

ARTÍCULO ORIGINAL

HIPOVITAMINOSIS D EN PACIENTES HEMODIÁLIZADOS (HD): FACTORES RELACIONADOS E INFLUENCIA SOBRE LA FUERZA MUSCULAR.

HYPOVITAMINOSIS D IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS (HD): RELATED FACTORS AND INFLUENCE ON MUSCLE STRENGTH

Rosa Diez G. ¹, Del Valle E. ^{2,3}, Negri A.L. ³, Crucelegui S. ¹, Luxardo R. ¹, Zambrano L. ¹, Algranati S. ¹, Ryba J. ², Peri P. ², Puddu M. ², Bravo M. ², Sintado L. ², Bevione P. ², Canalis M. ², Leon L. ², Marini A. ², Marelli C. ², Heguilen R. ⁴

1- Servicio de Nefrología del Hospital Italiano de Buenos Aires

2- Fresenius Medical Care Argentina,

3- Instituto de Investigaciones Metabólicas³

4- Servicio de Nefrología del Hospital Fernandez

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2013; 33 (3) Pág. 133 - 139

RESUMEN.

Introducción: La deficiencia de 25 (OH) vitamina D es una alteración prevalente en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), sin embargo en nuestro medio no es medida de manera rutinaria y por ende no suele hacerse reposición vitamínica. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia y los factores relacionados a deficiencia de 25 (OH) D en pacientes con ERC en hemodiálisis (HD), particularmente la relación con la función y masa muscular. **Métodos:** Efectuamos un estudio prospectivo, multicéntrico, en pacientes adultos en HD crónica que no estuvieran recibiendo ningún derivado de la vitamina D. Se midieron en sangre los niveles de 25(OH) D, Hemoglobina, PCR, Albúmina, Ca, P, FAL, PTHi. Se realizó la medición de la fuerza del puño con dinamómetro y la prueba de sentado-parado. Se aplicó el índice de Karnofsky para clasificar el estado funcional. Se realizó una bioimpedanciometría (BCM; Fresenius Medical Care) en aquellos pacientes sin contraindicación. **Resultados:** Se incluyeron 138 pacientes. La 25(OH) vitamina fue de 20.43 ± 10.5 ng/ml, la prevalencia de insuficiencia /deficiencia 87% (37% con menos de 15 ng/ml). Las concentraciones de vitamina D/deficiencia

mostraron correlación/relación significativa con la edad, la presencia de diabetes, los niveles de hemoglobina y albúmina, la fuerza y la masa muscular y la clase funcional ($p < 0.05$)

Conclusión: Alta prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes hemodializados particularmente gerontes y diabéticos. Esto estaría relacionado con la desnutrición, anemia, clase funcional y la fuerza/masa muscular de los pacientes, estos últimos dos factores no reportados hasta ahora. Todos estos factores deben ser considerados al momento de la sustitución vitamínica y en la evaluación de la efectividad de la misma.

Palabras Clave: 25 (OH) vitamina D; Deficiencia; Fuerza muscular; Fuerza del puño.

ABSTRACT

Background: 25 (OH) vitamin D deficiency is a prevailing alteration in patients with chronic kidney disease (CKD); however, in our environment, it is not routinely measured and, therefore, vitamin replacement is unusual. Our purpose was assessing the prevalence of and the factors related to 25 (OH) vitamin D deficiency in patients

with CKD in hemodialysis (HD), especially the relation to function and muscle mass. **Methods:** We conducted a prospective, multicenter study in adult patients on chronic HD who were not receiving any vitamin D derivative. Blood levels of 25 (OH) D, Hemoglobin, CRP, Albumin, Ca, P, ALP and PTHi were measured. The handgrip strength was measured with a dynamometer and the sitting-rising test was carried out. A bioimpedance analysis (BCM; Fresenius Medical Care) was conducted in the patients who had no contraindications. **Results:** 138 patients were included. The levels of 25 (OH) vitamin D were 20.43 ± 10.5 ng/ml; the insufficiency/deficiency had 87% prevalence (and 37% prevalence with less than 15 ng/ml). Vitamin D concentrations/deficiency showed a significant correlation with/relation to age, diabetes, hemoglobin and albumin levels, muscle strength and mass, and functional class ($p < 0.05$). **Conclusion:** High prevalence of hypovitaminosis D in patients on hemodialysis, particularly in the elderly and in patients with diabetes. This should be related to undernutrition, anemia, the functional class and the muscle strength/mass of patients, the latter two being unreported factors until now. All these factors should be considered when vitamin replacement is conducted and when its effectiveness is assessed.

Keywords: 25 (OH) vitamin D; Deficiency, Muscle strength; Handgrip strength.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia de 25 (OH) vitamina D es una entidad prevalente en los pacientes con enfermedad renal crónica ⁽¹⁻³⁾, sin embargo en nuestro medio no es medida de manera rutinaria y por ende no suele hacerse reposición vitamínica. Actualmente se reconoce que muchos tejidos no relacionados al metabolismo fosfocálcico (que incluyen entre otros al colon, próstata, piel, macrófagos, células pulmonares) expresan la enzima 1-alfa hidroxilasa ⁽⁴⁻⁶⁾. Se cree que la producción de calcitriol tiene importantes efectos moduladores sobre el crecimiento celular y otros efectos biológicos que disminuyen el riesgo de cáncer, de enfermedades autoinmunes y del aparato cardiovascular. Varios estudios han sugerido que la 25 (OH) D puede tener acciones que pueden diferir cuantitativamente como cualitativamente con las del calci-

triol ⁽⁷⁾. Por ejemplo, en ratas no urémicas sin deficiencia en vitamina D, la 25 (OH) D, pero no el calcitriol, incrementa el ATP muscular, el contenido de fosfato y la síntesis proteica ⁽⁸⁾. Este metabolito también mejora la fuerza muscular en pacientes con insuficiencia renal no-dializados con osteomalacia con una mejoría paralela en la mineralización ósea ⁽⁹⁾. El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de deficiencia de 25 (OH) D y los factores relacionados a esa deficiencia en pacientes con ERC en hemodiálisis, y particularmente su relación con la función y masa muscular.

Material y Métodos.

Este fue un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico en el que se incluyeron pacientes adultos en HD crónica (más de 3 meses en hemodiálisis) que no estuvieran recibiendo ningún derivado de la vitamina D. Se registró la edad en años, sexo, tiempo en hemodiálisis en meses, peso seco en kg, talla en centímetros, índice de masa corporal (kg/m^2), presencia de diabetes, dosis de Eritropoyetina (EPO). Durante los meses de Junio-Julio se midieron en sangre los niveles de Hemoglobina (Hb), Proteína C Reactiva (PCR), Albúmina, Calcio (Ca), Fosfatemia (P) y Fosfatasa Alcalina (FAL) por métodos convencionales. La Paratormona intacta (PTHi) fue medida por electroquimioluminiscencia y 25(OH) D por radioinmunoensayo. Se calculó el índice de resistencia a la EPO (unidades de EPO semanal/peso en kg/Hb en g/dl). Se aplicó el índice de Karnofsky para clasificar el estado funcional (I, autoválido; II, autoválido sólo para lo que requiere su cuidado personal; III, requerimiento de asistencia parte del tiempo; IV requerimiento de asistencia de manera permanente).

Inmediatamente antes de la sesión de diálisis se realizaron las siguientes pruebas y mediciones: 1) medición de la fuerza del puño de la mano hábil con dinamómetro TTK-5001 (en kg.) y 2) se determinó el tiempo en segundos de pasar de la posición de parado a sentado, incluyendo la necesidad de apoyo si el paciente lo requiriera. Se realizó bioimpedanciometría con el uso del BCM (Body Composition Monitor; Fresenius Medical Care®) en aquellos pacientes sin contraindicación, para evaluar composición corporal, obteniendo la Masa magra y grasa (en

gramos/metro²). Se definió como deficiencia valores de 25 OH D menores de 15 ng/ml y como insuficiencia valores de 25 OH D ≥15 ng/ml y <30 ng/ml.

Estadística

Las variables continuas se expresaron en media y DS, las variables categóricas en frecuencia y proporciones. Las variables continuas fueron evaluadas en un modelo de regresión lineal uni y multivariado considerando los niveles de 25 (OH) D, como variable dependiente. Por otro lado, todas las variables fueron consideradas en un análisis univariado tomando como variable dependiente la deficiencia o insuficiencia de 25 (OH) D. Las variables continuas fueron analizadas con t Test o Wilcoxon, según fueran paramétricas o no paramétricas; se aplicó el test

Chi² para las variables categóricas. Se consideró significativo un valor de p < 0.05. Todas aquellas variables que resultaron significativas o clínicamente importantes fueron incluidas en dos modelos de regresión logística, previa dicotomización de las variables continuas; para las variables dependientes insuficiencia y deficiencia respectivamente.

Se utilizó el programa Intercooled STATA 8.0 for Windows (Stata Corporation, 2003, U.S.A.)

RESULTADOS

Se incluyeron 138 pacientes en hemodiálisis crónica, 50 varones (36%) y 88 mujeres (64%) con una edad promedio de 65 ± 15 años y un tiempo medio en hemodiálisis de 77 ± 223 meses. El resto de las características de la población estudiada se muestran en la **Tabla 1**.

Tabla 1.
Características de la población estudiada.

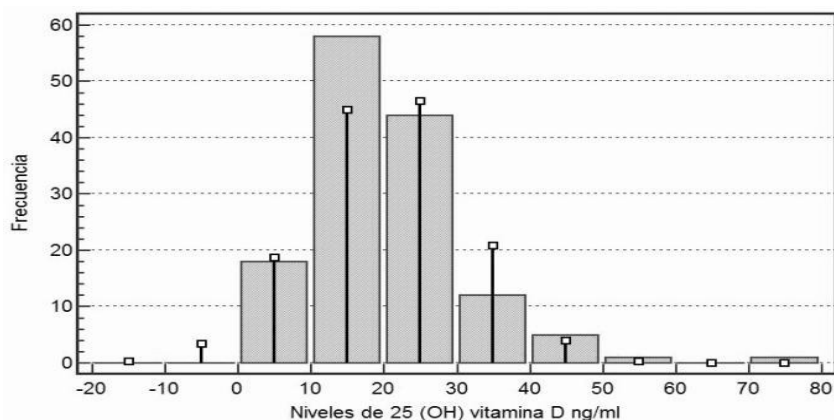
Variable		Resultado
Edad (años)		65 ± 15
Género	Masculino	50 (36%)
	Femenino	88 (64%)
Peso (kg)		70.5 ± 15
Talla (cm)		164 ± 16
Índice de masa corporal (kg/m ²)		26 ± 5
Diabetes		71 (52%)
Tiempo en diálisis (meses)		77 ± 223
25(OH)Vitamina D (ng/ml)		20.43 ± 10.5
PTHi (pg/ml)		371 ± 267
FAL (UI/l)		184 ± 103
Calcio (mg/dl)		9 ± 0.64
Fósforo (mg/dl)		5.2 ± 1.05
Albúmina (g/dl)		4 ± 0.33
PCR (mg/dl)		4.87 ± 7.47
Hemoglobina (g/dl)		11.3 ± 1.24
Eritropoyetina (EPO) U/kg/sem		85 ± 78
Índice de Resistencia EPO		71 ± 14
Masa Magra (kilogramos/m ²)		48 ± 13
Masa Grasa (kilogramos/m ²)		36 ± 9.3
Fuerza del Puño (kilogramos)		7.85 ± 10.2
Prueba sentado-parado (segundos)		1.91 ± 1.44
Necesidad de apoyo		25 (23%)
Índice Karnofsky	Estadio I	72 (52%)
	Estadio II	31 (23%)
	Estadio III	21 (15%)
	Estadio IV	14 (10%)

Las variables continuas se muestran en media y DS; las variables categóricas en frecuencia y proporciones.

La media de 25(OH) vitamina D fue de 20.4 ± 10.5 ng/ml en el conjunto de los pacientes. La distribución de los niveles de 25(OH) D se ven en la **Figura 1**. La prevalencia de insuficiencia/

deficiencia de 25 (OH) D fue de 87% (37% con deficiencia y 50% con insuficiencia).

En la **Tabla 2** se muestra el análisis univariado de todas las variables incluidas.



Variable		25(OH)D < 30 ng/ml	25(OH)D ≥ 30 ng/ml	P
Edad(años)		66 ± 16	59 ± 16	<0.05
Género	Masculino	73	15	ns
	Femenino	46	4	
Peso (kg)		69 ± 15	73 ± 14	ns
Talla (cm)		163 ± 10	168 ± 12	ns
Indice de masa corporal	(kg/m ²)	26 ± 5	26 ± 4	ns
Diabetes	SI	8	63	ns
	NO	8	40	
Tiempo en diálisis	(meses)	107 ± 303	72 ± 209	ns
PTHi (pg/ml)		364 ± 251	416 ± 81	ns
FAL (UI/l)		183 ± 105	190 ± 86	ns
Calcemia (mg/dl)		8.9 ± 0.6	9.2 ± 0.6	ns
Fósforo (mg/dl)		5.2 ± 1.1	5.2 ± 0.7	ns
Albúmina (g/dl)		3.98 ± 0.3	4 ± 0.3	ns
PCR (mg/dl)		4.94 ± 7.7	4.34 ± 5.7	ns
Hemoglobina (g/dl)		11 ± 1.24	12 ± 1.15	<0.05
Eritropoyetina (EPO)	U/kg/sem	86 ± 81	75 ± 53	ns
Indice de Resistencia	EPO	7.08 ± 14.4	7.05 ± 11.3	ns
Masa Magra	(kilogramos/m ²)	46.9 ± 12.6	55.8 ± 12.3	<0.05
Masa Grasa	(kilogramos/m ²)	36.8 ± 9.1	31.3 ± 9.4	<0.05
Fuerza del Puño (kg)		6.8 ± 8.9	16.3 ± 15.2	<0.05
Prueba sentado-parado	(segundos)	1.96 ± 1.52	1.54 ± 0.64	ns
Necesidad de apoyo	SI	24	1	<0.05
	NO	72	13	
Indice Karnofsky	Estadio I	60	12	<0.05
	Estadio II	26	5	
	Estadio III	19	2	
	Estadio IV	14	0	

En el análisis de regresión lineal univariado solo fueron significativas la edad (R^2 0.0320, $p < 0.05$), la hemoglobina (R^2 0.0402, $p < 0.05$), la albumina (R^2 , $p < 0.05$), la masa magra (R^2 0.0820,

$p < 0.05$) y la fuerza del puño (R^2 0.0985, $p < 0.05$). En el análisis de regresión lineal múltiple solo resultó significativo, la fuerza del puño (véase **Figura 2**).

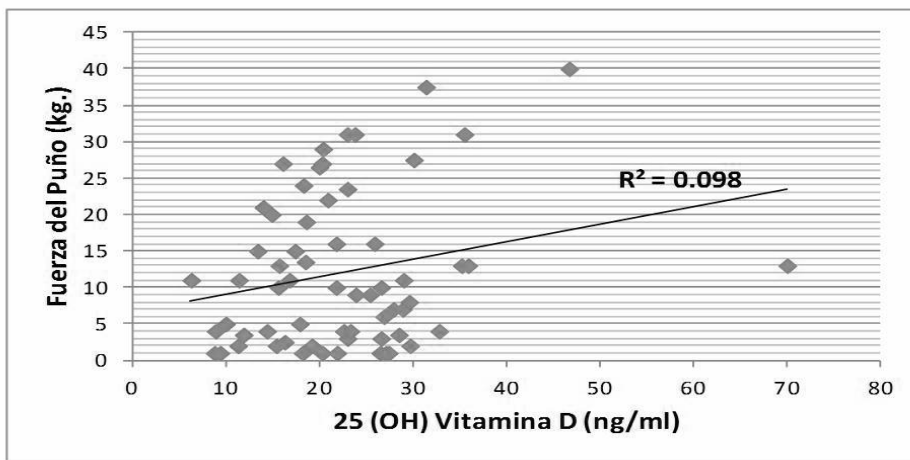


Figura 2. Correlación entre la fuerza muscular determinada a nivel del puño y los niveles de 25 (OH) Vitamina D sérica

Si bien la variable Diabetes y Albúmina no fueron significativas en este tipo de análisis, cabe destacar que cuando se compararon los niveles de 25(OH) D en diabéticos y no diabéticos éstos mostraron diferencias significativas (19.2 ± 8.9 ng/ml vs. 22.5 ± 12.3 ng/ml respectivamente), lo mismo que los pacientes con albúmina $>$ o igual a 3.5 g/dl; los niveles de 25 OH D fueron de 22 ± 10 , mientras que aquellos con albúmina $<$ a 3.5 g/dl; los niveles de 25 OH D fueron de 16 ± 8 ($p < 0.05$).

En el análisis de regresión logística para la presencia de insuficiencia de 25 OH D, sólo mostró significación la presencia de anemia definida por una hemoglobina menor a 11 g/dl y el índice de Karnofsky mayor a grado 2.

En el análisis de regresión logística para la presencia de deficiencia, sólo mostraron significación la edad mayor a 65 años (OR 5.87; IC95 1.37-25.1); una masa grasa mayor 36 kg/m² (OR 20.4; IC 3-138); una fuerza del puño menor a 7.8 kg (OR 13.5; IC 1.93-95.6) y una prueba sentado parado menor a 2 segundos (OR 13; 1.77-99).

Discusión

Nuestros resultados muestran una alta prevalencia de insuficiencia/deficiencia de 25 OHD en pacientes en hemodiálisis (87%)(37% con deficiencia y 50% con insuficiencia en el área de Buenos

Aires, Argentina, similar a la que reportamos estudios previos^(2,3). Este trabajo muestra también los efectos de la hipoalbuminemia y la causa de la enfermedad renal subyacente sobre los niveles de 25OH D. Los pacientes con albúmina inferior a 3,5 y los pacientes con diabetes tuvieron niveles de 25 OH D significativamente más bajos. Estudios previos han mostrado que las concentraciones de 25 OH D se correlacionan en forma positiva con la albúmina sérica⁽¹⁻³⁾ y son menores en los pacientes diabéticos.

El hallazgo más significativo de nuestro estudio fue la importante asociación entre menor fuerza muscular, así como su manifestación clínica de alteración de la prueba sentado parado, con niveles bajos de 25 OH D

Varios autores han mostrado en la población sin insuficiencia renal⁽¹⁰⁻¹⁵⁾, los niveles séricos de vitamina D están relacionados con la fuerza muscular, el estado físico funcional y el riesgo de fracturas y caídas, cuya tasa anual en las personas de más de 65 años es de alrededor del 30%⁽¹⁶⁾.

La deficiencia de vitamina D también se ha asociado a inestabilidad postural, baja velocidad de marcha e incremento del riesgo de fracturas⁽¹⁷⁾. También se ha demostrado que en mujeres institucionalizadas, la suplementación con calcio y vitamina D disminuye el número de caídas al mejorar la función musculoesquelética, y reduce

la tasa de fracturas^(18,19).

En forma sorprendente, la incidencia, factores de riesgo, y las complicaciones de las caídas en los hemodializados son casi desconocidas a pesar del creciente número de pacientes añosos en hemodiálisis alrededor del mundo. Desmet y col analizaron este problema en un grupo de pacientes dializados añosos (media de edad 70.9 años) y encontraron que el 12.7% de ellos se había caído por lo menos una vez durante 8 semanas y que un tercio de las caídas habían causado algún tipo de lesión que requirió cuidado u hospitalización⁽²⁰⁾. El análisis de regresión logística identificó a la mayor edad, la diabetes, el mayor número de drogas prescriptas (especialmente el uso de antidepresivos), y la falla en caminar 10 m sin ayuda como factores independiente para caídas. Sin embargo en este estudio no se analizaron los niveles de vitamina D.

Este estudio tiene limitaciones. No tenemos información sobre la exposición solar, cuya importancia ha sido previamente informada⁽²⁾, si bien cabe destacar que las mediciones se hicieron en Junio-Julio, equilibrando en cierto modo la población analizada y sensibilizando aún más el método acorde a las variaciones estacionales de los niveles de vitamina D ya descriptas por nosotros⁽³⁾. Tampoco tenemos información sobre el ingreso dietético de vitamina D, a pesar de que tuvimos en cuenta que los pacientes no usaran ningún tipo de suplementos. La restricción de fósforo a la que son sometidos los pacientes en diálisis contribuye a bajar los niveles de 25 OH D al reducir el ingreso diario de lácteos.

En conclusión, los pacientes en diálisis tienen una alta prevalencia de déficit de 25 OH D, por lo cual es importante su medición y su suplementación adecuada. Destacamos la asociación entre la fuerza/ muscular y los niveles de Vitamina D. La causalidad, deberá ser demostrada en futuros trabajos prospectivos donde la suplementación adecuada de vitamina D mejore la fuerza y la masa muscular de los pacientes en diálisis crónica.

BIBLIOGRAFÍA.

1- González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ: Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single Center observational study. *Am J Nephrol* 2004; 24:503-510

2- Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on hemodialysis. *Hemodial Int*. 2007; 11(3):315-21

3- Rosa Diez G., Fassi J., Crucelegui S., Rivera Nuñez H., Trillini M., Furci A., Algranati S., Plantalech L. 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Hemodialysis-Requiring End-Stage Renal Disease Patients. *Dialysis & Transplantation* 2008; 37(10): 388-390

4- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1678S-1688S

5- Schwartz GC, Whitlatch LW, Chen TC, Lokeshwar BL, Holick MF. Human prostate cells synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D₃ from 25-hydroxyvitamin D₃. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7:391-395

6- Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, Akerstrom G, Westin G. 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(6): 2967-72

7- Fournier A, Bordier P, Gueris J et al: Comparison of 1 alpha-hydroxycholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in the treatment of renal osteodystrophy: greater effect of 25-hydroxycholecalciferol on bone mineralization. *Kidney Int* 1979; 15:196-204.

8- Birge SI, Haddad JG: 25-hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest* 1975; 56:1100-1107.

9- Eastwood JB, Stamp TCB, de Wardener HE, Bordier PJ, Arnaud CD: The effect of 25-hydroxyvitamin D₃ in osteomalacia of chronic renal failure. *Clin Sci* 1977; 52:499-508.

10- Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S. et al. Combined Calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women. *Osteoporos Int*. 2002; 13:257-264.

11- Del Campo MT, Aguado P, Martínez ME. Vitamina D y salud ósea: ¿es necesario revisar la administración de sus suplementos en poblaciones de riesgo de osteoporosis? *Med Clin (Barc)* 2005; 125:788-793.

12- Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Jackson SH, Swift CG, Allain TJ. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res*. 2002; 17:891-897.

13- Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Methodology Review)

Guillespie WJ, Avenell A, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. The Cochrane Library. 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.

14- Janssen HC, Samson MM, Brear HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:611-615.

15- Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *Am Geriatr Soc.* 2003; 51:1219-1226.

16- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemar PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996;124:400-406.

17- Boersma D, Demontiero O, Mohtasham Amiri Z, Hassan S, Suarez H, Geisinger D, Suriyaarachchi P, Sharma A, Duque G. Vitamin d status in relation to postural stability in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2012; 16(3):270-5.

18- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA.* 2001; 285:785-795.

19- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int.* 2002; 13:187-194.

20- Desmet C, Beguin C, Swine C, Jadoul M; Université Catholique de Louvain Collaborative Group. Falls in hemodialysis patients: prospective study of incidence, risk factors, and complications. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(1):148-53.

Recibido en su forma original: 25 de Julio de 2013

En su forma corregida: 27 de Agosto de 2013

Aceptación final: 25 de Septiembre de 2013

Dr. Guillermo Rosa Diez

Servicio de Nefrología Hospital Italiano Buenos Aires

Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

e-mail: guillermo.rosadiez@hospitalitaliano.org.ar