



## O papel da

# VITAMINA D e dos ATIVADORES DO RECEPTOR DA VITAMINA D na saúde cardiovascular e renal

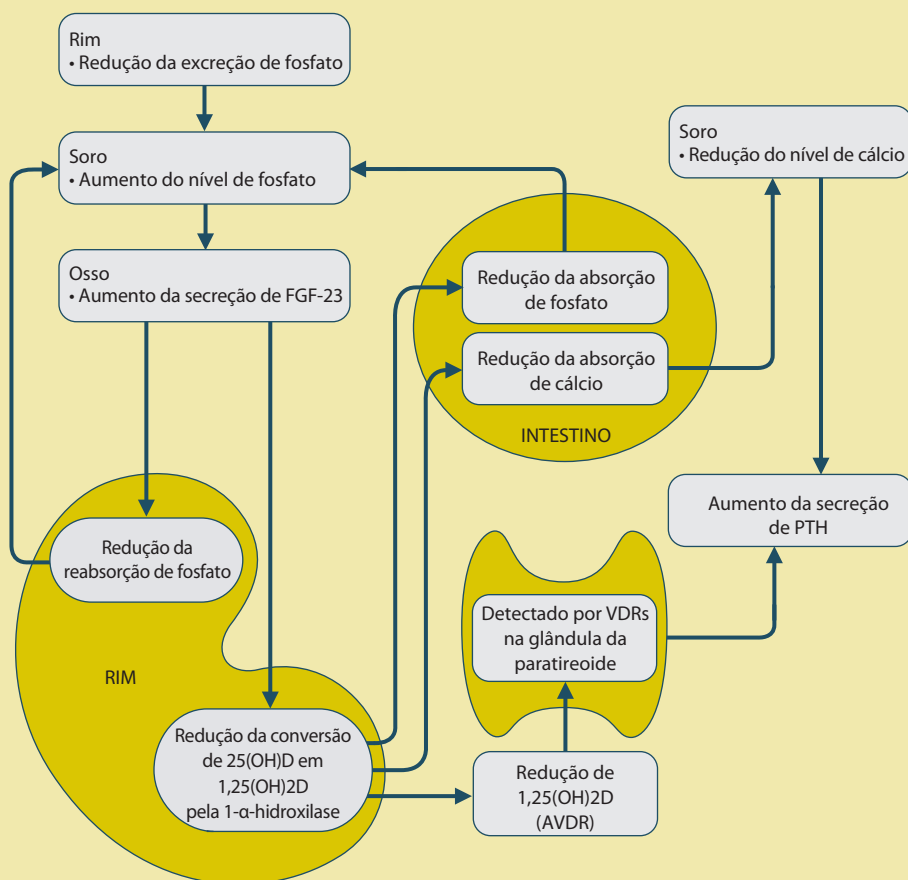
### Nesta edição...

#### DMO-DRC

- Manejo do PTH anormal (KDIGO)

#### A ciência emergente na ativação do VDR

- Sobrevida
- Calcificação vascular/valvular
- Albuminúria/Proteinúria
- Função cardíaca

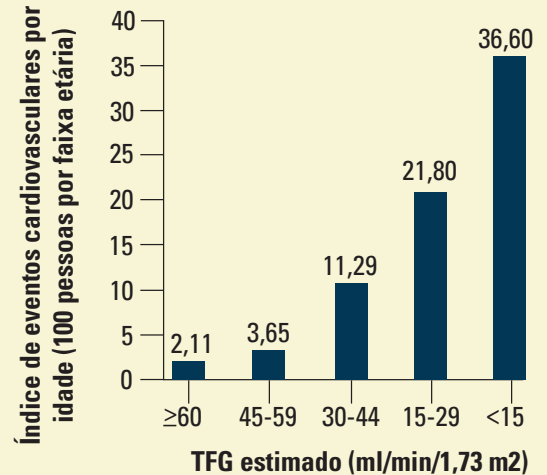


### Níveis de TFG associados à doença cardiovascular em pacientes com DRC

O nível menor de TFGe (Taxa de filtração glomerular estimada) foi associado ao aumento de DCV (Doença cardiovascular).<sup>1</sup>

### O distúrbio mineral e ósseo relacionado à DRC inclui DCV

Vários estudos de coorte têm demonstrado associações entre distúrbios do metabolismo mineral e fraturas, DCV e mortalidade. Esses estudos de observação têm ampliado o foco do distúrbio mineral e ósseo relacionado à DRC para incluir DCV. Esses três processos (metabolismo mineral anormal, estrutura óssea anormal e calcificação extraesquelética) estão intimamente relacionados e, juntos, contribuem para a morbidade e a mortalidade de pacientes com DRC.<sup>3</sup>



Nº de eventos 73.108 34.690 18.580 8.809 3.824

#### ESTÁGIO 3 DA DRC

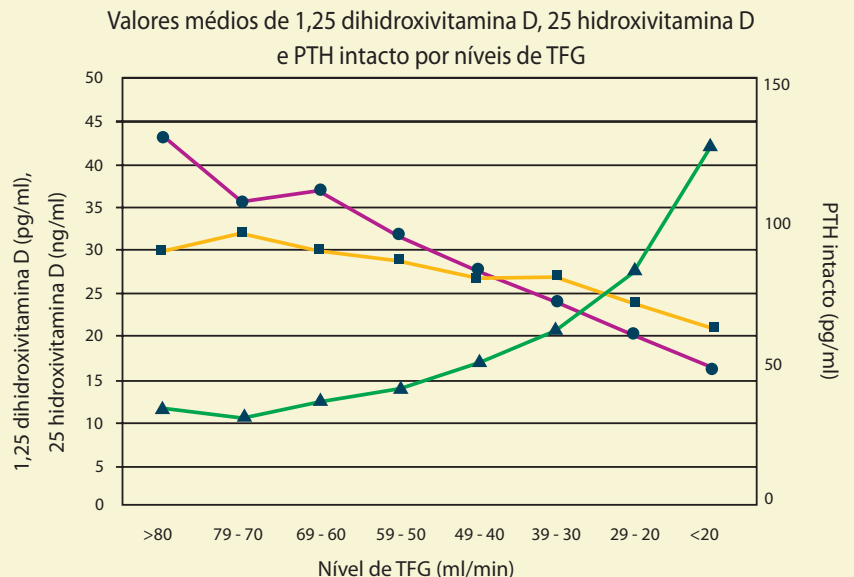
(TFG 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Os eventos CV ocorrem a uma taxa de 3,65% a 11,29% por ano<sup>2</sup>

#### ESTÁGIO 4 DA DRC

(TFG 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Os eventos CV ocorrem a uma taxa de 21,80% por ano<sup>2</sup>

### Níveis de TFG associados a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 25(OH)D e PTH intacto<sup>4</sup>

- 1,25 Dihidroxitamina D<sub>3</sub> (pg/ml)
- 25 hidroxivitamina D<sub>3</sub> (ng/ml)
- ▲ PTH intacto (pg/ml)





# A ciência emergente na ativação do VDR

OS ESTUDOS SUGEREM QUE EXISTEM DIFERENÇAS entre os diversos tipos de terapias de vitamina D usadas para supressão do PTH, absorção do cálcio gastrointestinal, hipercalcemia e hiperfosfatemia, sobrevida, calcificação vascular, albuminúria e proteinúria e função cardíaca.<sup>3, 5-14</sup> Dados recentes sugerem uma função em potencial para 25(OH)D em vários tecidos,

independentemente da conversão renal.<sup>15-18</sup> Em pacientes com DRC, os níveis de 25(OH)D sérico normalmente são insuficientes ou deficientes. Talvez seja necessário considerar o manejo dos efeitos autócrinos (regulação do ciclo celular e inflamação local), bem como endócrinos (diminuição de PTH e aumento do cálcio) da vitamina D, do calcitriol e de seus análogos.<sup>3</sup>

## **Sobrevida**

Estudos de observação recentes têm sugerido que a sobrevida em pacientes submetidos à diálise pode melhorar com a terapia de ativação de VDR.<sup>19-22</sup> Em um estudo de coorte, constatou-se que o tratamento com paricalcitol (29.021 pacientes) forneceu uma vantagem de sobrevida em comparação ao calcitriol (38.378 pacientes).<sup>10</sup> Em uma análise ajustada, o índice de mortalidade foi 16% menor no grupo que usou paricalcitol em comparação com o calcitriol.

Essa descoberta não foi confirmada em um estudo com 7.731 pacientes tratados com doxercalciferol<sup>22</sup> nem na análise DOPPS recente, na qual nenhuma relação foi detectada entre

o uso da vitamina D e o resultado obtido com o uso de uma abordagem instrumental variada. No entanto, quando foi aplicada uma abordagem no nível do paciente à análise, houve um benefício de sobrevida aparente com o uso da vitamina D, conforme registrada anteriormente a evidência de um grau significativo de confundimento residual.<sup>23</sup> Uma associação entre a terapia de ativação de VDR e a melhora da sobrevida também foi registrada em uma coorte de 58.058 pacientes submetidos à hemodiálise (HD). Esse estudo demonstrou uma associação entre a administração de qualquer dose de paricalcitol a uma maior sobrevida em pacientes submetidos à HD.<sup>20</sup>

## **Calcificação vascular/valvular**

Nenhum estudo prospectivo em humanos avaliou o impacto da vitamina D e de terapias de ativação de VDR na calcificação arterial. Um estudo de observação recente mostrou um tipo de curva em U da relação entre  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sérico e calcificação arterial em crianças e adolescentes com DRC no estágio 5D.<sup>24</sup> Nenhuma associação assim existia entre 25(OH)D sérico e calcificação arterial.

Nenhuma associação independente dos níveis de 25(OH)D ou  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sérico com calcificação arterial foi observada em adultos com DRC no estágio 5.<sup>25</sup> No entanto, outro relato identificou uma associação entre a deficiência de 25(OH)D e a extensão da calcificação vascular.<sup>26</sup> Os estudos mostraram uma associação da calcificação arterial com a velocidade da onda do pulso arterial.<sup>25,26</sup>

Estudos experimentais mostraram efeitos diferenciais de calcimiméticos e calcitriol na calcificação extraóssea, o primeiro sendo neutro ou protetor e o último sendo um fator de risco para calcificação dependente da dose.<sup>27-29</sup> Os dados experimentais que apoiam a menor toxicidade dos análogos da vitamina D em comparação com o calcitriol não são consistentes entre os estudos, mas geralmente sugerem a existência de uma menor calcificação

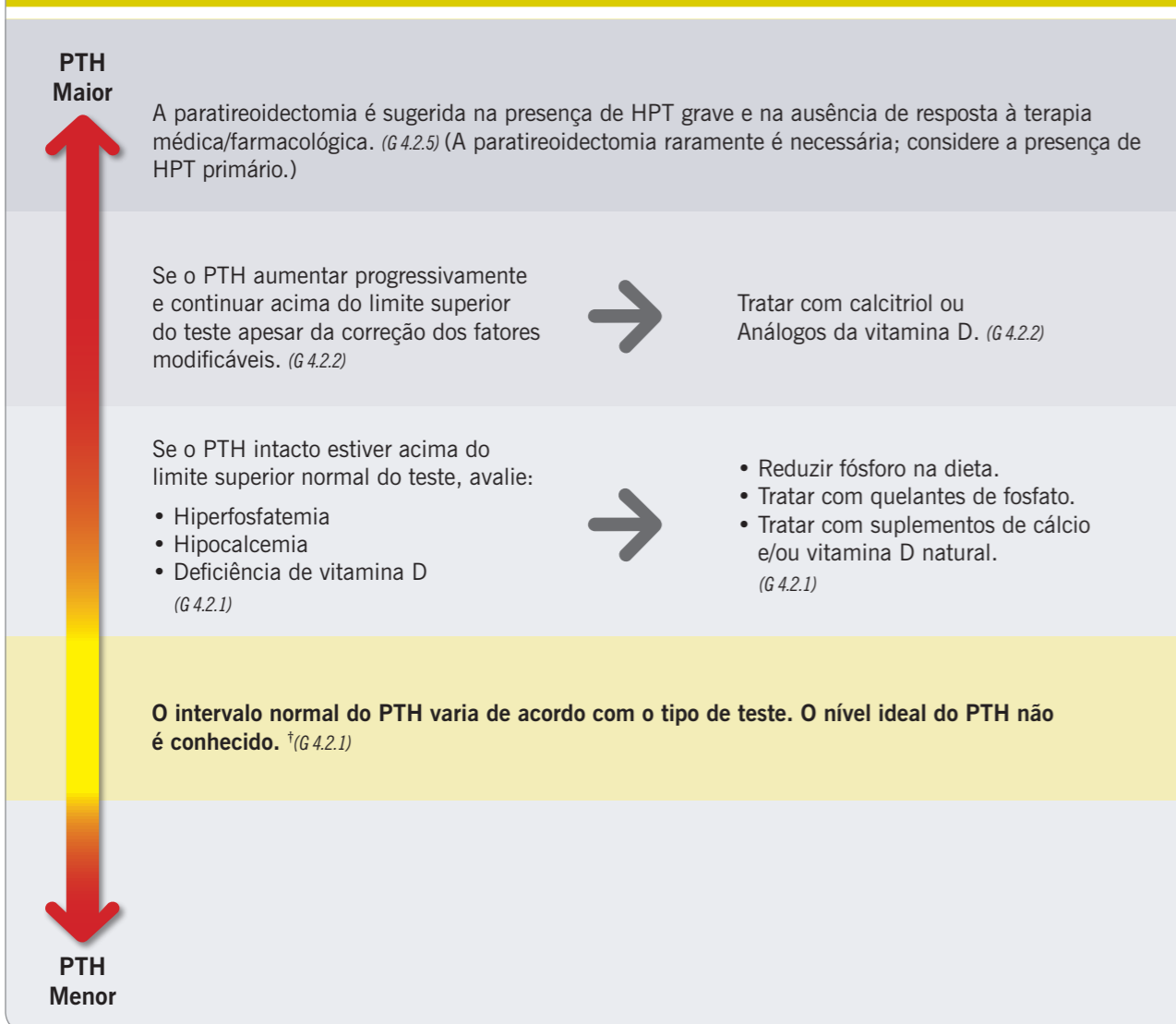
com a diminuição de PTH equivalente devido ao uso de análogos da vitamina D.<sup>11,12,27,30</sup>

Os estudos experimentais em ratos sugerem que o tratamento com paricalcitol em pacientes com DRC podem ter menos efeitos na calcificação vascular do que o doxercalciferol. Os efeitos não dependeram do CaxP sérico, o que sugere mecanismos independentes. É necessário realizar outras avaliações em humanos para esclarecer os mecanismos precisos pelos quais a ativação de VDR medeia o processo de calcificação vascular.<sup>11</sup>

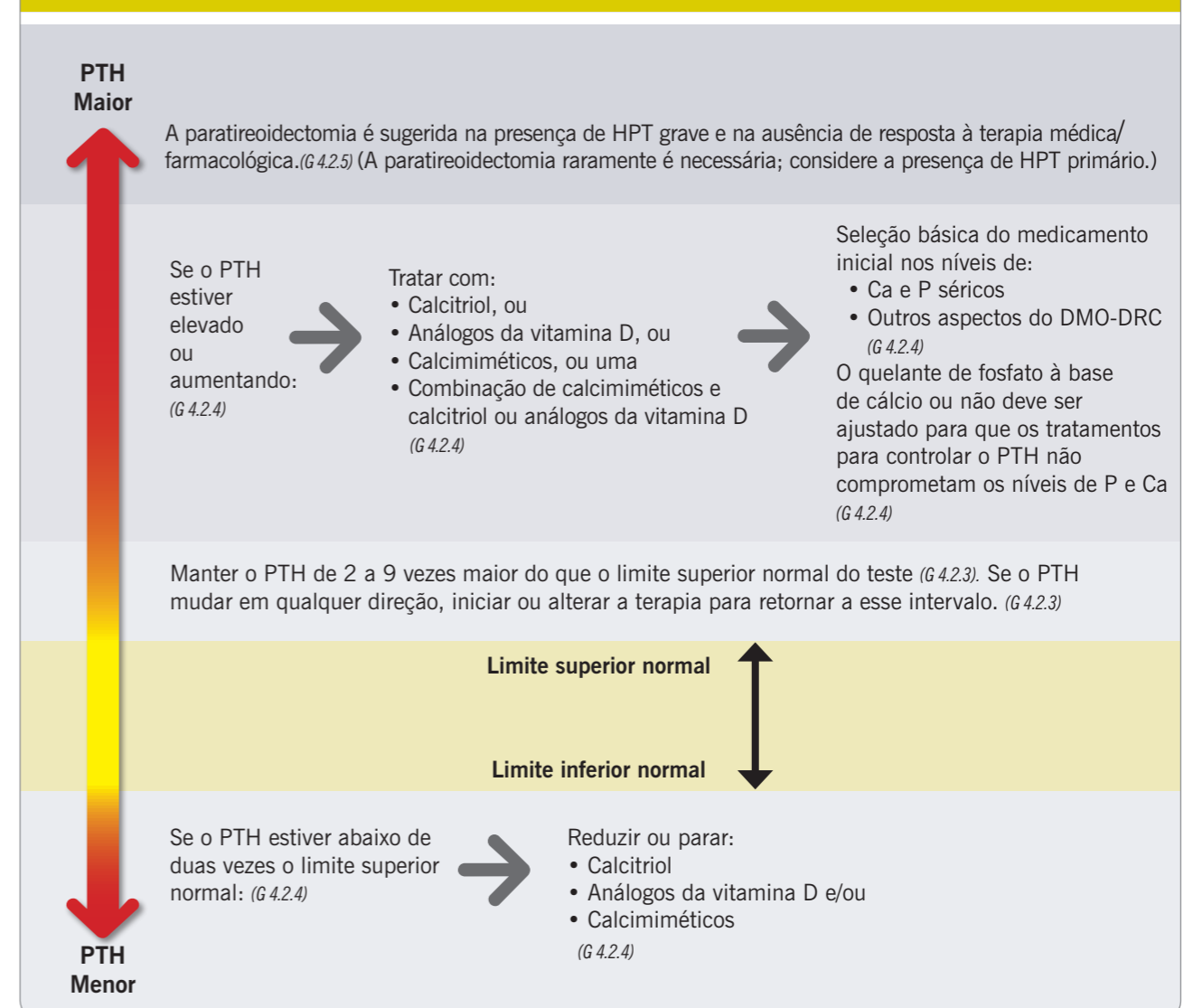
Outro estudo experimental, que examinou os efeitos diferenciais da ativação de VDR na calcificação vascular, constatou que o calcitriol aumentou a calcificação das células musculares lisas do tecido vascular cultivadas em um meio de calcificação. Nenhum efeito foi observado quando as células foram incubadas com paricalcitol. Os investigadores concluíram que o paricalcitol tem um efeito diferente do calcitriol na calcificação das células musculares lisas do tecido vascular, o que pode explicar parte das diferenças observadas em configurações clínicas.<sup>31</sup>

# Tratamento de níveis anormais de PTH no DMO-DRC (KDIGO)

## PACIENTES COM DRC NOS ESTÁGIOS 3 A 5 NÃO SUBMETIDOS À DIÁLISE



## PACIENTES COM DRC NO ESTÁGIO 5 SUBMETIDOS À DIÁLISE



†Estabelecer intervalos precisos de alvo para o PTH intacto sérico é difícil porque<sup>3</sup>:

- Os estudos demonstraram que o PTH intacto médio aumenta e o intervalo é ampliado com a progressão da DRC.
- Existem problemas metodológicos na medição de PTH porque as análises são diferentes quanto à medição do acúmulo de fragmentos de PTH e há variação entre as análises.
- Com a deterioração progressiva da função renal, o osso fica cada vez mais resistente às ações de PTH.
- A correlação entre o valor estimado de PTH para a histologia óssea subjacente não é satisfatória quando os valores de PTH estão entre aproximadamente duas e nove vezes o limite superior laboratorial normal.

### Abreviações:

ECA, enzima conversora de angiotensina  
 BRA, bloqueador do receptor de angiotensina  
 Ca, cálcio  
 FGF-23, fator-23 de crescimento do fibroblasto  
 TFG, taxa de filtração glomerular

P, fósforo  
 HPT, hiperparatireoidismo  
 PTH, hormônio paratireoideiano  
 VDRA, ativador do receptor de vitamina D

## COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO

HIPERFOSFATEMIA	HIPERCALCEMIA	HIPOCALCEMIA
Reduzir ou parar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcitriol, ou</li> <li>• Esterol de vitamina D (G 4.2.4)</li> </ul> Na presença de HPT grave e na ausência de resposta à terapia médica/farmacológica – paratireoidectomia (G 4.2.5)	Reduzir ou parar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcitriol, ou</li> <li>• Esterol de vitamina D (G 4.2.4)</li> </ul>	Reduzir ou parar os calcimiméticos dependendo de: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gravidade</li> <li>• Medicamentos concomitantes</li> <li>• Sinais e sintomas clínicos (G 4.2.4)</li> </ul>

## NOMENCLATURA NORMALMENTE USADA

COMPOSTO	ATIVO	SELETIVO*	TAMBÉM CONHECIDO COMO	CÓDIGOS ATC DA OMS
<b>ERGOCALCIFEROL</b>	Não	Não	Vitamina D Vitamina D <sub>2</sub> Esterol de vitamina D Vitamina D nativa VDRA** 25,D	A11CC01
<b>COLECALCIFEROL</b>	Não	Não	Vitamina D Vitamina D <sub>3</sub> Esterol de vitamina D Vitamina D nativa VDRA 25,D	A11CC05
<b>CALCIDIOL</b>	Não	Não	Vitamina D 25(OH)D 25(OH)D <sub>3</sub> 25,D 25-Hidroxitamina D <sub>3</sub> 25-Hidroxitamina D 25-Hidroxicolecalciferol Esterol de vitamina D VDRA Calcifediol	A11CC06
<b>CALCITRIOL</b>	Sim	Não	Vitamina D 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 1,25-Dihidroxitamina D <sub>3</sub> 1,25-Dihidroxitamina D 1,25D Dihidroxicolecalciferol Esterol de vitamina D VDRA	A11CC04
<b>ALFACALCIDOL</b>	Não	Não	Vitamina D Análogo de D <sub>3</sub> Derivado sintético Esterol de vitamina D Pró-fármaco Derivados 1-α de vitamina D VDRA 1,25D	A11CC03
<b>PARICALCITOL</b>	Sim	Sim	Vitamina D Análogo de D <sub>2</sub> Derivado sintético Esterol de vitamina D Agente antiparatiroidiano VDRA 19-Nor 1,25D	H05BX02***

\*Acredita-se que VDRA seletivos interagem com o VDR em níveis de afinidade diferentes dependendo do tipo de célula, o que resulta em níveis diferentes de ativação e regulação positiva de VDR. Um VDRA seletivo pode ter um efeito maior no VDR na paratiroides do que nos intestinos e no osso.

\*\*Os ativadores de VDR ativam o VDR.

\*\*\*Reclassificado como H05BX (agentes antiparatiroidianos), em vez de A11CC (vitamina D e análogos) pela Organização Mundial da Saúde.

# A ciência emergente da ativação do VDR

## **Albuminúria/Proteinúria**

Níveis baixos de calcidiol e do calcitriol foram associados de forma independente ao aumento da albuminúria em pacientes com DRC não submetidos à diálise.<sup>32</sup> O paricalcitol demonstrou um efeito antiproteinúrico em pacientes com DRC.<sup>13</sup> Os autores de uma análise randomizada em pacientes com DRC não submetidos à diálise concluíram que a redução de albuminúria e inflamação ocorreu independentemente do efeito do paricalcitol na hemodinâmica e na supressão de PTH.<sup>33</sup>

A terapia combinada com um ARB e doxercalciferol apresentou efeitos sinérgicos na nefropatia diabética em resultado do bloqueio do aumento de renina compensatória induzida por ABR.<sup>34</sup>

O estudo VITAL (Selective Vitamin D Receptor Activator for Albuminuria Lowering, Ativador do receptor de vitamina D seletiva para diminuição de albuminúria), apresentado na ASN 2009 em San Diego, está investigando a eficácia do paricalcitol na redução dos níveis de albuminúria quando adicionado ao inibidor ACE ou à terapia de ARB em pacientes com nefropatia diabética tipo 2.<sup>35</sup>

## **Função cardíaca**

Há uma evidência cada vez maior de que distúrbios na homeostase de vitamina D podem contribuir para o desenvolvimento da hipertensão. A mortalidade de pacientes com ICC (Insuficiência cardíaca congestiva) está associada independentemente da deficiência de vitamina D. Dados de experimentos em animais associam a ativação do sistema SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona), à função cardíaca, à massa do ventrículo esquerdo e microvascularização cardíaca ao estado da vitamina D.<sup>14</sup> Constatou-se que o tratamento com paricalcitol diminuiu o desenvolvimento de hipertrofia e disfunção do ventrículo esquerdo em ratos com disfunção cardíaca e hipertrofia cardíaca induzidas com altas concentrações de sal.<sup>36</sup> Em humanos, a vitamina D tem sido associada à melhora do perfil de citocinas (diminuição

no fator de necrose tumoral-alfa pró-inflamatório e aumento na interleucina-10 anti-inflamatória) em pacientes com ICC e regressão da hipertrofia cardíaca em pacientes submetidos à diálise. De acordo com essas descobertas, um estudo randomizado está sendo realizado para determinar se o paricalcitol reduz a HVE (Hipertrofia do ventrículo esquerdo) em pacientes não submetidos à diálise.<sup>14</sup>

O estudo PRIMO (Paricalcitol Capsules Benefits in Renal Failure Induced Cardiac Morbidity, Benefícios de Paricalcitol em cápsulas para a morbidade cardíaca induzida em pacientes com disfunção renal), que deve ser concluído em 2010, está avaliando no momento os efeitos do paricalcitol oral em comparação com o placebo na progressão ou regressão da HVE.

**PESQUISAS CONSIDERÁVEIS TÊM SIDO REALIZADAS** para aprofundar o conhecimento dos efeitos da vitamina D e da ativação de VDR sobre a saúde e a DRC. Mais investigações e estudos randomizados precisam ser conduzidos para elucidar a base dos mecanismos desses efeitos a fim de determinar se tais terapias melhoram o estado dos pacientes, diminuindo índices de mortalidade, hospitalização e fraturas e melhorando a qualidade de vida.

# DMO

## Distúrbio mineral e ósseo

### DMO-DRC<sup>3</sup>

Um distúrbio sistemático do metabolismo mineral e ósseo devido à DRC manifestada por um dos seguintes itens ou uma combinação deles:

- Anormalidades de cálcio, fósforo, PTH ou metabolismo da vitamina D
- Anormalidades no turnover ósseo, na mineralização, no volume, no crescimento linear ou na força
- Calcificação vascular ou de outro tecido mole

### Osteodistrofia renal<sup>3</sup>

- A osteodistrofia renal é uma alteração da morfologia óssea em pacientes com DRC.
- É uma medida do componente esquelético do distúrbio sistemático de DMO-DRC que pode ser quantificada pela histomorfometria da biópsia do osso.

O hiperparatireoidismo (HPT) grave está associado à morbidade e à mortalidade dos pacientes com DRC nos estágios 3 a 5D. Os estudos de observação consistentemente relatam o aumento do risco relativo de óbito em pacientes com DRC no estágio 5D que têm valores de PTH nas extremidades (menos de dois ou mais de nove vezes o limite superior normal do teste).<sup>3</sup> Depois de desenvolvido, o HPT grave pode ser resistente à terapia médica/farmacológica e pode continuar após o transplante. Aumentos progressivos de PTH devem ser evitados.<sup>3</sup>

### OS LABORATÓRIOS CLÍNICOS DEVEM:

Informar aos médicos sobre o método de teste real em uso e registrar qualquer alteração nos métodos, na origem da amostra (plasma ou soro) e nas especificações de manuseio para facilitar a interpretação apropriada dos dados bioquímicos.<sup>(G 3.1.6)</sup>

### Frequência do monitoramento do DMO-DRC

Estágio de DRC	ESTÁGIO 3 (30–59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	ESTÁGIO 4 (15–29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	ESTÁGIO 5 (<15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	ESTÁGIO 5 COM DIÁLISE (<15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )
CÁLCIO SÉRICO	A cada 6 a 12 meses <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 3 a 6 meses <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 1 a 3 meses <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 1 a 3 meses <i>(G 3.1.2)</i>
FÓSFORO SÉRICO	A cada 6 a 12 meses <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 3 a 6 meses <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 1 a 3 meses <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 1 a 3 meses <i>(G 3.1.2)</i>
PTH	No nível basal e progressão de DRC <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 6 a 12 meses <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 3 a 6 meses <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 3 a 6 meses <i>(G 3.1.2)</i>
FOSFATASE ALCALINA		A cada 12 meses ou mais frequentemente quando PTH é ↑ <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 12 meses ou mais frequentemente quando PTH é ↑ <i>(G 3.1.2)</i>	A cada 12 meses ou mais frequentemente quando PTH é ↑ <i>(G 3.1.2)</i>
25(OH)D	Dosar e repetir exames nos valores basais e intervenções terapêuticas. Corrija a insuficiência e deficiência de vitamina D usando estratégias de tratamento recomendadas para a população geral. <i>(G 3.1.3)</i>			

### Os médicos devem:

- Basear as decisões terapêuticas nas tendências, não em um único valor laboratorial, levando em consideração todas as avaliações para o DMO-DRC disponíveis. *(G 3.1.4)*
- Avaliar valores individuais de Ca e P séricos em conjunto para orientar a prática clínica, em vez de somente calcular matematicamente o produto de Ca x P. *(G 3.1.5)*

### Todos os estágios de DRC:

- Se estiver recebendo tratamento para DMO-DRC, ou se forem identificadas anormalidades bioquímicas, aumente a frequência das medições para monitorar as tendências, a eficácia e os efeitos colaterais do tratamento. *(G 3.1.2)*

# Referências

1. Go AS, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. No prelo.
2. Go AS, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-305.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int*. 2009;76 (Complemento 113): S1-S130
4. Levin A, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71:31-38
5. Brown AJ, et al. The mechanism for the disparate actions of calcitriol and 22-oxacalcitriol in the intestine. *Endocrinology*. 1993;133:1158-1164.
6. Slatopolsky E, et al. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)(2)D(2) and 1alpha-hydroxyvitamin D(2) on calcium and phosphorus in normal and uremic rats. *Kidney Int*. 2002;62:1277-1284.
7. Gonzalez E. Vitamin D receptor ligand therapy in chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2008;70(4):271-283.
8. Noonan W, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3824-3830.
9. Joist HE, et al. Differential effects of very high doses of doxercalciferol and paricalcitol on serum phosphorus in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2006;65(5):335-341.
10. Teng M, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003;349:446-456.
11. Mizobuchi M, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int*. 2007;72:709-715.
12. Lopez I, et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int*. 2008;73:300-307.
13. Agarwal R, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68:2823-8.
14. Patel T, et al. Role of vitamin D in chronic kidney disease. *Seminars in Nephrology*. 2009;29(2):113-121.
15. Segersten U, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase expression in breast cancer and use of non-1alpha-hydroxylated vitamin D analogue. *Breast Cancer Res*. 2005;7:R980-986.
16. Van Driel M, et al. Evidence for auto/paracrine actions of vitamin D in bone: 1alpha-hydroxylase expression and activity in human bone cells. *FASEBJ*. 2006;20:2417-2419.
17. Somjen D, et al. 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation*. 2005;111:1666-1671.
18. Segersten U, et al. 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:2967-2972
19. Wolf M, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2007;72:1004-1013.
20. Kalantar-Zadeh K, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006;70:771-780.
21. Teng M, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1115-1125.
22. Tentori F, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*. 2006;70:1858-1865.
23. Tentori F, et al. The survival advantage for hemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:963-972.
24. Shroff RC, et al. Dialysis accelerates medial vascular calcification in part by triggering smooth muscle cell apoptosis. *Circulation*. 2008;118:1748-1757.
25. London GM, et al. Mineral metabolism and arterial functions in endstage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:613-620.
26. Matias PJ, et al. 25-Hydroxyvitamin D3, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:611-618
27. Lopez I, et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:795-804.
28. Koleganova N, et al. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int*. 2009;75:60-71.
29. Ivanovski O, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE<sup>-/-</sup>) mice. *Atherosclerosis*. 2009;205:55-62.
30. Haffner D, et al. Systemic cardiovascular disease in uremic rats induced by 1,25(OH)2D3. *Journal of Hypertension*. 2005;23:1067-1075.
31. Cardús A, et al. Differential Effects of Vitamin D Analogs on Vascular Calcification. *J Bone Miner Res*. 2007;22:860-866.
32. Levin A, et al. Deficiencies of 25D, 1,25D and inflammation are associated with albuminuria. Trabalho apresentado no: American Society of Nephrology Annual Meeting; 2007 Nov 2-5; San Francisco, CA.
33. Alborzi P, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension*. 2008;52:249-55.
34. Zhang Y, et al. Long-term therapeutic effect of vitamin D analog doxercalciferol on diabetic nephropathy: strong synergism with AT1 receptor antagonist. *Am J Physiol Renal Physiol*. No prelo.
35. Heerspink HJ, et al. The Selective Vitamin D Receptor Activator for Albuminuria Lowering (VITAL) Study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2009; 30:280-286
36. Bodyak N, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104:16810-5.