

Avaliar a Relação entre a Vitamina D e o Risco Cardiovascular em Diabéticos Tipo 2 com Doença Renal

H. Almeida Bento¹, A. P. Silva², P. Leão Neves²

1- Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina da Universidade do Algarve, Faro, Portugal.

2- Serviço de Nefrologia do Hospital de Faro, Portugal.

Resumo

Introdução: As doenças cardiovasculares são a principal causa de morbidade e mortalidade nos doentes diabéticos com doença renal. A vitamina D tem sido apontada como um potencial marcador bioquímico de risco cardiovascular.

Objectivos: Avaliar a relação entre o calcidiol e o risco cardiovascular em diabéticos com nefropatia ligeira a moderada.

Material e Métodos: Em 51 diabéticos tipo 2 avaliou-se a concentração sérica de calcidiol com diversos biomarcadores de risco cardiovascular, e com o índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) obtido ecocardiograficamente pela convenção de Penn. Efetuou-se ANOVA, regressão linear múltipla, curvas ROC, para analisar a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores.

Resultados e Conclusões: Verificou-se uma relação entre o 25(OH)D₃ e o IMVE com coeficiente β de -0,68 ($p < 0,009$). A relação entre o IMVE e o péptido natriurético (BNP) ($p < 0,05$) revelou um coeficiente β de 0,31 ($p < 0,029$). O BNP revela a maior sensibilidade, com uma área sob a curva de 0,86 ($p < 0,0001$) para um *cut-off* do IMVE de 104 g/m². A área sob a curva para o 25(OH)D₃ foi de apenas 0,128 ($p < 0,0001$). Existe uma relação preditiva bem estabelecida entre o BNP e o IMVE. Mais estudos são necessários, nomeadamente com uma amostra maior.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in diabetic patients with kidney disease. Vitamin D has been identified as a potential biochemical marker of cardiovascular risk.

Objectives: To evaluate the relationship between calcidiol and cardiovascular risk in diabetic patients with mild to moderate nephropathy.

Materials and Methods: In 51 type 2 diabetic patients we evaluated the serum concentration of calcidiol with several biomarkers of cardiovascular risk, and the index of left ventricular mass (LVMI), which was obtained echocardiographically by the Penn convention. We conducted ANOVA, multiple linear regression, and ROC curves to analyze the sensitivity and specificity of biomarkers.

Results and Conclusions: There was a relationship between 25(OH) D₃ and LVMI at a β coefficient of -0.68 ($p < 0.009$). The relationship between LVMI and the natriuretic peptide BNP ($p < 0.05$) demonstrated a β coefficient of 0.31 ($p < 0.029$). BNP showed the highest sensitivity, with an area under the curve of 0.86 ($p < 0.0001$) for a cut-off of the LVMI of 104 g/m². The area under the curve for the 25(OH)D₃ was only 0.128 ($p < 0.0001$). There is a well-established predictive relationship between BNP and LVMI. More studies are needed, particularly with a larger sample.

INTRODUÇÃO

A vitamina D [25(OH)D₃] tem sido alvo de um crescente interesse pelas suas alegadas ações em múltiplos sistemas, para além do metabolismo ósseo ⁽¹⁾, tais como a prevenção de neoplasias, infeções, doenças autoimunes e cardiovasculares ⁽²⁾. O facto de se encontrarem recetores da vitamina D (VDR) e/ou a enzima 1 α -hidroxilase em células tão díspares como linfócitos T, macrófagos, células dendríticas, colonócitos, células endoteliais vasculares, células pancreáticas- β , neurónios, miócitos e cardiomiócitos, fornece um amplo campo de investigação para entender os dados epidemiológicos encontrados ⁽²⁾. O interesse da associação entre a vitamina D e a mortalidade cardiovascular é reforçado pela evidência de que há uma associação entre a vitamina D e alguns dos principais factores de risco cardiovascular, como a hipertensão arterial (HTA), a obesidade, a diabetes, a inflamação e a doen-

ça renal crónica, juntamente com o hiperparatiroidismo característico dos seus estádios terminais ^(3,4).

Diversos estudos epidemiológicos apontam para uma associação entre factores ambientais, tais como a latitude, altitude, estação do ano, residência urbana ou rural, com a mortalidade por doença cardiovascular ⁽⁵⁾. Todos estes factores influenciam o tempo de exposição à radiação ultravioleta (UVB) e logo, a síntese de vitamina D. Começa a evidenciar-se um papel desta vitamina na redução de diversos biomarcadores de risco cardiovascular, tais como a homocisteína, a proteína C-reativa e o péptido natriurético tipo B (BNP) ⁽⁵⁾. Através da regulação da homeostasia do cálcio, a vitamina D influencia a contratilidade miocárdica, pelo que um défice vitamínico poderá causar disfunções e insuficiência cardíaca ⁽⁵⁾. Por outro lado, níveis ótimos de cálcio intracelular estão correlacionados com uma redução do risco cardiovascular, particularmente na doença isquémica cardíaca, pela inibição da síntese de ácidos gordos, aumento da síntese e sensibilidade da insulina, inibição da agregação plaquetária e pela indução de vasodilatação ⁽⁵⁾. Para um estadiamento das concentrações séricas de vitamina D, e seus eventuais efeitos, ver Quadro I. Há evidência de que a vitamina D exerce efeitos protetores sobre os cardiomiócitos, opondo-se ao remodelamento hipertrófico ⁽⁶⁾. O aumento do volume de sangue no período de diástole, aumenta a distensão dos cardiomiócitos, pro-

Correspondência:

Hélio Almeida Bento
Dept. de Ciências Biomédicas e Medicina da Universidade do Algarve
Secretaria do Mestrado Integrado de Medicina
Campus de Gambelas
8000 - Faro
Tel.: +351 966564178
E-mail: helio.bento@gmail.com

Quadro I - Classificação das concentrações plasmáticas de vitamina D e suas principais consequências clínicas (adaptado das referências 8 e 14).

Estado da Vitamina D (calcidiol)	Concentração plasmática (ng/ml)	Concentração plasmática (nmol/l)	Consequências
Deficiência severa	<10	<25	Hiperparatiroidismo severo, má-absorção de cálcio, raquitismo, osteomalácia, miopatia
Deficiência	10-20	25-50	PTH elevada, absorção intestinal de cálcio reduzida, densidade mineral óssea reduzida, miopatia subclínica
Insuficiência	21-29	52,5-72,5	Níveis de vitamina D reduzidos, PTH ligeiramente aumentada
Suficiência	≥30	≥75	Sem alterações
Toxicidade	≥150	≥375	Hiperabsorção de cálcio intestinal, hipercalcémia

PTH (paratormona).

movendo a secreção do BNP. Este, vai atuar sobre os túbulos renais no sentido de facilitar a natriurese e, assim, diminuir o volume plasmático, inibindo o estímulo inicial (7). Por outro lado, se estes mecanismos não forem suficientes (como ocorre na HTA), os cardiomiócitos sofrem um remodelamento, verificando-se que o aumento da concentração plasmática de BNP está associado à hipertrofia ventricular esquerda, num ciclo vicioso em que o aumento progressivo do volume ventricular origina incrementos no BNP (2,6). Assim sendo, seria de esperar uma associação negativa entre a vitamina D e os níveis séricos de BNP, assim como de outros indicadores de risco cardiovascular. Para além disso, tem-se evidenciado uma relação negativa entre a vitamina D e a ocorrência de doença coronária isquémica (1,8). Essa relação negativa da vitamina D também se observa com a HTA, a sensibilidade à insulina, a diabetes, o stress oxidativo e a inflamação (2). Neste âmbito, a vitamina D tem sido apontada como um potencial marcador bioquímico de risco cardiovascular. O objectivo deste estudo foi avaliar a relação dos níveis séricos de 25(OH)D₃ e de outros parâmetros bioquímicos e laboratoriais, com o risco cardiovascular em diabéticos com doença renal ligeira a moderada.

MATERIAL E MÉTODOS

População

Após obtenção de consentimento informado, foram incluídos neste estudo 51 diabéticos tipo 2 (f=18, m=33), com idade média de 66,7 anos e taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) média de 49,7 ml/min/1,73m². Estes doentes apresentaram doença renal moderada a ligeira (estádios 3 e 4 da doença renal crónica) (9,10). Como principais critérios de exclusão considerámos a doença renal grave, evidência de doença gastrointestinal activa e níveis de PTH < 65 ng/l. Estes doentes eram seguidos em ambulatório pelo serviço de Nefrologia do Hospital de Faro. Todos apresentavam medicação para a HTA (p. ex. IECAs, ARA II ou antagonistas dos canais de cálcio), ou para a dislipidémia (estatinas).

Medições

Todos os dados foram colhidos por consulta dos respectivos processos clínicos, onde se averiguaram os dados demográficos, comorbilidades, medicação concomitante, doseamento de 25(OH)D₃, parâmetros analíticos, índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) e média de pressão arterial (PAM). Também se tomou nota do número de dias de internamento e de causas de morbilidade e eventual mortalidade, com particular atenção pelos eventos cardiovasculares. Calculou-se o índice de comorbilidade de Charlson (11). Os parâmetros laboratoriais foram obtidos de amostras de sangue conservadas a -80°C, colhidas até 2008, tais como: metabolismo mineral (PTH, cálcio, fósforo), insulinoresistência (HOMA-IR), taxa de filtração glomerular estimada (TFGe, calculada segundo a equação *Modification of Diet in Renal Disease* [MDRD]) (12), razão albuminúria-creatinúria, pressão arterial média (PAM), BNP, inflamação (IL-6), stress oxidativo (manaldeído) e 25(OH)D₃. As medições ecocardiológicas do IMVE obtiveram-se pela convenção de Penn.

Análise Estatística

Efetuiu-se a estatística descritiva, de onde se obtiveram as médias e desvios-padrão para cada variável, assim como se averiguou a normalidade das respectivas distribuições de frequências. Para normalizar as variáveis com distribuição anormal, optou-se pela sua logaritmização em base 10. Para comparar as diferentes variáveis utilizámos a análise da variância (ANOVA). Foi aplicado o modelo de regressão linear múltipla para averiguar a presença de factores preditivos. Utilizaram-se curvas de *Receiver Operator Curve* (ROC) para analisar a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores. Dividiu-se a amostra em 3 grupos, em função dos tercios de concentração plasmática de 25(OH)D₃: o grupo 1 <40,4 nmol/l, n=18; o grupo 2 entre 40,5 e 58,4 nmol/l com n=16; e o grupo 3 ≥58,5 nmol/l, n=17. Compararam-se, entre os 3 grupos, os valores das diferentes variáveis analisadas. A análise estatística foi efetuada com o SPSS 19.0 para o Windows® (SPSS, Chicago, IL). A hipótese nula foi rejeitada abaixo do nível de significância de 5% (p<0,05).

RESULTADOS

As características globais da nossa amostra estão expressas no Quadro II. Efetivamente, grande parte da nossa amostra está entre a deficiência e a insuficiência de vitamina D, como se observa pela média de 25(OH)D₃ de 52,2 nmol/l ± 23,2. Os 3 grupos de 25(OH)D₃ foram comparados no que diz respeito às diversas variáveis, estando os resultados expostos no Quadro III. A análise da variância revela associações significativas entre todas as variáveis e os diversos níveis de

Quadro II - Dados analíticos e imagiológicos.

Sexo Feminino/Masculino	18/33	Valores normais
Idade (anos)	66,9 ± 10	-
Cálcio (mmol/l)	2,4 ± 0,15	2,1 – 2,55
Fósforo (mmol/l)	1,2 ± 0,19	0,97 – 1,45
PTH (ng/l)	143,9 ± 92	10 – 65
Albuminúria/creatinúria (mg/mmol)	12,9 ± 9,14	< 3,39
IL-6 (pmol/l)	0,94 ± 0,48	< 1,83
HOMA-IR	3,6 ± 3,5	-
Malonaldeído (µmol/l)	3,6 ± 0,8	-
TFGe (ml/min/1,73m ²)	49,3 ± 21,2	90 – 120
PAM (mmHg)	93,3 ± 6,7	70 – 110
BNP (ng/l)	97,1 ± 73,4	< 100
IMVE (g/m ²)	102,9 ± 19,1	♂ < 134; ♀ < 110
25(OH)D ₃ (nmol/l)	52,2 ± 23,2	75 – 375

PTH (paratormona); IL-6 (interleucina 6); HOMA-IR (índice de insulinoresistência - Homeostatic Model Assessment); TFGe (taxa de filtração glomerular estimada); PAM (pressão arterial média); BNP (péptido natriurético tipo B); IMVE (índice de massa do ventrículo esquerdo); 25(OH)D₃ (calcidiol).

DISCUSSÃO

Sabe-se que os doentes diabéticos apresentam um risco cardiovascular aumentado face à população geral ⁽¹³⁾, não só pela disfunção endotelial causada pela hiperperglicémia, como pela associação frequente a outros factores de risco independentes, tais como a HTA e a obesidade ⁽¹⁴⁾. A doença renal crónica está também associada a um aumento do risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas, particularmente a partir do seu estágio 3 ⁽⁸⁾. Adicionalmente, a presença de lesões em órgãos-alvo devido à hiperglicémia, podem levar à nefropatia diabética, factor associado só por si a um risco cardiovascular aumentado ⁽¹⁵⁾, em parte pela sua influência no eixo renina-angiotensina-aldosterona, com a concomitante HTA ⁽¹⁶⁾. Outros fenómenos, tais como a inflamação e o stress oxidativo, têm sido também apontados por vários estudos como factores de risco cardiovascular, dado o seu papel na formação da aterosclerose ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Finalmente, o défice em vitamina D3, particularmente na sua forma 25 (OH)D₃, tem sido avançado por vários estudos como um

Quadro III - Comparação dos diferentes grupos de 25(OH)D₃.

Variáveis	Grupo 1 25(OH)D ₃ <40,4 nmol/l	Grupo 2 40,5 <25(OH)D ₃ <58,4 nmol/l	Grupo 3 25(OH)D ₃ >58,5 nmol/l	ANOVA (valor de p)	Comparações entre grupos extremos 1 e 3 (valor de p)
Feminino/masculino	10/8	4/12	4/13	ns	ns
Cálcio (mmol/l)	2,4 ± 0,15	2,38 ± 0,1	2,4 ± 0,18	ns	ns
Fósforo (mmol/l)	1,26 ± 0,19	1,16 ± 0,16	1,13 ± 0,19	ns	ns
PTH (ng/l)	205,3 ± 84,5	117,9 ± 77,2	103,4 ± 81,7	0,001	0,002
Albuminúria/creatinúria (mg/mmol)	22,32 ± 6,86	10,7 ± 6,23	5,01 ± 1,99	0,0001	0,0001
IL-6 (pmol/l)	1,41 ± 0,48	0,80 ± 0,28	0,59 ± 0,17	0,0001	0,0001
HOMA-IR	6,2 ± 4,3	3,3 ± 1,8	1,1 ± 0,8	0,0001	0,0001
Malonaldeído (µmol/l)	4,3 ± 0,6	3,5 ± 0,5	2,9 ± 0,4	0,0001	0,0001
TFGe (ml/min/1,73m ²)	44,2 ± 23	58,8 ± 17,8	45,9 ± 20,1	ns	ns
PAM (mmHg)	93,1 ± 7,3	95,9 ± 4,5	91 ± 7,1	ns	ns
BNP (ng/l)	164,6 ± 67	69,5 ± 29,4	51,5 ± 56,2	0,0001	0,0001
IMVE (g/m ²)	119,5 ± 15,7	99,4 ± 14,3	88,8 ± 12,5	0,0001	0,0001

PTH (paratormona); IL-6 (interleucina 6); HOMA-IR (índice de insulinoresistência - Homeostatic Model Assessment); TFGe (taxa de filtração glomerular estimada); PAM (pressão arterial média); BNP (péptido natriurético tipo B); IMVE (índice de massa do ventrículo esquerdo); 25(OH)D₃ (calcidiol); p significativo se <0,05; ns (não significativo).

25(OH)D₃, com valores de significância expressivos (p ≤ 0,0001). Na comparação *post hoc* (teste de Scheffé) entre os grupos das concentrações extremas de 25(OH)D₃ (grupos 1 e 3), são significativas as seguintes diferenças: o fósforo, a PTH, o malonaldeído, a IL-6, a HOMA-IR, o BNP e o IMVE. Não se observaram variações consistentes na idade, na TFGe e na PAM. Não se verificaram diferenças no que se refere à comorbilidade e/ou mortalidade cardiovasculares entre os 3 grupos. No modelo de regressão múltipla, os fatores preditivos mais importantes para a hipertrofia do ventrículo esquerdo foram a 25(OH)D₃ (R=-0,68; p=0,009) e o BNP (R=0,31; p=0,029). Após aplicação de curva ROC, verificou-se que o BNP é a variável com maior sensibilidade e especificidade, com uma área sob a curva de 0,86 (p ≤ 0,0001) para um *cut-off* do IMVE de 104 g/m² (Figura 1). A área sob a curva para os valores de 25(OH)D₃ foi de apenas 0,128 (p ≤ 0,0001).

potencial factor de risco cardiovascular ⁽²⁰⁻²²⁾, e a toma de vitamina D (ou de um dos seus análogos) como uma eventual terapêutica, está actualmente a ser investigada ^(23,24). A progressiva constatação do envolvimento da vitamina D3 em vários processos fisiológicos para além do metabolismo mineral, inclusivamente não-genómicos, torna-a uma candidata a estudos de eventuais associações multifactoriais ⁽²⁵⁾. A opção por uma amostra de diabéticos com nefropatia, mas pré-dialíticos, permite assim evidenciar eventuais associações entre factores de risco cardiovascular comprovados e a vitamina D₃. No nosso estudo, constata-se uma associação entre os níveis séricos de vitamina D₃ e outros factores de risco, tais como os indicadores de stress oxidativo (malonaldeído), de inflamação (IL-6), de insulinoresistência (HOMA-IR), de lesão renal (rácio albuminúria/creatinúria) e de metabolismo

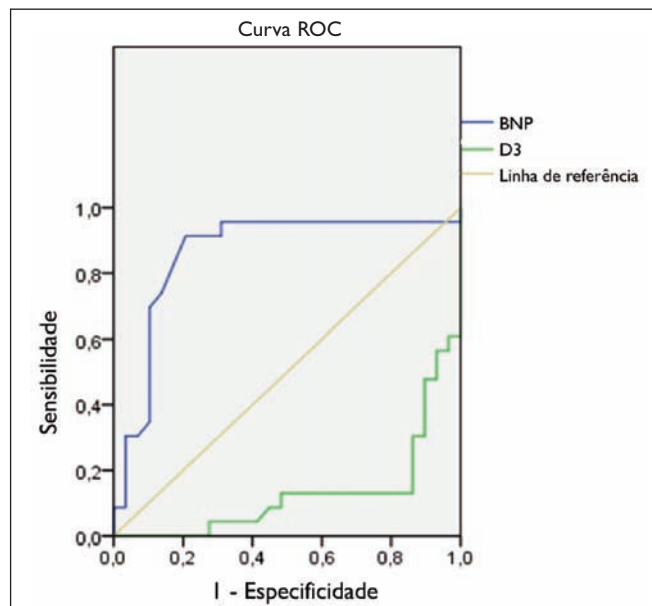


Figura 1 - Curvas ROC do BNP e da 25(OH)D₃ para o IMVE.

mineral (PTH e fósforo). Estes resultados sugerem claramente que o défice de vitamina D₃ está associado ao risco cardiovascular. Se o aumento da PTH e do fósforo associado à diminuição dos níveis séricos de 25(OH)D₃ é um fenómeno bem conhecido, a sua associação aos outros fenómenos é ainda relativamente recente na literatura ^(26,27). Por um lado, a lesão renal poderá diminuir a capacidade funcional do rim para expressar a enzima 1 α -hidroxilase, diminuindo a conversão em 1,25(OH)₂D₃, mas por outro, o rim lesado poderá reabsorver menos calcidiol associado à sua globulina no plasma, o que resultaria na diminuição dos níveis séricos de calcidiol ⁽²⁸⁾. Esta dupla perda de vitamina D₃ nos insuficientes renais e o aumento de risco de morte cardiovascular estarão provavelmente associados. Vários estudos têm sugerido que a 25(OH)D₃ exerce um efeito não genómico sobre o endotélio vascular no sentido de facilitar a expressão de NO, e assim de vasodilatação e proteção dos mesmos do stress oxidativo ⁽²⁸⁾. Para além disso, a ação da 25(OH)D₃ sobre os macrófagos inibe o papel inflamatório destes na promoção da aterosclerose pela formação de *foam cells* ⁽²⁸⁾. Finalmente, o IMVE constitui um marcador fidedigno de lesão cardiovascular, sendo o aumento do BNP sérico um marcador de elevada especificidade e sensibilidade desse aumento (Figura 1) ⁽²⁹⁾. A baixa capacidade da 25(OH)D₃ em prever o IMVE poderá estar associada a uma expressão local de calcitriol (células extrarrenais) que não contribuirão para os níveis séricos medidos ⁽³⁰⁾. Este achado vai de encontro ao estudo PRIMO ⁽³¹⁾, em que se comparou a toma de paricalcitril versus placebo na progressão da massa de ventrículo esquerdo em diabéticos com nefropatia crónica não dialisados. Não se observaram nesse estudo diferenças na hipertrofia ventricular entre os dois grupos, embora se constataste uma menor concentração de BNP no grupo experimental ⁽³¹⁾.

A ausência de ligação significativa entre o défice de 25(OH)D₃ e a degradação da TFGe, o aumento da idade e da PAM,

podará resultar de características da própria amostra, como o tamanho da mesma, ou por variáveis não consideradas. A medicação antihipertensiva que os doentes fazem claramente influenciou a PAM. Todos os doentes apresentam algum nível de lesão renal, ou de diminuição da sua função; nalguns casos porventura a não hidroxilação do calcidiol poderá superar a perda do mesmo para a urina, o que mascararia a relação negativa entre a 25(OH)D₃ e a eTFG. Cremos que uma amostra maior com o controlo de mais variáveis poderá fornecer mais informação.

Dado que a doença vascular aterosclerótica ocorre ao longo de décadas, a ligação com a vitamina D continua a carecer de mais estudos longitudinais ⁽³⁴⁾. Contudo, neste estudo observacional foi possível evidenciar a associação negativa entre a 25(OH)D₃ e o IMVE, um indicador fiável de lesão cardiovascular, assim como com outros biomarcadores de risco cardiovascular, nomeadamente o BNP. Os outros marcadores com os quais a 25(OH)D₃ também apresentou uma associação negativa significativa foram o malonaldeído, a IL-6, o HOMA-IR, o rácio albuminúria/creatinúria, a PTH e o fósforo sérico. Apesar de não se ter demonstrado que a vitamina D possa servir o papel de teste do *status* cardiovascular, os nossos dados sugerem que desempenha um papel importante na sua fisiopatologia, com um forte valor preditivo.

BIBLIOGRAFIA

1. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency - an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 24: 1949-56.
2. Borges MC, Martini L, Rogero M. Current perspectives on vitamin D, immune system and chronic diseases. *Nutrition*. 2011; 27: 399-404.
3. Rendina D, De Filippo G, Strazullo P. Should vitamin D status be assessed in patients with congestive heart failure? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; 20(9): 627-632.
4. Richart T, Li Y, Staesen J. Renal versus extrarrenal activation of vitamin D in relation to atherosclerosis, arterial stiffening, and hypertension. *AJH*. 2007; 20: 1007-1015.
5. Gueli N, Verrusio W, Linguanti A, Di Maio F, Martinez A, Marigliano B, et al. Vitamin D: drug of the future. A new therapeutic approach. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011; 54: 222-227.
6. Vanga S, Good M, Howard P, Vacek J. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 798-805.
7. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006; 92: 39-48.
8. Neves P, Malho A, Cabrita A, Pinho A, Baptista A, Morgado E, et al. Statins and vitamin D: a friendly association in pre-dialysis patients. *Int Urol Nephrol*. 2010; 42: 173-179.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: S1.
10. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005; 67: 2089.
11. Charlson et al. Comorbidity index and score. Institute for Algorithmic Medicine: a Texas non-profit corporation. 13-01-2001. URL: <http://www.medal.org/OnlineCalculators/ch1/>

- ch1.13/ch1.13.01.php.
12. Fadem S, Rosenthal B. CKD EPI & MDRD GFR calculator- (with SI units). 2000-2011 URL: <http://mdrd.com/>.
 13. Rhodes ET, Prosser LA, Hoerger TJ, Lieu T, Ludwig DS, Laffel LM. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2011. Pubmed URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22150528>.
 14. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J*. 2008; 7: 4.
 15. Dabla PK. Renal function in diabetic nephropathy. *World J Diabetes*. 2010; 15: 48-56.
 16. Urushihara M, Kobori H. Angiotensinogen expression is enhanced in the progression of Glomerular disease. *Int J Clin Med*. 2011; 2: 378-387.
 17. Riek AE, Oh J, Bernal-Mizrachi C. Vitamin D regulates macrophage cholesterol metabolism in diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010; 121: 430-433.
 18. Pérez-López FR, Chedraui P, Fernández-Alonso AM. Vitamin D an aging: beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas*. 2011; 69: 27-36.
 19. Kurobe H, Aihara K, Higashida M, Hirata Y, Nishiya M, Matsuoka Y, et al. Ezetimibe monotherapy ameliorates vascular function in patients with hypercholesterolemia through decreasing oxidative stress. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18: 1080-1089.
 20. Valdivielso JM, Ayus JC. Role of vitamin D receptor activators on cardiovascular risk. *Kidney Int Suppl*. 2008; S44-S49.
 21. Jones G, Winzenberg T. Cardiovascular risks of calcium supplements in women. *BMJ*. 2008; 336: 226-7.
 22. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1730-7.
 23. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Gari-mella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 1543-51.
 24. Liss Y, Frishman WH. Vitamin D: a cardioprotective agent? *Cardiol Rev*. 2012; 20: 38-44.
 25. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1-alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J*. 2001; 14: 2751-2753.
 26. Roth CI, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes* 2011; published online URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255292/>.
 27. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, Baeke F, Verhaegen J, Van Eldere J, et al. High doses of vitamin d to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2012; 156: 105-114.
 28. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism* 2011 [epub ahead of print] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075270>.
 29. Ciftel S, Icagasioglu S, Yildiz G, Tekin G, Aydin H. Association of left ventricular diastolic dysfunction with elevated NT-pro-BNP in type 2 diabetes mellitus patients with preserved ejection fraction: The supplementary role of tissue doppler imaging parameters and NT-proBNP levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2012 [Epub ahead of print] URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22240157>.
 30. Brandi L. 1-alpha(OH)D3 One-alpha-hydroxy-cholecalciferolan active vitamin D analog. Clinical studies on prophylaxis and treatment of secondary hyperparathyroidism in uremic patients on chronic dialysis. *Dan Med Bull*. 2008; 55: 186-210.
 31. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Enger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease – The PRIMO randomized controlled trial. *JAMA*. 2012; 307: 674-684.
 32. Chua GT, Chan YC, Cheng SW. Vitamin D status and peripheral arterial disease: evidence so far. *Vasc Health Risk Manag*. 2011; 7: 671-675.

