



ORIGINAL

Efecto de la administración de diferentes formas de vitamina D en la presión arterial y rigidez aórticas, y su implicación en la reducción de la albuminuria en la enfermedad renal crónica

Almudena Martín-Romero^a, Jary Perelló-Martínez^a,
Juan Carlos Hidalgo-Santiago^b, Alfredo Michan-Doña^c,
Juan Bosco López Sáez^d y Pablo Gómez-Fernández^{e,*}

^a Unidad de Nefrología, Hospital Universitario, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^b Centro de salud San Telmo, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^c Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^d Unidad de Medicina Interna, Hospital Universitario, Puerto Real, Cádiz, España

^e Unidad de Factores de Riesgo Vascular, Hospital Universitario, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

Recibido el 25 de marzo de 2022; aceptado el 4 de mayo de 2022

Disponible en Internet el 8 de julio de 2022

PALABRAS CLAVE

Enfermedad renal crónica;
Vitamina D;
Paricalcitol;
Rigidez arterial;
Albuminuria

Resumen

Antecedentes y objetivos: La vitamina D (vitD) ejerce efectos pleiotrópicos como son las modificaciones de la función arterial y descenso de la albuminuria. Existe 1-alfa-hidroxilasa tisular que convierte el 25-hidroxicolecalciferol (25[OH]D) en calcitriol que ejerce acciones autocrinas y paracrinas que intervienen en los efectos pleiotrópicos. El déficit de 25(OH)D podría limitar estos efectos tisulares de la vitD. La administración de vitD nutricional (colecalciferol) y de paricalcitol puede promover beneficios en la función vascular y renal.

El objetivo fue estudiar el efecto que tiene, en la enfermedad renal crónica (ERC), la administración de diferentes formas de vitD sobre la rigidez aórtica y sobre la albuminuria, y la relación fisiopatológica entre las modificaciones de estas variables.

Pacientes y métodos: Estudiamos, en 97 enfermos con ERC estadios 3-4 y con albuminuria residual, el efecto de la administración de colecalciferol (grupo 2) y paricalcitol (grupo 3) sobre la rigidez aórtica estudiada mediante la velocidad de pulso carótida-femoral (Vp_{c-f}), sobre la presión arterial braquial y aórtica (central) y sobre la albuminuria. Un grupo de enfermos con ERC estadios 3-4 que no recibió terapia con vitD sirvió como grupo control (grupo 1). Todos los parámetros se estudiaron basalmente y tras un periodo de seguimiento de 7 ± 2 meses.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pgomezf@senefro.org (P. Gómez-Fernández).

Resultados: No hubo diferencias entre los grupos en la rigidez aórtica que estaba aumentada en todos ellos con un valor basal de la Vp_{c-f} de 10,5 (9,2-12,1) m/s. Los valores basales de presión arterial sistólica braquial (PAsb), presión arterial sistólica central (PAsc), presión de pulso braquial (PPb) y presión de pulso central (PPc) fueron similares en todos los grupos.

El valor de albuminuria basal fue 198 (46-832) mg/g, sin diferencias entre los grupos.

La calcemia y la fosforemia aumentaron significativamente en los tratados con colecalciferol y paricalcitol. Los valores de parathormona disminuyeron en los tratados con paricalcitol.

La PPb y PPc disminuyeron en todos los grupos tratados con vitD nativa y activa, y no se modificaron en el grupo control.

La Vp_{c-f} no se modificó significativamente en ninguno de los grupos, aunque la variación fue mayor en el grupo 3 ($11,2 \pm 2$ vs. $10,7 \pm 1,6$, $p = 0,06$).

Los que recibieron tratamiento con vitD presentaron un descenso de la albuminuria de 17% (grupo 2) y 21% (grupo 3) frente a un aumento de 16% en el grupo no tratado (grupo 1) ($p = 0,01$). Una reducción de la albuminuria $\geq 30\%$ se observó más frecuentemente en los grupos tratados con alguna forma de vitD ($p = 0,03$).

No existió correlación significativa entre los cambios de la Vp_{c-f} y los de la albuminuria ni participación de las modificaciones de la función arterial en la reducción $\geq 30\%$ de la albuminuria.

Conclusiones: En la ERC estadios 3-4, con albuminuria residual, la administración de colecalciferol o paricalcitol reduce los índices de pulsatilidad arterial y la albuminuria. Este descenso de la albuminuria no parece estar mediado, al menos de forma determinante, por las modificaciones de la rigidez aórtica.

© 2022 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Chronic kidney disease;
Vitamin D;
Paricalcitol;
Arterial stiffness;
Albuminuria

Effect of the administration of different forms of vitamin D on central blood pressure and aortic stiffness, and its implication in the reduction of albuminuria in chronic kidney disease

Abstract

Background and objectives: Vitamin D(vitD) participates in phospho-calcium metabolism and exerts multiple pleiotropic effects. There is tissue 1- α (OH)ase that converts 25-OH cholecalciferol (25 (OH) D) in calcitriol that exerts autocrine and paracrine effects. 25 (OH)D deficiency could limit these tissue effects of vitD. The administration of nutritional vitD and the activator of the vitD receptor, paricalcitol, may promote beneficial effects on vascular and renal function. The objective of this work was to study in subjects with chronic kidney disease (CKD) the effect that the administration of different forms of vitD has on arterial function and albuminuria, and the possible relationship between the modifications of these variables.

Patients and methods: We studied in 97 patients with CKD stages 3-4 the effect of the administration of cholecalciferol (group 2; n: 35) and paricalcitol (n: 31; group 3) on parameters derived from brachial blood pressure, aortic blood pressure and on aortic stiffness studied using carotid-femoral pulse velocity (Vp_{c-f}), and on albuminuria. A group of patients with stages 3-4 CKD who did not receive vitD therapy served as a control group (n: 31; group 1). All parameters were studied at baseline and after the follow-up period which was 7 ± 2 months.

Results: In the baseline phase, no differences were observed between the groups in brachial systolic blood pressure (bSBP), central systolic blood pressure (SBP), brachial pulse pressure (bPP), and central pulse pressure (cPP) or in aortic stiffness that was increased in all groups with a baseline Vp_{c-f} value of 10.5 (9.2-12.1) m/sec. The baseline albuminuria value in the grouped patients was 229 (43-876) mg / g (median (interquartile range)), with no differences between the groups.

Serum calcium and phosphorus increased significantly in those treated with cholecalciferol (native vitD) and paricalcitol (active vitD). Parathormone (PTH) values decreased in those treated with paricalcitol. bPP and cPP decreased in all groups treated with native and active vitD. No significant changes in bPP and cPP were observed in the control group.

Vp_{c-f} did not change significantly in any of the groups, although the variation was quantitatively greater in group 3 (11.2 ± 2 vs. 10.7 ± 1.6 ($P=.06$)). No differences were observed in the changes in Vp_{c-f} between the groups when adjusted to the baseline values of estimated glomerular filtration rate (eGFR), albuminuria, PTH, vitD, brachial and central blood pressure parameters, and their changes with treatment. Those who received treatment with native and active vitD presented a significant decrease in albuminuria of 17% (group 2) and 21% (group 3)

compared to a 16% increase in the untreated group (group 1) ($P=.01$). A decrease in albuminuria $\geq 30\%$ was observed more frequently in the groups treated with some form of vitD (group 2: 23%; group 3: 45%) than in the control group (13%) ($P=.03$). The decrease in albuminuria observed in the groups treated with any of the forms of vitD did not vary when the baseline values of the biochemical parameters of phosphorus-calcium metabolism, those of arterial function (PPb, PPC, $V_{p_{c-f}}$) or its modifications were introduced as covariates. There was no significant correlation between changes in $V_{p_{c-f}}$ and albuminuria. In logistic regression, changes in arterial function parameters were also not explanatory for the $\geq 30\%$ decrease in albuminuria.

Conclusions: In patients with CKD stages 3-4, treated with RAS blockers and with residual albuminuria, the administration of or paricalcitol reduces brachial and aortic pulse pressures, and albuminuria. The decrease in albuminuria does not seem to be mediated, at least not decisively, by changes in central hemodynamics or aortic stiffness.

© 2022 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La vitamina D (vitD) es una prohormona presente en algunos tipos de alimentos y producida endógenamente en la piel por reacción fotoquímica. Las 2 formas mayores de vitD, ergocalciferol (vitD₂) y colecalciferol (vitD₃), comparten vías metabólicas. Ambas son transportadas por la proteína de unión de vitD (vitDBP). En el hígado son convertidas a 25(OH)D (calcidiol) que es transformado en la forma activa de vitD, el 1,25 dihidroxi-vitamina D (1,25[OH]₂D), calcitriol por la 1-alfa-hidroxilasa(1 α -OHasa) localizada, predominantemente, en el epitelio tubular renal y también en otros tejidos^{1,2}.

Una función renal normal es esencial para mantener la acción endocrina del complejo calcitriol-receptor de vitD (RVD), ya que el riñón es el sitio principal de producción de calcitriol. En la enfermedad renal crónica (ERC) hay una alta prevalencia de insuficiencia o déficit de vitD que se inicia en estadios precoces³. La reducción progresiva de calcidiol secundaria a déficit de colecalciferol y a su menor llegada a la célula tubular por disminución del filtrado glomerular (FG) en la ERC agrava el déficit de calcitriol secundario a una menor concentración y actividad de la 1 α -OHasa por pérdida de masa renal y a otros factores, como resistencia a la acción de la parathormona (PTH), acidosis metabólica y valores elevados de factor de crecimiento fibroblástico (FGF23), entre otros^{4,5}.

La vitD participa en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y fósforo y en el metabolismo óseo-mineral. Además, hay datos experimentales y estudios observacionales que demuestran que la vitD ejerce diversos efectos pleiotrópicos⁶⁻⁸. En muchos de estos interviene la vitD activa generada en múltiples tejidos por acción de 1- α (OH)asa local que convierte el calcidiol en calcitriol que ejerce efectos autocrinos y paracrinos². Este proceso que depende por tanto de los valores circulantes de 25(OH)D puede tener importantes implicaciones clínicas en la ERC en la que frecuentemente coexisten un déficit de 25(OH)D (substrato de vitD activa) y una pérdida de la actividad renal de la 1 α OHasa. Estos efectos pleiotrópicos pueden participar en la asociación observada en la población general y en sujetos con ERC entre valores reducidos de vitD, morbimortalidad

cardiovascular y diversos parámetros de función vascular y renal, como son un aumento de rigidez arterial y de la proteinuria^{9,10}.

Muy pocos estudios han analizado el efecto de la administración de vitD en la ERC sobre la rigidez arterial y los resultados han sido dispares¹¹⁻¹⁴. Por otra parte, los estudios del efecto de vitD sobre la proteinuria en la ERC han aportado resultados diversos¹⁵⁻²⁰. En los que han demostrado una disminución de la albuminuria se han propuesto diversos mediadores, pero no se ha logrado dilucidar el mecanismo del efecto antialbuminúrico de la vitD. En ninguno de los estudios se analiza la posible implicación de las modificaciones de la rigidez arterial y hemodinámica arterial central en los cambios de la albuminuria, implicación que se puede colegir ya que un aumento de la rigidez aórtica, frecuente en la ERC²¹, puede promover cambios en la hemodinámica central y en la microcirculación que pueden condicionar deterioro de la función renal y proteinuria²², entre otros.

El objetivo del presente estudio fue evaluar, en pacientes con ERC estadios 3-4 y albuminuria residual, el efecto que tiene el aporte oral de diferentes formas de vitD (colecalciferol y paricalcitol) sobre la función arterial (rigidez aórtica y presión arterial [PA] central) y sobre la albuminuria, y la posible relación de ambos parámetros.

Material y métodos

Estudio observacional prospectivo en el que se incluyó a 99 pacientes con ERC con FG estimado (FGe) según fórmula Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) entre 60 y 15 ml/min/1,73 m² (estadios 3-4) que estuviese estable en los últimos 6 meses. Se excluyó a los enfermos con glomerulonefritis que requiriesen terapia con inmunosupresores, los que necesitaron introducción o ajustes de dosis de bloqueantes del SRA en los últimos 3 meses para control de la PA y los que recibían terapia con alguna forma de vitD.

Los enfermos fueron examinados y seguidos en la consulta externa de Nefrología. Según criterios clínicos basados en una adaptación de la guía Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) de los valores séricos de PTH, 25(OH)D y calcio, a los enfermos se les prescribió alguna forma de vitD. Los valores basales de calcio y fósforo

sérico debían ser < 10,2 mg/dl y 4,6 mg/dl, respectivamente. En presencia de valores séricos de 25(OH)D < 20 ng/ml y valores de PTH 100-197 pg/ml se prescribía colecalciferol (formulación en gotas). Se prescribía paricalcitol (formulación cápsulas) si los valores séricos de 25(OH)D estaban entre 20-30 ng/ml y los valores de PTH eran > 146 pg/ml. La dosis de colecalciferol y paricalcitol era variable, y se mantenía o ajustaba al cabo de 3 meses según los valores de la calcemia. Los pacientes con valores de 25(OH)D > 20 ng/ml y PTH < 146 pg/ml no recibieron terapia con vitD y sirvieron como grupo control.

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la realización del estudio que cumplió todos los criterios éticos de la institución donde se realizó.

Parámetros de laboratorio

Antes del inicio de terapia con vitD y al final del seguimiento, se determinaron en sangre parámetros bioquímicos y marcadores de metabolismo óseo-mineral. La determinación de PTH se hizo mediante técnica de electroquimioluminiscencia (ARCHITECT intact PTH, Abbot, Alemania). Se consideró como límite de valores elevados de PTH 146 pg/ml en la ERC estadio 3 y 197 pg/ml en la ERC estadio 4. Estos valores son equivalentes a 70 y 110 pg/ml, respectivamente, cuando la determinación de PTH se hace por método inmunoradiométrico (Nichols Institute diagnostic Inc, EE. UU.) utilizados como rango de referencia por K-DOQI²³.

Se anotó el mes de determinación de 25(OH)D (se consideró como periodo de menos luz solar desde octubre hasta marzo). Según los valores de 25(OH)D el estatus de vitD se definió como deficiencia (< 20 ng/ml), insuficiencia (21-29 ng/ml) y normalidad (≥ 30 ng/ml)²⁴. En la primera orina de la mañana se determinó el cociente albúmina/creatinina.

Parámetros hemodinámicos y rigidez aórtica

El estudio de la PA central y de la velocidad de pulso carótida-femoral ($V_{p_{c-f}}$) se realizó mediante tonometría de aplanamiento utilizando un dispositivo SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia) según metodología previamente descrita con detalle²⁵. Brevemente, de la onda de pulso obtenida por tonometría se obtuvo la PA sistólica central (PASc), la PA diastólica central (PADc) y la presión de pulso central (PPc) (diferencia entre PASc y PADc). Para la determinación de la $V_{p_{c-f}}$ se empleó el mismo dispositivo SphygmoCor. La onda de pulso se obtuvo por tonometría de aplanamiento de forma secuencial sobre la arteria carótida común y la arteria femoral calculándose el tiempo de recorrido entre los 2 puntos a partir de la diferencia entre la onda R del registro electrocardiográfico simultáneo y el inicio de la onda de pulso en los respectivos sitios arteriales. De los valores de la $V_{p_{c-f}}$ medida se obtuvo la $V_{p_{c-f}}$ teórica que considera otras variables que influyen en la $V_{p_{c-f}}$ como edad, sexo, PA y frecuencia cardíaca. De la $V_{p_{c-f}}$ medida y de la $V_{p_{c-f}}$ teórica se obtuvo el índice de la $V_{p_{c-f}}$ ($iV_{p_{c-f}}$). La tonometría para la determinación de la hemodinámica central y de la $V_{p_{c-f}}$ fue realizada siempre por el mismo investigador. Se consideraron como valores de los parámetros arteriales y

de la velocidad de pulso el promedio de 2 registros con buen índice de calidad.

Estudio de las calcificaciones vasculares

Antes del inicio de terapia con vitD, en 64 enfermos se realizó una radiografía lateral de abdomen para la valoración de las calcificaciones de la aorta abdominal. La lectura y la puntuación del grado de calcificación (índice de Kauppila) fue hecha siempre por los mismos investigadores siguiendo la metodología descrita²⁶, investigadores que desconocían los datos de laboratorio y de la función vascular.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas o relativas y las cuantitativas como media \pm desviación estándar o como mediana (rango intercuartílico) según la distribución. En algunos casos las variables no normalmente distribuidas fueron convertidas en sus logaritmos. La comparación entre las variables cualitativas se hizo mediante el test de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher, y para la comparación de los cambios de estas variables con el tiempo se usó el estadístico de McNemar. Para la comparación de las modificaciones pre y postratamiento de las variables cuantitativas dentro de cada grupo se empleó la t de Student en el caso de distribución normal o el test de Wilcoxon para variables no normalmente distribuidas. Para el análisis comparativo entre los diferentes grupos de las variables continuas con distribución normal se usó el análisis de la varianza (ANOVA). En el caso de variables sin distribución normal, se usó el test de Kruskal-Wallis. Para el análisis del efecto de las diferentes terapias sobre el cambio (Δ) de la rigidez arterial y de la albuminuria se usó el análisis de la covarianza (ANCOVA), considerando el Δ de $V_{p_{c-f}}$ y de la albuminuria como variable dependiente, el grupo de tratamiento como factor fijo y la $V_{p_{c-f}}$ y la albuminuria basales, presencia de diabetes mellitus (DM) o de enfermedad cardiovascular (ECV) y los cambios de los parámetros de función arterial como covariables. Para evaluar posibles efectos independientes de los parámetros de función arterial sobre una reducción $\geq 30\%$ de la albuminuria, se usó la regresión logística por pasos. El análisis de relación entre las variables se hizo mediante el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman según la distribución de aquellas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS versión 25 para Windows (IBM North America, New York, United States).

Resultados

Tras la visita inicial se excluyó a 2 enfermos por estar con terapia con calcitriol en un caso y un compuesto de calcio-colecalciferol en otro caso. Se incluyó en el análisis final a 97 enfermos, de una edad de 68 (59-72) años. El 60% de los enfermos eran diabéticos. El tiempo de seguimiento fue 7 \pm 2 meses.

De los 97 enfermos 31 no recibieron aporte de vitD (grupo 1), 35 fueron tratados con colecalciferol (grupo 2) y 31 con paricalcitol (grupo 3). No hubo diferencias significativas en

Tabla 1 Características clínicas basales

Grupo variable	1 Sin aporte de vitD	2 Colecalciferol	3 Paricalcitol	Diferencia intergrupos
n.º	31	35	31	p
<i>Edad (años)</i>				
Mediana (RIQ)	68 (60-70)	69 (57-73)	70 (61-73)	ns
<i>Sexo (%)</i>				
Hombres	71	43	64	ns
Mujeres	29	57	36	ns
<i>IMC (kg/m²)</i>				
Mediana (RIQ)	29 (27-32)	28 (25-33)	31 (28-32)	ns
<i>Tabaquismo (%)</i>				
Activo	10	9	0	ns
Exfumador	42	17	29	ns
Nunca	48	74	71	ns
<i>DM2 (%)</i>				
55	63	61	ns	ns
<i>HTA (%)</i>				
97	100	100	ns	ns
<i>Nefropatía (%)</i>				
Nefang.	55	43	52	ns
Diabética	16	31	19	ns
GNC	16	8	23	ns
Otras	13	18	6	ns
<i>ECV asociada (%)</i>				
No ECV	74	66	52	ns
Card. HTA	6	11	19	ns
CI	10	11	16	ns
Ictus	6	9	22	ns
Arteriopatía	10	9	3	ns
<i>Tratamiento (%)</i>				
Bloqueo SRA	97	100	97	ns
BB	26	26	39	ns
CA	64	54	71	ns
Nitratos	6	3	3	ns
Estatinas	77	66	71	ns
Antiagregantes	52	57	61	ns
Ligadores de fósforo	10	14	16	ns

BB: betabloqueantes; CA: calcioantagonistas; Card. HTA: cardiopatía hipertensiva; CI: cardiopatía isquémica; vitD: vitamina D; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; GNC: glomerulonefritis crónica; nefang: nefroangiopatía; RIQ: rango intercuartílico; SRA: sistema renina-angiotensina.

las características clínicas basales entre los diferentes grupos (**tabla 1**).

En la **tabla 2** pueden observarse los parámetros basales de laboratorio y de función arterial. Dado que los valores de vitD y PTH sirvieron para categorizar los grupos, los valores de estas variables fueron significativamente diferentes entre ellos. El valor de albuminuria basal de todos los enfermos agrupados fue 198 (46-832) mg/g, sin observarse diferencias significativas entre los grupos.

No se observaron diferencias significativas en los parámetros basales de PA braquial ni central ni en la rigidez aórtica, rigidez que estaba elevada en todos los grupos. No hubo diferencias en el *iVp_{c-f}* entre los grupos.

Basalmente, en el conjunto de los enfermos se observó una correlación directa significativa de la *Vp_{c-f}* con la edad (0,407; *p* < 0,01), PASb (0,545; *p* < 0,01), PASc (*r*: 0,503; *p* < 0,01), PPb (0,435; *p* < 0,01), PPC (*r*: 0,389; *p* < 0,01), índice de Kauppila (0,598; *p* < 0,01) y albuminuria (*r*: 0,262; *p* < 0,05).

La dosis media de colecalciferol en el grupo 2 fue 1.256 ± 511 U/día y la de paricalcitol en el grupo 3 fue 0,69 ± 0,25 µg/día.

El 56% de las determinaciones de 25(OH)D de la fase basal y el 41% de la fase postratamiento se hicieron en los meses de menos luz solar. Tras terapia con colecalciferol, el 51% de los enfermos del grupo 2 normalizó los valores séricos de vitD que, sin embargo, descendieron en el grupo tratado con paricalcitol y en el grupo control (**tabla 3**).

En la **tabla 4** se observan los valores de los parámetros de laboratorio y de función arterial antes y al final del tratamiento. La calcemia y la fosforemia aumentaron significativamente en los grupos tratados con vitD nativa y activa. Los valores de PTH aumentaron en el grupo control, no se modificaron en el grupo 2 (colecalciferol) y disminuyeron significativamente en el grupo 3 (paricalcitol). La variación porcentual (incremento) de la calcemia y de la PTH (descenso) fueron mayores en el grupo del paricalcitol que en el grupo del colecalciferol. En los sujetos diabéticos los valores

Tabla 2 Parámetros basales de laboratorio y de función arterial

Grupo	1 Sin aporte de vitD n° 31	2 Colecalciferol 35	3 Paricalcitol 31	Diferencia intergrupos p
Parámetros de laboratorio				
<i>FG (ml/min/1,73 m²)</i>				
Mediana (RIQ)	36 (27-41)	31 (24-35)	26 (20-31)	1 vs. 2: 0,04
Calcio (mg/dl)	9,70 ± 0,4	9,62 ± 0,3	9,52 ± 0,4	1 vs. 3: 0,001
Fósforo (mg/dl)	3,42 ± 0,5	3,34 ± 0,5	3,37 ± 0,5	ns
<i>PTH (pg/ml)</i>				
Mediana (RIQ)	88 (72-126)	134 (102-175)	246 (166-294)	1 vs. 2: 0,04 1 vs. 3: 0,001
<i>25-(OH)D (ng/ml)</i>				2 vs. 3: 0,00
Mediana (RIQ)	26 (21-33)	18 (12-23)	27 (22-29)	1 vs. 2: 0,001 2 vs. 3: 0,001
Estatus de vitD (%)				
Deficiencia	16	66	16	
Insuficiencia	55	34	64	
Normalidad	29	0	20	
<i>PCRu (mg/dl)</i>				
Mediana (RIQ)	0,24 (0,09-0,50)	0,25 (0,13-0,44)	0,34 (0,13-0,46)	ns
<i>Alb/creat. (mg/g)</i>				
Mediana (RIQ)	182 (43-406)	180 (37-714)	359 (60-1206)	ns
Parámetros de función arterial				
<i>PASb (mmHg)</i>	140 ± 14	145 ± 19	149 ± 18	ns
<i>PPb (mmHg)</i>	65 ± 15	70 ± 18	68 ± 16	ns
<i>PASc (mmHg)</i>	130 ± 13	134 ± 17	138 ± 19	ns
<i>PPc (mmHg)</i>	54 ± 14	57 ± 17	6 ± 17	ns
<i>Vp_{c-f} (m/s)</i>				
Mediana (RIQ)	10,9(8,9-12,6)	10,2(9,1-11,1)	11,5(9,7-12,1)	ns
<i>Índice Kauppila mediana (RIQ)</i>	7(0,5-11)	5,5(0-10,2)	5(2-11)	ns

Alb/creat.: cociente albúmina /creatinina en orina; FG: filtrado glomerular; ns: no significativo; PCRu: proteína C reactiva ultrasensible; PAS: presión arterial sistólica; PASc: presión arterial sistólica central; PP: presión de pulso; PPc: presión de pulso central; PTH: parathormona; RIQ: rango intercuartílico; Vp_{c-f}: velocidad de pulso carótida -femoral; 25(OH)D: 25 hidroxicolecalciferol.

Tabla 3 Estatus de vitamina D antes y después del tratamiento en los diferentes grupos

Grupo	Deficiencia (< 20 ng/ml)		Insuficiencia (20-29,99 ng/ml)		Normalidad (30-100 ng/ml)	
	Basal	Final	Basal	Final	Basal	Final
Sin aporte de vitD (%)	16	41	55	41	29	18
Colecalciferol (%)	66	9	34	40	0	51
Paricalcitol (%)	16	48	65	48	19	4

vitD.: vitamina D.

de hemoglobina glucosilada no se modificaron significativamente en ninguno de los grupos.

El FGe disminuyó significativamente en todos los grupos excepto en el grupo 3, en el que la modificación no fue significativa. Se evidenció un descenso significativo de la albuminuria en los grupos tratados con cualquiera de las formas de vitD frente a los que no recibieron vitD ($p = 0,001$). Esta reducción se mantenía significativa cuando se introducían en el modelo como covariables la presencia de DM o ECV, los valores basales de albuminuria, FGe y de VP_{c-f} o los cambios del peso, de Vp_{c-f} y de los otros parámetros de función arterial.

Se observó una disminución significativa de la PPb y la PPc en los grupos tratados con alguna forma de vitD (grupos 2 y 3). La Vp_{c-f} y el iVp_{c-f} no se modificaron significativamente en ninguno de los grupos, aunque en el grupo 3 se observó un descenso cuantitativamente mayor que en los otros grupos ([tabla 4](#)).

Existió una correlación directa significativa entre la variación (Δ) de la Vp_{c-f} y la variación de la PASb ($r: 0,494$, $p = 0,001$), PPb ($r: 0,381$, $p = 0,01$), PASc ($r: 0,399$, $p = 0,01$) y PPc ($r: 0,288$, $p = 0,02$). Ninguna de las modificaciones de los parámetros de función vascular se correlacionó con los cambios de la albuminuria.

Tabla 4 Parámetros de laboratorio y de función arterial antes (basal) y después (post) del tratamiento y su variación porcentual (Δ)

Parámetro	Sin vitD (grupo 1)			Colecalciferol (grupo 2)			Paricalcitol (grupo 3)		
	Basal	p	Post	Basal	p	Post	Basal	p	Post
<i>Parámetros de laboratorio</i>									
Calcio (mg/dl)	9,7 ± 0,4	ns	9,8 ± 0,3	9,6 ± 0,3	0,02	9,8 ± 0,4	9,5 ± 0,4	0,01	9,8 ± 0,5
Fósforo(mg/dl)	3,4 ± 0,5	ns	3,4 ± 0,4	3,5 ± 0,5	0,04	3,7 ± 0,8	3,4 ± 0,7	0,03	3,6 ± 0,7
vitD (ng/ml)	24(20-32)	0,07	21 (17-28)	18 (12-23)	0,001	30 (25-34)	27 (22-29)	0,001	20 (17-25)
PTH (pg/ml)	88(69-123)	0,001	118 (84-148)	134 (100-180)	ns	130 (87-215)	246 (166-294)	0,001	128 (90-192)
FA (U/l)	88 ± 31	ns	84 ± 38	96 ± 29	ns	95 ± 29	84 ± 20	0,009	75 ± 26
FGe	35 ± 11	0,01	31 ± 9	30 ± 8	0,04	27 ± 8	26 ± 7	ns	25 ± 7
(ml/min/1,73 m ²)									
HbA1c (%) (solo diabéticos)	7,5 ± 0,5	ns	7,4 ± 0,5	7,5 ± 0,4	ns	7,4 ± 0,4	0,5 ± 0,4	ns	7,3 ± 0,5
Alb/creat (mg/g)	182(43-406)	ns	135(47-893)	233 (48-736)	0,006	207 (35-674)	359 (60-1206)	0,006	230 (38-1.150)
<i>Parámetros de función arterial</i>									
PASb (mmHg)	140 ± 14	ns	139 ± 13	145 ± 19	ns	141 ± 20	149±18	0,02	141±16
PPb (mmHg)	66 ± 16	ns	66 ± 16	70 ± 18	0,02	65 ± 18	68±16	0,03	63±14
PASc (mmHg)	132 ± 12	ns	127 ± 13	134 ± 17	ns	129 ± 21	136±18	0,04	129±16
PPc (mmHg)	55 ± 15	ns	54 ± 13	57 ± 17	0,02	52 ± 18	55±17	0,06	50±15
Vp _{c-f} (m/s)	10,8 ± 3	ns	10,6 ± 3	10,7 ± 3	ns	10,5 ± 3	11,2±2	0,06	10,7±1,6
iVp _{c-f} (%)	4 ± 23	ns	4 ± 22	3 ± 22	ns	2 ± 23	4,2±15	0,051	0,65±13
Δ de parámetros de laboratorio y de función arterial								Diferencia intergrupos p	
Δ Calcio ($\bar{x} \pm DE$)	1,5±4		1,7 ± 4		3,6±5			1 vs. 2,3: 0,04	
Δ PTH, mediana (RIQ)	35(13-48)		-7 (-29-20)		-43 (-54-(-32))			2 vs. 3: 0,04	
Δ Alb/creat, mediana (RIQ)	16(-46-71)		-17 (-33-3)		-21 (-40-7)			1 vs. 2,3: 0,001	
Δ Vp _{c-f} ($\bar{x} \pm DE$)	1±13		-1 ± 15		-2 ± 15			1 vs. 2,3: 0,01	
							ns		

Alb/creat.: albúmina/creatinina; FA: fosfatasa alcalina; FGe: filtrado glomerular estimado; HbA1c: hemoglobina glucosilada; iVp_{c-f}: índice de velocidad de pulso carótida-femoral; PASb: presión arterial sistólica braquial; PASc: presión arterial sistólica central; PPb: presión de pulso braquial; PPc: presión de pulso central; PTH: parathormona; RIQ: rango intercuartílico; vitD: vitamina D; Vp_{c-f}: velocidad de pulso carótida femoral; $\bar{x} \pm DE$: media ± desviación estándar.

Un descenso de la albuminuria $\geq 30\%$ se observó en el 13% de los que no recibieron terapia con vitD y en el 24 y el 45% de los que recibieron colecalciferol o paricalcitol, respectivamente ($p = 0,04$). En la regresión logística ni la albuminuria basal ni las modificaciones del FGe, PCRu ni de los parámetros arteriales fueron variables explicativas del descenso $\geq 30\%$ de la albuminuria.

Discusión

En este trabajo analizamos el efecto que tiene la administración de diferentes formas de vitD en pacientes con ERC estadios 3-4, tratados con bloqueadores del SRA y con albuminuria residual, sobre la rigidez aórtica y la hemodinámica arterial central, y la posible implicación de estas en las modificaciones de la albuminuria. El estudio demuestra que el aporte, durante un periodo de 7 meses, de vitD nutricional o del análogo de vitD activador del RVD, paricalcitol, induce un descenso significativo de la PAS y la presión de pulso braquiales y centrales, una reducción no significativa de la rigidez aórtica y una disminución significativa de la

albuminuria en la que no participan de forma sustancial las modificaciones de los parámetros de la función arterial.

El diseño de nuestra investigación de comparación del efecto de estas 2 formas de vitD y un grupo control se fundamenta en varios hechos. En primer lugar, en la ERC es muy frecuente el aumento de la rigidez arterial aórtica que puede asociarse a cambios de la función renal debido a que una aorta rígida no ejerce el efecto amortiguador normal y permite la trasmisión de la PA central al glomérulo favoreciendo el barotraumatismo glomerular y, consecuentemente, la albuminuria^{22,27}. Por otra parte, es importante tener suficiente cantidad de 25(OH)D sérica, ya que hay una amplia distribución tisular del RVD juntamente con 1 α -OHasa y se estima que el 85% de la 25(OH)D sérica es usada por los tejidos para su activación a calcitriol, cuya producción local es dependientes del sustrato²⁸ e independiente de la acción de la PTH, FGF-23 y del propio calcitriol, como ocurre con la 1 α -OHasa renal. Muchos de los efectos no clásicos de la vitD, entre ellos sus acciones sobre la función arterial y renal, y sus efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios, se atribuyen a este sistema autocrino/paracrino. El paricalcitol también tienen efectos

pleiotrópicos más allá de la reducción de la PTH⁸. Parecía plausible, por tanto, que la administración de colecalciferol o de paricalcitol a pacientes con ERC mejore la función arterial y, consecuentemente, reduzca la albuminuria.

Como en otros estudios³, comprobamos una elevada prevalencia de deficiencia/insuficiencia de vitD en pacientes con ERC, que en nuestro trabajo fue del 82%. A este déficit contribuyen las frecuentes restricciones dietéticas en estos pacientes que afectan a la ingesta de vitD nutricional, la pérdida progresiva de megalina que media la captación tubular del calcidiol filtrado unido a la vitDBP, pérdida que es mayor en presencia de proteinuria^{29,30}, y a los valores elevados de FGF23 en la ERC, que inducen la actividad de 24-hidroxilasa, promoviendo el catabolismo de calcitriol y calcidiol⁵.

Efecto sobre la hemodinámica central y rigidez arterial

Con la terapia de todas las formas de vitD observamos como único efecto hemodinámico una disminución significativa de la PPb y PPC. La PASb y PASc disminuyeron en todos los grupos tratados con vitD, pero la reducción solo alcanzó significación estadística en el grupo tratado con paricalcitol. Aunque se evidenció una correlación significativa directa entre los cambios de PA y los de la rigidez aórtica, la disminución de la PAS y de la PP no parecen estar mediados únicamente por cambios de la Vp_{c-f} ya que esta última disminuyó de forma no significativa. Es posible que la vitD reduzca la PAS por su efecto inhibitorio de la síntesis de renina³¹ ejerciendo sinergia con los bloqueadores del SRA que recibían nuestros pacientes y por su acción beneficiosa sobre la función endotelial³².

Son muy pocos los estudios del efecto de la vitD sobre la hemodinámica central en la ERC. En 2 estudios con un número muy reducido de sujetos con ERC y déficit de vitD, la administración de colecalciferol y paricalcitol no se asoció a una reducción de la PAS ni PP centrales^{11,19}. Es posible que la diferencia en el número de enfermos, un tiempo de seguimiento más corto y la exclusión de sujetos con DM expliquen las diferencias con nuestros resultados.

En nuestro trabajo la administración de cualquiera de las formas de vitD se asoció a una disminución no significativa de la Vp_{c-f}. La correlación entre el descenso observado de la PAS y la PP, y el de la Vp_{c-f}, confirma la interdependencia de estas variables. La observación de que en el grupo del paricalcitol el descenso de la Vp_{c-f} y del iVp_{c-f} fue cuantitativamente mayor que en los otros grupos, y cercano a la significación estadística, suscita un efecto adicional del paricalcitol en la rigidez aórtica independiente de los cambios de la PA. El paricalcitol puede tener efectos protectores vasculares añadidos mediados por una disminución del depósito vascular de calcio y fósforo (factor relevante de la rigidez aórtica), de factores que promueven la transformación osteoblástica de las células musculares lisas vasculares^{33,34} y de la PTH, e inducción de klotho, que tiene efectos protectores sobre el vaso³⁵, entre otros. El mayor incremento del calcio que observamos en el grupo que recibió paricalcitol podría atenuar sus posibles beneficios sobre la rigidez vascular.

En nuestro conocimiento, solo un estudio con colecalciferol en sujetos relativamente jóvenes con ERC y una rigidez

aórtica basal normal (Vp_{c-f} basal: 8 m/s) y otro con paricalcitol que incluyó a sujetos de 74 años con ERC y elevada Vp_{c-f} basal (11,8 m/s), evidenciaron un descenso significativo de la Vp_{c-f}^{12,14}. Es posible que las diferencias clínicas de los enfermos incluidos, la mayor dosis de colecalciferol y una más prolongada duración del tratamiento con paricalcitol en estos estudios contribuya a las diferencias con el presente trabajo. Otros estudios no evidenciaron beneficio de colecalciferol y paricalcitol sobre la rigidez aórtica en sujetos con ERC y en ninguno de ellos se comparan las 2 formas de vitD^{11,36}. En cualquier caso, es razonable pensar, que, dada la magnitud de la calcificación aórtica encontrada en nuestro estudio, sea difícil, al menos en medio plazo, la reversión del aumento de la rigidez aórtica pese a los efectos propuestos como mediadores de los beneficios vasculares de cualquier forma de vitD (descenso de la PTH, acción antiinflamatoria, efecto directo sobre la fibra muscular lisa vascular, mejoría de la función endotelial, activación de la proteína de matriz Gla que inhibe la calcificación vascular, disminución de la expresión de factores osteogénicos en la fibra muscular lisa vascular, entre otros).

Efecto sobre la albuminuria

Comparado con el grupo no tratado, se observó una reducción significativa de la albuminuria que fue de similar magnitud en los grupos que recibieron alguna de las formas de vitD. En una revisión sistemática de estudios aleatorizados³⁷ los análogos de vitD en sujetos con ERC inducían un descenso de la proteinuria residual de un 16%. En nuestro estudio el descenso de la albuminuria en el grupo tratado con colecalciferol y paricalcitol fue del 17 y el 21%, respectivamente, frente a un aumento del 19% del grupo control. Pese a que la albuminuria basal solo estaba moderadamente elevada en nuestros enfermos (tratados con bloqueo del SRA), la reducción observada con la terapia con vitD puede ser clínicamente relevante. Observamos una reducción $\geq 30\%$ de la albuminuria en un porcentaje considerable de sujetos tratados con alguna de las formas de vitD. Un descenso de la albuminuria de esta magnitud se asocia, en sujetos con ERC diabética y no diabética, a una reducción de eventos cardiovasculares y de la progresión de la ERC³⁸.

Varios trabajos que han analizado el efecto de diferentes formas de vitD sobre la proteinuria/albuminuria en sujetos con ERC no tratados con diálisis¹⁵⁻²⁰ han observado resultados diversos, con disminución significativa de la albuminuria en algunos y ausencia de efecto en otros. Es posible que factores como la enfermedad renal subyacente y las comorbilidades coexistentes, la terapia adicional con bloqueo del SRA, el tiempo de seguimiento, los valores basales de 25(OH)D, la dosis usada de las diversas formas de vitD y las diferencias en la ingesta de sodio, entre otros, contribuyan a esta variedad de respuesta, si bien en ninguno se comparan los efectos de la administración de vitD nutricional y paricalcitol.

Comparados con otros estudios, la dosis que empleamos de colecalciferol puede considerarse moderada-baja, con un 51% de sujetos con valores normales de 25(OH)D al final del estudio. También fue baja-moderada la dosis de paricalcitol. Pese a ello y, pese a que la práctica totalidad de

nuestros enfermos recibía terapia con bloqueante del SRA, observamos una disminución significativa de la albuminuria.

El mecanismo por el que las diferentes formas de vitD inducen descenso de la albuminuria no está claro. Se han aducido efectos antiinflamatorios, antifibrogénicos, modulación del óxido nítrico y del SRA, prevención de la pérdida de proteínas del diafragma interpodocitario y de los podocitos, modificación de la hemodinámica renal y sinergia con los bloqueantes del SRA con disminución de la hiperfiltración, entre otros^{15,17,19,39}.

En nuestro trabajo los valores de PCRu no se modificaron con la terapia con alguna de las formas de vitD y no existió ninguna relación entre los cambios de PCRu y de la albuminuria. Un descenso del FGe podría disminuir la carga filtrada de albúmina y la albuminuria. Sin embargo, esto es poco probable ya que, por una parte, no existió ninguna correlación entre los cambios de FGe y de albuminuria y, por otra parte, el FGe disminuyó en el grupo control sin observarse cambios significativos en la albuminuria y no se modificó en el grupo del paricalcitol en el que la albuminuria se redujo. La ausencia de descenso significativo del FGe en nuestro trabajo en el grupo de paricalcitol sugiere un posible papel protector sobre el FG del paricalcitol, efecto que no tendría el colecalciferol. Datos experimentales demuestran que el paricalcitol tiene efectos antifibróticos renales mediados por su acción inhibitoria sobre el SRA, la inflamación y sobre la transición epitelio-mesenquimal⁴⁰. Un efecto adicional nefroprotector del paricalcitol frente al colecalciferol es indicado también por el mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción de la albuminuria $\geq 30\%$ que fue cuantitativamente mayor y cerca de la significación estadística ($p = 0,054$) en el grupo tratado con paricalcitol.

Pese a los estudios clínicos y experimentales realizados para establecer las bases moleculares metabólicas y los mediadores del efecto antialbuminúrico de la vitD no se ha podido establecer un mecanismo claro y en ningún estudio previo se investigó la posible implicación de los cambios de la hemodinámica central y de la rigidez arterial inducidos por la vitD en su efecto antialbuminúrico.

En nuestro estudio observamos, en situación basal, una correlación significativa directa de la albuminuria y diversos parámetros de función arterial como PASb, PASc y rigidez arterial, lo que reflejaría la asociación entre hemodinámica sistémica y glomerular. Un aumento de la PASc en una aorta rígida permitiría, sobre todo en presencia de una autorregulación renal deficitaria como ocurre en las nefropatías, la trasmisión de dicha presión al glomérulo favoreciendo la proteinuria. Sin embargo, si bien observamos una disminución de la PPb y la PPc en los grupos tratados con vitD nativa y activa, no existió ninguna asociación entre las modificaciones de estos parámetros de pulsatilidad arterial y el descenso de la albuminuria. Ni en el análisis ANCOVA ni en la regresión logística, los cambios de la hemodinámica central y de la rigidez aórtica participaron de forma consistente en las modificaciones observadas de la albuminuria. De todas formas, pese a la ausencia de asociación estadística, no se puede descartar que la reducción de la PAS y de la PP, y los cambios de la Vp_{c-f} contribuyan a la reducción de la albuminuria. La observación de que el grupo de paricalcitol, comparado con colecalciferol, evidencie un descenso de la Vp_{c-f} cuantitativamente mayor y un más elevado porcentaje de sujetos con una reducción de la albuminuria

$\geq 30\%$ (cercano a la significación estadística, $p = 0,054$) suscita alguna posible participación de los cambios de función arterial en los de la albuminuria.

Efectos sobre el metabolismo fosfo-cálcico

La administración de vitD en la ERC tiene como principal objetivo el control del hiperparatiroidismo secundario (HPT). Todas las formas de vitD indujeron un aumento de la calcemia en comparación con el grupo control, incremento que fue mayor en el grupo tratado con paricalcitol. Mientras que la PTH aumentó un 35% en el grupo control, descendió en los tratados con vitD, descenso que, sin embargo, no alcanzó significación estadística en los tratados con colecalciferol. Los estudios del efecto del colecalciferol sobre los valores de PTH en sujetos con ERC han dado resultados inconsistentes, disminución en unos casos¹⁷, sin modificaciones significativas en otros⁴¹. Diferencias en la dosis y en la duración del suplemento de vitD pueden explicar estos distintos resultados. Se requieren dosis adecuadas de colecalciferol para conseguir valores de 25(OH)D para mantener cantidades apropiadas de calcitriol y prevenir el HPT. En nuestro estudio, aunque la dosis de colecalciferol usada fue insuficiente para conseguir valores eficaces de vitD para una reducción significativa de la PTH tras los 7 meses, se observó un descenso significativo de la PTH en comparación con el grupo control ($-7,5\%$ vs. 35%, $p = 0,001$).

Además de un descenso significativo de la PTH en el grupo que recibió paricalcitol, en nuestro estudio observamos un descenso significativo de los valores de 25(OH)D en el grupo tratado con paricalcitol. Otros estudios han demostrado un efecto variable de paricalcitol sobre los valores de 25(OH)D^{16,35,42}. El descenso observado en nuestro trabajo puede ser debido al aumento de FGF23 que se ha observado tras terapia con paricalcitol^{21,42}. El FGF23 además de inhibir la actividad 1- α OHasa aumenta la expresión de 24-OHasa que promueve el catabolismo de 1,25(OH)₂D y de 25(OH)D⁵.

Limitaciones y fortalezas del estudio

Nuestro estudio tiene limitaciones. Aunque es un estudio prospectivo, la asignación al grupo no es aleatoria y se basa en criterios bioquímicos de valores de vitD y PTH. No sería ético hacer una aleatorización aleatoria y asignar, por ejemplo, terapia con vitD a un sujeto con valores normales de vitD sin HPT. Debido a los criterios de categorización hay diferencia en los valores basales de vitD y PTH entre los grupos. Sin embargo, con el ajuste realizado a los valores basales de estos parámetros se neutraliza su posible efecto en los resultados obtenidos en los cambios de la función arterial y en la albuminuria. El tiempo de seguimiento de 7 meses, aunque superior al de otros estudios, no es muy prolongado, y la dosis de vitD nutricional fue insuficiente para normalizar los valores séricos de 25(OH)D en todos los sujetos. Por otra parte, aunque en todos nuestros enfermos se prescribió una dieta hiposódica no se hizo un control estricto de la ingesta de sodio. La restricción de sodio potencia el efecto antiproteínurico no solo de los bloqueantes del SRA, sino también de los activadores del RVD.

Nuestro trabajo tiene también fortalezas. Es un estudio prospectivo en el que se comparan 2 grupos de terapia

con diversas formas de vitD (colecalciferol y paricalcitol), y un grupo control, en enfermos con ERC estadios 3-4 y características clínicas similares. Se estudia la hemodinámica central y la rigidez aórtica utilizando una metodología rigurosa, considerada como estándar, y se analiza, por primera vez, el impacto de las modificaciones de aquellas sobre los cambios de la albuminuria.

Conclusiones

De nuestro estudio se concluye que en pacientes con ERC en estadios 3-4, tratados con bloqueo del SRA y con albuminuria residual, la administración de dosis moderada de vitD nutricional y de paricalcitol disminuye la PAS y PP braquiales y centrales, y reduce la albuminuria. En este efecto antialbuminúrico no participan, al menos de forma sustancial, los cambios de la hemodinámica central ni de la rigidez aórtica.

Dado que la terapia con el análogo activo de vitD (paricalcitol) se asocia a un mayor incremento del calcio/fósforo y mayor reducción de la PTH, sin beneficios claros adicionales sobre función arterial y sobre la albuminuria en comparación con el colecalciferol, se refuerza la sugerencia de las guías KDIGO de que en pacientes con ERC estadios 3-4 la deficiencia/insuficiencia de vitD debe ser corregida usando vitD nutricional con las mismas estrategias recomendadas para la población general, y reservar los activadores del RVD para casos de HPT severo y progresivo⁴³.

Consideraciones éticas

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la realización del estudio que cumplió todos los criterios éticos de la institución donde se realizó.

Financiación

No ha existido ningún tipo de financiación por institución alguna.

Conflictos de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289:F8-28, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>.
- Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health and disease. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007;103:316-21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.078>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.02.029>.
- Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1555-60, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01150308>.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. J Bone Miner Res. 2004;19:429-35, <http://dx.doi.org/10.1359/JBMR.0301264>.
- Liu WC, Wu CC, Hung YM, Liao MT, Shyu JF, Lin YF, et al. Pleiotropic effects of vitamin D in chronic kidney disease. Clin Chim Acta. 2016;453:1-12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.029201511>.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiol Rev. 2016;96:365-408, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>.
- Egido J, Martínez-Castelao A, Bover J, Praga M, Torregrosa JV, Fernández-Giráldez E, et al. The pleiotropic effects of paricalcitol: Beyond bone-mineral metabolism. Nefrologia. 2016;36:10-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.11.003>.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch Intern Med. 2008;168:1340-9, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.168.12.1340>.
- Fernández-Juárez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:1870-6, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.00910113>.
- Chitalia N, Ismail T, Tooth L, Boa F, Hampson G, Goldsmith D, et al. Impact of vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. PLoS One. 2014;9:e91363, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0091363>.
- Kumar V, Yadav AK, Lal A, Kumar V, Singhal M, Billot L, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation on vascular function in CKD. J Am Soc Nephrol. 2017;28:3100-8, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2017010003>.
- Levin A, Tang M, Perry T, Zalunardo N, Beaulieu M, Dubland JA, et al. Randomized controlled trial for the effect of vitamin D supplementation on vascular stiffness in CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:1447-60, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10791016>.
- Giakoumis M, Tsiofis C, Dimitriadis K, Sonikian M, Kasiakogias A, Andrikou E, et al. Effects of oral paricalcitol therapy on arterial stiffness and osteopontin in hypertensive patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. Hellenic J Cardiol. 2019;60:108-13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.hjc.2017.12.010>.
- Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: A randomized double-blind pilot trial. Hypertension. 2008;52:249-55, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.113159>.
- 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61032-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61032-X).
- Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, Darch SJ, Pusey CD, Hill PD, et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-β1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. Kidney Int. 2011;80:851-60, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.224>.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft360>.
19. Larsen T, Mose FH, Bech JN, Pedersen EB. Effect of paricalcitol on renin and albuminuria in non-diabetic stage III-IV chronic kidney disease: A randomized placebo-controlled trial. *BMC Nephrol.* 2013;14:163, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-163>.
20. Keyzer CA, van Breda GF, Vervloet MG, de Jong MA, Laverman GD, Hemmeler MH, et al. Effects of vitamin D receptor activation and dietary sodium restriction on residual albuminuria in CKD: The ViRTUE-CKD Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1296–305, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2016040407>.
21. Townsend RR. Arterial stiffness in CKD: A review. *Am J Kidney Dis.* 2019;73:240–7, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.04.005>.
22. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: The Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1942–52, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2006111217>.
23. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:S1–201.
24. 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;96:1911–30, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
25. Hidalgo-Santiago JC, Oneto-Otero J, Michán-Doña A, Gómez-Fernández P. Role of increased central arterial stiffness in macro and microvascular damage in patients with coronary artery disease. *Clin Investig Arterioscler.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2021.02.001>. S0214-9168(21)00021-8.
26. Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW. New indice to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: A 2-year follow-up study. *Atherosclerosis.* 1997;132:245–50, [http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)00106-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00106-8).
27. Weir MR, Townsend RR, Fink JC, Teal V, Anderson C, Appel L, et al. Hemodynamic correlates of proteinuria in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:2403–10, <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01670211>.
28. Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int.* 2011;79:702–7, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.387>.
29. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K, Inokami T, Hara S, Yamada A, et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int.* 2003;64:414–20, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00114.x>.
30. Nielsen R, Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin in proximal tubule protein reabsorption: From experimental models to human disease. *Kidney Int.* 2016;89:58–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.007>.
31. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-dihydro-xyvitamin 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, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M705495200>.
32. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients.* 2020;12:575, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12020575>.
33. Bover J, Dasilva I, Furlano M, Lloret MJ, Diaz-Encarnacion MM, Ballarin J, et al. Clinical uses of 1,25-dihydroxy-19-nor-vitamin D(2) (paricalcitol). *Curr Vasc Pharmacol.* 2014;12:313–23, <http://dx.doi.org/10.2174/1570161113119990028>.
34. Martínez-Moreno JM, Muñoz-Castañeda JR, Herencia C, Oca AM, Estepa JC, Canalejo R, et al. In vascular smooth muscle cells paricalcitol prevents phosphate-induced Wnt/β-catenin activation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303:F1136–44, <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00684.2011>.
35. Salanova Villanueva L, Gil Giraldo Y, Santos Sánchez-Rey B, Aguilera Peralta A. Paricalcitol regulatory effect on inflammatory, fibrotic and anticalcifying parameters in renal patients Far beyond mineral bone disease regulation. *Nefrologia.* 2020;40:171–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2019.08.001>.
36. Lundwall K, Jörneskog G, Jacobson SH, Spaak J. Paricalcitol, microvascular and endothelial function in non-diabetic chronic kidney disease: A randomized trial. *Am J Nephrol.* 2015;42:265–73, <http://dx.doi.org/10.1159/000441364>.
37. De Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: A systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:1863–71, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2013030203>.
38. Persson F, Bain SC, Mosenzon O, Heerspink HJL, Mann JFE, Pratley R, et al. Changes in albuminuria predict cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A post hoc analysis of the LEADER trial. *Diabetes Care.* 2021;44:1020–6, <http://dx.doi.org/10.2337/dc20-1622>.
39. Li YC. Podocytes as target of vitamin D. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7:35–40, <http://dx.doi.org/10.2174/157339911794273964>.
40. Martínez-Arias L, Panizo S, Alonso-Montes C, Martín-Vírgala J, Martín-Carro B, Fernández-Villabrille S, et al. Effects of calcitriol and paricalcitol on renal fibrosis in CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36:793–803, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfaa373>.
41. Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, Petkovich M, Bisshop CW. Rationale for raising current clinical practice guideline target for serum 25-hydroxyvitamin D in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2019;49:284–93, <http://dx.doi.org/10.1159/000499187>.
42. De Boer IH, Sachs M, Hoofnagle AN, Utzschneider KM, Kahn SE, Kestenbaum B, et al. Paricalcitol does not improve glucose metabolism in patients with stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013;83:323–30, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2012.311>.
43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59. DOI 10.1016/j.kisu.2017.04.001.