

Pengelolaan Gangguan Mineral Tulang pada Penyakit Ginjal Kronik

Management of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

Pringgodigdo Nugroho

Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Pringgodigdo Nugroho. Divisi Ginjal Hipertensi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo. Jl. Diponegoro No. 71, Jakarta, 10430. Email: pringgodigdo.nugroho@ui.ac.id

ABSTRAK

Penyakit ginjal kronik (PGK) sampai dengan saat ini masih menjadi beban kesehatan dunia, yang mana penderitanya mencapai 11-13% dari seluruh populasi. Gangguan mineral dan tulang (GMT-PGK) merupakan komplikasi yang umum ditemukan pada pasien PGK. Komplikasi ini terjadi pada stadium awal penyakit dan mengalami progresivitas seiring dengan penurunan fungsi ginjal. Komplikasi ini umumnya ditandai dengan perubahan pada berbagai parameter laboratorium termasuk di antaranya kalsium, fosfat, dan hormon paratiroid. Perubahan homeostasis parameter ini dikaitkan dengan adanya gangguan tulang dan abnormalitas vaskular, dimana akan meningkatkan risiko terhadap morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular maupun mortalitas secara keseluruhan. Sampai dengan saat ini, tata laksana GMT-PGK fokus pada koreksi abnormalitas biokimiawi dan hormonal untuk membatasi kemungkinan efek yang dapat terjadi. Pilihan terapi pada GMT-PGK dan komplikasinya saat ini dilakukan berdasarkan kadar kalsium, fosfat, dan hormon paratiroid secara bersamaan, tidak hanya pada salah satu parameter. Terapi ini juga bersifat individual dikarenakan manfaatnya yang berbeda-beda pada masing-masing pasien.

Kata Kunci: Fosfat, hormon paratiroid, kalsium, metabolisme mineral dan tulang, PGK, Vitamin D

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is still a burden on worldwide health issues affecting about 11-13% of the general population. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) is a common complication in CKD, which occurs early in the disease, and progresses as kidney function deteriorates. With declining kidney function, mineral homeostasis becomes progressively dysregulated, including alterations in several parameters such as calcium, phosphate, intact parathyroid hormone (iPTH). Changes in these parameters are associated with bone disorders and vascular abnormalities, which are strongly correlated with increased cardiovascular (CV) morbidity and mortality, and overall mortality. Currently, CKD-MBD and its complication management have been focusing on correcting biochemical and hormonal abnormalities to limit their potential effects. All therapeutic decisions are based on circulating levels of calcium, phosphate and PTH considered together. CKD-MBD management should also be individualized since it might differentially benefit the patients.

Keywords: Calcium, CKD-MBD, mineral and bone disease, phosphate, PTH

PENDAHULUAN

Penyakit ginjal kronik (PGK) sampai saat ini masih menjadi masalah kesehatan dunia dengan prevalensinya yang mencapai 11-13%. Prevalensi ini disinyalir akan terus mengalami peningkatan akibat meningkatnya populasi lansia dan insiden penyakit kardiometabolik.¹ Gangguan metabolisme tulang dan mineral (GMT-PGK) merupakan komplikasi umum akibat penurunan fungsi ginjal secara progresif yang bermanifestasi sebagai salah satu atau kombinasi dari: (i) abnormalitas metabolisme kalsium,

fosfor, PTH, atau vitamin D; (ii) abnormalitas dari *turnover* tulang, mineralisasi, volume, pertumbuhan linier, atau kekuatan; atau (iii) kalsifikasi vaskular atau jaringan lunak lain.^{2,3,4} Hiperpararoidisme sekunder merupakan salah satu konsekuensi dari GMT-PGK yang dapat timbul lebih awal seiring dengan progresivitas insufisiensi ginjal sebagai bagian dari respons adaptif untuk mempertahankan homeostasis kalsium dan fosfat. Meningkatnya kadar PTH, kalsium, dan fosfat seringkali dihubungkan dengan peningkatan risiko kematian dan penyakit kardiovaskular.⁵⁻⁸

Tata laksana GMT-PGK bervariasi bergantung pada abnormalitas metaboliknya serta disfungsi ginjal yang terjadi pada masing-masing individu. Pedoman tata laksana terbaru saat ini merekomendasikan pengelolaan GMT-PGK didasarkan pada hasil penilaian secara serial parameter laboratoriumnya secara bersamaan.² Terapi GMT-PGK meliputi manajemen hiperparatiroidisme sekunder, yang berhubungan dengan kadar PTH, kalsium, dan fosfat. Saat ini terapi GMT-PGK antara lain mencakup vitamin D aktif seperti *calcitriol* dan vitamin D analog, pengikat fosfat, dan *calcimimetic* untuk mempertahankan kadar PTH, fosfor, dan kalsium yang sesuai.⁹ Walaupun terapi farmakologis hiperparatiroidisme sekunder ini berdampak positif terhadap penurunan PTH, isu mengenai kepatuhan berobat dan efek samping seringkali menjadi penghambat.^{8, 10}

Pada tahun 2005, *Kidney Disease and Improving Global Outcomes* (KDIGO) secara formal mengklasifikasi gangguan metabolisme mineral dan tulang sebagai sindrom klinis dengan istilah *chronic kidney disease-mineral and bone disorder* (CKD-MBD). Terminologi ini menggantikan istilah sebelumnya yaitu "*renal osteodystrophy*" untuk menggambarkan komplikasi PGK yang lebih luas terhadap metabolisme mineral, tulang, dan sistem kardiovaskular.¹¹ Kondisi GMT-PGK merupakan komplikasi umum yang terjadi pada PGK di awal stadium penyakit. Kondisi ini dapat bertahan dan mengalami progresivitas seiring dengan peningkatan stadium PGK.^{6, 12}

Penyakit ginjal kronik dikarakteristikan dengan sklerosis tubular dan glomerular yang menyebabkan penurunan filtrasi glomerular dan reduksi pada masa parenkim. Perubahan ini menyebabkan terjadinya gangguan homeostasis kalsium dan fosfat yang mana regulasi keduanya bergantung pada aktivitas hormon *calciotropic*; paratiroid (PTH), vitamin D termasuk analognya, dan *fibroblast growth factor 23* (FGF-23). Ketidakseimbangan biokimiawi ini berhubungan erat dengan gangguan kardiovaskular dan demineralisasi tulang.¹²⁻¹⁵

Kalsium dan fosfat berperan penting pada berbagai proses biologik. Kalsium merupakan kation terbanyak dalam tubuh yang 99% ditemukan pada tulang dan 1% terbagi pada darah, cairan ekstraselular, dan jaringan lunak. Senyawa ini terlibat pada berbagai proses vital, di antaranya kontraktibilitas jantung, fungsi neuromuskular, permeabilitas membran, koagulasi darah, mineralisasi tulang, dan mekanisme aktivasi serta sekresi hormon dan enzim. Fosfat juga merupakan nutrisi esensial yang 85% terdapat pada tulang dan 15% sisanya pada darah, cairan ekstraselular, dan jaringan lunak. Fosfat berperan penting

pada aktivasi berbagai enzim. Pada ginjal, senyawa ini memiliki sistem reabsorpsi tubular yang kompleks dan efektif untuk regulasi fosfat.¹⁶

Tinjauan pustaka ini disusun berdasarkan kajian literatur untuk mengkaji mengenai pengelolaan gangguan mineral tulang pada penyakit ginjal kronik. Kajian literatur ini terutama memuat rekomendasi terakhir mengenai target tata laksana GMT-PGK.

ABNORMALITAS PARAMETER BIOKIMIA

Penurunan filtrasi fosfat dan gangguan responsivitas tubular menyebabkan retensi fosfat. Selain itu, penurunan massa ginjal menyebabkan penurunan aktivitas dari *1 α -hydroxylase* pada tubulus ginjal yang menurunkan produksi *calcitriol*.⁹ Hiperfosfatemia akibat retensi fosfat merupakan fenomena yang biasanya ditemukan pada PGK stadium lanjut. Namun, konsentrasi *calcitriol* mulai mengalami penurunan pada PGK stadium 3 akibat efek langsung terhadap retensi fosfat atau efek sekunder akibat stimulasi FGF-23.^{13, 17}

Retensi fosfat akibat penurunan fungsi ginjal diketahui merupakan penyebab utama dari hiperparatiroidisme sekunder. Retensi fosfat ini menyebabkan terjadinya hiperfosfatemia, penurunan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, dan hipokalsemia yang dapat menstimulasi sekresi PTH. Kadar PTH yang berlebihan selanjutnya menyebabkan mobilisasi kalsium dari tulang dan osteitis fibrosa.^{6, 9, 18}

Progresivitas penurunan fungsi ginjal juga menyebabkan penurunan responsivitas reseptor vitamin D (VDR) pada kelenjar paratiroid yang berakibat peningkatan produksi PTH lebih lanjut. Kondisi ini juga menurunkan ekspresi reseptor peka kalsium pada kelenjar paratiroid yang menginduksi terjadinya hiperplasia kelenjar.^{11, 13}

Selain akibat kalsifikasi vaskular, faktor spesifik lain berkontribusi dalam terjadinya penyakit kardiovaskular, salah satunya FGF-23.¹⁹ *Fibroblast growth factor 23* merupakan suatu senyawa yang berasal dari osteosit dan memiliki peran yang penting pada metabolisme vitamin D dan fosfat. Senyawa ini membutuhkan klotho (protein transmembran) untuk dapat berikatan dengan reseptor FGF (FGFR) di target organ seperti ginjal dan kelenjar paratiroid.²⁰ Senyawa ini meningkatkan ekskresi fosfat pada tubulus renal proksimal dengan menurunkan ekspresi fosfat transporter dan menurunkan absorpsi fosfat di usus dengan menghambat aktivitas kotransporter NaPi.⁹ Selain itu, FGF23 juga menurunkan sintesis *1,25-dihydroxyvitamin D* [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] dengan menurunkan aktivitas *1 α -hydroxylase* dan meningkatkan aktivitas *24-hydroxylase*.^{6, 9, 17, 21}

Gangguan pada aksis FGF23-Klotho yang dikarakteristikan oleh rendahnya klotho dan tingginya FGF-23, seringkali tampak pada pasien PGK stadium awal.²² Klotho berperan penting pada hemostasis mineral melalui interaksinya dengan penanda GMT-PGK lain seperti hormon paratiroid, fosfat, FGF-23, dan $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Klotho berperan dalam mengubah FGFR1(IIIc) menjadi reseptor spesifik terhadap FGF-23.²³ Selain itu, klotho juga diketahui sebagai protein regulator dari kalsium dan fosfat yang ditandai dengan kemampuannya untuk meningkatkan fosfaturia dan mencegah hilangnya kalsium dari urin.²⁴ Oleh karena itu, defisiensi klotho menyebabkan gangguan metabolisme mineral, hiperparatiroidisme sekunder, kalsifikasi vaskular, dan hipertrofi kardial.²⁵ Dikarenakan mekanisme tersebut, pemberian klotho secara eksogen dinilai dapat memperlambat atau mencegah terjadinya GMT-PGK.^{6, 17} Ginjal sendiri merupakan sumber dari protein klotho, dan PGK merupakan suatu kondisi yang mana terjadi defisiensi klotho. Seiring dengan progresivitas penyakitnya, konsentrasi klotho semakin menurun, menyebabkan resistensi FGF-23 yang berakibat dalam peningkatan FGF-23 dan hormon paratiroid, serta penurunan konsentrasi vitamin D (Gambar 1).²⁶

Selain kadar kalsium, peningkatan kadar fosfat, dan tinggi atau rendahnya kadar PTH dalam meningkatkan risiko mortalitas pada pasien hemodialisis, *alkaline phosphatase* juga diketahui memiliki peran yang penting. *Alkaline phosphatase* merupakan salah satu penanda dari tingginya pergantian tulang yang direkomendasikan pemeriksaannya oleh KDIGO. Tingginya kadar *alkaline phosphatase* diketahui berhubungan dengan progresivitas dari kalsifikasi vaskular.^{6,7,27}

ABNORMALITAS TULANG

Di antara berbagai beban klinis yang disebabkan oleh GMT-PGK, gangguan pada metabolisme tulang merupakan komplikasi yang penting oleh karena meningkatkan risiko fraktur.^{28, 29} Insiden fraktur diketahui meningkat dua kali lipat dibandingkan pasien tanpa PGK.¹¹ Risiko ini lebih tinggi pada pasien yang menjalani dialisis, yang mana risiko fraktur panggul dan vertebra meningkat tiga sampai dengan empat kali lipat dibandingkan populasi umum. Peningkatan hormon paratiroid, defisiensi vitamin D, perubahan struktur dan komposisi tulang yang menyebabkan kerapuhan, serta peningkatan risiko jatuh merupakan alasan meningkatnya risiko fraktur pada pasien dialisis.³⁰ Kadar PTH yang tinggi mempercepat proses pergantian tulang melalui stimulasi proliferasi tulang dan aktivitas remodeling. Akibat mekanisme tersebut, terjadi peningkatan aktivitas tulang dan pembentukan

osteoid abnormal yang belum matang dan non-lamellar, menghasilkan tulang dengan kekuatan yang lebih rendah dan kerapuhan yang lebih besar.¹⁶

Biopsi tulang sampai dengan saat ini masih dianggap sebagai alat standar baku emas dalam menentukan mekanisme *turnover*, mineralisasi dan defek volume tulang pada pasien PGK. Namun, pemeriksaan ini memiliki keterbatasan dikarenakan sifatnya yang invasif dan temuannya yang bervariasi akibat pengaruh berbagai faktor. *Bone densitometry (dual-energy x-ray absorptiometry [DXA])* merupakan penanda non-invasif yang dapat digunakan dalam memprediksi risiko fraktur pada populasi umum maupun PGK.³¹ Walaupun DXA tidak mengukur kualitas tulang, namun skornya dapat digunakan sebagai prediktor dalam menentukan risiko fraktur. Sesuai dengan KDIGO, pasien PGK stadium 3a-5 dengan atau tanpa dialisis dengan GMT-PGK dan/atau faktor risiko osteoporosis disarankan untuk melakukan pemeriksaan densitas mineral tulang (*bone mineral density [BMD]*) untuk menilai risiko fraktur apabila hasilnya dapat memengaruhi keputusan terapi. Klasifikasi risiko fraktur pada pasien PGK serupa dengan klasifikasi risiko yang dikeluarkan oleh *World Health Organization* dengan menggunakan skor T, dengan osteoporosis didefinisikan apabila skor $T \leq -2,5$.^{32, 33}

KALSIFIKASI VASKULAR

Selain risiko fraktur, risiko kalsifikasi pada pasien PGK juga mengalami peningkatan. Walaupun deposit kalsium dapat terjadi di beberapa jaringan, kalsifikasi kardiovaskular merupakan poin penting dikarenakan efeknya terhadap peningkatan mortalitas.^{13, 34} Mekanisme terjadinya kalsifikasi vaskular ini melibatkan berbagai proses aktif, di antaranya apoptosis sel otot polos vaskular dan pembentukan vesikel serta terjadinya transformasi sel menyerupai *osteoblast* yang selanjutnya memancing faktor yang terlibat dalam proses mineralisasi. Terlepas dari presipitasi kalsium dan fosfat, perubahan kadar kalsium dan fosfat juga berperan dalam terjadinya ketidakseimbangan promotor dan inhibitor kalsifikasi.³⁵⁻³⁸

Studi menunjukkan bahwa kalsium berperan dalam terjadinya kalsifikasi vaskular dengan menstimulasi mineralisasi pada sel otot polos vaskular dalam kadar fosfat yang normal. Ketika kadar fosfat mengalami peningkatan, proses mineralisasi ini akan dipercepat. Selain itu, tingginya kadar fosfat dapat secara langsung menginduksi cedera vaskular.³⁵ Fosfat juga secara tidak langsung berperan sebagai pembawa pesan intraseluler sekunder yang mengaktifkan berbagai jalur molekular terkait pembentukan tulang. Penemuan tersebut

semakin memperkuat bukti bahwa kalsium dan fosfat merupakan faktor penting penyebab kalsifikasi vaskular. *Fibroblast growth factor 23* dan ko-reseptor nya, klotho, juga berhubungan erat dengan kalsifikasi vaskular.^{16, 36} Mekanisme kalsifikasi vaskular dan mineralisasi tulang saling berkaitan, sehingga dapat menjelaskan mengapa skor BMD yang rendah berkaitan erat dengan risiko kalsifikasi vaskular.³⁹ Pernyataan ini diperkuat oleh studi terbaru dari Kim, dkk.⁴⁰ yang melibatkan 1.957 pasien PGK stadium 1-5 tanpa dialisis. Studi tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara skor BMD yang rendah dengan progresivitas kalsifikasi arteri koroner dan efek samping kardiovaskular pada pasien PGK predialisis.

Kalsifikasi vaskular dapat terjadi pada lapisan intima maupun media pembuluh darah. Kalsifikasi intima diketahui berhubungan erat dengan aterosklerosis, disfungsi endotelial, edema intimal, pembentukan sel lipid, dan migrasi sel darah, yang dapat menyebabkan ruptur plak dan pembentukan trombus. Sedangkan, kalsifikasi pada area media, dikenal dengan *Monckeberg sclerosis*, biasanya terjadi pada lamina arteri dengan risiko aterosklerosis yang lebih kecil. Namun pada pasien PGK, kalsifikasi ini seringkali terjadi pada arteri berkaliber besar.³⁷ Salah satu bentuk kalsifikasi medial dengan risiko mortalitas yang tinggi dikenal dengan kalsifikasi. Kalsifikasi ini memengaruhi arteri kutaneus kecil yang ditandai dengan ulserasi pada kulit yang sering diikuti oleh infeksi. Kondisi ini sering dikaitkan dengan tidak terkontrolnya parameter biokimia utama metabolisme mineral, yaitu PTH, kalsium, dan fosfat.^{16,35}

Parameter laboratorium masih menjadi indikator primer dari diagnosis, target terapi dan tata laksana dari GMT-PGK. Secara klinis, manifestasi perubahan parameter pada GMT-PGK dimulai pada stadium 3 PGK, dimana estimasi laju filtrasi glomerulus (eLFG) 40-50 mL/min/1.73 m², namun progresivitas penyakitnya bervariasi. Sehingga penilaian parameter harus dipertimbangkan pada masing-masing individu dengan PGK. Seiring dengan penurunan fungsi ginjal, kondisi uremia juga dapat memengaruhi bahkan memperberat komplikasi.^{13,16,41}

PENGELOLAAN GMT-PGK

Inti dari tata laksana GMT-PGK adalah mencegah konsekuensi lanjutan yang berhubungan dengan hiperparatiroidisme sekunder. Tata laksana tersebut bergantung pada hasil pengukuran parameter gangguan metabolisme mineral dan tulang, di antaranya termasuk kadar kalsium, fosfat, PTH, dan 25-hydroxyvitamin D sesuai dengan pedoman KDIGO 2017 mengenai GMT-PGK.

Namun, seringkali hasil pemeriksaan dipengaruhi oleh berbagai hal, di antaranya asupan makanan, kepatuhan dalam berobat dan modifikasi diet, dan interval sesi terakhir dialisis pada pasien PGK stadium akhir. Hasil pemeriksaan ini juga seringkali dipengaruhi perubahan diurnal yang signifikan termasuk pada pasien PGK.^{7,42} Oleh karena itu, keputusan pemberian terapi sebaiknya tidak berdasarkan hasil tunggal, melainkan melihat hasil serial. Pemberian terapi juga bersifat individual pada masing-masing pasien.⁴³

Fosfat

Seperti yang sudah disebutkan sebelumnya, kondisi hiperfosfatemia berhubungan dengan peningkatan risiko kardiovaskular dan mortalitas pada pasien PGK.¹⁵ Oleh karena itu, pendekatan untuk menghindari hiperfosfatemia sangat dianjurkan. Pendekatan ini mencakup restriksi diet fosfat, penggunaan agen penurun fosfat, dan dialisis pada pasien PGK stadium akhir.^{18,44} Berdasarkan pedoman GMT-PGK dari KDIGO, kadar fosfat sebaiknya diturunkan sampai batas normalnya, mengingat hubungan "*U-shaped*" antara kadar fosfat dan mortalitas. Sehingga, terapi penurun fosfat hanya diindikasikan pada pasien dengan hiperfosfatemia yang persisten atau progresif, bukan untuk mencegah hiperfosfatemia.^{7,16,45,46}

Restriksi fosfat melalui diet merupakan salah satu bagian dari tata laksana CKD-MBD yang penting dikarenakan 60-70% fosfat di absorpsi dalam tubuh.¹⁶ Asupan fosfat sebaiknya dibatasi kurang dari 800 mg dengan mengatur asupan makanan tinggi fosfat.²⁴ Pemberian agen pengikat fosfat biasanya dipertimbangkan seiring dengan progresivitas PGK. Pengikat fosfat biasanya dikonsumsi bersamaan dengan makanan untuk membatasi absorpsi fosfat dari usus dengan membentuk kompleks yang tidak dapat diserap. Kelompok pengikat fosfat ini terbagi menjadi berbagai kelompok, yaitu kelompok yang berbasis aluminium, berbasis kalsium, dan non-kalsium.¹⁸ Penggunaan agen pengikat fosfat berbasis aluminium dalam jangka waktu yang lama memiliki efek samping seperti osteomalasia dan ensefalopati. Pilihan dalam penggunaan agen berbasis kalsium atau non-kalsium bergantung pada kadar kalsium dan PTH pasien. Namun, penggunaan agen pengikat fosfat berbasis kalsium yang berlebihan dikaitkan dengan efek merugikan mengingat efeknya terhadap kalsifikasi koroner.^{6,42,46,47} KDIGO menyarankan pada pasien PGK stadium 3a-5 dengan dialisis, penggunaan agen pengikat fosfat berbasis kalsium sebaiknya dibatasi dan penggunaan jangka panjang agen pengikat fosfat berbasis aluminium sebaiknya dihindari.^{7,48}

Sevelamer hydrochloride merupakan pengikat

fosfat non-kalsium, non-logam yang tidak dapat diserap. *Sevelamer carbonate* serupa dengan *sevelamer hydrochloride* dan disinyalir memiliki efikasi dan potensi yang sama terhadap perbaikan gangguan asam basa dan menurunkan risiko asidosis. Keduanya memiliki keuntungan dalam mencegah kadar kalsium yang berlebihan dan mencegah paparan serta absorpsi logam. *Sevelamer* juga memiliki efek potensial terhadap penurunan kalsifikasi vaskular dan mortalitas, dan dapat menurunkan kadar FGF-23.^{6,49,50} Pengikat fosfat non-kalsium lainnya adalah *lanthanum carbonate*. Keuntungan penggunaan agen ini di antaranya menurunkan fosfat secara efektif, mencegah kelebihan kalsium, dan kebutuhan konsumsi obat yang lebih sedikit dibandingkan *sevelamer*. Selain itu, obat ini dieliminasi oleh hati sehingga pemberiannya tidak bergantung pada fungsi ginjal. Namun sayangnya, kedua obat ini (*sevelamer* dan *lanthanum*) mahal dan memiliki efek samping gastrointestinal yang cukup sering.¹²

Berdasarkan pedoman KDIGO, pasien PGK stadium 5 yang menjalani dialisis dan mengalami hiperfosfatemia persisten, pengeluaran fosfat melalui dialisis sangat direkomendasikan. Direkomendasikan pula untuk menghindari penggunaan dialisat berbasis aluminium untuk mencegah intokasikasi. Untuk mencapai target pengeluaran fosfat yang lebih tinggi melalui dialisis, durasi dialisis dapat ditingkatkan, baik dengan memperpanjang hemodialisis nokturnal atau dengan meningkatkan frekuensi hemodialisis.^{16,51,52} Pada sesi dialisis dengan durasi 4 jam dan frekuensi 3 kali dalam seminggu, sebanyak 2,3-2,6 gram fosfat dapat dikeluarkan setiap minggunya. Apabila durasi sesi ditingkatkan menjadi 8 jam dengan frekuensi yang sama, pengeluaran fosfat dapat mencapai 3,0-3,6 gram per minggu. Pada pasien yang menjalani peritoneal dialisis 4 sesi dengan pergantian cairan 2 liter, fosfat dapat dikeluarkan 2,0-2,2 gram.⁷

Kalsium

Selain mempertahankan kadar fosfat dalam batas normal, KDIGO merekomendasikan pencegahan hiperkalsemia pada pasien PGK 3a-5D.¹⁶ Meskipun hipokalsemia merupakan karakteristik klinis yang sering ditemukan pada pasien PGK, namun pemberian terapi kalsium berpotensi memberikan efek negatif pada pasien dengan balans kalsium yang positif. Oleh sebab itu, pendekatan secara individual sangat diperlukan pada terapi hipokalsemia, kecuali pada pasien dengan hipokalsemia berat dan simptomatik yang membutuhkan koreksi untuk mencegah komplikasi lanjutan.^{7,49}

Pada pasien dialisis, guna menghindari kejadian hiperkalsemia, penggunaan dialisat berkonsentrasi

kalsium 1,25-1,50 mmol/l (2,5-3,0 mEq/l) dianjurkan. Paparan terhadap kalsium berkonsentrasi tinggi dapat memengaruhi terjadinya metabolisme tulang dan meningkatkan kalsifikasi arteri koroner pada pasien hemodialisis.^{7,53}

Hormon Paratiroid

Pada pasien PGK stadium 3a-5 tanpa dialisis, kadar PTH yang optimal tidak diketahui.⁵⁴ Namun, pada kondisi kadar PTH yang meningkat secara progresif dan persisten, faktor lain seperti hiperfosfatemia, hipokalsemia, dan vitamin D harus dievaluasi.⁴⁵ Lini pertama dalam tata laksana hiperparatiroidisme mencakup penurunan asupan fosfat, pemberian pengikat fosfat, perbaikan kalsium, dan apabila pasien dalam kondisi defisiensi, vitamin D dapat diberikan.⁴¹ Apabila pilihan ini masih tidak efektif yang ditandai dengan kadar iPTH yang semakin meningkat dan tetap di atas batas normal, disertai dengan defisiensi vitamin D, maka pemberian $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ atau analognya dapat dipertimbangkan pada pasien PGK stadium 4-5.^{7,13}

Penggunaan rutin *calcitriol* atau vitamin D analog pada kelompok pasien PGK stadium 3a-5 yang belum menjalani dialisis tidak direkomendasikan.⁴⁵ Kadar vitamin D disarankan untuk dipertahankan dalam batas optimal, 20-40 pg/ml.¹⁶ Berdasarkan KDIGO, penggunaan *calcitriol* dan vitamin D analog sebaiknya diberikan pada pasien PGK stadium 4-5 dengan kondisi hiperparatiroidisme yang progresif dan berat.^{7,45} Pedoman ini didasarkan pada studi *paricalcitol capsule benefits in renal failure-induced cardiac morbidity* (PRIMO) dan OPERA yang menunjukkan bahwa pemberian *paricalcitol* dapat meningkatkan kadar kalsium pasien sampai dengan episode hiperkalsemia.^{7,49,55,56}

Vitamin D aktif ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) dan analognya saat ini banyak digunakan sebagai pilihan terapi pada pasien dengan PGK. Normalisasi serum fosfat harus dilakukan sebelum inisiasi terapi dengan vitamin D aktif atau vitamin D analog.^{9,18,57,58}

Pada pasien dialisis yang membutuhkan terapi untuk menurunkan PTH, pemberian *calcimimetics*, *calcitriol*, atau vitamin D analog, atau kombinasi *calcimimetics* dengan *calcitriol* atau vitamin D analog dianjurkan.¹⁶ *Cinacalcet* telah menunjukkan kontribusinya dalam menurunkan kadar PTH, kalsium, dan fosfat.¹⁸ Selain itu, penggunaan *cinacalcet* juga berhubungan dengan penurunan risiko relatif terhadap paratiroidektomi, fraktur, rawat inap akibat kejadian kardiovaskular, dan perbaikan kualitas hidup. Berdasarkan studi meta-analisis, pemberian *cinacalcet* juga dapat menurunkan kadar FGF-23.⁵⁹ Kadar iPTH level pada pasien PGK stadium 5 yang telah menjalani dialisis disarankan untuk dipertahankan

Tabel 1. Terapi GMT-PGK berdasarkan abnormalitas biokimia¹²

Parameter	Rekomendasi KDIGO/KDOQI	Pilihan terapi
Kalsium	Stadium 3-5: hindari hiperkalsemia	Batasi pengikat berbasis kalsium dan/atau terapi 1,25(OH) ₂ D ₃ atau vitamin D aktif apabila terbukti hiperkalsemia
Fosfor	Pada PGK stadium 3-5, kadar fosfat yang meningkat harus diturunkan ke angka normal Pilihan terapi pengikat fosfat sebaiknya mempertimbangkan komponen lain dari CKD-MBD, terapi lain, dan efek samping terapi Pada stadium 3-5, turunkan kadar fosfat ke angka normal	Restriksi fosfat Pengikat fosfat <ul style="list-style-type: none"> • <i>Aluminium hydroxide</i> (tidak direkomendasikan) • <i>Calcium carbonate</i> dan <i>calcium acetate</i> (dibatasi penggunaannya) • <i>Magnesium hydroxide</i> dan <i>magnesium carbonate</i> • <i>Sevelamer hydrochloride</i> dan <i>sevelamer carbonate</i> • <i>Lanthanum carbonate</i>
Vitamin D	Hanya diindikasikan untuk mengoreksi defisiensi 25(OH)D ₃ , ikuti petunjuk rekomendasi populasi normal (1000-2000 IU/hari cholecalciferol [D ₃]) Direkomendasikan untuk menggunakan 50.000 IU/minggu atau per bulan ergocalciferol (D ₂) untuk mengoreksi defisiensi dengan target >30 ng/mL	Vitamin D nutrisi <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ergocalciferol</i> (D₂) • <i>Cholecalciferol</i> (D₃)
PTH	Stadium 3-5: level optimal tidak diketahui Saran untuk menurunkan ambang PTH pada PGK stadium 4-5 untuk evaluasi dini dan kemungkinan pengobatan	Lakukan evaluasi hiperfosfatemia, hipokalsemia, dan defisiensi vitamin D Pilihan terapi: <ul style="list-style-type: none"> • Pembatasan konsumsi fosfat • Penggunaan agen pengikat fosfat • Suplemen kalsium • Vitamin D (pada defisiensi 25(OH)D₃) <i>Calcitriol</i> atau vitamin D analog sebaiknya diberikan pada PGK stadium 4-5 dengan hiperparatiroidisme yang berat dan progresif <i>Cinacalcet</i> → tidak direkomendasikan pada pasien PGK non-dialisis (KDIGO) Hiperparatiroidisme yang berat tanpa respons terapi → paratiroidektomi
FGF-23	Kadar optimal belum diketahui. Belum ada rekomendasi dari KDIGO dan KDOQI	Tidak ada rekomendasi dari KDIGO Pilihan terapi hanya penurunan diet fosfat Pemberian <i>sevelamer</i> dan <i>lanthanum carbonate</i> dapat menurunkan FGF-23

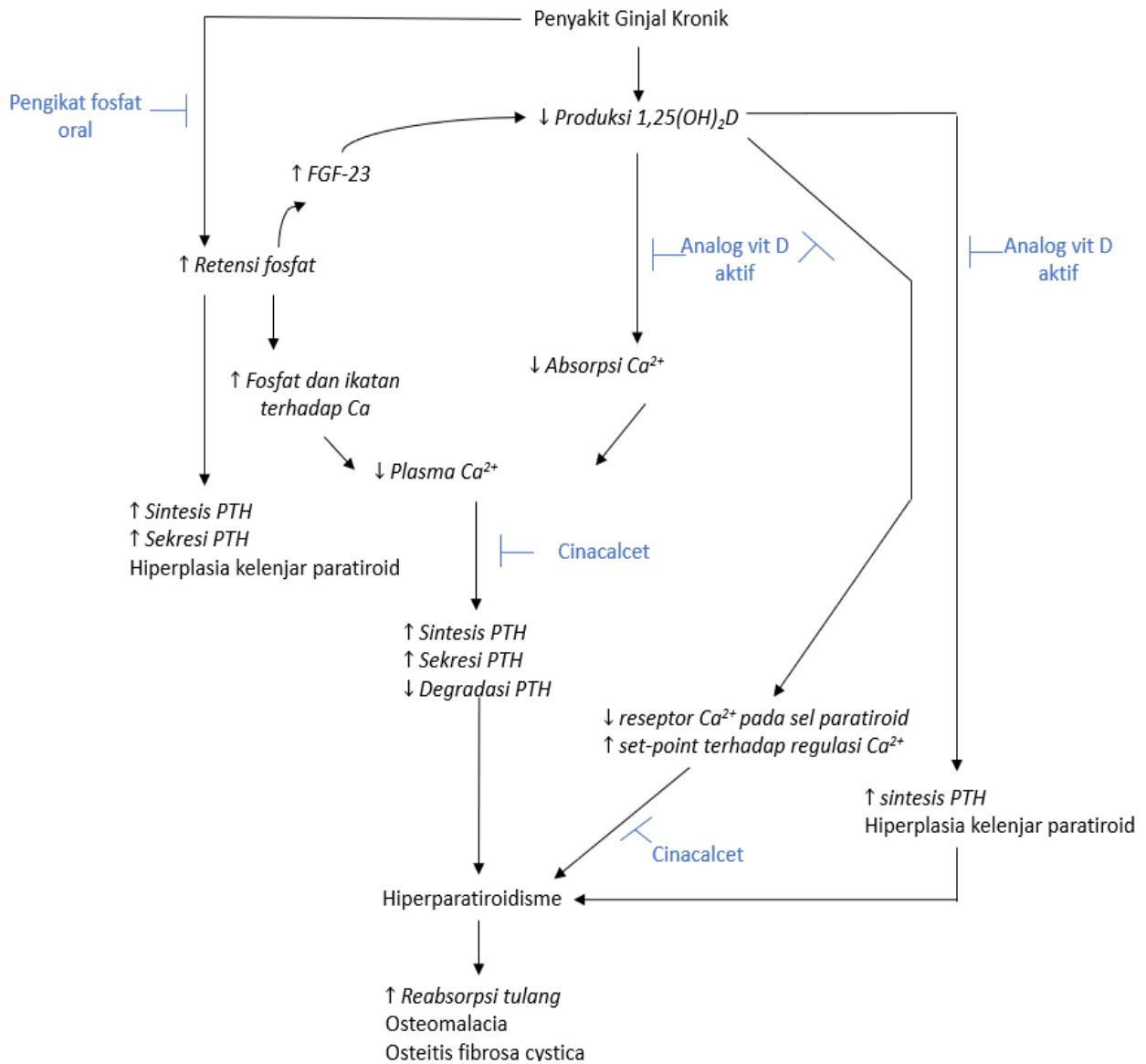
Keterangan: FGF-23=fibroblast growth factor 23; PTH=parathyroid hormone; PGK=penyakit ginjal kronik; KDIGO= Kidney Disease Improving Global Outcome; KDOQI=Kidney Disease Outcome Quality Initiative; CKD-MBD=chronic kidney disease-mineral and bone disorder.

pada angka 2-9 kali batas atas normalnya. Jika terjadi perubahan, baik peningkatan maupun penurunan diluar dari yang disarankan, perubahan terapi dianjurkan untuk mencegah progresivitas penyakit (Tabel 1).^{7, 16, 60-62}

Umumnya, pengelolaan kalsifikasi vaskular dan gangguan tulang pada pasien PGK meliputi kontrol dari faktor risiko penyebabnya, di antaranya kadar serum fosfat, kalsium, dan hormon paratiroid. Tata laksana ini bertujuan untuk meminimalisir atau mencegah progresivitas penyakit pasien. Berdasarkan pedoman terbaru saat ini, pada pasien PGK stadium 3a-5 dengan atau tanpa dialisis disertai kelainan parameter biokimia dan skor BMD yang rendah dan/atau risiko fraktur, pemilihan terapi sebaiknya didasarkan pada abnormalitas parameter biokimia dan progresivitas PGK. Pemilihan terapi juga sebaiknya mempertimbangkan efek samping yang dapat terjadi dan keakuratan diagnosis pasien. Oleh karena itu, biopsi tulang

dapat dipertimbangkan untuk memperkuat diagnosis pasien.^{7, 36,49}

Tujuan dari terapi farmakologis ini seringkali tidak tercapai akibat beberapa faktor. Penggunaan agen oral seperti vitamin D dan pengikat fosfat disertai dengan kombinasi obat lain dapat menyebabkan kepatuhan berobat menurun akibat jumlah obat dan frekuensi minum obat yang banyak. Selain itu, faktor ekonomi juga memengaruhi kepatuhan minum obat. Efek samping seperti toksisitas gastrointestinal juga berperan besar dalam keterbatasan terapi. Pengikat fosfat berbasis kalsium juga memiliki efek samping dalam meningkatkan kadar kalsium darah dan efek ketidaknyamanan gastrointestinal. Pemberian vitamin D juga seringkali meningkatkan kadar kalsium dan fosfat.⁸ Tabel 2 menyajikan rangkuman kelebihan dan keterbatasan pilihan terapi GMT-PGK.



Sumber: Moschella⁶³

Gambar 1. Patofisiologi dan tata laksana GMT-PGK⁶³

Tabel 2. Kelebihan dan keterbatasan pilihan terapi GMT-PGK¹²

Pilihan Terapi	Kelebihan	Keterbatasan
Restriksi fosfat	<ul style="list-style-type: none"> • Modulator penting dari kadar fosfat dikarenakan 60-70% asupan fosfat diabsorpsi 	<ul style="list-style-type: none"> • Kesulitan dalam kepatuhan terapi • Belum ada data yang cukup dalam mendukung terapi ini sebagai terapi hiperfosfatemia
Aluminium hidroksida	<ul style="list-style-type: none"> • Pengikat fosfat yang efektif 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak direkomendasikan akibat risiko yang serius terhadap gangguan hematologi, neurologi dan skeletal akibat toksisitas aluminium
Kalsium karbonat	<ul style="list-style-type: none"> • Terjangkau, efektif, dan mudah didapat 	<ul style="list-style-type: none"> • Potensi risiko yang berhubungan dengan hiperkalsemia (kalsifikasi vaskular, penyakit tulang dinamik) • KDIGO merekomendasikan untuk mesrestriksi penggunaan penyekat fosfat berbasis kalsium pada PGK stadium 3-4
Kalsium asetat	<ul style="list-style-type: none"> • Paparan terhadap kalsium lebih sedikit dan kapasitas pengikat fosfat lebih baik dibandingkan kalsium karbonat 	<ul style="list-style-type: none"> • Risiko hiperkalsemia • Harga lebih mahal dibandingkan kalsium karbonat • KDIGO merekomendasikan untuk mesrestriksi penggunaan penyekat fosfat berbasis kalsium pada PGK stadium 3-4
<i>Magnesium hydroxide</i> dan <i>magnesium carbonate</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Paparan terhadap kalsium lebih sedikit dibandingkan pengikat fosfat berbasis kalsium 	<ul style="list-style-type: none"> • Efek samping gastrointestinal • Efikasi yang lebih rendah, sehingga kemungkinan membutuhkan dosis yang lebih tinggi dan berpotensi menyebabkan hiperkalsemia • Belum banyak dipelajari
<i>Sevelamer hydrochloride</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Efektif • Mencegah kelebihan kalsium • Mencegah paparan logam • Tidak diabsorpsi • Memiliki efek positif lain disamping menurunkan kadar fosfat (menurunkan LDL, memperlambat proses kalsifikasi vaskular, dan menurunkan FGF-23) 	<ul style="list-style-type: none"> • Harga mahal • Efek samping gastrointestinal • Beban konsumsi pil yang tinggi • Berpotensi menyebabkan penurunan kadar bikarbonat (asidosis)
<i>Sevelamer carbonate</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Memiliki efek yang sama dengan <i>sevelamer hydrochloride</i> dengan perbaikan pada balans asam basa 	<ul style="list-style-type: none"> • Harga mahal • Efek samping gastrointestinal • Beban konsumsi pil yang tinggi
<i>Lanthanum carbonate</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Efektif • Mencegah kelebihan kalsium • Mudah dikonsumsi • Dieliminasi oleh hati sehingga tidak bergantung pada fungsi ginjal • Memiliki efek lain disamping menurunkan fosfat (perbaikan remodeling tulang, menurunkan FGF-23) 	<ul style="list-style-type: none"> • Harga mahal • Efek samping gastrointestinal • Konsekuensi jangka panjang yang belum diketahui
Pengikat fosfat berbasis besi (<i>ferric citrate</i> , <i>sucroferric oxyhydroxide</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Penurunan fosfat yang ceoat dan konsisten • Menurunkan penggunaan terapi besi dan ESA • Lebih mudah dikonsumsi • Profil keamanan yang baik 	<ul style="list-style-type: none"> • Belum disetujui oleh FDA sebagai agen penurunan fosfat pada PGK non-dialisis • Konsekuensi jangka panjang yang belum diketahui • Efek gastrointestinal
Nutrisi vitamin D (D ₂ dan D ₃)	<ul style="list-style-type: none"> • Efektif dalam meningkatkan 25(OH)₂D₃ dan kadar 1,25(OH)₂D₃ • Konversi ekstra renal menjadi 1,25(OH)₂D₃ • Dapat mensupresi PTH • Terjangkau • Insiden hiperkalsemia dan hiperfosfatemia rendah 	<ul style="list-style-type: none"> • Kurangnya data penelitian pada pasien PGK • Belum banyak dipelajari pada pasien PGK • Apakah meningkatkan kadar 25(OH)₂D₃ pada pasien PGK bersifat adekuat
<i>Calcitriol</i> (1,25D ₃)	<ul style="list-style-type: none"> • Efektif dalam meningkatkan 1,25(OH)₂D₃ • Menurunkan produksi PTH oleh kelenjar paratiroid 	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat menyebabkan hiperkalsemia dan/atau meningkatkan fosfat
Aktivator reseptor vitamin D (1,25(OH) ₂ D ₃ analog; <i>paricalcitol</i> , <i>doxercalciferol</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Efektif dalam meningkatkan 1,25(OH)₂D₃ • Menurunkan produksi PTH oleh kelenjar paratiroid • Lebih selektif dalam mensupresi PTH dengan efek yang lebih sedikit pada kadar kalsium dan fosfat 	<ul style="list-style-type: none"> • Dapat menginduksi hiperkalsemia dan/atau meningkatkan fosfat • Gagal dalam menurunkan indeks masa ventrikel kiri pada studi PRIMO dan OPERA
<i>Cinacalcet</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Efektif dalam menurunkan PTH • Dapat menurunkan fosfat 	<ul style="list-style-type: none"> • Tidak menurunkan mortalitas pada studi EVOLVE • Efek samping gastrointestinal • Risiko hipokalsemia • Belum disetujui penggunaannya pada pasien PGK tanpa dialisis
Paratiroidektomi	<ul style="list-style-type: none"> • Menurunkan PTH, kalsium, dan fosfat 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi pilihan terakhir • Studi mengenai keuntungan dan risiko masih kurang

AGEN TERAPI BARU

Beberapa tahun terakhir, agen pengikat fosfat non-kalsium yang berbasis besi telah banyak digunakan dalam praktik klinis. Agen ini di antaranya adalah *suCroferric oxyhydroxide* (PA21) dan *ferric citrate* (JTT-751). Selain efeknya dalam menurunkan fosfat, agen ini juga efektif dalam memperbaiki anemia pada PGK dan mencegah kalsifikasi vaskular.⁴⁶ Dikarenakan defisiensi klotho memiliki peran yang besar dalam terjadinya GMT-PGK, suplementasi klotho secara eksogen saat ini sedang diteliti karena dianggap dapat menjadi agen profilaksis atau terapeutik dalam mencegah hiperparatiroidisme sekunder.⁶

Studi terbaru juga melaporkan adanya kontribusi penghambat Wnt sebagai penyebab GMT-PGK. Umumnya, penghambat Wnt yang termasuk di dalamnya *Dickkopf-1* (Dkk1) dan *sclerotin* disekresikan dalam kondisi cedera ginjal.⁶⁴ *Activin A* juga ditemukan berperan penting dalam komponen vaskular dan skeletal GMT-PGK. *Activin A* berasal dari *myofibroblast* peritubular dari ginjal yang cedera dan memberikan efeknya melalui reseptor *activin A* tipe 2 (ActRIIA). Penggunaan antibodi monoklonal terhadap ActRIIA untuk menurunkan regulasi Dkk1 menunjukkan hasil yang efektif dalam memperbaiki GMT-PGK.⁶

SIMPULAN

Gangguan metabolisme tulang dan mineral merupakan bagian dari komplikasi PGK. Perubahan ini tampak lebih nyata pada stadium lanjut PGK, namun mekanismenya sudah berlangsung sejak stadium awal. Gangguan metabolisme fosfat, kalsium, vitamin D, dan hormon paratiroid mendasari kondisi tersebut. Pemberian terapi pada kondisi ini bersifat individual bergantung pada kondisi pasien masing-masing. Terapi umumnya diberikan apabila terdapat perubahan parameter yang persisten dan progresif, bukan sebagai bagian dari preventif. Selain itu, pertimbangan terapi juga berdasarkan pada hasil pemeriksaan serial, bukan berdasarkan hasil pemeriksaan tunggal dengan tetap mempertimbangkan parameter GMT-PGK lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
- Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, et al. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl*. 2017;7(2):122-9.
- Fukagawa M, Komaba H. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder in Asia. *Kidney Dis (Basel)*. 2017;3(1):1-7.
- Staupe H, Jeske S, Schmitz K, Warncke G, Fischer DC. Cardiovascular

risk and mineral bone disorder in patients with chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2013;37(1):68-83.

- Hedgeman E, Lipworth L, Lowe K, Saran R, Do T, Fryzek J. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol*. 2015;2015:184321.
- Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2019;12:263-76.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline for diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011). 2017;7(1):1-59.
- Beto J, Bhatt N, Gerbeling T, Patel C, Drayer D. Overview of the 2017 KDIGO CKD-MBD update: practice implications for adult hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2019;29(1):2-15.
- Hou YC, Lu CL, Lu KC. Mineral bone disorders in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2018;23(Suppl 4):88-94.
- Floege J, Drueke TB. Mineral and bone disorder in chronic kidney disease: pioneering studies. *Kidney Int*. 2020;98(4):807-11.
- Hruska KA, Seifert M. *Pathophysiology of chronic kidney disease mineral bone disorder (CKD-MBD)*. In: Clifford J. Rosen MD, editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, eighth edition. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2013. p.632-6.
- Nowak KL, Chonchol M. Management of mineral and bone disorders in chronic kidney disease. *Chronic Renal Dis*. 2020;2:1013-33.
- Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Ann Clin Biochem*. 2012;49(Pt 5):432-40.
- Cozzolino M, Urena-Torres P, Vervloet MG, Brandenburg V, Bover J, Goldsmith D, et al. Is chronic kidney disease-mineral bone disorder (CKD-MBD) really a syndrome? *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1815-20.
- Fishbane SN, Nigwekar S. Phosphate absorption and hyperphosphatemia management in kidney disease: a physiology-based review. *Kidney Med*. 2021;3(6):1057-64.
- Cannata-Andia JB, Martin-Carro B, Martin-Virgala J, Rodriguez-Carrio J, Bande-Fernandez JJ, Alonso-Montes C, et al. Chronic kidney disease-mineral and bone disorders: pathogenesis and management. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(4):410-22.
- Ritter CS, Slatopolsky E. Phosphate toxicity in CKD: the killer among us. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(6):1088-100.
- Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, Beto J. Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: a new paradigm. *J Ren Nutr*. 2021;31(1):21-34.
- Fujii H, Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(Suppl 1):53-63.
- Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J, Olgaard K, Lewin E. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int*. 2015;88(6):1304-13.
- Dhayat NA, Ackermann D, Pruijm M, Ponte B, Ehret G, Guessous I, et al. Fibroblast growth factor 23 and markers of mineral metabolism in individuals with preserved renal function. *Kidney Int*. 2016;90(3):648-57.
- Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int*. 2014;85(1):142-50.
- Komaba H, Kaludjerovic J, Hu DZ, Nagano K, Amano K, Ide N, et al. Klotho expression in osteocytes regulates bone metabolism and controls bone formation. *Kidney Int*. 2017;92(3):599-611.
- Rysz J, Franczyk B, Rokicki R, Gluba-Brzozka A. The Influence of dietary interventions on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Nutrients*. 2021;13(6):2065.
- Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2013;180:47-63.
- Covic A, Vervloet M, Massy ZA, Torres PU, Goldsmith D, Brandenburg V, et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):319-31.
- Chiang C. The use of bone turnover markers in chronic kidney disease-mineral and bone disorders. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22

- Suppl 2:11-3.
28. Pimentel A, Urena-Torres P, Zillikens MC, Bover J, Cohen-Solal M. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int.* 2017;92(6):1343-55.
 29. Cohen A, Mathiasen VD, Schon T, Wejse C. The global prevalence of latent tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900655.
 30. Nigwekar SU, Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and chronic kidney disease-mineral bone disease (CKD-MBD). *Bonekey Rep.* 2014;3:498.
 31. Bover J, Bailone L, Lopez-Baez V, Benito S, Ciceri P, Galassi A, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD: treatment considerations. *J Nephrol.* 2017;30(5):677-87.
 32. Khairallah P, Nickolas TL. Management of Osteoporosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(6):962-9.
 33. Hsu CY, Chen LR, Chen KH. Osteoporosis in patients with chronic kidney diseases: a systemic review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18):6846.
 34. Peres LA, Percio PP. Mineral and bone disorder and vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2014;36(2):201-7.
 35. Ogawa T, Nitta K. Pathogenesis and management of vascular calcification in patients with end-stage renal disease. *Contrib Nephrol.* 2018;196:71-7.
 36. Nelson AJ, Raggi P, Wolf M, Gold AM, Chertow GM, Roe MT. Targeting vascular calcification in chronic kidney disease. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(4):398-412.
 37. Vervloet M, Cozzolino M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? *Kidney Int.* 2017;91(4):808-17.
 38. Reiss AB, Miyawaki N, Moon J, Kasselmann LJ, Voloshyna I, D'Avino R, Jr., et al. CKD, arterial calcification, atherosclerosis and bone health: Inter-relationships and controversies. *Atherosclerosis.* 2018;278:49-59.
 39. Iseri K, Dai L, Chen Z, Qureshi AR, Brismar TB, Stenvinkel P, et al. Bone mineral density and mortality in end-stage renal disease patients. *Clin Kidney J.* 2020;13(3):307-21.
 40. Kim H, Lee J, Lee K-B, Kim Y-H, Hong N, Park JT, et al. Low bone mineral density is associated with coronary arterial calcification progression and incident cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2021;2021:sfab138.
 41. Elias RM, Dalboni MA, Coelho ACE, Moyses RMA. CKD-MBD: from the pathogenesis to the identification and development of potential novel therapeutic targets. *Curr Osteoporos Rep.* 2018;16(6):693-702.
 42. Sprague SM, Martin KJ, Coyne DW. Phosphate balance and CKD-mineral bone disease. *Kidney Int Rep.* 2021;6(8):2049-58.
 43. Jovanovich A, Kendrick J. Personalized management of bone and mineral disorders and precision medicine in end-stage kidney disease. *Semin Nephrol.* 2018;38(4):397-409.
 44. Vervloet MG, van Ballegooijen AJ. Prevention and treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(5):1060-72.
 45. Bover J, Aguilar A, Arana C, Molina P, Lloret MJ, Ochoa J, et al. Clinical approach to vascular calcification in patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease: mineral-bone disorder-related aspects. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:642718.
 46. Taketani Y, Koiba F, Yokoyama K. Management of phosphorus load in CKD patients. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(Suppl 1):27-36.
 47. Barreto FC, Oliveira RA, Oliveira RB, Jorgetti V. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(17):2627-40.
 48. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, McCabe GP, Moe SM, Weaver CM, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83(5):959-66.
 49. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36.
 50. Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD006023.
 51. Copland M, Komenda P, Weinhandl ED, McCullough PA, Morfin JA. Intensive hemodialysis, mineral and bone disorder, and phosphate binder use. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(5S1):S24-32.
 52. Zhan Z, Smyth B, Toussaint ND, Gray NA, Zuo L, de Zoysa JR, et al. Effect of extended hours dialysis on markers of chronic kidney disease-mineral and bone disorder in the ACTIVE Dialysis study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):258.
 53. Kim HW, Kim SH, Kim YO, Jin DC, Song HC, Choi EJ, et al. Impact of dialysate calcium concentration on clinical outcomes in incident hemodialysis patients. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(40):e1694.
 54. Chen W, Bushinsky DA. Chronic kidney disease: KDIGO CKD-MBD guideline update: evolution in the face of uncertainty. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13(10):600-2.
 55. Wang AY, Fang F, Chan J, Wen YY, Qing S, Chan IH, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD—the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):175-86.
 56. Bover J, Urena-Torres P, Mateu S, DaSilva I, Gracia S, Sanchez-Baya M, et al. Evidence in chronic kidney disease-mineral and bone disorder guidelines: is it time to treat or time to wait? *Clin Kidney J.* 2020;13(4):513-21.
 57. Keung L, Perwad F. Vitamin D and kidney disease. *Bone Rep.* 2018;9:93-100.
 58. Bover J, Ureña-Torres P, Laiz Alonso AM, Torregrosa J-V, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD (II): therapeutic implications. *Nefrología (English Edition).* 2019;39(3):227-42.
 59. Greeviroj P, Kitrunghaiboon T, Katavetin P, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Cinacalcet for treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nephron.* 2018;139(3):197-210.
 60. Parfrey PS, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Druke TB, Floege J, et al. The clinical course of treated hyperparathyroidism among patients receiving hemodialysis and the effect of cinacalcet: the EVOLVE trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4834-44.
 61. Urena-Torres P, Bridges I, Christiano C, Cournoyer SH, Cooper K, Farouk M, et al. Efficacy of cinacalcet with low-dose vitamin D in incident haemodialysis subjects with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(5):1241-54.
 62. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, Csiky B, Naso A, Nossuli K, 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(4):1327-39.
 63. Moschella C. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: guidelines for diagnosis, treatment, and management. *JAAPA.* 2016;29(7):21-9.
 64. Hanudel MR, Moe SM, Saluski IB. *Pathophysiology and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder.* In: Clifford J. Rosen MD, editors. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, ninth edition. Hoboken, New Jersey: Wiley; 2019. p.695-702.