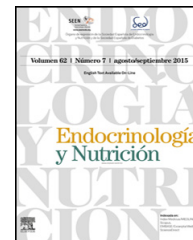




Endocrinología y Nutrición

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Prevalencia del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4 atendidos en medicina interna



Juan Carlos Bureo^a, Jose Carlos Arévalo^b, Joaquín Antón^c, Gaspar Adrados^a, Jose Luis Jiménez Morales^d y Nicolás Roberto Robles^{a,*}, en representación de los participantes en el estudio MIPTH

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España

^b Sección de Medicina Interna, Hospital de Zafra, Badajoz, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Tierra de Barros, Almendralejo, Badajoz, España

Recibido el 25 de enero de 2015; aceptado el 10 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 29 de junio de 2015

PALABRAS CLAVE

Hiperparatiroidismo;
Insuficiencia renal
crónica;
Anciano

Resumen

Objetivos: A pesar de la elevada prevalencia de insuficiencia renal en la población anciana existen escasos datos sobre frecuencia del hiperparatiroidismo secundario en la población española afecta de este trastorno. Nos propusimos estudiar este aspecto a partir de las personas atendidas por los servicios de medicina interna de nuestra área.

Diseño y métodos: Estudio transversal observacional realizado en servicios de medicina interna. Se incluyeron 415 pacientes con insuficiencia renal crónica estadios 3 y 4. Se recogieron antecedentes y factores de riesgo según un protocolo estandarizado. En todos los casos se determinaron niveles séricos de creatinina, fósforo, calcio, parathormona (PTH) intacta y 25-hidroxi-colecalciferol (25-OH-vitD).

Resultados: De los pacientes en estadio 3 el 62,9% presentaban una PTH ≥ 70 pg/ml, y en el 32,7% los valores eran ≥ 110 pg/ml. En los enfermos en estadio 4 la mediana de la concentración de PTH era 120 pg/ml ($p < 0,001$). De ellos, el 77,9% tenía una PTH ≥ 70 pg/ml ($p < 0,001$) y el 54,1% una PTH ≥ 110 pg/ml ($p = 0,015$). Los valores de 25-OH-vitD eran adecuados en el 7,2% de los pacientes en estadio 3 y en el 4,1% de los de estadio 4. Solamente el 7,2% de los pacientes en estadio 3 tenían hiperfosfatemia, frente al 25,4% en estadio 4 ($p < 0,001$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: nrrobles@yahoo.es (N.R. Robles).

Conclusiones: El hiperparatiroidismo es una complicación frecuente de la insuficiencia renal crónica en los estadios 3 y 4, sin que aparezca alteración detectable en los niveles de calcemia o fosfatemia, por lo que es aconsejable determinar PTH en todos los pacientes con filtrado glomerular disminuido.

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hyperparathyroidism;
Chronic kidney
disease;
Elderly

Prevalence of secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease seen in internal medicine

Abstract

Objective: Despite the high prevalence of chronic kidney disease in the elderly population, few data are available on the frequency of secondary hyperparathyroidism in the Spanish population affected by this problem. We undertook a study on this issue in patients attending the internal medicine departments in our area.

Design and methods: An observational, cross-sectional survey performed at internal medicine departments on 415 patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. Clinical history and risk factors were collected using a standardized protocol. Serum creatinine, phosphate, calcium, intact parathormone (PTH) and 25-hydroxy-cholecalciferol (25-OH-vitD) levels were measured in all patients.

Results: Among stage 3 patients, 62.9% had PTH levels ≥ 70 pg/mL and 32.7% levels ≥ 110 pg/mL. Median PTH level in stage 4 patients was 120 pg/mL ($p < 0.001$), and 77.9% of these patients had PTH ≥ 70 pg/mL ($p < 0.001$) and 54.1% ≥ 110 pg/mL ($p = 0.015$). Adequate 25-hydroxy-cholecalciferol levels were found in only 7.2% of stage 3 patients and 4.1% of stage 4 patients. Only 7.2% of stage 3 patients had hyperphosphatemia, as compared to 25.4% of stage 4 patients ($p < 0.001$).

Conclusions: Hyperparathyroidism is a common complication of stage 3 and 4 chronic kidney disease which is not associated to detectable changes in serum calcium and phosphate levels. It is therefore advisable to measure PTH levels in all patients with decreased glomerular filtration rate.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un síndrome clínico derivado del progresivo y generalizado deterioro irreversible de la función renal secundaria a la destrucción de la masa nefronal. La prevalencia de la IRC varía según los países y los estudios existentes. Habitualmente se utiliza como criterio de IRC un filtrado glomerular estimado (FGe) menor de 60 ml/min según las recomendaciones de la The National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NFK-KDOQI) en las que se estratifica la IRC en 5 estadios según las cifras de FGe a partir de distintas fórmulas, siendo la más común la versión abreviada de la MDRD-4¹⁻³. La prevalencia de IRC utilizando estos criterios es relativamente elevada, particularmente en población anciana. El estudio EPIRCE, realizado en todo el territorio nacional, señalaba una prevalencia cercana al 6% en población general⁴, mientras que el estudio HERMEX, realizado en Extremadura, mostraba una prevalencia del 4%⁵. Por encima de los 65 años de edad la prevalencia de enfermedad renal alcanzaba superaba el 21% en el estudio EPIRCE y se triplicaba en el estudio HERMEX.

La disminución de la función renal produce alteraciones metabólicas que dan lugar a la aparición de niveles

elevados de paratohormona (PTH). Una disminución de la masa renal funcionante da lugar a una deficiencia de calcitriol, lo cual «desinhibe» la producción de PTH mRNA. Además de la hipocalcemia y de la disminución del calcitriol, la retención de fósforo, consecuencia de la disminución del filtrado glomerular, es otro factor que, a través de distintos mecanismos, favorece el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario⁶. El aumento de PTH circulante se empieza a detectar en estadios tempranos de la insuficiencia renal y el deterioro de la función renal se acompaña de un incremento progresivo de los niveles de PTH⁷.

A pesar de la elevada prevalencia de IRC en la población anciana existen muy escasos datos sobre la frecuencia con la que aparece hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal en la población española afecta de este trastorno. Hemos intentado estudiar este punto a partir de las personas con IRC que atendidas por los servicios de medicina interna de nuestra área.

Diseño y métodos

Estudio transversal observacional realizado en servicios de medicina interna de 14 hospitales de Extremadura y Andalucía. Se recogió información de pacientes vistos de

forma consecutiva en consultas u hospitalización de medicina interna. Se ha incluido en el estudio un total de 415 pacientes con IRC, estadios 3 y 4 según los criterios de la K/DOQI³. De ellos, 293 estaban en estadio 3 (70,6%; FGe medio $43,3 \pm 8,7$ ml/min) y 122 en estadio 4 (29,4%; FGe $24,7 \pm 6,2$ ml/min). El 47,7% de los pacientes eran varones y la edad media de la muestra era $78,5 \pm 8,8$ años con una mediana de índice de comorbilidad de Charlson = 2 (media 2,7). El 61% de los pacientes reclutados estaban hospitalizados (mediana de índice de Charlson = 3, media 3,14). El 10,6% de los pacientes (hombres 7,8%, mujeres 13,5%) recibían tratamiento con suplementos de calcio, el 11,2% recibían vitamina D (98,8% calciferol) y el 4,8% estaban tratados con bifosfonatos. Había un 7,5% de pacientes en tratamiento con corticoides.

Se recogieron antecedentes y factores de riesgo según un protocolo estandarizado para todos los participantes, así como los tratamientos que estaban realizando. En todos los casos se determinaron niveles séricos de creatinina, fósforo y calcio en ayunas. El filtrado glomerular se estimó mediante la fórmula MDRD-4 abreviada. También se determinó parathormona (PTH) intacta y 25-hidroxi-colecalciferol (25-OH-vitD) según el procedimiento analítico utilizado en cada hospital participante. Conforme a las recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica⁸ se ha considerado hiperparatiroidismo secundario una PTH ≥ 70 pg/ml, y déficit de 25-OH-vitD, una concentración < 30 ng/ml. Se consideró hipocalcemia un calcio plasmático $< 8,5$ mg/dl.

Las variables cuantitativas se expresan mediante la media y la desviación estándar (DE), o bien la mediana y el rango intercuartílico (RI) según sus distribución. Las variables cualitativas se muestran como frecuencias absolutas y relativas con su correspondiente intervalo de confianza. La diferencia entre medias se analizó mediante la prueba de Mann-Whitney. Para las diferencias entre prevalencias se utilizó la prueba de chi cuadrado. Se ha utilizado el programa estadístico SPSS 21.0 (IBM, Armonk, Nueva York, EE. UU.). Para calcular el tamaño de la muestra se consideró como variable principal la proporción de PTHi, estimada en un 37%, un nivel de confianza del 95% y una precisión absoluta del 5%. Con los supuestos anteriores el tamaño muestral calculado era 359 pacientes.

Resultados

La mediana de PTH en los pacientes en estadio 3 era 86 pg/ml (RI 60-122); de estos pacientes, 62,9% (IC 95% 0,57-0,68) presentaban una PTH ≥ 70 pg/ml y 32,7%, valores ≥ 110 pg/ml (IC 95% 0,28-0,38). En los enfermos en estadio 4 la mediana de la concentración de PTH era 120 pg/ml (RI 74-175, $p < 0,001$). De ellos, el 77,9% (IC 95% 0,70-0,84) tenían una PTH ≥ 70 pg/ml ($p < 0,001$), y el 54,1% (IC 95% 0,45-0,63) una PTH ≥ 110 pg/ml ($p = 0,015$). Se pueden ver los datos desglosados en las figuras 1 y 2.

En cuanto a los niveles de 25-OH-vitD, solamente el 7,2% (IC 95% 0,05-0,11) de los pacientes en estadio 3 tenían valores adecuados, y esta proporción era aún menor entre los enfermos en estadio 4 (4,1%, IC 95% 0,02-0,09), si bien esta diferencia no era significativa. Los datos han sido

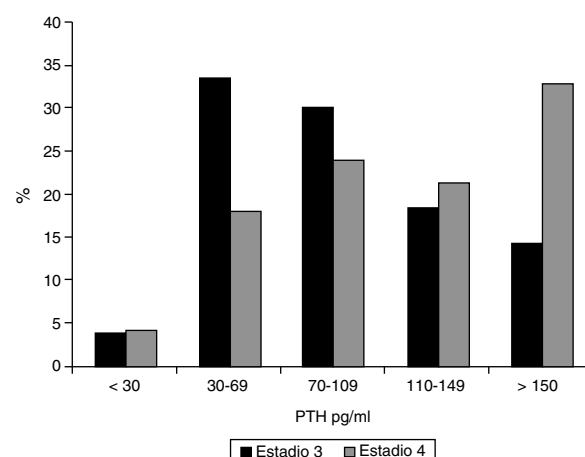


Figura 1 Gravedad del hiperparatiroidismo según el estadio de la enfermedad renal. Ver significación en texto.

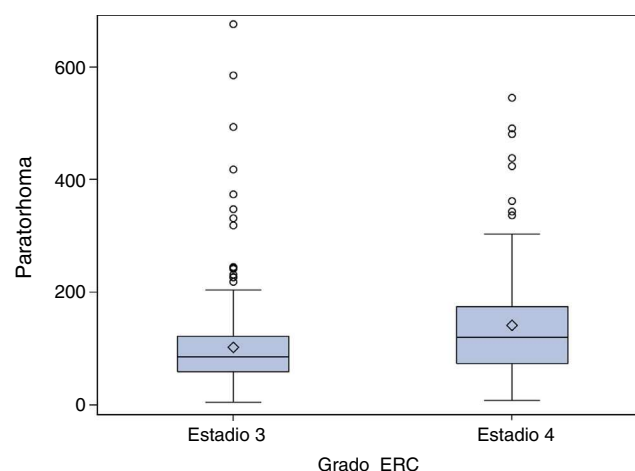


Figura 2 Niveles de PTH según el estadio de enfermedad renal crónica (ERC). Ver significación en texto.

desglosados en la figura 3. La mediana de 25-OH-vitD era 10,9 ng/ml (RI 6,9-17,3) en los pacientes en estadio 3 y 11,0 ng/ml (RI 7,1-17,0) en aquellos en estadio 4 (sin significación estadística).

La mediana de calcemia en los pacientes en estadio 3 era 9,0 mg/dl (RI 8,-9,4) frente a 8,7 (RI 8,2-9,3) en el grupo en estadio 4 ($p = 0,007$). Un 20,9% (IC 95% 0,17-0,26) de los pacientes con IRC estadio 3 presentaban hipocalcemia frente al 30,3% (IC 95% 0,23-0,39) de los enfermos en estadio 4 ($p = 0,039$, prueba de chi cuadrado) (fig. 4).

La mediana del fósforo de los enfermos con IRC estadio 3 era 3,3 mg/dl (RI 2,9-3,8) y en aquellos estadio 4 la mediana era 3,9 mg/dl (RI 3,5-4,9) ($p < 0,001$). Solamente 7,2% (IC 95% 0,05-0,11) de los pacientes en estadio 3 tenían fosfatemia $\geq 4,5$ mg/dl (IC 95% 0,19-0,34) frente al 25,4% en el estadio 4 ($p < 0,001$). La figura 5 muestra la distribución de los valores fósforo.

La mediana del producto calcio-fósforo era 30,0 (RI 25,2-34,8) en el estadio 3 y 34,3 (RI 29,9-39,0) en el estadio 4. El número de pacientes con producto calcio-fósforo > 55 era muy escaso: 0,68% (IC 95% 0,002-0,02) en el estadio 3 y 2,5% (IC 95% 0,01-0,07) en el estadio 4 (sin significación estadística).

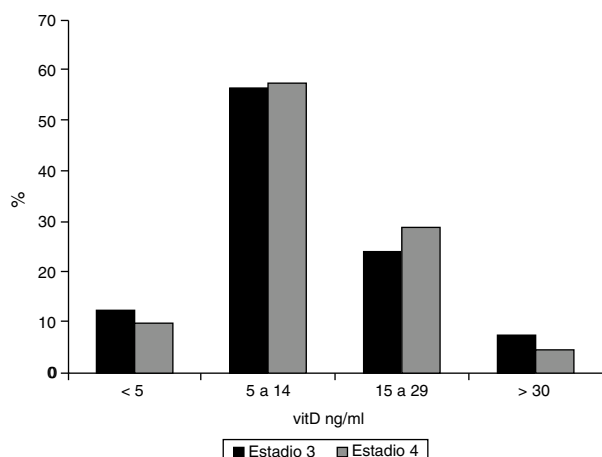


Figura 3 Gravedad del déficit de 25-hidroxi-vitamina D (vit D) según el estadio de enfermedad renal. Ver significación en texto.

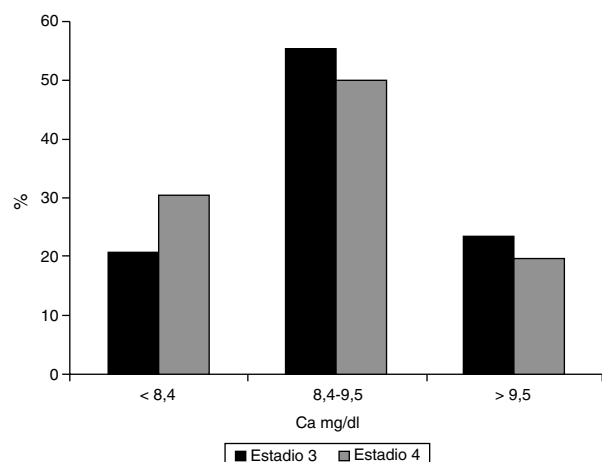


Figura 4 Distribución de la calcemia según el estadio de enfermedad renal. Ver significación en texto.

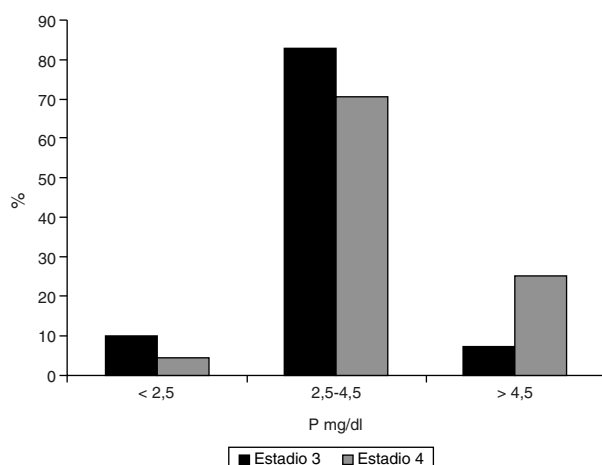


Figura 5 Distribución de la fosfatemia según el grado de enfermedad renal. Ver significación en texto.

Discusión

Nuestros datos demuestran una prevalencia muy elevada de hiperparatiroidismo secundario a enfermedad renal en la población con insuficiencia renal en estadios 3 y 4 atendidas en servicios de medicina interna, tanto si se consideran los niveles de diagnóstico como los objetivos de tratamiento para dichos estadios. Resultados similares se observaron en el estudio MERENA⁹, que comparó los datos de morbimortalidad de 1.129 pacientes distribuidos en 2 cohortes de pacientes, diabéticos (n=461) y no diabéticos (n=668), en estadios 3 y 4 KDOQI, seguidos en las consultas de nefrología. La edad media de la muestra era parecida a la nuestra (70 años) y el porcentaje de pacientes con PTH fuera de rango terapéutico era el 71,3% en el estadio 3 (PTH entre 35-70 pg/ml) y 79,3% en el estadio 4 (entre 70-110 pg/ml). En ambos casos los porcentajes son muy superiores a los encontrados en nuestro estudio lo cual puede explicarse por los diferentes orígenes de las muestras. Aunque puede sorprender el mal control del hiperparatiroidismo observado en las consultas de nefrología, el estudio OSERCE, con 634 pacientes incluidos procedentes de 32 unidades de nefrología de España, ofreció unos resultados similares¹⁰. Lo mismo ocurre cuando se compara con otros estudios con prevalencia también muy elevada de hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal¹¹⁻¹⁴.

Teniendo en cuenta la prevalencia relativamente elevada de la IRC dentro de la población española^{4,5,15}, tanto el estudio MERENA como nuestros resultados construyen un panorama preocupante y demuestran la necesidad de realizar el despistaje de hiperparatiroidismo en todos estos pacientes, con los costes que ello evidentemente representa. Esto no es una cuestión menor, pues con independencia del problema inmediato de la enfermedad ósea renal, la PTH se ha considerado clásicamente como una toxina urémica y se ha asociado con diversos efectos sistémicos, y en particular con la aparición de calcificaciones vasculares¹⁶. También la hipertrofia de ventrículo izquierdo, un conocido factor de riesgo vascular muy prevalente en la insuficiencia renal, se ha relacionado con la presencia de hiperparatiroidismo¹⁷. Así mismo, se ha señalado su relación con la mortalidad general^{18,19} y morbimortalidad de origen cardiovascular²⁰. Puesto que la mortalidad cardiovascular es la primera causa de muerte en los pacientes con insuficiencia renal²¹, la evaluación de los niveles de PTH se vuelve particularmente necesaria en todo paciente con FGe < 60 ml/min.

Nuestros datos demuestran que la aparición de alteraciones en los valores de fosfatemia y calcemia son raras incluso en cuando la PTH se encuentra elevada por encima de 110 pg/ml. Tradicionalmente se ha ligado la retención de fósforo con la aparición de hiperparatiroidismo que sería el principal responsable de la enfermedad ósea de la insuficiencia renal²². También se han acumulado evidencias epidemiológicas que ligan la hiperfosfatemia tanto con la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa del paciente renal, como con la progresión de la enfermedad renal²³. A la vista de nuestros resultados parece que el riñón mantiene la capacidad de ajustar el balance de fósforo en el estadio 3 de enfermedad renal. Ello conlleva no obstante la estimulación de la producción de PTH y la

aparición de hiperparatiroidismo, que solamente puede ser detectado por la determinación específica de PTH incluso en ausencia de hiperfosfatemia. Sin embargo, la hiperfosfatemia, aunque sea leve, aparece efectivamente en un número significativo de pacientes en estadio 4.

En el pasado el incremento de PTH y el desarrollo de hipertrofia de las glándulas paratiroides en la IRC se atribuyó a niveles bajos de calcemia. Posteriormente se comprobó que los niveles de calcitriol disminuían progresivamente a medida que se reducía la función renal²⁴ y que eran los receptores de vitamina D, sobre los que actúa el calcitriol, los que regulaban la proliferación de las células paratiroides y la síntesis de PTH^{25,26}. Al igual que ocurría con los niveles de fósforo sérico, no parece que la alteración de la calcemia sea un hallazgo frecuente en los pacientes con IRC ni siquiera en el estadio 4, ni tampoco es habitual hallar alteraciones del producto calcio-fósforo. Por tanto, ambas determinaciones tienen escaso rendimiento diagnóstico en estos enfermos.

La vitamina D es una vitamina liposoluble que, además de ser un micronutriente esencial, debe considerarse como una hormona involucrada en un complejo sistema endocrino que regula la homeostasis mineral, protege la integridad del esqueleto y modula el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos²⁷. Se han publicado varios estudios que señalan que una gran parte de la población presenta déficit de vitamina D. Así, en un estudio realizado en España en población ambulatoria mayor de 64 años sin factores de riesgo conocidos de hipovitaminosis, la prevalencia de hipovitaminosis D (definida como niveles de 25-OH-vitD < 25 ng/ml) fue del 87%²⁸. En otro estudio, el 61% de estudiantes universitarios jóvenes y sanos de Canarias presentaban déficit o insuficiencia de vitamina D (niveles de 25-OH-vitD < 30 ng/ml) y el 32% niveles inferiores a 20 ng/ml²⁹. Evidentemente la prevalencia del déficit de vitamina D es dependiente del valor plasmático de corte utilizado; la OMS considera 20 ng/dl; sin embargo, actualmente se tiende a considerar insuficiencia con niveles < 30 ng/ml, lo cual incrementa la prevalencia³⁰. Los resultados de nuestro estudio muestran una situación similar, en este caso en pacientes con insuficiencia renal en estadios 3 y 4. Llama la atención que solamente un diez por ciento de ellos recibían suplementos de vitamina D. Este trastorno no es inherente a la enfermedad renal «per se», sino que es un hallazgo habitual en la población general. Generalmente el déficit de vitamina D se asocia a baja exposición al sol, combinada con escasa ingesta de alimentos que contienen esta vitamina o bien con procesos que cursan con malabsorción de las grasas; esto resulta muy sorprendente en la población española si tenemos en cuenta la elevada insolación que hay en nuestro territorio. Aunque la variabilidad interindividual para producir vitamina D por acción de la luz solar es muy elevada esto difícilmente puede explicar la homogeneidad de los resultados³¹. No obstante, se trata de un hallazgo preocupante puesto que el déficit de vitamina D parece asociarse a múltiples patologías, entre ellas las cardiovasculares³², sin que la suplementación haya demostrado beneficios terapéuticos³³.

La principal fortaleza de este estudio radica en el tamaño muestral y la procedencia de la muestra de una zona delimitada y con escasa inmigración tanto nacional como de otras áreas geográficas, lo que aumenta la homogeneidad de la

población estudiada. No obstante, esto introduce una cierta duda sobre la reproductibilidad de estos datos en otras regiones. La principal debilidad reside en que se trata de una muestra de población enferma, y no de población general, con una edad media bastante elevada, lo que incrementa la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario asintomático. Por otra parte, la determinación de parathormona no se realizó de forma centralizada, por lo que la variabilidad entre las técnicas usadas en los distintos laboratorios puede haber influido en los resultados, si bien solo existían pequeñas diferencias entre los diversos valores de referencia.

Nuestras conclusiones son: el hiperparatiroidismo es una complicación extremadamente frecuente de la IRC en los estadios III y IV. Habitualmente esta complicación ocurre antes de que aparezca ninguna alteración detectable en los niveles de calcemia o fosfatemia, lo que hace aconsejable determinar parathormona en todos los pacientes con filtrado glomerular disminuido por debajo de 60 ml/min. El déficit de vitamina D es muy común también en este grupo de pacientes, aunque este no parece tener relación con la insuficiencia renal.

Autoría

Lista de médicos participantes:

García Sánchez, Francisco (Hospital Virgen del Puerto, Plasencia); Luque, María José (Hospital de la Siberia, Talarrubias); Morales, Rocío (Hospital Infanta Cristina, Badajoz); Megías, Ana (Hospital de la Siberia, Talarrubias); Muñoz Díaz, Fernando (Hospital de Llerena); Ramiro, Jose Manuel (Hospital de Coria); Romero, Manuel (Hospital Infanta Elena, Huelva); Gutiérrez Díaz, María Dolores (Hospital de Llerena); Gómez Casero, Lourdes (Hospital Tierra de Barros, Almendralejo); Nevado, Leticia (Hospital Perpetuo Socorro, Badajoz); Bureo, Nicolás (Hospital Perpetuo Socorro, Badajoz); Buenavida, Jose Ramón (Hospital de Llerena); Fernández Auzmendi, Verónica (Hospital de la Siberia, Talarrubias); Maciá, Enrique (Hospital Perpetuo Socorro, Badajoz); Masero, Antonio (Hospital de Don Benito-Villanueva de la Serena); Pijierro, Agustín (Hospital Infanta Cristina, Badajoz).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008 Apr 11;8:117. doi: 10.1186/1471-2458-8-117.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 (suppl 1);39:S1-S266.
3. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), CKD., Work, Group., KDIGO., 2012. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int (Suppl)*. 2013;3:1-150.
4. Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30:78-86.

5. Robles NR, Felix FJ, Fernandez-Berges D, Perez-Castán JF, Zaro MJ, Lozano L, et al. Cross-sectional survey of the prevalence of reduced estimated glomerular filtration rate, albuminuria and cardiovascular risk in a native Spanish population. *J Nephrol*. 2013;26:675–82.
6. Rodríguez M. Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PTH. *Nefrología*. 1995;15 Suppl.1:25–30.
7. Arnaud CD. Hyperparathyroidism and renal failure. *Kidney Int*. 1973;4:89–95.
8. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, et al. Spanish Nephrology Society Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrología*. 2011;31 Suppl 1:3–32.
9. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, de Alvaro F, Cases A, Luño J, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: The MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol*. 2011;12:53, 10.1186/1471-2369-12-53. PMID: 21970625.
10. Górriz JL, Molina P, Bover J, Barril G, Martín-de Francisco AL, Caravaca F, et al., en nombre de los investigadores del estudio OSERCE. Characteristics of bone mineral metabolism in patients with stage 3-5 chronic kidney disease not on dialysis: Results of the OSERCE study. *Nefrología*. 2013;33:46–60.
11. Craver L, Martínez I, Rue M, Borrás 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.
12. Hoy T, Fisher M, Barber B, Borker R, Stolshek B, Goodman W. Adherence to K/DOQI practice guidelines for bone metabolism and disease. *Am J Manag Care*. 2007;13:620–5.
13. Ramos AM, Albalade M, Vázquez S, Caramelo C, Egido J, Ortiz A. Hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in incident chronic kidney disease patients. *Kidney Int Suppl*. 2008;S88–93.
14. 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.
15. Buitrago F, Calvo JI, Gómez-Jiménez C, Cañón L, Robles NR, Angulo E. Comparación y concordancia de las ecuaciones de estimación de filtrado glomerular de Cockcroft-Gault y MDRD en el diagnóstico de enfermedad renal crónica oculta. *Nefrología*. 2008;28:301–10.
16. Raggi P, Kleerekoper M. Contribution of bone and mineral abnormalities to cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:836–43.
17. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2003;24:2054–60.
18. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73:1296–302.
19. Asche CV, Marx SE, Kim J, Unni SK, Andress D. Impact of elevated intact parathyroid hormone on mortality and renal disease progression in patients with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:1527–36.
20. Bhuriya R, Li S, Chen SC, McCullough PA, Bakris GL. Plasma parathyroid hormone level and prevalent cardiovascular disease in CKD stages 3 and 4: An analysis from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis*. 2009;53 4 Suppl 4: S3–10.
21. Buitrago F, Calvo-Hueros JI, Gómez-Jiménez C, Cañón-Barroso L, Suárez-González Robles NR. Hidden chronic renal insufficiency and cardiovascular events inpatients with hypertension in a primary care center. *Ren Fail*. 2010;32:757–65.
22. Slatopolsky E, Caglar S, Gradowska L, Canterbury J, Reiss E, Bricker NS. On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using “proportional reduction” of dietary phosphorus intake. *Kidney Int*. 1972;2:147–51.
23. Uribarri J. Dietary phosphorus and kidney disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1301:11–9.
24. Martínez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:22–8.
25. Patel SR, Ke HQ, Hsu CH. Regulation of calcitriol receptor and its messenger RNA in normal and renal failure rats. *Kidney Int*. 1994;45:1020–7.
26. Shvil Y, Naveh-Many T, Barach P, Silver J. Regulation of parathyroid cell gene expression in experimental uremia. *J Am Soc Nephrol*. 1990;1:99–104.
27. Valdivielso JM, Cannata-Andía J, Coll B, Fernandez E. A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297:F1502–9.
28. Vaqueiro M, Baré M, Anton A, Andreu E, Moya A, Sampere R, et al. Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:287–91.
29. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco M, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol Nutr*. 2011;58:267–73.
30. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364:248–54.
31. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2130–5.
32. Zheng Z1, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a metaanalysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol*. 2013 Sep 25;14:199. doi: 10.1186/1471236914199.
33. 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 doi: 10.1136/bmj.g2035.