

Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doença renal crônica

Vitamin D deficiency and insufficiency in patients with chronic kidney disease

Autores

Herculano Ferreira Diniz¹
Mariana Fadil Romão¹
Rosilene Motta Elias¹
João Egídio Romão Júnior¹

¹Serviço de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

Data de submissão: 30/09/2011
Data de aprovação: 16/11/2011

Correspondência para:

João Egídio Romão Junior
Rua Maestro Cardim 560,
conjunto 172,
São Paulo – SP – Brasil
CEP 01323-000
E-mail: joaoegidio@hcnet.usp.br

O referido estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

RESUMO

Introdução: Hipovitaminose D é bem documentada em pacientes portadores de doença renal crônica (DRC). Espera-se níveis inferiores em habitantes de regiões não tropicais em relação aos habitantes de regiões tropicais, pela inferição de uma maior exposição solar e maior produção de vitamina D. **Objetivo:** Analisar os níveis séricos de vitamina D, como 25-hidroxivitamina D – 25(OH)D, de 125 pacientes brasileiros portadores de DRC em fase pré-dialítica. **Métodos:** Foram estudados 125 pacientes ($57,4 \pm 16,2$ anos, 78 brancos e 55,2% homens), com creatinina de $2,67 \pm 1,73$ mg/dL e o clearance estimado $43,7 \pm 34,5$ mL/min. O índice de massa corporal era de $27,4 \pm 4,7$ kg/m² e a circunferência abdominal de $95,0 \pm 14,0$ cm. O cálcio era de $9,3 \pm 0,6$ mg/dL, o paratormônio intacto (PTHi) $212,6 \pm 221,2$ pg/mL e a albumina sérica $4,2 \pm 0,6$ g/dL. A média de 25(OH)D era de $23,9 \pm 10,7$ ng/mL. **Resultados:** Dos 125 pacientes, 92 (72,6%) apresentavam níveis de 25(OH)D < 30 ng/mL, sendo que 65 (52%) apresentavam insuficiência (15–29 ng/mL); 27 (21,5%) apresentavam deficiência (5–14 ng/mL) e apenas um paciente apresentava deficiência severa < 5 ng/mL. Não foram observadas diferenças entre os níveis de 25(OH)D nos pacientes estratificados quanto ao estágio de DRC. Os níveis de 25(OH)D foram maiores nos homens ($38,1 \pm 20,6$ versus $22,4 \pm 9,7$ ng/mL; $p < 0,0001$), havendo também uma correlação inversa entre os níveis de 25(OH)D e de PTHi, proteinúria e circunferência abdominal, e uma correlação positiva entre 25(OH)D e cálcio total e albumina sérica. Na análise multivariada, encontrou-se apenas correlação inversa entre 25(OH)D e circunferência abdominal e PTHi. **Conclusão:** A

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D deficiency is common among patients with chronic kidney disease (CKD). A higher level of serum vitamin D is expected in residents of the tropics in relation to inhabitants of non-tropical regions, due to greater sun exposure and increased production of vitamin D. **Objective:** To analyze serum levels of vitamin D, such as 25-hydroxyvitamin D – 25(OH)D, in Brazilian patients at the predialytic stage with CKD. **Methods:** We studied 125 patients (aged 57.4 ± 16.2 years, 78 were white and 55.2%, male), with creatinine 2.67 ± 1.73 mg/dL and creatinine clearance 43.7 ± 34.5 mL/min. Body mass index was 27.4 ± 4.7 kg/m², and waist circumference was 95.0 ± 14.0 cm. Calcium was 9.3 ± 0.6 mg/dL, intact parathormone (iPTH) 212.6 ± 221.2 pg/mL and serum albumin 4.2 ± 0.6 g/dL. The mean 25(OH)D was 23.9 ± 10.7 ng/mL. **Results:** Out of the 125 patients, we found that 92 (72.6%) had suboptimal levels of 25(OH)D < 30 ng/mL, and 65 (52%) had vitamin D insufficiency (15–29 ng/mL); 27 (21.5%) had deficiency (5–14 ng/mL) and only one patient had severe vitamin D deficiency < 5 ng/mL. No differences were observed among the levels of 25 (H)D in stratified patients as to the CKD stage. Levels of 25(OH)D were higher among males (38.1 ± 20.6 versus 22.4 ± 9.7 ng/mL; $p < 0.0001$), and there was an inverse correlation between levels 25(OH)D and iPTH, proteinuria and abdominal circumference, and a positive correlation between 25(OH)D and calcium and serum albumin. Multivariate analysis only showed inverse correlation between serum 25(OH)D and iPTH and abdominal circumference. **Conclusion:**

despeito de a população do Brasil estar em um clima tropical, a maioria dos pacientes analisados apresentou níveis séricos subótimos de vitamina D, podendo este achado estar relacionado ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo.

Palavras-chave: Vitamina D. Deficiência de vitamina D. Insuficiência renal crônica. Avaliação nutricional.

Even though the Brazilian population live in a tropical region, most patients had suboptimal levels of serum vitamin D, and this pattern may play a role in the development of hyperparathyroidism.

Keywords: Vitamin D. Vitamin D deficiency. Renal insufficiency, chronic. Nutrition assessment.

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é identificada como um fator de risco para a deficiência de vitamina D, e diversos trabalhos mostraram que a frequência de hipovitaminose D é elevada nesses pacientes.¹⁻⁷ Embora pouca atenção tenha sido dada a essa associação, até recentemente,^{8,9} deficiência de vitamina D não está associada apenas a um aumentado risco de doença osteometabólica, mas a outros problemas clínicos relevantes, incluindo vários tipos de neoplasias,³⁻⁵ além de risco maior para doenças cardiovasculares.¹⁰ Ao mesmo tempo, níveis baixos de vitamina D têm sido associados a uma taxa de mortalidade elevada na população geral e em pacientes mantidos em programa de hemodiálise (HD).¹¹

A concentração sérica de 25-hidroxivitamina D – 25(OH)D é a forma principal circulante de vitamina D e é usada para determinar o padrão corporal de vitamina D. Ela é pouco estudada em regiões onde a radiação solar é considerada suficiente e pouco se conhece sobre a magnitude da deficiência de vitamina D no Brasil, quer na população em geral, quer em portadores de DRC.^{12,13} Mesmo sendo o Brasil um país considerado adequado em relação à exposição solar, foi descrito um elevado percentual de hipovitaminose D em pessoas da cidade de São Paulo.¹³

O objetivo do presente trabalho foi estudar a frequência de hipovitaminose D em pacientes portadores de DRC em tratamento conservador não dialítico, acompanhados em um centro universitário de referência.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram analisados os níveis séricos de 25(OH)D em 125 pacientes portadores de DRC em fase pré-dialítica, maiores de 18 anos de idade, clinicamente estáveis e acompanhados no Ambulatório de Uremia, no período de 2008–2009. Realizou-se análise transversal dos níveis séricos de 25(OH)D e correlação com seus dados antropométricos (altura, peso, circunferência abdominal e quadril) e laboratoriais [creatinina, fosfatase alcalina, gama-glutamamiltransferase (gama-GT),

cálcio total e iônico, fósforo, albumina, paratormônio intacto (PTHi) e proteinúria]. DRC foi definida como uma depuração de creatinina estimada (DCr) < 90 mL/min e a presença de sinais de lesão renal.^{14,15} Os pacientes foram estratificados em quatro estágios de DRC, segundo definição das Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia:¹⁵ estágio 2 – DRC leve ou funcional (DCr entre 60–89 mL/min); estágio 3 – DRC moderada ou laboratorial (DCr entre 30–59 mL/min); estágio 4 – DRC grave ou clínica (DCr entre 15–29 mL/min); e estágio 5 – DRC pré-dialítica (DCr < 15 mL/min).

Nenhum paciente recebia suplementação de compostos de vitamina D, sendo a única indicação para dosagem de 25(OH)D sérico o diagnóstico confirmado de DRC e o paciente estar incluído em protocolo de pesquisa previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Amostras de sangue para exames laboratoriais foram colhidas após jejum de oito horas, e incluíram a dosagem sanguínea de creatinina, ureia, cálcio – valor de referência (VR) (= 8,5 a 10,5 mg/dL), fósforo (VR = 2,3 a 4,6 mg/dL), fosfatase alcalina (VR = 40 a 104 U/L), bicarbonato, albumina e PTHi (VR = 11 a 62 pg/mL). As dosagens bioquímicas foram realizadas pelo método automatizado (*Autoanalyzer*, EUA). O PTHi sérico foi dosado pelo método imunorradiométrico (IRMA). A creatinina sérica foi dosada por método automatizado, usando a reação de Jaffé, e a avaliação da função renal foi feita através da depuração da creatinina (DCr; em mL/min) estimada pela equação de Cockcroft-Gault:¹⁶ {DCr = [(140-idade) x peso]/(72 x Cr)}, multiplicado por 0,85 para mulheres, em que a idade é medida em anos, o peso em quilogramas e a creatinina sérica (Cr) em mg/dL. O cálcio total sérico dosado foi corrigido pela concentração de albumina sérica por meio da equação:¹⁷ $Cac = Ca + [0,8 \times (4,5 - Alb)]$. Todas as dosagens foram realizadas no Laboratório Central do Hospital. Dosagens das concentrações séricas de 25(OH)D foram realizadas pelo método Diasorin Liaisontm (USA), baseadas no reconhecimento por quimiluminescência das proteínas de ligação da vitamina D. Deficiência e insuficiência de vitamina D foram definidas de acordo com o proposto

pelas diretrizes do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).¹⁸ Assim, os níveis séricos de vitamina D foram considerados adequados quando a concentração de 25(OH)D estava acima de 30 ng/mL; níveis entre 16–30 ng/mL foram considerados como insuficientes e valores iguais ou inferiores a 15 ng/mL definiram o diagnóstico de deficiência de vitamina D.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Características dos pacientes foram sumarizadas usando a frequência para as variáveis categóricas e medida de tendência central para variáveis contínuas (média \pm desvio padrão). As variáveis contínuas foram testadas quanto à sua distribuição normal por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov e as diferenças analisadas pelo teste de Mann-Whitney. Para as análises de estágios da DRC foi utilizada a técnica de *one-way* (ANOVA). Análise de correlação linear foi usada para determinar relações entre as variáveis contínuas (coeficiente de Pearson ou Spearman, quando indicados). Análise univariada foi utilizada para correlacionar os níveis séricos de 25(OH)D e os parâmetros clínicos e bioquímicos estudados e a análise de regressão linear múltipla (*stepwise*) na verificação dos preditores independentes da concentração de 25(OH)D, sendo incluídas no modelo, as variáveis que apresentaram correlações significativas na análise univariada. Foram consideradas significativas, diferenças com valor $p < 0,05$. As análises foram realizadas pelo programa SPSS for Windows (Inc., Chicago, III, USA).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DOS PACIENTES

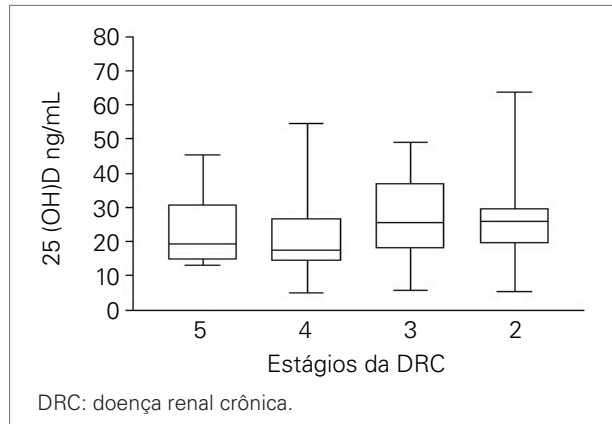
As características dos pacientes estudados estão resumidas na Tabela 1. Foram estudados 125 pacientes, 69 (55,2%) do sexo masculino, idade média de $57,4 \pm 16,2$ anos (variando de 18-85 anos). Setenta e oito eram de cor branca. A doença renal primária preponderante era a nefroangioesclerose hipertensiva (em 45 pacientes) e a nefropatia diabética (em 32 pacientes). Nenhum paciente tinha quadro clínico evidente de hepatopatia severa, insuficiência cardíaca congestiva ou neoplasia maligna. O peso médio dos pacientes era de $72,1 \pm 15,8$ kg, o índice de massa corporal (IMC) de $27,4 \pm 4,7$ kg/m² (variação: 17,4–42,4 kg/m²), e a média da cintura era de $95,0 \pm 14,1$ cm. As variáveis bioquímicas analisadas estão também resumidas na Tabela 1. A creatinina sérica era de $2,66 \pm 1,74$ mg/dL e o clearance estimado de creatinina de $43,7 \pm 34,5$ mL/min (variação: 8,7-89,3 mL/min).

Tabela 1 DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DOS 125 PACIENTES ESTUDADOS

Pacientes	125
Idade (anos)	57,4 \pm 16,3
Gênero masculino	69 (55%)
Peso (kg)	72,1 \pm 15,8
IMC (kg/m ²)	27,4 \pm 4,7
Cintura (cm)	95 \pm 14
Quadril (cm)	103 \pm 11
Índice cintura/quadril	0,92 \pm 0,09
Homens	0,97 \pm 0,06
Mulheres	0,87 \pm 0,09
Depuração de creatinina (mL/min)	43,7 \pm 34,5
Creatinina (mg/dL)	2,66 \pm 1,74
Cálcio (mg/dL)	9,3 \pm 0,6
Cálcio iônico (mg/dL)	5,1 \pm 0,4
Fósforo (mg/dL)	3,9 \pm 0,8
PTHi	212,6 \pm 221,2
Fosfatase alcalina (UI)	94,1 \pm 34,6
Gama-glutamilttransferase	52,0 \pm 66,2
Albumina	4,2 \pm 0,6
Proteinúria 24h	1,12 \pm 2,27

IMC: índice de massa corporal; PTHi: paratormônio intacto.

Figura 1. Valores de 25(OH)D em relação à função renal, estratificados de acordo com o estágio de doença renal crônica (ANOVA: $p = 0,1258$).



DRC: doença renal crônica.

PADRÃO DE VITAMINA D NOS PACIENTES

Dos 125 pacientes analisados, 92 (73,6%) apresentaram níveis baixos de 25(OH) séricos, ou seja, tinham concentrações séricas ≤ 30 ng/mL; destes, 65 (52,0%) foram considerados como insuficientes em vitamina D e os demais 27 (21,6%) apresentavam níveis inferiores a 15 ng/mL, sendo considerados deficientes. Apenas um paciente apresentava níveis inferiores a 5 ng/mL, considerado como insuficiência severa. Não foram observadas diferenças entre os níveis de 25(OH)D nos pacientes estratificados quanto ao estágio de DRC ($p = 0,1258$) – Figura 1. Na análise

univariada, não foi observada correlação entre os níveis séricos de 25(OH)D e o clearance estimado de creatinina dos pacientes ($r = 0,03346$; $p = 0,7122$) – Figura 2. Da mesma forma, não tiveram correlação com a idade dos pacientes, altura, peso, cálcio iônico, fósforo, creatinina, fosfatase alcalina, e gama-GT. Os níveis séricos de 25(OH)D foram maiores nos pacientes do sexo masculino ($38,1 \pm 20,6$ ng/mL *versus* $22,4 \pm 9,7$ ng/mL; $t = 5,377$, $p < 0,0001$).

As concentrações séricas de PTHi variaram de 23-1.076 pg/mL e foi observada uma correlação negativa significativa entre 25(OH)D e PTHi séricos ($r = -0,317$, $p = 0,013$) – Figura 3, circunferência da cintura dos pacientes ($r = -0,189$, $p = 0,045$) e proteinúria de 24 horas ($r = -0,315$, $p = 0,0063$). Os níveis de 25(OH)D também tiveram correlação significativa com as concentrações de cálcio total sérico ($r = 0,2110$, $p = 0,04$) e albumina sérica ($r = 0,2601$, $p = 0,03$). Na análise multivariada, os preditores independentes dos níveis de 25(OH)D

D foram a circunferência da cintura [coeficiente = $-0,1515$, standard error (SE) = $0,07566$, $r = -2,002$, $p = 0,0332$] e as concentrações de PTHi (coeficiente = $-0,01168$, SE = $0,004551$, $r = -2,567$, $p = 0,0063$).

DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou uma alta frequência de deficiência/insuficiência de vitamina D em pacientes com DRC pré-dialítica, sendo esta condição vista em 72,6% dos pacientes estudados. Além disto, valores baixos de 25(OH)D estiveram associados a valores elevados de PTHi e de circunferência abdominal dos pacientes. Esses dados sugerem um papel importante de níveis subótimos de vitamina D na fisiopatogenia do hiperparatireoidismo em portadores de DRC.

A presença de hipovitaminose D na população geral e em portadores de DRC tem sido descrita. Estima-se que cerca de um bilhão de pessoas em todo o mundo apresentem hipovitaminose D¹¹, e o grande estudo norte-americano, NHANES, de 2007, mostrou deficiência significativa de 25(OH)D3 em portadores de DRC estágio 4.¹⁹ Ainda em pessoas não portadoras de DRC, no Brasil, os dados sobre os níveis sanguíneos de vitamina D são escassos, descritos quase que somente em pequenos grupos de indivíduos considerados de risco, como crianças, adolescentes e idosos. Em nosso país, sempre se considerou que esse problema clínico fosse de pequena monta, pois grande parte de seu território está localizado em região tropical, onde a incidência de luz solar é considerada abundante. Entretanto, essa premissa vem sendo refutada por trabalhos que atestam uma alta frequência de hipovitaminose D na população brasileira^{13,20-22}. Um estudo que incluiu 250 idosos residentes em São Paulo observou uma elevada e inesperada prevalência de deficiência (15,4%) e de insuficiência (41,9%) de vitamina D.²¹ Também com dados brasileiros, uma pesquisa com 136 adolescentes saudáveis do interior de São Paulo mostrou uma alta prevalência (60%) de insuficiência de vitamina D.²² Em trabalho envolvendo 603 voluntários normais, também da cidade de São Paulo, foi encontrado um valor médio de 25(OH)D de 21,4 ng/mL, com 77,4% dos estudados apresentando hipovitaminose D.¹³ Hipovitaminose D foi mais frequente em negros e em mais idosos, esteve associada aos níveis sanguíneos mais elevados de PTH e ocorria mais frequentemente nos meses de inverno.

Em relação a pacientes portadores de DRC não dialítica, os dados do presente estudo, mostrando uma elevada prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D, estão de acordo com o que diz

Figura 2. Valores de 25(OH)D em relação à função renal: (A) níveis normais; (B) níveis insuficientes e (C) níveis de deficiência de vitamina D ($r = 0,048$; $p = 0,6017$).

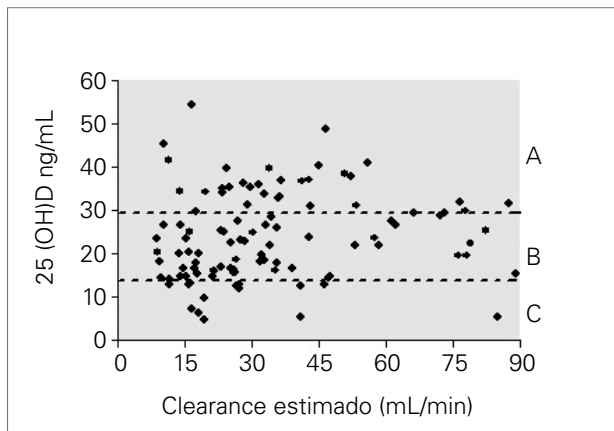
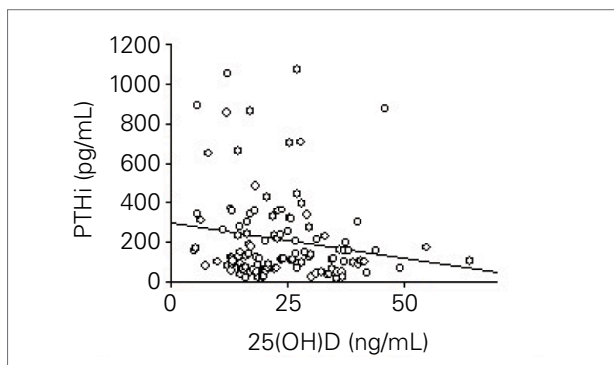


Figura 3. Correlação entre os níveis séricos de 25(OH)D e as concentrações séricas de PTHi dos pacientes estudados ($r = -0,3179$; $p = 0,0130$).



a literatura.^{1,2} Observações têm demonstrado que a DRC está associada à alta incidência de hipovitaminose D.^{2,3} Um estudo de 2004, com um número limitado de pacientes com DRC, também mostrou que insuficiência e deficiência de vitamina D eram altamente prevalentes em pacientes com DRC, ocorrendo em 86% dos doentes, e que o significado funcional desse achado ainda não era bem determinado.¹ Em outra análise, com 76 pacientes japoneses com DRC, níveis séricos de 25(OH)D foram associados com hipalbuminemia, presença de diabetes *mellitus* e fósforo sérico, mas não foi encontrada correlação entre níveis séricos de 25(OH)D e o clearance de creatinina dos pacientes.² Nesses estudos, a insuficiência e a deficiência de 25(OH)D também estiveram associadas à presença elevada de hiperparatireoidismo no curso da DRC, o que induz a sugestão de se avaliar os níveis dessa vitamina em pacientes com DRC e hiperparatireoidismo e, caso o valor da 25(OH)D esteja abaixo de 30 ng/mL, então que se faça a sua reposição.

As razões para a elevada frequência de hipovitaminose D em portadores de DRC não é muito clara, embora esteja descrito que a presença de disfunção renal seja fator de risco para hipovitaminose D.^{24,25} Da mesma forma, sabe-se há muito que a presença de proteinúria nefrótica está associada à deficiência de vitamina D, possivelmente devido a perdas urinárias da vitamina D ligada a sua proteína carreadora plasmática.²⁶ Nos pacientes aqui analisados, todos aqueles portadores de síndrome nefrótica apresentavam níveis séricos de 25(OH)D \leq 30 ng/mL. Entretanto, esse fator não deve ser o único, pois foram vistos muitos pacientes sem proteinúria nefrótica apresentando deficiência de vitamina D, algo também já descrito.²⁴ Deve-se, contudo, observar que a elevada frequência de hipovitaminose D observada em nossa casuística de portadores de DRC (73,6%) não difere daquela recentemente mostrada em pessoas saudáveis da cidade de São Paulo, em que 77,4% das pessoas apresentavam níveis séricos de 25(OH)D $<$ 30 ng/mL.¹³

As consequências de hipovitaminose D em portadores de DRC também ainda não estão bem estabelecidas. Esse item assume importância particular com a observação de que a administração de vitamina D ativa em pacientes com DRC dialítica esteve associada à melhoria na sobrevida, comparado com pacientes que não fizeram uso de qualquer análogo de vitamina D.^{27,28} Uma análise com 444 pacientes acompanhados por cerca de 9,4 anos, com 51,1% de óbitos, mostrou que níveis reduzidos de 25(OH)D estiveram associados à mortalidade por todas as causas e por causas cardiovasculares.²⁹

A terapêutica com ergocalciferol ou colecalciferol em portadores de DRC com deficiência de 25(OH)D foi pouco descrita na literatura, mostrando que está associada à elevação dos níveis séricos dessa vitamina na maioria dos doentes e à redução dos níveis do PTH naqueles que respondem ao tratamento.^{26-28,30-32} Entretanto, as possíveis vantagens dessa suplementação a estes pacientes ainda precisam ser definidas. Evidências existem mostrando que os efeitos pleiotrópicos da vitamina D vão além do metabolismo ósseo-mineral e da atividade das glândulas paratireoides, podendo estar relacionados a outras áreas potenciais no curso da DRC. Assim, tem-se mostrado que a suplementação de vitamina D tem efeito antiproteinúrico,³³ de regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona,³⁴ de reduzir as alterações histológicas, vistas em glomeruloesclerose,³⁵ e, por último, de reduzir a progressão da DRC.⁴

Em resumo, a despeito de nossa população de portadores de DRC estar em um clima tropical, ser esperada uma maior exposição solar e subsequente maior produção e níveis séricos de 25(OH)D, nosso estudo mostrou que a maioria dos pacientes analisados apresentava níveis séricos de 25(OH)D abaixo dos valores recomendados, sendo tais valores ainda menores em mulheres e em pacientes com maior circunferência abdominal. Estes níveis séricos subótimos de vitamina D poderiam estar relacionados ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo.

REFERÊNCIAS

1. Gonzales EA, Sachdeva A, Oliver DA, *et al.* Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol* 2004;24:503-10.
2. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M, *et al.* 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;55:1019-27.
3. Ewers B, Gasbjerg G, Moelgaard C, *et al.* Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. *Am J Clin Nutr* 2008;87:431-7.
4. Al-Badr W, Martin KJ. Vitamin D and kidney diseases. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1555-60.
5. Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, *et al.* Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 patients on haemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11:315-21.
6. Lomonte C, Antonelli M, Vernaglione L, *et al.* Are low plasma levels of 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism independent of calcitriol in renal transplant patients? *J Nephrol* 2005;18:96-101.
7. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, *et al.* Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine, and systemic disease. *Clin Transplant* 2000;14:457-63.

8. Caravaca F, Fernandez MA, Cubero J, *et al.* Are plasma 1,25-Odihydroxyvitamin D3 concentrations appropriate after successful kidney transplantation? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl):S91-3.
9. Cannata-Andia JB, Gomez Alonso C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1875-8.
10. Fournier A, Fardellone P, Achard JM, *et al.* Importance of vitamin D repletion in uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:819-23.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266.
12. Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease in patients living in a sunny country. *J Ren Nutr* 2008;18:408-14.
13. Unger M. [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009.
14. 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;67:2089-100.
15. Sociedade Brasileira de Nefrologia – Diretrizes de Condução da Doença Renal Crônica. *J Bras Nefrol* 2004;26(Suppl):2-98.
16. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
17. Payne RB, Little AJ, Williams RB, *et al.* Interpretation of serum calcium levels in patients with abnormal serum proteins. *BMJ* 1973;4:643-46.
18. 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(Suppl):S1-130.
19. Chonchol M, Scragg R. 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutritional Examination Survey. *Kidney Int* 2007;71:134-9.
20. Linhares MF, Jones DA, Round JM, *et al.* Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. *Am J Clin Nutr* 1984;39:625-30.
21. Saraiva GL, Lazaretti-Castro M, Cendoroglo MS, *et al.* Influence of ultraviolet radiation on the production of 25-hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23°34' S), Brazil. *Osteoporos Int* 2005;16:1649-54.
22. Peters BSE, Santos LC, Fisberg M, *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009;54:15-21.
23. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, *et al.* Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026-33.
24. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, *et al.* Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:162-9.
25. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, *et al.* Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998;338:777-83.
26. Saha H. Calcium and vitamin D homeostasis in patients with heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 1994;41:290-6.
27. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, *et al.* Activated injectable vitamin D and haemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
28. 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* 2006;18:613-20.
29. Pilz S, Tomaschitz A, Friedl C, *et al.* Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3603-9.
30. Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA, *et al.* Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:59-68.
31. Chandra P, Binongo JN, Ziegler TR, *et al.* Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: a randomized controlled pilot study. *Endocr Pract* 2008;14:10-7.
32. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, *et al.* Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007;27:36-43.
33. Agarwal R, Acharya M, Tian J, *et al.* Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68:2823-8.
34. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, *et al.* Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:387-92.
35. Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotal nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F526-33.