

特集 : CKD-MBD

慢性腎臓病とビタミン D

Role of vitamin D in chronic kidney disease

吉田 理 林 松彦

Tadashi YOSHIDA and Matsuhiko HAYASHI

はじめに

腎臓は、生体のミネラル調節システムにおいて非常に重要な役割を果たしている。慢性腎臓病では、早期からそのミネラル代謝にバランスの破綻が生じる結果、骨や副甲状腺に異常を呈する。さらに、ミネラル代謝異常は血管の石灰化などを介して、生命予後に大きな影響を与える。そのため、これらの異常を、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常(chronic kidney disease-mineral and bone disorder)という全身性疾患として管理・治療する必要がある¹⁾。

ビタミン D は、カルシウム・リン代謝の調節を行うことで、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常に中心的役割を果たすが、近年は、それに加えて細胞分化誘導作用、増殖抑制作用、抗炎症作用などビタミン D の多彩な作用が明らかになってきた^{2~4)}。また、治療薬としてのビタミン D

製剤も、これまでは骨粗鬆症治療薬、あるいは二次性副甲状腺機能亢進症に対する静注パルス療法治療薬としての認識が強かったが、最近の研究の進捗によってビタミン D と生命予後との関係が明らかとなりつつあり、生命予後を改善する薬剤としての可能性が期待されている。

本稿では、ビタミン D の代謝調節やその多面的作用を、慢性腎臓病との関連を中心に概説する。

ビタミン D の生合成と代謝調節

ビタミン D は魚肝油やきのこ類から食物として摂取されたり、あるいは皮膚において7-デヒドロコレステロールから紫外線刺激により合成された後、まず肝臓で25位が水酸化され、25-水酸化ビタミン D となる^{2~4)}。その後、腎臓で1 α 位が水酸化され、活性型の1 α , 25-水酸化ビタミン D が

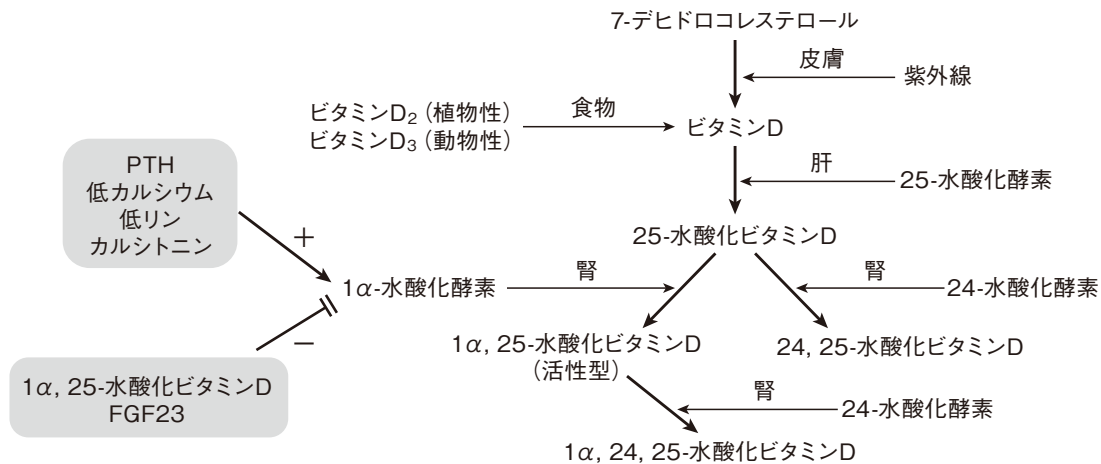


図 1 ビタミン D の代謝

ビタミン D は複数のステップを経て活性化されるが、腎臓における1 α -水酸化酵素が律速段階である。1 α -水酸化酵素はカルシウム・リン代謝に関連するさまざまな因子によって制御を受けている。

生成される⁵⁾(図 1)。腎臓における活性化は、近位尿細管に存在する 1α -水酸化酵素によって行われるが、この反応はビタミン D 代謝の律速段階であり、 1α -水酸化酵素活性が低下する病態では、生体内での活性型ビタミン D 濃度が低下する。また、 1α -水酸化酵素の遺伝子異常はビタミン D 依存性くる病 I 型を引き起こすことも知られている^{6,7)}。最終的に、活性型ビタミン D は 24 位が水酸化されることで不活性型へと変換される。

腎臓における 1α -水酸化酵素は活性型ビタミン D の濃度を調節する重要な酵素であり、さまざまな発現調節を受けている(図 1)。副甲状腺ホルモン(PTH)、低カルシウム血症、低リン血症、カルシトニンは 1α -水酸化酵素の遺伝子発現および酵素活性を上昇させる^{2,3)}。一方で、活性型ビタミン D や線維芽細胞増殖因子 23(FGF23)は酵素活性を抑制する。このように、 1α -水酸化酵素はカルシウム・リン代謝に関与するさまざまな因子によって調節を受けることで、活性型ビタミン D 濃度を調節している。ヒトにおけるビタミン D の血中濃度は、25-水酸化ビタミン D が 10~70 ng/mL (25~175 nmol/L)、活性型の $1\alpha, 25$ -水酸化ビタミン D が 18~60 pg/mL であり、約 1,000 倍の差がある^{2,3)}。生体内では、25-水酸化ビタミン D がきわめて安定であることから、ビタミン D の栄養状態の指標として用いられるが、多くの文献では、ビタミン D 欠乏を 25-水酸化ビタミン D 20 ng/mL 未満、ビタミン D 不足を 25-水酸化ビタミン D 20 ng/mL 以上 30 ng/mL 未満と定義している²⁾。

1α -水酸化酵素は腎臓以外にも、副甲状腺、前立腺、大腸、皮膚、膵臓 β 細胞、単球・マクロファージなどに発現が認められる⁸⁾。これら腎臓外での 1α -水酸化酵素発現は、局所での活性型ビタミン D 産生および局所でのビタミン D 作用に寄与しているものと考えられるが、全身への影響については不明確である。ただし、サルコイドーシスや肺結核では、単球・マクロファージに 1α -水酸化酵素が高発現し、高カルシウム血症を引き起こすことが知られている^{9,10)}。

ビタミン D の多面的作用

活性型ビタミン D の主な生理作用は、カルシウム・リン代謝である^{2,3)}。小腸でカルシウムおよびリンの吸収を高め、また、腎臓でカルシウムの再吸収を増加させる。結果として、血清カルシウム濃度、血清リン濃度を上昇させる。腎臓でのリン再吸収に対する直接作用に関しては、まだ結論が出ていない。骨では、破骨細胞の分化を促進することで骨吸収作用を示すものの、身体全体としては骨にカルシ

ウム、リンを提供していることから骨形成として作用しているものと考えられている。また、活性型ビタミン D は、副甲状腺において PTH の遺伝子転写・分泌を抑制したり、腎臓において活性型ビタミン D 自身を産生する 1α -水酸化酵素の発現を抑制することで、カルシウム代謝にネガティブフィードバックをかける。活性型ビタミン D のネガティブフィードバックは、活性型ビタミン D を不活性化する 24-水酸化酵素を腎臓において誘導することによっても行われる。さらに、活性型ビタミン D には、骨において FGF23 を誘導する作用もあるが、これは、体内での過剰なリンの集積を防ぐメカニズムと考えられる¹¹⁾。このように、活性型ビタミン D は骨およびカルシウム・リン代謝に中心的役割を担う。実際に、ビタミン D 製剤は二次性副甲状腺機能亢進症において、PTH を抑制するために使用される^{2,3,12)}。また、ビタミン D が骨密度の上昇や骨折リスクの低減と関連しているという報告は数多くみられる^{13,14)}。最近のメタ解析でも、65 歳以上の高齢者に対する高用量のビタミン D 補充療法が、大腿骨骨折や非椎体骨骨折の予防に有用であったと報告されている¹⁵⁾。

活性型ビタミン D はカルシウム・リン代謝のほかにも、細胞の分化や増殖、炎症などに関連したさまざまな作用を持つ^{2,3)}。例えば、皮膚疾患である乾癬に対しては、表皮細胞増殖抑制作用を機序として、活性型ビタミン D 外用薬が使用される。筋肉細胞の分化にも影響を及ぼし、血清 25-水酸化ビタミン D の低値は、筋力低下と関連する¹⁶⁾。ビタミン D 欠乏は転倒や骨折のハイリスクとされるが、これには筋力の低下が関連しているものと考えられる。また、血清 25-水酸化ビタミン D の高値が大腸癌などいくつかの癌のリスクを低減させることも示されており、これは、ビタミン D の分化誘導作用、細胞増殖抑制作用を介していると考えられている^{2,3)}。一方で、活性型ビタミン D は、interleukin-6, tumor necrosis factor- α などのサイトカイン産生を抑制することで炎症を制御する^{2,3)}。潰瘍性大腸炎やクローン病、1 型糖尿病などの関連が指摘されている。このほか、transforming growth factor- β /smad 系を調節することで線維化抑制作用を呈したり、レニン・アンジオテンシン系を抑制する働きもある¹⁷⁾。ビタミン D 不足と高血圧との関連を指摘する研究が最近多く認められるが、この機序として、ビタミン D のレニン・アンジオテンシン系抑制作用が示唆されている¹⁸⁾。また、ビタミン D には蛋白尿を減少させる効果があり、いくつかの無作為化比較対照試験によってもその効果が確認されているが、この機序としてもレニン・アンジオテンシン系の抑制が関与しているものと考え

られる^{19~21)}。

上述のように多彩な作用をもつビタミンDであるが、生命予後とも関係する。一般住民を対象にした研究において、血清25-水酸化ビタミンDあるいは活性型ビタミンDの低値が、全死亡率および心血管病による死亡率の上昇と関連しているという結果が、横断研究だけでなく前向きコホート研究でも示されている^{22~24)}。

これらの多くの作用は、活性型ビタミンDが細胞内の核に存在するビタミンD受容体に結合することで発揮される。活性型ビタミンDが結合すると、ビタミンD受容体は自己リン酸化を受け、レチノイドX受容体とヘテロ二量体を形成する。ヘテロ二量体がゲノム上のビタミンD応答配列に結合し、転写活性を調節する。この作用はビタミンDのgenomic actionと呼ばれる。この作用以外にも、non-genomic actionと呼ばれるビタミンDの作用機序があり、活性化されたビタミンD受容体がDNAへの結合を介さずにphosphatidylinositol-3'-kinase経路やprotein kinase C経路などの細胞内シグナリングを調節することで、作用を現わすことも知られている²⁵⁾。

慢性腎臓病におけるビタミンD

慢性腎臓病においては、ビタミンDの血中濃度の低下が認められる^{26~28)}。報告により幾分相違がみられるものの、25-水酸化ビタミンDも活性型ビタミンDも共に低下する。ビタミンD濃度の低下は、高リン血症や血清PTH値の上昇より早期に認められ、慢性腎臓病の病期の進行とともに低下する。米国の153施設に外来通院中の保存期慢性腎臓病患者1,814例を対象にした研究では、血清1 α ,25-水酸化ビタミンD濃度22 pg/mL未満をビタミンD低下と定義した場合、推定糸球体濾過量(eGFR)80 mL/min/1.73m²以上でも13%の患者がビタミンD低下、eGFR 30 mL/min/1.73m²未満では60%以上の患者がビタミンD低下を示した²⁷⁾。わが国の研究においても、保存期慢性腎臓病患者における血清1 α ,25-水酸化ビタミンD濃度とクレアチニンクリアランスとの正の相関が示されている²⁸⁾。また、透析患者におけるビタミンD欠乏・不足も多数報告されている^{29,30)}。

慢性腎臓病におけるビタミンD濃度の低下についてはさまざまなメカニズムが提唱されている^{2~4)}。腎の荒廃とともに近位尿細管細胞が脱落し、1 α -水酸化酵素の発現量が低下する。より早期の段階では、FGF23が1 α -水酸化酵素の発現ならびに活性を低下させる。FGF23は腎機能低下の早い段階から上昇するが、1 α -水酸化酵素の抑制に強く影

響する。また、高リン血症も1 α -水酸化酵素の発現ならびに活性を低下させる。さらには、糸球体濾過量の低下とともに25-水酸化ビタミンDの近位尿細管への到達量が減少するが、この1 α -水酸化酵素の基質の低下も活性型ビタミンDの低下を招く。25-水酸化ビタミンDはビタミンD結合蛋白と結合したうえで、糸球体を濾過されて近位尿細管に到達し、そこに存在するメガリンと結合することで再吸収を受ける。尿細管障害に伴うメガリンの尿中喪失によって、25-水酸化ビタミンDの尿細管再吸収が阻害される。また、尿蛋白が多い症例ほどビタミンDが低下するが、ビタミンD結合蛋白とともに尿中に漏出してしまうことが考えられる。日光への照射不足や食事制限によるビタミンDの摂取不足も影響しているかもしれない。このように、慢性腎臓病におけるビタミンD濃度の低下は、複合したメカニズムによって生じる。

一般住民で認められた研究結果と同様に、慢性腎臓病においてもビタミンD濃度の低下は生命予後の短縮と関係する。米国でThird National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)に登録された18歳以上の一般住民のうち、透析治療を受けていない慢性腎臓病患者3,011例を解析した検討では、平均9年間の観察期間において、25-水酸化ビタミンD濃度が15 ng/mL未満の患者は、30 ng/mL以上の患者と比較して、有意に死亡率が高かった³¹⁾。ステージ2~5の保存期慢性腎臓病患者168例を対象にした別の研究でも、血中25-水酸化ビタミンD濃度が、透析導入や死亡の独立した危険因子であることが示されている³²⁾。血液透析導入患者825例の検討では、90日間という短期間の観察期間にもかかわらず、血中25-水酸化ビタミンD濃度が10 ng/mL未満の患者は、30 ng/mL以上の患者に対して総死亡率が有意に高いことが示された³³⁾。前向き観察研究を集めたメタ解析では、慢性腎臓病患者において25-水酸化ビタミンDの高値は有意に生存率を改善すると結論づけており、25-水酸化ビタミンD濃度が10 ng/mL上がると、死亡に関する相対危険度が14%下がるとしている³⁴⁾。このように、慢性腎臓病患者においてはビタミンD濃度の低下が認められ、その低下は患者の生命予後に大きく影響している。

慢性腎臓病におけるビタミンD治療の有用性

慢性腎臓病患者では、血中のビタミンD濃度の低下が認められ、それは生存率の増悪と関連する。一方で近年、多くの観察研究において、慢性腎臓病患者に対するビタミン

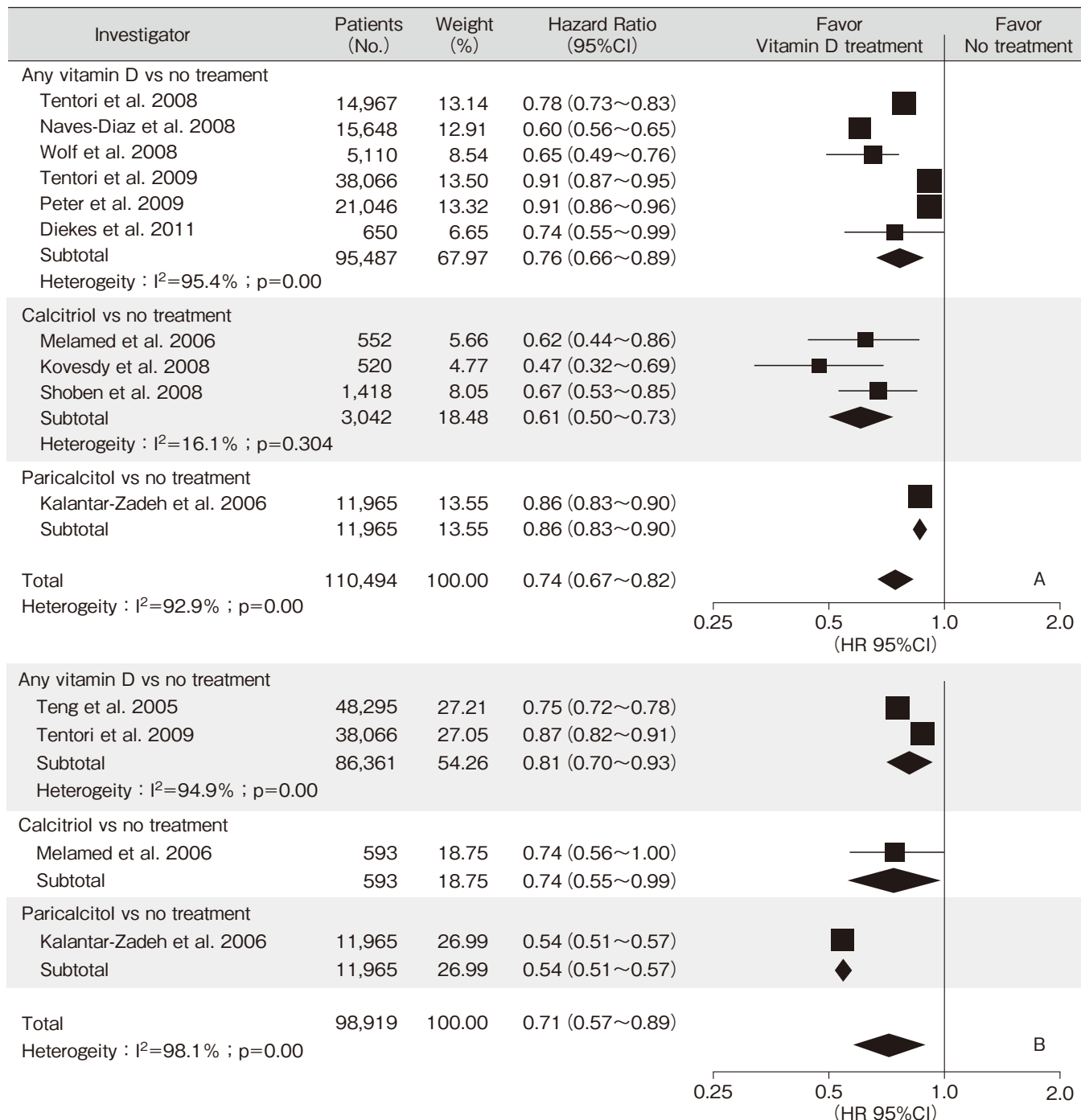


図 2 慢性腎臓病患者におけるビタミン D 製剤投与の死亡率に対する有効性
 交絡因子で調整後のハザード比を示す。Zhengら⁴⁵⁾による 20 報の観察研究のメタ解析の結果を転載
 A : baseline Cox model, B : time-dependent Cox model

D 製剤の使用が、血清カルシウム、血清リン、血清 PTH 値とは独立して、総死亡、心血管死のリスクの改善をもたらすことが示されている。血液透析導入患者 51,037 例を対象にした後向きコホート研究では、2 年間の観察期間において静注ビタミン D 製剤を使用した患者では、使用しなかつ

た患者と比較して死亡率が 20% 低下していた³⁵⁾。血液透析あるいは腹膜透析導入患者 1,007 例を対象とした前向き観察研究でも、静注ビタミン D 製剤の使用が死亡率を 26% 低下させることが示された³⁶⁾。また、維持期の血液透析患者 58,058 例を対象にした検討では、静注のビタミン D 製剤

paricalcitolの使用が、1週間当たり15 μ gまでならば、いずれの量でも生命予後を改善することが示されている³⁷⁾。使用する静注ビタミンD製剤の種類によっても生命予後を改善する効果に相違がある可能性がある。血液透析を受けている維持期の慢性腎臓病患者67,399例を対象にした研究では、カルシウム・リンの血中濃度を上げにくいといわれるparicalcitolの使用が、活性型ビタミンD製剤であるcalcitriolより死亡率の改善効果に良好であるという結果が得られた³⁸⁾。しかし、別のグループによる類似の研究では、それら2種類の薬剤の効果は、補正のない比較では有意差が認められるものの、交絡因子で補正後は有意差が認められなくなったとしている³⁹⁾。ただし、どちらの薬剤を使用しても、未使用の場合と比較すると生命予後の改善には有用であった。

わが国の研究でも、血液透析患者における経口ビタミンD製剤のalfacalcidol(1 α -水酸化ビタミンD)の使用が心血管死を減少させるという報告がある⁴⁰⁾。対象患者数が合計242例とやや少ないものの、前述した他の研究に先駆けてビタミンD製剤の生命予後改善効果を発表した研究である。経口ビタミンD製剤の投与量に関しては、ベネズエラ、アルゼンチン、メキシコといったラテンアメリカからの報告によると、低用量の経口ビタミンD製剤使用ほど生命予後に良好であったとしている⁴¹⁾。

保存期慢性腎臓病においても経口ビタミンD製剤の使用が、生命予後の改善と関連するようである^{42~44)}。例えば、透析導入をしていない慢性腎臓病ステージ3~5の患者520例を対象にした研究では、1日当たり0.25~0.5 μ gのcalcitriolの内服が、死亡率あるいは死亡と透析導入との複合エンドポイントを有意に改善する結果が得られている⁴²⁾。

これ以外にも、慢性腎臓病患者へのビタミンD製剤の投与が、非投与群に比べて生命予後を改善させるという報告が相次いでいる。最近、独立して報告された2つのメタ解析でも、慢性腎臓病に対するビタミンD補充療法は生命予後の改善に有効であると結論づけている^{45,46)}(**図2**)。現在、Kidney Disease/Improving Global Outcomes(KDIGO)ガイドラインにおいては、ステージ3~5Dの慢性腎臓病患者では、血中25-水酸化ビタミンDを測定し、ビタミンD欠乏や不足が存在するならば、非慢性腎臓病患者と同様の治療戦略によってビタミンDを補充することが望ましいとしている⁴⁷⁾。しかしながら、これら多くの研究は観察研究であり、生命予後に影響するさまざまな交絡因子が完全には調整されておらず、バイアスの関与は払拭できない。慢性血液透析患者に関する国際的コホート研究Dialysis Outcomes

and Practice Patterns Study(DOPPS)では、ビタミンD製剤投与が慢性腎臓病患者の生命予後を必ずしも改善しない可能性を報告している⁴⁸⁾。ビタミンD製剤投与と死亡率の関係について、未調整データあるいは患者背景のみの調整データでは、ビタミンD投与群が有意に死亡のリスクを減少させたが、併存疾患や血液データで調整を行うとその統計的有意差は消失してしまった。ビタミンD投与の効果に関してエビデンスを得るためには、大規模な無作為化比較対照試験による検証が必要である。

おわりに

これまで述べてきたように、最近の研究によって、多くの慢性腎臓病患者では血中ビタミンD濃度が欠乏あるいは不足していることが判明してきた。ビタミンDと生命予後には関連が認められるため、個々の症例でその血中濃度を把握することが好ましいと考えられるが、2012年に日本透析医学会が発表した「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」では、慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常に関連したルーチン検査としてビタミンDは含まれていない。診断に必要な血中25-水酸化ビタミンD濃度の測定が保険適用となっていないことが一因と思われるが、慢性腎臓病の適切な全身管理のために、今後の検討が必要な課題と言える。

生命予後の改善を期待して、ビタミンDの投与を行うにあたっていくつか注意すべき点がある。まず、適切な間隔で、血清カルシウム濃度、血清リン濃度、さらには血清PTH濃度を測定し、高カルシウム血症、高リン血症に注意を払う必要がある。次に、ビタミンD投与は血清カルシウム濃度、血清リン濃度をあげるため、血管石灰化のリスクを考慮しなければならない。しかしながら、一般住民では血清25-水酸化ビタミンD濃度も活性型ビタミンD濃度も、動脈石灰化の程度とは逆相関するという報告があるうえ^{49,50)}、血液透析患者においてもビタミンD製剤の使用は、血管石灰化と必ずしも関連しないようである⁵¹⁾。さらには、ここに述べてきた多くのエビデンスが海外のデータであるという問題がある。血液透析患者に対するalfacalcidolの使用に関する日本発の研究が⁴⁰⁾、最近のビタミンD投与の是非を巡る論争のさきがけの一つとなっているものの、多くの臨床研究で使用されているparicalcitolは国内では未承認薬である。日本発の前向き介入研究によってエビデンスが得られれば、実地臨床での管理・治療に大変意義深い。今後の展開が期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy : a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes(KDIGO). *Kidney Int* 2006 ; 69 : 1945-1953.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 266-281.
- Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health : a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013 ; 88 : 720-755.
- Kim CS, Kim SW. Vitamin D and chronic kidney disease. *Korean J Intern Med* 2014 ; 29 : 416-427.
- Monkawa T, Yoshida T, Wakino S, Shinki T, Anazawa H, Deluca HF, Suda T, Hayashi M, Saruta T. Molecular cloning of cDNA and genomic DNA for human 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 ; 239 : 527-533.
- Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, Sato T, Okumura K, Nogami M, Hasegawa Y, Niimi H, Yanagisawa J, Tanaka T, Kato S. Inactivating mutations in the 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 653-661.
- Yoshida T, Monkawa T, Tenenhouse HS, Goodyer P, Shinki T, Suda T, Wakino S, Hayashi M, Saruta T. Two novel 1 α -hydroxylase mutations in French-Canadians with vitamin D dependency rickets type I. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 1437-1443.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; 86 : 888-894.
- Sharma OP. Hypercalcemia in granulomatous disorders : a clinical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000 ; 6 : 442-447.
- Monkawa T, Yoshida T, Hayashi M, Saruta T. Identification of 25-hydroxyvitamin D₃ 1 α -hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 559-568.
- Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho : physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol* 2013 ; 75 : 503-533.
- Hayashi M, Tsuchiya A, Itaya Y, Takenaka T, Kobayashi K, Yoshizawa M, Nakamura R, Monkawa T, Ichihara A. Comparison of the effects of calcitriol and maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism in patients on chronic haemodialysis : a randomized prospective multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2067-2073.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G, The Osteoporosis Methodology Group, The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002 ; 23 : 560-569.
- Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, Shiraki Y, Yoshimura N, Shiraki M. Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2014 ; 32 : 514-523.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B. A pooled analysis of vitamin D dose requirement for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 40-49.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlsson EW, Dawson-Hughes B. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80 : 752-758.
- Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 229-238.
- Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and hypertension : an update and review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012 ; 21 : 492-499.
- de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garmella T, Parving HH, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. 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 : 1543-1551.
- 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.
- de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria : a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 1863-1871.
- Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 1629-1637.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, Kinkeldei J, Boehm BO, Weihrauch G, Maerz W. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 1340-1349.
- Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Rennert G. The risk of all-cause mortality is inversely related to serum 25(OH)D levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 97 : 2792-2798.
- Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor(VDR)-mediated actions of 1 α , 25(OH)₂vitamin D₃ : genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 25 : 543-559.
- LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, Graves KL, Moe SM. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD : a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 1026-1033.

27. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease : results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 31-38.
28. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, Matsumoto N, Emoto M, Kawagishi T, Shoji S, Okuno S, Kim M, Miki T, Morii H. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 1019-1027.
29. González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease : a single center observational study. *Am J Nephrol* 2004 ; 24 : 503-510.
30. Ambrus C, Almasi C, Berta K, Deak G, Marton A, Molnar MZ, Nemeth Z, Horvath C, Lakatos P, Szathmari M, Mucsi I. Vitamin D insufficiency and bone fractures in patients on maintenance hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2011 ; 43 : 475-482.
31. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, Martins D, Adler SG, Norris KC. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int* 2009 ; 76 : 977-983.
32. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, Mallamaci F, Zoccali C. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 88-95.
33. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, Steele D, Chang Y, Camargo CA Jr, Tonelli M, Thadhani R. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 1004-1013.
34. Pilz S, Iodice S, Zittermann A, Grant WB, Gandini S. Vitamin D status and mortality risk in CKD : a meta-analysis of prospective studies. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 58 : 374-382.
35. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, Thadhani R. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival : a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 1115-1125.
36. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, Klag MJ, Powe NR. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients : a longitudinal study. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 351-357.
37. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, Shinaberger CS, McAllister CJ, Budoff MJ, Salusky IB, Kopple JD. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 771-780.
38. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 446-456.
39. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, Johnson HK, Zager PG, for the Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 1858-1865.
40. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, Emoto M, Tahara H, Koyama H, Inaba M, Fukumoto S, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 α -hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 179-184.
41. Naves-Díaz M, Álvarez-Hernández D, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Rodríguez-Puyol D, Cannata-Andía JB. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1070-1078.
42. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008 ; 168 : 397-403.
43. Levin A, Djurdjev O, Beaulieu M, Er L. Variability and risk factors for kidney disease progression and death following attainment of stage 4 CKD in a referred cohort. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 52 : 661-671.
44. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1613-1619.
45. Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease : a meta-analysis of 20 observational studies. *BMC Nephrol* 2013 ; 14 : 199.
46. Duranton F, Rodríguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodríguez M, Daurès JP, Argilés A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2013 ; 37 : 239-248.
47. 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-S130.
48. Tentori F, Albert JM, Young EW, Blayney MJ, Robinson BM, Pisoni RL, Akiba T, Greenwood RN, Kimata N, Levin NW, Piera LM, Saran R, Wolfe RA, Port FK. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned : findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 963-972.
49. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL, Hoeg JM, Doherty T, Detrano R, Demer LL. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997 ; 96 : 1755-1760.
50. Naves-Díaz M, Cabezas-Rodríguez I, Barrio-Vázquez S, Fernández E, Díaz-López JB, Cannata-Andía JB. Low calcidiol levels and risk of progression of aortic calcification. *Osteoporos Int* 2012 ; 23 : 1177-1182.
51. Chertow GM, Raggi P, Chasan-Taber S, Bommer J, Holzer H, Burke SK. Determinants of progressive vascular calcification in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 1489-1496.