

Características clínicas y bioquímicas de pacientes en prediálisis con respecto a los niveles de 25 hidroxivitamina D

I. Rodríguez Villarreal¹, O. Ortega¹, P. Gallar¹, M. Sánchez¹, R. Callejas¹, C. Gracia¹, C. García la Calle², M. Ortiz¹, J.C. Herrero¹, C. Mon¹, A. Oliet¹, A. Vigil¹

¹ Sección de Nefrología. Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid

² Sección de Bioquímica. Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid

Nefrología 2011;31(2):185-91

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jan.10560

RESUMEN

Introducción: Se ha descrito una disminución de los niveles de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D), en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Conocemos que el efecto pleiotrópico de la vitamina D va más allá del metabolismo mineral. **Objetivos:** Los objetivos del estudio fueron: 1) determinar los niveles de 25(OH) D en pacientes con ERC seguidos en consulta de prediálisis. 2) Analizar características clínicas y bioquímicas de los pacientes con respecto a los niveles de 25(OH)D y los posibles factores predictivos de la deficiencia en 25(OH)D. **Pacientes y métodos:** Realizamos un estudio observacional en 79 pacientes con ERC. Analizamos datos clínicos y parámetros bioquímicos en cuanto a nutrición, inflamación y metabolismo mineral en relación con los niveles de 25(OH)D. Se consideró deficiencia de 25(OH)D si los niveles eran inferiores a 15 ng/ml. **Resultados:** Cuarenta y un pacientes (52%) presentaron deficiencia de 25(OH)D. Comparando los datos analizados según los niveles de vitamina 25(OH)D mayores o menores de 15 ng/ml, el grupo de pacientes con deficiencia en 25(OH)D tenían: más edad ($70 \pm 11,97$ frente a $61 \pm 14,5$; $p = 0,005$), mayor índice de masa corporal (IMC) ($30 \pm 4,06$ frente a $27,1 \pm 5,08$; $p = 0,017$), y mayor proteinuria ($1,42$ g/24 h [0,53-2,96] frente a $0,51$ [0,20-1,48]; $p = 0,009$). La hormona paratiroidea (PTH) se encontraba más elevada (359 [239-658] frente a 233 [129-323]; $p = 0,000$), y más pacientes recibieron tratamiento con calcitriol oral (28 [62%] frente a 17 [37,8%]; $p = 0,024$). El porcentaje de diabéticos fue mayor en este grupo (20 [76,9%] frente a 6 [23%]; $p = 0,002$). En el análisis multivariante, la presencia de diabetes (OR: 5,713; IC95% [1,43-22,77]; $p = 0,014$), el aumen-

to de PTH (OR: 13,38; IC95% [2,94-60,89]; $p = 0,001$), y la proteinuria más elevada (OR: 4,41; IC95% [1,12-17,25]; $p = 0,033$) fueron factores predictivos independientes de la deficiencia en 25(OH)D. **Conclusiones:** Los pacientes con ERC tienen alta prevalencia de deficiencia de 25(OH)D. El aumento de PTH, la elevación de la proteinuria, y la presencia de diabetes fueron factores predictivos independientes de la deficiencia en 25(OH)D.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Prediálisis. Niveles de 25 hidroxivitamina D.

Clinical and biochemical characteristics of predialysis patients in terms of 25 hydroxy vitamin D levels

ABSTRACT

Introduction: Decreased levels of 25 hydroxyvitamin D (25(OH)D) have been reported in patients with chronic kidney disease (CKD). The pleiotropic effects of vitamin D are known to go beyond mineral metabolism. **Objetives:** The aims of this study were to: 1) Determine the 25(OH)D levels in predialysis outpatients. 2) Find out the clinical and biochemical characteristics of patients with 25(OH)D deficiency, and predictive factors for the deficiency. **Patients and methods:** An observational study in 79 predialysis outpatients was performed. Clinical and biochemical parameters were analysed in terms of nutrition, inflammation and mineral metabolism in relation to serum levels of 25(OH)D. Levels of 25(OH)D lower than 15ng/ml were considered to be deficient. **Results:** Serum levels of 25(OH)D were deficient in 41 patients (52%). The comparative study regarding levels of vitamin 25(OH)D showed the group of patients with a deficiency, i.e. those with less than

Correspondencia: Isabel Rodríguez Villarreal
Sección de Nefrología. Hospital Severo Ochoa.
Avda de Orellana, s/n. 28911 Leganés. Madrid.
irodriguez.hsvo@salud.madrid.org

15ng/ml, were older (70 ± 11.97 vs. 61 ± 14.5 ; $p = 0.005$), had a greater body mass index, BMI, (30 ± 4.06 vs. 27.1 ± 5.08 ; $p = 0.003$) and increased proteinuria ($1.42\text{g}/24\text{h}$ ($0.53-2.96$) vs. 0.51 ($0.20-1.48$), $p = 0.009$). This group included a greater number of diabetic patients: 20 (76.9%) vs. 6 (23%), $p = 0.002$. They had a higher level of parathyroid hormone (PTH): 359 (239-658) vs. 233 (129-323), $p = 0.000$; and more patients were under treatment with Calcitriol: 28 (62.2%) vs. 17 (37.8%), $p = 0.024$. In the multivariate analysis, high levels of PTH (OR 13.38; CI 95% [2.94-60.89]; $p=0.001$), increased proteinuria (OR 4.41; CI 95% [1.12-17.25]; $p = 0.033$); and being diabetic (OR 5.713; CI 95% [1.43-22.77]; $p = 0.014$) were independent predictor factors for patients with 25(OH)D deficiency. **Conclusions:** In our study, we observed a high prevalence of 25(OH)D deficiency among patients with CKD. The increased levels of PTH, the increase of proteinuria and the presence of diabetes were independent predictors for 25(OH)D deficiency.

Keywords: Chronic kidney disease. Predialysis. 25 hydroxy vitamin D levels.

INTRODUCCIÓN

La piel y determinados alimentos son las fuentes de la vitamina D. La acción de los rayos UV sobre la piel produce provitamina D (colecalciferol D3). En este proceso intervienen factores como la edad y la pigmentación de la piel¹. La vitamina D a partir de la dieta depende de la ingestión de productos lácteos, pescado y cereales enriquecidos, produciéndose ergocalciferol D2².

Posteriormente, la vitamina D se transporta en la sangre unida a proteínas y en el hígado se produce la hidroxilación en el carbono 25, con la formación de (25[OH]D) calcidiol. Este último no está regulado hormonalmente; los niveles sólo dependen de la disponibilidad del sustrato, siendo el 25(OH)D (calcidiol), el indicador de la deficiencia de vitamina D.

En un segundo paso, se produce una segunda hidroxilación en el riñón, mediante la enzima 1-alfahidroxilasa, que da lugar a la formación de (1-25[OH]2 D) (calcitriol), la forma activa de la vitamina D³. Tanto el calcidiol como el calcitriol pueden activar los receptores de vitamina D difundidos ampliamente en el organismo, ejerciendo su acción prodiferenciación, antiproliferativa e inmunomoduladora, produciéndose múltiples efectos fisiológicos⁴. El 80% de la vitamina D se utiliza en estas acciones, aunque la acción más conocida de la vitamina D es la regulación del metabolismo mineral.

El conocimiento de la vitamina D, sustrato 25(OH)D y la forma activa 1-25 (OH)2 D cobra mayor interés debido a sus acciones pleiotrópicas. La implicación de la vitamina D en el estado de salud de la población general es cada vez más conocido^{5,6}.

La deficiencia de 25(OH)D se ha relacionado con la enfermedad cardiovascular, con la diabetes, con la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) y con alteraciones del sistema inmunológico⁷.

Los pacientes con ERC tienen déficit del sustrato 25(OH) D y de la forma activa 1-25(OH)2D. El déficit del sustrato 25(OH)D en la ERC⁸⁻¹¹, como en la población general¹², se ha relacionado con la edad, con la pérdida del apetito y con factores que afectan a la síntesis cutánea, como son la baja exposición solar¹³ y el tipo de pigmentación de la piel¹⁴.

El déficit de la forma activa 1-25(OH)2 D se produciría por disminución del sustrato 25(OH)D y por disminución de la actividad de la enzima 1-alfahidroxilasa al disminuir la masa renal¹⁵. Actualmente, con el descubrimiento del factor de crecimiento de fibroblasto (FGF)-23, se han abierto otras vías para entender las alteraciones del metabolismo mineral desde estadios iniciales de la ERC. El FGF-23 es un aminoácido-proteína producido en los huesos, que actúa en los riñones produciendo fosfaturia y suprimiendo la expresión de la enzima 1-alfahidroxilasa con la disminución de la producción de 1-25(OH)2D^{16,17}. El FGF-23 aumenta en paralelo a la disminución de la función renal; el aumento del fósforo derivado de la dieta estimularía el FGF-23 y se produciría una disminución de 1-25(OH)2D desde estadios iniciales de la ERC.

Por otra parte, la presencia de actividad de la enzima 1-alfahidroxilasa en otros tejidos nos hace pensar en la conveniencia de mantener los niveles óptimos de 25(OH)D.

Los objetivos del estudio fueron los siguientes:

1. Determinar los niveles de 25(OH)D en pacientes estables con ERC seguidos en la consulta de prediálisis.
2. Comparar datos clínicos y analíticos respecto a nutrición, inflamación y metabolismo mineral con respecto a los niveles de 25(OH)D.
3. Analizar los posibles factores predictivos de la deficiencia en 25(OH)D.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población estudiada

Se realizó un estudio observacional que incluyó a un total de 79 pacientes estables con ERC seguidos en la consulta de prediálisis.

El período de inclusión de los pacientes fue el comprendido entre marzo y septiembre de 2008; se excluyeron aquellos pacientes con un proceso infeccioso o una patología vascular durante dicho período. Entre febrero y marzo de 2008 se realizó la medición de 25(OH)D por su carácter estacional.

El tiempo medio de seguimiento en la consulta de prediálisis fue de 33 meses, con un rango de 12-196 meses. Veintiséis pacientes (33%) eran diabéticos y 76 (97,4%) eran hipertensos. Treinta y dos pacientes (40,5%) habían presentado algún evento cardiovascular y 23 pacientes presentaron sólo eventos cardíacos (29%). Estos últimos fueron: angina (10 pacientes), infarto agudo de miocardio (3 pacientes), episodios de insuficiencia cardíaca (4 pacientes), taquiarritmias (5 pacientes) y pericarditis (un paciente).

Recibieron tratamiento con quelantes del fósforo (hidróxido de aluminio, 23 pacientes [29%], sevelamer, 10 pacientes [13%] y carbonato cálcico, 20 [25%]). Recibieron calcitriol oral como única forma de vitamina D 45 pacientes (57%).

Parámetros analizados

Del metabolismo mineral determinamos: niveles de 25(OH)D, el análisis incluía D2 y D3. También analizamos calcio (Ca), fósforo (P), fosfatasa alcalina (FA) y hormona paratiroidea (PTH).

Parámetros de función renal

Se midieron creatinina plasmática (crp), aclaramiento de creatinina (Ccr) y proteinuria de 24 horas.

Parámetros nutricionales

Obtuvimos en todos los pacientes el peso y talla para calcular el índice de masa corporal (IMC), y determinamos los niveles de albúmina, prealbúmina y transferrina (TF).

El estado inflamatorio fue determinado por la proteína C reactiva (PCR) por inmunotubidimetría. Los valores de referencia fueron 0-10 mg/l.

La comorbilidad fue analizada mediante el índice de comorbilidad de Charlson.

El análisis de sangre se obtuvo en todos los pacientes en ayunas, tras la recogida de orina las 24 horas previas. Los datos bioquímicos fueron analizados en el laboratorio central del hospital.

La PTH se midió por quimioluminiscencia y los valores de referencia fueron 16-87 pg/ml.

Los niveles de vitamina 25(OH)D se midieron por radioinmunoanálisis quimioluminiscente (CLIA) (Dia-Sorin LIAISON); su concentración es nanomolar, sólo un 3% se encuentra libre, circula en suero mayoritariamente unida a proteínas de naturaleza lipofílica. Los valores de referencia fueron

8-60 ng/ml. Consideramos deficiencia de 25(OH) D niveles menores de 15 ng/ml; insuficiencia si los niveles estaban comprendidos entre 15 y 30 ng/ml, y valores normales cuando los niveles eran mayores de 30 ng/ml, según las Guías K-DOQI¹⁸.

Análisis estadístico

Se determinó la normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables que siguieron una distribución normal se expresaron como media \pm DE y las variables que siguieron una distribución no normal como mediana y percentiles 25-75. Las variables categóricas se expresaron como número y porcentaje.

La comparación entre variables continuas se realizó mediante el test de la U de Mann-Whitney. Cuando existían más de dos grupos se compararon mediante el test de Kruskal-Wallis. Las variables categóricas se compararon mediante el test de la chi cuadrado.

La correlación bivariada de Spearman se utilizó para determinar la asociación de los datos analizados con los niveles de 25(OH)D. Las variables que alcanzaron significación estadística fueron seleccionadas como posibles variables predictivas independientes de la deficiencia de 25(OH)D para el análisis multivariante de regresión lineal logística binaria, siendo la variable dependiente la deficiencia o no de 25(OH)D. Las variables independientes introducidas con los siguientes puntos de corte fueron: la mediana de PTH 291 pg/ml, la mediana de la proteinuria 0,98 g/24 h, la edad mayor de 65 años, el IMC mayor de 30 kg/m², el sexo femenino y la presencia de diabetes.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS versión 15 (SPSS). Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

Los estadios de la ERC en los 79 pacientes fueron: estadio 3: 6 pacientes (8%), estadio 4: 50 pacientes (63%) y estadio 5: 23 pacientes (29%).

Los datos clínicos y bioquímicos de los 79 pacientes se exponen en la tabla 1.

Los niveles de 25(OH)D en los 79 pacientes seguían la siguiente distribución: 41 pacientes (52%) tenían niveles deficientes (menores de 15 ng/ml), 33 (42%), niveles insuficientes (entre 15 y 30 ng/ml), y en sólo 5 pacientes (6%), los niveles fueron normales (mayores de 30 ng/ml) (figura 1).

Los niveles de 25(OH)D, en los estadios 3, 4 y 5 de ERC, expresados en mediana y rango intercuartil, fueron: estadio 3, 19,8

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas de los pacientes

VARIABLES	n = 79
Edad (años), media (rango)	66 ± 14 (33-92)
Tiempo seguimiento en prediálisis (meses)	33 (12-196)
Hombres (%)	50 (63,3%)
IMC (kg/m ²)	28,47 ± 4,8
Diabetes (%)	26 (33%)
Evento cardíaco (%)	23 (29%)
Comorbilidad (índice de Charlson)	3 (2-4)
Calcio (mg/dl)	9,3 ± 0,66
25(OH)D (ng/ml)	14,3 (9,7-21,7)
Fósforo (mg/dl)	4,6 ± 1,09
Fosfatasa alcalina (U/l)	92,14 ± 37,66
PTH (pg/ml)	291 (193-454)
Prealbúmina (mg/dl)	32,8 ± 8,2
Albúmina (g/dl)	3,9 ± 0,3
Transferrina (mg/dl)	209 ± 35,30
PCR (mg/l)	4,3 (2-9,6)
Creatinina (mg/dl)	3,6 ± 0,96
Ccr (ml/min)	18 ± 7,3
Proteinuria (g/día)	0,98 (0,30-2,07)
Tratamiento con calcitriol	45 (57%)
Tratamiento con hidróxido de aluminio	23 (29%)
Tratamiento con carbonato cálcico	20 (25%)
Tratamiento con sevelamer	10 (13%)

Los datos se expresan como media ± DE o rango, mediana (rango intercuartil) o porcentaje. IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea; Ccr: aclaramiento de creatinina.

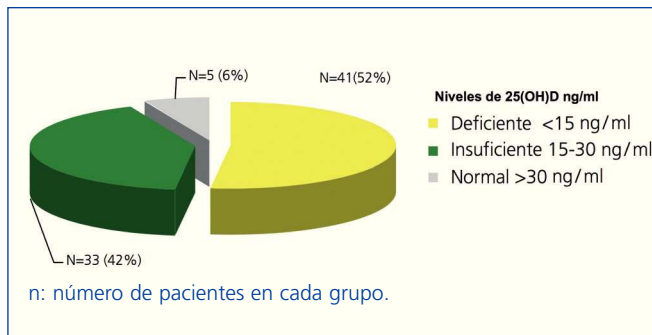


Figura 1. Distribución de los pacientes según los niveles de 25(OH)D.

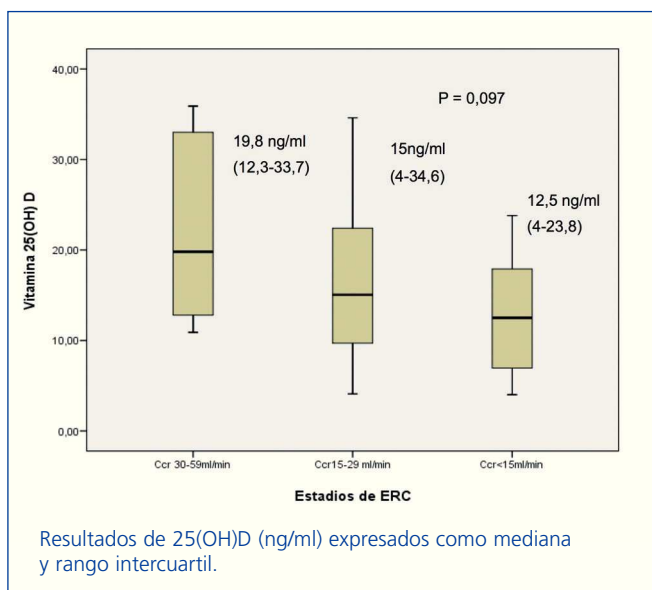


Figura 2. Niveles de 25(OH)D en los estadios 3-4 y 5 de ERC.

ng/ml (12,3-33,7), estadio 4, 15 ng/ml (4-34,6) y estadio 5, 12,5 ng/ml (4-23,8). Observamos niveles disminuidos en todos los estadios de ERC, con una tendencia a disminuir según avanza el grado de ERC (p = 0,097) (figura 2).

En la tabla 2 comparamos los datos analizados con respecto a los niveles de 25(OH)D con el punto de corte mayor o menor de 15 ng/ml. El grupo de pacientes con deficiencia en 25(OH) D tenían más edad (70 ± 11,97 frente a 61 ± 14,5 años; p = 0,005) y mayor IMC (30 ± 4,06 frente a 27 ± 5,08; p = 0,017). El porcentaje de diabéticos fue mayor 20 (76,9%) frente a 6 (23%) (p = 0,002), sin diferencias en el número de eventos cardíacos 10 (43,5%) frente a 13 (56,5%) (p = 0,598).

No existían diferencias en la función renal, medida por la creatinina plasmática y el aclaramiento de creatinina; la proteinuria fue mayor en este grupo, 1,42 g/24 h (0,53-2,96) frente a 0,51 (0,20-1,48) (p = 0,009).

En cuanto al metabolismo mineral, las cifras de PTH fueron más elevadas, 359 (239-658) frente a 234 (129-323) (p = 0,000), sin diferencias en los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Más pacientes recibieron tratamiento con calcitriol, 28 (62,2%) frente a 17 (37,8%) (p = 0,024), sin diferencia en la dosis recibida.

Los parámetros nutricionales, albúmina (3,9 ± 0,34 frente a 4 ± 0,3) (p = 0,086), prealbúmina (32 ± 8,4 frente a 34 ± 8) (p = 0,087) y transferrina (205 ± 33 frente a 212 ± 38) (p = 0,477) no mostraron diferencias con respecto a los niveles de 25(OH)D. El estado inflamatorio medido por la PCR, 4 (2-9) frente a 5,75 (2-10) (p = 0,790), tampoco fue diferente con respecto a los niveles de 25(OH)D.

En el análisis univariante (tabla 3), los niveles de 25(OH) D se correlacionaban de forma inversa con la PTH (r = -0,355;

Tabla 2. Comparación de datos clínicos y bioquímicos respecto a los niveles de 25(OH)D

Datos clínicos y analíticos	25(OH)D	25(OH)D	p
	>15 ng/ml n = 38 (48%)	<15 ng/ml n = 41 (52%)	
Tiempo de seguimiento (meses)	15 (12-42)	24 (12-48)	0,181
Edad (años), media	61 ± 14,5	70 ± 11,97	0,005
Sexo (hombre/mujer)	25/13	25/17	0,657
IMC (kg/m ²)	27 ± 5,08	30 ± 4,06	0,017
Diabetes (%)	6 (23,1%)	20 (76,9%)	0,002
Evento cardíaco (%)	10 (43,5%)	13 (56,5%)	0,598
Comorbilidad de Charlson	2,5 (2-4)	4 (2-4)	0,047
Creatinina (mg/dl)	3,6 ± 1,08	3,6 ± 1,08	0,821
Ccr (ml/min)	19,76 ± 8,04	18,38 ± 6,83	0,387
Proteinuria (g/día)	0,51 (0,20-1,48)	1,42 (0,53-2,96)	0,009
PTH (pg/ml)	233 (129-323)	359 (239-658)	0,000
Calcio (mg/dl)	9,3 ± 0,7	9,3 ± 0,6	0,885
Fósforo (mg/dl)	4,6 ± 1,1	4,6 ± 1,02	0,866
FA (U/l)	85,45 ± 33,06	97,85 ± 40,71	0,223
Tratamiento con calcitriol (%)	17 (37,8%)	28 (62%)	0,024
Dosis de calcitriol (µg/semana)	1,34 ± 0,46	1,32 ± 0,40	0,902
Albúmina (g/dl)	4 ± 0,3	3,9 ± 0,34	0,086
Prealbúmina (g/dl)	34 ± 8	32 ± 8,4	0,087
Transferrina (mg/dl)	212 ± 38	205 ± 33	0,477
Proteína C reactiva (mg/l)	4,2 (2-9)	5,7 (2-10)	0,790

Los datos se expresa como media ± DE, mediana (rango intercuartil) o porcentaje; IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea; Ccr: aclaramiento de creatinina; FA: fosfatasa alcalina.

p = 0,001), con la edad (r = -0,297; p = 0,008), con el IMC (r = -0,327; p = 0,004) y con la proteinuria (r = -0,291; p = 0,009).

En el análisis multivariante (tabla 4), la presencia de diabetes (OR: 5,713; IC95% [1,43-22,77]; p = 0,014), el aumento de PTH (OR: 13,38; IC95% [2,94-60,89]; p = 0,001), y más proteinuria (OR: 4,41; IC95% [1,12-17,25]; p = 0,033) fueron factores predictivos independientes de la deficiencia en 25(OH)D.

DISCUSIÓN

Confirmamos una alta prevalencia de insuficiencia de 25(OH)D en los pacientes con ERC^{7,10,11}; sólo un 6% de los 79 pacientes tenían niveles considerados como normales.

En la ERC existe una asociación del déficit de 25(OH)D con la edad, como ocurre en la población general¹²; esto se explicaría por un conjunto de factores como son mala alimentación, trastornos gastrointestinales o falta de síntesis en la piel por baja exposición solar¹. En los pacientes con ERC, la res-

tricción alimentaría y la pérdida de apetito por la uremia pueden ser factores más determinante del déficit en 25(OH)D.

Los niveles de 25(OH)D no podemos considerarlos un marcador de malnutrición global; los parámetros nutricionales analizados no diferían con respecto a los niveles de 25(OH)D.

El IMC fue más elevado en los pacientes con niveles de 25(OH)D disminuidos; la obesidad se ha asociado con disminución de 25(OH)D¹⁹, aunque la causa no es bien conocida.

Tabla 3. Correlación bivariada (Spearman) entre niveles de 25(OH)D y variables estudiadas

Variables	Rho	p
PTH (pg/ml)	-0,355	0,001
IMC (kg/m ²)	-0,327	0,004
Edad (años)	-0,297	0,008
Proteinuria (g/día)	-0,291	0,009

Tabla 4. Análisis multivariante de regresión lineal logística: posibles factores predictivos de la deficiencia en vitamina 25(OH)D

Variables independientes	Odds ratio (IC 95%)	p
Sexo (mujer)	0,766 (0,165-3,54)	0,733
Edad >65 años	3,44 (0,919-12,89)	0,066
PTH >291 pg/ml	13,38 (2,94-60,89)	0,001
Diabetes mellitus	5,713 (1,43-22,77)	0,014
Proteinuria (g/día) >0,98	4,41 (1,12-17,25)	0,033
IMC (kg/m ²) >30	3,34 (0,929-12,029)	0,065

Ajuste del modelo $r^2 = 0,54$. Variable dependiente: deficiencia de 25(OH)D <15 ng/ml.

La vitamina D es liposoluble y podría ser metabólicamente activa dentro de la grasa almacenada (adipocitos) y, por ello, a mayor IMC los niveles plasmáticos de vitamina 25(OH)D estarían disminuidos; por lo contrario, en un estudio realizado en pacientes obesos y con sobrepeso²⁰, se ha encontrado una relación inversa de los niveles de vitamina D3 con el peso y con el IMC, pero no con la grasa corporal medida por bioimpedancia.

El número de paciente diabéticos en el grupo con deficiencia de 25(OH)D fue mayor y la diabetes fue, entre otros, un factor predictivo de la deficiencia en 25(OH)D.

Se han demostrado receptores de vitamina D en las células beta del páncreas endocrino, asociándose el déficit de vitamina D con alteraciones celulares en el páncreas endocrino, que darían lugar a obesidad y resistencia a la insulina, lo cual favorecería el estado diabético²¹⁻²³.

La proteinuria fue mayor en el grupo de pacientes con deficiencia en 25(OH) D y también fue un factor predictivo del déficit de vitamina D. Sabemos que la vitamina D circula mayoritariamente unida a proteínas; por ello, a mayor proteinuria los niveles de 25(OH)D estarán más disminuidos²⁴.

Se ha documentado una deficiencia de 25(OH) D en otros estados con pérdidas proteicas, como el síndrome nefrótico²⁵ y el tratamiento con diálisis peritoneal^{26,27}.

En los pacientes diabéticos con nefropatía diabética, la proteinuria sería un factor que debe tenerse en cuenta en la deficiencia de 25(OH)D que presentan.

En la última década, la enfermedad cardiovascular se ha asociado con el déficit de 25(OH)D²⁸. El efecto inhibitorio de los receptores de vitamina D sobre la expresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona protegería contra la hipertrofia cardíaca, aumentando la contractibilidad del ventrículo izquierdo^{29,30}. En los pacientes estudiados no encontramos dife-

rencias en el número de eventos cardíacos en relación con los niveles de 25(OH)D, probablemente las características del diseño del estudio y el número de pacientes determinen estos resultados.

El déficit de 25(OH)D no pareció influir en el estado inflamatorio de los pacientes medido por la PCR.

En cuanto al metabolismo mineral, las cifras de calcio y fósforo estaban controladas. En el grupo con deficiencia en 25(OH)D, la PTH estaba más elevada y más pacientes habían recibido tratamiento con calcitriol oral. Los niveles aumentados de PTH fueron otro factor independiente predictivo de la deficiencia.

Se ha demostrado que el déficit de 25(OH) D produce, por un lado, alteraciones de la mineralización ósea que son independientes de las cifras de PTH y de la forma activa 1-25(OH)2D³¹, y, por otro lado, los niveles de 25(OH)D regulan directamente la PTH con independencia de la forma activa 1-25(OH)2D³².

A partir de nuestros resultados llegamos a la conclusión de que existe una alta prevalencia de deficiencia y de insuficiencia de 25(OH)D en pacientes con ERC y que el aumento de PTH y proteinuria y la presencia de diabetes fueron factores predictivos independientes de la deficiencia en 25(OH)D.

El déficit de 25(OH)D debería ser corregido en los diferentes estadios de ERC^{33,34}, con especial atención a los pacientes diabéticos y con más proteinuria. Si el déficit de 25(OH)D se mantiene, estaremos despreciando sus acciones pleiotrópicas y potenciaremos el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario.

Son necesarios estudios a largo plazo para evaluar el impacto de mantener los niveles adecuados de 25(OH)D en los distintos estadios de ERC.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990;71:405-13.
2. Van Dam RM, Snijder MB, Dekker JM, et al. Potentially modifiable determinants of vitamin D status in an older population in the Netherlands: The Hoorn Study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:755-61.
3. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease importance of blood levels and extrarenal 1 alpha hydroxylase in the classical and non classical actions of 1 alpha 25-dihydroxy vitamin D. *Semin Dial* 2007;20(4):316-24.
4. Szeto CC, Kam-Tao Li P. The use of vitamin D analogues in chronic kidney diseases: possible mechanisms beyond bone and mineral metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:205-12.
5. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(5):1535-41.

6. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: Are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89(5):552-72.
7. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl Med* 2007;357:266-81.
8. Mehrotra R, Kermah D, Budoff M, Salusky IB, et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1144-51.
9. Canata-Andia JB, Gómez Alonso C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1875-8.
10. Cuppari L, Garcia-Lopes MG. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease patients: prevalence and treatment. *J Ren Nutr* 2009;19:38-43.
11. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic Kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8.
12. Zuberi LM, Habib A, Haque N, Jabbar A. Vitamin D deficiency in ambulatory patients. *J Pak Med Assoc* 2008;58(9):482-4.
13. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of Sao Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int* 2005;16:1649-54.
14. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, et al. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Archives of dermatology* 1991;127:536-8.
15. Wesseling K, Salusky I. Is replacement therapy with nutritional and active forms of vitamin D required in chronic Kidney disease mineral and bone disorder? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:308-14.
16. Danzige J. The bone-renal axis in early chronic kidney disease: an emerging paradigm. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2733-7.
17. Seiler S, Heine GH, Fliser D. Clinical relevance of FGF-23 in chronic Kidney disease. *Kidney Int* 2009;76(Suppl14):534-42.
18. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (Suppl. 3):S1-202.
19. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008;159(6):675-84.
20. Thea McGill A, Stewart JM, Lithander FE, et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008;7:4.
21. Chiu Kc, Chu A, Go Vi, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
22. Micho S (ed.). Vitamin D deficiency and the risk of incident Type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008;19(5):666-71.
23. Scragg R, Sowers MF, Bell C. Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-8.
24. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994;41(5):290-6.
25. Schmidt-Gayk H, Grawunder C, Tschöpe W, Schmitt W, et al. 25 hydroxy-vitamin D in nephrotic syndrome. *Lancet* 1977;16(2):105-8.
26. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakakis PS, Tam P, et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 2006;66:247-55.
27. Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2005;25:362-6.
28. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
29. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25 Hydroxyvitamin D in the United States. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.
30. Michos ED, Melamed ML. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metabol Care* 2008;11:7-12.
31. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, Atika, et al. Is low plasma 25-OHD vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999;55:2169-77.
32. Stavroulopoulos A, Porter CJ, Roe SD, Hosking DJ, Cassidy MJ. Relationship between vitamin D status, parathyroid hormone levels and bone mineral density in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Nephrology* 2008;13(1):63-7.
33. Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in serum 25-hydroxy vitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50(1):59-68.
34. Kooienga L, Fried L, Scragg R, Kendrick J Smits G, Chonchol M. The effect of combined calcium and vitamin-D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53(3):408-16.