

Online: <https://jurnal.fk.uisu.ac.id/index.php/ibnusina>Ibnu Sina: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan-Fakultas Kedokteran Universitas
Islam Sumatera Utara

ISSN 1411-9986 (Print) | ISSN 2614-2996 (Online)



Kajian Sistematis

**DETEKSI DINI GANGGUAN MINERAL TULANG PADA PENYAKIT GINJAL KRONIK:
TINJAUAN SISTEMATIK*****EARLY DETECTION OF BONE MINERAL DISORDERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: A
SYSTEMATIC REVIEW*****Agustiawan^{a*}, Sugianto Mukmin^b, Ekawaty Suryani Mastari^a, Amanda Trixie Hardigaloe^c, Denny Susanto^d**^aFakultas Kedokteran Institut Kesehatan Helvetia, Medan, Indonesia^bPAPDI Kalimantan Barat, Pontianak, Indonesia^cEndokrin Metabolik Diabetes, PAPDI Kalimantan Barat, Pontianak, Indonesia^dSekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Bala Keselamatan, Palu, Indonesia**Histori Artikel**Diterima:
12 November 2025Revisi:
12 Desember 2025Terbit:
1 Januari 2026**Kata Kunci**deteksi dini, mineral
tulang, penyakit
ginjal kronik**Keywords***bone minerals,
chronic kidney
disease, early
detection****Korespondensi**Email:
agustiawan.dr
@gmail.com**A B S T R A K**

Gangguan metabolisme mineral dan tulang merupakan komplikasi penting pada pasien penyakit ginjal kronik yang berdampak pada meningkatnya morbiditas, mortalitas, dan risiko fraktur tulang. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menganalisis bukti terkini mengenai peran biomarker biokimia dan pemeriksaan radiologis dalam deteksi dini CKD-MBD pada pasien CKD stadium 2–5. Pencarian literatur dilakukan melalui PubMed, Scopus, dan ScienceDirect untuk periode 2015–2025. Empat studi yang memenuhi kriteria inklusi berasal dari India, Italia, Tiongkok, dan Bangladesh, dengan desain potong lintang dan kohort prospektif. Bukti yang kami himpun menunjukkan bahwa peningkatan kadar *parathyroid hormone* (PTH), fosfat, *alkaline phosphatase* (ALP), dan *fibroblast growth factor-23* (FGF-23) secara konsisten berhubungan dengan penurunan *bone mineral density* (BMD) serta progresivitas CKD. Kombinasi pemeriksaan biokimia dengan densitometri tulang (DXA) dan pendekatan berbasis machine learning terbukti meningkatkan akurasi diagnosis dini. Oleh karena itu, pemantauan biomarker tersebut dapat menjadi strategi penting dalam deteksi dan pencegahan CKD-MBD secara komprehensif.

A B S T R A C T

Mineral and bone metabolism disorders are important complications in patients with chronic kidney disease (CKD), leading to increased morbidity, mortality, and the risk of bone fractures. This systematic review aims to analyze the current evidence regarding the role of biochemical biomarkers and radiological examinations in the early detection of CKD-MBD in patients with CKD stages 2–5. A literature search was conducted using PubMed, Scopus, and ScienceDirect for the period of 2015–2025. Among the studies that met the inclusion criteria, four were included, representing research conducted in India, Italy, Shina, and Bangladesh, with designs ranging from cross-sectional to prospective cohort. The results showed that elevated levels of PTH, phosphate, ALP, and FGF-23 were consistently associated with decreased BMD and CKD progression. The combination of biochemical examinations with bone densitometry (DXA) and a machine learning-based approach has been shown to improve the accuracy of early diagnosis. Therefore, monitoring these biomarkers could be an important strategy in the comprehensive detection and prevention of CKD-MBD.

DOI: <http://doi.org/10.30743/ibnusina.v25i1.1052>This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

PENDAHULUAN

Chronic Kidney Disease (CKD) merupakan penurunan fungsi ginjal yang berlangsung secara progresif dan persisten selama lebih dari tiga bulan. Gangguan ini mencerminkan kerusakan struktur atau fungsi ginjal yang menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG) secara bertahap, hingga pada akhirnya mengalami gagal ginjal terminal jika tidak tertangani.^{1,2} Salah satu komplikasi penting CKD adalah gangguan metabolisme mineral dan tulang, yang dikenal sebagai *Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder* (CKD-MBD). Kondisi ini menggambarkan kelainan sistemik pada metabolisme kalsium, fosfat, hormon paratiroid, dan vitamin D, disertai perubahan struktur tulang dan kalsifikasi jaringan lunak.³⁻⁶

Global Burden Disease (GBD) menunjukkan bahwa angka kematian pasien CKD relatif menurun, tetapi tetap menjadi salah satu kondisi yang menunjukkan peningkatan sejak tahun 1990.⁷ Laporan kematian akibat CKD meningkat sebesar 41,5% antara tahun 1990 dan 2017.⁸ *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III menunjukkan bahwa sekitar 24% wanita dan 11% pria dengan penyakit ginjal kronik stadium lanjut mengalami MBD. Pasien CKD memiliki risiko patah tulang >2,5 kali dibandingkan individu tanpa CKD, sedangkan mereka yang menjalani terapi dialisis berisiko lebih dari empat kali lipat. Penelitian terkini juga melaporkan bahwa angka kejadian fraktur panggul mencapai 7,5 per 1.000 orang-tahun pada pria dan 13,6 per 1.000 orang-tahun pada wanita yang menjalani dialisis pemeliharaan.⁹⁻¹¹

CKD-MBD terjadi akibat penurunan jumlah nefron yang mengakibatkan gangguan ekskresi fosfat, penurunan sintesis vitamin D aktif, serta peningkatan sekresi hormon paratiroid.⁶ Ketidakseimbangan ini memicu perubahan metabolisme mineral yang berdampak pada tulang dan sistem vaskular.^{4,12} Deteksi dini CKD-MBD dapat dilakukan melalui evaluasi klinis, pemeriksaan biokimia (seperti kadar kalsium, fosfat, hormon paratiroid, dan vitamin D), serta pencitraan radiologi untuk menilai perubahan tulang maupun kalsifikasi jaringan lunak.^{3,13} Pendekatan ini penting untuk mencegah progresivitas penyakit dan komplikasi sistemik. Gangguan metabolisme mineral dan tulang sering kali muncul sejak tahap awal CKD sebelum gejala klinis tampak.¹⁴⁻¹⁷

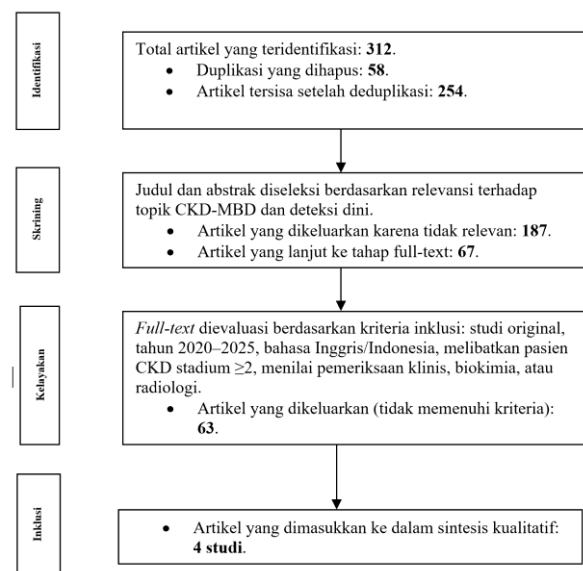
Identifikasi dini memungkinkan intervensi nutrisi, farmakologis, atau dialisis yang tepat waktu, sehingga dapat memperlambat kerusakan tulang dan menurunkan angka kejadian kardiovaskular.^{6,18} Berbagai pedoman telah membahas CKD-MBD, tetapi studi yang meninjau efektivitas pemeriksaan klinis, biokimia, dan radiologi secara komprehensif sebagai alat deteksi dini pada berbagai stadium CKD masih sangat terbatas.¹⁵ Sebagian besar penelitian hanya menilai satu aspek secara terpisah. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk menganalisis bukti ilmiah terkini mengenai peran pemeriksaan klinis, biokimia, dan radiologi dalam mendeteksi dini gangguan metabolisme mineral dan tulang pada pasien penyakit ginjal kronik, serta mengidentifikasi pendekatan yang paling efektif dalam praktik klinik.

METODE

Tinjauan sistematik yang disusun ini berdasarkan panduan *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. Pendekatan ini digunakan untuk menilai secara komprehensif bukti ilmiah terkait pemeriksaan klinis, biokimia, dan radiologi dalam deteksi dini gangguan metabolisme mineral dan tulang pada pasien penyakit ginjal kronik (CKD-MBD). Kerangka PICO (*Population, Intervention, Comparison, dan Outcome*) untuk artikel ini, antara lain: 1) populasi: pasien CKD stadium 1–5, termasuk yang menjalani dialysis; 2) intervensi: pemeriksaan klinis, biokimia (seperti kadar kalsium, fosfat, parathormon, *Fibroblast Growth Factor* [FGF]-23, vitamin D, dan *Alkaline Phosphatase* [ALP]), serta pemeriksaan radiologi (*Dual-energy X-ray Absorptiometry* [DXA], *High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography* [HR-pQCT], atau X-ray) yang digunakan untuk deteksi dini CKD-MBD; 3) komparator: populasi tanpa CKD, atau metode deteksi lain; 4) *outcome*: akurasi, sensitivitas, dan manfaat klinis dari setiap metode pemeriksaan tersebut.

Kriteria inklusi mencakup artikel penelitian asli baik observasional, kohort, potong lintang, maupun uji klinis yang relevan. Artikel yang diterbitkan antara tahun 2015 hingga 2025, berbahasa Inggris atau Indonesia, tersedia *full text*, dan dapat diakses melalui basis data daring dimasukkan dalam telaah. Studi hewan atau penelitian *in vitro*, editorial, komentar, *conference abstract*, laporan kasus tunggal, tinjauan sistematik, meta analisis, penelitian yang tidak menyinggung deteksi dini

CKD-MBD, serta publikasi yang tidak lengkap atau terdapat duplikasi dikeluarkan dari analisis. Strategi pencarian literatur dilakukan secara sistematis menggunakan empat basis data elektronik utama, yaitu PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan Google Scholar. Kata kunci disusun dengan Boolean operator dan istilah *Medical Subject Headings* (MeSH) sebagai berikut: (“*Chronic Kidney Disease*” OR “*CKD*”) AND (“*Mineral and Bone Disorder*” OR “*CKD-MBD*”) AND (“*early detection*” OR “*early identification*” OR “*screening*”) AND (“*clinical assessment*” OR “*biochemical marker*” OR “*radiologic imaging*”) AND (2020:2025[dp]). Daftar pustaka dari artikel relevan turut ditelusuri untuk mengidentifikasi publikasi tambahan yang memenuhi kriteria inklusi.



Gambar 1. Diagram alir PRISMA

Seleksi artikel mengikuti empat tahap dalam alur PRISMA, yaitu: (1) identifikasi artikel dari keempat database berdasarkan kata kunci; (2) penyaringan (*screening*) dengan menghapus duplikasi dan meninjau judul serta

abstrak; (3) evaluasi kelayakan (*eligibility*) terhadap teks lengkap sesuai kriteria inklusi dan eksklusi; dan (4) inklusinya (*included*) untuk analisis kualitatif dan kuantitatif. Skema PRISMA nantinya menggambarkan jumlah artikel pada setiap tahap proses seleksi. Seluruh data yang diperoleh dari artikel terpilih diekstraksi meliputi nama penulis, tahun publikasi, desain penelitian, jumlah sampel, karakteristik populasi, jenis pemeriksaan (klinis, biokimia, atau radiologi), parameter yang diukur, serta hasil utama. Peninjauan artikel dilakukan oleh dua orang yang merupakan bagian dari tim penulis. Analisis dilakukan secara naratif dan deskriptif dengan menyoroti

hubungan antara hasil pemeriksaan dan kemampuan metode tersebut dalam mengidentifikasi secara dini gangguan metabolisme mineral dan tulang pada pasien CKD.

HASIL

Empat studi original yang memenuhi kriteria inklusi dalam tinjauan ini berasal dari berbagai negara, antara lain: India, Italia, Tiongkok, dan Bangladesh dengan total sampel kumulatif 1.099 pasien CKD. Keempat penelitian menilai hubungan antara parameter klinis, biokimia, serta pemeriksaan radiologi terhadap CKD-MBD.

Tabel 1. Karakteristik penelitian

Author (tahun)	Asal Negara	Metode Penelitian	Jumlah Sampel	Metode Pemeriksaan	Luaran Utama
Etta, dkk (2017) ¹⁹	India	Potong lintang	95 pasien (CKD stadium 4–5)	Klinis, biokimia (Ca, P, ALP, iPTH, 25(OH)D), dan radiologi (DXA, radiograf lateral abdomen, dan skrining kalsifikasi)	Prevalensi gangguan metabolisme mineral dan tulang pada pasien CKD stadium lanjut termasuk tinggi. Hubungan semua parameter laboratorium terhadap <i>bone mass density</i> (BMD)
D'Arrigo, dkk (2023) ²⁰	Italia	Kohort prospektif	729 pasien CKD stadium 2-5 selama 36 bulan	Biokimia serial (hormon paratiroid [PTH], fosfat, kalsium, vitamin D, FGF23)	Perubahan biomarker CKD-MBD secara longitudinal berhubungan dengan progresi CKD (PTH, fosfat, dan kalsium)
Li, dkk (2024) ²¹	Tiongkok	Potong lintang	116 (pasien CKD) + 114 (kontrol)	Biokimia (panel biomarker) melalui metode <i>machine learning</i>	Identifikasi panel biomarker (kelainan kalsium, fosfor, dan PTH) yang dapat mendeteksi CKD-MBD dengan AUC hingga ~0,95 pada kelompok CKD dan ~0,74 pada validasi
Sultana, dkk (2024) ²²	Bangladesh	Potong lintang	45 pasien CKD stadium 3-5	Biokimia (Ca, P, PTH, dan ALP) + BMD (DXA)	ALP dapat menjadi prediktor BMD. Parameter biokimia lainnya kurang baik sebagai indikator tunggal

Empat penelitian di atas mengidentifikasi CKD-MBD. Etta dkk menunjukkan prevalensi CKD-MBD yang tinggi dengan korelasi bermakna antara kadar PTH dan ALP terhadap penurunan BMD. Penelitian D'Arrigo dkk (2023)²⁰ menilai perubahan *biomarker* secara serial, seperti PTH, fosfat, kalsium, vitamin D,

dan FGF23. Studi ini menemukan bahwa peningkatan PTH, fosfat, dan FGF23 serta penurunan kalsium berhubungan signifikan dengan progresivitas CKD. Hal ini menegaskan pentingnya pemantauan *biomarker* secara dinamis untuk mendeteksi gangguan metabolisme mineral dan tulang sejak dini.

Li dkk menggunakan pendekatan *machine learning* terhadap 116 pasien CKD dan 114 kontrol sehat, sehingga menghasilkan model panel biomarker (Ca, P, dan PTH) dengan *area under curve* (AUC) 0,95 pada kelompok pelatihan dan 0,74 pada data validasi yang menunjukkan potensi metode kecerdasan buatan untuk skrining CKD-MBD. Sultana dkk meneliti 45 pasien CKD stadium 3–5 dan menemukan bahwa peningkatan kadar ALP berkorelasi dengan penurunan BMD, menjadikannya sebagai prediktor non-invasif risiko osteopenia atau osteoporosis. Secara keseluruhan, keempat penelitian ini konsisten menunjukkan bahwa pemeriksaan biokimia, terutama PTH, fosfat, dan ALP yang berperan penting dalam deteksi dini gangguan metabolisme mineral dan tulang pada CKD.

DISKUSI

Hasil tinjauan sistematik ini menunjukkan bahwa pemeriksaan biokimia, khususnya kadar *parathyroid hormone* (PTH), fosfat, dan *alkaline phosphatase* (ALP) berperan sentral dalam deteksi dini CKD-MBD. Studi menunjukkan bahwa perubahan nilai biomarker ini berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit dan penurunan BMD. Selain itu, pemeriksaan radiologis seperti DXA terbukti membantu menilai status tulang secara objektif, sementara teknologi *machine learning* menawarkan potensi baru dalam skrining non-invasif. Temuan utama dari keempat studi menunjukkan bahwa kombinasi pemeriksaan biokimia dengan metode pencitraan meningkatkan sensitivitas deteksi dini CKD-MBD dibandingkan pemeriksaan tunggal. Misalnya, kadar PTH dan

ALP yang meningkat dapat memprediksi penurunan BMD sebelum gejala klinis atau fraktur terjadi.

Kekuatan tulang pada umumnya ditentukan oleh *bone mineral density* (BMD), dimana 70% dan kualitas jaringan tulang sekitar 20%. Pengukuran BMD relatif mudah dilakukan, namun aspek kualitas tulang masih sulit untuk dinilai secara kuantitatif. Osteoporosis dapat ditegakkan bila terjadi penurunan BMD yang signifikan atau adanya fraktur tulang belakang maupun panggul akibat trauma minimal, seperti jatuh ringan, tanpa penyebab lain yang jelas. Pemeriksaan laboratorium umumnya tidak menunjukkan adanya kelainan yang menandakan penyebab sekunder. *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) merupakan metode standar untuk mengukur BMD, dengan hasil dinyatakan sebagai gram mineral (terutama kalsium) per sentimeter persegi tulang. Pengukuran BMD pada tulang belakang dan panggul digunakan untuk menilai serta memantau risiko fraktur.²³

Hasil tinjauan ini sejalan dengan *systematic review* Canatta-Andia dkk. (2020)²⁴ yang menyimpulkan bahwa pemeriksaan biokimia (PTH, kalsium, dan fosfat) memiliki nilai diagnostik penting pada tahap awal CKD-MBD, namun sensitivitas meningkat bila dikombinasikan dengan evaluasi radiologis seperti DXA atau HR-pQCT.¹⁸ Studi tersebut menegaskan bahwa pemeriksaan laboratorium saja tidak cukup untuk menilai remodeling tulang karena perubahan biokimia sering mendahului perubahan struktural. Lima, dkk (2021)²⁵ menunjukkan bahwa abnormalitas PTH dan FGF-23 merupakan prediktor independen

terhadap mortalitas dan kejadian fraktur pada pasien CKD stadium lanjut. Laporan tersebut menekankan bahwa penurunan kalsium dan vitamin D berkontribusi terhadap resorpsi tulang dan kalsifikasi vaskular, dua manifestasi khas dari CKD-MBD.

Salah satu hormon yang dihasilkan oleh osteosit dan osteoblas adalah FGF-23.⁹ Pemeriksaan kadar FGF-23 berpotensi menjadi penanda awal CKD-MBD karena peningkatannya terjadi sejak tahap awal penyakit ginjal kronik, bahkan dapat mencapai hingga seribu kali di atas nilai normal pada stadium lanjut.²⁶ Hormon ini bekerja terutama di ginjal, dengan fungsi untuk meningkatkan ekskresi fosfat serta menekan aktivasi vitamin D.⁴ Aktivitas FGF-23 membutuhkan protein α -klotho sebagai koreseptor, namun kadar α -klotho cenderung menurun pada pasien CKD, yang kemudian berkontribusi terhadap gangguan mineralisasi tulang dan komplikasi kardiovaskular.^{18,27}

Nickolas dkk. (2022)²⁸ mendukung pentingnya kombinasi pemeriksaan laboratorium dan pencitraan resolusi tinggi. Penggunaan HR-pQCT mampu mendeteksi perubahan mikroarsitektur tulang yang tidak terdeteksi oleh DXA konvensional. Kesimpulan dari berbagai *systematic review* sebelumnya memperkuat bukti dalam tinjauan ini bahwa deteksi dini CKD-MBD menuntut pendekatan multimodal yang tidak hanya bergantung pada pemeriksaan biokimia, tetapi juga penilaian struktural dan fungsional tulang.²⁹ Dasar patofisiologi dari CKD-MBD terletak pada gangguan homeostasis mineral akibat penurunan fungsi ginjal. Apabila LFG menurun, maka

ekskresi fosfat akan terganggu dan menyebabkan retensi fosfat yang menjadi pemicu utama rangkaian adaptasi maladaptif.³⁰

Peningkatan retensi fosfat kemudian memacu sekresi hormon FGF-23 dan PTH yang bertujuan mengeluarkan fosfat melalui remiasi ginjal serta menurunkan produksi vitamin D aktif. hal ini menyebabkan kalsium serum cenderung menurun, sehingga memicu sekresi PTH lebih lanjut.^{9,30} Kelebihan PTH dan FGF-23 mempengaruhi tulang melalui stimulasi osteoklas dan osteoblast dalam pola remodeling tulang yang tidak seimbang, baik turnover tinggi maupun rendah yang kemudian mengganggu struktur dan kekuatan tulang.^{16,31} Tulang menjadi lebih rapuh dan rentan terhadap fraktur. Gangguan metabolisme ini juga berkontribusi langsung pada tulang dan kalsifikasi vaskular, di mana kristal kalsium-fosfat serta partikel calciprotein menumpuk pada dinding pembuluh darah. Hal ini dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.²⁷

Faktor lain yang berperan adalah penurunan kadar klotho dan resistensi terhadap aksi vitamin D serta PTH yang memperparah disfungsi tulang dan vascular.²⁶ Bukti menunjukkan bahwa biomarker seperti FGF-23 naik jauh sebelum fosfat dan kalsium berubah secara signifikan, sehingga penggunaan biomarker ini dalam skrining CKD-MBD memiliki potensi.^{16,31} Namun, tantangan termasuk standar referensi, biaya, dan ketersediaan. Metode radiologi, seperti DXA dan HR-pQCT memberikan nilai tambahan dalam menilai kerusakan tulang yang mungkin belum tercermin di pemeriksaan laboratorium.

Kombinasi ini terbukti memberikan korelasi yang lebih kuat dengan kondisi pasien.³⁰

Keterbatasan studi ini terletak pada desain penelitian yang sebagian besar bersifat potong lintang, sehingga tidak dapat memastikan hubungan kausal antara perubahan biomarker dengan progresivitas CKD-MBD. Selain itu, ukuran sampel yang relatif kecil pada beberapa penelitian dapat membatasi generalisasi hasil terhadap populasi CKD yang lebih luas. Variasi metode pemeriksaan biomarker, seperti perbedaan teknik pengukuran PTH, FGF-23, maupun vitamin D, juga berpotensi menimbulkan bias hasil. Data longitudinal yang kurang dan faktor pembaur klinis seperti terapi vitamin D, asupan kalsium, serta status inflamasi pasien menjadi kendala dalam menilai konsistensi hubungan antar variabel biokimia dan densitas tulang.

KESIMPULAN

Bukti yang dihimpun menunjukkan bahwa kombinasi pemeriksaan kadar PTH, fosfat, ALP, dan FGF-23 yang dipadukan dengan evaluasi densitas mineral tulang merupakan pendekatan yang efektif untuk deteksi dini CKD-MBD. Integrasi parameter biokimia dan penilaian radiologis tersebut juga memberikan dasar yang lebih komprehensif untuk memantau progresivitas penyakit dan mengarahkan intervensi klinis yang lebih tepat.

DAFTAR REFERENSI

1. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine 20th ed. New York NY, McGraw Hill Education. 2018;
2. Albanese L, Caliendo G, D'Elia G, Passariello L, Molinari AM, Napoli C, et
- al. Diagnostic utility of FGF-23 in mineral bone disorder during chronic kidney disease. *Journal of circulating biomarkers*. 2022;11:1–4.
3. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *Jama*. 2019;322(13):1294–304.
4. Mace ML, Lewin E. *Frontiers in Bone Metabolism and Disorder in Chronic Kidney Disease*. Vol. 13, Metabolites. 2023.
5. Brandenburg V, Ketteler M. Vitamin D and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a critical appraisal of the past, present, and the future. *Nutrients*. 2022;14(15):3009.
6. Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD): back to basics. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;78(4):582–9.
7. Hustrini NM, Susalit E, Rotmans JI. Prevalence and risk factors for chronic kidney disease in Indonesia: An analysis of the National Basic Health Survey 2018. *Journal of global health*. 2022 Oct;12:4074.
8. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney International Supplements*. 2022;12(1):7–11.
9. Ginsberg C, Ix JH. Diagnosis and Management of Osteoporosis in Advanced Kidney Disease: A Review. *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2022;79(3):427–36. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638621007976>
10. Hu J, Ke R, Teixeira W, Dong Y, Ding R, Yang J, et al. Global, regional, and national burden of CKD due to glomerulonephritis from 1990 to 2019: a systematic analysis from the global burden of disease study 2019. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2023;18(1):60–71.
11. Deng L, Guo S, Liu Y, Zhou Y, Liu Y, Zheng X, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease

- and its underlying etiologies from 1990 to 2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *BMC Public Health*. 2025;25(1):636.
12. Agarwal A, Nath KA. Chapter 18 - Pathophysiology of Chronic Kidney Disease Progression: Organ and Cellular Considerations. In: Kimmel PL, Rosenberg MEBT-CRD (Second E, editors. Academic Press; 2020. p. 263–78. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128158760000188>
 13. Senan EM, Al-Adhaileh MH, Alsaade FW, Aldhyani THH, Alqarni AA, Alsharif N, et al. Diagnosis of chronic kidney disease using effective classification algorithms and recursive feature elimination techniques. *Journal of Healthcare Engineering*. 2021;2021.
 14. Yamada S, Nakano T. Role of Chronic Kidney Disease (CKD)–Mineral and Bone Disorder (MBD) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease in CKD. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2023;30(8):835–50.
 15. Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, Beto J. Management of Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease: A New Paradigm. *Journal of Renal Nutrition* [Internet]. 2021;31(1):21–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1051227620300522>
 16. Habas ES, Eledrisi M, Khan F, Elzouki A-NY. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus*. 2021 Jul;13(7):e16388.
 17. Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *F1000Research*. 2020;9.
 18. Pimentel A, Bover J, Elder G, Cohen-Solal M, Ureña-Torres PA. The Use of Imaging Techniques in Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)—A Systematic Review. Vol. 11, *Diagnostics*. 2021.
 19. Etta PK, Sharma RK, Gupta A. Study of chronic kidney disease-mineral bone disorders in newly detected advanced renal failure patients: A Hospital-based cross-sectional study. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation: an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia*. 2017;28(4):874–85.
 20. D'Arrigo G, Mallamaci F, Pizzini P, Leonardis D, Tripepi G, Zoccali C. CKD-MBD biomarkers and CKD progression: an analysis by the joint model. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 2023 Apr 1;38(4):932–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac212>
 21. Li Y, Lou Y, Liu M, Chen S, Tan P, Li X, et al. Machine learning based biomarker discovery for chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *BMC medical informatics and decision making*. 2024 Feb;24(1):36.
 22. Sultana N, Begum A, Jesmin T, Mamun A Al, Huque SS, Roy R, et al. Bone Mineral Density and Serum Biochemical Markers in Children with Chronic Kidney Disease. *Paediatric Nephrology Journal of Bangladesh* [Internet]. 2024;9(1). Available from: https://journals.lww.com/pnjb/fulltext/2024/09010/bone_mineral_density_and_serum_biochemical_markers.2.aspx
 23. Sozen T, Ozisik L, Basaran NC. An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):46–56.
 24. Cannata-Andía JB, Martín-Carro B, Martín-Vírgala J, Rodríguez-Carrio J, Bande-Fernández JJ, Alonso-Montes C, et al. Chronic kidney disease—mineral and bone disorders: pathogenesis and management. *Calcified tissue international*. 2021;108(4):410–22.
 25. Lima F, Monier-Faugere M-C, Mawad H, David V, Malluche HH. FGF-23 and sclerostin in serum and bone of CKD patients. *Clinical Nephrology*. 2023;99(5):209.
 26. Wani MM, Wani IA. Chronic Kidney Disease –Mineral Bone Disorder (CKD-MBD) – Further Insight at the Indian

- patients. JMS SKIMS [Internet]. 2019 Dec 19;22(3 SE-Editorial). Available from: <https://jmsskims.org/index.php/jms/article/view/500>
27. Aguilar A, Gifre L, Ureña-Torres P, Carrillo-López N, Rodríguez-García M, Massó E, et al. Pathophysiology of bone disease in chronic kidney disease: from basics to renal osteodystrophy and osteoporosis. *Frontiers in Physiology* [Internet]. 2023;Volume 14-2023. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2023.1177829>
 28. Asadipooya K, Abdalbary M, Ahmad Y, Kakani E, Monier-Faugere M-C, El-Husseini A. Bone Quality in Chronic Kidney Disease Patients: Current Concepts and Future Directions–Part II. *Kidney Diseases*. 2021;7(5):359–71.
 29. Isa S, Salihuddin FNBM, Lim V, Hami R, Ismail TST. Metabolomics in Chronic Kidney Disease: The Emerging Role in Detection and Diagnosis of Mineral and Bone Disorders. *Journal of Health Science and Medical Research*. 2025;20251186.
 30. Salera D, Merkel N, Bellasi A, de Borst MH. Pathophysiology of chronic kidney disease–mineral bone disorder (CKD-MBD): from adaptive to maladaptive mineral homeostasis. *Clinical Kidney Journal* [Internet]. 2025 Mar 1;18(Supplement_1):i3–14. Available from: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfae431>
 31. Ketteler M, Bover J, Mazzaferro S. Treatment of secondary hyperparathyroidism in non-dialysis CKD: an appraisal 2022s. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2023;38(6):1397–404.