

Vitamina D y proteinuria: revisión crítica de las bases moleculares y de la experiencia clínica

M. Vanessa Pérez-Gómez¹, Alberto Ortiz-Arduán¹, Víctor Lorenzo-Sellares²

¹ Servicio de Nefrología. IIS-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Instituto Reina Sofía de Investigaciones Nefrológicas (IRSIN). Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Nefrología 2013;33(5):716-26

doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.12025

RESUMEN

La proteinuria es el principal predictor de progresión de la enfermedad renal crónica. Los fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA) reducen la proteinuria y retrasan la progresión de la enfermedad. Sin embargo, su efecto es subóptimo, y la proteinuria residual persiste como predictor relevante de deterioro renal. La vitamina D tiene efectos pleiotrópicos que podrían impactar en estos parámetros. En este trabajo revisamos críticamente las bases moleculares y experimentales que sugieren un efecto antiproteinúrico de la activación del receptor de vitamina D (VDR), así como la evidencia disponible sobre su efecto antiproteinúrico en la práctica clínica. En modelos animales se ha observado un efecto antiproteinúrico de la activación del VDR, que podría deberse a una acción protectora directa sobre el podocito u otros efectos pleiotrópicos que frenen la activación del sistema RAA, la inflamación y la fibrosis. Los ensayos clínicos se han realizado en general en pacientes con déficit o insuficiencia de vitamina D y el mayor de ellos (VITAL) no demostró que el paricalcitol mejorara el objetivo primario del estudio (descenso del cociente albúmina-creatinina urinario). En este sentido, la información disponible es insuficiente para aconsejar el empleo de la vitamina D nativa o de activadores del VDR como fármacos antiproteinúricos renoprotectores más allá del ámbito experimental. Dos ensayos clínicos españoles y uno italiano intentan aclarar cuál es el efecto del paricalcitol y la vitamina D sobre la proteinuria residual en diversas circunstancias clínicas (PALIFE, NEFROVID y PROCEED).

Palabras clave: Albuminuria. Calcitriol. Enfermedad renal crónica. Nefropatía diabética. Paricalcitol.

Vitamin D and proteinuria: a critical review of molecular bases and clinical experience

ABSTRACT

Proteinuria is the main predictor of chronic kidney disease progression. Drugs that block the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system reduce proteinuria and slow down the progression of the disease. However, its effect is suboptimal, and residual proteinuria persists as an important predictor of renal impairment. Vitamin D has pleiotropic effects that could have an impact on these parameters. In this work, we critically review the molecular and experimental bases that suggest the antiproteinuric effect of vitamin D receptor (VDR) activation and the evidence available on its antiproteinuric effect in clinical practice. In animal models, we observed the antiproteinuric effect of VDR activation, which could be due to direct protective action on the podocyte or other pleiotropic effects that slow down RAA system activation, inflammation and fibrosis. Clinical trials are generally conducted in patients with a vitamin D deficiency or insufficiency and the most major trial (VITAL) did not demonstrate that paricalcitol improved the study's primary endpoint (decrease in the urinary albumin creatinine quotient). In this sense, the information available is insufficient to advise the use of native vitamin D or VDR activators such as renoprotective antiproteinuric drugs beyond the experimental level. Two Spanish clinical trials and one Italian attempt to determine the effect of paricalcitol and vitamin D on residual proteinuria in various clinical circumstances (PALIFE, NEFROVID and PROCEED).

Keywords: Albuminuria. Calcitriol. Chronic kidney disease. Diabetic nephropathy. Paricalcitol.

Correspondencia: Alberto Ortiz Arduán

Servicio de Nefrología.

IIS-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid.

Instituto Reina Sofía de Investigaciones Nefrológicas (IRSIN).

Avda. Reyes Católicos 2, Unidad de Diálisis. 28040 Madrid.

aortiz@fjd.es

INTRODUCCIÓN

La proteinuria es el principal predictor de progresión de la enfermedad renal crónica (ERC) y, aunque es un parámetro bio-

químico subrogado, se reconoce actualmente como la primera diana terapéutica en el manejo de la ERC¹⁻⁵.

Los fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona (BRAA) han demostrado ser efectivos en reducir la proteinuria y en retrasar la progresión de la enfermedad. Asimismo las recomendaciones higiénico-dietéticas iniciales, los BRAA constituyen el primer escalón en el tratamiento renoprotector antiproteinúrico, siendo clasificados en el primer nivel de evidencia^{3,4,6-11}. Sin embargo, su efecto antiproteinúrico suele ser subóptimo, por lo que la proteinuria residual persiste como diana terapéutica, al ofrecer efectos renoprotectores adicionales^{10,11}. Aunque la asociación de BRAA puede disminuir la proteinuria residual, el bloqueo dual presenta potenciales efectos adversos, no disminuye la mortalidad y no se ha podido demostrar que mejore la evolución de la función renal en nefropatías prevalentes como la diabetes¹²⁻¹⁴. Por lo tanto, ni las recientes recomendaciones de la American Diabetes Association 2013 sobre nefropatía diabética¹⁵ ni las guías KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)¹ recomiendan su uso.

En el terreno clínico, se han ensayado numerosos fármacos para reducir la proteinuria residual y otros están en fase de experimentación. En este sentido, la vitamina D y sus derivados han mostrado un amplio rango de efectos pleiotrópicos o multisistémicos, que afectan al riñón, al árbol cardiovascular y a la respuesta inmune. El efecto antiproteinúrico es uno de ellos y numerosos datos experimentales avalan esta afirmación, aunque clínicamente no se ha podido demostrar¹⁶⁻¹⁹.

El objetivo de esta revisión es analizar las bases biológicas y el grado de evidencia en el ámbito clínico del uso de la vitamina D y de agonistas de receptores de la vitamina D (VDR) como potenciales fármacos antiproteinúricos.

BASES MOLECULARES Y LECCIONES DE LA EXPERIMENTACIÓN BÁSICA

Patogenia de la proteinuria

La barrera de filtración glomerular está formada por tres capas: el endotelio capilar fenestrado, la membrana basal glomerular y los podocitos en la capa más externa. El podocito desempeña el principal papel para el mantenimiento de la barrera de filtración glomerular y la integridad de la estructura glomerular. Los podocitos son células terminalmente diferenciadas que han agotado su capacidad proliferativa. Por ello, la lesión o pérdida de podocitos puede generar una lesión glomerular irreversible, con evolución a glomerulosclerosis focal y segmentaria, manifestada clínicamente como proteinuria y eventual pérdida de función renal²⁰.

En condiciones normales el plasma se filtra al espacio de Bowman entre los pedicelos de los podocitos, atravesando

el diafragma de hendidura, que retiene las proteínas. El componente central del diafragma de hendidura es la nefrina, proteína identificada en 1998, a partir de la clonación del gen mutado en el síndrome nefrótico congénito de tipo finlandés, una enfermedad caracterizada por proteinuria masiva²¹. La nefrina ejerce funciones estructurales y de señalización, y junto con los otros componentes del diafragma de hendidura forman un tamiz molecular poroso que es el principal responsable de la impermeabilidad a las proteínas^{22,23}.

Además, el podocito expresa numerosos receptores y responde a la presencia de factores de crecimiento y productos metabólicos implicados en la ERC. Entre otros receptores, presenta receptores para angiotensina 2, factor de crecimiento transformante beta-1 (TGFβ1) y VDR^{20,24}.

Vitamina D

La vitamina D natural o nativa procede de la dieta o de la síntesis en la piel. La dieta provee dos formas de vitamina D: ergocalciferol (D2) y colecalciferol (D3). En la piel se sintetiza D3 en respuesta a la estimulación ultravioleta procedente del sol. Las formas D2 y D3 son modificadas hasta convertirse en la forma activa de la vitamina D. En el hígado la enzima 25-hidroxilasa las transforma en calcidiol o 25-hidroxi-vitamina D (25OHD). La enzima 1 alfa hidroxilasa renal y extrarenal transforma el calcidiol en calcitriol o 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25OHD). El calcitriol es un activador del receptor intracelular VDR (AVDR). Además de estos productos naturales, existen fármacos que son AVDR selectivos (AsVDR), como el paricalcitol.

De forma práctica, las acciones de la vitamina D se pueden subdividir en calciotrópicas y no calciotrópicas²⁵. Las acciones calciotrópicas son las relacionadas con la activación del VDR por el calcitriol endocrino originado en el túbulo renal proximal. Estas acciones regulan el metabolismo mineral, actuando sobre las paratiroides, los huesos y el intestino para modular la secreción de PTH, resorción ósea y absorción intestinal de calcio y fósforo.

Las acciones no calciotrópicas o pleiotrópicas están relacionadas con la activación autocrina o paracrina del VDR por calcitriol de origen extrarenal, actuando en el sistema inmunológico, el páncreas, el corazón y otros. También existen acciones autocrinas y paracrinas del calcitriol en el mismo riñón, que no están relacionadas con el metabolismo mineral. Así, por ejemplo, además de la gran producción endocrina de calcitriol en el túbulo proximal, los podocitos también tienen capacidad de sintetizar calcitriol para uso propio y expresan tanto 1-alfahidroxilasa como VDR²⁶.

Las acciones de la vitamina D requieren la activación del VDR. El complejo ligando-VDR se comporta como un fac-

tor de transcripción que puede promover o reprimir la transcripción de genes, favoreciendo o impidiendo la producción de ARN mensajero y la consecuente traducción y formación de proteínas²⁷. El patrón concreto de genes activados o suprimidos depende de la dosis de vitamina D, de la célula diana, del microambiente celular y del ligando concreto.

La importancia relativa de estos factores ha sido estudiada en células musculares lisas cultivadas mediante un abordaje transcriptómico, que permite tener una visión global de la respuesta celular. Científicos compararon el efecto del calcitriol con el del paricalcitol y estudiaron también el efecto de la concentración extracelular de fosfato^{28,29}. En este sistema experimental y a las concentraciones (0,1 μ M) y tiempos estudiados (30 horas), no se observaron diferencias significativas entre la expresión global de genes en respuesta a calcitriol o paricalcitol. Ambos fármacos inhibieron la proliferación celular de una manera dependiente de la dosis²⁸. Por el contrario, el ambiente, representado por la concentración extracelular de fosfato, tuvo un impacto mayor. El aumento de la concentración de fosfato ejerció un efecto generalizado sobre la expresión génica mediada por VDR, afectando el número de genes modulados²⁹.

Es posible que el efecto de la concentración de fósforo pueda tener más importancia *in vivo* que el ligando concreto del VDR que se esté usando. Así, el paricalcitol parece asociarse a menor riesgo de hipercalcemia e hiperfosforemia que el calcitriol³⁰. En este sentido, se está acumulando evidencia sobre el papel de la concentración extracelular de fósforo sobre el podocito y la proteinuria. En 331 pacientes con nefropatías proteinúricas, tratados con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina ramipril, la ERC progresó más rápido en los pacientes con niveles basales de fosfato sérico más altos, sugiriendo que los niveles altos de fosfato atenúan el efecto renoprotector del ramipril³¹. Asimismo, la sobreexpresión de un transportador de fósforo en ratas induce lesión de podocitos fosfato-dependiente, que favorece la progresión de la esclerosis glomerular en el riñón³².

Un eventual empleo terapéutico de los agonistas del VDR en el tratamiento de la proteinuria requiere un conocimiento preciso de la dosis necesaria para obtener efectos anti-proteinúricos evitando la hipercalcemia y la calcificación vascular. La estrategia de administrar agonistas del VDR por vía sistémica, remediando la acción endocrina reguladora del metabolismo calcio-fósforo, para conseguir efectos auto o paracrin (pleiotrópicos), tiene el peligro potencial de desencadenar efectos adversos relacionados con las acciones calciotrópicas del sistema.

En este sentido, la existencia de acciones calciotrópicas depende de la dosis usada tanto para calcitriol como para paricalcitol. El efecto de la dosis ha sido bien caracterizado en animales de experimentación, donde las dosis más altas

de ambos compuestos causan hipercalcemia, hiperfosforemia y calcificación vascular³⁰. Es preciso buscar un equilibrio entre beneficios y efectos adversos de la vitamina D, optimizando la dosis para obtener los máximos beneficios con los mínimos efectos adversos. El tratamiento con vitamina D es aceptado en pacientes con enfermedad renal, fundamentalmente por los beneficios ampliamente reconocidos relacionados con la regulación del metabolismo calcio-fósforo, a los que se añaden los potenciales beneficios pleiotrópicos antes mencionados. Sin embargo, todavía no existe suficiente experiencia a largo plazo como para definir el riesgo de calcificación vascular con las dosis más elevadas de los fármacos más nuevos.

En un estudio en el que se evaluó el efecto del tratamiento con calcitriol y paricalcitol sobre células de músculo liso vascular tanto *in vivo* como *in vitro* en ratas con ERC avanzada, las células cultivadas con calcitriol desarrollaron calcificación y este efecto no se observó en las células cultivadas con paricalcitol. Además, se observó aumento de presión de pulso solo en animales tratados con calcitriol que puede estar explicado por el aumento de la calcificación vascular, y este efecto fue independiente de los niveles de calcio y fósforo séricos, ya que con ambas drogas se obtenían niveles similares³⁰. Sin embargo, los animales tratados con paricalcitol también desarrollaron hipercalcemia y un aumento de cinco veces en la magnitud de calcificación vascular con respecto a los controles sin vitamina D. En otro estudio en ratas con ERC, dosis bajas tanto de calcitriol como de paricalcitol protegieron de la calcificación aórtica, pero en dosis altas ambas drogas estimularon la calcificación vascular³³.

Vitamina D y podocitos

La activación del VDR podría tener efectos antiproteinúricos y nefroprotectores actuando a varios niveles, incluidos efectos directos sobre los podocitos (figura 1).

Los podocitos expresan tanto 1- α -hidroxilasa como VDR en cultivo e *in vivo*²⁶, lo que les confiere capacidad tanto para producir calcitriol como para responder al calcitriol autocrino o endocrino.

En podocitos cultivados, el calcitriol activó la transcripción del gen de la nefrina de una forma dependiente de la dosis³⁴. Esto podría favorecer la conservación de la impermeabilidad a proteínas. El sistema experimental (cultivo celular) excluye la posible influencia de modificaciones hormonales (angiotensina) o metabólicas (calcio, fósforo) en la observación. En células renales cultivadas, tanto el calcitriol como el paricalcitol reducen la expresión de mediadores inflamatorios en respuesta a altas concentraciones de glucosa, como interleucina (IL)-6, proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) e IL-8 en podocitos y células tubulares³⁵.

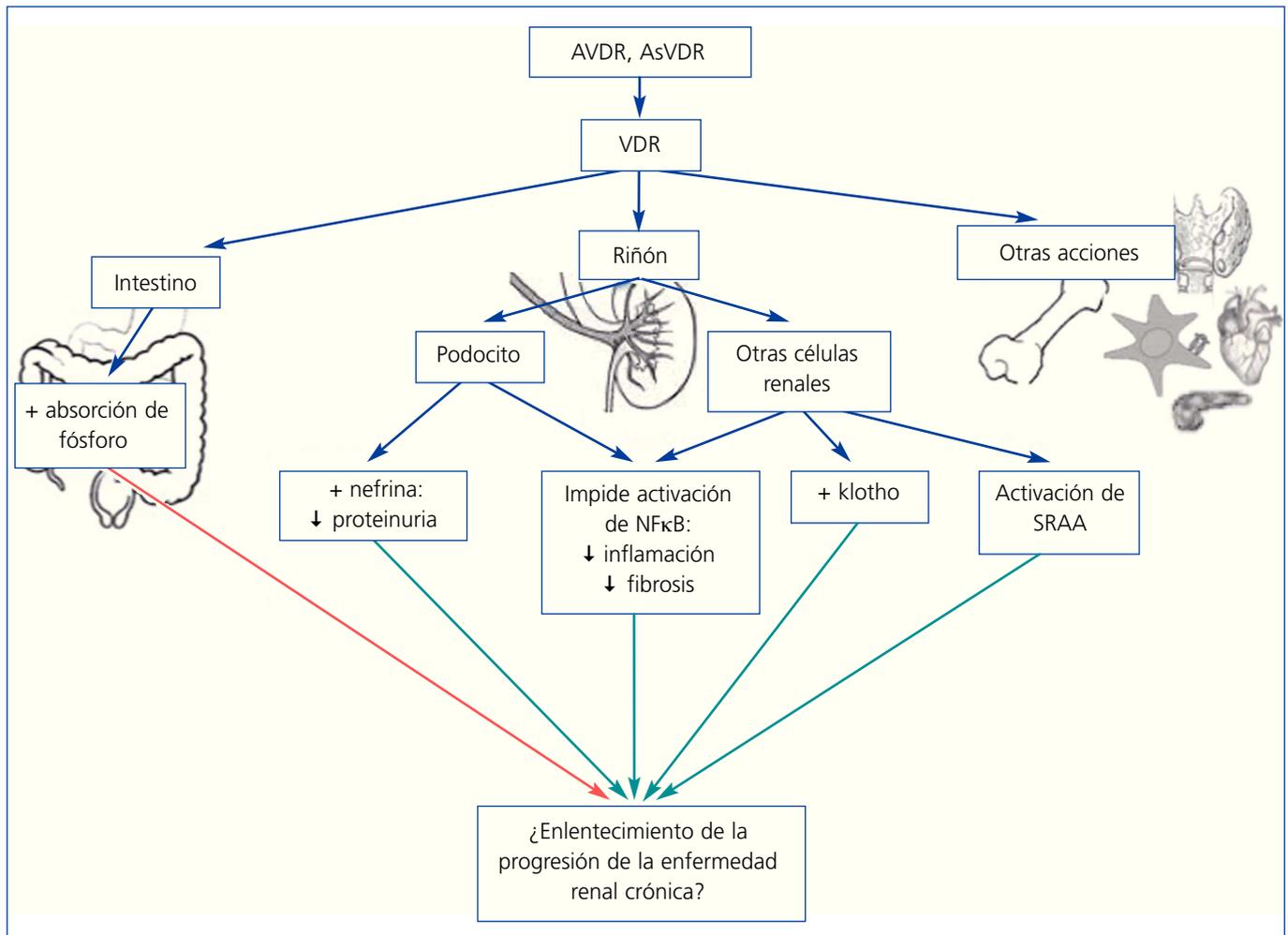


Figura 1. Mecanismos potencialmente implicados en el efecto antiproteinúrico y nefroprotector de la activación del receptor de vitamina D.

Estos datos se han obtenido fundamentalmente en animales de experimentación y muchos de ellos no han sido todavía validados en el ser humano. El incremento de la absorción de fosfato podría tener potencialmente un efecto deletéreo sobre la función renal (fecha roja), mientras que el resto de los efectos descritos podrían ser potencialmente beneficiosos (flechas verdes). El efecto antiproteinúrico sería uno de varios potenciales efectos nefroprotectores de la activación del VDR.

AsVDR: activador selectivo del VDR; AVDR: activador del VDR; NFκB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras libres Kappa de las células B activadas; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; VDR: receptor de vitamina D.

Efecto antiproteinúrico de los activadores del receptor de vitamina D en nefropatías experimentales

Los ratones diabéticos *knock-out* para VDR desarrollan mayor albuminuria y esclerosis glomerular y tienen niveles de nefrina más bajos que los ratones control³⁶. Esta observación indica un efecto nefroprotector de la vitamina D endógena, sin requerimientos exógenos adicionales, y podría justificar que la deficiencia o insuficiencia de vitamina D tuviera un impacto negativo sobre la proteinuria. Desde los años noventa diversos estudios han abordado el posible efecto antiproteinúrico de los AVDR en nefropatías

experimentales. La activación del VDR puede tener un efecto antiproteinúrico en nefropatías glomerulares de origen inmune, en la ERC de la nefrectomía subtotal, en la nefropatía diabética y en el síndrome nefrótico por purmicina.

En 1993 se abordó el efecto de la vitamina D sobre la modulación del sistema inmunológico, como aproximación terapéutica en glomerulonefritis de origen inmune. En ratas con nefritis de Heymann, un modelo de nefropatía membranosa, el calcitriol en dosis de 250-500 ng/kg/48 horas redujo significativamente la proteinuria a las 7-9 semanas, sin cambios en los títulos de anticuerpos. Sin em-

bargo, el calcitriol produjo hipercalcemia y aumento de la calciuria³⁷.

En ratas con síndrome nefrótico inducido por una toxina para podocitos (aminonucleósido de puomicina), se observó un aumento de expresión de la 24-hidroxilasa y disminución de la 1- α -hidroxilasa que precedió a la aparición de la insuficiencia renal. Este patrón de expresión génica origina una disminución del calcitriol. Asimismo, la administración diaria de calcitriol o su análogo 22-oxacalcitriol previno la lesión de los podocitos y en dosis altas se suprimió significativamente la proteinuria, sugiriendo que el deterioro en la regulación de la vitamina D juega un papel importante en la aparición de proteinuria²⁶.

Los ratones db/db, un modelo murino de diabetes de causa genética similar a la diabetes tipo 2 con manifestaciones renales menos graves, sobreexpresaban 23 genes relacionados con la vitamina D y existió un aumento de la 1- α -hidroxilasa y del VDR glomerular comparados con ratones db/+ no diabéticos. Los autores plantearon la hipótesis de que la menor gravedad de las manifestaciones renales podría estar relacionada con la expresión de estos genes protectores, que además se encontraban aún más aumentados en situación de hiperglucemia. El aumento de expresión de 1- α -hidroxilasa previno el aumento de producción de fibronectina y colágeno IV inducido por altas concentraciones de glucosa en podocitos, lo que podría explicar la resistencia de estos ratones a la nefropatía diabética progresiva³⁸. En ese sentido, la activación del VDR mediante calcitriol o paricalcitol previno la respuesta profibrótica y proinflamatoria de los podocitos a la presencia en el microambiente de otro producto metabólico cuya acumulación produce nefropatía proteinúrica, la globotriaosilesfingosina acumulada en la enfermedad de Fabry³⁹.

En ratas con nefrectomía subtotal, dos dosis diferentes de paricalcitol (100 y 300 ng/kg/3 veces x semana) durante ocho semanas disminuyeron la proteinuria y conservaron la función renal de forma no dependiente de la dosis⁴⁰. En este mismo modelo, el enalapril mejora de forma significativa la proteinuria, y en el grupo con la combinación de paricalcitol 800 ng/kg tres veces por semana asociado a enalapril la proteinuria tendió a disminuir aún más y disminuyó la glomerulosclerosis y el TGF β 1⁴¹. En el mismo modelo, el calcitriol 3 ng/kg/día redujo la albuminuria sin cambios significativos en la creatinina ni en la calcemia⁴². En resumen, un rango de dosis muy amplio, 21-2400 ng/kg/semana, tuvo efectos beneficiosos, lo que sugiere que se debería optar por dosis más bajas, que presumiblemente tendrán menos efectos adversos. El equivalente humano de estas dosis bajas es mal conocido.

Otro beneficio del tratamiento con análogos de la vitamina D en animales es la supresión de la renina, ya que el au-

mento compensador de la renina es una respuesta fisiológica al uso de BRAA como antiproteinúricos. En ratones con diabetes inducida con estreptozotocina, la combinación de bloqueadores del receptor de angiotensina 1 y análogos de vitamina D previno completamente la albuminuria, restauró la estructura de la barrera de filtración glomerular y redujo notablemente la glomerulosclerosis. El paricalcitol previno la disminución de mRNA de nefrina y el aumento de mRNA de renina⁴³.

La vitamina D tiene también efectos antiinflamatorios. La inflamación local contribuye a la progresión de la nefropatía diabética^{35,44}. En ratas con nefropatía diabética, una dosis de calcitriol o paricalcitol que no redujo la proteinuria tuvo, no obstante, efectos antiinflamatorios, reduciendo la expresión renal de mRNA de IL-6, MCP-1 e IL-8 en podocitos y células tubulares, así como el infiltrado glomerular por macrófagos³⁵.

En resumen, en modelos animales diferentes AVDR tienen un efecto antiproteinúrico (figura 1). Además, existe una plausibilidad biológica que explica los efectos antiproteinúricos de la activación del VDR, ya sea a través de la supresión de renina, de regulación de la inflamación/fibrosis o de efectos directos en el podocito como acciones antiapoptóticas, preservación del diafragma de hendidura, efectos antiinflamatorios y antifibróticos, que indican que la activación del VDR puede ser una alternativa para el tratamiento de la proteinuria. Sin embargo, desde el punto de vista clínico resulta fundamental confirmar estos potenciales beneficios en ensayos clínicos en pacientes, a fin de contestar a la pregunta propuesta por el profesor Cosío durante el congreso de la Sociedad Española de Nefrología 2012: ¿nos miente la rata?

EFFECTO ANTIPROTEINÚRICO DE LA VITAMINA D. EVIDENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

En la práctica clínica conviene diferenciar entre indicaciones aprobadas de un fármaco y potenciales beneficios sugeridos por datos experimentales pero pendientes de validación en el ser humano.

Indicaciones de la vitamina D y los activadores selectivos del receptor de la vitamina D según ficha técnica

Inicialmente vamos a revisar las indicaciones que tienen aprobadas en ficha técnica estos productos. La vitamina D natural o nativa, colecalciferol o vitamina D3 y ergocalciferol o vitamina D2, tiene indicaciones terapéuticas fuera del ámbito renal, en la prevención y el tratamiento del déficit vitamínico.

El calcifediol o calcidiol es el 25(OH)D3 y está indicado en el tratamiento de algunas formas de osteopenia, raquitismo

u osteomalacia, hipofosforemia y, de forma muy genérica en la osteodistrofia renal. Los AVDR tienen indicaciones (algo anacrónicas) para el manejo de las alteraciones fosfocálcicas y el hiperparatiroidismo renal. El más empleado en España es el calcitriol. Los AsVDR, concretamente el paricalcitol, tienen la indicación del tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en el enfermo renal. Los potenciales efectos pleiotrópicos beneficiosos de los derivados de la vitamina D aún no están incluidos en ficha técnica, ni en las guías de práctica clínica, como es el caso de las KDIGO^{1,45}.

Escala de evidencia científica

Las escalas de evidencia son el referente para proporcionar el nivel de calidad de los estudios y establecer la fuerza de la recomendación. La más empleada actualmente es la desarrollada por el Grade Working Group y que emplean con ligeras modificaciones las guías KDIGO^{46,47}. Según estas categorías, el patrón de oro para alcanzar el primer nivel de evidencia son los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con suficiente potencia estadística y adecuado tamaño muestral o las revisiones sistemáticas, con sus correspondientes metaanálisis, que incluyan ECA y estén bien diseñadas.

Sin embargo, la jerarquía de la evidencia puede aumentar o reducir su nivel en función de varias consideraciones: a) importancia del *outcome* o resultado; b) diseño controlado (placebo o estándar de referencia); c) enmascaramiento; d) análisis del tamaño de la muestra y tiempo de seguimiento; e) adecuación estadística y valoración de las contundentes, etc. Por lo tanto, el análisis global conlleva cierto margen de subjetividad, ya que no hay reglas fijas para evaluar estos parámetros. Un ejemplo es el número de pacientes que se ha de incluir: estudios con pocos pacientes pueden aumentar la magnitud del efecto artificialmente e inducir un sesgo en la calidad de evidencia.

Estas consideraciones previas serán nuestro soporte para evaluar el nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación del efecto antiproteinúrico de la vitamina D y de sus derivados en el terreno clínico.

Efecto antiproteinúrico: información clínica disponible

La tabla 1 recoge los principales ECA que han explorado el efecto de la vitamina D y los AVDR sobre la proteinuria, y la tabla 2 los estudios en marcha.

Tabla 1. Principales ensayos clínicos aleatorizados publicados que exploran el efecto del paricalcitol sobre la proteinuria

Referencia	Número de pacientes/duración del estudio	ERC: estadio /causa	Grupos de tratamiento y dosis	BSRAA basal (%)	eFG basal (ml/min/1,73 m ²)	Proteinuria basal (mg/g)	25OHD basal (ng/ml)	Objetivo primario	¿Se alcanzó el objetivo primario? /comentario	Variación de proteinuria (%)
Agarwal et al. ¹⁶	195/6 meses	3-4	1) P 9,5 µg/semana 2) Placebo	1) 68 2) 58	1) 23 2) 23	Dipstick	ND	PTH	No relacionado con proteinuria	Disminuye proteinuria en 51 % (1) frente a 25 % (2) de los pacientes
Alborzi et al. ¹⁷	24/1 mes	2-3	1) P 1 µg/día 2) P 2 µg/día 3) Placebo	100	1) 47 2) 47 3) 44	UACR 1) 72 2) 39 3) 241	100 % < 30 43 % < 10 1) 14,8 2) 11,5 3) 14,1	Albuminuria, inflamación, presión arterial, función endotelial	Sí	1) -48 % 2) -46 % 3) +35 %
Fishbane et al. ¹⁸	61/6 meses	2-4	1) P 1 µg/día 2) Placebo	1) 89 2) 93	1) 40 2) 35	UPCR 1) 2800 2) 2600	1) 23,6 2) 20,8	Proteinuria	Sí	1) -17,6 % 2) +2,9 %
De Zeeuw et al. ¹⁹	281/6 meses	2-4/ DM2	1) P 1 µg/día 2) P 2 µg/día 3) Placebo	100	1) 40 2) 42 3) 39	UACR 1) 808 2) 736 3) 752	(1) 16 (2) 16,8 (2) 16,8	% de cambio UACR	No/En 2): eFG se redujo un 5 % dosis se reduce en 42 % de pacientes, 6-7 veces mayor incidencia de diálisis y muerte (ns)	1) -14 % 2) -20 % 3) -3 %

25OHD: 25-hidroxi-vitamina D; BSRAA: uso basal de bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona; DM2: diabetes mellitus tipo 2; eFG: filtrado glomerular estimado; eFG: filtrado glomerular estimado; ERC: enfermedad renal crónica; ND: no datos; P: paricalcitol; PTH: hormona paratiroidea; UACR: cociente albúmina/creatinina en orina en mg/g; UPCR: cociente proteína/creatinina en orina en mg/g.

Tabla 2. Ensayos clínicos en marcha que exploran el efecto del paricalcitol sobre la proteinuria

Referencia	Número de pacientes/ duración del estudio	ERC: estadio /causa	Grupos de tratamiento y dosis	BSRAA basal (%)	eFG basal (ml/min/1,73 m ²)	Proteinuria basal	25OHD basal (ng/ml)	Objetivo primario	Fecha prevista de finalización
PALIFE ⁵⁵	220/6 meses	2-4/ nefropatía proteinúrica	1) P 1 a 2 µg 2) Control	100	15-90	UACR > 300 mg/g	> 20	Estimar diferencias en albuminuria	Inicio: 13/10/2011
NEFROVID ⁵⁶	174/12 meses	2-4	1) Control 2) Hidroferol 266 µg/15 días 3) P 1 µg/día	100	15-90	Proteinuria > 500 mg/24 horas	15-30	Cambios en proteinuria y UACR	Inicio: enero de 2012 Final: octubre de 2013
PROCEED ⁵⁷	112/4 meses	ERC + DM2	1) P 2 µg/día 2) Placebo	100	Cr sérica < 2 mg/dl	Albuminuria > 300 mg/24 horas	-	Evaluar interacción entre tratamiento con P e ingesta de sodio	Inicio: septiembre de 2011 Final: diciembre de 2013

25OHD: 25-hidroxi-vitamina D; BSRAA: uso basal de bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona; CR: creatinina; DM2: diabetes mellitus tipo 2; eFG: filtrado glomerular estimado; ERC: enfermedad renal crónica; P: paricalcitol; UACR: cociente albúmina/creatinina en orina en mg/g.

- **Vitamina D nativa.** La determinación sérica de 25(OH)D3 es el test habitual para evaluar los niveles de vitamina D. En un amplio corte poblacional (NHANES III) constataron una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D3 y una mayor prevalencia de albuminuria⁴⁸. Sin embargo, no hemos encontrado estudios de intervención que exploren el efecto antiproteinúrico de la vitamina D nativa.
- **Calcitriol.** Liu et al.⁴⁹ demostraron en un ECA de 50 pacientes con nefropatía IgA y proteinuria residual > 0,8 g/día que los pacientes que recibieron calcitriol 0,5 µg bimensual presentaron un descenso medio de la proteinuria del 19 % (valores medios de 1,6 a 1,3 g/24 horas) frente a placebo, tras 48 semanas de seguimiento.

Análisis: tamaño muestral pequeño, no enmascarado, sin aportar datos clínicamente importantes, como la tensión arterial. El descenso de la proteinuria, aunque significativo, fue escaso (1,6 a 1,3 g/24 horas) y no hubo cambios en el filtrado glomerular. Aunque es un estudio sugerente del efecto antiproteinúrico del calcitriol, la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación son bajas. Asimismo, se trata de un único ensayo (por lo que requiere verificación), con resultados no extrapolables a otras enfermedades renales.

- **Paricalcitol.** Cuatro estudios y un metaanálisis han evaluado el efecto antiproteinúrico del paricalcitol oral en pacientes con ERC estadios 2 a 4 (E2-4). Los cuatro trabajos analizaron la proteinuria residual en pacientes previamente tratados con BRAA (tabla 1).

Agarwal et al.¹⁶ observaron en un ECA realizado en pacientes con proteinuria residual y ERC E2-4 un descenso de la

proteinuria (*dipstick*) en el 51 % de los pacientes tratados con paricalcitol frente a un 25 % en el grupo control (p = 0,025) tras 24 semanas de tratamiento.

Los autores concluyeron que el efecto antiproteinúrico del paricalcitol es una potencial acción farmacológica que requiere ulterior investigación.

Análisis: este estudio fue diseñado para valorar la supresión de la hormona paratiroidea, siendo el efecto antiproteinúrico un análisis *post hoc*. Por tanto, el nivel de calidad de la evidencia es bajo. Adicionalmente, la muestra fue relativamente pequeña y la valoración de la proteinuria fue semicuantitativa, no disponiendo de valores de proteinuria. No se encontraron cambios en la función renal.

Alborzi et al.¹⁷ realizaron un ensayo diseñado para tres grupos de pacientes con ERC E2-3: sin tratamiento, paricalcitol 1 µg y paricalcitol 2 µg. Incluyeron 8 pacientes en cada grupo y el tiempo de seguimiento fue de un mes. Las variables del estudio fueron albuminuria, inflamación, tensión arterial y función endotelial.

Análisis: podría considerarse un estudio piloto, dado el reducido tamaño muestral y el breve período de seguimiento. El descenso de la albuminuria se analizó solo en términos porcentuales y, aunque fue próximo al 50 % en el grupo con paricalcitol, el reducido tamaño muestral impide extraer información cualificada para establecer la calidad de la evidencia. Además, la albuminuria basal fue cuatro veces superior en el grupo control que en el grupo paricalcitol.

Fishbane et al.¹⁸ también publicaron un ECA comparando paricalcitol (n = 28) con placebo (n = 27) en pacientes

con ERC E2-3, en un período de seguimiento de seis meses. El descenso del cociente proteína-creatinina urinario fue 2,8 frente a 2,3 g/día (17,6 %), $p = 0,04$; el 57 % alcanzó un descenso superior al 10 % (frente al 30 % en el grupo placebo).

Análisis: ECA realizado en una serie muy pequeña de enfermos, con una estimación del tamaño de la muestra poco clara, baja potencia estadística y heterogeneidad en los resultados. La modesta reducción de la proteinuria y la ausencia de datos en la progresión de la ERC limitan el valor del efecto antiproteinúrico del fármaco.

Podemos concluir que estos tres estudios son un soporte importante para recomendar el estudio del efecto antiproteinúrico del paricalcitol, pero la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación son insuficientes para sostener cambios en la práctica clínica. Además, la inclusión de pacientes deficitarios en vitamina D impide distinguir entre efectos terapéuticos intrínsecos del paricalcitol y efectos de la corrección del defecto de vitamina D.

De Zeeuw et al.¹⁹ publicaron un ECA específicamente diseñado para evaluar en pacientes diabéticos tipo 2 con un filtrado glomerular entre 15 y 90 ml/min y albuminuria residual el efecto antiproteinúrico del paricalcitol en dosis de 1 y 2 μg . El primer objetivo era el porcentaje de cambio del cociente albúmina-creatinina urinario (CAC), que no alcanzó significación estadística. En los grupos con paricalcitol, la albuminuria descendió un 14 % y un 20 %, respectivamente. El descenso medio de la albuminuria de 24 horas fue 254 mg (desde 717 mg a 463 mg, 34 %) en el grupo de paricalcitol 2 μg . El porcentaje de pacientes con descenso del CAC > 15 % solo alcanzó mínima significación ($p = 0,038$) en aquellos que recibían 2 μg de paricalcitol. Es destacable que tras seis meses de tratamiento se constató un descenso del 5% del filtrado glomerular estimado en el grupo tratado con 2 μg de paricalcitol. Un análisis *post hoc* identificó a los pacientes tratados con 2 $\mu\text{g}/\text{día}$ y alta ingesta de sal como los únicos que podrían beneficiarse del tratamiento. Sin embargo, en el 42 % de estos pacientes fue preciso reducir la dosis de paricalcitol y la incidencia de diálisis o muerte fue 6-7 veces mayor en el grupo paricalcitol 2 μg que en el placebo ($p = 0,064-0,118$, no hay datos publicados suficientes para ser más precisos).

Análisis: es un ECA bien diseñado, enmascarado, controlado, con tamaño muestral estimado adecuadamente. Ni el CAC (parámetro subrogado) ni la función renal mostraron un claro beneficio con la intervención. El primer *outcome*, que fue el cambio del CAC con paricalcitol frente a placebo, no fue significativo. No se consideró la variabilidad del CAC, lo que disminuye aún más la potencia estadística. El descenso medio de la albuminuria fue sutil, inferior a 250 mg/24 horas, y siempre partiendo de valores basales medios relativamente bajos (< 0,8 g/24 horas). El porcentaje de pacientes con descenso del CAC mayor del 15 % fue signifi-

cativamente superior en los pacientes que recibieron paricalcitol ($p = 0,038$). Asimismo, los pacientes que recibieron paricalcitol experimentaron un ligero y transitorio descenso del filtrado glomerular estimado. Estos resultados no aclaran de forma contundente los potenciales beneficios antiproteinúricos del paricalcitol. Además, no se consideró la repleción previa con vitamina D (en una población altamente deficitaria) ni se planteó la comparación con otras formas activas de vitamina D más económicas. De nuevo, la inclusión de pacientes deficitarios en vitamina D (25-OHD media 16,6 ng/ml)⁵⁰ impide distinguir entre efectos terapéuticos intrínsecos del paricalcitol y efectos de la corrección del defecto de vitamina D⁵¹.

Cheng et al.⁵² publicaron un metaanálisis donde se evaluó el efecto del paricalcitol sobre el hiperparatiroidismo y la proteinuria residual (post-BRAA) en pacientes con ERC E2-5. Se seleccionaron los cuatro estudios previamente mencionados. Ante la falta de datos para evaluar la proteinuria final, se aplicó como *end-point* o resultado el descenso de la proteinuria > 10 %. Debemos consignar que el método de determinación de esta variable no fue homogéneo en los cuatro estudios (*dipstick*, albuminuria, cociente proteína-creatinina urinario y CAC, respectivamente). A partir de los cuatro ECA evaluados, se reclutaron un total 469 pacientes: 285 tratados con paricalcitol y 184 con placebo. El análisis global mostró un beneficio significativo en la reducción de la proteinuria > 10 % (riesgo relativo [intervalo de confianza al 95 %]: 1,68 [1,25-2,25]). Este metaanálisis tiene limitaciones importantes; la mayor potencia estadística la proporcionan los ECA con series más pequeñas y diseño más cuestionable. De hecho, ensayos con series pequeñas suelen mostrar mayores efectos terapéuticos, por acentuar las diferencias en la selección de casos. Asimismo, cuando se consideraron solamente los pacientes tratados con paricalcitol 2 μg , no se observaron beneficios significativos del tratamiento.

CONCLUSIONES

Existen evidencias experimentales de que la activación del VDR ejerce una acción protectora sobre el podocito, limita la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona frenando la producción de renina y tiene efecto antiproteinúrico. Sin embargo, este último efecto se ha observado con dosis muy variables de AVDR, lo que deja abierta la cuestión de cuál es la dosis óptima y de si la mera sustitución de un déficit vitamínico puede ser útil. Los ensayos clínicos se han realizado en general en pacientes con déficit o insuficiencia de vitamina D, lo que no ayuda a aclarar esta cuestión. Es más, estos ensayos mostraron una mala tolerancia a las dosis más altas de paricalcitol (2 $\mu\text{g}/\text{día}$). Hay datos que sugieren que los animales de experimentación y el ser humano pueden responder de forma diferente a la activación de VDR. Así, el paricalcitol no disminuyó la actividad renina

CONCEPTOS CLAVE

1. La proteinuria es el principal predictor de progresión de la ERC. La proteinuria residual tras el empleo de BRAA persiste como diana terapéutica prioritaria.
2. Varios modelos experimentales sugieren un efecto antiproteinúrico de la activación del VDR por varios mecanismos: supresión de renina, regulación de la inflamación, efectos directos en el podocito y efectos antifibróticos.
3. Desde el punto de vista clínico la información disponible es insuficiente para aconsejar el empleo de la vitamina D nativa o de AVDR como fármacos antiproteinúricos renoprotectores adicionales, más allá del ámbito experimental.

plasmática en el estudio VITAL¹⁹ ni evitó una llamativa hiperplasia del aparato yuxtaglomerular productor de renina en un paciente con biopsia renal postratamiento de proteinuria⁵³.

En resumen, la información disponible es insuficiente para aconsejar el empleo de la vitamina D nativa, de los AVDR o del AsVDR como fármacos antiproteinúricos renoprotectores más allá del ámbito experimental. Más aún, con estos datos no es posible aclarar si la magnitud de descenso de la proteinuria alcanzada en los estudios (> 10 % en este metaanálisis) tiene impacto sobre la progresión de la ERC. Nuevos estudios deberían establecer dentro de qué rangos de proteinuria se obtiene una eficacia real. Asimismo, estudios de coste-eficacia contribuirían a defender la indicación. Con cierta aproximación podemos afirmar que el tratamiento dialítico puede incrementar el coste anual del paciente en unos 40 000 euros⁵⁴. Cualquier medida terapéutica que demuestre retrasar el inicio de la diálisis durante una media de seis meses, por ejemplo, podría ser eficaz si su coste semestral fuera inferior a esta cifra. En este sentido, todos los AVDR, incluido el paricalcitol, tienen un coste sensiblemente inferior.

Agradecimientos

Instituto de Salud Carlos III (ISCIII/RETIC REDINREN RD12/0021, PS09/00447), Comunidad de Madrid (CIFRA S2010/BMD-2378), Programa Intensificación Actividad Investigadora (ISCIII/Agencia Laín-Entralgo/CM) to AO.

Conflictos de interés

VLS es investigador principal del estudio NEFROVID y AOA pertenece al comité de dirección del estudio PALIFE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1):1-150.
2. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974-84.
3. Palmer BF. Proteinuria as a therapeutic target in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:287-93.
4. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. «Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia» (GISEN). *Kidney Int* 1998;53:1209-16.
5. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int* 2006;70:1694-705.
6. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349:1857-63.
7. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-7.
8. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65:2309-20.
9. Kasiske BL, Kalil RS, Ma JZ, Liao M, Keane WF. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: a meta-regression analysis. *Ann Intern Med* 1993;118:129-38.
10. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G; Investigators GG. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003;63:2254-61.
11. Kidney Disease Outcomes Quality I. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
12. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
13. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360.

14. Fernandez Juarez G, Luño J, Barrio V, de Vinuesa SG, Praga M, Goicoechea M, et al. Effect of dual blockade of the renin-angiotensin system on the progression of type 2 diabetic nephropathy: a randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61:211-8.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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 randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51.
20. Fogo AB. The targeted podocyte. *J Clin Invest* 2011;121:2142-5.
21. Kestila M, Lenkkeri U, Mannikko M, Lamerdin J, McCready P, Putaala H, et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1:575-82.
22. Liu G, Kaw B, Kurfis J, Rahmanuddin S, Kanwar YS, Chugh SS. Neph1 and nephrin interaction in the slit diaphragm is an important determinant of glomerular permeability. *J Clin Invest* 2003;112:209-21.
23. Patrakka J, Tryggvason K. Nephrin—a unique structural and signaling protein of the kidney filter. *Trends Mol Med* 2007;13:396-403.
24. Moreno JA, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Lassila M, Holthofer H, Blanco-Colio LM, et al. A slit in podocyte death. *Curr Med Chem* 2008;15:1645-54.
25. Maalouf NM. The noncalcitropic actions of vitamin D: recent clinical developments. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:408-15.
26. Matsui I, Hamano T, Tomida K, Inoue K, Takabatake Y, Nagasawa Y, et al. Active vitamin D and its analogue, 22-oxacalcitriol, ameliorate puromycin aminonucleoside-induced nephrosis in rats. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2354-61.
27. Slatopolsky E, Dusso A, Brown A. New analogs of vitamin D3. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S46-51.
28. 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.
29. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, Ruan X, Kroeger PE. Elevated phosphorus modulates vitamin D receptor-mediated gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293:F1592-604.
30. 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.
31. Zoccali C, Ruggenti P, Perna A, Leonardis D, Tripepi R, Tripepi G, et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1923-30.
32. Sekiguchi S, Suzuki A, Asano S, Nishiwaki-Yasuda K, Shibata M, Nagao S, et al. Phosphate overload induces podocyte injury via type III Na-dependent phosphate transporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;300:F848-56.
33. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1509-19.
34. Yamauchi K, Takano Y, Kasai A, Hayakawa K, Hiramatsu N, Enomoto N, et al. Screening and identification of substances that regulate nephrin gene expression using engineered reporter podocytes. *Kidney Int* 2006;70:892-900.
35. Sanchez-Niño MD, Bozic M, Cordoba-Lanus E, Valcheva P, Gracia O, Ibarz M, et al. Beyond proteinuria: VDR activation reduces renal inflammation in experimental diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:F647-57.
36. Zhang Z, Sun L, Wang Y, Ning G, Minto AW, Kong J, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008;73:163-71.
37. Branisteanu DD, Leenaerts P, van Damme B, Bouillon R. Partial prevention of active Heymann nephritis by 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D3. *Clin Exp Immunol* 1993;94:412-7.
38. Wang Y, Zhou J, Minto AW, Hack BK, Alexander JJ, Haas M, et al. Altered vitamin D metabolism in type II diabetic mouse glomeruli may provide protection from diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006;70:882-91.
39. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Carrasco S, Saleem MA, Mathieson PW, Valdivielso JM, et al. Globotriaosylsphingosine actions on human glomerular podocytes: implications for Fabry nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1797-802.
40. 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.
41. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, Martin DR, Liapi H, Akizawa T, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1796-806.
42. Piecha G, Kokeny G, Nakagawa K, Koleganova N, Geldyyev A, Berger I, et al. Calcimimetic R-568 or calcitriol: equally beneficial on progression of renal damage in subtotal nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F748-57.
43. 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.
44. Sanchez-Niño MD, Benito-Martin A, Ortiz A. New paradigms in cell death in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2010;78:737-44.
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;(113):S1-130.

46. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328(7454):1490.
47. Uhlig K, Macleod A, Craig J, Lau J, Levey AS, Levin A, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;70:2058-65.
48. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis* 2007;50:69-77.
49. Liu LJ, Lv JC, Shi SF, Chen YQ, Zhang H, Wang HY. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:67-74.
50. Lambers Heerspink HJ, Agarwal R, Coyne DW, Parving HH, Ritz E, Remuzzi G, et al. The selective vitamin D receptor activator for albuminuria lowering (VITAL) study: study design and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2009;30:280-6.
51. Ortiz A, Sanchez Niño MD, Rojas J, Egido J. Paricalcitol for reduction of albuminuria in diabetes. *Lancet* 2011;377:635-6.
52. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:391-400.
53. Fernandez-Fernandez B, Ortiz A, Gomez-Guerrero C, Barat A, Martin-Cleary C, Egido J. Juxtaglomerular apparatus hyperplasia under dual angiotensin blockade. A footprint of adequate RAS inhibition or a concern for renal fibrosis? *BMC Nephrol* 2012;13:21.
54. Lorenzo V, Perestelo L, Barroso M, Torres A, Nazco J. Economic evaluation of haemodialysis. Analysis of cost components based on patient-specific data. *Nefrologia* 2010;30:403-12.[PubMed]
55. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002877-46/ES> [accessed February 16, 2013].
56. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01442272?term=paricalcitol+proteinuria&rank=11> [accessed February 16, 2013].
57. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01393808?term=paricalcitol+proteinuria&rank=3> [accessed February 16, 2013].