



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Jolanta Małyško<sup>1</sup>, Magdalena Durlik<sup>2</sup>, Tomasz Stompór<sup>3</sup>, Michał Nowicki<sup>4</sup>, Kazimierz Ciechanowski<sup>5</sup>,  
Andrzej Więcek<sup>6</sup>, Przemysław Rutkowski<sup>7, 8</sup>, Bolesław Rutkowski<sup>8</sup><sup>1</sup>Klinika Nefrologii i Transplantologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku<sup>2</sup>Klinika Medycyny Transplantacyjnej i Nefrologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego<sup>3</sup>Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie<sup>4</sup>Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek Uniwersytetu Medycznego w Łodzi<sup>5</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie<sup>6</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach<sup>7</sup>Zakład Pielęgniarstwa Ogólnego Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego<sup>8</sup>Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

# Witamina D — kardio- i nefroprotekcja

## Vitamin D — cardio- and nephroprotection

### ABSTRACT

Chronic kidney disease is almost reach the level of epidemic, therefore employment of all possible therapeutic nephroprotective measures may slow progression and delayed the need of renal replacement therapy. At present vitamin D is more often seen in the armamentarium of nephroprotection. Studied in hemodialyzed patients suggested a beneficial role of vitamin D on the cardiovascular system. Experimental data supported the nephroprotective properties of vitamin D. Potential nephroprotective action of vitamin D is mediated by an inhibition of renin-angiotensin-aldosterone system, diminished

activation of nuclear factor  $\kappa$ B (NF-  $\kappa$ B) and inflammation, inhibition of Wnt/ $\beta$  catenin system and direct effect on expression of some slit diaphragm proteins. Despite growing evidence of nephro- and cardioprotective effects of vitamin D, many question remains unanswered. Vitamin D seems to be promising nephroprotection, however, we should remember that is not an aspirin and its use should be based on randomized controlled trials with hard outcomes.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 3, 259–264

**Key words:** vitamin D, nephroprotection, cardioprotection, albuminuria, proteinuria, chronic kidney disease

### WSTĘP

Przewlekła choroba nerek (*chronic kidney disease*) jest coraz bardziej rozpowszechniona. W ostatnim czasie na świecie stała się ona problemem instytucji zajmujących się zdrowiem publicznym. W krajach rozwiniętych obserwuje się stały wzrost zapadalności i chorobowości na przewlekłą chorobę nerek. Częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek wyniosła w 2009 roku w Stanach Zjednoczonych 1738 osób na milion mieszkańców, czyli wzrosła o 2,1% w stosunku do 2008 roku [1]. Jest to stabilny wzrost od 2002 roku. Częstość występowania nowych przypadków schyłkowej niewydolności nerek jest względnie stabilna od początku XXI wieku i wzrosła do 355 na milion mieszkańców w 2009 roku (wzrost o 1,1%

w stosunku do roku poprzedniego). Linijny wzrost obserwuje się w grupie wiekowej 45–64 lat, podczas gdy zdecydowanie wolniej wzrasta liczba osób dializowanych po 65. roku życia [1]. Przyczyny wzrostu liczby pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek należy upatrywać w zmianach demograficznych, epidemii cukrzycy typu 2 i, co najważniejsze, w zbyt późnym rozpoznaniu wczesnych stadiów przewlekłej choroby nerek oraz jej czynników ryzyka. Główną przyczyną zgonu wśród całej populacji pacjentów z przewlekłą chorobą nerek są choroby układu sercowo-naczyniowego oraz infekcje [1, 2]. Jest to związane z tym, że pacjenci ci są narażeni zarówno na tradycyjne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy, zidentyfikowane w populacji generalnej, takie jak: wiek, nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia,

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Jolanta Małyško  
Klinika Nefrologii i Transplantologii UMB  
ul. Żurawia 14, 15–540 Białystok  
e-mail: jolmal@poczta.onet.pl  
tel. (85) 740 94 64, faks (85) 743 45 86

▶▶ Upośledzona funkcja nerek, tj GFR poniżej 60 ml/min, stanowi równoznaczny z cukrzycą czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a mechanizmy patologiczne leżące u podstawy uszkodzenia nerek i układu sercowo-naczyniowego są wspólne◀◀

▶▶ Homeostaza witaminy D może odgrywać istotną rolę w funkcji układu sercowo-naczyniowego, zaś zaburzenia tej homeostazy mogą również prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego◀◀

cukrzyca, brak aktywności fizycznej, hipofibrinoliza, oraz czynniki wprost związane z chorobą podstawową oraz terapią nerkozastępczą, tj. białkomocz, retencja płynu zewnątrzkomórkowego, niedokrwistość, hiperhomocysteinemia, zaburzenia układu hemostazy [3, 4]. Natomiast frustrujący jest fakt, iż obecność tradycyjnych czynników ryzyka wyjaśnia tylko połowę przypadków zgonów w tej populacji chorych [5]. Ostatnio badacze zintensyfikowali wysiłki nad poznaniem innych nietradycyjnych czynników ryzyka, takich jak witamina D [6].

Związek między niewydolnością nerek a chorobami układu krążenia opisano już około 40 lat temu [7]. Zaobserwowano wówczas, że mocznica bardzo przyspiesza postęp zmian miażdżycowych. W przeprowadzonych badaniach wykazano, że 25-letni chory przewlekłe dializowany jest obciążony takim samym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych jak 80-latek z prawidłową czynnością nerek. Jednak ryzyko chorób serca i śmiertelność sercowo-naczyniowa zwiększają się nie tylko przy zaawansowanej niewydolności nerek, ale już nawet przy niewielkim upośledzeniu funkcji tego narządu [8]. Obecnie wiadomo, że upośledzona funkcja nerek, tj GFR (przesączanie kłębuszkowe) poniżej 60 ml/min, stanowi równoznaczny z cukrzycą czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, a mechanizmy patologiczne leżące u podstawy uszkodzenia nerek i układu sercowo-naczyniowego są wspólne, z czego wynikają istotne implikacje kliniczne. Obrazują to pięknie słowa prof. de Zeeuw „we should treat the kidney to protect the heart” czy prof. Ritza „heart and kidney: fatal twins?”. Jest to o tyle istotne, iż w przypadku przewlekłej choroby nerek zastosowanie wszystkich elementów postępowania nefroprotekcijnego może odsunąć konieczność leczenia nerkozastępczego o wiele lat, co spowoduje, że koszt roczny takiego leczenia będzie istotnie niższy niż leczenia nerkozastępczego. Obecnie w armamentarium nefroprotekcji i kardioprotekcji coraz częściej pojawia się witamina D [9].

### WPLYW POCHODNYCH WITAMINY D NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Wyniki retrospektywnych badań obserwacyjnych u chorych hemodializowanych sugerują, iż leczenie pochodnymi witaminy D ma korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [10, 11], podczas gdy z drugiej strony inni sugerują, iż nadmiar witaminy D przyczynia się do wzrostu ryzyka hiperkalcemii i kalcyfikacji

naczyń, a tym samym do zmniejszenia przeżywalności i wzrostu chorobowości [12, 13]. Przerost lewej komory mięśnia sercowego jest częstym powikłaniem przewlekłej choroby nerek i niezależnym czynnikiem ryzyka śmiertelności [14]. Ponadto śmiertelność w grupie chorych z niewydolnością serca była niezależnie związana z niedoborem witaminy D [15].

Jest także coraz więcej dowodów świadczących, iż homeostaza witaminy D może odgrywać istotną rolę w funkcji układu sercowo-naczyniowego, zaś zaburzenia tej homeostazy mogą również prowadzić do rozwoju nadciśnienia tętniczego. W badaniach eksperymentalnych wykazano, iż myszy pozbawione receptora dla witaminy D miały istotnie większą ekspresję mRNA dla reniny [16]. Kiedy natomiast te myszy poddano jednostronnemu zamknięciu moczowodu, zaobserwowano istotnie bardziej zaawansowane uszkodzenie nerki i zmiany włókniste [17]. Dodatkowo podanie receptora dla angiotensyny powodowało zmniejszenie uszkodzenia nerki, co świadczyłoby, iż brak receptora VDR przyczynia się do wzrostu wewnątrznerkowej aktywności układu RAA i zaporowego uszkodzenia nerki. U myszy z otyłością indukowaną dietą leczenie dokserkalcyferolem powodowało zmniejszenie wewnątrznerkowej ekspresji reniny i receptorów dla angiotensyny II z jednoczesnym spadkiem białkomoczu, zmniejszeniem uszkodzenia podocytów, ekspansji mezangium i stanu zapalnego [18]. Prawie identyczne własności nefroprotekcyjne witaminy D wykazano na mysim modelu cukrzycy typu 1 (indukowanej strepocytocyną) i cukrzycy typu 2 (db/db lub KK-A<sup>y</sup>/Ta). Podawanie kalcytriolu lub parykalcytolu zmniejszało aktywność układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), białkomocz i zatem uszkodzenie nerek. Efekty działania były podobne, jak przy stosowaniu leków blokujących układ RAA, ale przy stosowaniu zarówno blokera receptora dla angiotensyny w połączeniu z analogami witaminy D efekt był synergistyczny. Leczenie aktywnymi postaciami witaminy D wiązało się także z hamowaniem czynnika transformującego fibroblasty  $\beta$  (TGF  $\beta$ ), pozakomórkowej kinazy białkowej (p-ERK1/2) [19] na modelu doświadczalnym, co sugerowałoby potencjalne efekty przeciwwzapalne i zapobiegające włóknieniu jako dodatkową nefroprotekcję poza wpływem na układ RAA.

Myszy pozbawione genu dla receptora witaminy D (VDR KO) cechują się przerostem lewej komory mięśnia sercowego oraz akty-

wacją układu renina–angiotensyna–aldosteron [20]. W dodatku parykalcytol powodował zmniejszenie masy lewej komory oraz poprawę funkcji serca na modelu doświadczalnym (szczury szczepu *Dahl salt-sensitive*), zaś myszy pozbawione 1- $\alpha$  hydroksylazy miały podobny fenotyp, tj. wzrost masy lewej komory, który zmniejszał się po podaniu aktywnej witaminy D [21]. Prawdopodobnym mechanizmem tłumaczącym ten efekt była aktywacja układu RAA [22, 23]. Wykazano, iż w trakcie leczenia parykalcytolem lub kalcytriolem zwierząt z doświadczalną niewydolnością nerek dochodzi do zmniejszenia przerostu lewej komory, poprawy funkcji skurczowej oraz obniżenia ciśnienia skurczowego krwi [24]. W modelu doświadczalnym miażdżycy (myszy pozbawione receptora dla apolipoproteiny E-ApoE) u myszy jednocześnie poddanych jednostronnej nefrektomii wykazano, iż podanie parykalcytolu bądź kalcytriolu powodowało utrzymanie prawidłowego stanu mikrokążenia serca [25]. Z kolei u pacjentów dializowanych z przerostem mięśnia sercowego lub z niewydolnością serca podawanie witaminy D było związane z poprawą stanu zapalnego (zmniejszenie stężenia prozapalnej cytokiny-TNF  $\alpha$  oraz wzrostem przeciwzapalnej cytokiny-IL-10) [26, 27]. W 2012 roku zakończono duże badanie *Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure-Induced Cardiac Morbidity* (PRIMO), w którym badano wpływ parykalcytolu w porównaniu z placebo na śmiertelność sercowo-naczyniową, przerost lewej komory oraz jej funkcję rozkurczową u pacjentów z PChN w stadium 3–4 [28]. Nie wykazano zmniejszenia masy lewej komory podczas 48 tygodni leczenia parykalcytolem jak też zmian parametrów echokardiograficznych oceniających funkcję rozkurczową. Liczba hospitalizacji ogółem jak też z powodów niesercowo-naczyniowych nie różniła się w sposób istotny statystycznie między grupą leczoną parykalcytolem a otrzymującą placebo, natomiast terapia parykalcytolem była związana z istotnie mniejszą liczbą hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych. U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym oraz prawidłową funkcją nerek wykazano, iż wyższe stężenia 25(OH) witaminy D były związane z niższą aktywnością wewnątrznerkowego układu RAA w badaniu przekrojowym [29]. Obecnie trwa rekrutacja do badania MODERATE (*The Modifiable Effectors of Renin System Activation: Treatment Evaluation, NCT01320722*), w którym będzie oceniany wpływ doustnej witaminy D<sub>2</sub> w dawce 50 000 j.m. tygodniowo na aktyw-

ność wewnątrznerkowego układu RAA oraz nerkowy przepływ krwi.

## WPŁYW WITAMY D NA BIAŁKOMOCZ/ALBUMINURIĘ

Albuminuria jest głównym czynnikiem ryzyka progresji przewlekłej choroby nerek, powikłań sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności [30], zatem zmniejszenie jej jest kluczowym celem terapeutycznym. W badaniu przekrojowym NHANES III wykazano korelację między niedoborem witaminy D a częstością występowania albuminurii [31], co mogłoby sugerować antyproteinuryczne działanie witaminy D. Stężenie witaminy 25(OH) jak też 1,25(OH)<sub>2</sub> było niezależnym reduktorem albuminurii u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w kohorcie SEEK (*Study for the Evaluation of Early Kidney* [32]), zaś czynnikiem łączącym niedobór witaminy D i albuminurię wydawało się stężenie IL-6. Podobnie Agarwal i wsp. zaobserwowali, iż leczenie doustnym preparatem parykalcytolu zmniejsza białkomocz w stadium 3–4 PChN [33]. W dwóch kolejnych randomizowanych badaniach pilotowych wykazano również antyproteinuryczne działanie doustnego parykalcytolu [34, 35]. Parykalcytol zmniejszał białkomocz niezależnie od supresyjnego działania na wydzielanie PTH, ciśnienie tętnicze czy funkcję nerek. Dodatkowo podawanie 2  $\mu$ g parykalcytolu doustnie wiązało się z obniżeniem stężenia CRP, zatem i zmniejszeniem stanu zapalnego. W innych badaniach eksperymentalnych wykazano, iż aktywne metabolity witaminy D zmniejszają stwardnienie kłębuszków nerkowych, przerost kłębuszków nerkowych, przerost podocytów, proliferację mezangium i włóknienie śródmiąższowe [36–39] poprzez hamowanie napływu limfocytów, zmniejszenie aktywacji makrofagów oraz ekspresji cytokin profibrotycznych. Li [40] sugerował, iż podocyty mogą być istotnym celem działania witaminy D, aczkolwiek podawanie cholekalcyferolu jako suplementacji u stabilnych pacjentów po transplantacji nerki nie zapobiegało przemianie nabłonkowo-mezenchymalnej, włóknieniu śródmiąższowemu, zanikowi cewek czy pogorszeniu funkcji nerek [40]. Kim i wsp. [42] wykazali, iż suplementacja witaminy D u pacjentów z cukrzycą i przewlekłą chorobą nerek była odpowiedzialna za zmniejszenie albuminurii oraz wydalania z moczem TGF $\beta$ , zaś Szeto i wsp. [43] zaobserwowali, że podawanie kalcytriolu pacjentom z nefropatią Iga powoduje spadek stosunku białko do kreatyniny w mo-

▶▶ Albuminuria jest głównym czynnikiem ryzyka progresji przewlekłej choroby nerek, powikłań sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności [30], zatem zmniejszenie jej jest kluczowym celem terapeutycznym◀◀

czu o co najmniej 25%. Jednakże były to badania przeprowadzone na małej grupie chorych. W ubiegłym roku zostały opublikowane wyniki wieloośrodkowego randomizowanego badania *The Selective Vitamin D receptor activator (Paricalcitol) for Albuminuria Lowering Study (VITAL)*, w którym leczenie parykalcytolem korzystnie wpływało na albuminurię u chorych z cukrzycą typu 2 oraz nefropatią (n = 227), otrzymujących leki blokujące układ RAA [44]. W tym badaniu dodatkowo zaobserwowano obniżenie wartości ciśnienia tętniczego.

### MECHANIZMY DZIAŁANIA NEFROPROTEKCYJNEGO

Wyniki badań eksperymentalnych dostarczyły dowodów na potencjalne mechanizmy działania nefroprotekcynnego analogów witaminy D. Pośredniczy w tym receptor dla witaminy D (VDR), który po połączeniu z witaminą D uczestniczy w regulacji różnych szlaków, włączając w to układ renina–angiotensyna–aldosteron, czynnik jądrowy  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ), Wnt/ $\beta$  kateniny i inne białka strukturalne [45–49]. Potencjalne nefroprotekcynne działanie aktywnych metabolitów witaminy D polega na hamowaniu układu RAA, zmniejszeniu aktywności NF- $\kappa\text{B}$  i stanu zapalnego, hamowaniu szlaku Wnt/ $\beta$  kateniny oraz efekcie bezpośrednim na ekspresję białek błony szczelinowatej w kłębuszku (zarówno poprzez bezpośrednią stymulację genów lub wtórnie zapobiegając

utracie podocytów). Ostatnio wykazano obecność elementów odpowiadających na działanie witaminy D w proksymalnej części promotora genu dla nefryny, który odpowiada za regulację w górę działania 1,25 (OH)<sub>2</sub> witaminy D [49].

### PODSUMOWANIE

Podsumowując, dzięki badaniom zarówno doświadczalnym, jak i klinicznym w ostatnich latach nasza wiedza o plejotropowych działaniach witaminy D, w tym o jej wpływie na układ sercowo-naczyniowy, znacznie się poszerzyła. Dane pochodzą głównie z badań eksperymentalnych i są obiecujące, aczkolwiek nie zawsze znajdują potwierdzenie w badaniach klinicznych. Jest coraz więcej dowodów świadczących o działaniu nefro- i kardioprotekcynnym witaminy D, chociaż dokładne mechanizmy nie są jeszcze do końca poznane i wiele pytań pozostaje ciągle bez odpowiedzi. Czy wszyscy pacjenci powinni być leczeni niewielkimi dawkami analogów witaminy D, czy powinni otrzymywać suplementację witaminy D? Czy witamina D powinna być dołączana do blokady układu RAA, aby zwiększyć działanie nerkoochronne? Wydaje się, iż analogi witaminy D z mniejszym efektem hiperkalcemicznym oraz bardziej skuteczne nefro- i kardioprotekcynnie są oczekiwanym wyjściem terapeutycznym, pamiętając o tym, by ich zastosowanie było oparte na dowodach z wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych, najlepiej z twardymi punktami końcowymi.

▶▶Wydaje się, iż analogi witaminy D z mniejszym efektem hiperkalcemicznym oraz bardziej skuteczne nefro- i kardioprotekcynnie są oczekiwanym wyjściem terapeutycznym◀◀

### STRESZCZENIE

Przewlekła choroba nerek jest coraz bardziej rozpowszechniona, zatem zastosowanie wszystkich elementów postępowania nefroprotekcynnego może odsunąć konieczność leczenia nerkozastępczego o wiele lat, co spowoduje, że koszt roczny takiego leczenia będzie istotnie niższy niż leczenia nerkozastępczego. Obecnie w armamentarium nefroprotekcji i kardioprotekcji coraz częściej pojawia się witamina D. Wyniki badań u chorych hemodializowanych sugerują, iż leczenie pochodnymi witaminy D ma korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. W badaniach eksperymentalnych dostarczono dowodów na potencjalne mechanizmy działania nefroprotekcynnego analogów witaminy D. Potencjalne nefroprotekcynne działanie aktywnych metabolitów witaminy D polega na hamowaniu układu renina–angiotensyna–aldosteron, zmniejszeniu aktywności czynnika jądrowego  $\kappa\text{B}$

(NF- $\kappa\text{B}$ ) i stanu zapalnego, hamowaniu szlaku Wnt/ $\beta$  kateniny oraz efekcie bezpośrednim na ekspresję białek błony szczelinowatej w kłębuszku (zarówno poprzez bezpośrednią stymulację genów lub wtórnie zapobiegając utracie podocytów). Mimo że jest coraz więcej dowodów świadczących o działaniu nefro- i kardioprotekcynnym witaminy D, to jednak dokładne mechanizmy nie są jeszcze do końca poznane i wiele pytań pozostaje ciągle bez odpowiedzi. Witamina D wydaje się obiecującą możliwością, jednak należy pamiętać, że witamina D to nie kwas acetylosalicylowy i jej zastosowanie jako leku kardio- i nefroprotekcynnego powinno być oparte na dowodach z wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych, najlepiej z twardymi punktami końcowymi.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 3, 259–264

**Słowa kluczowe:** witamina D, nefroprotekcja, kardioprotekcja, albuminuria, białkomocz, przewlekła choroba nerek

1. US Renal Data System: USDRS 2011 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2011. <http://www.usrds.org/>
2. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. i wsp. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154–2169.
3. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. Traditional and emerging cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; (supl.): 105–110.
4. Malyszko J., Malyszko J.S., Bachorzewska-Gajewska H. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and transplantation. *Expert Opin. Pharmacotherapy* 2005; 6: 929–943.
5. Zoccali C., Tripepi G., Mallamaci F. Predictors of cardiovascular death in ESRD. *Semin. Nephrol.* 2005; 25: 358–362.
6. Patel T., Singh A.K. Role of Vitamin D in Chronic Kidney Disease. *Semin. Nephrol.* 2009; 29: 113–121.
7. Strangfeld D., Gunther K.H., Bohm R. i wsp. Cardiac function in chronic renal failure before and after hemodialysis. *Cardiology* 1973; 58: 109–117.
8. Anavekar N.S., McMurray J.J., Velazquez E.J. i wsp. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 1285–1295.
9. National Kidney Foundation K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002; 39: S1–S266.
10. Shoji T., Shinohara K., Kimoto E. i wsp. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 $\alpha$ -hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 179–184.
11. Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 446–456.
12. Milliner D.S., Zinsmeister A.R., Lieberman E., Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1990; 38: 931–936.
13. Goldsmith D.J., Covic A., Sambrook P.A., Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997; 77: 37–43.
14. Foley R.N. Clinical epidemiology of cardiac disease in dialysis patients: left ventricular hypertrophy, ischemic heart disease, and cardiac failure. *Semin. Dial.* 2003; 16: 111–117.
15. Pilz S., Marz W., Wellnitz B. i wsp. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93: 3927–3935.
16. Li Y.C., Kong J., Wei M. i wsp. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 229–238.
17. Zhang Y., Kong J., Deb D.K. i wsp. Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 966–973.
18. 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: F801–F810.
19. Ohara I., Tanimoto M., Gohda T. i wsp. Effect of combination therapy with angiotensin receptor blocker and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) in type 2 diabetic nephropathy in KK-A(y)/Ta mice. *Nephron Exp. Nephrol.* 2011; 117: e124–e132.
20. 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: E125–132.
21. 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. U S A* 2007; 104: 16810–16815.
22. Thadhani R. Targeted ablation of the vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase gene: getting to the heart of the matter. *Kidney Int.* 2008; 74: 141–143.
23. Zhou C., Lu F., Cao K., Xu D., Goltzman D., Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 $\alpha$ -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008; 74: 170–179.
24. Mizobuchi M., Morrissey J., Finch J.L. i wsp. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 1796–1806.
25. Becker L., Koleganova N., Piecha G. i wsp. Effect of Paricalcitol and Calcitriol on cardiovascular disease in uninephrectomized ApoE knockout mice. *Am. Soc. Nephrol. Ann. Meet.*; 2007, November 2–5.
26. Schleithoff S.S., Zittermann A., Tenderich G., Berthold H.K., Stehle P., Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 83: 754–759.
27. Park C.W., Oh Y.S., Shin Y.S. i wsp. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 73–81.
28. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y. i wsp. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 674–684.
29. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D. i wsp. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1063–1069.
30. Keane W.F., Eknayan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 33: 1004–1010.
31. de Boer I.H., Ioannou G.N., Kestenbaum B. i wsp. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am. J. Kidney Dis.* 2007; 50: 69–77.
32. Levin A., Bakris G.L., Molitch M. i wsp. 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: 31–38.
33. Agarwal R., Acharya M., Tian J. i wsp. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68: 2823–2828.
34. Alborzi P., Patel N.A., Peterson C. i wsp. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52: 249–255.

35. Fishbane S., Chittineni H., Packman M. i wsp. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 647–652.
36. Panichi V., Migliori M., Taccola D. i wsp. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int.* 2001; 60: 87–95.
37. Kuhlmann A., Haas C.S., Gross M.L. i wsp. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2004; 286: F526–533.
38. Makibayashi K., Tatematsu M., Hirata M. i wsp. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am. J. Pathol.* 2001; 158: 1733–1741.
39. Tan X., Li Y., Liu Y. Therapeutic role and potential mechanisms of active Vitamin D in renal interstitial fibrosis. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2007; 103: 491–496.
40. Li Y.C. Podocytes as target of vitamin D. *Curr. Diab. Rev.* 2011; 7: 35–40.
41. Courbebaisse M., Xu-Dubois Y.C., Thervet E. i wsp. Cholecalciferol supplementation does not protect against renal allograft structural and functional deterioration: retrospective study. *Transplantation* 2011; 91: 207–212.
42. Kim M.J., Frankel A.H., Donaldson M., Darch S.J., Pusey C.D., Hill P.D. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- $\beta$ 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established reninangiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int.* 2011; 80: 851–860.
43. Szeto C.C., Chow K.M., Kwan B.C., Chung K.Y., Leung C.B., Li P.K. **Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial.** *Am. J. Kidney Dis.* 2008; 51: 724–731.
44. 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: 1543–1551.
45. Yuan W., Pan W., Kong J. i wsp. 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: 29821–29830.
46. He W., Kang Y.S., Dai C., Liu Y. Blockade of Wnt/beta-catenin signaling by paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22: 90–103.
47. Ruotsalainen V., Ljungberg P., Wartiovaara J. i wsp. Neph- rin is specifically located at the slit diaphragm of glomerular podocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 1999; 96: 7962–7967.
48. Takano Y., Yamauchi K., Hiramatsu N. i wsp. Recovery and maintenance of nephrin expression in cultured podocytes and identification of HGF as a repressor of nephrin. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007; 292: F1573–F1582.
49. Deb D.K., Wang Y., Zhang Z. i wsp. Molecular mechanism underlying 1,25-dihydroxyvitamin D regulation of nephrin gene expression. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 32011–32017.