

# Rol de la vitamina D en la insuficiencia renal crónica

Forrester M<sup>1</sup>, Lombi F<sup>1</sup>, Pomeranz V<sup>1</sup>, Iriarte R<sup>1</sup>, Andrews J<sup>1</sup>, Karl A<sup>1</sup>, Rengel T<sup>1</sup>, Trimarchi H<sup>1</sup>

## RESUMEN

La enfermedad renal crónica (ERC) es hoy en día una epidemia global con implicancias significativas respecto de la morbimortalidad. Los trastornos del metabolismo óseo mineral, acompañados por la calcificación vascular, representan uno de los desafíos más difíciles y complejos involucrados en el desarrollo y progresión de la ERC. Este trastorno sistémico, que ahora se conoce como ERC-trastorno óseo mineral (CKD-MBD), se caracteriza por presentar trastornos óseos (osteodistrofia renal), alteraciones bioquímicas, calcificación vascular y partes blandas. Aunque la osteodistrofia renal se ve típicamente en la insuficiencia renal avanzada, otras características de la CKD-MBD comienzan a desarrollarse en etapas anteriores de la enfermedad renal (estadios 2-3 de IRC). La clave en el trastorno de metabolismo óseo mineral se centra en la fisiología y fisiopatología de la vitamina D. Esta revisión se centra en la biología, epidemiología y aspectos de estas alteraciones en el metabolismo de la vitamina D en relación con la insuficiencia renal crónica.

**Palabras clave:** enfermedad renal crónica, vitamina D, enfermedad ósea.

## ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a modern day epidemic and has significant morbidity and mortality implications. Mineral and bone disorders are common in CKD and are now collectively referred to as CKD–mineral and bone disorder (MBD). These abnormalities begin to appear even in early stages of CKD and contribute to the pathogenesis of renal osteodystrophy. Alteration in vitamin D metabolism is one of the key features of CKD–MBD that has major clinical and research implications. This review focuses on biology, epidemiology and management aspects of these alterations in vitamin D metabolism as they relate to skeletal aspects of CKD–MBD in adult humans.

**Keywords:** chronic kidney disease, vitamin D, bone disorder.

Revista FRONTERAS EN MEDICINA 2015;10(1):11-16

La enfermedad renal crónica (ERC) es hoy en día una epidemia global con significativas implicancias con respecto a la morbilidad y la mortalidad en la población general.

Los trastornos del metabolismo óseo mineral, acompañados por la calcificación vascular, representan uno de los desafíos más difíciles y complejos involucrados en el desarrollo y progresión de la ERC. Este trastorno sistémico que ahora se conoce como ERC-trastorno óseo mineral (CKD-MBD) se caracteriza por presentar trastornos óseos (osteodistrofia renal), alteraciones bioquímicas, calcificación vascular y de partes blandas.

Aunque la osteodistrofia renal se ve típicamente en la ERC avanzada, otras características de la CKD-MBD comienzan a desarrollarse en etapas anteriores de la enfermedad renal (estadios 2-3 de la IRC) donde se evidencia una disminución de la formación de calcitriol y aumento de secreción de factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23). La clave en el trastorno de meta-

bolismo óseo mineral se centra en la fisiología y la fisiopatología de la vitamina D.

Esta revisión se centra en la biología, la epidemiología y aspectos de estas alteraciones en el metabolismo de la vitamina D en relación con la insuficiencia renal crónica.

## ERC: definición, clasificación y epidemiología

La ERC se define como una enfermedad caracterizada por alteraciones en la estructura del riñón, su función o ambos durante un mínimo de 3 meses de duración<sup>1</sup>.

La clasificación de la ERC consta de cinco estadios dependiendo del *clearance* de creatinina (**Tabla 1**).

A medida que el filtrado renal disminuye, aumentan los trastornos relacionados con la enfermedad renal, cuyas principales complicaciones incluyen enfermedad cardiovascular, anemia, complicaciones infecciosas, neuropatía y anomalías relacionadas con el metabolismo óseo mineral.

La mayor mortalidad en esta población se atribuye a un aumento de los eventos cardiovasculares<sup>2</sup>, debido no solo al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales como la hipertensión y la diabetes mellitus, sino también a factores no tradicionales como la anemia, la malnutrición, la inflamación, toxinas urémicas y trastornos del metabolismo óseo mineral<sup>2</sup>. Otro

I. Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Correspondencia: marianoforrester@hotmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 23/04/2015 | Aceptado: 26/05/2015

Tabla 1

ESTADIOS de INSUFICIENCIA RENAL	FG ml/min/1,73 m <sup>3</sup>	Descriptor
ESTADIO 1	> 90	Filtrado Normal con trastornos bioquímicos o morfológicos renales
ESTADIO 2	69-89	Levemente disminuido
ESTADIO 3 A	45-59	Leve a moderadamente disminuido
ESTADIO 3B	30-44	moderadamente disminuido
ESTADIO 4	15-29	Severamente disminuido
ESTADIO 5	< 15	Insuficiencia renal

factor asociado a la morbilidad y mortalidad en la enfermedad renal es su alta prevalencia de enfermedad oncológica, el riesgo de cáncer se incrementa en un 10 al 80% con respecto a la población general<sup>3</sup>.

## CKD-MBD: patogenia y papel de la vitamina D

La ERC se caracteriza por presentar alteraciones en el metabolismo óseo mineral que se denomina colectivamente como CKD-MBD. Estas alteraciones incluyen: 1) las anomalías bioquímicas (calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), magnesio, vitamina D y factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF-23); 2) Cambios en la morfología del hueso (volumen, mineralización y recambio óseo; y 3) Calcificación de vasos y tejidos blandos<sup>4</sup>. La vitamina D juega un papel principal en este trastorno<sup>5</sup>.

## Bases fisiológicas de la vitamina D

La principal fuente de obtención de vitamina D es a partir de la síntesis endógena del 7-dehidrocolesterol (provitamina D<sub>3</sub>). Este proceso tiene lugar en la piel, donde la radiación ultravioleta del sol induce la conversión de provitamina D<sub>3</sub> a previtamina D<sub>3</sub>, seguido de una isomerización térmica a vitamina D<sub>3</sub><sup>6</sup>. La vitamina D se activa metabólicamente en varias etapas. Se realiza la hidroxilación del carbono 25 en el hígado a través de la 25-hidroxilasa, dando lugar a la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] (también denominada calcidiol), que es transportada por la proteína transportadora de vitamina D (DBP, *vitamin D binding protein*).

La bioactivación de la vitamina D tiene lugar en el túbulo contorneado proximal, por acción de la megalina que es un receptor de lipoproteínas de baja densidad, se produce la endocitosis del complejo 25(OH)D<sub>3</sub>-DBP y por acción de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa, se hidroxila a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> o calcitriol. El calcitriol al unirse a los receptores de vitamina D (VDR) estimula la expresión de megalina, generando a su vez un mecanismo de feedback positivo para la producción de calcitriol (Figura 1)<sup>7</sup>.

La 1- $\alpha$ -hidroxilasa está regulada por el calcio, la PTH

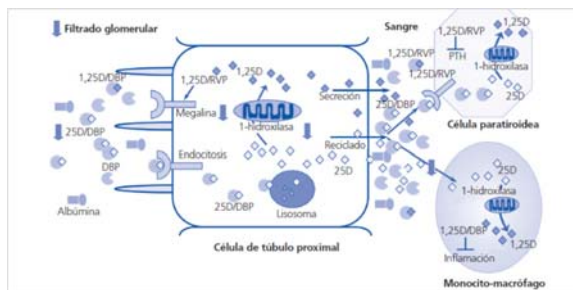


Figura 1. En el túbulo proximal, la megalina, es esencial para la entrada de 25-hidroxivitamina D, unida a DBP, desde el filtrado glomerular para la producción de 1,25 hidroxivitamina D por la 1-hidroxilasa renal y para reciclar la 25 D. Es necesaria para la activación autocrina de VDR, para inducir mayor expresión de megalina en el TCP, suprimir la célula paratiroidea o la inflamación en monocitos. En la ERC (flecha azul), disminuye la 1-hidroxilasa renal, la megalina y la entrada de 25 D en células, comprometiendo la activación endocrina y autocrina de VDR. La megalina es también esencial para la reabsorción de albumina del filtrado glomerular. *Nefrología sup ext 2011; 2: 37-43. Permiso Dra. Dusso.*

y el fósforo (P), no por su acción directa sino a través del FGF-23, que junto con el correceptor Klotho tiene además acción fosfatúrica. El aumento del P y vitamina D estimula la secreción del FGF-23 procedente del osteocito y junto con el correceptor Klotho disminuyen la síntesis de 1- $\alpha$ -hidroxilasa y en consecuencia suprime la síntesis de calcitriol. Esto lleva a la disminución de la absorción intestinal de P, de la reabsorción tubular renal de P y se aumenta la expresión de la 24 hidroxilasa, enzima que inactiva al calcitriol, la cual a su vez reduce la expresión de Klotho<sup>7,8</sup>.

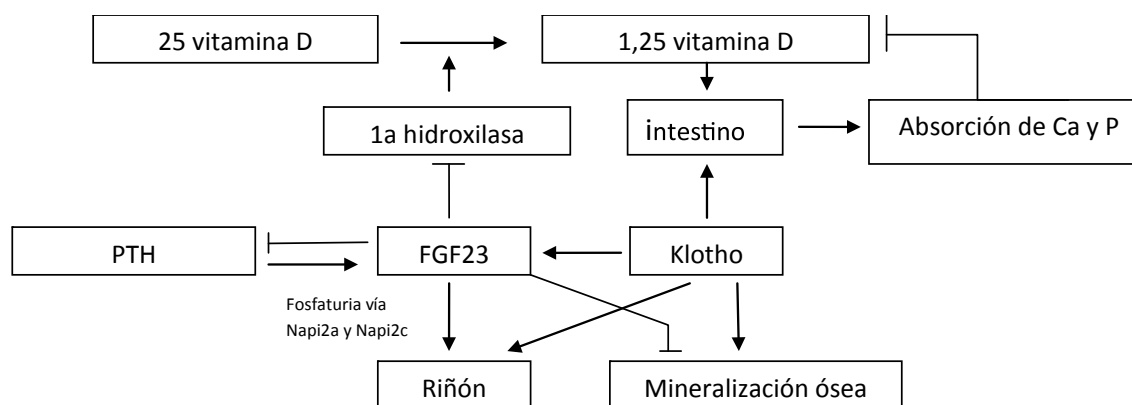
La unión del calcitriol al receptor de vitamina D es fundamental para prevenir o disminuir el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario (HPTS), la pérdida de masa ósea y generar sus acciones extraóseas a nivel de la hipertensión arterial, inflamación sistémica o endotelial, y finalmente atenuar las lesiones renales y/o cardiovasculares.

El calcitriol induce a genes que codifican al FGF-23 y Klotho. Estas moléculas son fundamentales para evitar la retención de fósforo y la calcificación vascular. Este complejo FGF-23/klotho suprime la secreción de PTH e inhibe la síntesis renal de calcitriol, disminuyendo la oferta de calcio y fósforo a nivel sistémico, pilares de la calcificación vascular<sup>9</sup> (Figura 2).

El complejo calcitriol/VDR también reduce la expresión de genes implicados en la atenuación de la activación del sistema renina/angiotensina, la inflamación sistémica, la disfunción endotelial y la proteinuria, todos factores que contribuyen a la progresión del deterioro renal y cardiovascular en la enfermedad renal crónica<sup>10</sup>.

## Fisiopatología del déficit de la vitamina D en la ERC

A medida que va disminuyendo gradualmente la tasa de filtración glomerular se limita la disponibilidad de 25-hidroxivitamina D a la 1- $\alpha$ -hidroxilasa del túbulo renal para generar 1,25 hidroxivitamina D. Estos tras-



**Figura 2.** Interrelación entre la vitamina D, Klotho y FGF 23 en la enfermedad renal crónica. Las flechas enteras indican acción de estimulación y las líneas indican inhibición. Napi: cotransporte sodio-fosfato.

torneos se pueden evidenciar en etapas precoces de la enfermedad renal, ya en estadios 2 o 3 de la enfermedad renal crónica.

El FGF-23 se encuentra elevado en la ERC y sus niveles se elevan paralelamente a la disminución progresiva de la función renal. El FGF-23 suprime la 1- $\alpha$ -hidroxilasa convirtiéndose en un factor adicional para la disminución del calcitriol. Existe una disminución de la disponibilidad de megalina y por lo tanto de la endocitosis del complejo 25(OH)D3-DBP decayendo su disponibilidad. La retención de fósforo y de fragmentos de hormona paratiroidea complican aún más la situación inhibiendo la enzima 1- $\alpha$ -hidroxilasa<sup>11,12</sup>. Otros factores que alteran la función de la vitamina D en la enfermedad renal son la baja exposición solar, la malnutrición y la pérdida de DBP por la proteinuria<sup>12</sup>.

### Prevalencia de vitamina D en la ERC

No hay consenso sobre cómo definir la deficiencia de vitamina D y eso genera importantes dificultades para realizar encuestas epidemiológicas. La definición más ampliamente aceptada de deficiencia de vitamina D incluye la 25(OH) vitamina D que circula por debajo de 15 ng/ml y con niveles de vitamina D entre 15 y 29 ng/ml se denomina vitamina D insuficiente. La prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población con ERC se ha descrito en un intervalo entre el 70 y 80%<sup>13,14</sup>. Wolf et al., en un análisis transversal de 825 pacientes incidentes de hemodiálisis, informó que más de 70% de la población era deficiente de vitamina D (25 [OH]<30 ng/ml) y 20% era deficiente (25[OH]<15 ng/ml)<sup>15</sup>. LaClair et al. realizaron un estudio transversal en estadios 3-4 de enfermedad renal el cual evidencia que solo el 29 y 17% de los pacientes con los estadios 3 y 4, respectivamente, tienen una adecuada concentración de vitamina D. Cabe destacar que la deficiencia de vitamina D es frecuente en etapas precoces de ERC (estadios 1 y 2) como también en la población general<sup>16</sup>.

### Efectos pleiotrópicos de la vitamina D

El calcitriol no solo es una hormona que regula el metabolismo del calcio y del hueso, su efecto paracrino es una característica fundamental. En otros tejidos extrarrenales como mama, piel, próstata, colon, páncreas, cerebro, placenta, nódulos linfáticos, hay actividad de la enzima 1- $\alpha$ -hidroxilasa y existen receptores de vitamina D.

Los efectos del calcitriol sobre los tejidos que contienen VDR son pleiotrópicos y comprenden gran parte de las expectativas actuales para el uso de la vitamina D y sus compuestos análogos<sup>17</sup>. La actividad de la vitamina D a nivel autocrina/paracrino, su capacidad para controlar genes relacionados con la respuesta inmune innata o adquirida, su efecto con respecto al crecimiento, proliferación y diferenciación celular, inhibición de la angiogénesis y regulación de la apoptosis, así como la interrelación con diversas hormonas es fundamental para el funcionamiento idóneo de múltiples procesos biológicos<sup>17,18</sup>.

### La insuficiencia de vitamina D y la enfermedad cardiovascular

La deficiencia de vitamina D se asocia con una marcada incidencia de cardiopatías: hipertensión, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, diabetes, fallo cardíaco congestivo, aterosclerosis y disfunción endotelial. Los niveles de vitamina D están inversamente asociados con mortalidad por cualquier causa y con enfermedades cardiovasculares<sup>19,20</sup>.

Tiempo atrás, Isakova et al. sugirieron una posible relación entre la vitamina D y el sistema renina-angiotensina (SRA)<sup>21,22</sup>. Estudios muestran que la vitamina D podría disminuir la expresión génica de la renina e inhibir su secreción<sup>23</sup>. Los efectos moleculares de la vitamina D sobre el SRA resultan más claros debido al descubrimiento de que el ligando VDR suprime la transcripción del gen de renina mediante el bloqueo de la actividad de AMPc en el gen promotor<sup>23</sup>.

En modelos animales con déficit de vitamina D se evidencia una mayor incidencia de hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda y aterosclerosis. Los ratones knock out del gen VDR desarrollan hiperreninemia, aumentando la angiotensina II, llevando a hipertensión arterial e hipertrofia cardíaca<sup>23,24</sup>. Es de importancia destacar que el efecto de la vitamina D sobre la renina es independiente del metabolismo del calcio, los mecanismos de detección de volumen o de carga salina, y la regulación de la retroalimentación de angiotensina II<sup>25</sup>. En varios estudios en la población general se evidenció una asociación significativa entre el déficit de 25(OH) D3 (calcidiol) y eventos cardiovasculares. Dobnig et al., en el estudio LURIC (*Ludwigshafen risk and cardiovascular health*), cohorte de 3258 personas a 7.7 años con una media a 65 años, evidenció una mortalidad del 22,6% (62,8% por enfermedad cardiovascular) una asociación inversa con la mortalidad cardiovascular y la concentración sérica de calcidiol y calcitriol<sup>26</sup>. En el clásico estudio Framingham se demostró también una asociación inversa entre enfermedad cardiovascular y concentración sérica de calcidiol<sup>27</sup>.

En los pacientes con ERC terminal bajo tratamiento con hemodiálisis o diálisis peritoneal con el aumento de los factores de riesgo tradicionales como los no tradicionales presentan una mortalidad ajustada por ECV de 10 a 20 veces más alta que la población general<sup>28</sup>.

Los niveles elevados de PTH aumentan la presión arterial, predispone a la hipertrofia de cardiomiocitos y la fibrosis intersticial cardíaca<sup>28-30</sup>.

Otro factor que aumenta la mortalidad cardiovascular en la población con enfermedad renal es el aumento progresivo del FGF-23, este se relaciona con diferentes marcadores de daño vascular, grosor mediointimal carotídeo, estudios de disfunción endotelial, acentuando el papel del FGF-23 como marcador precoz de cambios vasculares y de calcificación vascular<sup>31</sup>.

Se ha observado también una importante correlación entre los niveles plasmáticos de FGF-23 y la hipertrofia del ventrículo izquierdo a través de un mecanismo directo independiente de Klotho<sup>7</sup>. Estudios experimentales con ratones han demostrado cómo el FGF-23 genera una hipertrofia de manera patológica el cardiomiocito a través de la activación del receptor para FGF-23 mediante la vía de señalización calcineurina-NFAT (*nuclear factor of activated T cells*). En ratones deficientes para Klotho, la inyección intraventricular o intravenosa de FGF-23 favorece la HVI. Esta correlación de FGF-23 e HVI es aún mayor que otros factores clásicos como diabetes o presión arterial sistólica<sup>32</sup>.

## Vitamina D y sistema inmune

El receptor de vitamina D se encuentra presente en las células presentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas) y células T activadas. Los macrófagos acti-

vados y las células dendríticas son capaces de secretar y sintetizar 1,25(OH)2D ya que poseen 1-alfa-hidroxilasa. Cuando los valores de vitamina D son inadecuados, los macrófagos sólo son capaces de producir cantidades limitadas de 1,25(OH)2D. Ello explicaría, por ejemplo, el deterioro de la función y activación de los macrófagos asociado a una alta prevalencia de infecciones en los niños con raquitismo o en pacientes con ERC<sup>33,34</sup>.

Además, en presencia de 1,25(OH)2D, las células dendríticas maduras tienen menos expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II y de moléculas de adhesión necesarias para la estimulación de células T; inhibe la interleuquina 12 (IL-12), la citoquina más importante en el reclutamiento y activación de las células T, inhibe a otras citoquinas, como la interleuquina 2 (IL-2) y el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). La actividad inmunorreguladora de la vitamina D y sus acciones ya han sido demostradas en enfermedades como la psoriasis, esclerosis múltiple y diabetes mellitus tipo 1 y en patologías autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide<sup>35</sup>. Esta actividad de la vitamina D3 podría ser utilizada como estrategia terapéutica en enfermedades autoinmunes y en la producción de tolerancia a injertos.

## Vitamina D y cáncer

Se ha mostrado que los grupos con mayor riesgo de deficiencia de vitamina D presentan mayor mortalidad para diferentes tipos de cáncer, como colon, mama y próstata<sup>36</sup>. Estudios epidemiológicos y clínicos han evidenciado que el 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> desempeña un importante rol en muchos mecanismos celulares involucrados en la transformación tumoral de las células especialmente ejerciendo efectos en el ciclo celular, apoptosis y diferenciación, interactuando con otros reguladores de la transcripción o vías de señalización<sup>36</sup>. Se ha informado que la expresión del VDR disminuye gradualmente con el avance de la enfermedad tumoral y se ha asociado la existencia de polimorfismos del VDR con el riesgo de cáncer<sup>36</sup>.

Existe una relación entre la diferente expresión VDR y el riesgo de cáncer de colon. En el tejido normal colónico la expresión de VDR y 1 $\alpha$  hidroxilasa es baja, pero en las primeras etapas de la progresión del cáncer los niveles comienzan a elevarse como un fenómeno parácrino que controlaría la progresión del tumor. La mayor expresión de VDR en las células tumorales es un indicador de buen pronóstico, ya que se ha visto que a medida que el tumor progresa a etapas más avanzadas la expresión de VDR disminuye<sup>37</sup>. En el cáncer de próstata, si bien estudios in vitro han demostrado el efecto beneficioso de la vitamina D sobre la prevención y control de la proliferación del tumor, estudios epidemiológicos no reflejan una asociación tan fuerte como el cáncer de

colon y vitamina D. Esto se debería a que el cáncer de próstata, a diferencia del de colon, tiene menor expresión de la 1 hidroxilasa y VDR. Con respecto al cáncer de mama, la exposición solar y el aumento de la vitamina D prevendría su aparición. Un estudio de Gorland et al. evidenció que con niveles adecuados de 25(OH) D se reduce la incidencia de cáncer de mama en un 50% en comparación con aquellos pacientes con niveles deficientes < 13 ng/ml<sup>38</sup>.

Aunque el riesgo de cáncer de próstata como el de mama han sido relacionados con los niveles de 25(OH) D, es el cáncer de colon en el que la evidencia epidemiológica es más fuerte<sup>38</sup>.

Las evidencias previas han sido las bases para el desarrollo de estudios sobre una serie de análogos de la vitamina D y sus efectos antineoplásicos, los cuales se ha visto que aumentan los efectos citotóxicos de la quimioterapia y la radioterapia<sup>39</sup>.

### Acción ósea y muscular de la vitamina D

A nivel óseo, la acción de 1,25(OH)D participa en la formación y mineralización de la matriz osteoide; también regula la producción de RANK (receptor activador de NF-κB) y osteoprotegerina (OPG) jugando un papel significativo en el remodelado óseo. El osteoblasto reconoce por sus receptores al calcitriol y aumenta la expresión de la citoquina RANKL (ligando del receptor activador de NF-κB), la cual al unirse a su receptor RANK en los preosteoclastos induce la maduración de estos a osteoclastos. También el calcitriol estimula al osteocito para inducir la síntesis de FGF-23<sup>40</sup>.

Los pacientes con enfermedad renal y especialmente aquellos dependientes de diálisis tienen de tres a cuatro veces mayor riesgo de fracturas vertebra-

les y cadera en comparación con la población general, incluso después de ser ajustado por edad, género y trastornos del metabolismo óseo mineral incluyendo la PTH elevada, la deficiencia de vitamina D y calidad ósea<sup>41</sup>.

Esta población en riesgo con hipovitaminosis D presenta a su vez mayor riesgo de caídas. La debilidad muscular es un signo prominente de este cuadro y coexiste con el compromiso óseo. Generalmente presenta pérdida de masa muscular, debilidad a predominio proximal, hipotonía y dolor<sup>41</sup>.

### Conclusión

La mal llamada vitamina D se relacionó en primera instancia a la regulación del metabolismo del hueso pero en los últimos años sus funciones pleiotrópicas, endocrinas y paracrinas han tomado relevancia en la literatura médica.

La modulación del sistema inmune, la regulación de la proliferación y maduración celular a nivel del sistema cardiovascular, la disminución de la actividad oncogénica como también su implicancia a nivel de la salud ósea, hace de esta hormona un elemento vital. Esta revisión de la fisiopatología del sistema hormonal de la vitamina D, sugiere que el control de los valores de vitamina D, no solo en la población con enfermedad renal sino también en la población general, son de suma importancia para prevenir y tratar enfermedades sistémicas. Por otro lado la suplementación con vitamina D y metabolitos activos (calcitriol y sus análogos) podrían maximizar las acciones autocrinas/endocrinas de la activación del VDR para prevenir y atenuar lesiones renales, cardiovasculares e incrementar sus efectos pleiotrópicos.

### Bibliografía

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*. Am J Kidney Dis 2002; 39 (suppl 1): S1-266.
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-305.
3. Stengel B. Chronic Kidney disease: a troubling connection. *J Nephrol* 2010; 23: 253-62.
4. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Godman W. Definition evaluation and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-53.
5. Levin A, Bakris L, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, Calcium and Phosphorus in Patients with chronic kidney disease: results of the study evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8.
6. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8-28.
7. Nykjaer A, Dragun D, Walthers D, Vorum H, Jacobsen C. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999; 96: 507-15.
8. Liu W, Yu WR, Carling TJ, et al. Regulation of gp330/megalín expression by vitamins A and D. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 100-7.
9. Dusso AS, Tokumoto M. Defective maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: A downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 715-29.
10. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int* 2009; 78: 134-9.
11. Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 292-8.
12. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int* 2008; 74: 276-88.
13. Plantelech L. Mapa de la hipovitaminosis D en Argentina. *Actualizaciones en Osteología* 2005; 1: 11-15.
14. Olivieri B. Elevada incidencia de insuficiencia de Vitamina D en adultos sanos mayores de 65 años en diferentes regiones de la Argentina. *Actualizaciones en Osteología* 2005; 1: 40-6.
15. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney International* 2007; 72: 1004-13.
16. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, et al. Prevalence of calcidiol defi-

- ciency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026-33.
17. Zehnder D, Bland R, Williams MC. Extrarenal expression of 25-Hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -Hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 888-94.
  18. Heaney RP. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1535-41.
  19. Ramos R, Alcázar R, Otero A, de Francisco ALM, del Pino MD. Impacto económico del tratamiento con vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011; 31: 528-36.
  20. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
  21. Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998; 352: 709-10.
  22. Isakova T, Gutierrez OM, Patel NM, et al. Vitamin D Deficiency, Inflammation, and Albuminuria in Chronic Kidney Disease: Complex Interactions. *J Ren Nutr* 2011; 21: 295-302.
  23. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282: 2921-30.
  24. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
  25. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003; 88: 327-31.
  26. Dobnig H, Pilz S, Schamagl H, 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.
  27. See comment in PubMed Commons below. Wang TJ. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
  28. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3): S112-S119.
  29. Shoji T, Tabata T, Nishizawa Y. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 $\alpha$ -hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 179-84.
  30. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 56: 383-92.
  31. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis* 2009; 205: 385-90.
  32. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121: 4393-408.
  33. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 90: 449-52.
  34. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003; 170: 5382-90.
  35. Aronson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137-42.
  36. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: A review (United States). *Cancer Causes and Control* 2005; 16: 83-95.
  37. Holick MF. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 362-71.
  38. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 708-11.
  39. Leysens C, Verlinden L, Verstuyf A. The future of vitamin D analogs. *Front Physiol* 2014; 5: 122.
  40. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337-42.
  41. Bonetto A. El uso profiláctico de Vitamina D reduce las caídas en adultos mayores. *Evid Actual Pract Ambul* 2005; 8: 165.