

総説

# ビタミンDとレニン・アンジオテンシン系

奥野 仙二\*

## はじめに

ビタミンDは、骨・ミネラルの代謝に重要な役割を演じていることはよく知られている。しかし、ビタミンD受容体は、骨・ミネラルの代謝に関与している腸管、腎臓、副甲状腺、骨以外にも、血管、皮膚、免疫細胞、膵臓、脳、神経など種々の臓器に存在している。これらのことを含め、ビタミンDには、骨・ミネラル代謝に対する古典的作用以外に、非古典的作用を有していることが明らかになってきている(表1)<sup>1)</sup>。ビタミンDの非古典的作用としては、免疫調節作用、抗菌防御作用、生体異物解毒作用、抗癌作用などがあげられる。本稿ではビタミンDの非古典的作用の一つと

して、レニン・アンジオテンシン系(RAS)とビタミンDの関連について述べる。

## ビタミンDの代謝

ビタミンDには側鎖構造の異なるビタミンD<sub>2</sub>~D<sub>7</sub>が存在するが、ヒトにおいて重要なビタミンDはビタミンD<sub>2</sub>(エルゴカルシフェロール)とビタミンD<sub>3</sub>(コレカルシフェロール)である。ビタミンD<sub>2</sub>は、キノコ、麦角、酵母などにより産生され、ビタミンD<sub>3</sub>は、魚類に多く含まれているほか、日光の紫外線照射により皮膚で産生される。ビタミンD<sub>2</sub>およびビタミンD<sub>3</sub>は、分子量、代謝様式や生物活性が似ていることから、通常はこの両者を総称してビタミンDということが多い。皮膚に存在

表1 ビタミンD受容体欠損マウスにおける種々の臓器での異常

腸		カルシウム吸収低下
骨		骨化抑制
腎臓		相対的な尿中カルシウム排泄増加
副甲状腺		副甲状腺機能亢進症
皮膚	上皮	分化障害 バリア機能低下
	毛嚢	完全脱毛
免疫系	先天免疫	マクロファージ機能低下
	獲得免疫	低用量ストレプトゾトシン惹起性糖尿病に耐性1型糖尿病に正常な感受性
肥満細胞		活性上昇
心血管系		高レニン性高血圧 心肥大 血栓形成増加
	筋肉	骨格筋の成熟障害
	脳	微妙な行動異常
生殖系		低受精率

(文献1より引用改変)

\*白鷺診療所内科

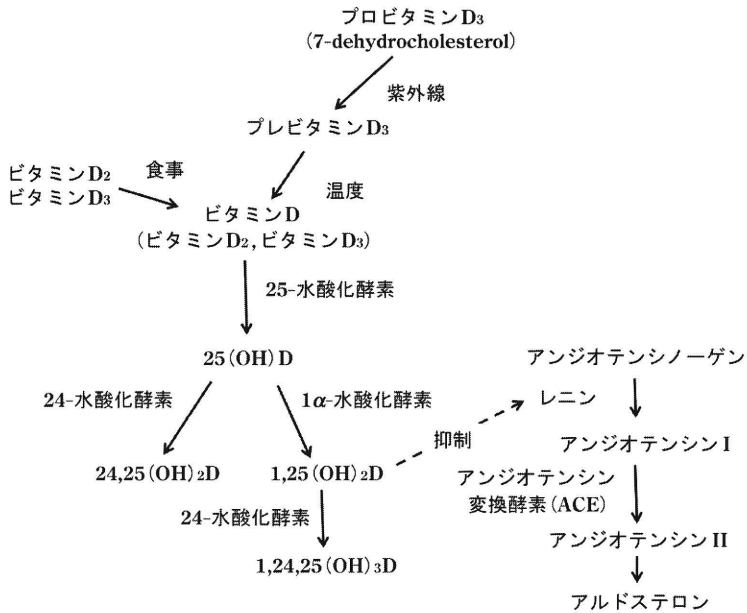


図1 ビタミン D の代謝と RAAS

するプロビタミン D<sub>3</sub> は、紫外線により、プレビタミン D<sub>3</sub> に変換され、ついでプレビタミン D<sub>3</sub> は温度依存性にビタミン D<sub>3</sub> となる(図1)。一方、食物に含まれるビタミン D<sub>2</sub> およびビタミン D<sub>3</sub> は、腸管から吸収され、体内に取り込まれる。これらのビタミン D は、肝臓で 25 水酸化酵素により、側鎖の 25 位が水酸化されることにより、25 hydroxy-vitamin D (25(OH)D) となる。肝臓で産生された 25(OH)D は、ビタミン D 結合蛋白 (DBP) と結合して血中に放出される。この 25(OH)D の血中濃度は、半減期が長いこともあり、体内のビタミン D 充足度を反映する指標とされている。

血中の 25(OH)D は、腎臓で濾過されたあと、近位尿管細胞内に取り込まれ、1α 水酸化酵素により 1,25 dihydroxy-vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) となる。1,25(OH)<sub>2</sub>D は、ビタミン D 受容体に対する親和性が最も強く、生物活性も高いため、一般的に活性型ビタミン D と呼ばれている。この 1,25(OH)<sub>2</sub>D は 24 水酸化酵素発現を誘導し、1,24,25(OH)<sub>3</sub>D へと代謝され排泄されていく。1α 水酸化酵素活性は、低カルシウム (Ca)、低リン、副甲状腺ホルモン (PTH) などにより促進され、1,25(OH)<sub>2</sub>D により抑制される。また、リン代謝調節因子である線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) は、klotho との二量体を形成し、FGF 受容体を介して、1α 水酸化酵素発現

を抑制し、24 水酸化酵素発現を促進している。

生体における 1,25(OH)<sub>2</sub>D 産生の中心は腎臓であるが、腎臓以外にも副甲状腺、骨芽細胞、マクロファージなどの細胞において 1α 水酸化酵素が発現していることが知られている。そして、局所で産生された 1,25(OH)<sub>2</sub>D が、ビタミン D の多面的作用に関連しているものと考えられている。

1,25(OH)<sub>2</sub>D が、細胞核に存在するビタミン D 受容体に結合すると、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。このヘテロ二量体はビタミン D 応答配列に結合し、遺伝子発現を調節することで、ビタミン D の作用が発揮される。1,25(OH)<sub>2</sub>D には、細胞核内のビタミン D 受容体と結合することによって作用を発揮する genomic action 以外に、ビタミン D の作用が迅速に出現する non-genomic action も存在することが知られている。

### ビタミン D とレニン系

ビタミン D には、RAS を抑制する作用が存在し、このことによって RAS が関与すると考えられている高血圧、慢性腎臓病 (CKD) や糖尿病のような疾患とビタミン D が関連することが示唆されている<sup>2)</sup>。ビタミン D 受容体欠損マウスや 1α 水酸化酵素活性欠損マウスでは、腎臓でのレニン発現の増加や

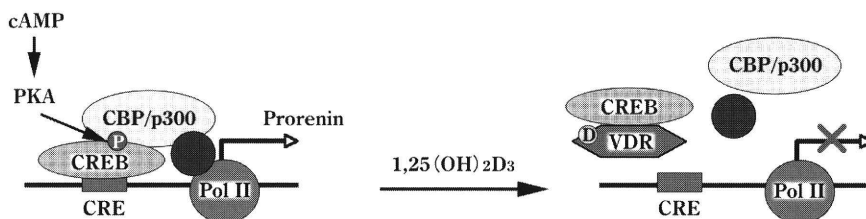


図2 1,25(OH)<sub>2</sub>Dによるレニン遺伝子転写抑制のモデル

CRE: cAMP response element, CREB: CRE binding protein, Pol II: RNA polymerase II

レニン遺伝子の発現の促進には、サイクリック AMP-プロテインキナーゼ A (cAMP-PKA) 経路が重要な役割を演じており、CREB がリン酸化されることにより活性化され、CBP/p300 の動員を誘導する。一方、ビタミン D 受容体 (VDR) と結合した 1,25(OH)<sub>2</sub>D が存在すると、CREB と相互作用し、その CRE への結合を抑制し、レニン遺伝子の転写を抑制すると考えられている (文献 5 より引用)。

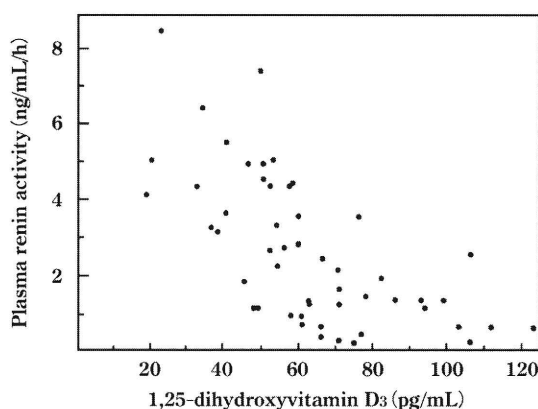


図3 血漿レニン活性と 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の関係

高血圧の患者において血漿レニン活性と 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度との間には有意な負の相関 ( $r = -0.65, p < 0.001$ ) が認められていた (文献 6 より引用)。

血中アンジオテンシン II 濃度の上昇、血圧の上昇が認められる<sup>3,4)</sup>。反対に、レニン産生細胞においてビタミン D 受容体を過剰発現させたマウスでは、腎臓のレニン発現や血漿レニン活性が低下したことが報告されている。レニン遺伝子の発現の促進には、サイクリック AMP-プロテインキナーゼ A (cAMP-PKA) 経路が重要な役割を演じており、cAMP response element binding protein (CREB) がリン酸化されることにより活性化され、CBP/p300 の動員を誘導する。ビタミン D 受容体と結合した 1,25(OH)<sub>2</sub>D は、CREB と相互作用し、その cAMP response element (CRE) への結合を抑制し、レニン遺伝子の転写を抑制すると考えられている (図 2)<sup>5)</sup>。

ビタミン D 濃度とレニンが負の相関をすることは、以前から報告されているが (図 3)<sup>6)</sup>、最近約 3,000 名のコホートにおいても、25(OH)D 濃度もしくは 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度が、血漿レニン濃度もし

くはアンジオテンシン II 濃度とそれぞれ負の関連を示したことが報告されている<sup>7)</sup>。また、二次性副甲状腺機能亢進症を伴う血液透析患者に、1,25(OH)<sub>2</sub>D を静脈内投与したところ、血漿のレニンとアンジオテンシン II 濃度が有意に低下したとの報告もある。

### ビタミン D と高血圧

ビタミン D と血圧の関連については多くの報告がある。降圧薬を服用していない約 12,600 人の 20 歳以上の一般住民において、年齢、性別、人種、身体活動度で補正後も、血清 25(OH)D 濃度と収縮期および拡張期血圧に負の関連を認めたことが報告されている<sup>8)</sup>。また、高齢男性において、血漿 25(OH)D 濃度が低い群では、高い群に比較して、多変量で補正後も高血圧症の頻度が 3 倍高かったことの報告もある。同様に約 2,000 名の女性にお

いて、高血圧群では、そうでない群に比較して、血清 25(OH)D 濃度が有意に低値であったことが示されている。一方、1,25(OH)<sub>2</sub>D と血圧の関連についても、血圧が正常な男性において、血清 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度と収縮期血圧が負の相関をしたことが報告されている。

また、24~44歳の女性における14年間の観察において、ビタミンD不足群では、収縮期高血圧になるリスクが3.0倍高いことが報告されている<sup>9)</sup>。前向きランダム化研究において、ビタミンD欠乏の70歳以上の非高血圧の女性を対象に8週間ビタミンDとCa製剤を投与したところ、Ca製剤単独群に比較して、収縮期血圧が有意に低下し、収縮期血圧が5mmHg以上低下した頻度は、Ca製剤単独群では47%であったが、ビタミンDとCa製剤を投与した群では81%であったとの報告がある<sup>10)</sup>。また、ビタミンDの投与が血圧を低下させるかを検討した試験のメタ解析では、プラセボ群に比較して、ビタミンD治療群において、わずかではあるが有意な拡張期血圧の低下が示されている<sup>11)</sup>。

### ビタミンDと心血管

ビタミンD受容体欠損マウスや1 $\alpha$ 水酸化酵素活性欠損マウスでは、心肥大が認められ、これはRAS阻害薬の投与によって改善することが示されている<sup>3,4)</sup>。つまり、ビタミンD作用の欠乏は、腎臓でのレニン発現を増強することによりRASを活性化し、心肥大を促進する可能性がある。また、これらのマウスでは、心臓局所でのRAS活性も促進しており、このことが全身性のRASの活性化に加えてビタミンD作用不足が心肥大に関連する機序の1つと考えられている<sup>3,4,12)</sup>。

したがって、ビタミンDにはRASを抑制することによって、心血管に対する保護作用を有している可能性がある。Dahl食塩感受性ラットモデルに活性型ビタミンDアナログを投与すると、血中レニンの低下に加え、心肥大が抑制されている<sup>13)</sup>。また、アポE欠損マウスに、1,25(OH)<sub>2</sub>Dを投与すると、動脈硬化の抑制が認められるが、これには腎臓でのレニン発現抑制のみではなく、動脈でのレニン発現を低下させ、このことが動脈硬化の進展抑制に作用に関与している可能性があることも報告されている<sup>14)</sup>。さらに、血液透析患者におい

て、1,25(OH)<sub>2</sub>Dや活性型ビタミンDアナログを投与することによって、心肥大が改善したとの報告もある<sup>13,15)</sup>。

### ビタミンDと腎臓

CKDの危険因子の一つとして、RASの活性化があるが、ビタミンDにはRASを抑制する作用があるため、腎障害の進行に対して抑制的に作用する可能性がある。食餌性肥満マウスに、活性型ビタミンDアナログを投与することにより、RASの活性化抑制に加え、蛋白尿、足細胞傷害、メサンギウム領域の拡大、細胞外マトリックス蛋白の集積や炎症が抑制されたことが報告されている<sup>16)</sup>。ストレプトゾトシンによる糖尿病マウスでは、アルブミン尿や糸球体硬化がみられるが、このマウスにアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)もしくは活性型ビタミンDアナログを投与すると、腎臓の障害が改善するが、これらを併用することにより、さらに腎臓の障害が抑制されることが報告されている<sup>17)</sup>。また同様に糖尿病モデル動物であるKK-A<sup>y</sup>/Taマウスにおいても、ARB単独群に比較して、ARBと1,25(OH)<sub>2</sub>Dの併用群では、尿中のアルブミン排泄量が有意に低値であったことが報告されている<sup>18)</sup>。腎臓におけるレニン発現は、ARB単独群ではコントロール群に比較して、有意に増加していたが、1,25(OH)<sub>2</sub>D単独群およびARBと1,25(OH)<sub>2</sub>Dの併用群では、レニン発現の低下が認められていた。これらの結果から、糖尿病腎症などのCKDに対しARBやアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)の投与に加えて、活性型ビタミンDを投与することによって、さらに腎臓保護作用が増強されることが期待される。なお、これらの研究においては、活性型ビタミンD製剤の投与によりtransforming growth factor(TGF)- $\beta$ やp-ERK1/2の抑制等がみられており、活性型ビタミンD製剤による腎保護作用には、RAS活性抑制以外の機序も存在すると考えられている<sup>2,18)</sup>。

25(OH)D濃度が低いとCKDの有病率が高いとの報告や、約15,000名の成人において、血清25(OH)D濃度が低下するとアルブミン尿の頻度が増加するとの報告がある<sup>19)</sup>。また、ステージ2~5のCKD患者において、血中25(OH)D濃度が低いことと、透析導入もしくは死亡のリスクが高くなる

ことが報告されている<sup>20)</sup>。同様に、約1,700名の高齢者における4年間の観察において、血中25(OH)D濃度が低いとeGFRの減少が早い群に入るリスクが高いことが報告されている<sup>21)</sup>。さらに、RAS抑制薬を投与されている2型糖尿病患者において、1,25(OH)<sub>2</sub>Dや活性型ビタミンDアナログの投与により、アルブミン尿の低下が認められたとの報告もある<sup>22,23)</sup>。

### ビタミンDと糖尿病

糖尿病モデル動物では、膵島細胞のRAS活性は増強しており、RAS抑制薬を投与によりβ細胞機能の改善、膵島の線維化やアポトーシスの抑制がみられる。また、ヒトにおいても、RAS抑制薬が、血糖コントロールを改善することや糖尿病の発症を抑制することが知られている。一方、高グルコース濃度で培養したマウスの膵島細胞では、RASの発現や産生が亢進しているが、1,25(OH)<sub>2</sub>DによりこのRAS亢進が抑制され、これに伴いグルコース刺激によるインスリン分泌が改善する<sup>24)</sup>。また、ビタミンD受容体欠損マウスでは、膵島のRAS発現と蛋白産生が増加していたことも報告されている<sup>24)</sup>。これらのことは、ビタミンDはRASの活性化を抑制することにより、インスリン分泌を改善する可能性があることを示唆している。

35歳以上の成人あるいは糖尿病を指摘されたことのない成人において、血清25(OH)D濃度とHbA1cが負の相関をしたとの報告がある<sup>25)</sup>。また、血清25(OH)Dもしくは1,25(OH)<sub>2</sub>Dが低い群では、糖尿病の有病率が高いとの報告もある<sup>26)</sup>。さらに、糖尿病のない約5,000名の5年間の観察において糖尿病を発症した群では、血清25(OH)D濃度が低値であったことが報告されている<sup>27)</sup>。2型糖尿病患者をランダムに、コントロール群、ビタミンD投与群、ビタミンD投与かつCa増量群の3群に分けて12週間観察したところ、ビタミンD投与群およびビタミンD投与かつCa増量群では、空腹時血糖、HbA1c、HOMA-IR、腹囲、BMIが、コントロール群に比較して有意に減少したことが報告されている<sup>28)</sup>。

インスリン抵抗性に関しても、RASと関連しており、インスリン抵抗性は全身および局所のRASを亢進させ、反対にRASの亢進がインスリン抵抗

性を惹起、増悪することも知られている。インスリン抵抗性が存在しさらに血清25(OH)Dが低い女性を対象に、ランダムにビタミンDもしくはプラセボを6ヵ月間投与したところ、プラセボ群に比較してビタミンD投与群では、インスリン抵抗性が有意に改善し、空腹時の血中インスリンは低下したとの報告もある<sup>29)</sup>。

### RASのビタミンD代謝への影響

最近の研究では、アンジオテンシンIIは、腎臓でのKlothoの発現を低下させることが示されており、これはFGF-23シグナルや1α水酸化酵素も修飾することにつながると考えられている<sup>30)</sup>。ラットにアンジオテンシンIIを投与すると、アンジオテンシンIIのタイプ1(AT1)受容体依存性にklothoの発現が抑制されたことが報告されている<sup>31)</sup>。Klotho遺伝子の注入により肝臓でのklothoを強制発現させたラットでは、アンジオテンシンII投与による蛋白尿や腎機能障害の改善が認められており、アンジオテンシンIIによる腎障害の一部には、klothoの減少が関与していることが示唆されている。培養腎尿管上皮細胞において、アンジオテンシンIIにより、klothoの発現は抑制されるが、ARBの投与によりklotho発現が改善することが報告されている<sup>32)</sup>。また、マウスのシクロスポリンによる腎障害においてもRASが活性化され、klotho発現が抑制されるが、このモデルにおいてもARB投与により、klotho発現が改善したことが報告されている<sup>33)</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>D投与により、腎臓でのklothoの発現が促進されることが報告されており<sup>34)</sup>、1,25(OH)<sub>2</sub>DがRASを抑制することにより、klothoの発現を促進している可能性もある。

### 終わりに

RASは、高血圧、CKDや糖尿病の発症に関与していることはよく知られている。これまで述べてきたように、ビタミンDも、これらの疾患との関連が指摘されており、その機序の一つとして、ビタミンDによるRASの抑制が考えられている。したがって活性型ビタミンD製剤は、これら疾患の予防や治療にも有用である可能性があるが、これらに関しては今後さらなる検討が必要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Bouillon R, Carmeliet G, verlinden L, et al: Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-76.
- 2) Vaidya A, Williams JS: The relationship between vitamin D and the rennin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism* 2012; 61: 450-8.
- 3) Li YC, Kong J, Wei M, et al: 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-38.
- 4) Zhou C, Lu F, Cao K, et al: Calcium-independent and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent regulation of the rennin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008; 74: 170-9.
- 5) Yuan W, Pan W, Kong J, et al: 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007; 282: 29821-30.
- 6) Resnick LM, Müller FB, Laragh JH: Calcium-regulating hormone in essential hypertension. Relation to plasma rennin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105: 649-54.
- 7) Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al: Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and rennin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1354-60.
- 8) Scragg R, Sowers M, Bell C: Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens* 2007; 20: 713-9.
- 9) Griffin FC, Gadegbeku CA, Sowers MR: Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women. *Am J Hypertens* 2011; 24: 316-21.
- 10) Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al: Effects of a short-term vitamin D<sub>3</sub> and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1633-7.
- 11) Witham MD, Nadir MA, Struthers AD: Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009; 27: 1948-54.
- 12) Xiang W, Kong J, Chen S, et al: Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac rennin-angiotensin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E125-32.
- 13) 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 U S A* 2007; 104: 16810-5.
- 14) Ish-Shalom M, Sack J, Vechoropoulos M, et al: Low-dose calcitriol decreases aortic renin, blood pressure, and atherosclerosis in Apoe-null mice. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 422-34.
- 15) 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.
- 16) Wang XX, Jiang T, Shen Y, et al: Vitamin D receptor agonist doxercalciferol modulates dietary fat-induced renal disease and renal lipid metabolism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F801-10.
- 17) Zhang Z, Zhang Y, Ning G, et al: Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory rennin increase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 15896-901.
- 18) Ohara I, Tanimoto M, Gohda T, et al: Effect of combination therapy with angiotensin receptor blocker and 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in type 2 diabetic nephropathy in KK-A(y)/Ta mice. *Nephron Exp Nephrol* 2011; 117: e124-32.
- 19) de Boer IH, 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.
- 20) Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al: Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2009; 75: 88-95.
- 21) de Boer IH, Katz R, Chonchol M, et al: Serum 25-hydroxyvitamin D and change in estimated glomerular filtration rate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2141-9.
- 22) de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, 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.
- 23) Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M, et al: Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF- $\beta$ <sub>1</sub> in patients with type 2 diabetic nephropathy on established rennin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney Int* 2011; 80: 851-60.
- 24) Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, et al: A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local rennin-angiotensin system in mouse pancreatic islets. *Diabetologia* 2011; 54: 2077-81.
- 25) Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS, et al: Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2010; 33: 1236-8.
- 26) Brock KE, Huang WY, Fraser DR, et al: Diabetes prevalence is associated with serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in US middle-age Caucasian men and women: a cross-sectional analysis within

- the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. *Br J Nutr* 2011; 106: 339-44.
- 27) Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, et al: Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and lifestyle study). *Diabetes Care* 2011; 34: 1133-8.
  - 28) Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, et al: Daily consumption of vitamin D- or vitamin D+ calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 764-71.
  - 29) von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J: Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010; 103: 549-55.
  - 30) de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, et al: Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1603-9.
  - 31) Mitani H, Ishizaka N, Aizawa T, et al: In vivo klotho gene transfer ameliorates angiotensin II-induced renal damage. *Hypertension* 2002; 39: 838-43.
  - 32) Zhou Q, Lin S, Tang R, et al: Role of fosinopril and valsartan on klotho gene expression induced by angiotensin II in rat renal tubular epithelial cells. *Kidney Blood Press Res* 2010; 33: 186-92.
  - 33) Yoon HE, Ghee JY, Piao S, et al: Angiotensin II blockade upregulates the expression of Klotho, the anti-ageing gene, in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 800-13.
  - 34) Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, et al: Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulator circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 2393-403.