

Θεραπευτικές προεκτάσεις από τη χρήση βιταμίνης D σε υπερτασικούς ασθενείς υψηλού ρίσκου.

**ΜΙΧΑΛΗΣ ΓΙΑΚΟΥΜΗΣ¹,
ΚΩΣΤΑΣ ΤΣΙΟΥΦΗΣ¹,
ΚΥΡΙΑΚΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΗΣ¹,
ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΠΕΤΡΑΣ²,
ΜΑΚΡΩ ΣΟΝΙΚΙΑΝ³,
ΚΩΣΤΑΣ ΧΡΙΣΤΟΠΟΥΛΟΣ⁴,
ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΤΟΥΣΟΥΛΗΣ¹**

¹ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα

² Νεφρολογικό Τμήμα, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα

³ Νεφρολογική Κλινική, Αμαλία Φλέμινγκ Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα

⁴ Παθολογική Κλινική, Αμαλία Φλέμινγκ Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα

Λέξεις Ευρετηρίου:

Βιταμίνη D, VDRAS

Κωνσταντίνος Τσιούφης, MD
Καρδιολόγος

Διεύθυνση Επικοινωνίας:
Β. Σοφίας 108, 11527, Αθήνα
Τηλ.: +30 213 2088386
E-mail: ktsioufifis@hippocratio.gr

Γενικά περί βιταμίνης D

Η βιταμίνη D είναι γνωστή κυρίως για τον καταλυτικό της ρόλο στην ομοιοστάση του ασβεστίου, την ομοιοστάση των οστών και τη ρύθμιση της έκκρισης της παραθορμόνης (PTH). Υπάρχουν σε δύο μορφές (D2 και D3) που διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τις πλευρικές αλυσίδες του μορίου τους. Αυτές οι δομικές διαφορές επηρεάζουν το μεταβολισμό και τον τρόπο σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αλλά η βιολογική δράση των ενεργών μεταβολιτών και των δύο μορφών είναι παρόμοια.¹⁻⁹ Στον άνθρωπο, η βιταμίνη D (VD) παράγεται στο δέρμα από την 7-δεϋδροχοληστερόλη, η οποία μετατρέπεται σε προβιταμίνη D3 με την επίδραση της υπεριώδους ηλιακής ακτινοβολίας. Αν υπάρχει επαρκής έκθεση στο ηλιακό φως, τότε δεν απαιτείται η πρόσληψη διαιτητικών συμπληρωμάτων. Η D3 απομακρύνεται από το δέρμα και μεταφέρεται στους ιστούς συνδεδεμένη σε μια πρωτεΐνη-φορέα (DBP, vDBindingProtein). Το ήπαρ και άλλοι ιστοί υδροξυλιώνουν τόσο την παραγόμενη στο δέρμα VD, όσο και αυτή που προσλαμβάνεται από την τροφή σε 25(OH)D, η οποία είναι η κύρια μορφή VD που κυκλοφορεί στο αίμα. Μια δεύτερη υδροξυλίωση λαμβάνει χώρα στους νεφρούς μέσω της δράσης του ενζύμου 25(OH)D-1α-υδροξυλάση (CYP27B1), με αποτέλεσμα την παραγωγή 1,25(OH)2D, η οποία αποτελεί την κύρια δραστική μορφή VD, υπεύθυνη για τις περισσότερες βιολογικές της δράσεις.

Η παραγωγή 1,25(OH)2D στους νεφρούς είναι αυστηρά ελεγχόμενη, διεγερόμενη κυρίως από την παραθορμόνη (PTH) και αναστελλόμενη από το ασβέστιο, φωσφόρο και FGF23 (αυξητικό παράγοντα των ινοβλαστών).¹⁰ Εξωνεφρική παραγωγή 1,25(OH)2D είναι επίσης δυνατή (κυρίως στα κερατινοκύτταρα του δέρματος και στα μακροφάγα) αλλά υπόκειται σε διαφορετικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς. Η νεφρική 1α-υδροξυλάση (CYP27B1), ένα μιτοχονδριακό ένζυμο του κυτοχρώματος P450, ταυτοποιήθηκε πρόσφατα με κλωνοποίηση και χαρακτηρισμό του γονιδίου της.^{11,12} Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού (CYP27B1) ευθύνονται για τη σπάνια αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσο κληρονομική ραχίτιδα από ψευδοανεπάρκεια της VD ή κληρονομική ραχίτιδα εξαρτώμενη από τη VD τύπου 1 (HVDDR type 1). Γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα με έλλειψη του γονιδίου αυτού εμφανίζουν την κλινική εικόνα της νόσου, η οποία περιλαμβάνει καθυστερημένη ανάπτυξη, ραχίτιδα, υπασβεσταιμία, υπερπαραθυρεοειδισμό και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα 1,25(OH)2D στο αίμα.¹³ Ανεξαρτήτως με τη δράση της PTH, χαμηλά επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου επίσης ενισχύουν την έκφραση του γονιδίου CYP27B1. Η 1,25(OH)2D αυτή καθαυτή ασκεί ρύθμιση στο νεφρικό ένζυμο μέσω του μηχανισμού αρνητικής ανάδρασης, οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής της 1,25(OH)2D ή αύξηση του καταβολισμού της μέσω επαγωγής του ενζύμου CYP24A1. Το τελευταίο προκαλεί υδροξυλίωση στη θέση 24, η οποία αποτε-

λεί το πρώτο βήμα της αδρανοποίησης των ενεργών 25(OH) μεταβολιτών της VD. Εξωνεφρικές 1α-υδροξυλάσες έχουν θεωρηθεί υπεύθυνες για την τοπική παραγωγή 1,25(OH)2D από την κυκλοφορούσα 25(OH)D σε μια πλειάδα άλλων κυττάρων και ιστών, που εμφανίζουν έναν παρακρινή/αυτοκρινή τρόπο δράσης. Οι εξωνεφρικές 1α-υδροξυλάσες φαίνεται ότι ρυθμίζονται διαφορετικά από το νεφρικό ένζυμο και για παράδειγμα κυτοκίνες και όχι PTH αυξάνουν την έκφραση της 1α-υδροξυλάσης στα μακροφάγα.¹⁴ Οι μεταβολίτες της VD κυκλοφορούν στο αίμα συνδεδεμένοι με DBP (85-88%) και αλβουμίνη (12-15%). Πολύ μικρή ποσότητα κυκλοφορεί σε ελεύθερη μορφή. Το ήπαρ παράγει DBP και αλβουμίνη και αυτές οι πρωτεΐνες ελαπώνονται σε καταστάσεις όπως εντεροπάθειες ή νεφρωσικό σύνδρομο. Έτσι, άτομα με ηπατικές, εντερικές ή νεφρικές νόσους μπορεί να εμφανίζουν χαμηλά ολικά επίπεδα μεταβολιτών VD ενώ τα επίπεδα ελεύθερων μεταβολιτών στο αίμα παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων. Αντίθετα, υπερβολικές δόσεις VD μπορεί να προκαλέσουν κορεσμό των πρωτεϊνών-φορέων, με αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων ελεύθερων μεταβολιτών και την πρόκληση υπερασβεστιαμίας.^{15,16}

Ανεπάρκεια Βιταμίνης D, πανδημία;

Είναι τέτοια η συχνότητα εμφάνισης της ανεπάρκειας VD, που θα μπορούσε κάποιος να την χαρακτηρίσει πανδημία. Παρότι έως τώρα δεν υπάρχει επίσημος ορισμός ανεπάρκειας VD οι κατευθυντή-

ριες οδηγίες της Ενδοκρινολογικής Εταιρείας επισημαίνουν ότι ανεπάρκεια VD ορίζεται όταν τα επίπεδα 25(OH)D κυμαίνονται μεταξύ 21-29ng/mL, ενώ την έλλειψη χαρακτηρίζουν επίπεδα κατώτερα των 20 ng/mL. Η μέτρηση της 25 υδροξυβιταμίνης D 25(OH)D επιβεβαιώνει την ανεπάρκεια. Σύμφωνα με τους παραπάνω ορισμούς υπολογίζεται ότι το 20-100% ανδρών και γυναικών τρίτης ηλικίας σε Ηνωμένες Πολιτείες, Καναδά και Ευρώπη εκδηλώνουν κάποιο βαθμού ανεπάρκεια VD.¹⁷ Οι κυριότερες αιτίες ανεπάρκειας αυτής είναι οι παρακάτω:

- Έλλειψη VD στο καθημερινό διαιτολόγιο, συχνά σε συνδυασμό με ανεπαρκή έκθεση στον ήλιο. Κίνδυνο ανεπαρκούς πρόσληψης εμφανίζουν συγκεκριμένες ομάδες του γενικού πληθυσμού όπως βρέφη και παιδιά. Ο θηλασμός για παράδειγμα περιέχει ισχνές ποσότητες VD και οι περισσότερες φόρμουλες δεν περιέχουν επαρκές συμπλήρωμα. Στην αντίπερα όχθη οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν σταθερά υψηλότερο κίνδυνο και λόγω περιορισμένης κινητικότητας.
- Αδυναμία απορρόφησης της VD από το έντερο. Παθήσεις που επεμβαίνουν στη φυσιολογική πρόσληψη VD, με κυριότερους εκπρόσωπους την ισοκυστική νόσο, τη νόσο Crohn, αλλά και την κοιλιοκάκη. Επίσης χειρουργικές επεμβάσεις όπως η γαστρεκτομή ή η γαστρική παράκαμψη μπορούν να εκδηλώσουν ανεπάρκεια VD.
- Δυσχερής επεξεργασία της VD λόγω νεφρικής ή ηπατικής νόσου. Το ήπαρ και ο νεφρός συνθέτουν σημαντικά ένζυμα που μετατρέπουν την ανενεργή VD που προέρχεται από το δέρμα ή την τροφή στη βιολογικά ενεργή μορφή της. Άτομα με χρόνια νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια εμφανίζουν έλλειψη

Πίνακας 1. Διαθέσιμες Μορφές Βιταμίνης D

1,25D	ΕΚΛΕΚΤΙΚΟΙ ΔΙΕΓΕΡΤΕΣ VDR
ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΗ	ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΟΙ
- καλσιτριόλη	- παρικαλιτόλη (19-νορ-1,25-διυδροξυβιταμίνη D2)
	- μαξακαλιτόλη (22-οξακαλιτριόλη)
ΧΡΗΣΟΥΣΕΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ	
- D2 (εργοκαλσιφερόλη, ενεργοποίηση σε ήπαρ & νεφρό)	
- 1α(OH)D2 (δοξερκαλσιφερόλη, ενεργοποίηση σε ήπαρ)	
- D3 (χολεκαλσιφερόλη, ενεργοποίηση σε ήπαρ & νεφρό)	
- 25(OH)D3 (καλσιδιόλη, ενεργοποίηση σε νεφρό)	
- 1α(OH)D3 (αλφακαλσιδόλη, ενεργοποίηση σε ήπαρ)	

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

- αυτών των ενζύμων.
- Η χρήση ορισμένων φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με το κυτόχρωμα.
 - Η ανεπαρκής έκθεση στον ήλιο για λόγους προφύλαξης από την εμφάνιση καρκίνου του δέρματος. Επιπλέον φυσιολογικό επακόλουθο της γήρανσης αποτελεί η ολοένα και μικρότερη πα-

ραγωγή VD. Ειδικά κατά τους χειμερινούς μήνες η παραγωγή της βιταμίνης πρακτικά σταματά μεταξύ Οκτωβρίου και Απριλίου. Αλλά ακόμη και τους θερινούς μήνες η υπερβάλλουσα χρήση αντηλιακών περιορίζει στο ελάχιστο τη βιοσύνθεσηVD.^{18,19}

Πίνακας 2. Οι κυριότερες αιτίες ανεπάρκειας Βιταμίνης D και οι συσχετιζόμενες επιπτώσεις αυτής

ΑΙΤΙΑ	ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ
<p>ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΑ Αντηλιακή προστασία, μελαγχρωμία, γεωγραφικό πλάτος >35°, εποχή</p> <p>ΦΑΡΜΑΚΑ Γλυκοκορτικοειδή, αντιεπιληπτικά, ριφαμπικίνη, αντιρετροϊκά φάρμακα υψηλής δραστηριότητας (Highly Active Antiretroviral Therapy - HAART), St. John's Wort</p> <p>ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗΣ Ινοκυστική νόσος, κοιλιοκάκη, νόσος Crohn, νόσος Whipple</p> <p>ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΟΡΓΑΝΩΝ Χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, νεφρωσικό σύνδρομο</p>	<p>ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ Οστεοπόρωση, οστεομαλακία, οστεοαρθρίτιδα, ραχίτιδα, μυαλγίες</p> <p>ΚΝΣ Σχιζοφρένεια, κατάθλιψη</p> <p>ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ Άσθμα, ↓ FEV, δύσπνοια</p> <p>ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ Φυματίωση, λοιμώξεις αναπνευστικού</p> <p>ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ Προστάτη, μαστού, εντέρου</p> <p>ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΚΟΥ Αρτηριακή υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια, στεφανιαία νόσος</p> <p>ΆΛΛΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ Σακχαρώδης διαβήτης, αντίσταση στην ινσουλίνη, παχυσαρκία, σύνδρομο X</p>
<p><i>Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357:266.</i></p>	

Πίνακας 3. Κατανομή υποδοχέων βιταμίνης D

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ	
ΣΥΣΤΗΜΑ	ΙΣΤΟΣ
ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟ	Παραθυροειδείς, Παγκρεατικά Β κύτταρα, C Θυροειδικά κύτταρα
ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ	Καρδιακά μυοκύτταρα, Λεία μυϊκά κύτταρα των αρτηριών
ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ	Οστεοβλάστες, Χονδροκύτταρα, Γραμμωτοί μύες
ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	Οισοφάγος, Στομάχι, Έντερο
ΗΠΑΤΙΚΟ	Παρεγχυματικά ηπατικά κύτταρα
ΝΕΦΡΙΚΟ	Σωληνάρια, Παρασπειραματική συσκευή, Ποδοκύτταρα
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΟ	Ωοθήκες, Μήτρα, Όρχεις
ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ	T και B κύτταρα, Μυελός των οστών, Θύμος αδένας
ΚΝΣ	Εγκεφαλικοί νευρώνες
ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	Κυψελιδικά κύτταρα του πνεύμονα
ΕΠΙΔΕΡΜΙΔΑ	Κερατινοκύτταρα, Τριχοθυλάκια

Εξωσκελετικές δράσεις της 1,25D

Οι VDRs εκφράζονται σε πολλούς ιστούς και είναι παρόντες, για παράδειγμα, σε αρτηρίες, καρδιακό ιστό, ανοσοποιητικό σύστημα και ενδοκρινείς αδένες (πίνακας 1).^{20,21}

Η ευρεία κατανομή VDR στον οργανισμό, καθώς και ο μεγάλος αριθμός γονιδίων των οποίων η έκφραση εξαρτάται από τη VD, όπως προκύπτει από μελέτες βασισμένες στην τεχνική των μικροσυστοιχιών,²² υποδηλώνουν ότι η VD παίζει σημαντικό ρόλο σε πολλές λειτουργίες πέρα από την ομοιοστάση των οστών και των μεταλλικών στοιχείων. Πράγματι, τα τελευταία χρόνια η δράση της VD έχει θεωρηθεί ότι εμπλέκεται σε ποικίλες σημαντικές διεργασίες όπως τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, την καρκινογένεση και την καρδιαγγειακή νόσο.²³

Ο ρόλος της βιταμίνης D στην καρδιαγγειακή νόσο

Πέρα από τις κλασικές δράσεις στην ομοιοστάση του ασβεστίου και τη ρύθμιση της παραθυρεοειδικής λειτουργίας, έγινε πεδίο εκτεταμένης έρευνας η επίδραση ενεργοποιημένης VD στην καρδιαγγειακή νόσο.

Όσο η νεφρική λειτουργία φθίνει, τα επίπεδα της ενεργού μορφής της VD (δηλ. της 1,25D) ελαττώνονται.²⁴ Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελούν ένα κατάλληλο πληθυσμό για να μελετηθούν τα αποτελέσματα της θεραπείας με VD. Μειωμένα επίπεδα 1,25D προκαλούν αύξηση της έκκρισης παραθορμόνης και ανάπτυξη δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (ΔΥΠΘ). Τα υψηλά επίπεδα PTH και η υπερφωσφαταιμία είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου αυξημένης θνητότητας σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς. Για το λόγο αυτό, πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες διατύπωσαν αυστηρότερα όρια για τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και PTH.^{25,26}

Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει αυξημένη θνητότητα, κυρίως καρδιαγγειακή, στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με έλλειψη VD.²⁷ Επιπροσθέτως, η θεραπεία με VDRA έχει συσχετιστεί με μειωμένη θνητότητα σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο (ΧΝΝ) προ-τελικού σταδίου.^{22,28,29} Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αυτοί οι

συσχετισμοί είναι ανεξάρτητοι από τα επίπεδα PTH και το γινόμενο ασβεστίου x φωσφόρου. Προτείνεται επομένως η ύπαρξη βιολογικών μηχανισμών της VD, που είναι ανεξάρτητοι από τη σχέση της με τους παραθυρεοειδείς.

Ρύθμιση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης - αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)

Είναι γνωστός ο ρόλος του ΣΡΑΑ στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, των ηλεκτρολυτών και την ομοιοστάση του όγκου πλάσματος. Ενεργοποίηση του συγκεκριμένου συστήματος είναι στενά συνδεδεμένη με εκδήλωση υπέρτασης. Η μελέτη των Li et al³⁰ απέδειξε ότι η VD είναι ένας ισχυρός ενδοκρινικός αναστολέας της βιοσύνθεσης ρενίνης. Γενετικά τροποποιημένα ποντίκια στα οποία απουσίαζε ο VDR (VDR-/-) είχαν αυξημένη παραγωγή ρενίνης και αγγειοτασίνης II, που οδήγησε στην ανάπτυξη υπέρτασης, καρδιακής υπερτροφίας και αυξημένης κατακράτησης ύδατος. Αυτές οι ανωμαλίες μπορούσαν να διορθωθούν με έναν α-MEA ή έναν ανταγωνιστή των AT1 υποδοχέων. Η μείωση της έκφρασης της ρενίνης μέσω της VD ήταν ανεξάρτητη του μεταβολισμού του ασβεστίου και των μηχανισμών παλίνδρομης ρύθμισης του ΣΡΑΑ. Σε φυσιολογικά ποντίκια, αναστολή σύνθεσης 1,25D προκάλεσε αυξημένη έκφραση του γονιδίου της ρενίνης, ενώ χορήγηση 1,25D ελάττωσε τη σύνθεση αυτής. Σε καλλιέργειες κυττάρων επίσης, η 1,25D απευθείας ανέστειλε τη μεταγραφή του γονιδίου που κωδικοποιεί τη ρενίνη. Άλλες μελέτες επιβεβαιώνουν ότι ελαττωμένη δραστηριότητα της VD αυξάνει την έκφραση του γονιδίου της ρενίνης, τα επίπεδα ρενίνης, το κοιλιακό νατριουρητικό πεπτιδίδιο και τα επίπεδα αγγειοτασίνης II, προκαλώντας υπέρταση και υπερτροφία του καρδιακού μυοκυττάρου σε μοντέλα ποντικών.^{31,32} Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα της VD έχει ευνοϊκή επίδραση στην καρδιακή υπερτροφία και αναστέλλει αρκετά στάδια του ΣΡΑΑ.³³ Θεραπεία σε νεφρεκτομηθέντα ποντίκια με παρικαλσιτόλη έδειξε καταστολή των επιπέδων ρενίνης, του υποδοχέα ρενίνης, του αγγειοτασινόγону και του υποδοχέα τύπου I της αγγειοτασίνης II. Τόσο η υπέρταση όσο και η φθίνουσα νεφρική λειτουργία βελτιώθηκαν σημαντικά με χορήγηση VDRA.³²

Ρόλος της VD στην αλβουμινουρία

Σε μια μελέτη ο Levin et al βρήκε ότι χαμηλά επίπεδα 25D και 1,25D ήταν συνδεδεμένα με αύξηση της αλβουμινουρίας σε ασθενείς με ΧΝΝ μη αιμοκαθαιρόμενους. Η κυτοκίνη IL-6 που είναι ένας μεσολαβητής της φλεγμονής βρέθηκε ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη σχέση έλλειψης VD και αλβουμινουρίας.³⁴ Η μελέτη του Agarwal et al για την αποτελεσματικότητα των VDRAς στην πρωτεϊνουρία, έδειξε την προστατευτική δράση της παρικαλσιτόλης σε ασθενείς με ΧΝΝ.³⁵ Οι ίδιοι ερευνητές εκτίμησαν την επίδραση της παρικαλσιτόλης σε μια τυχαίοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ μη αιμοκαθαιρόμενους που εμφάνιζαν πρωτεϊνουρία. 24 ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε τρεις ομάδες και έλαβαν από το στόμα 0mg, 1mg και 2 mg παρικαλσιτόλης και κατόπιν εκτιμήθηκε η λειτουργία του ενδοθηλίου μέσω της FMV (flow-mediated vasodilatation), της CRP (C-αντιδρώσας πρωτεΐνης) και της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα (UAE). Μετά από ένα μήνα, τα επίπεδα CRP ήταν χαμηλότερα στην ομάδα της παρικαλσιτόλης και υπήρξε και σημαντική βελτίωση στην ομάδα των 2mg παρικαλσιτόλης στην UAE, ανεξάρτητα από τη νεφρική λειτουργία, την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ και τα επίπεδα παραθορμόνης. Συνεπώς η μείωση της αλβουμινουρίας και της φλεγμονής μπορεί να είναι ανεξάρτητη από τη δράση της παρικαλσιτόλης σε αιμοδυναμικές παραμέτρους και στα επίπεδα παραθορμόνης.³⁶ Η μελέτη **VITAL** (selective Vitamin D receptor Tivator (paricalcitol) for Albuminuria Lowering Study) εκτίμησε την δράση της παρικαλσιτόλης στη μείωση της αλβουμινουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔτ2) με διαβητική νεφροπάθεια που ελάμβαναν ήδη αγωγή με αναστολείς του RAS. Η ολοκλήρωση της μελέτης έδειξε μείωση της αλβουμινουρίας σε αυτούς τους ασθενείς.³⁷

Σχέση VD, ευαισθησίας στην ινσουλίνη και ΣΔτ2

Το πάγκρεας διαθέτει τόσο VDR όσο και 1α-OHάση και επομένως έχει τη δυνατότητα μετατροπής της κυκλοφορούσας 25D σε 1,25D, η οποία μπορεί να δρα με παρακρινικό ή αυτοκρινικό μηχανισμό. Η VD

επηρεάζει ευνοϊκά την περιφερική κυρίως χρήση της γλυκόζης και λιγότερο την ηπατική.³⁸ Επιπλέον η VD προάγει τη λειτουργία του β κυττάρου του παγκρέατος.^{39,40} Παλαιότερες μελέτες είχαν δείξει ότι πειραματόζωα με ανεπάρκεια VD δεν μπορούσαν να εκκρίνουν επαρκώς ινσουλίνη⁴¹ ενώ αρκετές μικρές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ανεπάρκεια VD συνδέεται με ινσουλινοαντοχή ή ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης.^{42,43} Άλλες μελέτες δείχνουν ότι έλλειψη VD συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης διαβήτη,⁴⁴ και μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη.⁴⁵ Μια Φινλανδική μελέτη έδειξε 40% μείωση του κινδύνου ανάπτυξης διαβήτη μετά από 17 έτη παρακολούθησης σε άτομα με υψηλά επίπεδα 25D (>28 ng/mL) κατά την έναρξη της μελέτης.⁴⁶ Τέλος, μια προοπτική μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση VD (400 IU ημερησίως) μείωσε την 3ετή πιθανότητα εξέλιξης της νόσου σε άτομα που είχαν λανθάνοντα διαβήτη.⁴⁷ Δύο μεγάλες μετά-αναλύσεις έδειξαν ότι άτομα με επίπεδα VD > 25mg/ml παρουσιάζουν μείωση κατά 43% του κινδύνου για εκδήλωση ΣΔ, ότι η πρόσληψη 500IUVD σχετίζεται με ελάττωση κινδύνου για ΣΔ κατά 13% (σε σχέση με επίπεδα VD < 200 IU) και ότι σε άτομα με ΣΔτ2, η χορήγηση VD βελτιώνει τα επίπεδα γλυκόζης και την ινσουλινοαντίσταση, αλλά όχι την HbA1c.^{48,49} Με βάση τα παραπάνω, είναι πιθανό ότι η VD παίζει ρόλο στη ρύθμιση της γλυκαιμίας και την πρόληψη του μεταβολικού συνδρόμου, γεγονός που μπορεί να δρα προστατευτικά στο καρδιαγγειακό σύστημα.

VDRAς, κυτοκίνες και επίδραση στην αθηροσκλήρυνση

Τα T λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα προάγουν την πάχυνση του έσω χιτώνα και τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας σε αρτηρίες υποκείμενες σε αθηρωμάτωση. Τα Th1 λεμφοκύτταρα εκκρίνουν ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), που είναι ένας ισχυρός ενεργοποιητής των μακροφάγων. Τα Th2 λεμφοκύτταρα αντίθετα, αναστέλλουν την ενεργοποίηση των μακροφάγων. Αυτά τα λεμφοκύτταρα (Th2) έχουν αντιαθηρωματική δράση μέσω της παραγωγής της ιντερλευκίνης-10 (IL-10), η οποία αναστέλλει την ενεργοποίηση των μακροφάγων.⁵⁰ Η ανάπτυξη των CD4+ T κυττάρων σε Th1 είτε σε Th2 λεμφοκύτταρα καθορίζει την έκβαση της ανοσολογικής απάντησης

που κατά κύριο λόγο κατευθύνεται από κυτοκίνες. Τα Th1 κύτταρα αναπτύσσονται σε απάντηση του ερεθίσματος από ιντερλευκίνη-12 (IL-12) και γ-ιντερφερόνη (IFN-γ), ενώ η ιντερλευκίνη-4 (IL-4) είναι υπεύθυνη για την παραγωγή λεμφοκυττάρων Th2. Οι VDRAs έχουν χρήσιμη δράση στην αναστολή της αθηροσκλήρωσης μέσω διαφόρων μηχανισμών. Καταρχήν, έχουν άμεση επίδραση σε πρώιμα CD4+ T κύτταρα με το να αυξάνουν την παραγωγή Th2 λεμφοκυττάρων (μέσω της παραγωγής της IL-4).⁵¹ Επιπροσθέτως, αγωγή με VDRAs αναστέλλει την μεταγραφή της IFN-γ, που είναι απαραίτητη για την παραγωγή Th1 κυττάρων.^{51,52} Επιπλέον, πρώιμα CD4+ κύτταρα (ανθρώπινα και γενετικά τροποποιημένων πειραματόζωων), διαφοροποιήθηκαν σε T κύτταρα που παράγουν IL-10, μετά από αγωγή με VDRAs και δεξαμεθαζόνη.⁵³ Μέσω αυτών των μηχανισμών αλλάζει η αναλογία Th1/Th2 λεμφοκυττάρων και επηρεάζεται η παραγωγή (αντι) φλεγμονωδών μεσολαβητών.

Καρδιονεφρικό σύνδρομο και αγγειακή βλάβη

Η καρδιαγγειακή νόσος και η ΧΝΝ είναι στενά συνδεδεμένες, με την πρωτεϊνουρία και την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας να αποτελούν δύο σημαντικούς δείκτες κινδύνου νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με ΧΝΝ. Το καρδιονεφρικό σύνδρομο τύπου 4 χαρακτηρίζεται από πρωτοπαθή ΧΝΝ που συνεισφέρει στην εκδήλωση ελαττωμένης καρδιακής λειτουργίας, υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας, διαστολικής δυσλειτουργίας και/ή αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ελαττωμένη ενεργοποίηση του VDR λόγω έλλειψης ενεργοποιημένης VD και δευτεροπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός εμφανίζονται σε πρώιμα στάδια (2-3) ΧΝΝ, όπως έχει δείχθει σε μικρές μελέτες και τη μετα-ανάλυσή τους.⁵⁴⁻⁵⁷ Κάτω από επίπεδα κάθαρσης κρεατινίνης 60ml/min (eGFR<60ml/min), η ΧΝΑ οδηγεί σε αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.⁵⁸ Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται: περίπου το μισό ποσοστό θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς οφείλεται σε καρδιαγγειακά συμβάματα.⁵⁹

Οι δύο σπουδαιότερες αρτηριακές επιπλοκές που οδηγούν σε αυτά τα συμβάματα είναι η ασβέ-

σωση του Έσω και του Μέσου Χιτώνα. Η ασβέσωση του έσω χιτώνα (AEX) είναι συνδεδεμένη με αθηροσκλήρωση, οδηγώντας στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας, που συνεπάγεται απόφραξη του αγγείου. Η ασβέσωση του μέσου χιτώνα (AMX) έχει συνδεθεί με πολλαπλασιασμό των λείων μυικών κυττάρων που οδηγεί σε σκλήρυνση του τοιχώματος των αγγείων.⁶⁰ Μελέτες που εκτίμησαν ασθενείς με ΧΝΑ σταδίου 3-5, έδειξαν εκσεσημασμένη ασβέσωση των στεφανιαίων αγγείων,⁶¹ ακόμη και σε νεαρούς ενήλικες⁶² υποστηρίζοντας την άποψη ότι η ασβέσωση των στεφανιαίων είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θανάτου σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.⁶³

Το αυξημένο γινόμενο Ca_xP, που υπάρχει σε ασθενείς με ΧΝΝ, επιταχύνει τη διαδικασία ασβέσωσης που οδηγεί σε σκλήρυνση των αγγείων.⁶⁴ Στο παρελθόν, η επιταχυνόμενη ασβέσωση σε αιμοκαθαιρόμενους θεωρήθηκε ότι προκαλείται από ενισχυτές της ασβέσωσης, ενώ μια άλλη προσέγγιση είναι ότι ο ουραιμικός ορός στερείται αναστολέων της ασβέσωσης. Έχουν ταυτοποιηθεί αρκετοί αναστολείς της αγγειακής ασβέσωσης. Η MGP (MatrixGlaProtein) έχει βρεθεί ότι αναστέλλει τη διαδικασία αυτή με πολλούς τρόπους. Η μετάπτωση του μυϊκού φαινοτύπου εξετάσθηκε in vivo χρησιμοποιώντας γενετικά τροποποιημένα ποντίκια MGP^{-/-}, τα οποία αυτόματα ανέπτυξαν ασβέσωση σε όλες τις κύριες αρτηρίες. Οι ασβεστωμένες αρτηρίες έδειξαν μια αύξηση της οστεοπονίνης.⁶⁵ Επιπροσθέτως η MGP είναι ένας αναστολέας της οστικής BMP-2 (οστική μορφογενετική πρωτεΐνη-2).⁶⁶ Επίσης, ένας αριθμός άλλων πρωτεϊνών ενδέχεται να αναστείλουν τη διαδικασία της ασβέσωσης, όπως οι fetuin-A,⁶⁷ PTH-related-peptide και C-νατριουρητική πρωτεΐνη.⁶⁸ Αυτοί οι μηχανισμοί αποδεικνύουν ότι η αγγειακή ασβέσωση είναι μια λεπτά ρυθμιζόμενη διαδικασία που προκύπτει από την ανισορροπία μεταξύ της απώλειας των ανασταλτικών παραγόντων και της επαγωγής των αυξητικών παραγόντων που είναι παρόντες τόσο στα αγγεία, όσο και στο αίμα.

Θεραπευτική χρήση της βιταμίνης D

Απόλυτη ένδειξη έναρξης θεραπείας αποτελεί η διόρθωση της συνδυασμένης έλλειψης VD και ασβεστίου σε ηλικιωμένα άτομα καθώς και η συ-

μπληρωματική χορήγηση VD και ασβεστίου μαζί με ειδική θεραπεία της οστεοπόρωσης. Συμπληρώματα ασβεστίου και VD χρησιμοποιήθηκαν σε όλες τις κλινικές μελέτες, όλων των σκευασμάτων κατά της οστεοπόρωσης της οποίας το οικονομικό κόστος είναι τεράστιο και συγκρίνεται με αυτό της στεφανιαίας νόσου.⁶⁹ Προτείνεται η χορήγηση 800IU ημερησίως και για τα δύο φύλα μετά την ηλικία των 70 ετών τουλάχιστον έως την ικανοποιητική αναπλήρωση των επιπέδων της βιταμίνης,⁷⁰ λαμβάνοντας υπόψη μια μετα-ανάλυση ανάμεσα σε 3.722 άτομα που έλαβαν 400IU ημερησίως και 5.572 συμμετέχοντες που πήραν 800IU αντιστοίχως.⁷¹ Οι τελευταίοι παρουσίασαν σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καταγμάτων. Τα ειδικά φάρμακα κατά της οστεοπόρωσης χορηγούνται μόνο υπό την προϋπόθεση ότι εφαρμόζεται κατάλληλη θεραπεία με ασβέστιο και VD.⁷²

Αντένδειξη χορήγησης αποτελούν η υπερασβεστιαϊμία και η μακράς διάρκειας ακινησία σε συνδυασμό με υπερασβεστιαϊμία. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η διαρκής επαγρύπνηση και η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου. Επιπροσθέτως μια καταστροφική επιπλοκή της υπερθεραπείας με VD είναι η αδυναμική νόσος του οστού, μια επιπλοκή της υπέρμετρης καταστολής της παραθορμόνης.⁷³

Το τοπίο στο οποίο εμφανίστηκε η VD ως πιθανή συμπληρωματική θεραπεία στην πρόληψη και θεραπεία βλαβών που σχετίζονται με εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων παραμένει θολό. Οι υψηλές συγκεντρώσεις παραθορμόνης αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κίνδυνου⁷⁴. Η θέση της KDIGO (Κατευθυντήριες Οδηγίες Κλινικής Πράξης για την Πρόληψη, τη Διάγνωση, την Εκτίμηση και τη Θεραπεία της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου) είναι ότι δεν προκύπτει ουσιαστικό όφελος από την χορήγηση VD ή αναλόγων της στην πρώιμη καταπολέμηση του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού.⁷⁵ Το σκεπτικό της απόφασης εν πολλής στηρίχτηκε στην αποτυχία μεγάλων πολυκεντρικών μελετών που στόχευαν σε διαφορετικές παραμέτρους αγγειακής και όχι μόνο βλάβης με κυριότερους εκπρόσωπους την PRIMO⁷⁶ και την OPERA.⁷⁷

HPRIMO (Paricalcitol Capsule Benefits in Renal Failure-Induced Cardiac Morbidity), ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή με ομάδα ελέγχου μελέτη Φάσης 2 για την αξιολόγηση της επίδρα-

σης της χορήγησης παρικαλσιπόλης *per os* στη δομή και λειτουργία της καρδιάς με τη χρήση διαδοχικών εξετάσεων MRI, σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5 (GFR 15-60 ml/min), για ένα διάστημα παρακολούθησης 48 εβδομάδων. Δευτερευόντως εξετάστηκαν μεταβολές στη διαστολική λειτουργία ηχοκαρδιογραφικά στην αριστερά κοιλία και σε φλεγμονώδεις δείκτες που συνδέονται με την καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ, όπως IL-6, Troponin-I, BNP, CRP. Τα αποτελέσματα μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας δεν έδειξαν βελτίωση στη μάζα της αριστεράς κοιλίας, αλλά ούτε και σε συγκεκριμένες παραμέτρους της διαστολικής λειτουργίας.

Η OPERATRIAL από τον Wang et al εξέτασε την επίδραση της παρικαλσιπόλης (ενός ενεργοποιημένου μορίου της VD) στο δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας. Σε δείγμα 60 ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 3-5 μη αιμοκαθερόμενους δεν προέκυψε όφελος ως προς την αρχιτεκτονική της αριστεράς κοιλίας και τη λειτουργία της.

Στον αντίποδα δυο τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν όφελος από τη χρήση παρικαλσιπόλης σε σχέση με τη λειτουργία του ενδοθελίου,^{78,79} ενώ σε αρκετές μετα-αναλύσεις η ίδια ουσία είχε σημαντική επίδραση στην ελάττωση της πρωτεϊνουρίας.⁸⁰⁻⁸² Στα πλεονεκτήματα από τη χρήση της ίδιας ουσίας ήρθε να συνδράμει μια ελληνική μελέτη που κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η παρικαλσιπόλη βελτιώνει το αγγειακό δίκτυο υπερτασικών ασθενών με συνοδό ΧΝΝ και ΔΥΠΘ όπως αυτό αντανακλάται από τη μείωση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος.⁸³

Τέλος, δύο μεγάλες μετα-αναλύσεις δημοσίευσαν αντιφατικά αποτελέσματα. Στην πρώτη το αποτέλεσμα ήταν ότι η χρήση ενεργού μορφής VD σχετίζεται με σημαντικά μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (RR=0.27, 95% CI=0.13-0.59; p=0.001).⁸⁴ Αντίθετα στην άλλη μεγάλη μετα-ανάλυση δεν καταγράφηκε όφελος από τη χρήση ενεργού μορφής VD ως προς την θνητότητα κάθε είδους σε πληθυσμό ασθενών με ΧΝΝ, RR=0.84 (0.47-1.52) με CI=95%.⁸⁵ Στα παραπάνω ήρθε να προστεθεί πρόσφατα η μελέτη των Kendrick et al. στην οποία η χορήγηση χολεκαλσιφερόλης ή καλσιτριόλης απέτυχε να βελτιώσει παραμέτρους αγγειακής βλάβης καθώς και δείκτες φλεγμονής.⁸⁶

Καρδιολογικά φάρμακα και VD

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει μελέτη που να εξετάζει εάν η ανεπάρκεια, και πολύ περισσότερο η έλλειψη VD, επηρεάζει τη δράση των συγχωρηγόμενων φαρμάκων. Επιπροσθέτως, η δοσολογία και η φαρμακοκινητική θα μπορούσαν να ποικίλουν σε διάφορους ασθενείς με δεδομένο ότι η VD είναι ένα λιποδιαλυτό μόριο που είναι γνωστό ότι κατακρατείται στον υποδόριο ιστό.

Γνωστά αλληλεπιδρώντα καρδιολογικά φάρμακα με τη VD είναι η διγοξίνη και τα θειαζιδικά διουρητικά. Στη μεν πρώτη περίπτωση η VD αυξάνει την τοξικότητα της διγοξίνης μέσω φαρμακοδυναμικής συνέργειας, ενώ στην περίπτωση των θειαζιδικών επιτείνονται οι δράσεις της βιταμίνης με συνέπεια να αυξάνει το υπερασβεσταιμικό αποτέλεσμα των αναλόγων της VD.

Διόρθωση επιπέδων VD και επίδραση σε καρδιαγγειακές παραμέτρους

Μερίδα του ιατρικού κόσμου εκφράζει επιφυλάξεις σχετικά με την ευνοϊκή επίδραση χορήγησης VD σε νοσήματα που αφορούν το καρδιαγγειακό δίκτυο. Η αμφισβήτηση πηγάζει από εργασίες που υποστηρίζουν ότι το υπερασβεσταιμικό φαινόμενο που παρατηρείται από τη χρήση VD ή και τη χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου αυξάνει την ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας, που αποτελεί μείζονα ένδειξη αθηροσκληρωτικής νόσου.⁸⁷⁻⁸⁸ Παρατεταμένη υπερασβεσταιμία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τελικό στάδιο καρδιακής ανεπάρκειας ή εικόνα συμβατή εμφράγματος του μυοκαρδίου, με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία.⁸⁹ Φαίνεται ότι ο κίνδυνος σχετίζεται με τη χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου,⁹⁰ ενώ στην τελευταία εθνική έρευνα Υγείας και Διατροφής (NHANESIII) στις Η.Π.Α. το συμπέρασμα ήταν ότι δεν υπάρχουν προφανείς αποδείξεις που να συσχετίζουν τη διαιτητική πρόσληψη ή τα συμπληρώματα ασβεστίου με τον καρδιαγγειακό θάνατο.⁹¹

Στην αντίπερα όχθη υπάρχει πλήθος μελετών που δεν συσχετίζουν την πρόσληψη VD και ασβεστίου με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε πληθυσμούς και των δυο φύλων. Αντίθετα παρατηρήθηκε

όφελος από τη χρήση VD στη καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και ελάττωση των επιπέδων χοληστερόλης^{92,93} ενώ η μελέτη Framingham συνοψίζοντας υποστηρίζει ότι δεν τίθεται θέμα αλλαγής των κατευθυντήριων οδηγιών όσο αφορά την πρόσληψη ασβεστίου και τα οφέλη της στην σκελετική υγεία, αναφορικά με τον κίνδυνο αγγειακής βλάβης.⁹⁴ Στο ίδιο μήκος κύματος κινείται και η μελέτη των Prenticeetal. σχετικά με τα οφέλη της χρήσης VD στην πρόληψη οστεοπορωτικών καταγμάτων και σχετικό καρδιαγγειακό ρίσκο.⁹⁵

Σημαντική ήταν και η μελέτη ανάλυσης των Rejnperk et al από τις οκτώ μεγαλύτερες κλινικές μελέτες για την VD και συνολικά 70.528 ασθενείς. Προκύπτει μείωση της θνητότητας στους ηλικιωμένους με τη συνδυαστική χρήση VD και ασβεστίου αλλά όχι στη μονοθεραπεία με VD.⁹⁶ Επίσης μια Καναδική εργασία μετα-ανάλυσης με 9.033 συμμετέχοντες καταλήγει ότι υπάρχει μείωση της θνητότητας στις γυναίκες με τη χρήση συμπληρωμάτων ασβεστίου αλλά δεν παρατηρήθηκε θεραπευτικό όφελος ή επιβλαβής επίδραση από τη χρήση VD.⁹⁷

• **Σχέση VD και υπέρτασης:** Ενδιαφέρον για τη χρήση VD στην υπέρταση νόσο υπήρξε από τα τέλη της δεκαετίας του 1980 και τις μελέτες των Lind et al και Zoccali et al.⁹⁸⁻¹⁰⁰ Τα σύγχρονα δεδομένα καταδεικνύουν την ύπαρξη αντιστρόφως ανάλογης σχέσης μεταξύ των κυκλοφορούντων επιπέδων της 25(OH)D και εμφάνισης της υπέρτασης σε υγιείς πληθυσμούς, όπως υποστηρίζει μια εργασία μετα-ανάλυσης 283.537 ασθενών από τους Kunutsor et al. Η ίδια ανάλυση έδειξε ότι για κάθε αύξηση 10ng/ml των επιπέδων 25(OH)D ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης στο μέλλον μειώνεται κατά 12%.¹⁰¹ Το εάν η ανεπάρκεια VD είναι ο αιτιολογικός παράγων εμφάνισης της υπέρτασης παραμένει αδιευκρίνιστο και ίσως να απαντηθεί σε γενετικό επίπεδο στο μέλλον.¹⁰² Ενθαρρυντικά είναι τα δεδομένα που προέκυψαν από νεότερες παρεμβατικές μελέτες. Στη μελέτη των Larsen et al σημειώθηκε σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) σε σύνολο 130 υπέρτασικών με ανεπάρκεια VD απουσία μεταβολής της 24ωρης αρτηριακής πίεσης (ΑΠ),¹⁰³ ενώ στη μελέτη των Formanetal. βρέθηκε σημαντική μείωση της ΣΑΠ αλλά όχι της ΔΑΠ.¹⁰⁴ Πιο πρόσφατα όμως μια μελέτη από τους McMullan

et al. υποστηρίζει ότι δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στην δραστηριότητα του ΣΡΑΑ και των επιπέδων ΑΠ από τη διόρθωση των επιπέδων της 25(OH)D.¹⁰⁵ Επιπλέον η μετα-ανάλυση των Qi et al. σημειώνει ότι η VD δεν αποτελεί αντιυπερτασικό παράγοντα παρά την ήπια δράση της στη ΣΑΠ.¹⁰⁶ Επίσης αίτιο αντιπαράθεσης παραμένει και η χρήση συμπληρώματος ασβεστίου/VD στην αντιμετώπιση της υπέρτασης, στη μετα-ανάλυση των Wu et al.¹⁰⁷ Γίνεται αντιληπτό ότι μέχρι και σήμερα δεν είναι ξεκάθαρος ο ρόλος της VD στην εμφάνιση/αντιμετώπιση της υπέρτασης και προτείνεται η περαιτέρω υψηλής ποιότητας έρευνα σε σχέση και με την φυλή, σωματότυπο, τα υποκείμενα νοσήματα και το φύλο των ασθενών που λαμβάνουν VD ή/και ασβέστιο.

Σχέση VD και καρδιακής ανεπάρκειας: είναι γνωστή η συσχέτιση της ανεπάρκειας VD και της εμφάνισης ΚΑ, ειδικά στους ηλικιωμένους.¹⁰⁸ Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) είναι συνήθης στις ανεπτυγμένες κοινωνίες κυρίως λόγω συστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Οι ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακή νόσο εμφανίζουν συχνά ανεπάρκεια VD, που έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ΚΑ σε αρκετές μελέτες.¹⁰⁹⁻¹¹³ Η VD μπορεί να έχει αντίκτυπο στην σοβαρότητα της ΚΑ,^{114,115} όμως τα συμπεράσματα από τις παρεμβατικές κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση της ΚΑ είναι επισφαλή.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Μια σημαντική δημοσίευση ήταν η μελέτη VINDICATE (Vitamin D Treating patients with Chronic Heart Failure) σε 229 ασθενείς με ΚΑ και ανεπάρκεια VD. Η χορήγηση 100μg βιταμίνης D3 βελτίωσε την αρχιτεκτονική της αριστεράς κοιλίας (+6,07% στο κλάσμα εξώθησης [95%CI:3.20 – 8.95; p<0,0001) και την καρδιακή λειτουργία σε ασθενείς με σύγχρονη βέλτιστη φαρμακευτική αγωγή αλλά όχι και τη δοκιμασία βάρδιας των 6 λεπτών.¹¹⁹ Επίσης μια μετα-ανάλυση των μεγαλύτερων κλινικών μελετών σημειώνει ότι η VD μπορεί να ελαττώσει τα επίπεδα παραθορμόνης και των μεσολαβητών της φλεγμονής στην ΚΑ αλλά δεν στοιχειοθετείται ευεργετική επίδραση στη δομή της αριστεράς κοιλίας ούτε στις δοκιμασίες κόπωσης.¹²⁰

• **Σχέση VD και στεφανιαίας νόσου:** η στεφανιαία νόσος παραμένει η κύρια αιτία θνητότητας στον ανεπτυγμένο κόσμο.¹²¹ Μέρος ασθενών εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο μιας δυσμενούς έκβασης μετά από ένα οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και η

ανεπάρκεια VD κυρίως σε ηλικιωμένους μελετήθηκε εφόσον αυτή αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής θνητότητας.¹²² Η μελέτη των Welleset al. (Heart and Soul Study) άφησε αναπάντητα ερωτήματα παρά το γεγονός ότι η ανεπάρκεια VD συσχετίστηκε με την επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹²³ Υπήρξαν όμως μικρότερες μελέτες που υποστηρίζουν ευεργετική δράση της VD στη στεφανιαία νόσο¹²⁴ αλλά και ότι η άσκηση σε συνδυασμό με επιθυμητά επίπεδα VD δρουν συνεργικά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.¹²⁵ Γίνεται κατανοητό ότι και αυτό το πεδίο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης στο μέλλον.^{126,127}

Πολύ πρόσφατα μια εργασία του Tomson et al. και η μελέτη BEST-D (Biochemical Efficacy and Safety Trial of Vitamin D) ήρθε να περιπλέξει περισσότερο τη συζήτηση γύρω από τη VD αφού υποστηρίζει ότι δεν προκύπτει κανένα όφελος στη ρύθμιση της ΑΠ, στην αρτηριακή σκληρία ή την καρδιακή λειτουργία.¹²⁸

Συμπεράσματα

Η (συγ)χορήγηση VD σε καρδιολογικούς ασθενείς παραμένει πεδίο διαφωνίας στην ιατρική κοινότητα. Το γεγονός των πολλών αντιφατικών αποτελεσμάτων έστρεψε μερίδα επιστημόνων να θεωρήσει τη συσχέτιση ανεπάρκειας VD και καρδιαγγειακής νόσου ως το υποπροϊόν της έλλειψης και όχι τον αιτιολογικό παράγοντα.

Τα ελπιδοφόρα μηνύματα, κυρίως από τη χρήση παρικαλσιπόλης, στην πρόληψη καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΧΝΝ πρέπει να αποτελέσουν παρακαταθήκη για ακόμα καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες στο μέλλον.

Σημαντικό όμως είναι να διαλευκανθεί και η ασφάλεια τέτοιων μορίων στη καρδιακή λειτουργία σε βάθος χρόνου, καθώς η χρήση VD θέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για υπερασβεσταιμία με ότι αυτό συνεπάγεται για το αγγειακό τους δίκτυο.

Η VD θα μπορούσε να είναι η συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού ρίσκου όπως είναι αυτοί με ΧΝΝ.

Βιβλιογραφία

- Bai X, Miao D, Li J, et al. Transgenic mice overexpressing human fibroblast growth factor 23 (R176Q) delineate a putative role for parathyroid hormone in renal phosphate wasting disorders. *Endocrinology* 2004; 145: 5269–5279.
- Fu GK, Lin D, Zhang MY, et al. Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Mol Endocrinol* 1997; 11:1961-1970.
- Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, et al. 25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 1997; 277:1827-1830.
- Dardenne O, Prud'homme J, Arabian A, et al. Targeted inactivation of the 25-hydroxyvitamin D(3)-1(alpha)-hydroxylase gene (CYP27B1) creates an animal model of pseudovitamin D- deficiency rickets. *Endocrinology* 2001; 142:3135-3141.
- Dusso AS, Kamimura S, Gallieni M, et al. γ -Interferon-induced resistance to 1,25-(OH)₂D₃ in human monocytes and macrophages: a mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:2222–2232.
- Bikle DD, Gee E, Halloran B, et al. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:954-959.
- Pettifor JM, Bikle DD, Cavaleros M, et al. Serum levels of free 1,25-dihydroxyvitamin D in vitamin D toxicity. *Ann Intern Med* 1995; 122:511-513.
- Adams JS, Chen H, Chun R et al. Response element binding proteins and intracellular vitamin D binding proteins: novel regulators of vitamin D trafficking, action and metabolism. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004; 89–90:461–465.
- Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:3294-3298.
- Hughes MR, Malloy PJ, Kieback DG, et al. Point mutations in the human vitamin D receptor gene associated with hypocalcemic rickets. *Science* 1988; 242:1702-1705.
- Yoshizawa, T. et al. 1997. Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat. Genet.* 16: 391–396.
- Nemere I, Dormanec MC, Hammond MW, et al. Identification of a specific binding protein for 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcalcaltachia. *J Biol Chem.* 1994;269:23750–23756.
- Huhtakangas J, Olivera CJ, Bishop JE, et al. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 α ,25(OH)₂ vitamin D₃ in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol.* 2004;18:2660–2671
- Zanello LP, Norman AW. 1 alpha,25(OH)₂ vitamin D₃-mediated stimulation of outward anionic currents in osteoblast-like ROS 17/2.8 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;225:551–55
- Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. www.endotext.org (2009).
- Pike, J.W. 1991. Vitamin D₃ receptors: structure and function in transcription. *Annu. Rev. Nutr.* 11: 189–216
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16:713.
- Pike, J.W. 1991. Vitamin D₃ receptors: structure and function in transcription. *Annu. Rev. Nutr.* 11:189–216
- Holick MF, Vitamin D: importance in prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79:362-71.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349:446-56.
- White, J.H. 2004. Profiling 1,25-dihydroxyvitamin D₃-regulated gene expression by microarray analysis. *J.SteroidBiochem. Mol. Biol.* 89–90: 239–244
- Levin A., Bakris GL, Molitch M, 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; 71:31-8.
- K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42: S1-202.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) *Kidney Int.* 2017 Jul;92(1):26-36.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72:1004-13.
- Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006; 70:1858-65.
- Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, et al. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008;168:397-403.
- Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1,25 dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002; 110:229-38.
- Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288:125-32.
- FreundlichM, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression

- of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int.* 2008; 74:1394-1402.
33. Kim HW, Park CW, Shin YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2006;102:c21-9.
 34. Levin A, Gutierrez O, Andress DL, et al. Deficiencies of 25D, 1,25D and inflammation are associated with albuminuria. *American Society of Nephrology Annual Meeting*; 2007 November 2-5; 2007
 35. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68:2823-2828.
 36. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008; 52:249-255.37. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl m, et al. Lancet.* 2010 Nov 6;376(9752):1543-5138. Threshold for Effects of Vitamin D Deficiency on Glucose Metabolism in Obese Female African-American Adolescents. *Ashraf A, Alvarez J, Saenz K et al. J Clin Endocrinol Metab* 2009 Sep; 94(9): 3200–3206.39. Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. (2004) Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 79, 820–825.
 40. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Teegarden D, Donkin S. Nutrition Research Reviews.* June 2009, Issue 1, p.82.-92
 41. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209:823–5
 42. Mathieu C, Gysemans C, Giuliotti A, et al. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005; 48:1247–57
 43. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr.* 2009; 139:329–34
 44. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004; 27:2813–8
 45. Chonchol M, Scragg R, Remuzzi A, et al. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int.* 2007; 71:134–9
 46. Mattila C, Knekt P, Männistö S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:2569–70
 47. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care.* 2007;30:980–6
 48. Mitri J, Muraru M, Pittas A. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clinical Nutrition* 65:994-1004.
 49. George PS, Pearson E, Witham M. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2012 Aug;29(8):e142-50
 50. Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat Med.* 2002;8:1235-42.
 51. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 has a direct effect on naive CD4+ T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol.* 2001; 167:4974-80.
 52. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol.* 2002; 168:1181-9.
 53. Barrat FJ, Cua DJ, Boonstra A, et al. In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4+ T cells to enhance the development of TH2-inducing cytokines. *J Exp Med.* 2002; 195:603-16.
 54. Kates DM, Sherrard D, Andress D, et al. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;30:809–13
 55. Martinez I et al. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29:496-502
 56. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. A deficit of calcitriol synthesis may not be the initial factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(suppl 3):22-28
 57. St John A, Thomas MB, Davies CP et al. Determinants of intact parathyroid hormone and free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron* 1992; 61:422–427
 58. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease as cause of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1296-305.
 59. Sarnak MJ, Coronado BE, Greene T, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol.* 2002; 57:327-35.
 60. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1731-40.
 61. Kramer H, Toto R, Peshock R, et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:507-13.
 62. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342:1478-83.
 63. Matsuoka M, Iseki K, Tamashiro M, et al. Impact of high coronary artery calcification score (CACS) on survival in patients on chronic hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2004;8:54-8.
 64. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle mediated calcification in response to changes in ex-

- tracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2857-67
65. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotype transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res*. 2001;89:1147-54.
 66. Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med*. 2002;196:1047-55.
 67. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet*. 2003;361:827-33.
 68. Huang Z, Li J, Jiang Z, et al. Effects of adrenomedullin, C-type natriuretic peptide, and parathyroid hormone-related peptide on calcification in cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;42:89-97.
 69. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006 Feb 14;113(6):e85-151.
 70. Virginia A. Moyer, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force. Vitamin D and Calcium Supplementation to Prevent Fractures in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013;158(9):691-696
 71. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005 May 11;293(18):2257-64.
 72. Office of the Surgeon General (US). Rockville (MD): Office of the Surgeon General (US). Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. 2004
 73. Coen G. Adynamic bone disease: an update and overview. *Journal of Nephrology*. 2005 Mar-Apr; 18(2):117-122
 74. Cannata-Andía JB, Carrera F. The Pathophysiology of Secondary Hyperparathyroidism and the Consequences of Uncontrolled Mineral Metabolism in Chronic Kidney Disease: The Role of COSMOS. *NDT Plus*. 2008 Jan; 1(Suppl 1): i2-i6.
 75. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements* 2017 (7), 1-59. Recommendation 4.2.2
 76. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*. 2012 Feb 15;307(7):674-84.
 77. Wang AY, Fang F, Chan J et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD--the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 2014 Jan;25(1):175-86.
 78. Lundwall K, Jörneskog G, Jacobson SH et al. Paricalcitol, Microvascular and Endothelial Function in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease: A Randomized Trial. *Am J Nephrol*. 2015;42(4):265-73.
 79. Zoccali C, Curatola G, Panuccio V et al. Paricalcitol and endothelial function in chronic kidney disease trial. *Hypertension* 2014 Nov;64(5):1005-11.
 80. Cheng J, Zhang W, Zhang X et al. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Mar;7(3):391-400.
 81. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H et al. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Nov;24(11):1863-71.
 82. Xu L, Wan X, Huang Z et al. Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e61387
 83. Giakoumis M, Tsioufis C, Dimitriadis K et al. Effects of oral paricalcitol therapy on arterial stiffness and osteopontin in hypertensive patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism. *Hellenic J Cardiol*. 2018 Jan 3. pii: S1109-9666(17)30504-3
 84. Li XH, Feng L, Yang ZH et al. The Effect of Active Vitamin D on Cardiovascular Outcomes in Predialysis Chronic Kidney Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2015 May 12
 85. Mann MC, Hobbs AJ, Hemmelgarn BR et al. Effect of oral vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2015 Feb;8(1):41-8.
 86. Kendrick J, Andrews E, You Z et al. Cholecalciferol, Calcitriol, and Vascular Function in CKD: A Randomized, Double-Blind Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep 7;12(9):1438-1446.
 87. Bolland MJ, Grey A, Avenell A et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Apr 19;342: d2040.
 88. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010 Jul 29;341:c3691.
 89. Mavroudis K, Aloumanis K, Stamatis P et al. Irreversible end-stage heart failure in a young patient due to severe chronic hypocalcemia associated with primary hypoparathyroidism and celiac disease. *Clin Cardiol* 2010 Feb;33(2):E72-5.
 90. Li K, Kaaks R, Linseisen J et al. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort

- of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012 Jun;98(12):920-5.
91. Van Hemelrijck M, Michaëlsson K, Linseisen J, Rohrmann S. Calcium intake and serum concentration in relation to risk of cardiovascular death in NHANES III. *PLoS One* 2013 Apr 10;8(4):e61037
 92. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med*. 2006 Feb 16;354(7):669-83.
 93. Lewis JR, Calver J, Zhu K et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*. 2011 Jan;26(1):35-41.
 94. Samelson EJ, Booth SL, Fox CS et al. Calcium intake is not associated with increased coronary artery calcification: the Framingham Study. *Am J Clin Nutr*. 2012 Dec;96(6):1274-80
 95. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int*. 2013 Feb;24(2):567-80.
 96. Rejnmark L, Avenell A, Masud T et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;97(8):2670-81.
 97. Langsetmo L, Berger C, Kreiger N et al. Calcium and vitamin D intake and mortality: results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):3010-8.
 98. Lind L, Wengle B, Wide L et al. Reduction of blood pressure during long-term treatment with active vitamin D (alphacalcidol) is dependent on plasma renin activity and calcium status. A double-blind, placebo-controlled study. *Am J Hypertension* 1989 Jan;2(1):20-5.
 99. Lind L, Lithell H, Skarfors E et al. Reduction of blood pressure by treatment with alphacalcidol. A double-blind, placebo-controlled study in subjects with impaired glucose tolerance. *Acta Med Scand*. 1988;223(3):211-7.
 100. Zoccali C, Mallamaci F, Delfino D et al. Double-blind randomized, crossover trial of calcium supplementation in essential hypertension. *J Hypertens*. 1988 Jun;6(6):451-5.
 101. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013 Mar;28(3):205-21.
 102. Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB et al. Vitamin D and high blood pressure: causal association or epiphenomenon? *Eur J Epidemiol*. 2014 Jan;29(1):1-14
 103. Larsen T, Mose FH, Bech JN et al. Effect of cholecalciferol supplementation during winter months in patients with hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Hypertens*. 2012 Nov;25(11):1215-22.
 104. Forman JP, Scott JB, Ng K et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension*. 2013 Apr;61(4):779-85.
 105. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC et al. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens*. 2017 Apr;35(4):822-829.
 106. Qi D, Nie X, Cai J. The effect of vitamin D supplementation on hypertension in non-CKD populations: A systemic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15; 227:177-186
 107. Wu L, Sun D. Effects of calcium plus vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2017 Sep;31(9):547-554
 108. Porto CM, Silva VL, da Luz JSB et al. Association between vitamin D deficiency and heart failure risk in the elderly. *ESC Heart Fail*. 2018 Feb;5(1):63-74.
 109. Zittermann A, Schleithoff SS, Frisch S et al. Circulating calcitriol concentrations and total mortality. *Clin Chem*. 2009 Jun;55(6):1163-70.
 110. Liu L, Chen M, Hankins SR et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and mortality from heart failure and cardiovascular disease, and premature mortality from all-cause in United States adults. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 15;110(6):834-9
 111. Pilz S, März W, Wellnitz B et al. 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 Oct;93(10):3927-35.
 112. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014 Sep;100(3):746-55.
 113. Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U et al. Parathyroid hormone and vitamin D--markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011 Jun;13(6):626-32.
 114. Witte KK, Byrom R. Micronutrients for chronic heart failure: end of the road or path to enlightenment? *JACC Heart Fail*. 2014 Jun;2(3):318-20.
 115. Gardner DG, Chen S, Glenn DJ. Vitamin D and the heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013 Nov 1;305(9):R969-77.
 116. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G et al. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006 Apr;83(4):754-9.
 117. Witham MD, Crighton LJ, Gillespie ND et al. The effects of vitamin D supplementation on physical function and quality of life in older patients with heart failure: a randomized controlled trial. *Circ Heart Fail*. 2010 Mar;3(2):195-201.
 118. Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ et al. A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Feb;1(1):84-90

119. Witte KK, Byrom R, Gierula J et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients with Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jun 7;67(22):2593-603
120. Jiang WL, Gu HB, Zhang YF et al. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Cardiol*. 2016 Jan;39(1):56-61. Trials.
121. Roth GA, Huffman MD, Moran AE et al. Global and regional patterns in cardiovascular mortality from 1990 to 2013. *Circulation*. 2015 Oct 27;132(17):1667-78.
122. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
123. Welles CC, Whooley MA, Karumanchi SA et al. Vitamin D deficiency and cardiovascular events in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am J Epidemiol*. 2014 Jun 1;179(11):1279-87.
124. Wu Z, Wang T, Zhu S et al. Effects of vitamin D supplementation as an adjuvant therapy in coronary artery disease patients. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(1):9-16.
125. Chin K, Zhao D, Tibuakuu M et al. Physical Activity, Vitamin D, and Incident Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Whites and Blacks: The ARIC Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Apr 1;102(4):1227-1236
126. Kunadian V, Ford GA, Bawamia B et al. Vitamin D deficiency and coronary artery disease: a review of the evidence. *Am Heart J*. 2014 Mar;167(3):283-91.
127. Al Mheid I, Quyyumi AA. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 4;70(1):89-100
128. Tomson J, Hin H, Emberson J et al. Effects of Vitamin D on Blood Pressure, Arterial Stiffness, and Cardiac Function in Older People After 1 Year: BEST-D (Biochemical Efficacy and Safety Trial of Vitamin D). *J Am Heart Assoc*. 2017 Oct 24;6(10).

Emerging Vitamin D based therapies in high risk hypertensive patients

Michalis Giakoumis¹, Costas Tsioufis¹, Kyriakos Dimitriadis¹, Dimitrios Petras², Makro Sonikian³, Costas Christopoulos⁴, Dimitrios Tousoulis¹

¹ First Cardiology Clinic, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Hippokraton Hospital, Athens, Greece.

² Nephrology Department, Hippokraton Hospital, Athens, Greece

³ Nephrology Clinic, Amalia Fleming General Hospital, Athens, Greece

⁴ Internal Medicine Department, Amalia Fleming General Hospital, Athens, Greece

The unfavorable crosstalk between the heart and kidneys in hypertension intensifies with the progression of chronic kidney disease and it is accompanied by decreased levels of the activated form of vitamin D (VD). Non-skeletal properties of VD favorably modulate the cardiovascular system including downregulation of the renin-angiotensin system, modification of inflammatory markers, and enhanced insulin sensitivity. Hence, observational studies suggest that administration of VD receptor activators in end-stage renal disease increases survival. Paricalcitol is an analog of calcitriol, and preliminary data suggest a more pronounced reduction in risk factors of cardiovascular disease with paricalcitol compared to other VD-related compounds. Both hyperphosphatemia and vascular calcification are stimulated by VD receptor activators; therefore, the mechanism of the survival advantage provided by these activators remains a field of controversy. In these lines, treatment with oral paricalcitol in hypertensive subjects suffering from chronic kidney disease stages 3-5 and secondary hyperparathyroidism is accompanied by amelioration of target organ damage like arterial stiffness. Further studies are needed to elucidate the exact role of this paricalcitol therapy in high renal and cardiovascular disease settings.

Keywords: Vitamin D, paricalcitol, hypertension, chronic kidney disease