



Przemysław Rutkowski^{1,8}, Jolanta Małyżko², Tomasz Stompór³, Michał Nowicki⁴,
Kazimierz Ciechanowski⁵, Magdalena Durlik⁶, Andrzej Wiecek⁷, Bolesław Rutkowski⁸

¹Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Klinika Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

³Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

⁴Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

⁶Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁷Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁸Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Witamina D — komu, jaka i dlaczego?

Vitamin D — which, whom and why?

ABSTRACT

Vitamin D derivatives are known and used in the treatment of bone diseases and calcium phosphate balance disturbances since the beginning of twenties of the last century. Recently newly synthesized derivatives of this vitamin appeared and aroused a lot of interest. Apart from the regulation of calcium phosphate balance, by activation of vitamin D receptor, they show series of potentially positive action for patients with chronic kidney disease. Below are shown clinical and experimental studies resulting in positive action in such as pathologies like second-

ary hyperparathyroidism or cardiovascular disturbances. Additionally nephroprotective effects were observed as well as reduction of hospitalization rate and even mortality among dialysed patients. Vitamin D derivatives are necessary in the modern treatment of patients with chronic kidney diseases, nevertheless the right derivative and the right dose should be applied according to the stage of the disease and the economical circumstances.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 4, 356–361

Key words: VDR activators, paricalcitol, calcium-phosphate metabolism disorders, chronic kidney disease

Już w XIX wieku (1877 r.) Virchow stwierdził istnienie zależności pomiędzy nerkami a zmianami kostnymi, a w 1933 roku wysunięto hipotezę, że przewlekła niewydolność nerek jest przyczyną powiększenia przytarczyc. Nerki są ważnym narządem mającym swój udział w przemianach kostnych. Upośledzone wydalanie fosforanów, zmniejszona synteza aktywnej postaci witaminy D, hipokalcemia oraz niedostateczna odpowiedź kości na parathormon (PTH, *parathyroid hormone*) — to tylko niektóre czynniki odpowiedzialne za rozwój zaburzeń kostnych u osób chorych na przewlekłą niewydolność nerek [1, 2]. Smith i wsp. [3] już w 1986 roku zaobserwowali występowanie zmian w strukturze kości u około 50% chorych, u których filtracja kłębuszkowa zmniejszyła się o 50%, a Hutchison i wsp. [4]

udowodnili, że niemal wszyscy pacjenci leczenia dializami cierpią na zaburzenia metabolizmu kostnego.

Schyłkowa niewydolność nerek charakteryzuje się obniżoną syntezą aktywnej postaci witaminy D₃ — kalcytriolu i opornością nań tkanek docelowych [5]. Ponadto, w stanie niewydolności nerek aktywność 1- α -hydroksylazy staje się substratozależna, czyli wyższe stężenie 25-hydroksycholekalcyferolu nasila swą transformację w 1,25-dihydroksycholekalcyferolu. Z kolei niedobór 1,25-dihydroksycholekalcyferolu, a także 25-hydroksycholekalcyferolu niezależnie od kalcytriolu prowadzi do rozwoju takich zaburzeń metabolizmu kostnego, jak wtórna nadczynność przytarczyc czy osteomalacja [6–8]. W ostatnich latach stwierdzono, że zarówno kalcytriol, jak i jego pochodne mają

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych,
GUMed
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 25 05
faks: (58) 346 11 86
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

Tabela 1. Wybrane aktywatory receptora dla witaminy D

Nazwa chemiczna	Nazwa międzynarodowa	Preparaty
Wymagające aktywacji enzymatycznej		
7-dehydrocholesterol	Cholekalcyferol	Devicap
1-hydroksycholekalcyferol	Alfakalcydol	Alfadiol
C 28 H 43 OH	Ergokalcyferol	Kalcyferol
Aktywne pochodne		
1 α , 25-(OH)2D3	Kalcytriol	Rocartrol, Calcijex
1 α (OH)D2	Doksekalcyferol	Hectorol
22-oxa-1, 25-(OH)2D3	Maksakalcytol	Oxarol
19-nor-1 α , 25-(OH)2D3	Parykalcytol	Zemplar
1 α , 24-(OH)2D3	Takalcytol	Cutatoderm

zastosowanie nie tylko w leczeniu zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej, ale również w terapii takich schorzeń, jak łuszczyca czy nowotwory jelita grubego. Dodatkowo leki te mają udział w patogenezie procesów związanych z miażdżycą czy chorobami układu sercowo-naczyniowego. W tabeli 1 przedstawiono nazwy chemiczne, międzynarodowe oraz zwyczajowe znanych, aktywnych i tych wymagających aktywacji, aktywatorów receptora dla witaminy D. Natomiast w dalszej części poniższego opracowania został przedstawiony udział nowszych aktywatorów receptora dla witaminy D w wybranych schorzeniach związanych z przewlekłą chorobą nerek.

WPŁYW NA STĘŻENIE PARATHORMONU WAPNIA I FOSFORANÓW

Wyniki randomizowanych badań Sprague'a i wsp. wykazały, że parykalcytol szybciej powodował 50-procentową redukcję stężenia PTH w porównaniu z kalcytriolem. W tym samym czasie hiperkalcemię obserwowano jedynie u 18% pacjentów leczonych parykalcytolem i aż u 33% leczonych kalcytriolem ($p > 0,01$) [9]. W kolejnych badaniach inni autorzy potwierdzili silniejszy wpływ parykalcytolu w porównaniu z kalcytriolem, hamujący PTH, przy znacząco mniejszej częstości hiperkalcemii i hiperfosfatemii [10, 11]. Badano również działanie innych aktywatorów receptora dla witaminy D, jak doksekalcyferol i maksakalcytol. Aby osiągnąć podobne, jak przy parykalcytolu obniżenie stężenia PTH, należało użyć bardzo wysokich dawek doksekalcyferolu. Część autorów obserwowała większą tendencję do wzrostu stężenia wapnia i fosforanów w trakcie leczenia doksekalcyferolem [12, 13], podczas gdy inni raportowali podobny wpływ obu terapii na gospodarkę wapniowo-fosforanową [14]. W takcie terapii maksakalcytolem

i kalcytriolem Hayashi i wsp. nie obserwowali różnic we wpływie na stężenie PTH czy fosforanów, jednak stężenie wapnia było znacząco wyższe u osób leczonych maksakalcytolem w początkowym okresie terapii [15]. Warto podkreślić, że parykalcytol wykazuje działanie obniżające stężenie PTH również w porównaniu z placebo, nie wywołując zmian w stężeniu wapnia i fosforanów, różnych od terapii placebo [16, 17]. Autorzy pracy z zainteresowaniem czekają na wyniki badania o akronimie IMPACT, które pokażą, czy terapia parykalcytolem jest równie skuteczna jak cinakalcetem, co znacznie poszerzyłaby grupę pacjentów leczonych analogami witaminy D [18].

WPŁYW AKTYWATORÓW RECEPTORA DLA WITAMINY D NA OBJĘTOŚĆ PRZYTARCZYC

Najlepiej przebadaną pochodną witaminy D w tym względzie jest maksakalcytol. Podawany pacjentom dializowanym w okresie 24 tygodni powodował zmniejszenie objętości przYTarczyc. Efekt ten dotyczył jedynie osób, u których na początku terapii średnica przYTarczyc była mniejsza niż 11 mm [19]. W dwóch kolejnych badaniach maksakalcytol był podawany pacjentom pod postacią iniekcji do gruczołów przYTarczyc. W obu przypadkach poza obniżeniem stężenia PTH, zmniejszeniu ulegała objętość nastrzykiwanych gruczołów [20, 21]. Jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za zmniejszenie objętości przYTarczyc jest apoptoza stymulowana przez kalcytriol, maksakalcytol, jak również inne aktywatory receptora dla witaminy D [22, 23].

WPŁYW AKTYWATORÓW RECEPTORA DLA WITAMINY D NA ROZWÓJ MIAŻDŻYCY

Badania w tym zakresie były prowadzone na modelach zwierzęcych. Przykładowo, u my-

▶▶Parykalcytol wykazuje działanie obniżające stężenie PTH również w porównaniu z placebo, nie wywołując zmian w stężeniu wapnia i fosforanów, różnych od terapii placebo◀◀

szy pozbawionych Apo-E w szybkim tempie dochodziło do rozwoju nadciśnienia i miażdżycy. Zastosowane leczenie parykalcytolem działało stabilizująco na blaszkę miażdżycową oraz powodowało zmniejszenie ciśnienia tętniczego, podobnie jak przy zastosowaniu enalaprilu oraz terapii łączonej [24]. Zgodnie z nowymi poglądami na patogenezę miażdżycy, biorą w niej udział aktywowane limfocyty za pośrednictwem produkowanych cytokin, między innymi interferonu γ oraz interleukin 1 i 6. Aktywatory receptora dla witaminy D zmniejszają aktywację limfocytów Th1, blokują produkcję interferonu γ oraz interleukin 1 i 6, przez co nie dochodzi do aktywacji makrofagów i w ten sposób stabilizują blaszkę miażdżycową [25]. Rozważania te są oparte na badaniach doświadczalnych, jednak wynikają one z obserwacji klinicznych. Dotyczą one konsekwencji miażdżycy w postaci chorób układu sercowo-naczyniowego.

WPLYW AKTYWATORÓW RECEPTORA DLA WITAMINY D NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Sugestie dotyczące korzystnego wpływu aktywatorów receptora dla witaminy D na układ sercowo-naczyniowy mają swój początek w retrospektywnych badaniach obserwacyjnych [2, 26]. W chwili obecnej trwa duże badanie o akronimie PRIMO, w którym badany jest wpływ parykalcytolu w porównaniu z placebo na śmiertelność sercowo-naczyniową, przerost lewej komory oraz jej funkcje u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 i 4. Na te wyniki trzeba jeszcze poczekać, posiłkując się korzystnym wpływem aktywatorów receptora dla witaminy D na układ sercowo-naczyniowy, uzyskanym w badaniach doświadczalnych. Wykazano w nich, że w trakcie leczenia parykalcytolem lub kalcytriolem zwierząt z doświadczalną niewydolnością nerek dochodzi do zmniejszenia przerostu lewej komory, poprawy funkcji skurczowej oraz obniżenia ciśnienia skurczowego [27]. Z drugiej strony u myszy pozbawionych receptora dla witaminy D w szybkim tempie dochodzi do rozwoju nadciśnienia oraz przerostu lewej komory mięśnia sercowego [28].

DZIAŁANIE NEFROPROTEKCYJNE AKTYWATORÓW RECEPTORA DLA WITAMINY D

Działanie ochronne na nerki leków z tej grupy można oceniać w różny sposób. Po pierwsze, jako zmniejszenie białkomoczu. W 2005 roku Agarwal i wsp. wykazali korzystny wpływ

leczenia parykalcytolem na wielkość białkomoczu u pacjentów w stadium 3–4. przewlekłej choroby nerek [1]. W ubiegłym roku opublikowano wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania, w którym leczenie parykalcytolem korzystnie wpływało na albuminurię u chorych obciążonych cukrzycą typu 2 [29]. Po drugie, wpływ na układ renina–angiotensyna–aldosteron. Parykalcytol w badaniach doświadczalnych wykazuje właściwości hamujące ten układ, a to jak wiadomo prowadzi do zmniejszenia hiperfiltracji oraz spowalnia progresję przewlekłych nefropatii [27, 30]. Po trzecie, jak wykazano na modelu zwierzęcym, parykalcytol oraz dokserkalcyferol zmniejszają włóknienie zachodzące w śródmiaższu poprzez hamowanie napływu limfocytów, zmniejszenie aktywacji makrofagów oraz ekspresję cytokin profibrotycznych [31, 32].

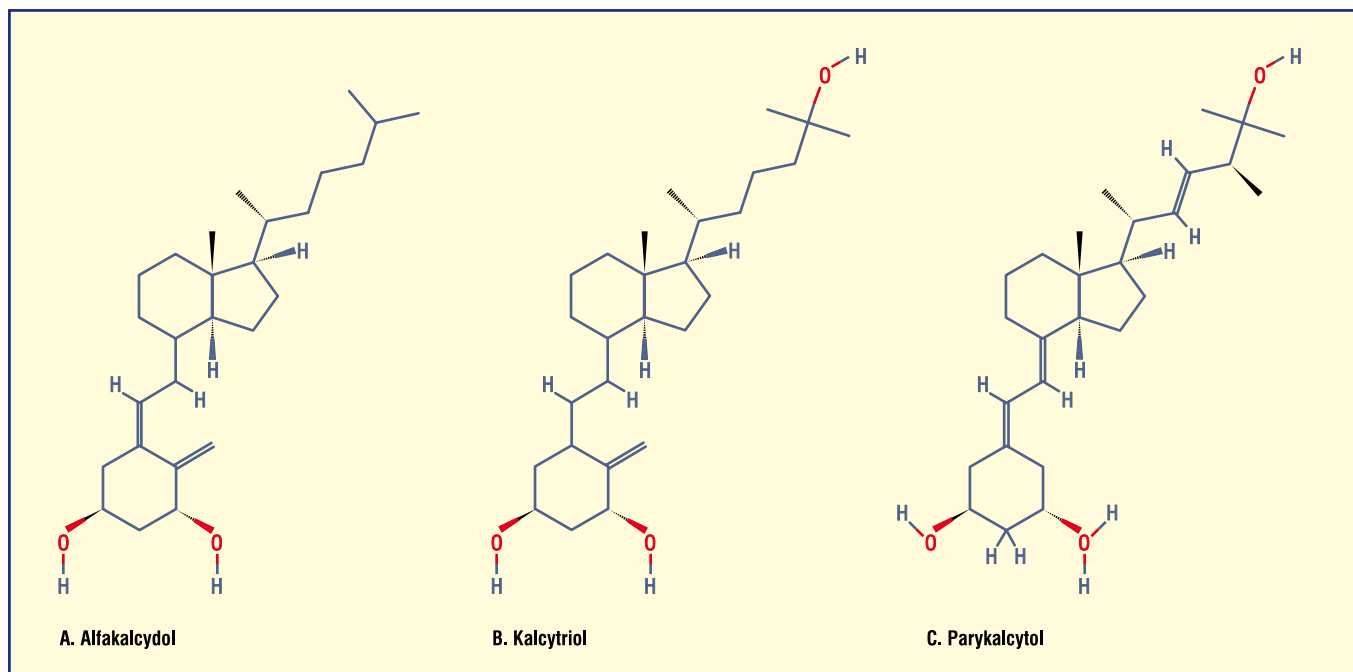
Tak szeroki wpływ na różne procesy patologiczne zachodzące u osób z przewlekłą chorobą nerek powinien być zauważalny przy analizie śmiertelności oraz częstości hospitalizacji.

WPLYW AKTYWATORÓW RECEPTORA DLA WITAMINY D NA ŚMIERTELNOŚĆ ORAZ CZĘSTOŚĆ HOSPITALIZACJI

W 2004 roku opublikowano badanie retrospektywne, które dotyczyło ponad 11 000 pacjentów hemodializowanych. Porównywano działanie parykalcytolu i kalcytriolu. Okazało się, że pacjenci, którzy przyjęli co najmniej 10 dawek leku byli rzadziej hospitalizowani, a hospitalizacje były krótsze w porównaniu z pacjentami przyjmującymi kalcytriol [33]. Kolejne badania obserwacyjne, prospektywne oraz przekrojowe pokazały korzystniejszy wpływ parykalcytolu i dokserkalcyferolu na śmiertelność pacjentów dializowanych w porównaniu z kalcytriolem [34, 35]. Podkreślić warto, że jedno z nich objęło ponad 7 tysięcy chorych, a kolejne 50 tysięcy. W 2009 roku ukazało się podsumowanie prac obserwacyjnych dotyczących wpływu aktywatorów receptora dla witaminy D na śmiertelność. Autorzy stwierdzili, że przy braku randomizowanych badań klinicznych, należy uznać wyniki badań obserwacyjnych za rzetelne i dobrze udokumentowane [36].

Biorąc pod uwagę wyżej wymienione korzystne efekty aktywacji receptora dla witaminy D, należy rozważyć stosowanie odpowiednich preparatów u pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek na każdym etapie choroby. W Polsce dostępne są obecnie 3 preparaty aktywnych metabolitów witaminy D — alfakacydol

►► Biorąc pod uwagę wyżej wymienione korzystne efekty aktywacji receptora dla witaminy D, należy rozważyć stosowanie odpowiednich preparatów u pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek na każdym etapie choroby ◀◀



Rycina 1. Aktywatory receptora dla witaminy D stosowane u chorych na przewlekłą chorobę nerek dostępne w Polsce

(Alfadiol), kalcetriol (Rocartrol) oraz parykalcytol (Zemplar). Ich wzory strukturalne przedstawiono na rycinie 1. Dwa pierwsze występują w postaci doustnej, rejestracja doustnego kalcetriolu w Polsce wygasła, parykalcytol natomiast występuje jedynie w postaci parenteralnej. U pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek w stadium 3.–4. wskazane jest podawanie preparatów doustnych, z których alfacalcidol skutecznie konkuruje ceną z kalcitriolem. W tabeli 2 zestawiono efekty działania aktywatorów receptora dla witaminy D, aktywujących jej receptor. Zahamowanie wpływu na ich klasyczne cele działania prowadzi do złamań i zwiększają śmiertelność. Natomiast zaburzenia ich wpływu na cele nieklasyczne mogą prowadzić, w sposób bezpośredni, do zwiększenia chorobowości i śmiertelności u pacjentów chorych na przewlekłą chorobę nerek [37]. Zachęcające informacje o korzystnym wpływie parykalcytolu na wiele patologii powodują, że staje się on ciekawą alternatywą w leczeniu pacjentów dializowanych. Niewątpliwie jest to znacznie kosztowniejsza terapia w porównaniu z dotychczas stosowanymi. Analizując jednak powyższe rozważania, nie sposób nie zauważyć, że parykalcytol jest obecnie jedynym aktywatorem receptora dla witaminy

Tabela 2. Efekty działania substancji aktywujących receptor witaminy D

Klasyczny cel działania — efekt endokryny

Jelita
Przytarczyce
Kości

**Nieklasyczne cele działania — efekt parakryny/
/autokryny**

Układ sercowo-naczyniowy
Nerki
Układ renina–angiotensyna–aldosteron
System immunologiczny

▶▶Parykalcytol jest obecnie jedynym aktywatorem receptora dla witaminy D wykazującym korzystne działania w różnych patologiach towarzyszących przewlekłej chorobie nerek◀◀

D wykazującym korzystne działania w różnych patologiach towarzyszących przewlekłej chorobie nerek. Dlatego, do czasu rejestracji innych leków, jak doksercalcyferol czy maksacalcitol, pozostaje jedynym o udowodnionym korzystnym wpływie na powikłania sercowo-naczyniowe, zmniejszenie śmiertelności oraz częstości hospitalizacji pacjentów dializowanych.

Liczba doniesień na temat parykalcytolu oraz prezentacja wstępnych wyników randomizowanych badań wielośrodkowych skłaniają do poświęcenia temu leкови osobnego opracowania.

STRESZCZENIE

Preparaty witaminy D są znane i stosowane w leczeniu zaburzeń kostnych oraz gospodarki wapniowo-fosforanowej od początku XX wieku. W ostatnich latach wiele uwagi poświęcono nowo syntetyzowanym aktywnym postaciom tej witaminy. Poprzez aktywację receptora dla witaminy D, poza regulacją wchłaniania i wydalania wapnia i fosforu, wykazują one wiele działań mogących mieć korzystne efekty w grupie pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W poniższym opracowaniu przedstawiono wyniki badań klinicznych i eksperymentalnych wskazujących na korzyści ze stosowania niektórych aktywatorów receptora dla

witaminy D w takich schorzeniach, jak wtórna nadczynność przytarczyc czy powikłania sercowo-naczyniowe. Dodatkowo obserwowano ich działanie nefroprotekcyjne, pozytywny wpływ na częstość hospitalizacji, a nawet zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów dializowanych. Aktywatory receptora dla witaminy D stanowią nieodzowną formę terapii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, niemniej w zależności od stopnia jej zaawansowania i uwarunkowań ekonomicznych należy dobrać odpowiedni preparat, a także odpowiednią dawkę leku.

Forum Nefrologiczne 2011, tom 4, nr 4, 356–361

Słowa kluczowe: aktywatory receptora dla witaminy D, zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej, przewlekła choroba nerek

Piśmiennictwo

1. Agarwal R., Acharya M., Tian J. i wsp. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68 (6): 2823.
2. Andress D.L. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int.* 2006; 69 (1): 33.
3. Smith A.J., Faugere M.C., Abreo K. i wsp. Aluminum-related bone disease in mild and advanced renal failure: evidence for high prevalence and morbidity and studies on etiology and diagnosis. *Am. J. Nephrol.* 1986; 6 (4): 275.
4. Hutchison A.J., Whitehouse R.W., Boulton H.F. i wsp. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1993; 44 (5): 1071.
5. Henderson R.G., Ledingham J.G., Norman A.W. i wsp. 1,25-dihydroxycholecalciferol in patients with chronic renal failure. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.* 1973; 10: 202.
6. Binswanger U. Calcium metabolism and kidney disease. *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd* 1974; 34: 105.
7. Bourke E. Bone disease and chronic renal failure. *Ir. J. Med. Sci.* 1974 (supl): 72.
8. Ritz E., Malluche H., Bommer J. i wsp. Metabolic bone disease in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1974; 12 (5): 393.
9. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M. i wsp. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003; 63 (4): 1483.
10. Coyne D.W., Grieff M., Ahya S.N. i wsp. Differential effects of acute administration of 19-Nor-1,25-dihydroxy-vitamin D2 and 1,25-dihydroxy-vitamin D3 on serum calcium and phosphorus in hemodialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 40 (6): 1283.
11. Mittman N., Desiraju B., Meyer K.B. i wsp. Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study. *Kidney Int.* 2010; (supl.) 117: S33.
12. Frazao J.M., Elangovan L., Maung H.M. i wsp. Intermittent doxercalciferol (1alpha-hydroxyvitamin D(2)) therapy for secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36 (3): 550.
13. Joist H.E., Ahya S.N., Giles K. i wsp. Differential effects of very high doses of doxercalciferol and paricalcitol on serum phosphorus in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 2006; 65 (5): 335.
14. Zisman A.L., Ghantous W., Schinleber P. i wsp. Inhibition of parathyroid hormone: a dose equivalency study of paricalcitol and doxercalciferol. *Am. J. Nephrol.* 2005; 25 (6): 591.
15. Hayashi M., Tsuchiya Y., Itaya Y. i wsp. Comparison of the effects of calcitriol and maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism in patients on chronic haemodialysis: a randomized prospective multicentre trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19 (8): 2067.
16. Coyne D., Acharya M., Qiu P. i wsp. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47 (2): 263.
17. Martin K.J., Gonzalez E.A., Gellens M. i wsp. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9 (8): 1427.
18. Ketteler M., Martin K.J., Cozzolino M. i wsp. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011.
19. Okuno S., Ishimura E., Kitatani K. i wsp. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003; 18 (12): 2613.
20. Saito A., Matsumoto Y., Oyama Y. i wsp. Effectiveness of weekly percutaneous maxacalcitol injection therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther. Apher. Dial.* 2010; 14 (1): 98.
21. Shiizaki K., Hatamura I., Negi S. i wsp. Percutaneous maxacalcitol injection therapy regresses hyperplasia of parathyroid and induces apoptosis in uremia. *Kidney Int.* 2003; 64 (3): 992.
22. Shiizaki K., Hatamura I., Negi S. i wsp. Highly concentrated calcitriol and its analogues induce apoptosis of parathyroid cells and regression of the hyperplastic gland study in rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23 (5): 1529.

23. Shiizaki K., Negi S., Hatamura I. i wsp. Direct injection of calcitriol or its analog into hyperplastic parathyroid glands induces apoptosis of parathyroid cells. *Kidney Int.* 2006; 102 (supl.): S12.
24. Husain K., Suarez E., Isidro A. i wsp. Effects of paricalcitol and enalapril on atherosclerotic injury in mouse aortas. *Am. J. Nephrol.* 2010; 32 (4): 296.
25. Takeda M., Yamashita T., Sasaki N. i wsp. Oral administration of an active form of vitamin D3 (calcitriol) decreases atherosclerosis in mice by inducing regulatory T cells and immature dendritic cells with tolerogenic functions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010; 30 (12): 2495.
26. Levin A., Li Y.C. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int.* 2005; 68 (5): 1973.
27. Bodyak N., Ayus J.C., Achinger S. i wsp. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104 (43): 16810.
28. Xiang W., Kong J., Chen S. i wsp. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005; 288 (1): E125.
29. de Zeeuw D., Agarwal R., Amdahl M. i wsp. 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 (9752): 1543.
30. Freundlich M., Quiroz Y., Zhang Z. i wsp. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int.* 2008; 74 (11): 1394.
31. Tan X., He W., Liu Y. Combination therapy with paricalcitol and trandolapril reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2009; 76 (12): 1248.
32. Wang X.X., Jiang T., Shen Y. i wsp. Vitamin D receptor agonist doxercalciferol modulates dietary fat-induced renal disease and renal lipid metabolism. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2011; 300 (3): F801.
33. Dobrez D.G., Mathes A., Amdahl M. i wsp. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (5): 1174.
34. Teng M., Wolf M., Ofsthun M.N. i wsp. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16 (4): 1115.
35. Tentori F., Hunt W.C., Stidley C.A. i wsp. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006; 70 (10): 1858.
36. Vervloet M.G., Twisk J.W. Mortality reduction by vitamin D receptor activation in end-stage renal disease: a commentary on the robustness of current data. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (3): 703.
37. Cunningham J., Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int.* 2011; 79 (7): 702.