

# D-vitamin, hjerte-kar-sygdom og død hos nyresyge patienter

Læge Ditte Hansen, ledende overlæge Lisbet Brandt & overlæge Knud Rasmussen

## OVERSIGTSARTIKEL

Roskilde Sygehus,  
Medicinsk Afdeling

## RESUME

Hjerte-kar-sygdom forekommer med en overhyppighed hos personer med kronisk nyresygdom. Nyresyge har ofte mangel på D-vitamin. Epidemiologiske studier tyder på, at D-vitaminmangel kan være medvirkende til den øgede forekomst af hjerte-kar-sygdom, og at denne kan nedsættes ved behandling med D-vitamin. Der findes flere teoretisk mulige kausale mekanismer for D-vitamins indvirkning på udviklingen af hjerte-kar-sygdom. Kliniske interventionsstudier mangler dog til at afklare, hvorvidt D-vitaminbehandling nedsætter forekomsten af hjerte-kar-sygdom ved kronisk nyresygdom.

D-vitamin er traditionelt kendt som en vigtig faktor i mineralmetabolismen og knoglehomeostasen. Et stigende antal undersøgelser tyder på, at D-vitaminmangel også spiller en rolle for udviklingen af en lang række sygdomme som prostata-, mamma-, lunge- og colonkræft, multipel sklerose, diabetes, reumatoid arthritis samt hypertension og hjerte-kar-sygdom [1].

D-vitaminmangel forekommer hyppigt i den danske befolkning, specielt i vinterhalvåret, hvor hudens eksposition for solens ultraviolette stråler (UVB) er lav. Blandt normale bloddonorer har 42% D-vitamininsufficiens i vinterhalvåret (25 hydroxyvitamin D < 50 nmol/l) [2].

Nyresyge udgør en gruppe med udtalt mangel på D-vitamin. Nyresyge mangler både 1) den »aktive« 1,25 dihydroxylerede D-vitamin pga. manglende 1 $\alpha$ -hydroxylering i nyrene, samt dennes forstadie 2) det »native« D-vitamin bestemt ved 25 hydroxyvitamin D. Sidstnævnte pga. manglende solexposition af huden og derved kompromitteret produktion af cholecalciferol i huden hos den uræmiske patient, samt på grund af strenge diætforskrifter.

Epidemiologiske studier har inden for de seneste år peget på en øget overlevelse og nedsat kardiovaskulær morbiditet og mortalitet blandt de nyresyge patienter, som har modtaget D-vitaminbehandling. Desuden har de nyresyge patienter med lavt D-vitaminiveau (25 hydroxyvitamin D < 75nmol/l) tilsyneladende nedsat overlevelse. Her resumeres på baggrund af en litteraturgennemgang den foreliggende viden omkring D-vitamins betydning for udvikling af hjerte-kar-sygdomme og død hos nyresyge.

## D-VITAMINRECEPTOREN

D-vitamins biologiske aktivitet medieres ved aktivering af D-vitaminreceptoren. D-vitaminreceptoren er en nukleær receptor, der ved binding af D-vitamin heterodimeriserer med retinoidreceptoren. Dette kompleks bindes til en specifik promotorregion – D-vitaminresponselementet – som regulerer transkriptionen af dna. D-vitaminreceptoren forekommer ikke kun i de organer, der regulerer calciumhomeostasen (tarm, knogle, nyre), men også i en lang række af organismens øvrige organer (Figur 1). Herudover forekommer tillige en mindre velbeskrevet membranbunden receptor, hvilket dog ikke er påvist hos mennesker.

Den udbredte forekomst af D-vitaminreceptoren er i overensstemmelse med, at D-vitamin besidder en række ikkeklassiske effekter ud over regulation af mineralmetabolismen [3].

## FOREKOMST AF HJERTE-KAR-SYGDOM OG DØD HOS NYRESYGE

Hjerte-kar-sygdom er den hyppigste dødsårsag blandt patienter med kronisk nyresygdom, og risikoen for en kardiovaskulær hændelse er beskrevet at være 20 gange højere end hos baggrundspopulationen [4]. I Danmark var antallet af patienter i behandling for kronisk nyresvigt 4.558 (heraf 1.854 nyretransplanterede) i 2007. Mortaliteten for henholdsvis hæmodialyse- og peritonealdialysebehandlede patienter var 21,4% og 12,5% i 2007 [5]. Herudover er der et langt større antal patienter med varierende grader af nedsat nyrefunktion. Man skønner, at 5-10% af verdens befolkning har kronisk nyresygdom, og prævalensen er stigende [6]. Risikoen for kardiovaskulære hændelser og død stiger omvendt proportionalt med den aftagende nyrefunktion, allerede når nyrefunktionen er nedsat med en tredjedel. Størstedelen af patienterne med kronisk nyresygdom dør af kardiovaskulær sygdom, før de udvikler dialysekrævende nyresvigt [7].

## RISIKOFAKTORER FOR HJERTE-KAR-SYGDOM HOS NYRESYGE

Den øgede forekomst af hjerte-kar-sygdom blandt nyresyge patienter kan ikke alene forklares ved øget



## FAKTABOKS

Hjerte-kar-sygdom forekommer hyppigere hos nyresyge mennesker end i baggrundsbefolkningen.

Nyresyge mennesker med D-vitamin-mangel har større risiko for at udvikle hjerte-kar-sygdom.

Nyresyge mennesker, der er behandlet med D-vitamin, har nedsat risiko for hjerte-kar-sygdom og død i epidemiologiske studier. Dette mangler at blive bekræftet i kliniske interventionsstudier.

forekomst af kendte risikofaktorer som alder, hypertension, hyperlipidæmi, diabetes, tobak og familiær disposition.

Forstyrrelser i mineralstofskiftet forekommer hyppigt hos nyresyge og er tilsyneladende en ikke traditionel risikofaktor associeret med øget forekomst af hjerte-kar-sygdom hos nyresyge. Epidemiologiske studier af hæmodialyse- og peritonealdialysepatienter har tydeligt vist, at hyperfosfatæmi, hyperkalcæmi og forhøjet parathyroideahormon (PTH) er associeret med øget kardiovaskulær sygelighed og dødelighed [8]. Flere studier har endvidere fundet en association mellem lav knogletæthed (BMD) og vaskulær kalcifikation samt en korrelation mellem knoglefrakturer og kardiovaskulær sygdom [9].

I 2005 definerede et ekspertpanel under *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) på baggrund af de foreliggende data den kliniske enhed *Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder* (CKD-MBD). (KDIGO er en uafhængig international *non profit*-forening med missionen: *To improve the care and outcomes of kidney disease patients worldwide through promoting coordination, collaboration and integration of initiatives to develop and implement clinical practice guidelines.*) Hvor man tidligere har brugt begrebet renal osteodystrofi, som kun dækker de knoglemæssige forandringer ved nyresygdom, er CKD-MBD en samlet betegnelse for de systemiske forstyrrelser i knogle og mineralmetabolismen, som er forårsaget af kronisk nyresygdom.

### D-VITAMINMANGEL HOS NYRESYGE

Mangel på aktivt D-vitamin har betydning for udviklingen af CKD-MBD. Patienter med nedsat nyrefunktion mister evnen til at omdanne 25 hydroxyvitamin D til 1,25 dihydroxyvitamin D ved hjælp af 1 $\alpha$ -hydroxylase i nyrerne. 1,25 dihydroxyvitamin D er den form for D-vitamin, der traditionelt kaldes den aktive form. Allerede når nyrefunktionen er en tredjedel nedsat, falder koncentrationen af 1,25 dihydroxyvitamin D i blodet. Manglen på 1,25 dihydroxyvitamin D fører sammen med hyperfosfatæmi pga. nedsat udskillelse

af fosfat i nyrerne samt heraf følgende hypokalcæmi til stimulation af syntesen af parathyroideahormon og udvikling af sekundær hyperparatyroidisme [10].

Lave niveauer af 25 hydroxyvitamin D og 1,25 dihydroxyvitamin D er vist at være associeret med udviklingen af hjerte-kar-sygdom og nedsat overlevelse hos nyresyge patienter. Lav plasma-25 hydroxyvitamin D og -1,25 dihydroxyvitamin D er fundet associeret med øget mortalitet inden for de første tre måneder efter dialysestart og til forekomsten af kardiovaskulære hændelser hos peritonealdialysepatienter [11]. I et enkelt studie har lavt 25-hydroxyvitamin D-niveau vist sig at være prædikator for tid til udvikling af terminalt nyresvigt og mortalitet hos nyhenviste nyresyge. Ligeledes er der hos normalbefolkningen i Framingham- og *National Health and Nutrition Examination Survey*-kohorterne påvist en sammenhæng mellem niveauet af 25 hydroxyvitamin D og kardiovaskulær sygdom og mortalitet [12, 13]. Det kan dog ikke udelukkes, at højt plasma-25 hydroxyvitamin D blot er udtryk for en generel sundhedstilstand og derved er markør for andre faktorer, som hæmmer udviklingen af hjerte-kar-sygdom.



FIGUR 1

Klassiske og ikkeklassiske målorganer for D-vitamin.

#### Klassiske

Knogle  
Nyre  
Parathyroidea  
Tarm

#### Ikkeklassiske

Binyre  
Brusk  
Bryst  
Cancerceller  
Cutis-subcutis  
Glatmuskelceller  
Hjerne  
Hjertemuskelceller  
Hypofyse  
Hæmopoietisk væv  
Immunologiske celler  
Lever  
Lunge  
Pancreas  
Placenta  
Prostata  
Skeletmuskulatur  
Testis  
Thyroidea  
Uterus

Den manglende 1,25 dihydroxyvitamin D er gennem 30 år blevet erstattet med 1 $\alpha$ -hydroxylerede D-vitaminanaloger. Denne substitution har været med henblik på at behandle den sekundære hyperparatyroidisme og forebygge renal osteodystrofi og den heraf følgende øgede forekomst af frakturer og vertebrale sammenfald. Erkendelsen af associationen mellem høje plasmacalcium, -fosfat og PTH-koncentrationer og øget risiko for hjerte-kar-sygdom har medført en interesse for at udvikle nyere D-vitaminanaloger, som medfører mindre risiko for hyperkalcæmi og hyperfosfatæmi end de traditionelle.

### D-VITAMIN OG KARDIOVASKULÆR MORBIDITET OG MORTALITET

En metaanalyse fra 2007 af 18 randomiserede kontrollerede studier, hvor der administreres D<sub>2</sub>- og D<sub>3</sub>-vitamin til personer med og uden kendt nyresygdom, viste en effekt på total mortalitet med en relativ risiko for død på 0,93 (konfidensinterval: 0,87-0,99) hos D-vitaminbehandlede i forhold til ikke-D-vitaminbehandlede. I analysen indgik hovedsagligt populationer af ældre og institutionaliserede personer [14].

En metaanalyse af aktiv D-vitaminbehandling hos kronisk nyresyge, der var baseret på en Cochrane-protokol inkluderede 76 randomiserede kliniske

studier, som alle var relativt små med deltagerantal i hver enkel *trial* på højst 266 patienter [15].

Kun fra fem små studier rapporteredes overlevelsesdata, og forfatterne måtte konkludere, at de eksisterende studier ikke havde styrke nok til at kunne afklare effekten af D-vitaminanaloger på hjerte-kar-sygdom og overlevelse hos nyresyge patienter.

Det er opsigtsvækkende, at otte epidemiologiske studier af kronisk nyresyge populationer har vist nedsat kardiovaskulær og total mortalitet blandt D-vitaminanalogbehandlede nyresyge patienter i forhold til ikke-D-vitaminanalogbehandlede (**Tabel 1**) [16-24]. Desuden har man i tre opgørelser vist overlevelseshøje ved behandling med de nyere D-vitaminanaloger frem for calcitriol [23, 25, 26].

I disse studier kan man ikke med sikkerhed have taget højde for *treatment by indication*-bias, det at patienterne, der har bedre prognose, har større sandsynlighed for at blive behandlet med D-vitamin. Et netop publiceret studie har fokuseret på dette problem ved at inddrage de enkelte afdelingers procentuelle D-vitamin ordination i en *instrumental variable model*. Ved hjælp af denne model kan der i en vis grad tages højde for ikkemålbare konfoundere.

Studiet finder umiddelbart bedre overlevelse i den D-vitaminbehandlede gruppe end i den ikke-D-



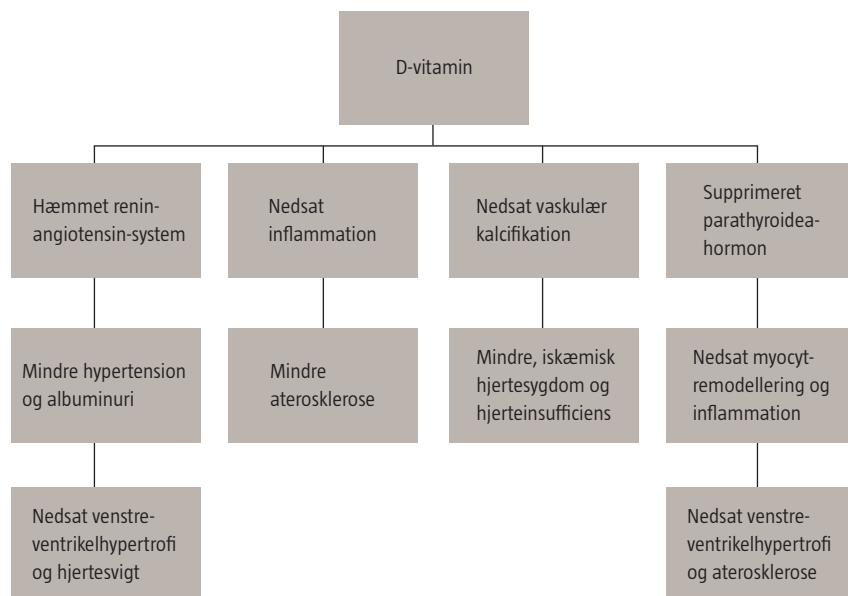
TABEL 1

Epidemiologiske studier der vurderer betydningen for dødeligheden og forekomsten af hjerte-kar-sygdom ved aktiv D-vitamin-behandling af nyresyge patienter.

Reference	Population/design	Resultater
Shoji et al 2004 [21]	242 hæmodialysepatienter. Oral alfacalcidol kontra ingen D-vitamin. Prospektiv kohorte (Japan)	71% nedsat kardiovaskulær mortalitet i alfacalcidolgruppe. HR 0,287 (95% KI 0,127-0,649) Samlet mortalitet ens i de to grupper
Teng et al 2005 [22]	1.418 CKD 3-4 patienter. Matchet kohorte. Oral calcitriol kontra ingen D-vitamin (USA)	20% øget overlevelse i calcitriolgruppen. HR 0,80 (95% KI 0,76-0,83)
Tentori et al 2006 [23]	7.731 kronisk hæmodialyse-patienter. Aktiv D-vitamin kontra ingen. Historisk kohorte (US nonprofitdialyse)	20% øget mortalitet i ikke-D-vitamin-gruppe. HR 1,20 (95% KI 1,20-1,32)
Melamed et al 2006 [18]	1.007 kroniske dialyse-patienter. D-vitamin versus ingen D-vitamin (USA)	Nedsat mortalitet i D-vitamin-gruppen HR 0,75 (95% KI 0,56-1,00)
Kalantar-Zadeh et al 2006 [24] Lee et al 2007 [17]	58.058 kronisk hæmodialyse-patienter Historisk kohorte. Intravenøst administreret paricalcitol kontra ingen D-vitamin (USA)	Nedsat mortalitet i paricalcitolgruppe i <i>time-dependent</i> model
Naves-Diaz et al 2008 [19]	16.004 kronisk hæmodialyse-patienter. Aktiv oral D-vitamin kontra ingen. Historisk kohorte (Latinamerika)	45% nedsat mortalitet i oral D-vitamin-gruppen. HR 0,55 (95% KI 0,49-0,63)
Kovesdy et al 2008 [16]	520 CKD 3-5 (nondialyse) Oral calcitriol kontra ingen (USA, mænd)	Incidensratemortalitet calcitriol kontra ubehandlet 0,35 (95% KI 0,23-0,54)
Shoben et al 2008 [20]	1.418 CKD 3-4 patienter. Matchet kohorte. Oral calcitriol kontra ingen D-vitamin (USA)	24% øget overlevelse i calcitriolgruppen. HR 0,76 (95% KI 0,60-0,95) 1,9 år followup
Tentori et al 2009 [27]	38.066 hæmodialysepatienter. Intravenøs/peroral aktiv D-vitamin kontra ingen D-vitamin (Europa, Japan, Nordamerika, Australien, New Zealand)	<i>Instrumental variable</i> -model. Afdelinger med hyppig versus afdelinger med sjældent D-vitamin-ordination. RR 0,99 (95% KI 0,94-1,04)

HR = hazard ratio; KI = konfidensinterval; CKD = Chronic Kidney Disease.

FIGUR 2



Mulige mekanismer for D-vitamins indvirkning på udviklingen af hjerte-kar-sygdom og død hos nyresyge patienter.

vitaminbehandlede. Men korrigeres der for alle faktorer, som kunne udgøre en forskel i case-mix, og anvendes der en *instrumental variable model*, er denne forskel ikke længere signifikant [27]. Dette antyder, at *treatment by indication* er et muligt problem i de øvrige studier (Tabel 1)

#### D-VITAMINS POTENTIELLE VIRKNINGSMEKANISMER

Der er flere mulige kausale mekanismer, der kan forklare en sammenhæng mellem nedsat overlevelse og hjerte-kar-sygdom ved mangel på D-vitamin (Figur 2).

##### Vaskulær kalcifikation

Vaskulær kalcifikation er stærkt korreleret til kardiovaskulær sygdom og mortalitet hos nyresyge patienter.

Hos hæmodialysepatienter er 25 hydroxyvitamin D- og 1,25 dihydroxyvitamin D-niveauet omvendt associeret med graden af vaskulær kalcifikation vurderet ved røntgen af karrene samt ved pulsølgeanalyse [28].

Indtag af D<sub>3</sub>-vitamin eller dennes analoger er associeret med en 50% lavere risiko for forekomst af vaskulær kalcifikation hos voksne hæmodialysepatienter. Dog har man i en tværsnitsundersøgelse af børn i kronisk hæmodialyse samt i et *case control*-studie af unge dialysepatienter, fundet at den vaskulære kalcifikation er korreleret til dosis af ordineret aktivt D-vitamin [29]. Dette kunne betyde, at D-vitamin har et terapeutisk interval, hvor det virker gunstigt, hvormod det i for høje doser fremmer den vaskulære kalcifikation.

De vaskulære forandringer er forskellige hos ny-

resyge og nyrraske. Den traditionelle aterosklerose med plaquedannelse i karvæggens intima, som forekommer hos nyrraske, forekommer ligeledes hos ældre nyresyge. Men herudover fremtræder der specielt hos de yngre og midaldrende patienter med kronisk nyresygdom en udvikling af arteriosklerose i form af kalcifikation af karvæggens lamina media. Denne arteriosklerose er prognostisk markør for hjerte-kar-sygdom og død. Denne patologiske vaskulære kalcifikation har mange ligheder med den fysiologiske knoglemineralisering.

Karrenes glatmuskelceller transformeres til knogledannende osteoblastlignende celler. Gener, der er specifikke for osteoblasten, opreguleres, og glatmuskelcellens gener nedreguleres. Høj plasma-calcium og -fosfat kan tilsyneladende accelerere denne proces [30]. Dette taler – ligesom de kliniske studier – således for en stram kontrol af calcium- og fosfatniveauet. Men hvis behandling med D-vitamin øger calcium og fosfat, hvordan kan det da medføre overlevelseshæder i de epidemiologiske studier? Det er nærliggende at forestille sig, at D-vitamin har nogle pleiotrope effekter, som er uafhængig af mineralmetabolismen. Det diskuteres derfor i disse år, om de kliniske anbefalinger skal ændres i retning af en mindre stram regulering af calcium, fosfat og PTH.

##### Hjertesvigt

Hos hjertesvigtspatienter med normal nyrefunktion er der fundet nedsat 25 hydroxyvitamin D i forhold til raske kontroller. I et lille ikke-tilfældigt klinisk

studie blev 15 hæmodialysepatienter behandlet med calcitriol i 15 uger og sammenlignet med en ikkebehandlet kontrolgruppe. Den behandlede gruppe havde bedring af ekkokardiografiske parametre, hvilket tydede på regression af myokardiehypertrofi. Samme bedring blev vist i en ikkekontrolleret undersøgelse efter seks ugers alfacalcidolbehandling [31].

En virkningsmekanisme kunne være, at D-vitamin sænker PTH og herved har en gunstig effekt, idet højt plasma-PTH medfører øget blodtryk, kardiell myocythypertrofi og interstitiel fibrose i hjertet.

Dyrestudier tyder på, at D-vitamin nedregulerer renin-angiotensin-systemet, hvilket medfører lavere messenger-ribonokleinsyre-reninproduktion, angiotensin II-syntese og reninsyntese. Mus uden D-vitaminreceptor, VDR *knockout mice*, udvikler hypertension og kardiell hypertrofi [32].

Hos hæmodialysepatienter medførte calcitriolbehandling et fald i plasmaniveauet af de vasoaktive hormoner plasmareninaktivitet og angiotensin II i forhold til en ubehandlet kontrolgruppe [31].

Hjertets muskulatur besidder D-vitaminreceptor, og en D-vitaminafhængig, hurtig aktivering af en spændingsafhængig calciumkanal er påvist. D-vitamin hæmmer myokardieproliferation og hypertrofi in vitro samt venstreventrikulær hypertrofi og -dysfunktion i en rottemodel [33]. Det er uvist, om det sker via den spændingsafhængige calciumkanal.

### Proteinuri

Albuminuri er relateret til progression af nyresygdom og kardiovaskulære hændelser.

Ved post hoc-analyse af et placebokontrolleret interventionsstudie blev det bemærket, at behandling med en D-vitaminanalog reducerede mængden af proteinuri hos kronisk nyresyge [34]. Et mindre randomiseret pilotstudie og et ukontrolleret studie har ligeledes fundet antiproteinurisk effekt af D-vitaminanaloger uafhængigt af blodtryksændringer og ved ellers persisterende proteinuri trods renin-angiotensin-blokade hos kronisk nyresyge [35]. Hos normalbefolkningen er der ligeledes en omvendt association mellem niveauet af 25 hydroxyvitamin D og forekomsten af albuminuri [36]. Dyrestudier tyder på, at D-vitamin hæmmer progressionen af nyresygdom og proteinuri via en inhibition af renin-angiotensin-systemet [37].

### Inflammation

Inflammatoriske markører, inklusive C-reaktivt protein (CRP), er prognostiske markører for kardiovaskulære hændelser. Inflammatoriske processer spiller en væsentlig rolle for udviklingen af aterosklerose. *Malnutrition-inflammation complex syndrome* er hyp-

pigt forekommende hos dialysepatienter og en risikofaktor for morbiditet og mortalitet [38]. D-vitamin har tilsyneladende en antiinflammatorisk effekt. I en randomiseret klinisk undersøgelse hos patienter med hjertesvigt hæmmer D-vitamin stigning i den proinflammatoriske tumornekrosefaktor- $\alpha$  og medfører en stigning i det antiinflammatoriske cytokin IL-10 i forhold til placebo. I et mindre randomiseret placebokontrolleret studie blandt nyresyge patienter sænkede en måneds behandling med paricalcitol CRP signifikant [35].

### AKTIVT D-VITAMIN

#### OG NATIVT (ALMINDELIGT) D-VITAMIN

Mange af organismens celler udtrykker  $1\alpha$ -hydroxylaseaktivitet. 25 hydroxyvitamin D kan således hydroxyleres til 1,25 dihydroxyvitamin D ekstrarenalt, og herefter udføre parakrine og autokrine funktioner.

Dette giver anledning til overvejelser om, hvorvidt nyresyge skal behandles med almindeligt D-vitamin til substitution af 25 hydroxyvitamin D til trods for, at de allerede er i behandling med aktiveret D-vitamin. Interventionsstudier har vist en PTH-reducerende effekt af almindelig D-vitamin – formentlig pga. en lokal aktivering i parathyroideakirtlerne [39]. Det er uvist, om denne lokale aktivering også har betydning for andre funktioner i kroppen – herunder den kardiovaskulære risikoprofil. På nuværende tidspunkt anbefales supplerings med almindelig D-vitamin hos nyresyge (*Chronic Kidney Disease* (CKD) 3-4) fraset terminale uræmikere (CKD 5) til 25 hydroxyvitamin D niveau  $> 75$  nmol/l [40].

### KONKLUSION

Epidemiologiske studier peger på, at nyresyge patienter, der behandles med aktivt D-vitamin, har en nedsat mortalitet i forhold til ikke-D-vitaminbehandlede. Der er flere sandsynlige mekanismer, hvormed D-vitaminbehandling vil kunne påvirke den kardiovaskulære morbiditet – herunder nedsat vaskulær kalcifikation, hæmning af renin-angiotensin-systemet, nedsat progression af nyresygdom, nedsat parathyroidea-hormon og en antiinflammatorisk effekt. Der mangler randomiserede kliniske studier til vurdering af, hvorvidt D-vitaminbehandling medfører en overlevelseshæmsning og har indflydelse på udviklingen af hjerte-kar-sygdom hos nyresyge patienter.

**KORRESPONDANCE:** Ditte Hansen, Medicinsk Afdeling, Roskilde Sygehus, DK-4000 Roskilde.

E-mail: dhn@regionsjaelland.dk

**ANTAGET:** 4. maj 2009

**INTERESSEKONFLIKTER:** Ingen

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

## LITTERATUR

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Mosekilde L, Brot C, Hylstrup L et al. D-vitamin status i den danske befolkning bør forbedres. *Ugeskr Læger* 2005;167:895-7.
- Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999;277:F157-75.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-19.
- Dansk Nefrologisk Selskab. Landsregister Årsrapport 2007. 2007. [www.nephrology.dk/publikationer](http://www.nephrology.dk/publikationer) (10 juli 2009)
- Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004;66:1310-4.
- Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
- Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006;36 Suppl 2:51-62.
- Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl* 1999;73:S14-S19.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:1004-13.
- Melamed ML, Michos ED, Post W et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med* 2008;168:1629-37.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730-7.
- Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147:840-53.
- Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE et al. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008;168:397-403.
- Lee GH, Benner D, Regidor DL et al. Impact of kidney bone disease and its management on survival of patients on dialysis. *J Ren Nutr* 2007;17:38-44.
- Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006;70:351-7.
- Naves-Diaz M, varez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008;74:1070-8.
- Shoben AB, Rudser KD, de B, I et al. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1613-9.
- Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 $\alpha$ -hydroxy vitamin D<sub>3</sub> users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:179-84.
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
- Tentori F, Hunt WC, Stidley CA et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006;70:1858-65.
- Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
- Dobrez DG, Mathes A, Amdahl M et al. Paricalcitol-treated patients experience improved hospitalization outcomes compared with calcitriol-treated patients in real-world clinical settings. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1174-81.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349:446-56.
- Tentori F, Albert JM, Young EW et al. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:963-72.
- London GM, Guerin AP, Verbeke FH et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613-20.
- Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2996-3003.
- Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN et al. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2857-67.
- Park CW, Oh YS, Shin YS et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:73-81.
- Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E125-32.
- Bodyak N, Ayus JC, Achinger S et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in Dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:16810-5.
- Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823-8.
- Alborzi P, Patel NA, Peterson C et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension* 2008;52:249-55.
- de B, I, Ioannou GN, Kestenbaum B et al. 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.
- Zhang Z, Zhang Y, Ning G et al. Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:15896-901.
- Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003;63:793-808.
- Jean G, Terrat JC, Vanel T et al. Evidence for persistent vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylation in hemodialysis patients: evolution of serum 1,25-dihydroxycholecalciferol after 6 months of 25-hydroxycholecalciferol treatment. *Nephron Clin Pract* 2008;110:c58-65.
- Daugaard H, Heaf J, Joffe P et al. Forstyrrelser i knogle- og mineralomsætningen ved kronisk nyresygdom. Guidelines for diagnostik og behandling. København: Dansk Nefrologisk Selskab, 2005. [www.nephrology.dk/publikationer](http://www.nephrology.dk/publikationer) (10 juli 2009)