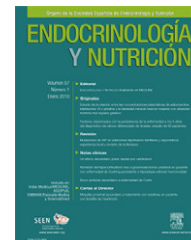




ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



REVISIÓN

Sistema hormonal D y diabetes mellitus: lecciones de los activadores selectivos del receptor de vitamina D

Esteban Jódar-Gimeno^a y Manuel Muñoz-Torres^{b,*}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición Clínica, Hospital Universitario Quirón Madrid V, Madrid, España

^b Unidad de Metabolismo Óseo, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Recibido el 19 de noviembre de 2011; aceptado el 10 de abril de 2012

Disponible en Internet el 2 de julio de 2012

PALABRAS CLAVE

Vitamina D;
Diabetes mellitus;
Paricalcitol

Resumen El sistema hormonal de la vitamina D es importante no solo por sus conocidos efectos esqueléticos, sino también por sus potenciales efectos sobre otros órganos y sistemas cada vez mejor conocidos. El receptor de vitamina D está presente en gran cantidad de tejidos y células del organismo que, además, son capaces de producir la forma activa de vitamina D responsable de la activación de hasta 200 genes que pueden explicar los efectos pleiotrópicos de esta hormona. Existe una evidencia creciente que relaciona la deficiencia de vitamina D y la predisposición a desarrollar diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, así como la evolución de ambas enfermedades. En particular, la influencia de la vitamina D en el desarrollo de la nefropatía diabética es relevante por su interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el proceso inflamatorio y la albuminuria. Los activadores selectivos del receptor de vitamina D son moléculas capaces de producir efectos agonistas o antagonistas sobre diferentes tejidos. En concreto, el paricalcitol muestra un perfil muy favorable por su potencia para reducir la hormona paratiroidea con menores efectos sobre las concentraciones de calcio y fósforo. Además, en pacientes diabéticos con enfermedad renal, este fármaco ha demostrado efectos beneficiosos sobre la reducción de albuminuria, la tasa de hospitalizaciones y la mortalidad cardiovascular. Por lo tanto, la posibilidad de utilizar una nueva herramienta para mejorar el pronóstico de los pacientes diabéticos con enfermedad renal en diferentes estadios es un reto que debe ser afrontado.

© 2011 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmt@mamuto.es (M. Muñoz-Torres).

KEYWORDS

Vitamin D;
Diabetes mellitus;
Paricalcitol

Vitamin D hormone system and diabetes mellitus: lessons from selective activators of vitamin D receptor and diabetes mellitus

Abstract The vitamin D hormone system has significant skeletal and extra-skeletal effects. Vitamin D receptor occurs in different tissues, and several cells other than renal cells are able to locally produce active vitamin D, which is responsible for transcriptional control of hundreds of genes related to its pleiotropic effects. There is increasing evidence relating vitamin D to development and course of type 1 and 2 diabetes mellitus. Specifically, influence of vitamin D on the renin-angiotensin-aldosterone system, inflammatory response, and urinary albumin excretion could explain the relevant impact of vitamin D status on diabetic nephropathy. Selective vitamin D receptor activators are molecules able to reproduce agonistic or antagonistic effects of active vitamin D depending on the tissue or even on the cell type. Specifically, paricalcitol has a beneficial profile because of its potency to reduce parathyroid hormone, with lower effects on serum calcium or phosphate levels. Moreover, in patients with diabetes and renal disease, paricalcitol decreases microalbuminuria, hospitalization rates, and cardiovascular mortality. Therefore, these molecules represent an attractive new option to improve prognosis of renal disease in patients with diabetes.

© 2011 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

El sistema hormonal de la vitamina D

La vitamina D es una hormona singular ya que puede ser formada en la piel a partir de la exposición a la luz solar. La terminología en relación a la bioquímica de la vitamina D presenta cierta complejidad. La vitamina D tiene 2 formas y diversos metabolitos. Las 2 formas son la vitamina D₂ (ergocalciferol) y la vitamina D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ es producida en la piel en respuesta a la radiación ultravioleta B, o puede ser obtenida a partir de ciertos alimentos (por ejemplo, pescados grasos, yema de huevo e hígado) o suplementos nutricionales. Como pocos alimentos naturales contienen cantidades significativas de vitamina D las aportaciones de la dieta provienen, fundamentalmente, de estos alimentos o de suplementos. La vitamina D₂ se encuentra en algunos vegetales de la dieta y se produce comercialmente por la irradiación de levadura. Tanto la vitamina D₂ como la D₃ son usadas para la fortificación de los alimentos y la elaboración de suplementos¹.

La vitamina D procedente de la piel o los alimentos es biológicamente inactiva y requiere de una primera hidroxilación en el hígado por la enzima 25-hidroxilasa para formar 25-hidroxivitamina D (25OHD o calcidiol). Algunos estudios sugieren que la vitamina D₂ puede ser metabolizada más rápidamente que la D₃, pero con una ingesta regular ambas formas pueden ser consideradas bioequivalentes². Sin embargo, la 25OHD requiere una posterior hidroxilación en los riñones por la enzima 1 α -hidroxilasa (CYP27B1) para formar la forma biológicamente más activa, la 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)₂D o calcitriol]. Aunque la 25OHD posee actividad biológica esta es significativamente menor (unas 200 veces) que las del calcitriol. Las características de la 1,25(OH)₂D son las de una hormona y, consecuentemente, la vitamina D es una prohormona más que una vitamina, siendo la estructura de la 1,25(OH)₂D similar a la de otras hormonas esteroideas. Como otras hormonas, la 1,25(OH)₂D circula en concentraciones en rango de picogramos que son 1.000 veces menores que la de su precursor la 25OHD.

La 1,25(OH)₂D actúa sobre sus receptores nucleares que están presentes en intestino delgado, hueso, riñones y otros tejidos³. En el intestino delgado, la 1,25(OH)₂D estimula la absorción intestinal de calcio y fósforo. En el hueso, interacciona con las células óseas, osteoblastos y osteoclastos, para movilizar el calcio y otros minerales. En el riñón, la 1,25(OH)₂D estimula la reabsorción de calcio del filtrado glomerular. Las concentraciones de esta hormona están estrechamente reguladas. Así, la hormona paratiroidea (PTH) y los niveles bajos de calcio o fósforo aumentan su síntesis, mientras que el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), producido por los osteocitos, la disminuyen⁴ (fig. 1). Un aspecto importante es que el receptor de vitamina D (RVD) está presente en una gran cantidad de tejidos y células (tabla 1). Por este motivo, la 1,25(OH)₂D posee un amplio espectro de acciones biológicas que incluyen inhibir

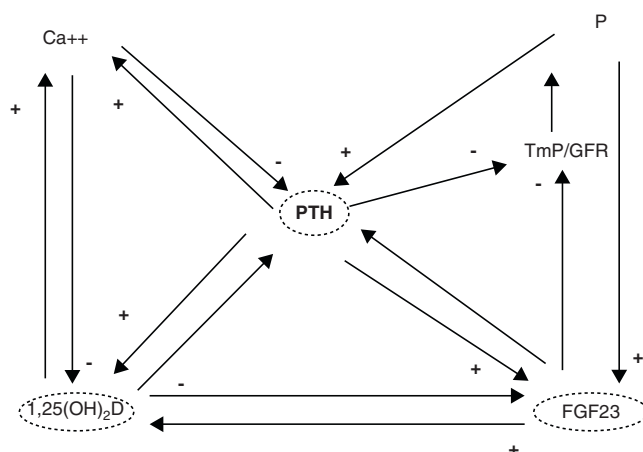


Figura 1 Control hormonal integrado del metabolismo mineral. FGF23: factor de crecimiento fibroblástico 23; PTH: hormona paratiroidea; TmP/GFR: umbral renal de fosfatos; 1,25(OH)₂: calcitriol.

Tabla 1 Células y tejidos que producen calcitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$) y/o poseen receptores para vitamina D (RVD)

Célula/Tejido	RVD	($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$)
Endocrino		
Células B pancreáticas	+	+
Paratiroides	+	+
Parotidas	+	-
Células C tiroideas	+	-
Hipófisis	+	-
Adrenales	+	-
Musculoesquelético		
Cartílago/Condrocitos	+	+
Osteoblastos	+	+
Fibras musculares	+	-
Cardiovascular		
Miocitos	+	+
Músculo liso vascular	+	-
Endotelio	+	+
Gastrointestinal		
Células inmunes, mucosa colón	+	+
Esófago	+	-
Estomago	+	-
Intestino	+	-
Células parénquima hepático	+	-
Túbulos renales	+	+
Reproductivo		
Mama	+	+
Placenta	+	+
Próstata	+	+
Testículos	+	-
Ovarios	+	-
Útero	+	-
Neuronas cerebrales	+	+
Piel		
Queratinocitos	+	+
Folículos pilosos	+	-
Sistema inmune		
Macrófagos/Monocitos	+	+
Células dendríticas	+	+
Linfocitos	+	+
Timo	+	-
Médula ósea	+	+
Células alveolares pulmón	+	-
Retina	+	-
Tejido adiposo	+	-
Células tumorales	+	-

la proliferación celular, inducir la diferenciación avanzada, inhibir la angiogénesis, estimular la producción de insulina e inhibir la producción de renina, entre otras⁵. Además, diversos tejidos y células poseen actividad 1α -hidroxilasa. Como consecuencia, la producción local de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ es responsable de la regulación de hasta 200 genes que pueden explicar los efectos pleiotrópicos beneficiosos que

se relacionan con esta hormona⁶. Por tanto, es posible establecer que el sistema hormonal de la vitamina D ejerce sus funciones por 2 mecanismos: el primero de tipo endocrino (regulado por calcio, fósforo, PTH y FGF23) y el segundo de tipo paracrino/autocrino (dependiente del sustrato de vitamina D, la 25OHD y no regulado por los factores que regulan el mecanismo endocrino). El primero está dirigido a la homeostasis del metabolismo mineral, y el segundo a todos sus efectos pleiotrópicos.

Vitamina D, diabetes y nefropatía

La diabetes mellitus constituye una pandemia mundial y está asociada a complicaciones microvasculares, macrovasculares y a un exceso de mortalidad. Un reciente comunicado de la *International Diabetes Federation* señala que el número de personas con diabetes en el mundo se aproxima a los 285 millones, y alcanzará los 435 millones en 2030⁷. Por otra parte, la deficiencia o insuficiencia de vitamina D también es un problema global cuyas consecuencias van más allá de su tradicionalmente conocido efecto sobre el metabolismo óseo⁸. El interés por los efectos no esqueléticos de este sistema hormonal se ha incrementado por el descubrimiento de receptores de vitamina D en diversos tejidos como las células del islote pancreático, células del sistema inmunológico, macrófagos y endotelio vascular, entre otros. A través de efectos paracrinos la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ regula la expresión de diferentes genes en estos tejidos.

Existe una evidencia creciente que relaciona la deficiencia de vitamina D y la predisposición a desarrollar diabetes mellitus tipo 1 y 2 así como la evolución de ambas enfermedades. El estudio NHANES 2003-2006 en población de EE. UU. evaluó a 9.773 adultos mayores de 18 años, y mostró una asociación entre concentraciones de vitamina D, homeostasis de la glucosa y evolución de la diabetes⁹. Así, pudo comprobarse una relación inversa entre los valores de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y las concentraciones de 25OHD en personas entre 35 y 74 años sin historia conocida de diabetes. Por este motivo, algunos autores proponen el cribado de insuficiencia de vitamina D en sujetos con HbA_{1c} elevada y viceversa¹⁰. Los mecanismos biológicos subyacentes no son bien conocidos, pero existen estudios que están aportando datos que pueden explicar esta asociación. Un ejemplo es la constatación de la existencia de receptores de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ y actividad de la enzima 1α -hidroxilasa en las células β pancreáticas¹¹. Estudios de intervención con suplementos de vitamina D han señalado un efecto favorable sobre la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina en humanos. En un metaanálisis reciente, Pittas et al. revisan el impacto de la vitamina D y el calcio sobre el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2¹². Sus resultados muestran que la insuficiencia de vitamina D puede dificultar el control glucémico y que la suplementación con ambos nutrientes puede ser necesaria para optimizar el control metabólico. Estos datos son consistentes con los obtenidos en estudios realizados en modelos animales. Entre los mecanismos biológicos sugeridos se encuentran la normalización del flujo de calcio transmembrana, necesario para la secreción de insulina, y el aumento en la expresión del receptor de insulina¹³.

Además de la relación con la diabetes, diversos estudios epidemiológicos han mostrado una asociación entre la insuficiencia de vitamina D y la mortalidad cardiovascular¹⁴. El riesgo aumentado de obesidad, hipertensión (HTA) y dislipemia parecen ser los factores determinantes. No obstante, los estudios de intervención disponibles no han podido demostrar de forma consistente un efecto favorable sobre eventos cardiovasculares¹⁵.

La vitamina D también interacciona con vías metabólicas implicadas en el desarrollo y progresión de las complicaciones propias de la diabetes, en particular la nefropatía. Entre las relaciones más destacables se encuentran las que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el proceso inflamatorio y la albuminuria¹⁶. La vitamina D es un regulador negativo del SRAA como se ha demostrado en modelos animales que no expresan el receptor de vitamina D¹⁷. En un modelo de enfermedad renal crónica, un análogo de vitamina D fue capaz de reducir la expresión renal de renina, el receptor de renina, el angiotensinógeno y el receptor de angiotensina tipo 1¹⁸. La vitamina D también inhibe la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral α (TACE) que regula la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), la principal enzima que metaboliza a la angiotensina II en el túbulo proximal. La diabetes está asociada con una expresión reducida de ACE2. Por lo tanto, la inhibición de TACE podría mejorar el balance del SRAA en el riñón y podría tener efectos protectores renales añadidos por la inhibición, dependiente de TACE, de otros mediadores patogénicos¹⁹.

La vitamina D tiene varias acciones antiinflamatorias incluyendo efectos sobre la síntesis de prostaglandinas, inhibición de la señalización del factor nuclear $\kappa\beta$ y la inmunidad innata. Así, determinadas intervenciones farmacológicas han mostrado un efecto favorable sobre el perfil inflamatorio²⁰. Todos estos efectos han sido implicados en la enfermedad renal crónica del diabético. Además, la deficiencia de vitamina D se asocia a un aumento en las concentraciones de proteína C reactiva (PCR). Algunos estudios con análogos de vitamina D han mostrado ser capaces de disminuir los valores de PCR, en paralelo con la albuminuria, en pacientes con enfermedad renal crónica²¹.

La diabetes se asocia con una división aberrante de megalina y cubilina, los principales transportadores endocíticos de la albúmina filtrada en el túbulo proximal²². Esta vía de recuperación es esencial para la captación de 25OHD y su posterior activación. La disfunción o deficiencia del complejo cubilina-megalina disminuye las concentraciones de vitamina D. De forma significativa, esta interacción actúa por ambas vías, ya que la vitamina D también inhibe la eliminación de megalina.

Los pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica tienen tasas elevadas de deficiencia de vitamina D. Las pérdidas urinarias de proteínas relacionadas con la vitamina D, la disminución de la formación renal de 1,25(OH)₂D y la expresión reducida del receptor de vitamina D (RVD) son características de estos pacientes²³. Por lo tanto, en estos casos parece fundamentada la suplementación con vitamina D. La disponibilidad de activadores selectivos del receptor de vitamina D con menor riesgo de hipercalcemia o hiperfosfatemia es particularmente atractiva en el manejo de estos pacientes²⁴.

Activadores selectivos del receptor de vitamina D

El uso terapéutico de la hormona D activa -calcitriol- en la enfermedad renal crónica tiene el objetivo de elevar la absorción intestinal de calcio, protegiendo al hueso del desarrollo de osteomalacia e inhibiendo la secreción de PTH y la hiperplasia paratiroidea. Además, la amplia distribución tisular del RVD (riñón, páncreas, miocardio...) puede aportar beneficios adicionales aunque el desarrollo de hipercalcemia o hiperfosfatemia limitan o complican su uso. Hoy se considera que una parte significativa de las complicaciones que presentan los pacientes con insuficiencia renal crónica –especialmente las relacionadas con hipertensión, hipertrofia de ventrículo izquierdo, calcificaciones vasculares, y proteinuria, además de las puramente óseas como el hiperparatiroidismo secundario, están relacionadas con una deficiente actividad del RVD²⁵.

Como ya se ha comentado, la vitamina D es, en realidad, un secosteroide hormonal con receptores distribuidos por muchos tejidos y emparentado con las hormonas sexuales. De hecho, el concepto de modulador selectivo de hormonas esteroideas se gestó en el estudio de diferentes sustancias con actividad estrogénica en algunos tejidos y anti-estrogénica en otros durante los años 80 del siglo pasado^{26,27}.

Los complejos efectos mixtos agonistas/antagonistas de esos compuestos han llevado a la actual denominación de *moduladores selectivos del receptor de vitamina D* o *activadores selectivos* de dicho receptor. A nivel molecular, solo ahora estamos empezando a conocer cómo un modulador o activador selectivo concreto actúa como agonista en el RVD de un tejido o célula concreta y como antagonista en otro. Parece que los cambios conformacionales –de la estructura tridimensional y de las cargas eléctricas del RVD tras unirse a un ligando concreto, además de la homodimerización o de la heterodimerización con RXR- determina qué proteínas del núcleo celular –donde se encuentran tanto el material genético con los elementos de respuesta a vitamina D y el propio RVD- se le van a unir aumentando (co-activadores) o inhibiendo (co-represores) la expresión de esos genes. Además de los efectos genómicos modificando la expresión proteica de múltiples genes, pueden existir efectos no genómicos de estas sustancias²⁸.

Se han desarrollado diferentes análogos de vitamina D²⁹ con el objetivo de tratar el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal crónica pero con bajo riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia. Sus efectos dependen tanto de sus diferencias farmacocinéticas –unión a proteínas transportadoras, tasa de captación y de metabolismo y catabolismo por células diana- como farmacodinámicas– puntos de interacción con la cavidad de ligandos del RVD, diferencias conformacionales del complejo receptor-hormona, interacciones con cofactores del complejo RXR/RVD/co-activadores, co-represores o proteosomas que explican diferencias en acciones en cada tejido y/o célula²⁸.

Entre ellos, el paricalcitol [19-nor-1,25-(OH)₂-vitamina D₂], parece tener el mejor perfil por presentar un menor riesgo de efectos adversos sobre las concentraciones de calcio y fósforo sérico y mayor potencia reduciendo las

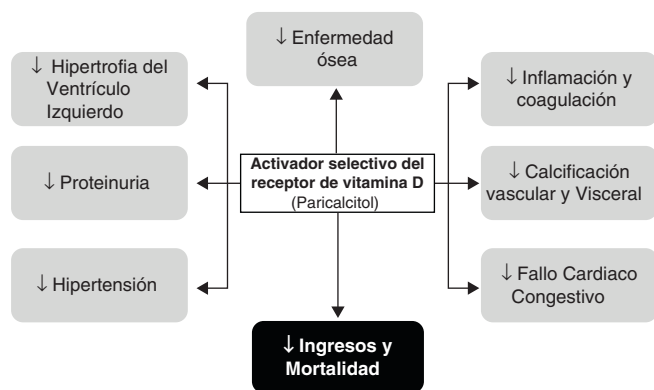


Figura 2 Efectos de paricalcitol (modificado de Cozzolino M, Mehmeti F, Ciceri P, Volpi E, Stucchi A, Brenna I, Cusi D. The effect of paricalcitol on vascular calcification and cardiovascular disease in uremia: beyond PTH control. *Int J Nephrol.* 2011; 2011: 269060).

concentraciones de PTH^{25,29}, habiendo demostrado beneficios adicionales en sujetos diabéticos como la reducción de la albuminuria y de las hospitalizaciones y mortalidad en sujetos con enfermedad renal crónica^{30,31}. A partir de los diversos estudios clínicos disponibles con paricalcitol podemos, por una parte profundizar en los conocimientos de los efectos de los activadores selectivos del RVD y, por otra, valorar sus potenciales aplicaciones más allá del control de los valores de PTH en los sujetos con diabetes.

Efectos de paricalcitol en los pacientes diabéticos con enfermedad renal

Lo primero que debe destacarse es que muchos de los estudios disponibles no se centran específicamente en pacientes diabéticos con enfermedad renal. De hecho, la mayor parte de la evidencia disponible proviene de estudios en los que los criterios de inclusión fueron la presencia de enfermedad renal crónica moderada a terminal –en diálisis periódica– no obstante, en los estudios en los que esta información está disponible, prácticamente la mitad de los pacientes incluidos son diabéticos y los análisis *post hoc* no muestran un menor beneficio en esta población (fig. 2).

Efecto sobre la PTH

El paricalcitol se desarrolló para tratar el hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica por déficit de producción de hormona D activa sin los efectos adversos de hipercalcemia e hiperfosfatemia que se pueden asociar al tratamiento con vitamina D activa. Su eficacia y seguridad en este contexto se demostró en 3 ensayos clínicos controlados de 12 semanas de duración –alguno con extensión hasta un año– en pacientes en hemodiálisis periódica revisados recientemente³¹. En conjunto, estos estudios probaron una reducción del 60% de las cifras de PTH con escaso riesgo de hipercalcemia e hiperfosfatemia.

También se ha comparado su eficacia frente a calcitriol en 263 pacientes en diálisis periódica³², en los que volvió a confirmarse una reducción de los valores de PTH de al menos el 50% de forma más rápida que calcitriol y con

significativamente menos episodios de hipercalcemia o aumento del producto calcio-fósforo. Esta eficacia de paricalcitol en la reducción mantenida de las cifras de PTH se ha confirmado también en pacientes en estadios más precoces (3-4) de insuficiencia renal³³.

El mecanismo para reducir el efecto calcémico de paricalcitol está relacionado con una menor estimulación de las proteínas de los enterocitos encargadas de la absorción del calcio de la dieta –calbindinas y otras...– frente a calcitriol^{34,35}, produciéndose así una activación selectiva del RVD.

Efectos sobre la proteinuria

La hipótesis de los potenciales efectos de paricalcitol sobre la albuminuria deriva de los conocidos efectos pleiotrópicos de vitamina D y, concretamente, sus efectos como immuno-modulador y reduciendo la actividad del SRAA ya comentados anteriormente. No cabe duda de que la pérdida excesiva de proteínas es un claro factor de riesgo de progresión de la enfermedad renal y de riesgo cardiovascular, tanto en los pacientes con insuficiencia renal crónica³⁶ como en los sujetos con diabetes³⁷. Así, la activación del RVD en la célula tubular por calcitriol aumenta la expresión de megalina y, por tanto, la reabsorción de 25OHD y albúmina desde la luz tubular. Pues bien, el análisis conjunto de la proteinuria –evaluada por tira urinaria como análisis de seguridad de las 3 cohortes que habían demostrado la eficacia de paricalcitol reduciendo PTH– arrojó los primeros resultados positivos. Paricalcitol demostró una mejora de la proteinuria en 29 de 57 pacientes (51%) frente a 15 de 61 (25%) de los que recibieron placebo ($P=0,004$; odds ratio [OR] 3,2). Los resultados no se modificaron tras ajuste por edad, sexo, raza, HTA o uso de fármacos bloqueadores del SRAA. Además, lo que nos resulta más interesante como endocrinólogos, los pacientes con diabetes presentaron el mismo beneficio que el resto de la cohorte³⁸. Estos datos se confirmaron en un ensayo clínico piloto con 24 pacientes que mostró una reducción de casi el 50% de la proteinuria ya medida formalmente¹⁹, y en otro posterior con 61 pacientes con distintos grados de insuficiencia renal (filtrado glomerular: 15-90 mL/min/1,73m²) y proteinuria (> 400 mg/24h) en los que 6 meses de tratamiento con paricalcitol redujo un 17,6% la proteinuria frente a una reducción del 2,9% para placebo ($p < 0,04$)³⁹.

Pero los datos más importantes sobre la reducción de la albuminuria provienen del estudio en 300 sujetos con diabetes tipo 2 y albuminuria (alrededor de 1 g/24h) a pesar de estar en tratamiento con fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona tratados con placebo, o uno o 2 mcg de paricalcitol. Los tratados con paricalcitol, en conjunto, mostraron reducciones de albuminuria del 15% frente a placebo (10 y 20% frente a placebo para las dosis de 1 y 2 mcg, respectivamente) sin diferencia en efectos adversos frente a placebo⁴⁰. Resulta evidente que estos datos en pacientes con diabetes aportan evidencias para una nueva aproximación para prevenir la albuminuria en estadios precoces (3 y superiores) de insuficiencia renal y reducir el elevado riesgo renal residual de esta población.

Por último, debe señalarse que se ha observado una elevación de la creatinina sérica y del aclaramiento de

creatinina en pacientes tratados con paricalcitol, aunque estudios más específicos demuestran que el aclaramiento de creatinina e iotalamato no cambian mientras que la albuminuria se reduce significativamente con paricalcitol. Por lo tanto, se supone que paricalcitol incrementa a corto plazo la generación creatinina y las cifras de creatinina sérica pero sin afectar el filtrado glomerular⁴¹.

Efectos cardiovasculares

La enfermedad y las complicaciones cardiovasculares son la principal causa de mortalidad tanto entre los sujetos con diabetes³⁷ como entre los que padecen de enfermedad renal crónica⁴². Los factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo, la edad o la hipertensión no explican completamente esta elevada morbi-mortalidad, obteniéndose los mejores resultados con el tratamiento multifactorial agresivo³⁷.

Efectos en el sistema renina angiotensina aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona, regulador de la homeostasis del volumen extracelular que contribuye a la estabilización de la presión arterial, está claramente implicado en el desarrollo de complicaciones asociadas a la diabetes y a la enfermedad renal. La inhibición de este sistema ha demostrado beneficios significativos en la prevención y el tratamiento de la enfermedad renal crónica diabética o de otra etiología, y un favorable impacto sobre el muy elevado riesgo cardiovascular que presentan estos sujetos³⁷. Recientemente, se acumulan las experiencias que demuestran que la vitamina D activa y los activadores de su receptor tienen un efecto supresor sobre el SRAA mediante la reducción de la expresión del gen de la renina⁴³. Los efectos anti-inflamatorios o los anti-fibrosantes de los activadores selectivos de vitamina D suman aspectos positivos que hacen atractivas a estas moléculas como potencial tratamiento en pacientes diabéticos con daño renal. Además, existen RVD en el sistema cardiovascular donde modulan la expresión de una gran cantidad de genes^{44,45}.

El paricalcitol ha demostrado en modelos experimentales de nefrectomía casi total reducir la expresión de RNAm de angiotensinógeno, renina, receptor de renina y factor de crecimiento endotelial vascular entre un 30 y 50%. Estas reducciones de RNAm se vieron acompañadas por las esperadas reducciones en las concentraciones de proteínas: renina, receptor de renina, receptor de angiotensina tipo 1, factor de crecimiento endotelial vascular, así como por una mejoría, que los autores sugieren relacionado con el bloqueo del SRAA, de los daños tisulares –túbulo-intersticiales– asociados al modelo de insuficiencia renal crónica, de la hipertensión, de la proteinuria y del deterioro de la función renal¹⁷.

De hecho, el paricalcitol co-administrado junto a losartan ha demostrado impedir en modelos de diabetes la relativa pérdida de eficacia de los inhibidores del SRAA causada por el aumento compensador de renina. En estos modelos animales de diabetes tipo 1 y tipo 2, la coadministración impide el daño renal causado por la diabetes –proteinuria progresiva y glomerulosclerosis– restaurando la barrera de

filtrado glomerular mediante la supresión de la expresión de fibronectina, factor de crecimiento transformante β y proteína quimiotáctica de monocitos 1 y la restauración de las proteínas de diafragma de canales nefrina, Neph-1, Zo-1 y α -actinina-4. Estos beneficios se acompañan de un bloqueo de la renina intra-renal y de la acumulación de angiotensina II inducida por la hiperglucemia y el losartán^{46,47}.

Efectos sobre la hipertrofia de ventrículo izquierdo

Las relaciones entre la insuficiencia renal y el desarrollo de hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI) son bien conocidas desde hace años⁴⁸. Se ha descrito hasta un 87% de prevalencia de HVI concéntrica y excéntrica en los pacientes en prediálisis. Esta HVI, además, se relaciona con las concentraciones de PTH, mejorando la HVI tras paratiroidectomía en casos de hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal avanzado⁴⁹.

El paricalcitol reduce la HVI en modelos animales de insuficiencia renal (ratas urémicas por nefrectomía casi total)⁵⁰. Esta mejoría de la HVI se asocia a regulación al alza del RVD y con una reducción del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA –una proteína nuclear expresada en las fases del ciclo celular G1 temprana y S, cofactor de la DNA polimerasa–) y del estrés oxidativo miocárdico⁵¹.

Incluso, más interés tienen los hallazgos en ratas Dahl sal-sensibles que desarrollan HTA con dieta rica en sal. En este contexto, el paricalcitol *versus* placebo produjo un menor peso cardíaco y pulmonar, una menor masa del ventrículo izquierdo, espesor de la pared posterior cardíaca y menor presión telediastólica, sin afectar a la presión arterial, aunque sí redujo significativamente las concentraciones de péptido natriurético cerebral (PNC) y el RNAm de PNC, factor natriurético atrial y renina⁵². También algunos otros datos en pacientes ilustran también este papel. Un estudio retrospectivo de 38 sujetos con insuficiencia renal tratados o no con paricalcitol durante 12 meses mostró una mejoría de la función diastólica del ventrículo izquierdo así como una reducción del espesor de la pared posterior (11%) y del septo (15%) en ecocardiografía⁵³. No obstante, recientemente se ha publicado un ensayo clínico con paricalcitol en pacientes con enfermedad renal crónica que no ha mostrado efectos favorables sobre la HVI⁵⁴.

Efectos en las calcificaciones vasculares

Las calcificaciones vasculares están claramente asociadas un mayor incremento del riesgo cardiovascular, especialmente en casos de enfermedad renal crónica avanzada^{55,56}, pero también en población general o en pacientes diabéticos en los que ha mostrado capacidad predictiva tras ajuste por la existencia de diabetes^{57,58}.

Las dosis relevantes de paricalcitol se asocian –y correlacionan– en modelos experimentales con un menor depósito de calcio y un mejor resultado terapéutico, mientras que dosis muy elevadas pueden inducir calcificación vascular. Así, dosis de paricalcitol equivalentes a las terapéuticas reducen la calcificación aórtica y, a nivel molecular, la expresión génica en células de la aorta de osterix, Mx2, Cbfa1/Runx-2 y osteocalcina, marcadores osteoblásticos y osteogénicos y de progresión de la calcificación vascular,

aunque no todos los activadores del receptor de vitamina D son tan eficaces o seguros a las dosis equivalentes a las empleadas en la clínica^{59,60}. La rigidez vascular es una consecuencia, en parte, de la calcificación de la capa media arterial. Así, esta reducción de las calcificaciones mantiene los valores normales de la velocidad de la onda del pulso –medida de la rigidez vascular–^{61,62}.

Efectos en la coagulación

La diabetes se asocia a una hiperactividad de los sistemas que controlan la coagulación⁶³. Tanto el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), la trombospondina-1 (TBS1) y la trombomodulina (TM), se han visto implicados en el desarrollo de la arteriotrombosis.

Pues bien, en cultivos de células musculares lisas aórticas (CML), paricalcitol y calcitriol regulan a la baja y de forma dosis dependiente a PAI-1 (RNAm y proteína), así como a TBS1, mientras que tanto calcitriol como paricalcitol regulan al alza tanto RNAm como proteína a TM (proteína con propiedades anti-angiogénicas) que parece ser un gen diana de vitamina D y de paricalcitol⁶⁴. Si bien no se han detectado RVD ni las enzimas implicadas en su metabolismo en células endoteliales, resulta evidente la importancia de estos hallazgos en los sujetos con diabetes.

Otros efectos: efectos en la inflamación, papel inmuno-modulador, producción de insulina y antitumorales

Es creciente el reconocimiento del papel de la inflamación crónica en el desarrollo de daño orgánico en múltiples enfermedades, por ejemplo el riñón en la insuficiencia renal crónica, el páncreas en la diabetes o el árbol vascular en la enfermedad cardiovascular. El paricalcitol conserva los efectos inmunomoduladores de calcitriol al alterar la diferenciación de las células dendríticas inmaduras a partir de monocitos, bloqueando la producción de interleucina-12 y, por tanto, de células Treg⁶⁵. En el riñón dañado por un modelo de obstrucción al flujo renal, se observa una reducción de la infiltración inflamatoria acompañada de una reducción de la expresión de quimiocinas RANTES y factor de necrosis tumoral α y relacionada con la inhibición de la vía NF- κ B⁶⁶. Estudios epidemiológicos indican que la insuficiencia de vitamina D podría tener un papel etiológico en varios cánceres humanos⁶⁷. Este papel inmuno-modulador que, como calcitriol, muestra efectos antiproliferativos en líneas de cáncer de próstata y de páncreas^{68,69}, junto a los datos positivos de la modulación de la secreción de insulina por calcitriol y, probablemente por paricalcitol⁷⁰, hacen su uso muy atractivo en potenciales estudios de prevención y/o tratamiento precoz de la diabetes que se encuentran en marcha (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01003275>).

Por último, se han comunicado efectos antiproliferativos de paricalcitol sobre cultivos celulares y modelos experimentales de leucemia mieloide y cáncer de colon mediados por su acción en el RVD, habiéndose propuesto la realización de ensayos clínicos en esas patologías⁷¹.

Efectos en hospitalizaciones y mortalidad

Un estudio retrospectivo revisó las historias clínicas de 67.399 pacientes tratados solo con calcitriol o paricalcitol. Los pacientes fueron evaluados a lo largo de un periodo de 2 años con las siguientes variables finales: trasplante renal, muerte, cambio a otra formulación de vitamina D o derivación del paciente a otro centro. Los pacientes tratados con paricalcitol frente a los tratados con calcitriol mostraron mayor supervivencia (tasa de mortalidad 0,180/paciente y año frente a 0,223 para calcitriol; $p < 0,001$). La diferencia fue significativa a 12 meses y aumentó con el tiempo de seguimiento, cifrándose la reducción de mortalidad tras ajuste en un 16%. En ninguno de los 42 estratos analizados el calcitriol fue superior mientras que el paricalcitol fue superior en 28²⁴. Otros estudios han mostrado también mejoría de la supervivencia y una reducción de las hospitalizaciones en pacientes tratados con paricalcitol en un 14% (0,64 ingresos al año menos)⁷²⁻⁷⁴. El aumento de la supervivencia parece relacionarse con una reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular⁷⁵. Evidentemente son necesarios estudios prospectivos que confirmen estos datos, aunque el impacto favorable de paricalcitol es, hasta el momento, consistente. Debe señalarse además, que el porcentaje de pacientes diabéticos incluidos en estos estudios ronda el 50% (45-48%) y que en ellos los efectos beneficiosos de paricalcitol son indistinguibles de los del grupo completo.

Conclusiones y perspectivas

La relación entre el sistema hormonal, y también paracrino y autocrino, de la vitamina D con la evolución y el pronóstico de los pacientes diabéticos con enfermedad renal ha sido demostrada por un conjunto de evidencias. El desarrollo de los activadores selectivos del receptor de vitamina D con un mejor perfil de seguridad, como el paracalcitol, nos aporta una nueva herramienta para el manejo de estos pacientes que, en la actualidad, presentan una tasa inaceptable de morbi-mortalidad. El primer paso debe ser corregir el déficit de vitamina D, mecanismo subyacente de las acciones pleiotrópicas. Además, está justificada la puesta en marcha de nuevos estudios que identifiquen con precisión los beneficios de la intervención con este tipo de fármacos en los diferentes estadios de la enfermedad renal de los pacientes diabéticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:50-60.
2. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:677-81.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
4. Plum LA, DeLuca HF. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. En: Holick MF, editor. *Vitamin D:*

- Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications. 2nd ed. New York, NY: Humana Press; 2010. p. 61–97.
5. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:471–8.
 6. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res.* 2008;23:974–9.
 7. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87:4–14.
 8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin d deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
 9. National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004, 2005–2006. Documentation, Codebook, and Frequencies: glycohemoglobin, vitamin D, parathyroid hormone [articles online]. [consultado 18 Jul 2011]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes_2003-2004/lab03_04.htm and http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2005-2006/lab05_06.htm
 10. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, Geraci S. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2010;33:1236–8.
 11. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89:90:121–5.
 12. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017–29.
 13. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26:662–87.
 14. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo Jr CA. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1595–603.
 15. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin d and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1931–42.
 16. Thomas MC, Cooper ME. Into the light? Diabetic nephropathy and vitamin D. *Lancet.* 2010;376:1521–2.
 17. Zhang Y, Kong J, Deb DK, Chang A, Li YC. Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol.* 2010;6:966–73.
 18. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, Zhang Y, Bravo Y, Weisinger JR, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int.* 2008;74:1394–402.
 19. Dusso A, Arcidiacono MV, Yang J, Tokumoto M, Vitamin D. Inhibition of TACE and prevention of renal osteodystrophy and cardiovascular mortality. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:193–8.
 20. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Donate-Correa J, Cazaña-Pérez V, García-Pérez J. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;9:2272–9.
 21. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension.* 2008;52:249–55.
 22. Thrall KM, Nimmo T, Bunn RC, Cockrell GE, Moreau CS, Mackintosh S, et al. Microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with enhanced excretion of the endocytic multiligand receptors megalin and cubilin. *Diabetes Care.* 2009;32:1266–8.
 23. Tanaka H, Hamano T, Fujii N, Tomida K, Matsui I, Mikami S, et al. The impact of diabetes mellitus on vitamin D metabolism in predialysis patients. *Bone.* 2009;45:949–55.
 24. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003;349:446–56.
 25. Cozzolino M, Brenna I, Volpi E, Ciceri P, Mehmeti F, Cusi D. Restoring the physiology of vitamin d receptor activation and the concept of selectivity. *Contrib Nephrol.* 2011;171:151–6.
 26. Jordan VC. Biochemical pharmacology of antiestrogen action. *Pharmacological Rev.* 1984;36:245–75.
 27. Wolf BM, Jordan VC. Gynecologic complications associated with long-term adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer. *Gynecol Oncol.* 1992;45:118–28.
 28. Valdivielso JM. The physiology of vitamin D receptor activation. *Contrib Nephrol.* 2009;163:206–12.
 29. Gravello L, Rizzo MA, Martina V, Mezzina N, Regalia A, Gallieni M. Vitamin D receptor activators and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Int J Nephrol.* 2011;2011:419524.
 30. Cozzolino M, Fallabrino G, Pasho S, Olivi L, Ciceri P, Volpi E, et al. Importance of vitamin D receptor activation in clinical practice. *Contrib Nephrol.* 2009;163:213–8.
 31. Cozzolino M, Mehmeti F, Ciceri P, Volpi E, Stucchi A, Brenna I. The effect of paricalcitol on vascular calcification and cardiovascular disease in uremia: beyond PTH control. *Int J Nephrol.* 2011;2011:269060.
 32. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2003;63:1483–90.
 33. Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Batlle D, Rosansky S, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:263–76.
 34. Brown AJ, Finch J, Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium and phosphate transport. *J Lab Clin Med.* 2002;139:279–84.
 35. Li X, Zheng W, Li YC. Altered gene expression profile in the kidney of vitamin D receptor knockout mice. *J Cel Biochem.* 2003;89:709–19.
 36. <de Zeeuw D. Targeting proteinuria as a valid surrogate for individualized kidney protective therapy. *Am J Kidney Dis.* 2008;51:713–6.
 37. American Diabetes Association. Executive summary: standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl. 1:S4–10.
 38. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:2823–8.
 39. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:647–52.
 40. De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1543–51.
 41. Agarwal R, Hynson JE, Hecht TJ, Light RP, Sinha AD. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to Kidney Int. 2011 Jun 29. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.207> [Epub ahead of print].
 42. Muntner P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:745.

43. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the rennin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110:229–38.
44. Fraga C, Blanco M, Vigo E, Segura C, García-Caballero T, Pérez-Fernández R. Autogenesis of the vitamin D receptor in the rat heart. *Histochem Cell Biol.* 2002;117:547–50.
45. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25 dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem.* 1985;260:8882–91.
46. Zhang Z, Zhang Y, Ning G, Deb DK, Kong J, Li YC. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:15896–901.
47. Deb DK, Sun T, Wong KE, Zhang Z, Ning G, Zhang Y, et al. Combined vitamin D analog and AT1 receptor antagonist synergistically block the development of kidney disease in a model of type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2010;77:1000–9.
48. Ha SK, Park HS, Kim SJ, Park CH, Kim DS, Kim HS. Prevalence and patterns of left ventricular hypertrophy in patients with predialysis chronic renal failure. *J Korean Med Sci.* 2008;13:488–94.
49. Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, Katayama A, Haba T, et al. Cardiovascular complications caused by advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients; special focus on dilated cardiomyopathy. *Clini Experiment Nephrol.* 2005;9:138–41.
50. Mizobuchi M, Nakamura H, Tokumoto M, Finch J, Morrissey J, Liapis H, et al. Myocardial effects of VDR activators in renal failure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121:188–92.
51. Husain K, Ferder L, Mizobuchi M, Finch J, Slatopolsky E. Combination therapy with paricalcitol and enalapril ameliorates cardiac oxidative injury in uremic rats. *Am J Nephrol.* 2009;29:1–16.
52. Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, 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.
53. Thadhani R, Appelbaum E, Chang Y, Pritchett Y, Bhan I, Agarwal R, et al. Vitamin D receptor activation and left ventricular hypertrophy in advanced kidney disease. *Am J Nephrol.* 2011;33:139–49.
54. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:674–84.
55. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Schwartz GL, Petterson TM, O'Fallon WM, et al. Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis: A population-based study. *Circulation.* 2000;102:2087.
56. London GM, Guérin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1731–40.
57. Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology.* 2003;228:826.
58. Diez Roux AV, Detrano R, Jackson S, Jacobs Jr DR, Schreiner PJ, Shea S, et al. Acculturation and socioeconomic position as predictors of coronary calcification in a multiethnic sample. *Circulation.* 2005;112:1557.
59. Cardús A, Panizo S, Parisi E, Fernandez E, Valdivielso JM. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification. *J Bone Miner Res.* 2007;22:860–6.
60. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int.* 2007;72:709–15.
61. Noonan W, Koch K, Nakane M, Ma J, Dixon D, Bolin A, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on aortic calcification and pulse wave velocity in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3824–30.
62. Lemmälä S, Saha H, Virtanen V, Ala-Houhala I, Pasternack A. Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 1998;18:404–10.
63. Kwaan HC. Changes in blood coagulation, platelet function, and plasminogen-plasmin system in diabetes. *Diabetes.* 1992;41 Suppl. 2:32–5.
64. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J. Vitamin D analogs modulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1, thrombospondin-1 and thrombomodulin in human aortic smooth muscle cells. *J Vasc Res.* 2007;44:11–8.
65. Sochorová K, Budinský V, Rozková, Tobiasová Z, Dusilová-Sulková S, Spísek R, et al. Paricalcitol (19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2) and calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) exert potent immunomodulatory effects on dendritic cells and inhibit induction of antigen-specific T cells. *J Clin Immunol.* 2009;133:69–77.
66. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1741–52.
67. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:684–700.
68. Chen TC, Schwartz GG, Burnstein KL, Lokeshwar BL, Holick MF. The in vitro evaluation of 25-hydroxyvitamin D3 and 19-nor-1alpha, 25-dihydroxyvitamin D2 as therapeutic agents for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2000;6:901–8.
69. Schwartz GG, Eads D, Naczki C, Northrup S, Chen T, Koumenis C. 19-nor-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D2 (paricalcitol) inhibits the proliferation of human pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther.* 2008;7:430–6.
70. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis.* 2006;186:20–8.
71. Kumagai T, O'Kelly J, Said JW, Koeffler HP. Vitamin D2 Analog 19-nor-1,25-Dihydroxyvitamin D2: Antitumor Activity Against Leukemia, Myeloma, and Colon Cancer Cells. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:896–905.
72. Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M, Marx SE, Melnick JZ, Sprague SM. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:1174–81.
73. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Break Shinaberger CS, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70:771–80.
74. Lee GH, Benner D, Regidor DL, Kalantar-Zadeh K. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr.* 2007;17:38–44.
75. Wu-Wong JR, Nakane M, Traylor L, Ruan X, Kroeger PE, Tian J. Cardiovascular disease in chronic kidney failure: is there a role for vitamin D analogs? *Curr Opin Investig Drugs.* 2005;6:245–54.