

慢性腎臟病礦物質與骨病變： 聚焦於心血管疾病風險評估、治療目標及預防策略

林盈萱^{*1} 曾千慈^{*2} 劉冠宏³ 曾進忠^{1,3}

^{*} 共同第一作者

¹ 國立成功大學醫學院附設醫院內科

² 國立成功大學醫學院附設醫院斗六分院內科腎臟科

³ 國立成功大學醫學院附設醫院內科腎臟科

摘要

慢性腎臟病礦物質與骨病變(chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD)是CKD病患常見且重要的併發症，與心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)風險高度相關。CKD-MBD的核心病理機轉包含鈣磷失衡、副甲狀腺素(parathyroid hormone, PTH)和纖維母細胞生長因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)代謝異常，導致血管鈣化、內皮細胞功能受損、心臟結構異常。為降低CKD病患的CVD風險，應從早期開始規則監測、追蹤相關礦物質指標，並依照分期將各項指標控制於建議範圍。本篇綜論除了介紹CKD-MBD和CVD的相關機轉和風險，也希望針對這些病患，提供臨床評估、追蹤及治療的建議。

關鍵詞：慢性腎臟病礦物質與骨病變(chronic kidney disease-mineral bone disease, CKD-MBD)
心血管疾病(cardiovascular disease)
血管鈣化(vascular calcification)

前言

慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)在台灣的盛行率約為11.9%，超過65歲以上民眾更接近40%有CKD¹，在高齡化的社會是一個亟需關注的重要議題。CKD病患的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)盛行率高於一般人群²⁻⁴，常以冠狀動脈疾病、心臟衰竭、心律不整甚至心因性猝死等形式表現。尤其到CKD晚期，CVD風險更是急遽上升，

佔CKD病患死因的30-50%^{5,6}。除了高血壓、高血脂、糖尿病等傳統的危險因子^{7,8}，慢性腎臟病礦物質與骨病變(chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD)所引發的複雜礦物質代謝異常與軟組織鈣化等病理機轉，被認為對CKD病患發展出較高的心血管疾病風險尤為重要，特別是血管鈣化更被認為是導致CVD風險的核心機制^{9,10}。因此，此篇總論聚焦於探討CKD-MBD對CVD風險的影響，介紹CKD-MBD核心特徵、參與血管鈣化的病理

機轉，並闡述控制和治療目標及相關預防策略，對 CKD 病患的心血管健康和長期預後提供重要參考。

CKD-MBD 的病理機轉、定義和臨床表現

病理機轉

隨著慢性腎臟病的進程，腎元 (nephron) 數量逐漸減少，腎臟遠曲小管中 α -klotho 蛋白的表現量下降，導致纖維母細胞生長因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 在腎臟的作用減弱，降低腎臟排磷功能，進而造成無機磷酸鹽在體內逐漸累積¹¹。為了避免磷酸鹽的過度累積，骨頭和副甲狀腺分別增加 FGF23 和副甲狀腺素 (parathyroid hormone, PTH) 的分泌，讓剩餘的腎元能夠藉由增加尿磷排出來代償¹²。因為高血磷造成的 PTH 合成和分泌增加，被稱為尿毒性繼發性副甲狀腺功能亢進 (uremic secondary hyperparathyroidism)。隨著 FGF23 被發現，讓磷酸鹽平衡和腎臟的代償機制被更進一步了解。FGF23 會抑制 1- α 羥化酶 (1-alpha hydroxylase) 和增加 25-羥維生素 D-24 羥化酶 (25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase) 的表現，導致活性維生素 D (calcitriol) 的下降，進而增加 PTH 的分泌並降低腸道對鈣和磷的吸收¹³；此外，FGF23 和 PTH 共同降低近曲小管 type II 鈉磷酸鹽轉運蛋白 (type II sodium-phosphate transporter) 的表現，減少磷酸鹽再吸收，從而促進尿磷排出¹⁴。在慢性腎臟病早期，儘管血鈣和血磷仍能維持在正常範圍，但已出現 FGF23 和 PTH 代償性增加及活性維生素 D 下降；到慢性腎臟病晚期，隨著腎功能的持續惡化，代償作用逐漸失效，病患最終將出現高

血磷和低血鈣的現象¹⁰。

定義

CKD-MBD 過去被稱為腎性骨病變 (renal osteodystrophy)，但這一名稱未能涵蓋骨骼以外的鈣磷代謝和血管鈣化等變化。因此在 2006 年 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 共識會議中，定義了「慢性腎臟病礦物質骨病變 (CKD-MBD)」的概念¹⁵，這個新的詞彙更全面地涵蓋慢性腎臟病進程中，全身性的礦物質與骨骼代謝的異常 (表一)，包含骨骼重塑 (bone remodeling)、骨骼轉換率、骨硬度的失調，鈣磷平衡紊亂、PTH 和維他命 D 代謝的異常，以及軟組織和血管等非骨性結構的鈣化 (extraskelatal calci fication)。

臨床表現

以下將簡要介紹 CKD-MBD 的三大臨床表現，並重點說明其與心血管鈣化的關聯性。

一、實驗室血液檢測異常

CKD-MBD 的主要特徵之一是血清礦物質濃度的異常，依照病患進入透析前後而有所不同。在透析前，CKD 病患常見血清 FGF23、PTH 和磷濃度升高；而活性維他命 D、鈣和 α -klotho 蛋白濃度降低¹⁶。相較之下，進入透析階段後，病患常見低血鈣或高血鈣、高血磷，以及血清 FGF23 和 PTH 濃度顯著升高¹⁶。許多大型觀察性研究顯示，這些血清指標的異常不僅和 CKD 病患症狀嚴重度相關¹⁷，也和病患的共病和死亡 (morbidity and mortality) 相關^{9,10,18}。因此，持續監測和控制慢性腎臟病和透析病患 CKD-MBD 相關的血清指標對於改善預後至關重要，後續將探討這些指標在 CKD 不

表一：慢性腎臟病礦物質與骨病變的定義 (根據 2017 KDIGO 修訂¹⁰)

慢性腎臟病引起全身性礦物質與骨骼異常，由以下任一或結合的特點表現

1. 鈣、磷、副甲狀腺素和維他命 D 代謝異常
2. 骨質新生、礦物化、骨質體積、線性生長或強度異常
3. 血管或其他軟組織鈣化

同階段的理想範圍。

二、骨骼異常

CKD-MBD 包含病患骨骼的異常，導致 CKD 病患有較高的骨折風險^{19,20}。CKD 病患常見的次發性副甲狀腺功能亢進 (secondary hyperparathyroidism) 以及副甲狀腺增生 (parathyroid hyperplasia) 導致血清 PTH 升高，加速骨骼代謝轉換 (bone turnover)，導致骨質脆弱，甚至出現 osteitis fibrosa cystica。或可能因骨形成不正常，可能形成未完全礦化的骨骼，進而引起骨軟化症 (osteomalacia)。以上併發症使 CKD 病患骨折風險增加，並面臨生活品質降低、感染以及死亡風險²¹；此外，骨骼代謝低下造成高血鈣和高血磷，還會加速心血管鈣化²²。因此，後續將進一步探討隨著 CKD 分期進展，PTH 的理想控制目標。

三、血管及軟組織鈣化

心血管鈣化 (cardiovascular calcification, CVC) 是 CKD-MBD 的指標性特徵之一^{9,10}，合併心血管鈣化的 CKD 病患有較高的全因性死亡風險²³。動脈內膜 (arterial intima) 的鈣化，主要與動脈粥狀硬化 (atherosclerosis) 相關，受到傳統心血管危險因子的影響¹⁶；而動脈中層 (arterial medial layer) 的鈣化則是慢性腎臟病的特異性表現。CKD 病患因為高血鈣、高血磷，以及長期處於慢性發炎和氧化壓力，導致鈣磷酸鹽晶體沉積，並激活血管平滑肌細胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 和巨噬細胞 (macrophage) 主導的骨化過程 (bone formation)²⁴。這一過程可引發動脈硬化和心臟瓣膜鈣化，對 CKD 病患心血管相關併發症產生重要影響。

CKD-MBD 導致 CVD 的致病機轉

慢性腎臟病 (CKD) 引起礦物質和骨骼代謝的異常，導致一系列病理變化，顯著增加心血管疾病的發生風險²⁵。其主要致病機轉包括血管與瓣膜的鈣化、內皮細胞功能缺損 (endothelial dysfunction) 和心肌結構與功能的異常^{10,26}。這

些病理過程受到磷、鈣、FGF23、PTH 及活性維生素 D 代謝失衡的驅動，且會因為 Klotho 蛋白的缺乏而進一步惡化¹⁶。

鈣磷平衡和 PTH 的關鍵作用

高血磷抑制一氧化氮 (nitric oxide) 的生成，導致內皮細胞功能受損²⁷，並促使血管平滑肌細胞分化為類骨細胞 (osteoblast-like cells)^{24,28}，使鈣與磷酸鹽沉積於血管壁，進而引發動脈硬化與血管順應性下降。動物實驗顯示，高磷飲食會導致心肌肥厚與纖維化、動脈壁增厚及微血管病變²⁹；臨床研究進一步確認動物實驗的結果，顯示在健康族群中，高血磷與左心室肥厚及心臟衰竭相關³⁰，在 CKD 患者中更會增加心肌梗塞、心衰竭、周邊動脈疾病及猝死的風險^{31,32}。高血鈣加速鈣蛋白顆粒 (calcioprotein particles, CPPs) 的形成³³，不僅促進血管與瓣膜硬化，還可能引發異位鈣化 (ectopic calcification)，影響心臟傳導系統，增加心搏過緩風險，甚至導致猝死^{34,35}。觀察性研究顯示，高血鈣會增加透析患者心血管事件及全因性死亡風險^{36,37}；相對地，低血鈣可能導致 QT 波段延長，增加心室頻脈和心室纖維顫動的風險³⁸。鈣磷平衡主要受到 PTH 的調控和影響。PTH 作用於骨母細胞 (osteoblast) 上的受體，活化蝕骨細胞 (osteoclast)，使骨質中的鈣磷釋放至循環系統中，導致高血鈣、高血磷，並加速心血管鈣化³⁹。此外，基礎研究發現，PTH 會直接作用於心肌細胞，導致左心室肥厚⁴⁰；而在 CKD 病患中，心房顫動的盛行率和血中 PTH 濃度呈正相關⁴¹；相對的，透析患者接受副甲狀腺切除術後，其心血管相關死亡風險則顯著降低⁴²。

FGF23 與 Klotho 的作用

基礎實驗和動物實驗發現，FGF23 直接作用於心肌細胞，不僅具有心肌毒性，還可透過 nuclear factor-kappa beta-calcineurin 路徑誘發左心室肥大⁴³。FGF23 還會提高腎臟遠曲小管中鈉氯協同轉運蛋白 (sodium-chloride co-transporter) 的表現，導致鈉滯留 (sodium retention) 與體液過多 (volume overload)，增加鬱血性心衰竭的

風險⁴⁴。儘管臨床研究已確認 FGF23 與心衰竭、心房顫動、心血管事件及死亡相關⁴⁵⁻⁴⁷，但具體機轉仍具爭議，因為 FGF23 的表現不僅受 CKD 影響，也受到缺鐵、慢性發炎及心衰竭等潛在干擾因子影響⁴⁸。關於 FGF23 的相關機轉，目前研究認為 Klotho 蛋白可能扮演重要角色，因為 Klotho 蛋白作為 FGF 受體的輔因子，更是一種抗衰老激素，對心血管健康有重要影響^{49,50}。Klotho 缺乏的動物呈現高血磷及早衰表現型 (premature ageing phenotype)，包括血管鈣化、心臟纖維化及內皮細胞功能缺損⁴⁹。CKD 患者的臨床觀察性研究與動物實驗結果一致，病患血清 Klotho 濃度顯著降低，會表現出心血管早衰現象，並增加心房顫動及心血管事件的風險⁵¹⁻⁵³。

活性維生素 D 及鎂離子的保護作用

活性維生素 D 能抑制腎素 (renin) 的表現，具有保護心臟的效果。然而，CKD 患者普遍缺乏活性維生素 D，導致腎素 - 血管加壓素 - 醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system) 的過度活化⁵⁴，進一步引發內皮細胞功能受損、血管硬化、高血壓、心室肥大及心衰竭，增加心血管疾病的風險⁵⁵。除了活性維生素 D，鎂離子也具有心臟保護功能，可以抑制血管鈣化與鈣蛋白顆粒形成⁵⁶，但 CKD 患者常缺乏鎂，進一步促進血管鈣化與動脈硬化的發展⁵⁷。

總結上述多樣的機轉，礦物質代謝失衡是 CKD 病患 CVD 的核心驅動因素，涵蓋鈣磷失

衡、PTH、FGF23、Klotho 與活性維生素 D 等多重機轉。對這些指標的監測和管理，是改善 CKD 病患照護的重要策略¹⁰。

CKD-MBD 的追蹤與管理

隨著 CKD 病程進展，CKD-MBD 的盛行率高達 70% 至 94%，且與 CKD 及透析病患的死亡風險密切相關¹⁸。Danese 等人的研究顯示，根據國際指引控制透析病患血鈣、血磷及 PTH 值，能顯著改善病患的預後並降低死亡率。若三項指標中有一項未達標，死亡風險會增加 15-21%；若三項指標皆未達標，死亡風險則會上升至 51%⁵⁸。因此，追蹤和管理 CKD 病患的骨骼與礦物質異常是改善長期預後的關鍵。根據 2015 年台灣慢性腎臟病臨床診療指引和 2017 年 KDIGO 指引¹⁰，建議從 CKD 第三期開始進行持續的追蹤相關血清檢測，以便整合治療與評估策略，提升病患生活品質和長期預後（圖一）。

礦物質血清指標追蹤的頻率

追蹤血清礦物質的頻率應根據 CKD 分期和異常程度進行調整。PTH 是診斷 CKD-MBD 以及評估骨骼代謝的重要指標，其血中濃度會隨著腎功能下降而升高（正常值的上限為 65 pg/mL）。研究發現，eGFR 高於 80 mL/min/1.73 m² 的 CKD 初期病患，有 12% 的患者 PTH 超過正常值上限；但當病患進入 CKD 第三期，eGFR 低於 60 mL/min/1.73 m² 時，超過正常值上限的



圖一：慢性腎臟病礦物質骨病變各項指標追蹤頻率（根據 2022 KDIGO CKD-MBD Quick Reference Guide 修訂）。

KDIGO：Kidney Disease: Improving Global Outcomes, CKD-MBD: chronic kidney disease-mineral bone disorder.

比例則上升至接近 60%⁵⁹。因此，根據 CKD 分期和異常值的嚴重程度，國際指引建議採取分層化的追蹤頻率¹⁰。在第三期，每 6 至 12 個月應監測一次血鈣和血磷，並至少檢測一次 PTH 數值作為基線參考標準。在第四期，每 3 至 6 個月應監測一次血鈣和血磷，PTH 則是每 6 至 12 個月測量一次。在第五期和透析患者 (5D) 中，血鈣與血磷的測量頻率應增加至每 1 至 3 個月一次，而 PTH 則建議每 3 至 6 個月測量一次。此外，指引也建議在 CKD 晚期（第四期至第五期透析）的病患，每年應檢測一次鹼性磷酸酶 (ALK-P)，而當病患 PTH 異常升高時，更應增加檢測 ALK-P 的頻率，因為 ALK-P 反映病患骨形成的活性強度，與骨骼脆弱度相關。關於維生素 D 的監測，指引則建議在 CKD 第三至第五期透析病患酌情考慮檢測，並根據初次檢測結果和治療需求決定追蹤頻率。

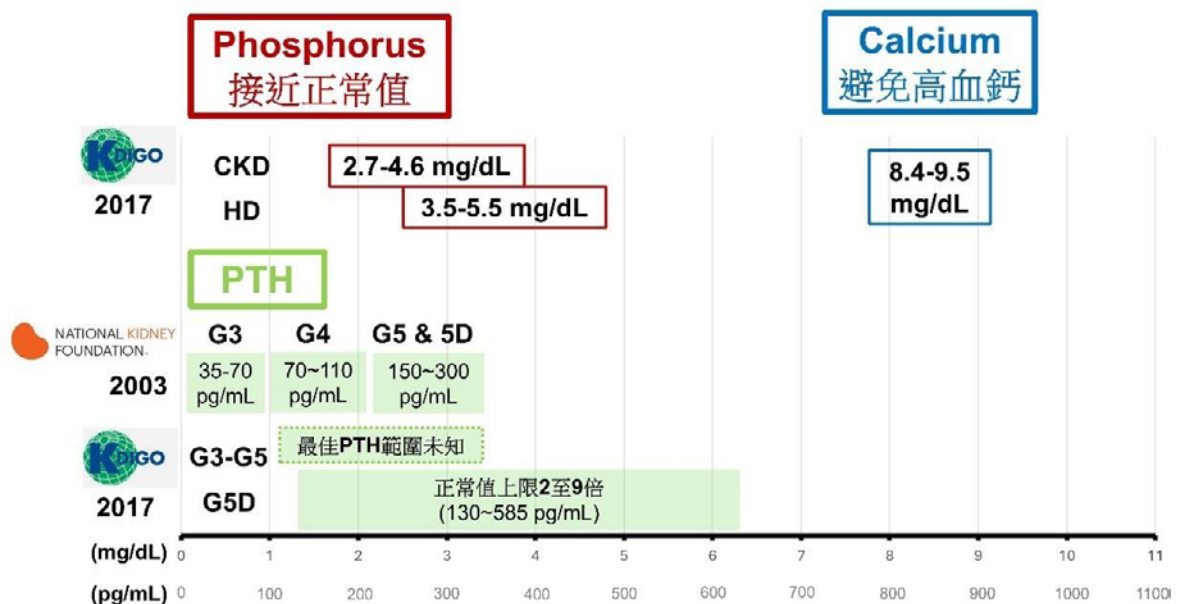
CKD-MBD 的控制策略與相關藥物

鈣、磷和副甲狀腺素控制目標

根據 2017 KDIGO 指引，對於 CKD 第 3a 至 5D 的病患，建議控制鈣磷乘積 (calcium-phosphate product) 不超過 55 mg²/dL，且應著重在避免高血鈣，而非嚴格維持血鈣在正常

範圍內¹⁰。針對透析病患，建議將校正血鈣控制於 8.4 至 9.5 mg/dL，並建議使用低鈣透析液 (1.25 至 1.50 mmol/L，或 2.5 至 3.0 mEq/L)，以降低體內的鈣負荷^{9,10}，但相關長期預後和臨床結果，仍需要更多研究進一步證實。此外，每日鈣攝入量應控制在 2000mg 以內，包含飲食、藥物及透析液中的鈣；其中鈣基磷結合劑的鈣含量，不應超過一天 1500 mg⁶⁰。高血磷也是 CKD 病患常見的代謝異常，有研究顯示血磷每上升 1mg/dL，死亡風險會增加 23%⁶¹。2017 年 KDIGO 指引建議 CKD 病患血磷控制於 2.7 至 4.6 mg/dL，透析患者則是維持在 3.5 至 5.5 mg/dL¹⁰。此外，低血磷也需要謹慎處理，因為當血磷低於 2.5 mg/dL 時，會因為骨質礦物化異常導致骨軟化症 (osteomalacia)⁶²。對於 PTH 的管理，目前指引對未透析 CKD 病患並沒有統一的建議，但 2003 年 KDOQI 建議 CKD 第三期 PTH 應控制在 35 至 70 pg/mL，第四期則是在 70 至 110 pg/mL，第五期和透析病患則為 150 至 300 pg/mL⁶⁰；然而更新的 2017 KDIGO 指引對未透析 CKD 患者的最佳 PTH 值並未提出具體建議，對進入透析病患的 PTH 則是建議控制在標準值的 2 至 9 倍，約為 130 至 585 pg/mL¹⁰。

總結目前指引建議（圖二）：血鈣的控制



圖二：慢性腎臟病礦物質骨病變指標控制範圍。

應以避免高血鈣為目標，可接受無症狀低血鈣，而非嚴格控制於正常範圍¹⁰；血磷的控制則是以正常範圍為目標，且要特別注意低血磷對骨質的負面影響¹⁰；未透析病患沒有最佳的PTH值，而透析病患則是要注意PTH持續升高的趨勢，並控制於正常值的2至9倍¹⁰。

傳統與新興降磷藥物

最早的降磷藥物是1970年代的鋁鹽(aluminum salts)^{63,64}，在腸道中與磷酸根形成不可溶的化合物，有效降低磷吸收量；但隨後因為神經毒性⁶⁵、骨軟化症⁶⁶等嚴重副作用，在1980年代中期，逐漸被鈣基磷結合劑(calcium-based phosphate binders)取代⁶⁴，其因為價格低廉且有效而被廣為使用。後續研究發現鈣基磷結合劑會促進血管鈣化，增加心血管死亡風險⁶⁷，因此2017 KDIGO 指引建議CKD第三期後再使用鈣基磷結合劑¹⁰。為了降低鈣基磷結合劑的使用，2000年後，不含鈣的降磷藥物如sevelamer和lanthanum被引入⁶⁴。但sevelamer hydrochloride的成分可能會加劇代謝性酸中毒⁶⁸，而lanthanum則可能引發腸胃道副作用和肝毒性⁶⁴。

近年來，也有針對降低腸道磷離子吸收的藥物被開發，如tenapanor是一種非結合劑類藥物，藉由抑制腸道的鈉氫交換幫浦(sodium/hydrogen exchanger isoform3, NHE3)而降低腸道磷離子的被動吸收⁶⁹，已在多項臨床實驗中證實能有效降低血磷，且每日服藥頻次較低，能降低病患服藥負擔^{70,71}。另一種針對腸道磷離子吸收的藥物是EOS789，經由抑制鈉磷共同轉運蛋白(NaPi-2b、PiT-1和PiT-2)，可以有效降低透析病患的血磷⁷²。

雖然新興降磷藥物為不含鈣、針對不同機轉，且使用頻次低，然而大型研究顯示新興藥物對心血管系統的保护效果並未顯著優於傳統藥物，且其長期臨床效益尚待進一步證實^{73,74}。因此，2017 KDIGO guidelines 僅建議控制血磷在理想目標，並沒有針對降磷藥物的種類提供建議¹⁰。

次發性副甲狀腺功能亢進的控制藥物

對於CKD第四和第五期的未透析病患，2017 KDIGO 指引建議使用活性維生素D或相關類似藥物來控制嚴重副甲狀腺機能亢進¹⁰。藉由直接抑制PTH的合成和分泌，並藉由增加腸道吸收鈣質間接負回饋減少PTH分泌，以達到控制的目標。2015台灣慢性腎臟病臨床診療指引建議每日可補充生理性維生素D 400至800 IU。透析病患的降PTH藥物則包含擬鈣劑(calcimimetics)和維生素D類似物¹⁶。擬鈣劑例如cinacalcet和etelcalcetide是藉由提高鈣感應受體(CaSR)對鈣離子的敏感性而降低PTH的分泌。研究顯示，cinacalcet可有效降低PTH、血鈣與血磷等生化指標，並可能減少副甲狀腺切除的需求。雖然部分事後分析(post hoc analyses)指出cinacalcet使用與全因死亡率及心血管事件風險下降可能相關，但在EVOLVE試驗中所進行之主要意向治療分析(primary intention-to-treat analysis)中，其對全因死亡率及心血管事件風險的影響未達統計顯著^{75,76}。透析病患使用維生素D或類似物時則需要注意高血鈣和高血磷的風險¹⁰，因此2015年台灣慢性腎臟病臨床診療指引建議避免在透析病患使用標準劑量的活性維生素D。如果透析病患的次發性副甲狀腺亢進難以控制，副甲狀腺切除手術是根治的方法之一⁷⁷，雖然能降低病患死亡率⁴²，但目前沒有證據顯示其優於擬鈣劑的治療。

結論和未來方向

CKD-MBD是CKD病患常見的併發症，且對病患的心血管健康、尿毒症狀以及長期預後有重要影響，涉及高血鈣、高血磷、PTH和FGF23的代謝異常，共同加速血管、瓣膜硬化以及心臟病變，對心血管健康和病患長期預後有深遠影響。在臨床照顧CKD病患時，需根據指引建議定期追蹤相關指標及使用治療策略以控制血鈣、血磷與PTH濃度。未來研究應聚焦於新興藥物對於心血管保護的長期效益是否優於傳統藥物，以期優化治療策略並改善病患預後。

參考文獻

1. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet* 2008;371(9631):2173-82.
2. Rahman M, Xie D, Feldman HI, et al. Association between chronic kidney disease progression and cardiovascular disease: results from the CRIC Study. *Am J Nephrol* 2014;40(5):399-407.
3. Hiyamuta H, Yamada S, Taniguchi M, Nakano T, Tsuruya K, Kitazono T. Causes of death in patients undergoing maintenance hemodialysis in Japan: 10-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Clin Exp Nephrol* 2021;25(10):1121-30.
4. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEO-ERICA project results. *Kidney Int* 2007;72(1):92-9.
5. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Cause of Death in Patients with Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(10):2504-11.
6. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017;389(10075):1238-52.
7. Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int* 2006;70(1):26-33.
8. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72(3):247-59.
9. 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.
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2011) 2017;7(1):1-59.
11. Neyra JA, Hu MC, Moe OW. Klotho in Clinical Nephrology: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;16(1):162-76.
12. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(2):286-91.
13. Drüeke TB. Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease. [Updated 2025 Feb 14]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278975/>
14. Segawa H, Shiozaki Y, Kaneko I, Miyamoto K. The Role of Sodium-Dependent Phosphate Transporter in Phosphate Homeostasis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2015;61 Suppl:S119-21.
15. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69(11):1945-53.
16. Yamada S, Nakano T. Role of Chronic Kidney Disease (CKD)-Mineral and Bone Disorder (MBD) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in CKD. *J Atheroscler Thromb* 2023;30(8):835-50.
17. Magagnoli L, Cozzolino M, Evans M, et al. Association between Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder Biomarkers and Symptom Burden in Older Patients with Advanced Chronic Kidney Disease: Results from the EQUAL Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2024;19(10):1240-52.
18. Magagnoli L, Cozzolino M, Caskey FJ, et al. Association between CKD-MBD and mortality in older patients with advanced CKD-results from the EQUAL study. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38(11):2562-75.
19. Jadoul M, Albert JM, Akiba T, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70(7):1358-66.
20. Jørgensen HS, David K, Salam S, Evenepoel P; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. Traditional and Non-traditional Risk Factors for Osteoporosis in CKD. *Calcif Tissue Int* 2021;108(4):496-511.
21. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85(1):166-73.
22. Bover J, Ureña P, Brandenburg V, et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2014;34(6):626-40.
23. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-42.
24. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011;109(6):697-711.
25. Shantouf RS, Budoff MJ, Ahmadi N, et al. Total and individual coronary artery calcium scores as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2010;31(5):419-25.
26. Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):159-68.
27. Shuto E, Taketani Y, Tanaka R, et al. Dietary phosphorus acutely impairs endothelial function. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(7):1504-12.
28. Furmanik M, Chatrou M, van Gorp R, et al. Reactive oxygen-forming Nox5 links vascular smooth muscle cell phenotypic switching and extracellular vesicle-mediated vascular calcification. *Circ Res* 2020;127(7):911-27.
29. Amann K, Törnig J, Kugel B, et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int* 2003;63(4):1296-301.

30. Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ, et al. Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail* 2010;12(8):812-8.
31. Hiyamuta H, Yamada S, Taniguchi M, et al. Association of hyperphosphatemia with an increased risk of sudden death in patients on hemodialysis: Ten-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Atherosclerosis* 2021;316:25-31.
32. Shimamoto S, Yamada S, Hiyamuta H, et al. Association of serum phosphate concentration with the incidence of intervention for peripheral artery disease in patients undergoing hemodialysis: 10-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Atherosclerosis* 2020;304:22-9.
33. Kuro-o M. Klotho and calciprotein particles as therapeutic targets against accelerated ageing. *Clin Sci* 2021;135(15):1915-27.
34. Wong MC, Kalman JM, Pedagogos E, et al. Bradycardia and asystole is the predominant mechanism of sudden cardiac death in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(12):1263-65.
35. Henderson RR, Santiago LM, Spring DA, Harrington AR. Metastatic myocardial calcification in chronic renal failure presenting as atrioventricular block. *N Engl J Med* 1971;284(22):1252-3.
36. Yamada S, Arase H, Tokumoto M, et al. Increased risk of infection-related and all-cause death in hypercalcemic patients receiving hemodialysis: the Q-cohort study. *Sci Rep* 2020;10(1):6327.
37. Fernández-Martín JL, Martínez-Camblor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial* 2015;30(9):1542-51.
38. Kim ED, Watt J, Tereshchenko LG, et al. Associations of serum and dialysate electrolytes with QT interval and prolongation in incident hemodialysis: the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease (PACE) study. *BMC Nephrol* 2019;20:1-11.
39. Coen G. Calcimimetics, parathyroid hormone, and vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74(10):1229-31.
40. Schlüter K-D, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res* 1998;37(1):34-41.
41. Arase H, Yamada S, Tanaka S, et al. Association Between Plasma Intact Parathyroid Hormone Levels and the Prevalence of Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease—The Fukuoka Kidney Disease Registry Study. *Circ J* 2020;84(7):1105-11.
42. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;88(2):350-9.
43. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121(11):4393-408.
44. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, et al. FGF 23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med* 2014;6(6):744-59.
45. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584-92.
46. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(10):1913-22.
47. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(2):349-60.
48. Komaba H, Fukagawa M. Jury still out on whether FGF23 is a direct contributor, a useful biomarker, or neither. *Kidney Int* 2021;100(5):989-93.
49. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390(6655):45-51.
50. Mencke R, Hillebrands JL; NIGRAM consortium. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology. *Ageing Res Rev* 2017;35:124-46.
51. Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280(4):1015-20.
52. Mizia-Stec K, Wiecek J, Polak M, et al. Lower soluble Klotho and higher fibroblast growth factor 23 serum levels are associated with episodes of atrial fibrillation. *Cytokine* 2018;111:106-11.
53. Charoenngam N, Ponvilawan B, Ungprasert P. Lower circulating soluble Klotho level is associated with increased risk of all-cause mortality in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol* 2020;52:1543-50.
54. Latic N, Erben RG. Interaction of vitamin D with peptide hormones with emphasis on parathyroid hormone, FGF23, and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Nutrients* 2022;14(23):5186.
55. Kaur G, Singh J, Kumar J. Vitamin D and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2019;34(12):2509-22.
56. Ter Braake AD, Eelderink C, Zeper LW, et al. Calciprotein particle inhibition explains magnesium-mediated protection against vascular calcification. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(5):765-73.
57. Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Magnesium in hemodialysis patients: a new understanding of the old problem. *Contrib Nephrol* 2018;196:58-63.
58. Danese MD, Belozeroff V, Smirnakis K, Rothman KJ. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1423-29.
59. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-8.
60. 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.
61. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phos-

- phate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):520-8.
62. Fernández-Martín JL, Dusso A, Martínez-Cambor P, et al. Serum phosphate optimal timing and range associated with patients survival in haemodialysis: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34(4):673-81.
63. Malindretos P, Cozzolino M. Phosphate binders, past-present - future. A critical appraisal. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(3):297-300.
64. Doshi SM, Wish JB. Past, Present, and Future of Phosphate Management. *Kidney Int Rep* 2022;7(4):688-98.
65. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med* 1976;294(4):184-8.
66. Wills MR, Savory J. Aluminium poisoning: dialysis encephalopathy, osteomalacia, and anaemia. *Lancet* 1983;2(8340):29-34.
67. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1731-40.
68. De Santo NG, Frangiosa A, Anastasio P, et al. Sevelamer worsens metabolic acidosis in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2006;19 Suppl 9:S108-14.
69. King AJ, Siegel M, He Y, et al. Inhibition of sodium/hydrogen exchanger 3 in the gastrointestinal tract by tenapanor reduces paracellular phosphate permeability. *Sci Transl Med* 2018;10(456):eaam6474.
70. Pergola PE, Rosenbaum DP, Yang Y, Chertow GM. A Randomized Trial of Tenapanor and Phosphate Binders as a Dual-Mechanism Treatment for Hyperphosphatemia in Patients on Maintenance Dialysis (AMPLIFY). *J Am Soc Nephrol* 2021;32(6):1465-73.
71. Block GA, Rosenbaum DP, Yan A, et al. Efficacy and Safety of Tenapanor in Patients with Hyperphosphatemia Receiving Maintenance Hemodialysis: A Randomized Phase 3 Trial. *J Am Soc Nephrol* 2019;30(4):641-52.
72. Hill Gallant KM, Stremke ER, Trevino LL, et al. EOS789, a broad-spectrum inhibitor of phosphate transport, is safe with an indication of efficacy in a phase 1b randomized crossover trial in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2021;99(5):1225-33.
73. Ogata H, Fukagawa M, Hirakata H, et al. Effect of Treating Hyperphosphatemia With Lanthanum Carbonate vs Calcium Carbonate on Cardiovascular Events in Patients With Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis: The LANDMARK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(19):1946-54.
74. Toussaint ND, Pedagogos E, Lioufas NM, et al. A Randomized Trial on the Effect of Phosphate Reduction on Vascular End Points in CKD (IMPROVE-CKD). *J Am Soc Nephrol* 2020;31(11):2653-66.
75. EVOLVE Trial Investigators; Chertow GM, Block GA, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367(26):2482-94.
76. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, 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.
77. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol* 2017;21(Suppl 1):37-45.

Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder: Focus on Cardiovascular Disease Risks, Treatment, and Prevention

Ying-Hsuan Lin^{*1}, Chien-Tzu Tseng^{*2}, Kuan-Hung Liu¹, Chin-Chung Tseng^{1,3}

**Ying-Hsuan Lin and Chien-Tzu Tseng contributed equally*

*¹Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital,
College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan;*

*²Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital Douliu Branch, College of Medicine,
National Cheng Kung University, Yunlin, Taiwan;*

*³Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine,
National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan*

Chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) is a common and significant complication in patients with chronic kidney disease (CKD), strongly associated with an increased risk of cardiovascular disease (CVD). The core pathophysiological mechanisms of CKD-MBD include calcium-phosphorus imbalance, abnormal regulation of parathyroid hormone (PTH) and fibroblast growth factor 23 (FGF23), which contribute to vascular calcification, endothelial dysfunction, and cardiac structural abnormalities. Effective reducing the CVD risk in CKD patients requires early and regular monitoring of mineral metabolism markers, alongside maintaining these markers within recommended ranges according to the patient's CKD stage. This review explores the mechanisms linking CKD-MBD and CVD risk and provides clinical recommendations for the evaluation, monitoring, and management of these patients.