

Managementul bolilor cardiovasculare la pacientul cu boală cronică de rinichi în asistența medicală primară

Cardiovascular disease management in a patient with chronic kidney disease in primary care

Asist. Univ. Dr. Mihaela Daniela BALTĂ¹, Șef Lucr. Dr. Mihaela Adela IANCU¹,
Prof. Dr. Dumitru MATEI^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

²Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului „Alesandrescu-Rusescu”, București

REZUMAT

Boala cardiovasculară la pacienții cu boală renală cronică (CKD) este frecvent întâlnită în asistența medicală primară. Este important să recunoaștem boala cronică de rinichi, definită ca anomalii ale funcției sau structurii renale (markeri ai afectării renale) sau eGFR mai mică de 60 ml/min/1,73 m², prezentă mai mult de 3 luni. Boala cronică de rinichi are o prevalență estimată între 8 și 11% la nivel mondial. După vârsta de 40 de ani, poate exista o reducere progresivă fiziologică a eRFG (rata de filtrare glomerulară) de 1 ml/min/an. Boala cronică de rinichi este un factor de risc cardiovascular independent, rata de filtrare scăzută glomerulară este asociată cu creșterea mortalității, cu creșterea numărului de evenimente cardiovasculare și de spitalizări. Evaluarea riscului cardiovascular la pacienți trebuie să țină cont de gradul de afectare a funcției renale. Evaluarea funcției renale se bazează pe valorile eRFG și albuminuriei sau raportul creatinină/albumină.

Pe de altă parte, boala cronică de rinichi crește riscul evenimentelor cardiovasculare fatale și nefatale. Încercarea de a identifica și de a controla factorii de risc modificabili are efecte favorabile asupra menținerii funcției renale și încetinirea progresiei acesteia. Alegerea medicamentelor și a terapiei trebuie făcută în funcție de gradul de afectare a funcției renale. Măsurile generale (renunțarea la fumat, limitarea aportului de sare, exercițiul aerobic), un bun control al hipertensiunii arteriale, controlul glicemic optim, terapiile de scădere a lipidelor, agenții antiplachetari ne ajută să scădem riscul evenimentelor cardiovasculare și, în același timp, putem întârzia progresia afectării funcției renale.

Cuvinte cheie: boala cronică de rinichi, risc cardiovascular, boli cardiovasculare

ABSTRACT

Cardiovascular disease in patients with chronic renal disease (CKD) is commonly found in primary care. It is important to recognize chronic kidney disease, defined as abnormalities of kidney function or structure (markers of renal impairment) or eGFR of less than 60 ml / min / 1.73 m², presented for more than 3 months.

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Mihaela Daniela Baltă, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, Str. Dionisie Lupu nr. 37, București
E-mail: balta.dana@gmail.com

Chronic kidney disease has an estimated prevalence of 8-11% worldwide. After the age of 40 years, there may be a physiological progressive reduction in eRFG (glomerular filtration rate) of 1 ml / min / year. Chronic kidney disease is an independent cardiovascular risk factor; low glomerular filtration rate (eGFR) is associated with increased mortality, multiple cardiovascular events and multiple hospitalizations. Cardiovascular risk assessment in patients should take into account the degree of renal function. Evaluation of renal function is based on eRFG and albuminuria or creatinine / albumin ratio.

On the other hand, chronic kidney disease increases the risk of fatal and non-fatal cardiovascular events. Trying to identify and to control modifiable risk factors has beneficial effects on maintaining renal function and slowing down progression. The choice of medication and therapy should be made in accordance with the degree of impairment of renal function. General measures (smoking cessation, limitation of salt intake, aerobic exercise), good control of high blood pressure, optimal glycemic control, lipid lowering therapies, antiplatelet agents help to reduce the risk of cardiovascular events and at the same time, delay progression of function kidney”

Keywords: chronic kidney disease, cardiovascular risk, cardiovascular disease

În ultimele decenii, ne confruntăm cu o prevalență crescută (8-11% din populația generală, 20% din populația de peste 60 de ani și, după unele studii, 50% dintre pacienții de peste 85 de ani) (1) a bolii renale cronice, pe de o parte, din cauza fenomenului de îmbătrânire a populației, pe de altă parte, din cauza numeroaselor comorbidități (afecțiuni glomerulare sau tubulointerstițiale, HTA, diabet zaharat, dislipidemie, boli sistemice) care determină în timp afectare renală, efectul cumulându-se. Stilul de viață (dieta, suplimentele alimentare utilizate în special de către tineri dornici de a avea masă musculară impresionantă, fumatul, consumul redus de apă), expunerea la substanțe chimice și factori de mediu, medicația nefrotică utilizată timp îndelungat, statut socio-economic redus și, nu în ultimul rând, predispoziția genetică contribuie, de asemenea, la creșterea incidenței bolii renale ca și la scăderea vârstei de apariție a acesteia. Pe de altă parte, bolile cardiovasculare ocupă astăzi primul loc între cauzele de mortalitate și morbiditate, fiind întâlnite cu frecvență crescândă și cu apariție la vârste tinere. De aceea, astfel de pacienți care au atât afectarea a funcției renale, cât și o boală cardiovasculară sunt frecvent întâlniți în cabinetul medicului de familie și necesită de multe ori abordare complexă și în echipă.

Boala cronică de rinichi se definește ca prezența afectării funcției renale sau a structurii renale pe o perioadă de cel puțin 3 luni. Pentru a stabili diagnosticul de BRC, este necesară evidențierea scăderii eRFG < 60 ml/min/1,73 m² cel puțin la 2 determinări efectuate la distanță de 90 de zile (cu sau fără prezența markerilor de afectare renală) sau include evidențierea markerilor de afectare renală în prezența unui eRFG > 60 ml/min/1,73 m² (2).

Markerii pentru afectare renală

- Albuminurie (ACR > 3 mg/mmol)
- Hematuria de origine renală
- Anormalități ale electroliților datorate afectării tubulare
- Modificări histologice la nivel renal
- Anomalii structurale renale identificate prin metode imagistice
- Istoric de transplant renal

ACR = albumine:creatinine ratio

De-a lungul timpului, au existat mai multe metode de a calcula eRFG, utilizând vârsta, sexul, rasa, uneori greutatea, valoarea creatininei serice și în ultima vreme sunt formule care utilizează și valoarea cystatinului C, considerat marker de afectare renală. La unele formule de calcul s-a renunțat (Cockcroft-Gault), în prezent fiind utilizate următoarele formule de calcul: MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), CKD-EPI Creatinine (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), CKD-EPI Cystatin C, CKD-EPI Creatinine-Cystatin C. Se consideră că eRFG > 90 ml/min/1,73 m² este situat în limitele normalului, iar boala renală cronică se definește ca eRFG < 60 ml/min/1,73 m²; se cunoaște faptul că formulele de calcul pot să supraestimeze sau să subestimeze eRFG, lucru important mai ales în cazul obezilor sau subponderalilor, amputaților, pierderilor de masă musculară. De aceea, în stadializarea afectării renale vor fi considerați și markerii de afectare renală, iar eRFG va fi urmărită în dinamică, lucru extrem de util în aprecierea deteriorării funcției renale. Pentru încadrarea pacientului în diagnosticul de boală cronică de rinichi, modificările evidențiate (eRFG și markerii de afectare renală) trebuie să persiste cel puțin 3 luni. Pentru a ușura activitatea în practica medicală se utilizează calculatoarele disponibile online, existând formule special

Serum creatinine
 mg/dL μmol/L
 Serum Cystatin C (mg/L)

NOTE: CKD-EPI GFR is only valid with serum creatinine methods are traceable to IDMS

Age years
 Race African American All other races*
 Gender Male Female
 TRACEABLE TO IDMS (What is this?) No Yes

EQUATION: **VALUE:**
 (mL/min/1.73 m²)

CKD-EPI CREATININE (2009)
 CKD-EPI CYSTATIN C (2012)
 CKD-EPI CREATININE-CYSTATIN C (2012)
 MDRD STUDY EQUATION:

FIGURA 1. (calculator online adulți)

PEDIATRIC GFR CALCULATOR

Serum Creatinine: mg/dL
 Serum Cystatin C: mg/L
 Height cm meters
 BUN mg/dL
 Gender: Male Female

CALCULATE

FIGURA 2. (Calculator online copii < 18 ani)

pentru copii sub 18 ani (Fig. 2) și respectiv formule pentru persoanele de peste 18 ani (Fig. 1).

În funcție de valoarea estimată a ratei de filtrare glomerulară (eRFG) și de valoarea albuminuriei, boala cronică de rinichi a fost clasificată în 5 stadii, în funcție de care este cuantificat riscul pacienților (Fig. 3).

Pacienții aflați în stadiile G1 și G2 sunt monitorizați de obicei de către medicul de familie, care trebuie să identifice eventuale afecțiuni și condiții precipitante ale deteriorării funcției renale și să încerce să le trateze. Astfel, tratarea infecțiilor urinare, a litiazei urinare, a hipertrofiei benigne de prostată, identificarea și tratarea altor afecțiuni renourinare pot evita afectarea cronică a funcției renale. Depistarea precoce a diabetului și HTA și controlul valorilor glicemiei, HbA1c și a TA la țintele impuse de ghiduri reprezintă un deziderat pe care trebuie să-l urmărească fiecare medic, iar complianța, aderența și persistența pacienților la tratament ar trebui să fie optimă la nivelul cabinetului de medicină de familie. Pacienții vor fi consiliați în legătură cu stilul de viață, normalizarea și menținerea greutății, oprirea fumatului, promovarea unei diete sănătoase, precum și a exercițiului fizic.

Pacienții ajunși în stadiul G3 vor fi mai atent monitorizați de către medicul de familie, cu repetarea periodică (cel puțin la 6 luni) a indicatorilor funcției renale, precum și ionogramei. Ca

				Albuminurie/raport albumină:creatinină		
				Normală – creștere medie	Creștere moderată	Creștere severă
				<30 mg/g (<3 mg/mmol)	30-300 mg/g (3-30 mg/mmol)	> 300 mg/g (>30 mg/mmol)
Categoriile de eRFG (mL.min/1,73 m ²) stadializare	G1	Normală sau crescută	≥90	1 dacă au BCR	1	2
	G2	Scădere medie	60-89	1 dacă au BCR	1	3
	G3a	Scădere medie-moderată	45-59	1	2	3
	G3b	Scădere moderată-severă	30-44	2	3	3
	G4	Scădere severă	15-29	3	3	4
	G5	Insuficiență renală	< 15	4	4	4

FIGURA 3. (Clasificarea bolii renale în funcție de eRFG și albuminurie) (Adaptat după KDIGO 2012) BCR = boală cronică de rinichi

scor de risc cardiovascular, ei sunt încadrați în clasa de risc înalt sau foarte înalt și necesită tratarea susținută a tuturor factorilor de risc și comorbidităților asociate. În cazul în care se constată deteriorare progresivă a funcției renale, este necesară reevaluarea cauzelor posibile de agravare și rezolvarea lor medicală sau chirurgicală (rezolvarea obstrucției ureterale sau uretrale, tratarea unei anemii, a unei inflamații), reevaluarea medicației primite de către pacient și a potențialului nefrototoxic al acesteia. Se va reevalua anamneza pentru a identifica o eventuală anomalie ereditară sau alte boli sistemice cu afectare renală. Pacientul va fi supus investigațiilor imagistice, care pot ajuta la diagnosticarea cauzei afectării funcției renale. Monitorizarea proteinuriei alături de determinarea periodică a creatinei, eRFG, ureei constituie elemente cheie în urmărirea afectării funcției renale. Este necesar un control mai riguros al TA cu ținta de 130/80 mmHg, al diabetului zaharat ($HbA1c < 7\%$), al dislipidemiei ($LDL < 70 \text{ mg/dl}$). Trimiterea către specialistul nefrolog este necesară de câte ori se observă o deteriorare accentuată a funcției renale sau de câte ori este necesară evaluarea suplimentară a pacientului.

În stadiul G4-G5, pacienții sunt de obicei monitorizați și evaluați periodic și de către medicul nefrolog, scopul principal fiind de încetinire a progresiei bolii renale și evitarea ajungerii în stadiile terminale și dializă. Pacienții în stadiul G5 sunt considerați a se afla într-o stare catabolică, fiind caracterizați prin malnutriție, sindrom inflamator și ateroscleroză avansată (1). În stadiile G3-G5 frecvent apar decompensări cardiace, boli cerebrovasculare, boli vasculare periferice sau boli coronariene. Evaluarea pacienților se face la 3-4 luni sau de câte ori se constată înrăutățirea stării clinice. Este necesară evaluarea statusului volemic și a ionogramei serice și urinare, deoarece în stadii avansate pacienții sunt expuși la hipovolemii prin hidratare insuficientă, consum de diuretice, dar și la hipervolemii prin consum de sare și frecvent antiinflamatoare nesteroidiene, medicație utilizată frecvent în mod abuziv de către persoanele vârstnice. Dezechilibrele ionice sau acido-bazice sunt frecvent întâlnite, fiind necesară monitorizare periodică. Tratarea anemiei este utilă în toate stadiile, fiind necesară și pentru evitarea decompensărilor cardiace, care frecvent se pot asocia în aceste stadii. Se utilizează preparate cu fier în doze mici sau medii, urmărind valorile hemoglobinei, ale feritinei serice și ale capacității de saturare a transferinei. În cazuri selecționate, se poate re-

curge și la medicația stimulatorie a eritropoiezei, sub controlul riguros al TA, întrucât această medicație poate determina creșteri al TA uneori greu tratabile (2).

Pacientul cu boală cronică de rinichi va fi un pacient aflat la risc cardiovascular înalt sau foarte înalt, de aceea reducerea factorilor de risc modificabili (dieta, fumat, exercițiu fizic, stil de viață) va constitui mereu o componentă importantă a tratamentului. Riscul cardiovascular crește pe măsura agravării funcției renale și cu creșterea proteinuriei (2). Se insistă pe dieta hiposodată, fiind necesar reducerea cantității de sare sub 1,5 g/zi (3), deziderat cu greu de atins. Dietă hipoproteică se recomandă doar în stadiile avansate, indicându-se o restricție de 0,75-0,80 mg/kg/zi. Oprirea fumatului, reducerea și menținerea greutateii, promovarea exercițiului fizic fac parte din măsurile în mod curent recomandate (3). Pacienții în stadiul G5 și cei supuși dializei au un pronostic mai bun cu cât au IMC mai crescut față de cei hipoponderali, unul dintre paradoxurile pacienților cu boală cronică de rinichi (2). Se știe că pacientul renal are profilul lipidic modificat atât cantitativ, cât și calitativ, aflându-ne în fața unui profil lipidic de tip aterosgen. De aceea, se indică tratament cu statine tuturor pacienților cu boală cronică de rinichi, indiferent de valoarea lipidelor serice. Întrucât statinele se administrează la pacienții cu eRFG $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ în doza maximă tolerată, fără a urmări obligatoriu atingerea unei ținte cu orice preț, mulți experți consideră că nu este necesară monitorizarea periodică a nivelului LDL (3). Pentru prevenția primară se preferă atorvastatina 20 mg/zi, cu creșterea dozei dacă este necesar în cazul evenimentelor cardiovasculare supraadăugate. Statinele se administrează în doza maximă tolerată, la care nu apar reacții adverse, inclusiv la transplantării renal, deși studiile nu au relevat un efect cert asupra efectului statinelor la aceștia din urmă (3). În unele cazuri, la statine se poate adăuga ezetimibe 10 mg/zi. Tratamentul cu statine se poate continua la pacienții ajunși la dializă, doar dacă aceștia se aflau deja în tratament cu statine, deși studiile au arătat că statinele nu reduc riscul cardiovascular la pacienții aflați în stadii terminale ale bolii renale. Nu există studii care să ateste efectul benefic al introducerii statinelor în stadiul de dializă (3). Pentru reducerea trigliceridelor se preferă dieta și exercițiul fizic. Deși există încă puține evidențe, se pare că fibrații pot ameliora profilul lipidic, pot reduce albuminuria, dar rezultatul asupra reducerii riscului cardiovascular

este prezent doar în stadiile de afectare renală ușoară sau moderată (3,4).

Medicația antihipertensivă utilizată la pacienții cu BRC are ca țintă atingerea valorii 130/80 mmHg (3) și se urmărește reducerea progresiei afectării renale, precum și reducerea proteinuriei, ca parametru adițional de urmărire. Se utilizează inhibitorii enzimei de conversie sau blocanții receptorilor de angiotensină ca primă linie de tratament, fiind necesară monitorizarea atentă a K^+ seric și a creatininei serice. Întrucât frecvent pacienții cu boală cronică de rinichi au HTA greu tratabilă, necesită de multe ori asociere de 3-4 hipotensoare pentru atingerea țintei terapeutice. Asocierea IEC cu sartani este total contraindicată de către ghidurile de cardiologie (10). Există studii care au arătat că obținerea unei TA sistolice de 110-129 mmHg sub tratament cu IEC poate reduce proteinuria, în timp ce TA sistolică sub 110 mmHg poate agrava progresia bolii renale (curba J a tensiunii) (4). Medicației blocante a SRAA i se pot asocia blocante ale canalelor de calciu, diuretice, betablocante, iar în cazul HTA rezistente se pot asocia și medicamente cu acțiune centrală. În ceea ce privește diureticele până la eRFG 30 ml/min/1,73 m² se pot utiliza diuretice tiazidice, tiazid-like și, cu precauție (monitorizare K seric), antialdosteronice atunci când este necesar. Sub această valoare sunt de preferat diureticele de ansă și de evitat antialdosteronicele. Cazurile severe de decompensare cardiacă sau insuficiența renală acută vor fi tratate în spital sub monitorizare atentă. Unele studii arată beneficiu al opririi IEC în momentul decompensării acute a rinichiului, dar sunt necesare încă studii, subiectul fiind încă controversat.

Antiagregantele plachetare (aspirina 75 mg/zi) sunt utilizate de rutină ca prevenție secundară la pacienții cu afectare renală cronică și boală cardiovasculară. O mențiune specială necesită terapia antitrombotică, care trebuie indicată acelor cazuri selecționate: fibrilație atrială, tromboză venoasă profundă, sindroame coronariene cu sau fără stentare sau alte situații care necesită anticoagulare. În funcție de situație și preferințe se pot utiliza: antivitamină K (acencumarol, warfarină) care este obligatoriu de ales la pacientul cu fibrilație atrială și valve mecanice sau stenoză mitrală moderată/severă, necesită monitorizare INR (2-3). Noile anticoagulante orale, respectiv inhibitorul direct al trombinei (dabigadran) sau inhibitorii factorului X (apixaban, rivaroxaban, edoxaban), câștigă teren prin avantajele pe care prezintă: bine tolerate, nu

necesită monitorizare INR, sunt mai predictibile, efectul se instalează mai rapid, au interferențe medicamentoase și alimentare mult mai reduse față de AVK, riscul de sângerare și în principal riscul de sângerare cerebrală mai redus comparativ cu AVK. Există și în cazul lor limitări, nu pot fi utilizate în sarcină, în cazul stenozei mitrale moderat/severe sau protezelor valvulare, există o variabilitate genetică, nu poate fi cuantificat efectul, necesită evaluarea funcției renale și adaptarea dozelor în funcție de aceasta. Studiile au arătat faptul că până la eRFG de 60 ml/min/1,73 m² noile anticoagulante orale sunt de preferat, întrucât riscul de sângerare este escăzut. În cazul eRFG < 50 ml/min/1,73 m² se reduc dozele la dabigadran 110 mg X 2/zi, rivaroxaban 15 mg/zi, apixaban 2,5 mg X 2/zi. În situația reducerii eRFG, se evită dabigadranul, care are eliminare renală 85%. Scăderea eRFG sub 30 ml/min/1,73 m² indică precauție în utilizarea anticoagulantelor noi (epixaban și rivaroxaban) întrucât nu există studii care să confirme siguranța utilizării lor la acești pacienți, ca și la cei aflați în dializă. De aceea, se preferă utilizarea antivitaminelor K și a heparinelor, deoarece noile anticoagulante se pot acumula, fiind eliminate renal, și să genereze sângerări (11). Transplantul renal impune precauție, fiind cunoscută interferența anticoagulantelor cu imunosupresoarele.

Tratarea diabetului cu menținerea HbA1c în ținte 7% este obligatorie, pacientul fiind sub supravegherea medicului diabetolog. Medicația aleasă va ține cont de gradul afectării renale; metforminul poate fi utilizat dacă nivelul creatininei serice este < 1,5 mg/dl la bărbați și < 1,4 mg/dl la femei. În cazul în care eRFG < 30 ml/min/1,73 m² se recomandă oprirea terapiei cu metformin, el fiind contraindicat și la pacienții dializați. Pioglitazonele nu necesită ajustarea dozelor cu funcția renală și se pot utiliza și în cazul dializei. SGLT2 inhibitorii (Canaglifozin, Dapaglifozin), în pofida efectelor cardiovasculare benefice, se pot utiliza în siguranță până la eRFG 60 ml/min/1,73 m², sau cu reducerea dozelor până la 45 ml/min/1,73 m². La pacientul diabetic, colaborarea dintre nefrolog, diabetolog și medicul de familie este esențială (11).

În concluzie, pacientul cu boală cronică de rinichi cu eRFG < 60 ml/min/1,73 m² este un pacient cu risc înalt și foarte înalt de a fi expus la un eveniment cardiovascular letal sau neletal, adesea cu risc mare de recurență și cu decompensări cardiace frecvente. Riscul de morbiditate și mortalitate de cauză cardiovasculară este mai mare decât riscul de progresia a bolii renale

(1). De aceea, tratarea factorilor de risc cardiovascular, tratarea HTA, a dislipidemiei, diabetului zaharat și a altor comorbidități reduce atât riscul unui eveniment cardiovascular, cât și progresia spre stadii finale ale bolii cronice de rinichi și dializă. În stadiile avansate, pacientul va

fi referit la un nefrolog, agenții terapeutici vor necesita o atenție sporită și sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua diferitele modalități de evaluare și management în boala cronică de rinichi, în special în cazul unei insuficiențe severe a funcției renale G5 sau în cursul dializei.



BIBLIOGRAFIE

1. **Julian W., Alastair H.** Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2009 Sept; 5(713-722).
2. KDIGO 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements.* 2013 January; 3(1).
3. **Jafar T., Stark P. et al.** Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern. Med.* 2003 Aug; 19(139(4)): 244-252.
4. 2016 European Cardiovascular Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal.* 2016; 37.
5. **Mutser R., Snijder M. et al.** Association between body mass index and mortality is similar in the hemodialysis population and the general population at high age and equal duration of follow-up. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Mar; 18(3)(967-974).
6. **Wanner C., Tonelli M. et al.** KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014 Jun; 85(6)(1303-9).
7. **Palmer S., Craig J.** Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012 Aug; 21(157(4)).
8. **Keennard A., Singer R.** Lipid lowering in renal disease. *Aust.Prescr.* 2017 Aug; 1.
9. **Jun M., Tonelli M. et al.** Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov; 13(60(20)): 2061-71.
10. Ghidul ESH/ESC. Managementul hipertensiunii arteriale. *Romanian Journal of Cardiology.* 2013; 23.
11. **Lutz J., Jurk K., Schnizel H.** Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2017 Jun; 12(10).
12. **Tuttle K., Bakris G. et al.** Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014 Oct; 37(10)(2864-83).
13. KDIGO 2017. Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *KIsupplements.* 2017 July; 7(1).