



Universitat Autònoma de Barcelona

PROGRAMA DE DOCTORADO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D NATIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

AUTOR / CANDIDATO A DOCTOR

Pablo Molina Vila

DIRECTORES

Dr Ramón Romero González
(Universitat Autònoma de Barcelona)

Dr Lluís M. Pallardó Mateu
(Universitat de València)

Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona

AÑO 2015

"Desgraciados los hombres que tienen las ideas claras"

Pasteur

"Todo lo abandonamos, excepto el aprender"

Virgilio

"Aquellos impecables autores son los que nunca escribieron"

William Hazlitt

"You know nothing, [...]"

Ygritte, from George R. R. Martin's *A Song of Ice and Fire*

A **Ester**, por enseñarme la enorme importancia de esas pequeñas cosas.

A **Pau y Anna**, por sus risas, sus abrazos, su luz.

A **Pepe y Conxa**, mis padres,
por dárme todo y nunca regalarme nada.

A **Mariola y Rafa**, por ser exactamente como son.

Al **Dr Lluís Pallardó**, y antes a todos esos maestros y profesores
cuyas improntas han ido modelando mi formación, y por tanto, mi vida.

Agradecimientos

Al Dr Ramón Romero, por sus interesantes sugerencias y por facilitar tanto las cosas para la realización de esta tesis. Al Dr José Luis Górriz, por su amistad, por la transmisión de sus habilidades y por su ayuda durante todo este camino. Al Dr Francisco Maduell, por su entusiasmo y su guía desde la distancia.

A los pacientes, objeto último de esta tesis. Por su paciencia y gratitud. Y por su generosidad para regalarnos sus datos anónimos que nos ayudan a progresar en nuestro trabajo.

A todos esos compañeros y amigos que han dejado una huella en mi trabajo. En orden alfabético: Ana Ávila, Ana Oliva, Ana Peris, Andrés, Arantxa, Asun, Cristela, Cristina, Eduardo Alcoy, Enrique, Eva, Inma, Jonay, Josep, Julia, M^a Jesús, Pilar Lillo, Pilar Sánchez, Vero y tantos otros. A los ticos, y esos primeros catéteres. A las enfermeras por su ayuda. A todos los residentes que han venido detrás de mí, que lejos de transmitirles yo algo a ellos, tantas cosas me han enseñado a mí: María, Quique y Sandra en una primera etapa, y en esta segunda Belén, Dani, Belén Jr, Ángela, Marco y Mercedes.

A Mariola -también sales aquí-, por resolver esas dudas con el lenguaje matemático y el SPSS. A Jacqueline Clarke, por transmitirme el placer de aprender inglés.

A mi abuelo, por todo lo que hizo por mí. A mis tíos y tías, algunos de cuyos consejos profesionales han sido fundamentales en mi vida. A Dani y Rosalía por su ayuda para darme todos esos momentos de sosiego para publicar los artículos de esta tesis. Al resto de la familia, propia y política, por estar ahí cuando yo no he podido estar.

A mis amigos de siempre, los de la escuela, la secundaria, la facultad, y la cancha: Richi, Ángel, Samuel, Juan, Mandi, Andrés, y tantos otros. Por ser esa tercera pata de la mesa, junto a las de la familia y el trabajo, que dan estabilidad a mi vida.

Al Dr José Luis Bas por mostrarme en primera persona la diferencia que hay en Medicina entre un trabajo bien hecho, y un trabajo de excelencia.

ÍNDICE

	<u>Página</u>
ABREVIATURAS	6
1. INTRODUCCIÓN	
1.1. Fisiología de la vitamina D.	7
1.2. Fisiopatología de la vitamina D en la enfermedad renal.	15
1.3. Déficit de vitamina D.	16
1.4. Implicaciones del déficit de vitamina D (La retórica).	19
1.4.1. Vitamina D, mortalidad y morbilidad en población general.	19
1.4.2. Vitamina D y mortalidad en enfermedad renal.	20
1.4.3. Vitamina D y enfermedad cardiovascular en enfermedad renal.	21
1.4.4. Potencial nefroprotector de la VD.	21
1.4.4.1. Efectos antiproteinúricos de la VD.	22
1.4.4.2. Interacción de la VD con el SRAA.	23
1.4.4.3. Acción antiinflamatoria e inmunomoduladora.	23
1.4.4.4. Vitamina D y sistema inmune.	24
1.5. Efectos de la vitamina D (La evidencia).	24
1.5.1. Efecto de la suplementación con vitamina D en población general.	24
1.5.2. Efecto de la suplementación con vitamina D en población renal.	25
1.6. Vitamina D y enfermedad renal: qué necesitamos responder.	27
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	29
3. TRABAJOS PUBLICADOS	
3.1. Artículos originales aprobados por la Comissió Acadèmica.	30
3.2. Otros artículos y revisiones publicados, relacionados con la tesis.	76
3.3. Justificación de la unidad temática de la tesis por compendio de artículos.	96
4. RESUMEN Y DISCUSIÓN DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS	
4.1. Estudios transversales piloto: prevalencia del déficit de vitamina D y sus correlaciones.	97
4.2. Impacto del déficit de vitamina D en el paciente con enfermedad renal.	99
4.3. Determinando los niveles objetivo de vitamina D.	102
4.4. Efecto antiproteinúrico de la suplementación con vitamina D.	107
5. CONCLUSIONES FINALES	110
6. BIBLIOGRAFÍA	112

ABREVIATURAS

25(OH)D: 25(OH) vitamina D, o calcifediol.

1,25(OH)₂D: 1 α ,25(OH)₂ vitamina D, o calcitriol.

DBP: *Vitamin D-binding protein*, o proteina transportadora de vitamina D.

ERC: Enfermedad renal crónica.

FGF-23: *Fibroblastic growth factor-23*, o factor de crecimiento fibroblástico 23.

HPTS: Hiperparatiroidismo secundario.

PTH: Hormona paratiroidea.

RVD: Receptor de la vitamina D.

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

VD: Vitamina D.

1. INTRODUCCIÓN

La historia moderna de la VD y el riñón comienza en 1970, cuando se describe el papel crucial del riñón para generar la forma activa de la VD [1,25(OH)₂D].¹ Estudios experimentales *in vivo* demostraron como los animales anéfricos eran incapaces de producir 1,25(OH)₂D, y como esta forma dihidroxilada era mucho más potente que su precursor 25(OH)D.² Durante los años siguientes se confirmó como prácticamente todos los pacientes con ERC eran deficientes para 1,25(OH)₂D, y como la administración de dicha hormona activa era capaz de frenar el HPPTS, lo que pasó a formar parte de la práctica clínica habitual desde los años 80 hasta nuestros días.^{3,4} Ello motivó el papel de la VD nutricional quedara relegada, hasta los años 90, cuando se empezaron a describir los efectos extraóseos de la VD, pasando a ser recomendada formalmente su suplementación en los pacientes con ERC desde la aparición de las guías K-DIGO en 2003,⁵ aunque con una fuerza de recomendación y nivel de evidencia mínimos, que persisten hasta la actualidad.^{6,7}

1.1. Fisiología de la vitamina D

Síntesis y regulación de la vitamina D

Prácticamente el 90% de la VD procede de la exposición solar de la piel. La radiación ultravioleta B produce la síntesis foto-química de VD₃ (colecalfiferol) a partir del 7-dehidro-colesterol (Figura 1). La dieta también puede ser fuente de VD a través de suplementos y de ciertos alimentos de origen animal (como el aceite de pescado o los champiñones) en forma de VD₃. Cuando procede de fuentes vegetales, la VD que se incorpora al organismo lo hace como VD₂ o ergocalciferol. Ya sea procedente de la exposición solar o de la dieta, la VD se convierte en VD activa [1,25(OH)₂D o calcitriol] mediante dos hidroxilaciones sucesivas en el hígado y en el riñón. Por su naturaleza lipofílica, el transporte de los distintos metabolitos de la VD se realiza mediante la unión a la DPB (o a quilomicrones si procede de la dieta). Así alcanza el hígado donde se hidroxila en posición 25 a través de la 25-hidroxilasa, produciendo 25(OH)D o calcifediol. Esta primera hidroxilación está controlada por el enzima microsomal CYP2R1 (P450) no regulada hormonalmente, dependiendo exclusivamente de la disponibilidad de sustrato.

25(OH)D carece prácticamente de actividad biológica, y es la forma circulante más abundante de VD, de manera que los niveles sanguíneos de 25(OH)D son el mejor indicador de los depósitos de VD del organismo. 25(OH)D es a su vez el sustrato para la formación de 1,25(OH)₂D, tras sufrir una segunda hidroxilación mediante la 1 α -hidroxilasa, que se expresa en las células epiteliales del túbulo proximal del riñón, y que es la hormona biológicamente activa.

Para alcanzar las células tubulares, el complejo 25(OH)D-DBP es filtrado a nivel glomerular, antes de entrar en las células epiteliales del túbulo proximal a través de un receptor endocítico denominado megalina, donde la VD podrá ser devuelta a la circulación de manera inalterada, o bien tras sufrir una hidroxilación en la posición 1 (Figura 2a). Además de la hidroxilación en la posición 1, en el riñón se puede producir un segundo tipo de hidroxilación en la posición 24, biológicamente inactiva, dando finalmente a su forma soluble o ácido calcitrico que se eliminará por la bilis.

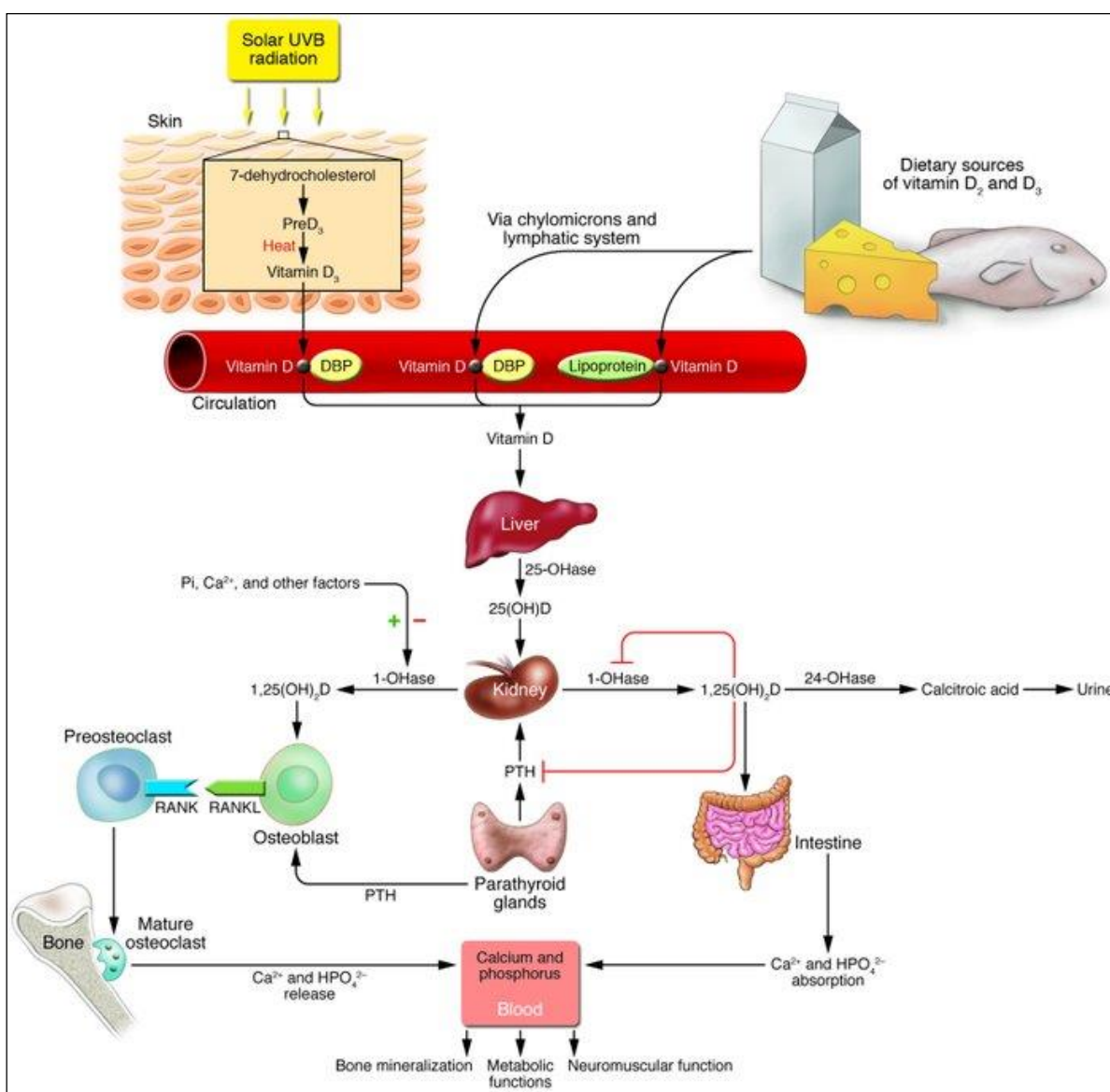


Figura 1. Fisiología de la vitamina D y sus efectos óseos.
De: Holick M. *J Clin Invest.* 2006;116:2062–72.

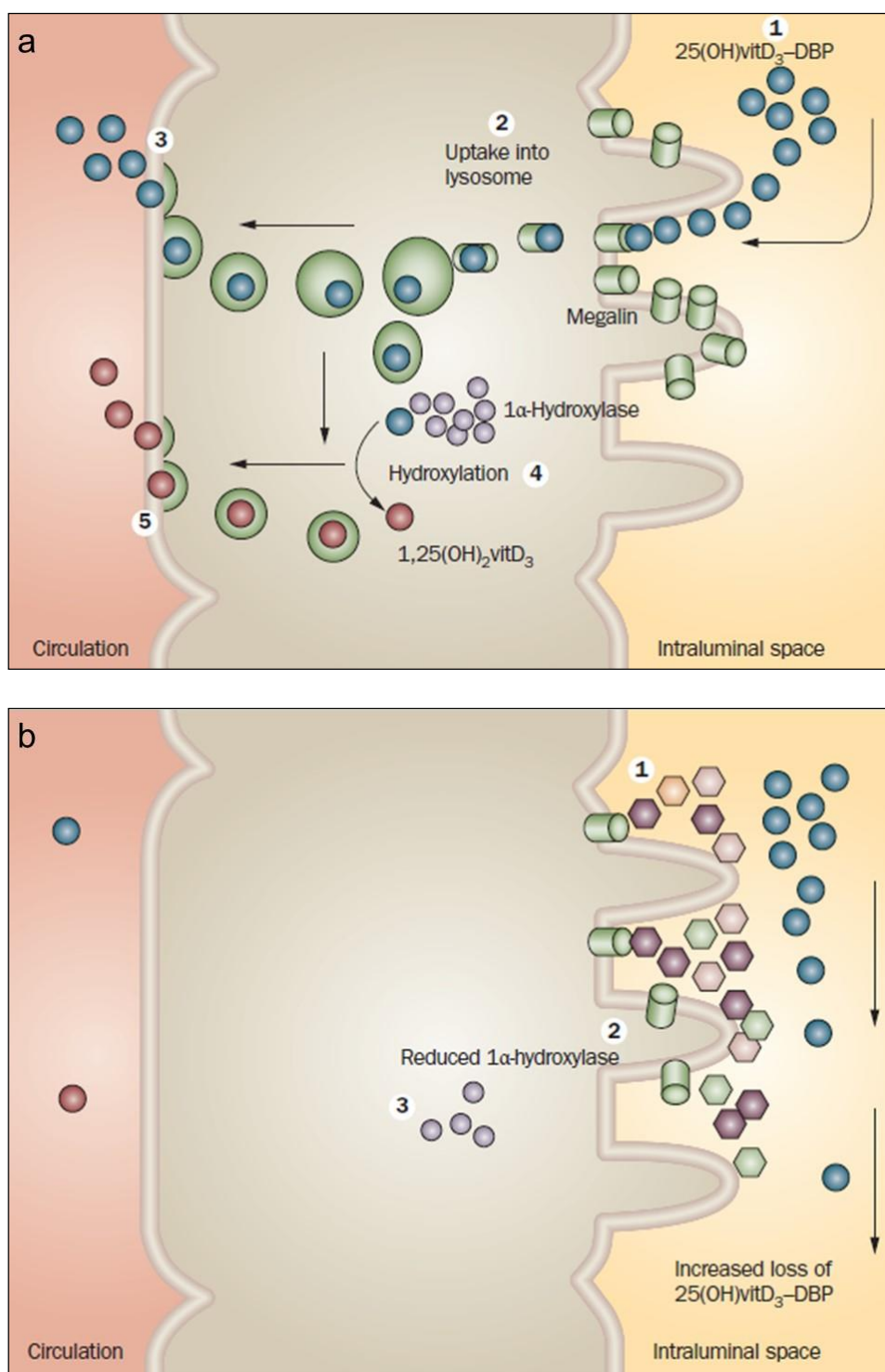


Figura 2. 2A. Reabsorción tubular de la $25(\text{OH})\text{D}$ unida a DBP filtrada (1) mediante acción de la megalina (2) en un individuo sano. Una vez reabsorbida puede pasar a la circulación de manera inactiva (3), o bien en la forma activa (5) tras sufrir una hidroxilación (4). 2B. Posibles mecanismos del déficit de vitamina D en nefropatías proteinúricas. En este caso la mayoría de la megalina es saturada por albúmina (1), aumentando las pérdidas urinarias de $25(\text{OH})\text{D}$ unida a DBP, con lo que hay menos sustrato para la hidroxilación y formación de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Además, en situación de ERC disminuye la expresión de megalina (2) y de $1\alpha\text{-hidroxilasa}$ (3). De: Doorenbos, CRC, et al. Nat. Rev. Nephrol. 2009;5:691–700.

de forma que disminuye la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y favorece su degradación. La 24-hidroxilasa produce la formación de $1,24,25(\text{OH})_3\text{VD}$, y finalmente el compuesto hidrosoluble ácido calcitroico (1α -hidroxi-23 carboxi-24,25,26,27-tetranorvitamina D) que es excretada por el riñón. Estas dos hormonas quedan a su vez conectadas con el binomio FGF23-Klotho, que inhibe la síntesis de PTH.⁹⁻¹²

- c) Por último, la 1α -hidroxilasa es estimulada por la calcitonina, una hormona producida por las células C tiroideas, en situación de normocalcemia cuando la producción de PTH está disminuida.¹³

Existen además otros factores que regulan los niveles sanguíneos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. El efecto de las estaciones y de la exposición solar se conoce desde hace décadas.^{14,16} La raza también influye en los niveles de VD, siendo menores en las personas de raza afroamericana.¹⁶ La dieta también afecta a los niveles, aunque en menor medida que la exposición solar.¹⁷

Receptor de la VD

La forma activa de la VD ejerce su acción mediante la activación del VDR, un receptor de la familia de los receptores nucleares, localizado dentro del citoplasma de la célula. El VDR, también conocido como NR1H1 (receptor nuclear subfamilia 1, grupo I, miembro 1) es un receptor intracelular cuyo ligando natural es la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Sin embargo, la unión de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ al VDR es sólo el primer paso en la vía de señalización de la VD, dado que intervienen también numerosas proteínas de membrana, factores citosólicos, coactivadores y correpresores.¹⁸ De este modo, el efecto final de la VD depende no sólo de la disponibilidad de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, sino también de la eficiente activación de su receptor.¹⁹ Para aumentar aún más la complejidad de la vía de señalización del VDR, se han descrito dos tipos de respuesta en función de la localización de dicho receptor (Fig 4):²⁰

a) *VDR nuclear y respuesta genómica*

La mayoría de los efectos de la VD están mediados por la activación de un VDR localizado a nivel nuclear.²¹ Este receptor actúa en asociación con otros factores de transcripción, fundamentalmente con el receptor X del retinoide (RXR), formando heterodímeros que a su vez se unen a unos fragmentos específicos de ADN denominados elementos de respuesta de la VD (VDRE). El VDR presenta además una serie de coactivadores y correpresores, los cuales proporcionan una respuesta específica en la expresión de genes en función del tejido en el que el VDR se encuentre. De este modo, el VDR actúa como un factor de transcripción que regula la expresión o represión de genes encargados del mantenimiento de la homeostasis mineral, la

actividad inmune, la proliferación celular, así como la función cardiovascular y renal. Esta respuesta mediada a través del VDR nuclear suele tardar en manifestarse en varias horas a días y puede ser bloqueada por inhibidores de la transcripción y la translación.

b) *VDR de membrana y respuesta rápida.*

La VD, al igual que otras hormonas esteroideas, es capaz de producir sobre algunos tipos específicos de células efectos muy rápidos –en segundo o minutos–, como la apertura de canales iónicos, la secreción de insulina por células beta pancreáticas o la rápida migración de las células endoteliales.²² Este tipo de respuesta rápida no está mediada por la transcripción génica, sino por la activación de un VDR extranuclear, que se ha postulado que podría estar en las caveolas de la membrana plasmática (invaginaciones de la membrana ricas en proteínas y lípidos que se encargan de la transmisión de señales).

Existen además otros mecanismos de acción no genómicos adicionales del VDR. Por ejemplo, el VDR puede producir un complejo con la subunidad p65 del NFκB y generar una respuesta antiinflamatoria.²³

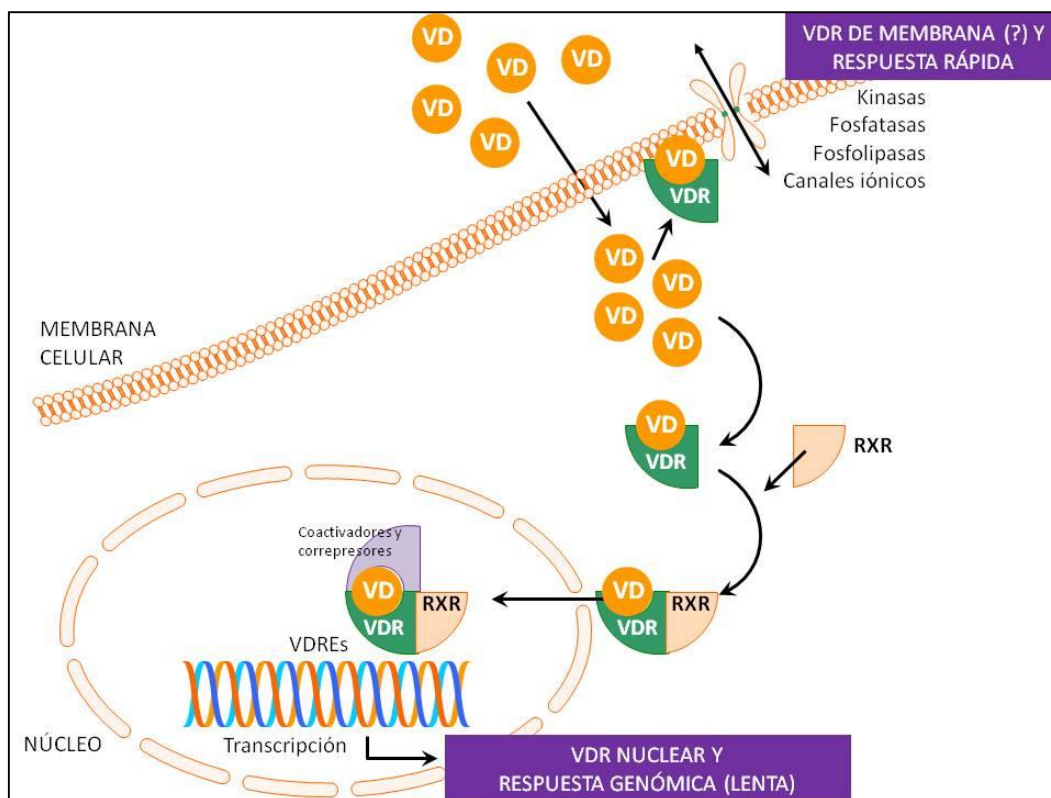


Figura 4. Tipo de respuesta y localización del VDR.

De: Valdivielso JM, Molina P. Receptor de la vitamina D. En: Hervás JG, González-Parra E, Cruzado JM, editores. Monografías en Enfermedad Renal Crónica 2. Madrid, Grupoaccionmedica; 2013. p. 32-8.

Funciones endocrinas de la VD

El hueso, la glándula paratiroidea y el intestino han sido los tejidos considerados clásicamente diana de la VD (Figura 1). Mediante su unión al VDR, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sintetizado a nivel renal actúa como una hormona calciotrópica, circulando en sangre para regular los niveles séricos de calcio. Así $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ incrementa la absorción intestinal de calcio y fósforo al estimular la expresión de los canales de calcio (TPRV6) y de calbindina 9K (sin VD solamente se absorbería un 10-15% del calcio de la dieta y un 60% del fósforo) y aumenta también la reabsorción urinaria de calcio. A nivel óseo, la activación del VDR en los osteoblastos induce la osteoclastogénesis y la actividad de remodelado óseo. A nivel paratiroideo, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe la síntesis de PTH.

Funciones extraóseas y producción autocrina de la vitamina D

En los últimos años se ha observado que el VDR es ubicuo en otros muchos tejidos que no fueron originariamente considerados diana para la VD, como las células musculares lisas de los vasos, los monocitos, los queratinocitos o las células β pancreáticas, de manera que las células que carecen del receptor son la excepción más que la norma (Tabla 1). Todos estos datos sugieren que el VDR modula múltiples funciones más allá de la del mantenimiento de la homeostasis del metabolismo óseo-mineral (Figura 5).²⁴

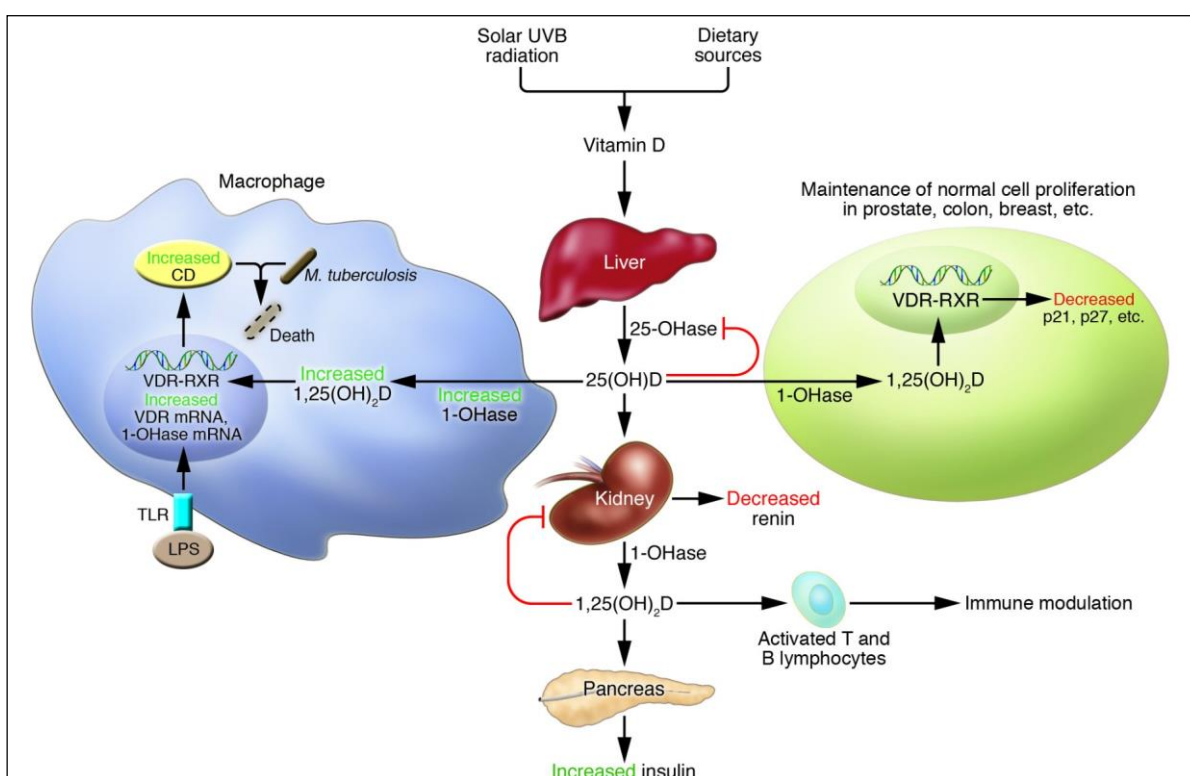


Figura 5. Efectos extraóseos de la vitamina D.
De: Holick M. J Clin. Invest. 2006;116:2062–72.

Órganos y sistemas	Célula o tejido diana	Efectos específicos
Aparato digestivo	Intestino	↑ absorción de calcio y fósforo
	Colon	↓ crecimiento celular
Hueso	Osteoblasto	↑ resorción de calcio y fósforo
	Osteoclasto	
Piel	Queratinocito	↑ diferenciación celular
	Folículo piloso	↑ diferenciación celular
Sistema excretor	Riñón	↑ Na-P contrasportador -2 ↑ reabsorción tubular de fósforo ↑ reabsorción tubular de calcio
Sistema endocrino	Paratiroides	↓ producción PTH ↓ crecimiento celular
	Hipófisis	↑ receptor TRH
	Tiroides	↓ acción TSH
	Célula β páncreas	↑ secreción insulina
Sistema reproductor	Mama	↓ crecimiento celular
	Ovario	↑ foliculogénesis ↓ crecimiento celular
	Útero	↑ desarrollo uterino
	Próstata	↓ crecimiento celular
Sistema inmune	Monocito/macrófagos	Supresión de IFN- γ e IL-1
	Linfocitos T helper	Supresión de IFN- γ e IL-1
Sistema nervioso central	Células gliales	↑ factor de crecimiento neural
	Hipocampo	↑ neurotrofina-3
	Ganglios dorsales	↑ factor leucemia inhibidor
Sistema cardiovascular	Corazón	↓ péptido natriurético atrial
	Vaso	↓ actividad trombogénica
Sistema respiratorio	Pulmón	↑ desarrollo epitelio pulmonar ↑ surfactante
Tejido adiposo	Adipocito	↑ expresión lipoprotein-lipasa
Otros sistemas	Células tumorales	↓ crecimiento celular ↑ diferenciación celular ↑ apoptosis

Tabla 1: Tejidos y órganos con presencia del RVD. De: Valdivielso JM, Molina P. Receptor de la vitamina D. En: Hervás JG, González-Parra E, Cruzado JM, editores. Monografías en Enfermedad Renal Crónica 2. Madrid, Grupoaccionmedica; 2013. p. 32-8.

Aunque durante mucho tiempo se ha asumido que los riñones son la única fuente de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, diversos estudios han mostrado como muchos de estos tejidos que expresan el RVD, también tienen la capacidad de expresar CYP27B1 y por tanto, producir localmente $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.^{25,26} De este modo, $25(\text{OH})\text{D}$ puede servir de sustrato para la producción autocrina de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en otros tejidos como el corazón, el cerebro, el vaso (célula muscular lisa), el páncreas y el sistema inmune (linfocitos T y B activados y monocitos), que expresan $\alpha 1$ -hidroxilasa, 24-hidroxilasa y VDR. Este mecanismo autocrino no está sujeto a control hormonal, precisando tan sólo de una correcta disponibilidad de sustrato [$25(\text{OH})\text{D}$] para su función, incluso en situación urémica,²⁷ y podría explicar los potenciales efectos de la reposición de los niveles de $25(\text{OH})\text{D}$ descritas en el sistema cardiovascular e inmune y que han sido denominadas globalmente como efectos pleiotrópicos de la VD. Diversos estudios han demostrado cómo la VD puede estimular la secreción pancreática de insulina, disminuir la producción renal de renina, regular la hipertrofia de los cardiomiocitos o modular el sistema nervioso central.²⁸⁻³² Se considera que la producción autocrina de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ mantiene la proliferación y diferenciación celular normal en dichos tejidos, previniendo la malignización de las células.^{33,34} $25(\text{OH})\text{D}$ es transformada localmente también en macrófagos, aumentando la expresión nuclear de catelicidina, que es un péptido que produce la destrucción de agentes infecciosos como *M. tuberculosis*.³⁵ Este hecho podría explicar cómo los pacientes con tuberculosis mejoran cuando son expuestos a la luz polar, o porqué los niños con raquitismo son más propensos a las infecciones.³⁶

1.2. Fisiopatología de la vitamina D en la enfermedad renal

Conforme se altera la función renal, el organismo comienza a retener fósforo entrando en funcionamiento los mecanismos fosfatúricos compensadores como el aumento de los niveles de FGF23 y el desarrollo de HPTS (Figura 6), los cuales a su vez favorecen el déficit de VD. El aumento de FGF23 inhibe síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, incluso con aceptables grados de filtrado glomerular, mientras que el propio descenso del filtrado produce una limitación en la disponibilidad de $25(\text{OH})\text{D}$ que alcanza la célula tubular para hidroxilarse a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. En tercer lugar, el descenso en la masa renal puede también limitar la disponibilidad de $\alpha 1$ -hidroxilasa. Por último, ante la retención de fosfato, la disminución en la síntesis de VD y su correspondiente hipocalcemia, la glándula paratiroidea aumenta la producción de PTH. El desarrollo del HPTS favorece a su vez la inhibición de esta $\alpha 1$ -hidroxilasa ya que presentan un efecto antagónico al de la PTH 1-84 (al interactuar con un receptor C-terminal de PTH).

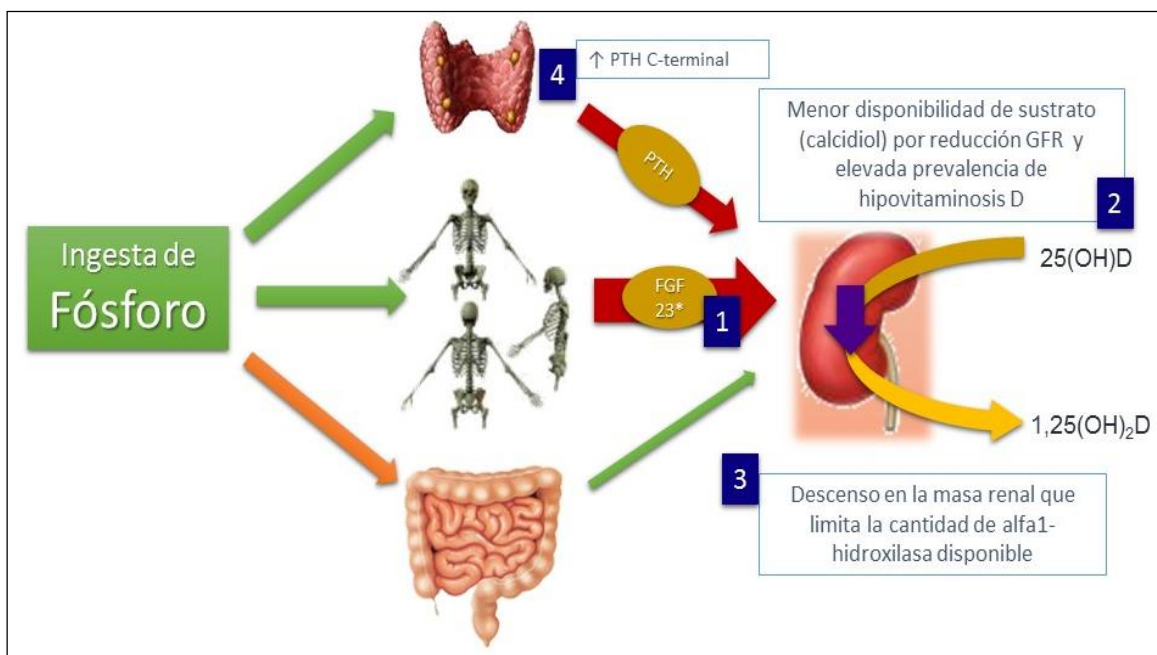


Figura 6. Alteraciones de la vitamina D en la enfermedad renal. Los principales factores que contribuyen a una menor síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ son el aumento de FGF23 (1), la disminución de $25(\text{OH})\text{D}$ ofertado al túbulo proximal al disminuir su filtrado (2), el descenso de la masa nefronal (3) y la liberación de fragmentos carboxiterminales largos de la PTH (4). Adaptada de Danziger, J. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:2733-37; Al-Badr. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1555-60; Usatii M. *Kidney Int* 2007;72:1330-5.

De esta forma, los niveles circulantes de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ van declinando conforme disminuye el filtrado glomerular. Considerando la importancia patológica de las consecuencias que tiene para el organismo la retención de fosfato, la disminución de la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ puede ser un mecanismo adaptativo de defensa promovido por la acción reguladora del FGF23, que no solamente fuerza la eliminación del exceso de fosfato por su acción fosfatúrica sino que además, al inhibir la formación de VD activa, limita la absorción intestinal de P y la liberación ósea de P del hueso. Por ello, el tratamiento con VD en el paciente renal debe hacerse cuidadosamente, evitando producir una sobrecarga de calcio y fósforo, cuya capacidad de eliminación renal está limitada.³⁷

1.3. Déficit de vitamina D.

El descenso observado en la aparición de raquitismo conforme aumenta el nivel de vida y mejora el estado nutricional de la población en los países occidentales indicaría que, al menos en nuestro medio, el déficit de VD parece resuelto. Sin embargo, múltiples estudios en los últimos años han puesto en entredicho esta información, dado que, como hemos comentado, más allá de su efecto calciotrópico, la VD puede tener un efecto pleiotrópico en territorios extraóseos, incluyendo el riñón, el árbol vascular y el sistema inmune, pudiendo existir un déficit subclínico de VD en el cual no existieran alteraciones esqueléticas o metabólicas aparentes, pero sí

consecuencias clínicas (Tabla 2).¹⁷ Cuando existe déficit de VD se produce un aumento de los niveles de PTH para intentar aumentar los niveles de calcio, lo que genera efectos deletéreos en el hueso por un doble mecanismo (Figura 7). De un lado, la PTH activa a los osteoblastos para que estimulen a los osteoclastos, quienes a su vez degradan el colágeno matriz mineralizado del hueso. Por otro, la PTH puede generar hiposfosforemia a través de su efecto fosfatúrico, lo que lleva a un descenso del producto calcio-fósforo, disminuyendo la mineralización del colágeno matriz. Ambos procesos mediados por la PTH producen la aparición de osteopenia, osteoporosis y mayor riesgo de fractura en el hueso adulto, y raquitismo en el hueso en crecimiento.¹⁷

	Deficiencia	Insuficiencia	Niveles normales
25(OH)₂D	↓↓	↓	N
1,25(OH)₂D	↑	↑/N	N
Calcio	↓/N	N	N
Fósforo	↓	N	N
Fosfatasas alcalinas	↑	↑/N	N
PTH	↑	↑/N	N
FGF23	N	N	N
Enfermedad ósea	Raquitismo, osteomalacia	Osteopenia, osteoporosis	-
Enfermedad extraósea	↑↑Morbi-mortalidad (?)	↑Morbi-mortalidad (?)	-

Tabla 2. Niveles de vitamina D y consecuencias bioquímicas y clínicas.
Modificado de: Holick M. J Clin. Invest. 2006;116:2062-72

Por último, se ha descrito una elevada prevalencia de déficit de VD en los países desarrollados, incluso en aquellos que fortifican con VD ciertos alimentos como la leche o los zumos.¹⁷ Niveles anormalmente bajos de VD son especialmente frecuentes en diversos colectivos como las personas con edad avanzada, mujeres postmenopausicas, o con ERC, donde el déficit de VD puede alcanzar una prevalencia superior al 70%.^{17,38} Algunos estudios, aunque no todos, han encontrado una posible asociación entre el estadio de ERC y la prevalencia del déficit de VD, siendo especialmente prevalente en la población en diálisis.^{16,39-42} Aunque la disminución en la

actividad de 1α -hidroxilasa es la principal causa de del descenso de los niveles de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, existen mecanismos adicionales en la ERC.⁴³ En primer lugar el medio urémico *per se* disminuye la fotoproducción de $25(\text{OH})\text{D}$ en la piel.⁴⁴ En segundo lugar, en pacientes con albuminuria, la disponibilidad de megalina para reabsorber al complejo $25(\text{OH})\text{D}$ -DBP del ultrafiltrado disminuye al unirse dicha proteína a la albúmina filtrada. Del mismo modo, la proteinuria disminuye la expresión de megalina por las células tubulares (Figura 2b).⁴⁵⁻⁴⁷ Ambos mecanismos disminuyen la reabsorción tubular de $25(\text{OH})\text{D}$, aumentando su pérdida urinaria. Una menor exposición a la luz solar asociada a las enfermedades crónicas, junto a una menor ingesta dietética de alimentos ricos en VD son causas adicionales que pueden agravar el déficit de VD en la ERC.⁴⁸ Por último, como se ha comentado previamente, el aumento de FGF-23 secundario a la hiperfosforemia asociada al descenso del filtrado glomerular podría directamente disminuir la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$.

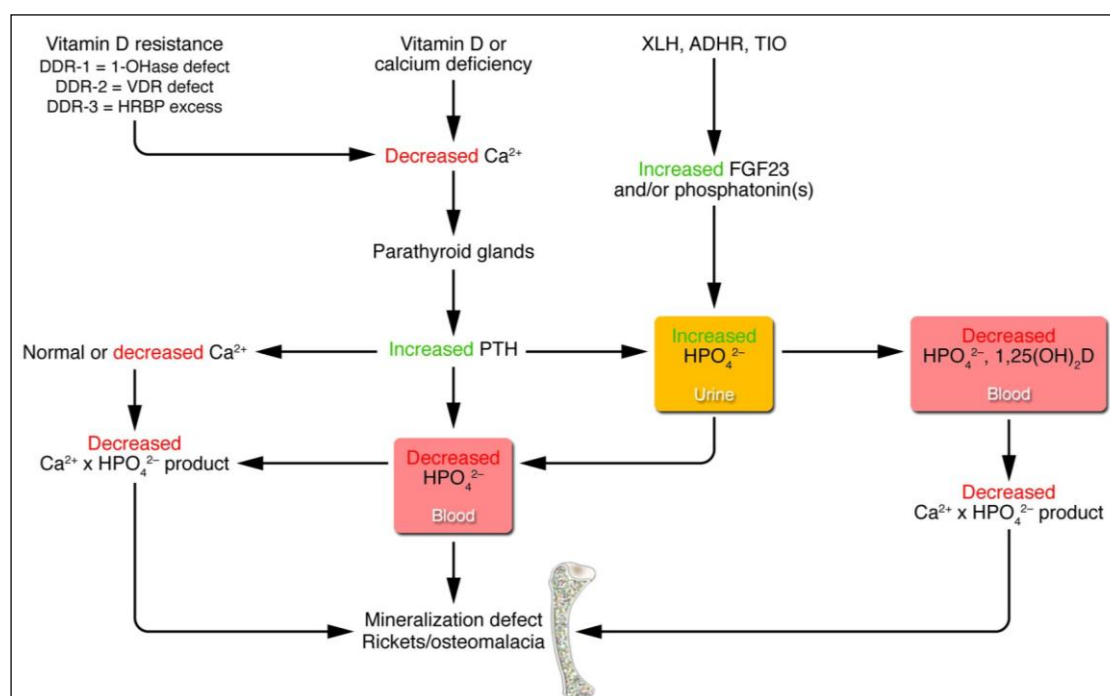


Figura 7. Alteraciones bioquímicas y óseas en el déficit de vitamina D.

De: Holick M. J Clin. Invest. 2006;116:2062-72

1.4.2. Vitamina D y mortalidad en enfermedad renal.

Diversos estudios epidemiológicos y observacionales en población con ERC en diálisis y no en diálisis han demostrado el valor predictivo de los niveles de 25(OH)D en la supervivencia de estos pacientes,^{42,51-53} demostrando el potencial beneficio asociado al tratamiento con VD en esta población.⁵⁴⁻⁵⁶ Pilz S et al.⁵⁷ ha analizado en un metaanálisis de diez estudios observacionales (n=6583) el impacto de los niveles de VD en la supervivencia de los pacientes con ERC, observando una reducción significativa del 14% en la mortalidad [HR 0.86, 95% CI (0.82-0.91)] por cada aumento de 10 ng/ml en los niveles de 25(OH)D. Theodoratou et al.⁵⁰ en un metaanálisis posterior ha obtenido similares resultados. Este potencial beneficio en la supervivencia que podría tener la suplementación con VD nutricional sería independiente de los niveles de calcio, fósforo y PTH, y apoyaría los efectos no clásicos de la VD, más allá de la regulación del metabolismo óseo-mineral.⁵⁸

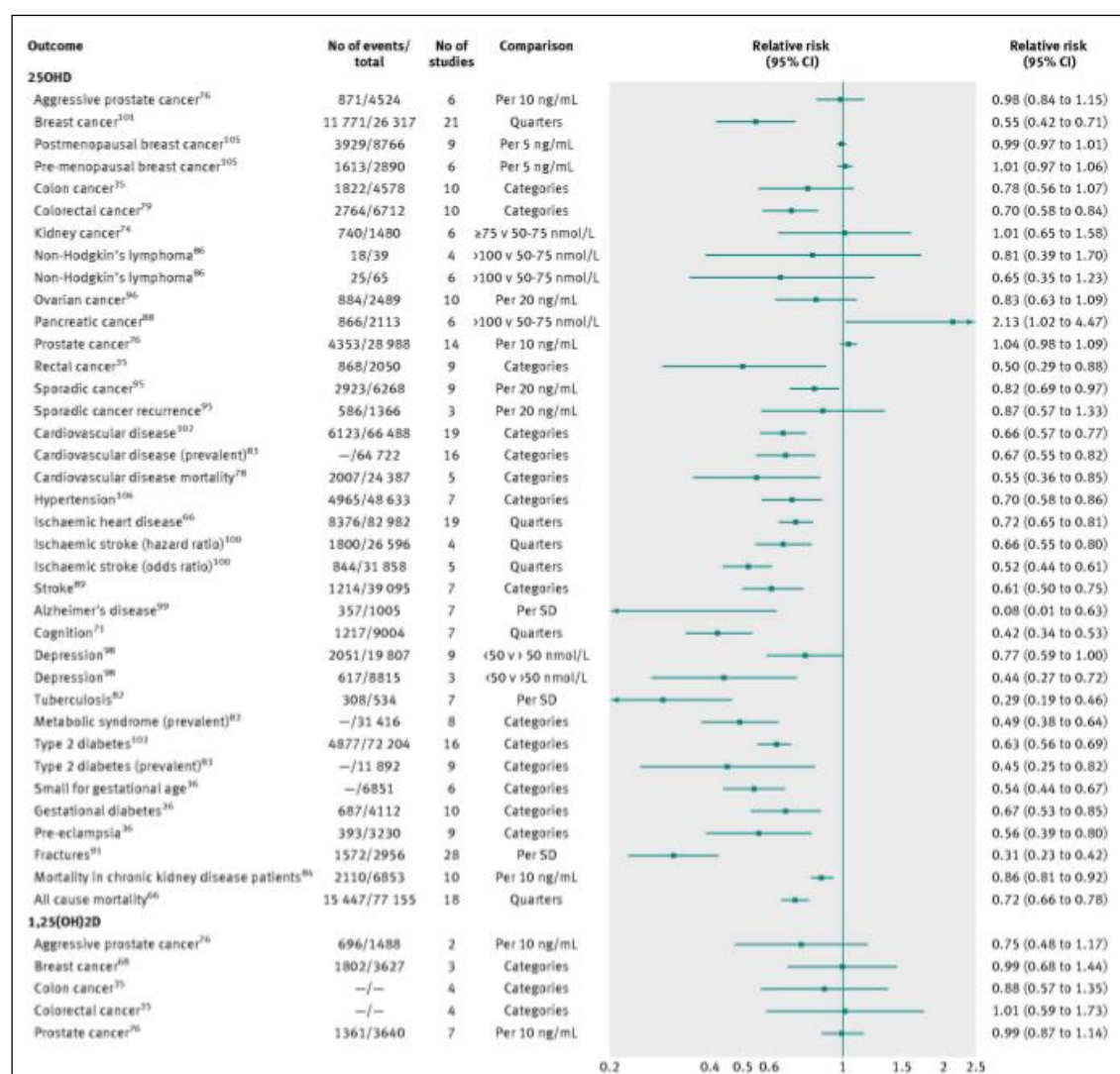


Figura 9. Representación de todos los metaanálisis de estudios observaciones realizados con niveles de vitamina D. De: Theodoratou E, et al. *BMJ* 2014;348

Pese a que no existe una explicación clara para este aumento de supervivencia derivado de la activación del RVD, la relación entre niveles bajos de VD y la presencia de diversos factores de riesgo como hipertensión arterial, aumento del SRAA, hipertrofia ventricular izquierda, inflamación, insulín-resistencia, diabetes y albuminuria podrían justificar estos hallazgos.⁵⁹⁻⁶²

1.4.3. *Vitamina D y enfermedad cardiovascular en la enfermedad renal.*

El déficit de 25(OH)D se asocia en población renal a mayor riesgo de enfermedad cardiovascular,⁶³ lo que sugiere que el medio urémico *per se* es capaz de acelerar la enfermedad vascular por mecanismos adicionales a los factores de riesgo tradicionales de la población general, como el estado inflamatorio o la disfunción endotelial.^{64,65} En pacientes con ERC, la disminución de los niveles de 25(OH)D se ha relacionado con rigidez vascular, presión de pulso, hipertrofia ventricular izquierda, aumento de péptido natriurético cerebral y calcificación vascular.^{66,67} Del mismo modo, estudios *in vivo* en modelos animales han descrito otros mecanismos por los cuales la VD puede disminuir o prevenir la enfermedad cardiovascular al suprimir el SRAA. En ratas carentes de 1- α -hidroxilasa se desarrolla hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y disminución de la función cardíaca, que puede ser atenuada con la administración de VD.^{59,61,68}

1.4.4. *Potencial nefroprotector de la vitamina D.*

Existe evidencia creciente de que el estímulo del RVD puede tener un efecto beneficioso en los pacientes con ERC. Varios estudios observacionales han descrito menor progresión de la ERC en aquellos pacientes con niveles mayores de 25(OH)D. Utilizando datos del estudio NHANES III, Melamed et al.⁶⁹ ha observado 2.6 veces mayor riesgo de incidencia de ERC estadio 5 en aquellos individuos con niveles de 25(OH)D < 15 ng/ml, en comparación con aquellos mayores niveles de VD, tras ajustar por múltiples variables incluyendo filtrado glomerular y albuminuria [HR 2.64; 95% CI (1.00 to 7.05)]. Efectos antifibróticos de la VD han sido demostrados en cultivos celulares y en modelos animales de nefropatía.^{70,71} En la misma línea, diversos estudios *in vitro* e *in vivo* apoyan el potencial efecto del tratamiento con VD para disminuir la progresión de la ERC, al observar como la VD puede modificar la hipertrofia y la función de los podocitos, la expresión de TGF- β , MCP-1 y el reclutamiento de células monocíticas y de linfocitos T.⁷²⁻⁷⁶ Se han postulado diversos mecanismos para explicar este potencial efecto nefroprotector, como la disminución de la proteinuria, interacciones con el SRAA y efectos antiinflamatorios (Figura 10).

1.4.4.1. Efectos antiproteinúricos de la VD.

Diversos estudios han mostrado una correlación inversa entre el grado de albuminuria y los niveles de VD, incluso tras ajustar por el filtrado glomerular, uso de antiproteinúricos. Isakova *et al.*⁷⁷ ha descrito en un estudio transversal de 1847 pacientes como el riesgo de albuminuria aumenta de 2 a 3 veces en el tercil inferior de niveles de 25(OH)D [OR 3.0; 95% CI (1.3-7.0)] and 1.25(OH)₂D [OR 2.6; 95% CI (1.7-3.9)]. En un subgrupo de pacientes (n=387) en los que analizaron marcadores inflamatorios, observaron un aumento significativo de los niveles de IL-6, IL-10 y TNF- α en presencia de albuminuria. De Boher *et al.*⁷⁸ obtuvo datos similares utilizando datos del NHANES III, observando mayores niveles de albuminuria en el grupo de pacientes con menores niveles de 25(OH)D. Estudios experimentales han mostrado como el estímulo del RVD podría retrasar la progresión renal.⁷⁹

Se han descrito distintos mecanismos por los cuales la VD puede disminuir la proteinuria.⁸⁰ En el glomérulo, la VD protege a los podocitos aumentando la expresión de nefrina y podocina (proteínas estructurales de la barrera de filtración glomerular), y disminuye la expresión de desmina, un marcador de daño podocitario.^{47,81,82} Dado que la albuminuria es un importante factor de riesgo para la progresión renal y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular,⁸³⁻⁸⁵ el efecto antiproteinúrico de la suplementación con VD podría ser una maniobra adicional con un impacto favorable en la evolución de los pacientes con ERC.

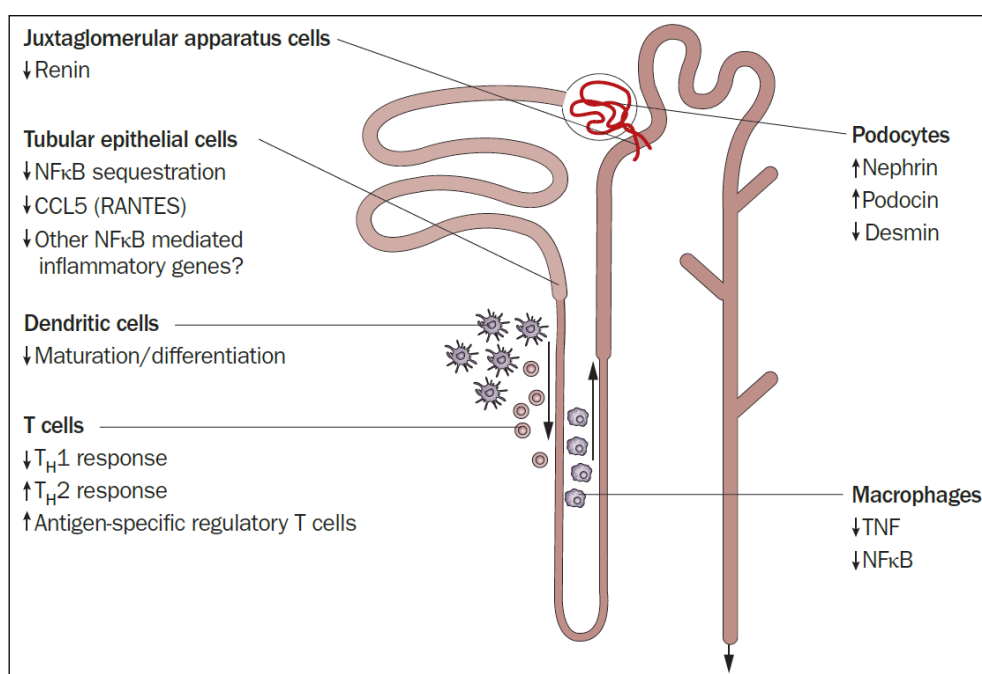


Figura 10. Potenciales efectos nefroprotectores de la VD. En el glomérulo, VD protege a los podocitos aumentando la expresión de nefrina y podocina. En presencia de proteinuria nefrótica, VD disminuye la expresión de desmina, un marcador de daño podocitario. En el aparato yuxtaglomerular, la VD disminuye la producción de renina. En macrófagos, la VD disminuye la expresión de TNF y NFκB. A nivel tubular, la VD tiene un efecto antiinflamatorio en células tubulares dañadas, al reducir la disponibilidad de NFκB, disminuyendo la expresión de quimocinas como quimocina ligando 5 (CCL5). VD puede además modificar la respuesta de las células T-helper y la maduración y diferenciación de las células dendríticas, lo que protege al riñón de un posible daño inflamatorio. De: Doorenbos, CRC. *et al. Nat Rev Nephrol.* 2009;5:691–700.

1.4.4.2. *Interacción de la VD con el SRAA.*

Parte del efecto antiproteinúrico y nefroprotector de la VD puede ser en parte explicado por su acción inhibitoria sobre el SRAA. La VD se une al promotor del gen que codifica la renina, disminuyendo su expresión.^{86,87} En adipocitos, la administración de 1.25(OH)₂D de manera dosis dependiente disminuye la expresión del gen que codifica el receptor tipo 1 de la angiotensina II. La adición de VD al bloqueo del SRAA podría mejorar el efecto hiperreninémico que se observa tras la administración de inhibidores del enzima conversor de la angiotensina o de antagonistas de su receptor. De hecho, la combinación de paricalcitol (análogo de la VD) y enalapril disminuye el daño renal en modelos murinos con 5/6 nefrectomía, con mayor efecto que paricalcitol o enalapril por separado.⁸⁸

1.4.4.3. *Acción antiinflamatoria e inmunomoduladora.*

Los efectos antiinflamatorios de la VD podrían ser coadyuvantes al bloqueo clásico del SRAA, en especial de aquellos pacientes con hiperpotasemia o con hipotensión donde el tratamiento antiproteinúrico está limitado o contraindicado. Aunque el efecto inmunomodulador y antiinflamatorio de la VD se conoce desde hace 25 años,^{89,90} sus potenciales beneficios sobre el tratamiento de la ERC han comenzado recientemente a ser estudiados.⁹¹ *Zebnder et al.*⁹² han descrito como los niveles de 1.25(OH)₂D se relacionan inversamente con los marcadores inflamatorios en distintos tipos de enfermedad renal. En macrófagos, la VD disminuye la expresión de TNF y NFκB. A nivel tubular y mesangial, la VD tiene un efecto antiinflamatorio en células tubulares dañadas, al reducir la disponibilidad de NFκB, disminuyendo la expresión de quimoquinas como quimoquina ligando 5 (CCL5).⁹³⁻⁹⁵ VD puede además modificar la respuesta de las células T-helper y la maduración y diferenciación de las células dendríticas, lo que protege al riñón de un posible daño inflamatorio.^{96,97} La VD puede además tener un importante papel en el mantenimiento de la inmunotolerancia,^{98,99} pudiendo mejorar en estudios preclínicos la supervivencia del injerto renal.¹⁰⁰

1.4.4.4. *Vitamina D y sistema inmune.*

Además del potencial efecto favorable sobre la progresión renal antes descrito, estudios *in vitro* han descrito el efecto de la VD sobre citoquinas inflamatorias como TNF-α e IL-6,^{101,102} lo que podría reportar beneficios adicionales a los pacientes con ERC. El déficit de VD puede predisponer a las infecciones, segunda causa de muerte en población con ERC en diálisis y no

en diálisis. Macrófagos, linfocitos y células dendríticas expresan el VDR y responden al estímulo con 1,25(OH)2D.^{35,91}

1.5. Efectos de la vitamina D (Estudios de intervención)

1.5.1. Efecto de la suplementación con vitamina D en población general.

Aunque modestos, el beneficio de la suplementación con VD en forma de colecalciferol sobre la supervivencia está claramente demostrado en la población general, a raíz de la publicación de dos metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados. Chowdhury R et al.⁴⁹ ha realizado un metaanálisis de 14 ensayos clínicos con 13637 participantes (Figura 11). Tras una evolución de entre 0.4 y 6.8 años aparecieron un total de 2264 exitus, obteniéndose un descenso en la mortalidad del 11% asociado al uso de colecalciferol [RR 0.89 (0.80-0.90)]. En otro metaanálisis de Bjelakovic et al.¹⁰³ que incluyó 75927 pacientes de 38 ensayos, de nuevo colecalciferol consiguió una disminución de la mortalidad del 6% por cualquier causa [RR 0.94 (0.91-0.98); p = 0.002] y del 12% por causa neoplásica [RR 0.88 (0.78-0.98); p = 0.02].

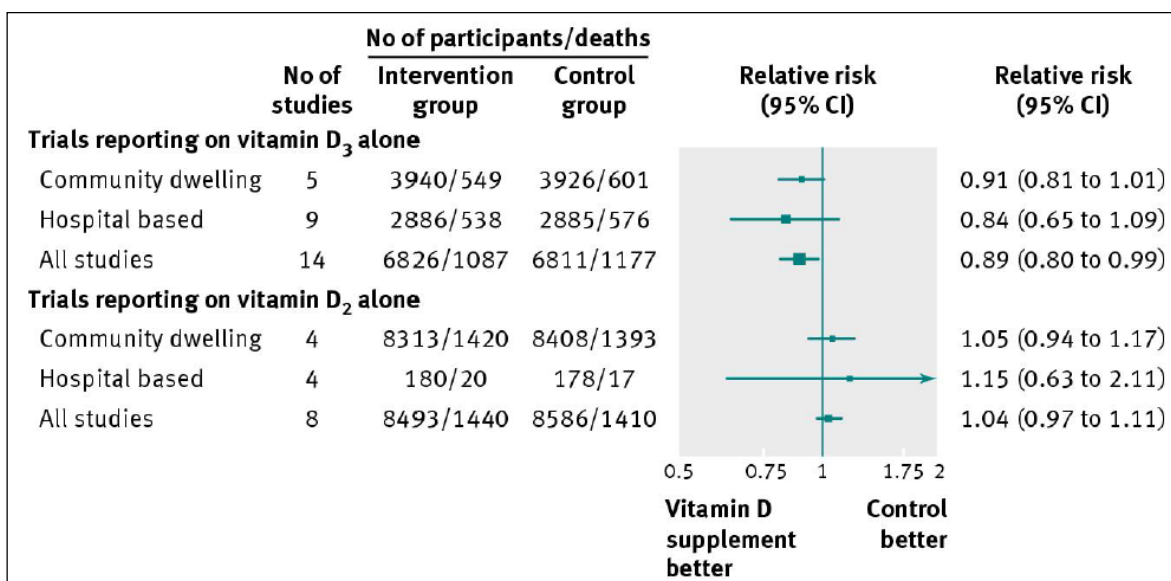


Figura 11. Efecto de la suplementación con VD en la mortalidad por cualquier causa (metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados). De: Chowdhury R, et al. *BMJ* 2014;348

En cuanto a la aparición de diversos eventos clínicos, Theodoratou et al.⁵⁰ ha revisado recientemente todos los ensayos clínicos aleatorizados recogidos en 87 metanaálisis para valorar la suplementación de VD y sobre la aparición de diversos eventos clínicos, incluyendo eventos esqueléticos, neoplásicos, cardiovasculares, autoinmunes, infecciosos, metabólicos y otros, en población general. En la Figura 12 se muestra como tan sólo se han confirmado beneficios en la aparición de bajo peso al nacimiento, la caries dental y el control del HPTS en pacientes con

ERC en diálisis. Se destaca como, al contrario de estudios previos, la suplementación con VD no aumenta la masa ósea ni previene la aparición de fracturas.

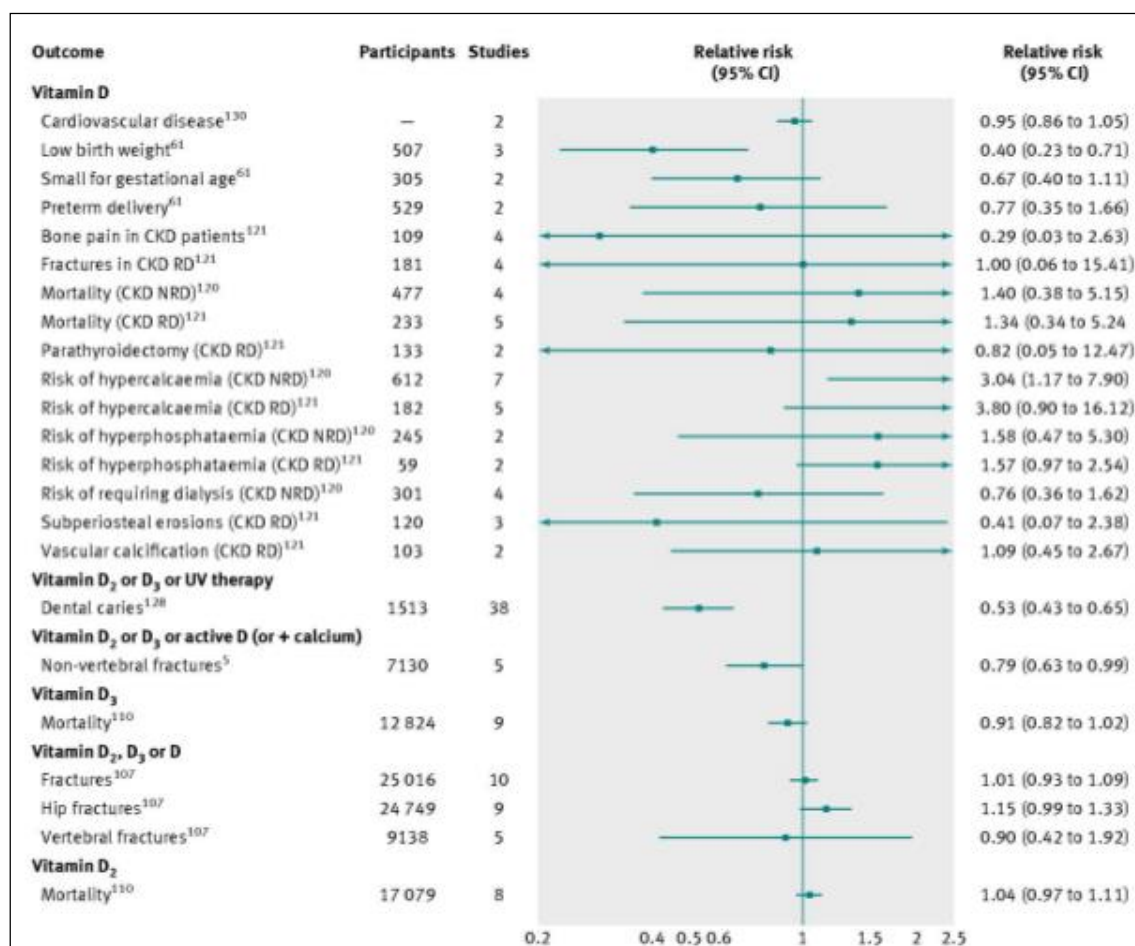


Figura 12. Efecto de la suplementación con VD en la aparición de diversos eventos clínicos (metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados). CKD=ERC; NRD=No en diálisis; RD=En diálisis.
De: Theodoratou E, et al. BMJ 2014;348:g2035 doi: 10.1136/bmj.g2035

1.5.2. Efecto de la suplementación con vitamina D en población renal.

A diferencia de lo anteriormente descrito en la población general, no existe suficiente evidencia de que el tratamiento con VD mejore la supervivencia de los pacientes con ERC, tal y como demuestran los cuatro metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos años.^{4,104,105} El más recientemente publicado, realizado por Mann et al.¹⁰⁵ es el que más ensayos recoge (13 ensayos aleatorizados, 8 de los cuales con exclusivamente población con ERC no en diálisis, y tan sólo 5 con VD nutricional), no observando efectos (Figura 13) en la mortalidad por cualquier causa (RR: 0.84; IC95%: 0.47, 1.52), en la mortalidad cardiovascular (RR: 0.79; IC95%: 0.26, 2.28) ni en la aparición de eventos cardiovasculares graves, incluyendo infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, muerte súbita cardíaca y disección aórtica (RR: 1.20; IC95%: 0.49, 2.99). Además, se destaca la gran variabilidad de los ensayos analizados respecto a la dosis

de VD empleada (20000–200 000 UI/semana en el caso de colecalciferol), la duración de los estudios (3–104 semanas), y los niveles basales de VD, que fueron descritos en tan solo 7 de los 13 estudios, con un rango de 12.0 a 32.1 ng/ml en el grupo placebo y de 9.5 a 26.7 ng/ml en el grupo de tratamiento. Los cuatro metaanálisis coinciden además en destacar que ninguno de los ensayos clínicos incluidos en los metaanálisis estaba expresamente diseñado para evaluar el efecto de la suplementación con VD sobre la supervivencia de la población renal, ni siquiera como un objetivo secundario del estudio, de manera que la ausencia de evidencia no debe ser interpretado como un resultado negativo. Simplemente el estado actual de la literatura no permite cuantificar sistemáticamente el efecto de la VD en la supervivencia o en la aparición de eventos cardiovasculares mayores.

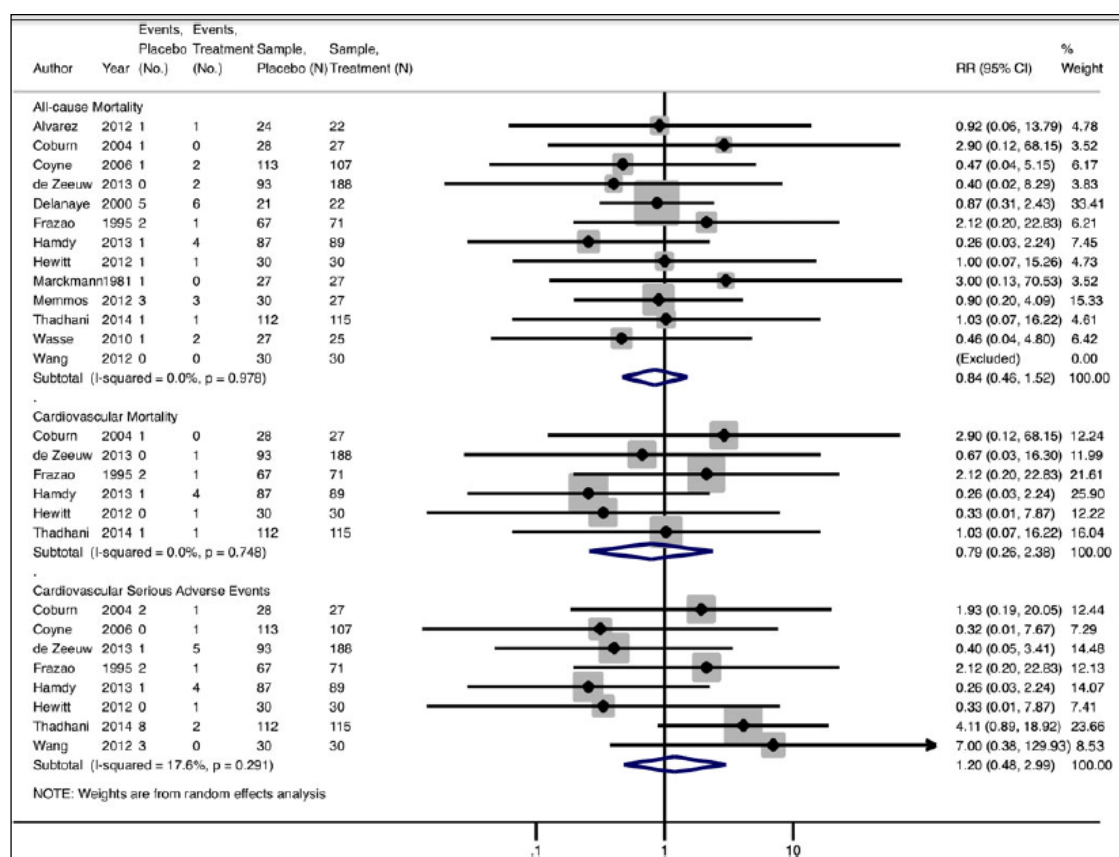


Figura 13. Efecto de la suplementación con VD en la aparición muerte por cualquier causa y por causa cardiovascular, y en la aparición de eventos cardiovasculares graves (metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados).

De: Mann MC, et al. Clin Kidney J. 2015;8(1):41-8.

El efecto de la suplementación con VD sobre el HPTS y otros parámetros bioquímicos sí está en cambio perfectamente demostrado en varios ensayos clínicos aleatorizados.¹⁰⁶⁻¹¹³ Kandula et al.¹¹⁴ en un meta-análisis con 1329 pacientes con ERC estadios 3 a 5, incluyendo diálisis y trasplante renal, ha mostrado cómo la suplementación con VD se asocia a un aumento en los niveles de 25(OH)D y mejor control de los niveles de PTH. El descenso medio en los niveles

de PTH fue de 26 pg/ml en los pacientes con ERC no en diálisis, con una incidencia baja de hiperfosfotemia e hipercalcemia. Resultados similares hemos observado en nuestro grupo.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Esta mejoría en el control del HPTS es mucho más discreta que el obtenido con VD activa o sus análogos.^{4,118}

Con la salvedad de un único estudio aleatorizado finalizado en 2014 pero no publicado (NCT00552409),¹¹⁹ que no mostró ningún beneficio antiproteinúrico tras la administración de 2000 UI diarios de colecalciferol en una muestra reducida de pacientes (n=20) con ERC estadios 1-2, ninguno de los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta la fecha en población renal mediante suplementación con VD ha estudiado efectos esqueléticos u otros efectos extraóseos, como la hipertrofia ventricular izquierda, la proteinuria y la progresión renal, siendo la experiencia muy limitada en estudios de intervención no controlados. Kim et al.¹²⁰ ha descrito una reducción de la microalbuminuria en 49 pacientes con nefropatía diabética no en diálisis tras tratamiento con colecalciferol oral. Aunque de Zeeuw *et al.*¹²¹ sí ha demostrado el efecto antiproteinúrico de la VD en un ensayo aleatorizado, con una reducción de la albuminuria en orina de 24h del -28% (IC95%: -43 a -8; $p = 0.009$), éste fue realizado tras la administración de un análogo de VD activa (paricalcitol), no de VD nutricional.

Otros dos estudios no controlados han demostrado en población en diálisis una mejoría en los parámetros inflamatorios (con disminución de la proteína C reactiva y de la Il-6 y aumento en los niveles de albúmina), y de la disfunción cardiovascular (con descenso de los niveles de péptido natriurético tipo B y de la masa ventricular izquierda) tras la administración de colecalciferol.^{122,123}

Diversos ensayos clínicos aleatorizados aclararán en los próximos años el efecto de la suplementación con VD en la población renal para la prevención de infecciones (NCT00892099),¹²⁴ el descenso de la albuminuria y presión arterial en ERC estadios 3-4 (NCT01029002),¹²⁵ y el efecto en los niveles de FGF-23 (NCT00957879).¹²⁶

1.6. Vitamina D y enfermedad renal: qué necesitamos responder.

Tres son las principales cuestiones a responder acerca del papel de la suplementación con VD nutricional en los pacientes con ERC:

-En primer lugar, definir la normalidad en los niveles de VD. El establecimiento del potencial papel de la suplementación con VD está limitado por la falta de consenso acerca de cuál es el nivel óptimo de VD, qué nivel define suficiencia, y cuál deficiencia (Tabla 3). Mientras que el Instituto de Medicina americano define los puntos de corte en <10 ng/ml (deficiencia), 10-19

ng/ml (insuficiencia) y ≥ 20 ng/ml (suficiencia),¹²⁷ otros organismos como la Sociedad Internacional de Endocrinología sitúa los cortes en < 15 ng/ml, 15-29 ng/ml y ≥ 30 ng/ml,¹²⁸ basándose en los niveles necesarios de 25(OH)D necesarios para frenar la PTH en varias poblaciones de raza blanca.¹²⁹ Muchos más conservadores son los niveles objetivos recomendados por la Organización Mundial de la Salud (> 11 ng/ml), que defiende unos niveles mínimos para asegurar una salud ósea suficiente.¹³⁰ Mayor dificultad existe para definir los niveles de normalidad para las personas con ERC, dada la ausencia de estudios. De este modo, los niveles sugeridos como adecuados por las guías de práctica clínica para las personas con ERC presentan un grado de evidencia nulo, sugiriendo unos niveles óptimos en ≥ 30 ng/ml.^{6,7} A este respecto conviene recordar que los niveles de 1,25(OH)₂D no son útiles para valorar el estado nutricional de los niveles de VD.

	Niveles objetivo	Dosis recomendada	Población objeto	Reconocimiento evidencia efectos extraóseos VD
US Institute of Medicine (2011) ¹²⁷	> 20 ng/ml	600 UI/día 800 UI/día > 70 años	Población general	Escasa
Endocrine Society (2012) ¹²⁸	> 30 ng/ml	600 UI/día 800 UI/día > 70 años Si déficit: -1500-6000 UI/día -50000 UI/semana	Población con osteoporosis o en riesgo de déficit de vitamina D.	+ Favorable
US Preventive Services Task Force (2013) ¹³¹	-	400 UI/día	Población general sana	No
OMS (2004) ¹³⁰	> 11 ng/ml	200-600 UI/día	Población general	No

Tabla 3. Controversias entre las distintas guías para definir los niveles óptimos de VD.

Nota: Units: for vitamin D, 1 IU =25 ng, 40 IU =1mg, 200 IU =5mg,400 IU =10mg, 600 IU =15mg, 800 IU =20mg

-En segundo lugar, estudios de intervención controlados que confirmen que la relación descrita entre el déficit de VD y la aparición de eventos renales y cardiovasculares no son sólo un epifenómeno, sino que presentan una relación de causalidad. De este modo, la disminución de los niveles de VD pasará de ser de un marcador de riesgo a una diana terapéutica para disminuir la progresión de la ERC y la proteinuria, así como para mejorar la supervivencia de esta población, cuyo pronóstico sigue siendo inaceptable.

-Por último, evaluar cuál es la mejor forma de administración, si diaria o en bolus, y definir la dosis más recomendable.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. *Hipótesis*

Los niveles de VD se relacionan con marcadores de riesgo cardiovascular y de progresión de enfermedad renal.

2.2. *Objetivos*

1. Analizar la relación de los niveles de VD sobre marcadores de riesgo cardiovascular incluyendo calcificación vascular, y la supervivencia en pacientes con ERC.
2. Analizar la relación de los niveles de VD sobre marcadores de progresión de la ERC.
3. Analizar el efecto de la reposición de VD nativa, sobre marcadores del metabolismo óseo-mineral, calcificación vascular, función cardiovascular y de progresión renal en pacientes con ERC.

3. TRABAJOS PUBLICADOS

3.1. Artículos originales aprobados por la Comissió Acadèmica.

Górriz JL, Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco AL, Caravaca F, et al. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study. *Nefrologia* 2013;33(1):46-60

Molina P, Górriz JL, Molina MD, Peris A, Beltrán S, Kanter J, Escudero V, Romero R, Pallardó LM. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial Transpl.* 2014;29:97–109.

Górriz JL, Molina P, Cerverón MJ, Vila R, Bover J, Nieto J, et al. Vascular Calcification in Patients with Nondialysis CKD over 3 Years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:ccc–ccc,doi: 10.2215/CJN.07450714 *In press.*

3.2. Otros artículos y revisiones publicados, relacionados con la tesis.

Molina P, Górriz JL, Peris A, Antolín A, Mouzo R, Martínez-Castelao A, del Pino MD, Beltrán S, Vizcaíno B, Pallardó LM. Estimation of Optimal Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D for Progression and Mortality in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:568 (abstract FR-PO854).

Valdivielso JM, Molina P. Receptor de la vitamina D. En: Hervás JG, González-Parra E, Cruzado JM, editores. *Monografías en Enfermedad Renal Crónica 2*. Madrid, Grupoaccionmedica; 2013. p. 32-8.

Torralba FJ, Molina P. Alteraciones precoces en el metabolismo óseo-mineral. En: Hervás JG, González-Parra E, Cruzado JM, editores. *Monografías en Enfermedad Renal Crónica*. Madrid, Grupoaccionmedica; 2012. p. 32-43.

3.3. Justificación de la unidad temática de la tesis por compendio de artículos.

El formato escogido de tesis por publicaciones es idóneo, dado que los tres artículos originales ya publicados y aprobados por la Comissió Acadèmica han tratado de dar respuesta a los objetivos e hipótesis previamente planteados:

OBJETIVO 1 (Analizar la relación de los niveles de vitamina D sobre marcadores de calcificación vascular y función cardiovascular en pacientes con ERC). Se aportan los resultados de un estudio prospectivo a 3 años de 722 pacientes con ERC publicado en 2015 en *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* donde se estudia la relación del déficit de vitamina D con el grado de calcificación vascular. Dicho estudio demuestra el valor pronóstico de los niveles de vitamina D para la aparición de eventos cardiovasculares, incluyendo exitus e ingresos hospitalarios, así como la progresión renal con necesidad de terapia renal sustitutiva, tras ajustar por edad y función renal, respectivamente. Un estudio post hoc de dicho trabajo, centrado exclusivamente en la vitamina D, ha sido publicado como abstract en el último congreso de la Sociedad Americana de Nefrología, cuyos resultados se amplían en la discusión de la presente tesis.

OBJETIVO 2 (Analizar la relación de los niveles de vitamina D sobre marcadores de progresión de la ERC). En el año 2013 fue publicado como artículo original en la revista *Nefrología* los resultados de un estudio observacional de 634 pacientes con ERC donde se correlacionan los niveles de vitamina D con el grado de insuficiencia renal y proteinuria.

OBJETIVO 3 (Analizar el efecto de la reposición de vitamina D nativa, sobre marcadores del metabolismo óseo-mineral, calcificación vascular, función cardiovascular y de progresión renal en pacientes con ERC). Durante el año 2014 ha sido publicado en *Nephrology, Dialysis and Transplantation* un estudio prospectivo controlado que objetiva el efecto positivo de la corrección de los niveles de vitamina D sobre la proteinuria en 101 pacientes con ERC no en diálisis.

En conjunto, los resultados de los distintos trabajos publicados demuestran el valor predictivo de la vitamina D en la evolución renal, la morbilidad y la supervivencia de los pacientes con enfermedad renal crónica. Más interesantemente, se demuestra cómo esta relación puede ser reversible y causal, dado que la corrección del déficit de vitamina D reduce la proteinuria, lo que potencialmente puede disminuir el riesgo de mortalidad y de progresión renal. Estos datos son originales y abren nuevas vías de abordaje terapéutico del paciente con enfermedad renal, cuyo pronóstico sigue siendo inaceptable.

4. RESUMEN Y DISCUSIÓN DE LOS ESTUDIOS REALIZADOS

4.1. Estudios transversales piloto: prevalencia del déficit de vitamina D y sus correlaciones.

En los estudios Oserce 1 y 2 realizamos un corte transversal de pacientes con ERC en distintos estadios,^{132,133} donde se compararon parámetros de progresión renal, calcificación vascular y disfunción cardiovascular, en función de los niveles de 25(OH)D. En el primero de los estudios publicados observamos cómo el 82% de los pacientes presentaron niveles de 25(OH)D inferiores a 30 ng/ml, confirmando la alta prevalencia del déficit de VD en esta población (Figura 14). El 47% presentaba insuficiencia (15-30 ng/ml), el 32% deficiencia moderada (7-15 ng/ml) y el 3% deficiencia grave (< 7 ng/ml). Como en otros estudios,⁴¹ no observamos diferencias en los niveles de 25(OH)D en los diferentes estadios de la ERC.

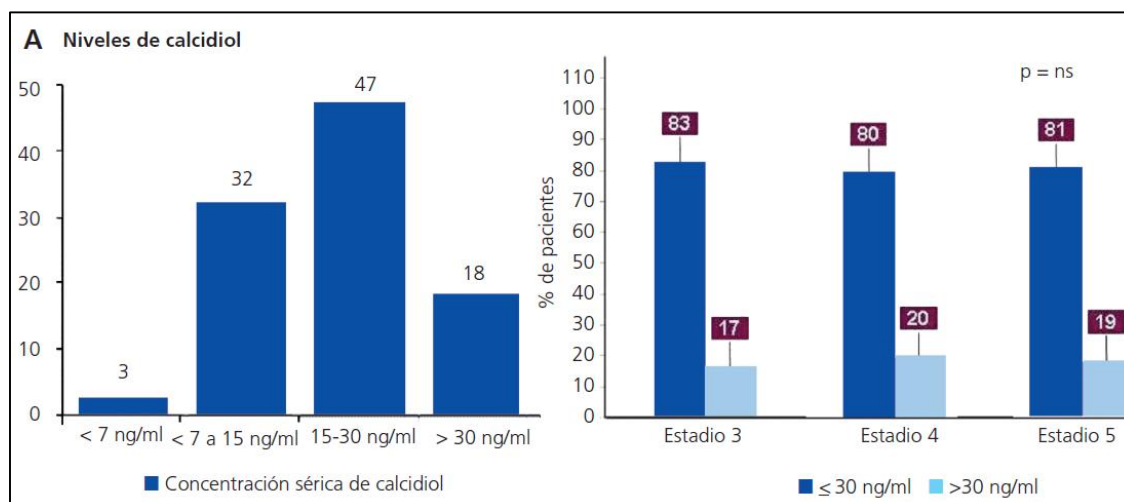


Figura 14. Deficiencia y niveles inadecuados de vitamina D (excluidos proteinuria nefrótica y tratamiento con vitamina D; n = 334).

Nuestro estudio confirmó asimismo que niveles reducidos de 25(OH)D se asociaron de forma independiente con el déficit de 1,25(OH)₂D y a una mayor gravedad del HPTS, como otros autores han mostrado.^{134,135} A diferencia del 1,25(OH)₂D, cuyos niveles se relacionan claramente con el filtrado glomerular y con el resto de parámetros renales, los niveles de 25(OH)D sólo se correlacionaron con la proteinuria ($R^2 = 0.018$) ($p = 0.031$), y no con otros factores renales como la presión arterial y el filtrado glomerular que sin duda alguna influyen en la proteinuria (Tabla 4), apoyando nuestra hipótesis inicial del potencial efecto antiproteinúrico que podría tener el tratamiento del déficit de VD.

	Ca _{ALB}	P	Ca x P	PTH-i	FGe	Proteinuria	PA Sist	PA Diast
Calcitriol	R=0.288	r=-0.333	r=-0.297	r=-0.252	r=0.456	r=-0.226	r=-0.199	r=-0.25
1,25(OH) ₂ D	p=0.002	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p=0.001	p=0.685
Calcidiol	r=0.033	R=-0.043	r=-0.033	r=-0.152	r=-0.018	r=-0.134	r=-0.075	r=-0.015
25(OH)D	p=0.597	p=0.489	p=0.593	p=0.015	p=0.778	p=0.031	p=0.230	p=0.813

Tabla 4. Asociaciones entre niveles de vitamina D y parámetros clínicos y analíticos.

Ca_{ALB}: calcio corregido con albumina; P: fósforo; Ca x P: producto calcio-fósforo; PTH-i: hormona paratiroidea; FGe: filtrado glomerular estimado; PA sist: presión arterial sistólica; PA diast: presión arterial diastólica.

Adicionalmente, el estudio Oserce 2 y un análisis *post hoc* del mismo¹³⁶ nos permitió establecer otras relaciones interesantes entre los niveles de VD con otros parámetros cardiovasculares, como la prevalencia de insuficiencia cardíaca, el índice tobillo brazo o la presencia de calcificación vascular en arterias elásticas (aorta) y musculares (ilíacas, radiales, palmares e interdigitales). En la tabla 5 se observa como la proporción de pacientes con insuficiencia cardíaca y en tratamiento diurético fueron superiores en el grupo con menores niveles de 25(OH)D, quienes presentaron menores niveles de índice tobillo brazo. En cambio, y al contrario que algunos,⁴² aunque no todos^{51,66} los estudios previamente publicados, no observamos ninguna relación entre niveles de 25(OH)D y la presencia de calcificación vascular. Al igual que en el estudio Oserce 1, los niveles de PTH, 1,25(OH)₂D y albúmina fueron mayores en el grupo con mayores niveles de VD, quienes mostraron menor grado de proteinuria (Tabla 6). Al contrario que en el estudio Oserce 1, la proporción de pacientes con ERC estadio 5 fue superior en el grupo con mayor déficit de 25(OH)D, lo que parece indicar que aunque los niveles de 25(OH)D dependen fundamentalmente del sustrato nutricional o exposición solar y no de la función renal propiamente dicha, el efecto directo de la uremia descrito sobre la fotoconversión de la VD y la primera hidroxilación hepática,^{137,138} podría contribuir a estos menores niveles observados de VD conforme avanza el estadio de ERC.

Los análisis de correlación lineal mostraron una correlación significativa entre los niveles de 25(OH)D y el FGE, eGFR (R=0.102; p=0.027), el índice de masa corporal (R=-0.097; p=0.046), la albúmina (R=0.102; p=0.027), la calcemia (R=0.115; p=0.013), los niveles de PTH (R=-0.260; p<0.001), 1,25(OH)₂D (R=0.203; p<0.001), hemoglobina (R=0.131; p=0.005), proteinuria (transformada logarítmicamente, R=-0.188; p=0.004) e índice tobillo brazo (R=0.145; p=0.002). Un análisis de regresión logística binaria mostró los niveles de albúmina [OR=0.608 (95%CI: 0.402-0.918); p=0.018], el índice tobillo brazo [OR=0.277 (95%CI: 0.105-0.732); p=0.010], el tratamiento con VD nativa (OR=0.351 (95%CI: 0.168-0.732; p=0.005), y diuréticos [OR=2.031 (95%CI: 1.348-3.06); p=0.001], como predictores independientes de niveles de 25(OH)<20 ng/ml.

Aunque los estudios observacionales no permiten establecer relaciones causales, las principales conclusiones de los estudios Oserce 1 y 2 son:

1. Diversos factores independientes al grado de función renal pueden contribuir al déficit de vitamina D, como la exposición solar, una ingesta nutricional insuficiente, las pérdidas urinarias de 25(OH)D y de la proteína transportadora de VD en nefropatía proteinúricas,^{48,139,140} la obesidad o un pobre estado nutricional.^{42,51,53}
2. Los niveles de VD podrían afectar a la evolución de los pacientes con ERC a través de distintos mecanismos poco estudiados, como el descenso de la proteinuria, la supresión del SRAA, el descenso de la rigidez vascular o de la hipertrofia ventricular izquierda.^{28,32,47,80-82,86-88}

4.2. Impacto del déficit de vitamina D en el paciente con enfermedad renal.

En el principal análisis del estudio Oserce 2, los niveles bajos de VD se asociaron con peor supervivencia y mayor progresión de la ERC tras ajustar por la edad y el filtrado glomerular, aunque dichos niveles perdían su poder predictivo tras ajustar por otras variables. Sin embargo, el 26% de los pacientes del estudio recibían metabolitos activos de la VD (calcitriol o paricalcitol), lo que podría haber conferido un efecto protector y, por lo tanto, podría enmascarar el efecto de los niveles de 25(OH)D como predictor independiente de muerte, progresión renal y hospitalización. En este contexto, realizamos un análisis *post hoc* donde se incluyeron tan solo pacientes sin tratamiento con VD activa, de manera que los niveles de 25(OH)D reflejaran exactamente el grado de exposición a la VD. En esta cohorte seleccionada de 470 pacientes, el análisis de supervivencia confirmó el efecto predictor independiente de los niveles de VD como variable continua en la aparición de muerte (Tabla 7) y progresión renal (Tabla 8), tras ajustar por múltiples variables en diferentes modelos. En cuanto a la aparición de hospitalizaciones, los niveles de 25(OH)D se mostraron como un buen predictor de las mismas tan solo en el análisis univariante de Cox [HR=0.976 (95%CI: 0.955-0.997); p=0.027], pero no tras ajustar por edad, filtrado glomerular, presencia de diabetes y comorbilidad.

Characteristics	All (n=470)	25D<20 ng/ml (n=252; 53%)	25D=20-29 ng/ml (n=154; 33%)	25D≥30 ng/ml (n=64; 14%)	<i>p</i>
Age (years)	66.1 ± 12.9	65.8 ± 13.1	65.9 ± 11.9	68.1 ± 12.1	0.421
Gender, (%)					
Male	309 (66%)	162 (64%)	101 (66%)	46 (72%)	0.303
Female	161 (34%)	90 (36%)	53 (34%)	18 (28%)	
CKD Stage (%)					
-3	221 (47%)	103 (41%)	84 (54%)	34 (53%)	0.002
-4	205 (44%)	105 (46%)	64 (42%)	26 (41%)	
-5	44 (9%)	34 (13%)	6 (4%)	4 (6%)	
Cause of CKD (%)					
-Nephrosclerosis	108 (23%)	54 (21%)	40 (26%)	14 (22%)	0.039
-Diabetic nephropathy	108 (23%)	72 (29%)	29 (19%)	7 (11%)	
-Interstitial	65 (14%)	24 (10%)	25 (16%)	16 (25%)	
-Glomerular	47 (10%)	26 (10%)	15 (10%)	6 (10%)	
-Other causes	142 (30%)	75(30%)	44 (29%)	20 (32%)	
Smoking (%) ^a					
-Never	231 (53%)	124 (52%)	82 (58%)	25 (44%)	0.494
-Ex-smoker	144 (33%)	81 (34%)	44 (31%)	19 (33%)	
-Active	64 (14%)	35 (14%)	16 (11%)	13 (23%)	
Comorbidities (%)					
-Hypertension	444 (95%)	242 (96%)	144 (94%)	58 (91%)	0.072
-Dislipemia	311 (66%)	168 (68%)	101 (66%)	42 (66%)	0.646
-Diabetes mellitus	183 (39%)	114 (45%)	53 (34%)	16 (25%)	0.001
-Coronary artery disease	104 (22%)	60 (24%)	33 (22%)	11 (17%)	0.224
-Chronic heart failure	43 (9%)	33 (13%)	7 (5%)	3 (5%)	0.005
-Cerebrovascular disease	52 (11%)	30 (12%)	15 (10%)	7 (11%)	0.668
-Peripheral vascular disease	93 (20%)	59 (24%)	22 (14%)	12 (19%)	0.117
-Any comorbidity	199 (43%)	117 (47%)	58 (38%)	24 (38%)	0.089
Weight (Kg)	76.3 ± 14.4	76.4 ± 15.6	76.9 ± 12.9	74.4 ± 13.4	0.500
BMI (Kg/m ²)	28.6 ± 5.1	28.8 ± 5.5	28.6 ± 4.6	27.7 ± 4.4	0.294
-Undeweight (≤18.5)	6 (1%)	4 (2%)	1 (1%)	1 (2%)	0.353
-Normal weight (18.6-24.9)	96 (20%)	50 (20%)	30 (19%)	16 (25%)	
-Overweight (25.0 to 29.9)	210 (45%)	111 (44%)	68 (44%)	31 (48%)	
-Obesity (>29.9)	158 (34%)	87 (34%)	55 (36%)	16 (25%)	
Waist circumference (cm) ^b					
-Men	102.2 ± 12.0	102.1 ± 13.0	102.2 ± 10.6	102.4 ± 11.5	0.989
-Women	97.8 ± 13.5	98.3 ± 14.7	97.7 ± 12.2	95.7 ± 11.4	0.760
-High waist circumference (%)	359 (76%)	187 (78%)	120 (81%)	52 (84%)	0.223
Blood pressure (mm Hg)					
-Systolic	142.8 ± 21.7	144.7 ± 21.4	139.8 ± 21.3	142.4 ± 23.0	0.085
-Diastolic	76.5 ± 11.4	76.7 ± 11.7	75.8 ± 10.3	77.3 ± 12.6	0.617
Pulse pressure (mm Hg)	66.3 ± 19.0	68.0 ± 19.0	64.0 ± 18.7	65.0 ± 19.0	0.098
Ankle-Brachial Pressure Index <0.9 or >1.3 (%)	1.01 ± 0.21 194 (41%)	0.98 ± 0.20 100 (41%)	1.04 ± 0.21 66 (44%)	1.05 ± 0.22 28 (44%)	0.013 0.539
Adragao score ≥3 ^c	121 (32%)	66 (33%)	38 (30%)	17 (29%)	0.474
Adragao score(only hands)≥1 ^d	98 (24%)	52 (25%)	31 (23%)	15 (25%)	0.895
Kaupilla score >6 ^e	107 (29%)	52 (27%)	35 (29%)	20 (36%)	0.183
Antihypertensive drugs (%)					
-Any drugs	444 (95%)	242 (96%)	144 (94%)	58 (91%)	0.072
-RAAS inhibition (%)	365 (78%)	196 (79%)	121 (82%)	48 (76%)	0.947
-Diuretic (%)	287 (61%)	173 (70%)	88 (58%)	26 (42%)	<0.001
Phosphate binders (%)					
-Any binders	72 (15%)	47 (19%)	16 (11%)	9 (14%)	0.105
-Calcium-containing binders	60 (13%)	39 (16%)	15 (10%)	6 (10%)	0.087
Native Vitamin D (%)	43 (9%)	16 (6%)	17 (11%)	10 (16%)	0.012
Erythropoietin (%)					
-Epoetin	57 (12%)	30 (16%)	17 (14%)	10 (21%)	0.015
-Darbepoetin alfa	57 (12%)	40 (21%)	12 (10%)	5 (10%)	
-CERA	10 (2%)	7 (4%)	2 (2%)	1 (2%)	
Other treatments (%)					
-Cinacalcet	5 (1%)	3 (1%)	2 (1%)	0 (0%)	0.522
-Bisphosphonate	12 (3%)	8 (3%)	4 (3%)	0 (0%)	0.193
-Statin	311 (66%)	168 (68%)	101 (66%)	42 (66%)	0.646
-Anticoagulant	65 (14%)	42 (17%)	15 (10%)	8 (13%)	0.150

Tabla 5. Características de los pacientes en función de los niveles de VD.

Parameter	All (n=470)	25D<20 ng/ml (n=252; 53%)	25D=20-29 ng/ml (n=154; 33%)	25D≥30 ng/ml (n=64; 14%)	<i>p</i>
Creatinine (mg/dl)	2.5 ± 1.1	2.7 ± 1.2	2.4 ± 1.0	2.4 ± 1.0	0.017
eGFR (MDRD, ml/min/1.73m ²)	29.4 ± 11.5	28.1 ± 11.9	30.8 ± 10.8	30.5 ± 11.1	0.049
24h Urine Proteinuria (g/24h) ^{a,b}	0.592 (0.502-0.697)	0.699 (0.573-0.853)	0.448 (0.321-0.626)	0.448 (0.271-0.742)	0.034
Ca _{alb} (mg/dl)	9.6 ± 0.8	9.6 ± 0.6	9.7 ± 0.9	9.8 ± 0.9	0.163
P (mg/dl)	3.4 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.4 ± 0.8	3.3 ± 0.8	0.517
CaxP (mg ² /dl ²)	32.8 ± 8.3	32.9 ± 8.0	32.7 ± 8.5	32.7 ± 9.2	0.978
iPTH (pg/ml) ^b	91 (85-97)	106 (96-116)	81 (73-91)	64 (55-74)	<0.001
25(OH)D (ng/ml)	20.7 ± 8.5	14.5 ± 3.7	24.5 ± 2.6	36.1 ± 6.4	<0.001
1,25(OH) ₂ D (pg/ml)	39.6 ± 10.6	37.3 ± 10.4	42.8 ± 10.9	41.2 ± 8.9	<0.001
hsCRP (mg/dl) ^b	3.8 (3.1-4.1)	3.9 (3.5-4.3)	3.8 (3.3-4.3)	3.4 (2.8-4.1)	0.506
Albumin(g/dl)	4.0 ± 0.5	3.9 ± 0.5	4.1 ± 0.5	4.0 ± 0.5	0.011
Total proteins	7.7 ± 1.2	7.7 ± 1.1	7.7 ± 1.3	7.6 ± 1.4	0.877
Total cholesterol (mg/dl)	181.6 ± 41.9	180.3 ± 43.1	182.0 ± 39.6	186.2 ± 42.8	0.603
HDL cholesterol (mg/dl)	48.7 ± 13.6	48.6 ± 13.3	48.9 ± 13.8	48.4 ± 14.9	0.973
LDL cholesterol (mg/dl)	104.3 ± 34.1	102.8 ± 33.3	104.3 ± 36.2	110.4 ± 32.1	0.344
Hemoglobin (g/l)	13.0 ± 1.6	12.9 ± 1.6	13.2 ± 1.6	13.2 ± 1.8	0.058
Ferritin (ng/ml) ^b	100 (92-109)	101 (90-112)	96 (83-112)	110 (85-142)	0.635
Transferrin (mg/dl)	24.0 ± 9.9	23.3 ± 9.7	24.5 ± 9.7	25.4 ± 10.8	0.289
Glucose (mg/dl)	113.5 ± 40.4	114.0 ± 41.5	115.9 ± 43.2	105.8 ± 26.3	0.241
Bicarbonate (mmol/l)	24.7 ± 3.2	24.4 ± 3.3	24.9 ± 3.2	25.2 ± 3.1	0.239

Tabla 6. Valores analíticos en función de los niveles de VD.

Model: Variables included	HR (95% CI) for 25(OH)D levels	<i>p</i>
Model 0: Unadjusted	0.948 (0.910 to 0.987)	0.009
Model 1: 25(OH)D (ng/ml), age (y), DM, coronary artery disease, chronic cardiac failure	0.955 (0.917 to 0.995)	0.028
Model 2: 25(OH)D (ng/ml), age (y), peripheral vascular disease, Ankle-Brachial Pressure Index <0.9 or >1.3, P(mg/dl)	0.954 (0.916 to 0.994)	0.023
Model 3: 25(OH)D (ng/ml), age (y), 1,25(OH) ₂ D levels (pg/ml), diastolic blood pressure (mmHg), eGFR (ml/min/1.73m ²)	0.955 (0.918 to 0.993)	0.020
Model 4: 25(OH)D (ng/ml), age (y), Adragao score (log), Kaupilla score (log), CKD stage 5	0.954 (0.911 to 1.000)	0.050
Model 5: 25(OH)D (ng/ml), age (y), albumin (g/dl), hemoglobin (g/l), obesity.	0.954 (0.917 to 0.992)	0.019

Tabla 7. Análisis multivariante de los niveles de VD en la supervivencia del paciente.

Co-variables	HR (95% CI)	<i>p</i>
eGFR (ml/min/1.73m ²)	0.930 (0.912 to 0.948)	<0.001
Gender (male)	2.204 (1.471 to 3.304)	<0.001
Ankle-Brachial Pressure Index (mmHg)	0.234 (0.103 to 0.531)	0.001
Hemoglobin (g/l)	0.842 (0.759 to 0.935)	0.001
25(OH)D (ng/ml)	0.967 (0.946 to 0.990)	0.004
Age (y)	0.987 (0.974 to 1.000)	0.044

Tabla 8. Análisis multivariante de los niveles de VD en la progresión renal.

Sin embargo, la suplementación con VD puede no ser segura en pacientes con ERC, al presentar una mayor tendencia a la calcificación vascular y una capacidad limitada para la excreción renal de calcio y fósforo.³⁷ Una sobredosificación de VD nutricional genera hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia, favoreciendo la nefrolitiasis, la progresión renal y la calcificación vascular.¹⁴¹⁻¹⁴⁴

Conscientes tanto de la potencial capacidad terapéutica como yatrogénica de la suplementación con VD, junto a la inexistente evidencia que hay detrás de las guías clínicas, nos animó a investigar los niveles óptimos de VD en pacientes con ERC. Dichos niveles óptimos se basaron en su capacidad predictiva en la aparición de *hard end-points* como la mortalidad, la progresión renal y la hospitalización de esta población, en contraposición al simple desarrollo de HPTS en las que se basan las guías actuales para establecer sus recomendaciones.

4.3. Determinando los niveles objetivo de vitamina D.

Para analizar los niveles objetivos de 25(OH)D, los pacientes fueron clasificados en 3 grupos según los niveles basales de 25(OH)D de acuerdo a la presencia de deficiencia e insuficiencia de VD, definidas por las guías clínicas actuales en 25(OH)D <20ng/ml (50 nmol/l) y 21-29 ng/ml (52-72nmol/l) respectivamente (Tablas 5 y 6), considerando el grupo con niveles de 21-29 ng/ml como el grupo de referencia.

La figura 15A muestra la mortalidad cruda según los niveles de VD. El análisis de Kaplan-Meier mostró que el grupo con 25(OH)D<20 presentaron mayor mortalidad que los otros dos grupos (log rank test,p=0.031). En análisis de regresión de Cox univariante mostró más de dos veces mayor riesgo de mortalidad en el grupo con niveles de 25(OH)D <20 ng/ml comparado con 21-29 ng/ml [HR=2.472(95%CI:1.179-5.180);p=0.017], mientras que la supervivencia del grupo con 25(OH)D ≥30 ng/ml fue similar a la del grupo de referencia [HR=0.776 (95%CI: 0.260-2.318); p=0.650]. Tras ajustar por edad, comorbilidad, diabetes, tabaquismo, filtrado glomerular y niveles de fósforo y albúmina, el riesgo de mortalidad por cualquier causa de 25(OH)D<20 Vs.21-29 ng/ml fue de 2.327 [(95%CI: 1.102-4.912); p=0.027]. El grupo con 25(OH)D≥30 mostró un riesgo de mortalidad similar al de referencia [HR=1.186 (95%CI: 0.369-3.809); p=0.775; Figura 16].

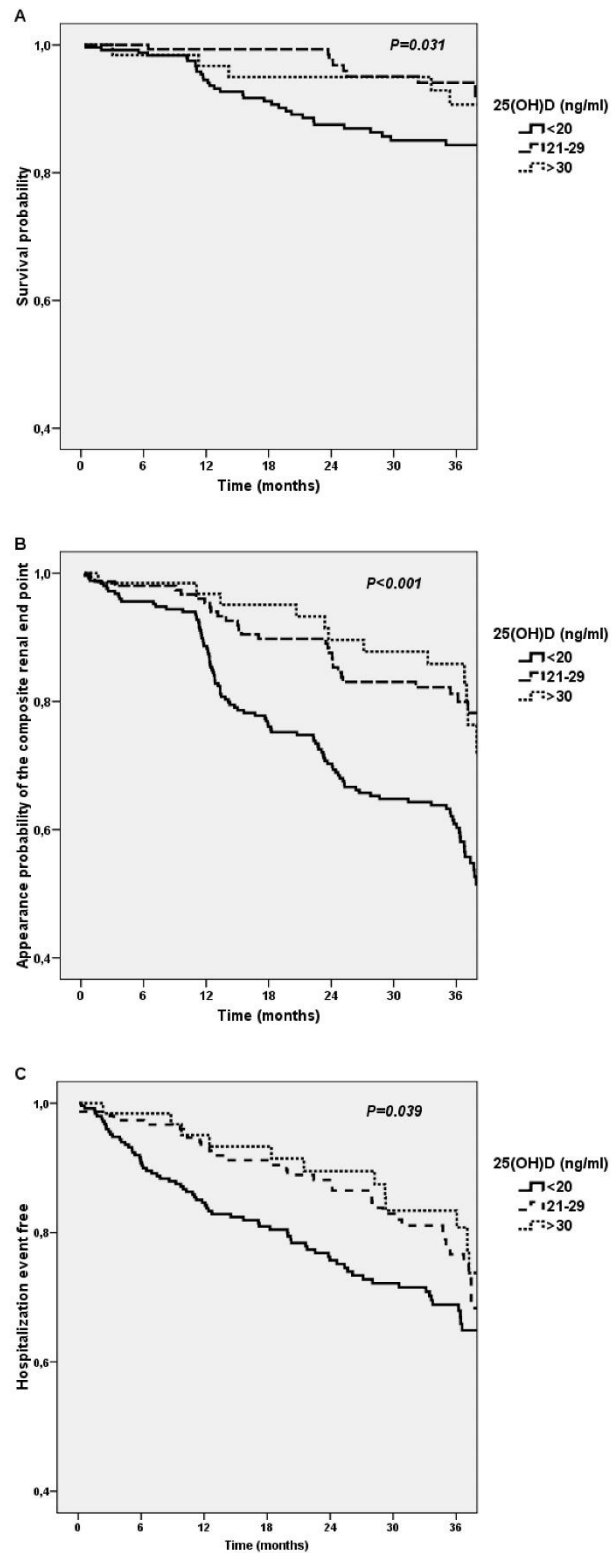


Figura 15. Curvas de supervivencia cruda (15A), aparición de progresión renal (15B) y primer ingreso hospitalario (15C) en función de los niveles de 25(OH)D (<math>< 20</math> ng/ml, 21-29 ng/ml y

El análisis de Kaplan-Meier para progresión de la ERC (Figura 15B) mostró cómo el grupo con niveles de 25(OH)D <20 ng/ml presentó mayor riesgo que los otros dos grupos (log rank test, $p < 0.001$). El análisis univariante mediante regresión de Cox mostró como el riesgo de progresión de ERC fue superior con niveles de 25(OH)D <20 ng/ml comparado con 20-29 ng/ml [HR=2.765 (95%CI: 1.838-4.159; $p < 0.001$], mientras que el grupo con 25(OH)D ≥ 30 ng/ml no mostró un riesgo diferente respecto al de referencia [HR=1.125 (95%CI: 0.594-2.131); $p = 0.717$]. Tras ajustar por edad, género, diabetes, filtrado glomerular y los niveles de fósforo, el riesgo de aparición de progresión renal en el grupo de 25(OH)D <20 Vs. 21-29 ng/ml fue de 2.456 [95%CI: 1.628-3.706; $p < 0.001$]. El grupo con 25(OH)D ≥ 30 ng/ml presentó un riesgo similar de progresión renal respecto al grupo de referencia [HR=1.204 (95%CI: 0.623-2.324); $p = 0.581$; Figura 17].

El análisis crudo para aparición de un primer ingreso hospitalario (Figura 15C) fue diferente entre los grupos (log rank test, $p = 0.039$). El análisis univariante mediante regresión de Cox mostró un menor periodo libre de hospitalización en los pacientes con 25(OH)D <20 ng/ml comparado con el de referencia [HR=1.578 (95%CI: 1.053-2.363); $p = 0.027$], sin existir diferencias entre el grupo con 25(OH)D 21-29 y ≥ 30 ng/ml ($p = 0.861$).

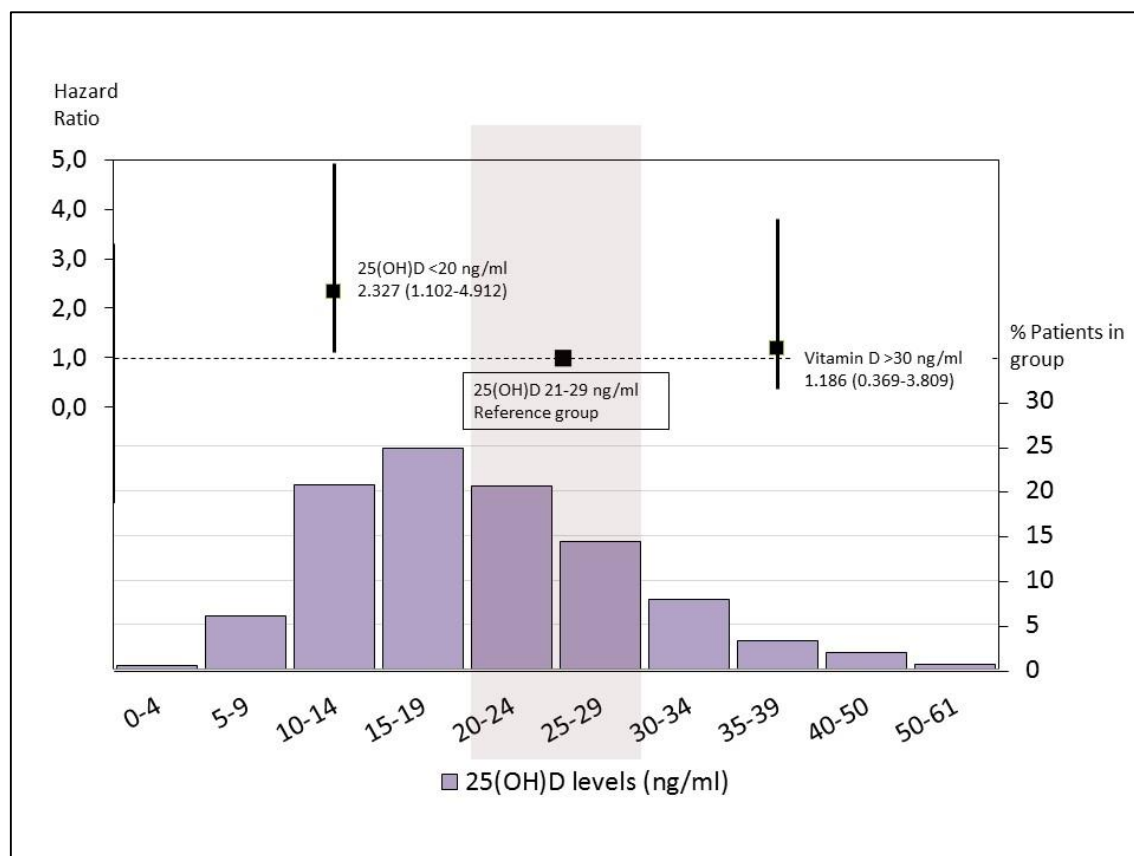


Figura 16. Proporción de pacientes con distintos niveles de 25(OH)D y riesgo de mortalidad (IC 95%) tras ajustar por edad, comorbilidad, diabetes, filtrado glomerular y niveles de albúmina.

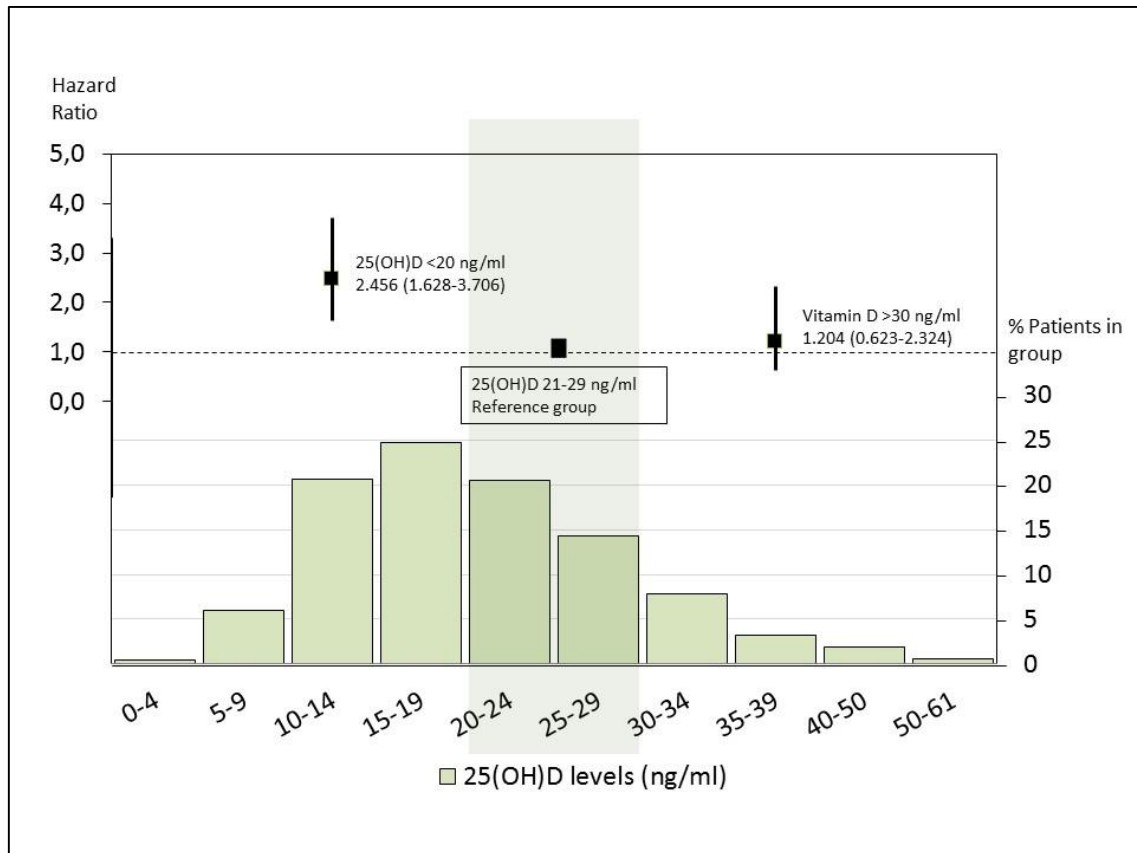


Figura 17. Proporción de pacientes con distintos niveles de 25(OH)D y riesgo de progresión renal (IC 95%) tras ajustar por edad, sexo, diabetes, filtrado glomerular y niveles de albúmina.

Por último, identificamos mediante curvas COR (Característica Operativa del Receptor) los niveles de 25(OH)D con mayor riesgo para la aparición de los distintos eventos, situándose el punto de corte en 17.4 ng/ml [Área bajo la curva (AUC)=0.600 (95%CI: 0.515-0.685); $p=0.027$], 18.6 ng/ml [AUC=0.652 (95%CI: 0.599-0.705); $p<0.001$], y 19.0 ng/ml [AUC=0.560 (95%CI: 0.499-0.620); $p=0.048$], para la aparición de muerte, progresión renal y hospitalización respectivamente (Figura 18).

El principal hallazgo que hemos descrito en esta cohorte seleccionada de pacientes con ERC no en diálisis, es el valor predictivo que tiene el déficit de VD (<20 ng/ml), pero no la insuficiencia (<30 ng/ml), para la supervivencia y progresión renal, que permanece significativo después de ajustar por múltiples variables. Estos hallazgos coinciden con los trabajos previamente publicados en la literatura. Barreto *et al.*⁴² estudió 94 pacientes con ERC, mostrando una peor supervivencia en los pacientes con 25(OH)D \leq 16.7 ng/ml. Ravani *et al.*⁵¹ confirmó los niveles de 25(OH)D como un predictor independiente de muerte en un estudio prospectivo a 6 años que incluyó 168 pacientes con ERC. En dicho trabajo, los pacientes con niveles de 25(OH)D

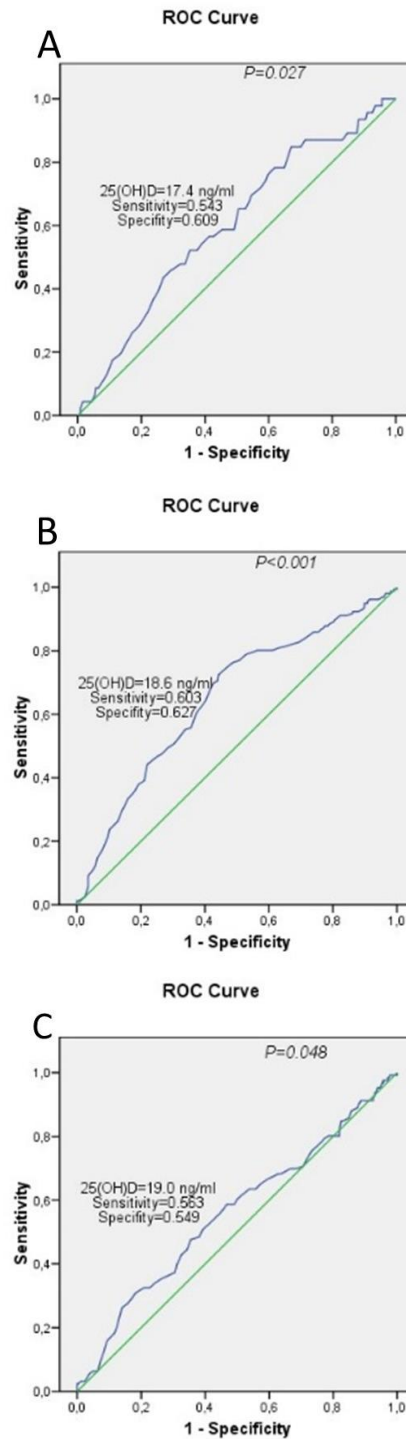


Figura 18. Curvas COR que definen los niveles de 25(OH)D con mayor riesgo para la aparición de muerte (A), progresión renal (B) y hospitalización (C).

≥ 15 ng/ml mostraron una reducción de la mortalidad entre el 33 y 60%, según el modelo estadístico empleado, comparado con los pacientes con 25(OH)D < 15 ng/ml, quienes además presentaron mayor progresión a ERC estadio 5. En el mayor estudio observacional publicado analizando VD y mortalidad en ERC, aunque en este caso retrospectivo, Navaneethan *et al.*⁵³ demostró en 12763 patients como niveles de 25(OH)D level ≤ 15 ng/ml se asociaron de manera independiente con un aumento del 33% riesgo de muerte por cualquier causa, mientras el grupo con niveles de 25(OH)D 15-29 ng/ml no mostraron un riesgo de muerte diferente al grupo con 25(OH)D ≥ 30 ng/ml.

En conclusión, niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml fueron un predictor independiente de muerte y progresión renal en pacientes con ERC estadio 3-5 no en diálisis, sin observarse beneficios adicionales cuando los pacientes alcanzaron los niveles recomendados por las guías clínicas. En ausencia de ensayos clínicos, y en línea con las recomendaciones del *Institute of Medicine*,¹²⁷ nuestros resultados sugieren que unos niveles de 25(OH)D > 20 ng/ml podrían ser suficientes para esta población.

4.4. Efecto antiproteinúrico de la suplementación con vitamina D.

Una vez confirmada la relación independiente entre el déficit de VD con diversos factores cardiovasculares y renales, así como su valor predictivo para la supervivencia y la progresión renal, nos planteamos realizar un estudio controlado que confirmara que alguna de estas relaciones no eran sólo un epifenómeno, sino que presentaban una relación de causalidad. Para ello nos decidimos a estudiar el efecto de la suplementación con VD sobre la albuminuria, dado que es un conocido factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y de progresión renal, así como de mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular.^{83,84,145-147}

En el primer estudio de intervención controlado publicado hasta la fecha,¹⁴⁸ cuantificamos la respuesta de la albuminuria a la suplementación con colecalciferol diario a las dosis recomendadas por las principales guías nutricionales (600-800 UI / día) en pacientes con ERC con déficit de VD e HPTS. Aquellos pacientes sin HPTS fueron considerados el grupo control. A los 6 meses de tratamiento, la administración de colecalciferol redujo la albuminuria un -53.2% [(-66.0%) - (-27.0%)], mientras que hubo un aumento del 7.1% [(-25.3%) - 53.3%] en el grupo control ($p=0.005$ entre los grupos), en ausencia de cambios significativos en otros factores que pudieran influir en la proteinuria, como la presión arterial, la masa corporal o el

tratamiento antihipertensivos (Figura 19). Similares resultados se obtuvieron cuando analizamos el subgrupo de pacientes con macroalbuminuria (albuminuria > 300 mg/g, Tabla 9).

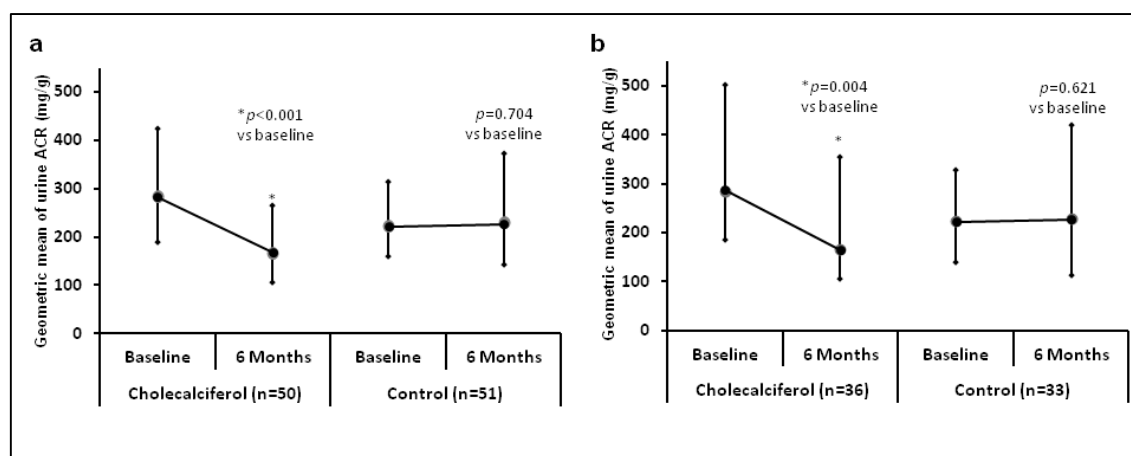


Figura 19. Evolución del cociente albúmina/creatinina en orina (uACR) a los 6 meses de seguimiento (a) en el grupo de estudio (n=101) y (b) en el subgrupo de pacientes (n=69) sin cambios en el tratamiento antihipertensivo.

Parameter	Cholecalciferol (n=22)			Control (n=20)		
	Baseline	Final	Pre-post <i>p</i>	Baseline	Final	Pre-post <i>p</i>
eGFR (MDRD, ml/min/1.73m ²)	40.5 ± 10.8	36.4 ± 15.0	0.057	38.9 ± 7.9	33.8 ± 8.6	0.007
Urine Alb/Cr ratio (mg/g) ^a	1135 (797-1616)	551 (312-975)	<0.001	797 (594-1069)	730 (427-1249)	0.900
Status of Urine Alb/Cr ratio (%)						
-Microalbuminuria (>30 mg/g)	22 (100%)	21 (95%)	1.000	20 (100%)	20 (100%)	1.000
-Macroalbuminuria (>300 mg/g)	22 (100%)	16 (73%)	0.031	20 (100%)	15 (75%)	0.063
c Reactive protein (mg/dl) ^a	3.1 (2.1-4.2)	3.0 (2.0-3.8)	0.744	4.4 (2.5-4.9)	3.6 (2.2-5.0)	0.448
Blood pressure (mm Hg)						
-Systolic	133.2 ± 14.5	130.5 ± 12.5	0.477	131.7 ± 19.2	132.7 ± 19.5	0.350
-Diastolic	74.8 ± 8.6	74.0 ± 8.6	0.900	76.9 ± 10.1	73.4 ± 12.5	0.150

Tabla 9: Evolución de los parámetros extraóseos en pacientes con macroalbuminuria (cociente albúmina/creatinina en orina ≥ 300 mg/g).

Más allá de confirmar la relación ya descrita entre niveles de VD y albuminuria, el estudio de intervención nos permitió observar cómo cambios en 25(OH)D se correlacionaron inversamente con cambios en la albuminuria, apoyando la hipótesis del efecto antiproteinúrico del RVD (Figura 20).

Aunque el diseño y la duración (6 meses) del estudio impidió responder a la cuestión de si el efecto antiproteinúrico observado pudiera ser trasladado a una menor tasa de descenso del filtrado glomerular, y una menor progresión de la ERC, datos de otros ensayos clínicos con pacientes proteinúricos con ERC han mostrado como disminuciones en la albuminuria se asocia a un mejor pronóstico renal, lo que apoyaría las recomendaciones actuales de corregir el déficit de VD en esta población.^{84,149}

Destacamos además cómo los efectos antiproteinúricos se observaron a pesar de no alcanzar los niveles objetivos de 25(OH)D de 30 ng/ml que marcan las guías clínicas. Sin embargo, antes

recomendar aumentar las dosis de VD habría que valorar el riesgo-beneficio dados los potenciales efectos adversos (sobrecarga cálcica, aumento de los niveles de fósforo, calcificación vascular, progresión renal) que pueden ir asociados a las dosis elevadas de VD. Todos estos datos, junto con la ausencia de beneficios clínicos observados en pacientes con niveles de 25(OH)D por encima de 20 ng/ml, apoyan las dosis moderadas de VD que se administraron en nuestro estudio, que están en línea con las principales guías nutricionales.^{127,128}

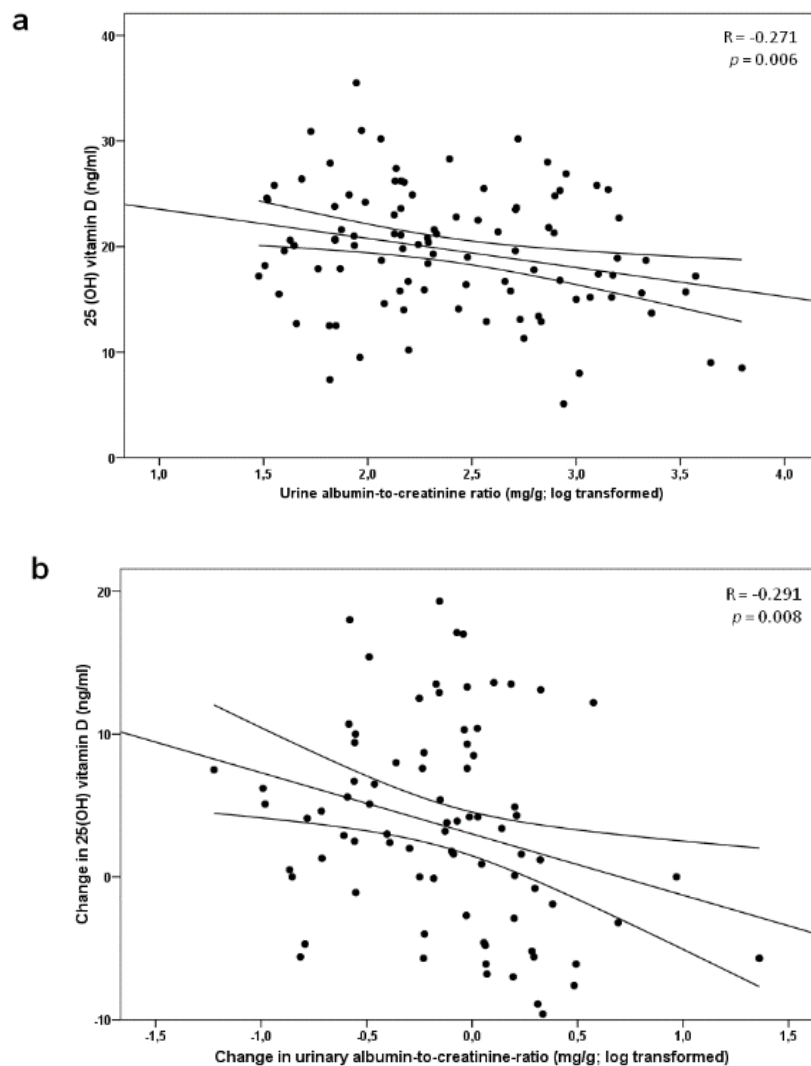


Figura 20. Análisis de correlación (a) entre niveles de albuminuria y 25(OH) vitamina D al inicio del estudio (Pearson's $R = -0.271$; $p = 0.006$) y (b) entre los cambios a lo largo de los 6 meses de evolución de los niveles de albuminuria y 25(OH) vitamina D (Pearson's $R = -0.291$; $p = 0.008$).

En conclusión, nuestro estudio, específicamente diseñado con el objetivo primario de valorar el efecto antiproteinúrico de la suplementación con VD sugiere que la reposición diaria con dosis moderadas de colecalciferol puede ser eficaz para reducir la albuminuria en pacientes con ERC estadios 3-4, con potenciales beneficios a largo plazo para esta población, que deberán ser testado en futuros ensayos clínicos a mayor largo plazo.

5. CONCLUSIONES FINALES.

1. Los niveles de 25(OH)D son el mejor indicador de los depósitos de VD del organismo y su déficit es muy frecuente en pacientes ERC, pudiendo alcanzar a más del 80% de esta población.
2. Más allá de su función calciotrópica como sustrato para la formación renal de 1,25(OH)₂D, el déficit de 25(OH)D se relaciona con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca y vasculopatía periférica) y con factores de riesgo cardiovascular y de progresión renal (índice tobillo-brazo disminuido, presencia de diabetes mellitus, nefropatía diabética y proteinuria). Existe controversia acerca del papel del déficit de 25(OH)D en la calcificación vascular.
3. A diferencia del 1,25(OH)₂D, cuyos niveles se relacionan claramente con el filtrado glomerular y con la presión arterial, los niveles de 25(OH)D sólo se correlacionan de manera marcada con la proteinuria, además de con otros parámetros nutricionales como la albúmina y el índice de masa corporal. Todo ello sugiere que los niveles de 25(OH)D dependen fundamentalmente del sustrato nutricional y de la exposición solar y no tanto de la función renal. Otros factores independientes al grado de función renal que pueden contribuir al déficit de VD, son las pérdidas urinarias de 25(OH)D y de la proteína transportadora de VD en nefropatía proteinúricas, la obesidad o un pobre estado nutricional.
4. Niveles bajos de VD se asociaron de manera independiente con peor supervivencia y mayor progresión de la ERC tras ajustar por múltiples variables, lo que, con las limitaciones inherentes a un estudio observacional, apoya el potencial papel terapéutico de la suplementación con VD en esta población, tal y como recomiendan las guías clínicas. Los niveles de VD podrían afectar a la evolución de los pacientes con ERC a través de distintos mecanismos poco estudiados, como el descenso de la proteinuria, la supresión del SRAA, el descenso de la rigidez vascular o de la hipertrofia ventricular izquierda.
5. El déficit de VD [25(OH)D <20 ng/ml] es un predictor independiente de muerte y progresión renal en pacientes con ERC estadio 3-5 no en diálisis. No parecen observarse beneficios adicionales cuando los pacientes alcanzan los niveles recomendados por las guías clínicas como óptimos (>30 ng/ml), respecto a la insuficiencia de VD [25(OH)D 20-30 ng/ml].
6. La reposición diaria con dosis moderadas de colecalciferol puede ser eficaz para reducir la albuminuria en pacientes con ERC estadios 3-4, con potenciales beneficios cardiovasculares y renales a largo plazo para esta población, que deberán ser testados en futuros ensayos clínicos.
7. Los efectos antiproteinúricos de la suplementación con VD nutricional se pueden observar a pesar de no alcanzar los niveles objetivos de 25(OH)D de 30 ng/ml que marcan las guías clínicas.
8. En ausencia de ensayos clínicos, y en línea con las recomendaciones del *Institute of Medicine*, nuestros resultados sugieren que unos niveles de 25(OH)D >20 ng/ml podrían ser suficientes para los pacientes con ERC no en diálisis, apoyando las dosis moderadas de VD que se administraron en nuestro estudio, que están en línea con las principales guías nutricionales (600-800 UI/día). Por el contrario, dosis mayores pueden aumentar los niveles de calcio, fósforo, acelerando la calcificación

vascular y la progresión renal. Estos efectos negativos pueden ser especialmente importantes en aquellos pacientes con niveles de 25(OH)D entre 20 y 30 ng/ml, que son clasificados como VD insuficientes de acuerdo a las guías actuales, pudiendo en consecuencia recibir altas dosis de VD nutricional que superan varias veces la ingesta recomendable en adultos (600-800 UI/día).

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fraser DR, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biological active vitamin D metabolite. *Nature*. 1970;228(5273):764–6.
2. Kodicek E, Lawson DE, Wilson PW. Biological activity of a polar metabolite of vitamin D. *Nature*. 1970;228(5273):763–4.
3. Berl T, Berns AS, Hufer WE, Hammill K, Alfrey AC, Arnaud CD, et al. 1,25 dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis. A double-blind controlled study. *Ann Intern Med*. 1978;88(6):774–80.
4. Palmer SC, McGregor DO, Craig JC, Elder G, Macaskill P, Strippoli GF. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(4):CD005633.
5. National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes and Quality Initiative. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;4(Suppl 3): S1-S201.
6. 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* 2009;76(Suppl 113):S1–S130.
7. Torregrosa JV, Bover J, Cannata-Andía J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, et al. SEN Guidelines. Recommendations of the Spanish Society of Nephrology for managing bone-mineral metabolic alterations in chronic renal disease patients. *Nefrología* 2008;28(Suppl 1):S1-S22.
8. Torralba FJ, Molina P. Alteraciones precoces en el metabolismo óseo-mineral. En: Hervás JG, González-Parra E, Cruzado JM, editores. *Monografías en Enfermedad Renal Crónica*. Madrid, Grupoaccionmedica; 2012. p. 32-43.
9. Turunen, MM, Dunlop, TW, Carlberg Cm Vaisanen, S. Selective use of multiple vitamin D response elements underlies the 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3-mediated negative regulation of the human CYP27B1 gene. *Nucleic Acids Res*. 2007;35;2734–47.
10. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M. et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:1305–15.
11. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006;444:770–4.

12. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, et al. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 2004;13:561–8.
13. Zhong Y, Armbrecht HJ, Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene. *J Biol Chem*. 2009;284:11059–69.
14. Carlberg C, Seuter S. A genomic perspective on vitamin D signaling. *Anticancer Res*. 2009;29:3485–93.
15. Christakos S, Raval-Pandya M, Wernyj RP, Yang W. Genomic mechanisms involved in the pleiotropic actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Biochem J*. 1996;316(Pt 2):361–71.
16. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988–2004. *Arch Intern Med*. 2009;169:626–32.
17. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
18. Valdivielso JM. The physiology of vitamin D receptor activation. *Contrib Nephrol*. 2009;163:206-12.
19. Ebert R, Schutze N, Adamski J, Jakob F. Vitamin D signaling is modulated on multiple levels in health and disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;248:149-59.
20. Valdivielso JM, Molina P. Receptor de la vitamina D. En: Hervás JG, González-Parra E, Cruzado JM, editores. *Monografías en Enfermedad Renal Crónica 2*. Madrid, Grupoaccionmedica; 2013. p. 32-8.
21. Carlberg C, Bendik I, Wyss A, Meier E, Sturzenbecker LJ, Grippo JF, et al. 2 Nuclear Signaling Pathways for Vitamin-D. *Nature* 1993;361:657-60.
22. Norman AW, Mizwicki MT, Norman DPG. Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004;3:27-41.
23. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1741–52.
24. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev*. 1992;13:719-64.
25. Bikle, DD. Vitamin D: role in skin and hair. En: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, editores. *Vitamin D*. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press; 2005. p. 609–30.
26. Schwartz GG, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL, Holick MF. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D3 from 25-hydroxyvitamin D3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7:391–95.

27. Heaney P. Vitamin D in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3: 1535-41.
28. Andress D. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation: implications for survival in patients with chronic kidney disease. *Drugs* 2007;67:1999-2012.
29. Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;321:103-11.
30. Diker-Cohen T, Koren R, Ravid A. Programmed cell death of stressed keratinocytes and its inhibition by vitamin D: the role of death and survival signaling pathways. *Apoptosis* 2006;11:519-34.
31. Holmøy T, Moen SM. Assessing vitamin D in the central nervous system. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2010;190:88-92.
32. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010;411:1354-60.
33. Spina C, Tangpricha V, Yao M, Zhou W, Wolfe MM, Mahr H, et al. Colon cancer and solar ultraviolet B radiation and prevention and treatment of colon cancer in mice with vitamin D and its Gemini analogs. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97:111–120.
34. Feldman D, Zhao XY, Krishnan AV. Editorial/mini-review: vitamin D and prostate cancer. *Endocrinology*. 2000;141:5–9.
35. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;317:1770–3.
36. Krause R, Kühn G, Pose M, Dobberke J, Bühring M, Renz H, et al. Suberythemal UV-irradiation increases immunological capacity in children with frequent cold. En: Holick MF, Jung EG, editores. *Biological effects of light 1998: proceedings of a symposium*, Basel, Switzerland, November 1–3, 1998. Boston, Massachusetts: Kluwer Academic Publishers; 1999. p. 49–51.
37. Craver L, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, Sarró F, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5: Achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1171-6.
38. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:1026-33.

39. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin, KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol.* 2004;24:503–10.
40. Jean G, Charra B, Chazot C. Vitamin D deficiency and associated factors in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2008;18:395–9.
41. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, 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;71:31–8.
42. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1128–35.
43. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int.* 2006;69:33–43.
44. Jacob AI, Sallman A, Santiz Z, Hollis BW. Defective photoproduction of cholecalciferol in normal and uremic humans. *J Nutr.* 1984;114:1313–9.
45. Leheste JR, Melsen F, Wellner M, Jansen P, Schlichting U, Renner-Müller I, et al. Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney-specific megalin gene defect. *FASEB J.* 2003;17:247–9.
46. Leheste JR, Rolinski B, Vorum H, Hilpert J, Nykjaer A, Jacobsen C, et al. Megalin knockout mice as an animal model of low molecular weight proteinuria. *Am J Pathol.* 1999;155:1361–70.
47. Matsui I, Hamano T, Tomida K, Inoue K, Takabatake Y, Nagasawa Y, Kawada N, et al. Active vitamin D and its analogue, 22-oxacalcitriol, ameliorate puromycin aminonucleoside-induced nephrosis in rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;24:2354–61.
48. Inda Filho AJ, Melamed ML. Vitamin D and kidney disease: what we know and what we do not know. *J Bras Nefrol.* 2013;35(4):323-31.
49. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014;348:g1903.
50. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ* 2014;348:g2035.
51. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009;75:88-95.

52. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 72: 1004-1013, 2007.
53. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, Jolly SE, Jain A, Schreiber MJ Jr, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:536-43.
54. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in non-dialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1613-9.
55. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, et al. Activated injectable vitamin D and hemo-dialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
56. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int.* 2006;70:351-7.
57. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:374-82.
58. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2012;109:359- 63.
59. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110:229-38.
60. Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-8.
61. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:125-32.
62. Bucharles S, Barberato SH, Stingham AE, Gruber B, Meister H, Mehl A, et al. Hypovitaminosis D is associated with systemic inflammation and concentric myocardial geometric pattern in hemodialysis patients with low iPTH levels. *Nephron Clin Pract* 2011;118:384-91
63. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.

64. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999;55:1899-911.
65. Chitalia N, Recio-Mayoral A, Kaski JC, Banerjee D. Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis* 2012;220:265-8.
66. London GM, Guérin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):613-20.
67. Matías PJ, Ferreira C, Jorge C, et al. 25-Hydroxyvitamin D₃, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:611-8.
68. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)₂D₃-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008;74:170-9.
69. Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:2631-9.
70. Li Y, Spataro BC, Yang J, Dai C, Liu Y. 1,25-dihydroxyvitamin D inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression. *Kidney Int.* 2005;68:1500-10.
71. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int.* 1998;53:1696-705.
72. Aschenbrenner JK, Sollinger HW, Becker BN, Hullett DA. 1,25-(OH)₂D₃ alters the transforming growth factor beta signaling pathway in renal tissue. *J Surg Res.* 2001;100:171-5.
73. Krüger S, Kreft B. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ differentially regulates IL-1 α -stimulated IL-8 and MCP-1 mRNA expression and chemokine secretion by human primary proximal tubular epithelial cells. *Exp Nephrol.* 2001;9:223-8.
74. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:3382-93.

75. Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, Reulbach U, Holzinger M, Schwarz U, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286:526-33.
76. Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M, Fukushima N, Kusano K, Ohashi S, et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol.* 2001;158:1733-41
77. Isakova T, Gutiérrez OM, Patel NM, Andress DL, Wolf M, Levin A. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. *J Ren Nutr.* 2011;21:295-302.
78. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis.* 2007;50:69-77.
79. Weir MR. Short-term effects of vitamin D receptor activation on serum creatinine, creatinine generation, and glomerular filtration. *Kidney Int.* 2011;80:1016-7.
80. Pérez-Gómez MV, Ortiz-Arduán A, Lorenzo-Sellares VL. Vitamina D y proteinuria: revisión crítica de las bases moleculares y de la experiencia clínica. *Nefrología* 2013;33(5):716-26.
81. Okamura M, Takano Y, Saito Y, Yao J, Kitamura M. Induction of nephrin gene expression by selective cooperation of the retinoic acid receptor and the vitamin D receptor. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;24:3006–12.
82. Yamauchi K, Takano Y, Kasai A, Hayakawa K, Hiramatsu N, Enomoto N, et al. Screening and identification of substances that regulate nephrin gene expression using engineered reporter podocytes. *Kidney Int.* 2006;70:892–900.
83. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80:93-104.
84. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey A, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;79:1341-52.
85. Schmieder RE, Mann JFE, Schumacher H, Gao P, Mancia G, Weber MA, et al. Changes in Albuminuria Predict Mortality and Morbidity in Patients with Vascular Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:1353–1364

86. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem*. 2007;282:29821–30.
87. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the reninangiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110:229–38.
88. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, Martin DR, Liapis H, Akizawa T, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1796–806.
89. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*. 1984;74:657–61.
90. Rigby WF, Stacy T, Fanger M. W. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Clin Invest*. 1984;74:1451–5.
91. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol. Metab*. 2008;4:80–90.
92. Zehnder D, Quinkler M, Eardley KS, Bland R, Lepenies J, Hughes SV, et al. Reduction of the vitamin D hormonal system in kidney disease is associated with increased renal inflammation. *Kidney Int*. 2008;74:1343–53.
93. Tan X, Wen X, Liu, Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1741–52.
94. Zhang Z, Yuan W, Sun L, Szeto FL, Wong KE, Li X, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ targeting of NF-kappaB suppresses high glucose-induced MCP-1 expression in mesangial cells. *Kidney Int*. 2007;72:193–201.
95. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz, C Shany S. The anti-inflammatory activity of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in macrophages. *J Steroid Biochem Mo. Biol*. 2007;103:558–62.
96. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol*. 2008;8:685–98.
97. Penna G, Adorini L. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol*. 2000;164:2405–411.
98. Adorini L, Penna G. Dendritic cell tolerogenicity: a key mechanism in immunomodulation by vitamin D receptor agonists. *Hum Immunol*. 2009;70: 345–52.

99. Ghoreishi M, Bach P, Obst J, Komba M, Fleet JC, Dutz JP. Expansion of antigen-specific regulatory T cells with the topical vitamin D analog calcipotriol. *J Immunol*. 2009;182:6071–8.
100. Redaelli CA, Wagner M, Günter-Duwe D, Tian YH, Stahel PF, Mazzucchelli L, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃ shows strong and additive immunomodulatory effects with cyclosporine A in rat renal allotransplants. *Kidney Int*. 2002;61:288–96.
101. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, Michelsen K, Lu D, Adams J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2006;143:58-64.
102. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D₃ down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*. 2006;36:361-70.
103. Bjelakovic G, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 10;1:CD007470.
104. Alvarez JA, Wasse H, Tangpricha V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease. A systematic review. *Dermato-Endocrinology* 2012;4(2):118-27.
105. Mann MC, Hobbs AJ, Hemmelgarn BR, Roberts DJ, Ahmed SB, Rabi DM. Effect of oral vitamin D analogus on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2015;8(1):41-8.
106. Dogan E, Erkok R, Sayarlioglu H, Soyoral Y, Dulger H. Effect of depot oral cholecalciferol treatment on secondary hyperparathyroidism in stage 3 and stage 4 chronic kidney diseases patients. *Ren Fail* 2008;30:407–10.
107. Alvarez JA, Law J, Coakley KE, Zughaier SM, Hao L, Shahid Salles K, et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:672-9.
108. Moe SM, Saifullah A, LaClair RE, Usman SA, Yu Z. A Randomized Trial of Cholecalciferol versus Doxercalciferol for Lowering Parathyroid Hormone in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:299-306.
109. Garcia-Lopes MG, Pillar R, Kamimura RP, Rocha LA, Canziani MEF, Carvalho AB, et al. Cholecalciferol Supplementation in Chronic Kidney Disease: Restoration of Vitamin D Status and Impact on Parathyroid Hormone. *Ann Nutr Metab*. 2012;61:74-82.
110. Oksa A, Spustová V, Krivosíková Z, Gazdíková K, Fedelesová V, Lajdová I, et al. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res*. 2008;31:322–329.

111. Lajdova I, Spustova V, Oksa A, Chorvatova A, Chorvat D, Jr., Dzurik R. Intracellular calcium homeostasis in patients with early stages of chronic kidney disease: effects of vitamin D3 supplementation. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:3376-81.
112. Taner B, Abdulkadir U. Effect of cholecalciferol on parathyroid hormone and vitamin D levels in chronic kidney disease. *Minerva Urol Nefrol*. 2011;63:287-92.
113. Hari P, Gupta N, Hari S, Gulati A, Mahajan P, Bagga A. Vitamin D insufficiency and effect of cholecalciferol in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2010;25:2483-8.
114. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Jr., Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:50-62.
115. Kanter J, Crespo J, Beltran S, Gavela E, Sancho A, Avila A, et al. Vitamin D deficiency in a renal transplant population: safe repletion with moderate doses of calcidiol. *Transplant Proc*. 2010;42(8):2917-20.
116. Molina P, Peris A, Antolín A, Fernández-Nájera JE, Sánchez-Pérez P, Garrigós E. Efecto del diagnóstico y tratamiento del déficit de 25(OH)D3 en el control del metabolismo óseo-mineral en pacientes en hemodiálisis. (abs) *Nefrologia* 2009;Supl 2:S39.
117. Molina P, Antolín A, Peris A, Díaz J, Garrigós E, Sánchez-Pérez P. La administración de colecalciferol mejora el control de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral y disminuye la proteinuria. (abs) *Nefrologia* 2010; Supl 1:S39.
118. Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Batlle D, Rosansky S, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:263-76.
119. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00552409>
120. Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- β 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int*. 2011;80:851-60.
121. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
122. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:905-11.

123. Buchares S, Barberato SH, Stinghen AE, Gruber B, Piekala L, Dambiski AC, et al. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *J Ren Nutr.* 2012;22:284-91
124. Bhan I, Dobens DA, Trottier CA, Wenger JB, Tamez H, Deferio JJ, et al. The DIVINE Trial: Dialysis Infection and Vitamin D in New England. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(Abtract: SA-PO1082)
125. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029002>
126. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00957879>
127. Ross CA, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8.
128. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
129. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:185-91.
130. WHO recommendations. http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123_chap3.pdf
131. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and calcium supplementation to prevent fractures in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):691-6.
132. Górriz JL, Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco AL, Caravaca F, et al. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: results of the OSERCE study. *Nefrologia* 2013;33(1):46-60
133. Górriz JL, Molina P, Cerverón MJ, Vila R, Bover J, Nieto J, et al. Vascular Calcification in Patients with Nondialysis CKD over 3 Years. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10:ccc-ccc,doi: 10.2215/CJN.07450714 In press.
134. Cannata-Andia J, Gómez-Alonso C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:1875-8.
135. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atik A, Achard JM, Oprisiu R, et al. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int.* 1999;55:2169-77.

136. Molina P, Górriz JL, Peris A, Antolín A, Mouzo R, Martínez-Castelao A, et al. Estimation of Optimal Serum Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D for Progression and Mortality in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:568 (abstract FR-PO854).
137. Rojas-Rivera J, De La PC, Ramos A, Ortiz A, Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2850–65.
138. Michaud J, Naud J, Ouimet D, Demers C, Petit JL, Leblond FA, et al. Reduced hepatic synthesis of calcidiol in uremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1488–97.
139. Figueredo-Dias V, Cuppari L, Garcia-Lopes MG, de Carvalho AB, Draibe SA, Kamimura MA. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr*. 2012;22:4-11.
140. Petchey WG, Johnson DW, Hawley CM, Isbel NM. Predictors of vitamin D status in predialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional analysis in a high ultraviolet climate. *J Ren Nutr*. 2012;22:400-8.
141. Dusso AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:715-29.
142. Allen SH, Shah JH. Calcinosis and metastatic calcification due to vitamin D intoxication. *Hormone Research* 1992;37:68-77.
143. Moncrief MW, Chance GW. Nephrotoxic effect of vitamin D therapy in vitamin D refractory rickets. *Arch Dis Child*. 1969;44:571-9.
144. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res*. 2007;22:860–6.
145. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. The Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79:1331–40.
146. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Alberta Kidney Disease Network: Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA* 2010;303:423-9.
147. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int*. 2011;80:17-28

148. Molina P, Górriz JL, Molina MD, Peris A, Beltrán S, Kanter J, et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:97–109.
149. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65:2309-20.