist. Das Serumkalzium sollte einigermassen im Normbereich gehalten werden, um weder das Parathormon (durch Hypokalzämie) zusätzlich zu stimulieren, noch durch Hyperkalzämie eine Dauersuppression des PTH zu erzeugen, welche zu einer dynamischen Knochenkrankheit und zu hyperkalzämischen Krisen bis hin zur gefährdeten Kalziphylaxie führen kann. Für FGF-23 gibt es mangels direkter Beeinflussbarkeit noch keine Richtlinien.

### Praktisches Vorgehen (Tab. 2)

Zur Betreuung jedes Patienten im Stadium 4 oder 5 der Niereninsuffizienz (GFR <30) gehört die Bestimmung von Kalzium (+ Albumin), Serumphosphor und iPTH, in der Regel in 3- bis 6-monatlichen Abständen. Steigt der Phosphor >1,30 mmol/l und/oder das iPTH über den Normbereich, sind therapeutische Interventionen angezeigt, die wegen ihrer Komplexität meist fachärztliche Unterstützung benötigen.

### Therapie der Hyperphosphatämie

Grundlage der Therapie ist die *Phosphatrestriktion* auf ca. 40 mmol/Tag (1000 mg), was wegen der Gefahr einer Proteinmalnutrition eine professionelle Ernährungsberatung notwendig macht. Reicht dies zur weitgehenden Normalisierung des Serumphosphors nicht aus, sind *Phosphatbinder* angezeigt, wobei in den allermeisten Fällen Kalziumacetat in Grammdosen die erste Wahl ist, und zwar sowohl aus Preisgründen als auch, weil eine eventuell gleichzeitig bestehende leichte Hypokalzämie dadurch günstig beeinflusst wird.

Phosphatrestriktion *und* Phosphatbinder stellen hohe Anforderungen an das Verständnis und die Kooperation von Patienten, die sich bis dahin meist nur daran

**Tabelle 4. Internationale Richtlinien für die Parameter des Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsels bei schwer Niereninsuffizienten (Stadium 5).**

	K-DOQI 2003	KDIGO 2009
Kalziumzufuhr	bis 1500 mg/d	–
Kalzium	2,31–2,37 mmol/l	2,1–2,6 mmol/l
Phosphat	1,13–1,78 mmol/l	0,81–2,45 mmol/l
PTH	150–300 pg/ml	140–630 pg/ml

gewöhnen mussten, eine zunehmende Anzahl von Antihypertensiva einzunehmen. Phosphatbinder sind nur wirksam, wenn sie wirklich *mit* den Mahlzeiten eingenommen werden, und dies möglichst in Relation zum Phosphatgehalt der Mahlzeit. Nicht nur wird plötzlich «bewusstes» Essen vorausgesetzt, es müssen zusätzlich auch alle Zwischenverpflegungen nach Massgabe ihres Phosphatgehalts mit 1 oder 2 Phosphatbinderkapseln «abgedeckt» werden.

Niereninsuffiziente der Stadien 4 und 5 müssen auch wissen, dass bei ihnen durch intestinale Phosphatzufuhr (durch glycerinphosphathaltige Klistiere [Practoclyss®]) oder durch das früher zur peroralen Darmreinigung vor Koloskopien verwendete hochprozentige Natriumphosphat (Colophos®) gefährliche Hyperphosphatämien mit Verkalkung von Nieren und Haut auftreten können und dass daher diese Applikationen zu vermeiden sind.

Wenn der Therapieerfolg sich mit einer Kalziumacetat-Tagesdosis, welche ca. 1,5 g elementaren Kalziums entspricht (d.h. mit 6 g Kalziumacetat = 12 bis 15 Kapseln!), nicht erreichen lässt, so sind die Bedingungen der helvetischen Limitatio erreicht, um die kalziumfreien Phosphatbinder Sevelamer oder Lanthanumcarbonat kassenpflichtig einsetzen zu dürfen. Reichen auch diese nicht aus, so hilft nur noch die «künstliche» Steigerung der glomerulären Filtrationsrate durch Dialyse oder Transplantation. Bei Hämodialysepatienten ist auf Optimierung der dialytischen Phosphatclearance einschliesslich Verwendung der Hämodiafiltration zu achten.

#### Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus

Während man in der «Prädialyse» (Stadium 3 und 4 der Niereninsuffizienz) meist Normalisierung des iPTH anstrebt, sind im Stadium 5 und an der Dialyse höhere Zielwerte akzeptabel, weil sich herausgestellt hat, dass forcierte Normalisierung in diesem Stadium sehr oft zu einem «adynamen Knochen» mit Risiko der Hyperkalzämie führt. Die primäre Intervention ist die eben beschriebene Senkung des Phosphatspiegels mit Phosphatrestriktion und/oder Phosphatbindern. Daneben sollte der vor allem bei älteren Patienten extrem häufige Mangel an (nichtaktivem) Vitamin D präemptiv behoben werden, beispielsweise durch Verabreichung von 6000 IE Vitamin D per os pro Woche (oder 45 000 Einheiten als «Stosstherapie» alle 2 bis 3 Monate).

Reichen Senkung des Serumphosphors und Behebung eines Vitamin-D-Defizits nicht aus, und liegt weder Hyperkalzämie noch Hyperphosphatämie vor, kann *Calcitriol* eingesetzt werden, wobei oft eine Dosis von 0,25 µg dreimal pro Woche ausreicht. Dosen >0,25 µg pro Tag

werden bei Niereninsuffizienz selten über längere Zeit ohne Hyperkalzämie/Hyperphosphatämie toleriert. Mit dem meist über 1 bis 2 Monate sinkenden Parathormon nehmen die aktiven Oberflächen des Knochens immer mehr ab, wodurch die Pufferkapazität des Knochens für Kalzium abnimmt und infolge der gesteigerten intestinalen Kalziumresorption schwere Hyperkalzämien oder sogar das gefürchtete Bild der Kalziphylaxie resultieren können. Regelmässige Kontrollen (Kalzium, Phosphor, Albumin und PTH) alle 2 bis 3 Monate sind daher obligat.

Wird die Therapie des Hyperparathyreoidismus durch Hyperkalzämie limitiert, kann versucht werden, Calcitriol durch das – allerdings erheblich teurere – Paricalcitol zu ersetzen. Entsteht unter Calcitriol eine Hyperphosphatämie (durch Begünstigung der intestinalen Phosphataufnahme), so muss diese mit Phosphatbindern normalisiert oder die Calcitrioldosis reduziert werden.

Gelingt es bei Prädialysepatienten nicht, Parathormon, Calcium und Phosphor in akzeptablen Grenzen zu halten, muss der frühzeitige Dialysebeginn oder die präemptive Nierentransplantation ernsthaft in Betracht gezogen werden.

Bei Dialysepatienten mit persistierendem Hyperparathyreoidismus mit Hyperphosphatämie ist neben der Intensivierung der Dialyse die Verabreichung des Kalziummimetikums *Cinacalcet* sinnvoll, welches wie oben beschrieben zur gleichzeitigen Senkung von Serumphosphor und -kalzium führt. Versagt auch diese Therapie, so ist die (totale oder subtotale) *Parathyreoid-ektomie* eine meist minimalinvasiv mögliche, wirksame und kosteneffektive Option, die die Prognose der Patienten nicht verschlechtert und oft zu einer deutlichen Besserung des Wohlbefindens führt.

#### Danksagung

Herzlichen Dank an Roland Jundt (Oberentfelden) für seine kritische Durchsicht des Manuskripts aus Sicht des praktizierenden Internisten.

#### Korrespondenz:

Prof. Dr. med. Andreas Bock  
Abteilung Nephrologie Kantonsspital Aarau  
Tellstrasse 15  
CH-5001 Aarau  
[andreas.bock\[at\]ksa.ch](mailto:andreas.bock[at]ksa.ch)

#### Literatur

- Faul C, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121(11):4394–8.
- Chertow GM, et al. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002; 62:245–52.
- Suki W, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72:1130–7.
- Daugirdas J, et al. The phosphate binder equivalent dose. *Semin Dial.* 2011;24(1):41–9.
- Raggi P, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26:1327–39.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl. 3):S1–201.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD 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 Suppl.* 2009;113:S1–130.