



## Hipovitaminose D na doença renal crônica

### Hypovitaminosis D in chronic kidney disease

#### Autores

Sérgio Gardano Elias  
Bucharles<sup>1,2</sup> 

Fellype Carvalho Barreto<sup>1,2</sup> 

Rodrigo Bueno de Oliveira<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal do Paraná, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Nefrologia, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Federal do Paraná, Complexo do Hospital de Clínicas, Serviço de Nefrologia, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>3</sup>Universidade de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Clínica Médica, Serviço de Nefrologia, Campinas, SP, Brasil.

#### RECOMENDAÇÕES

1. Os níveis de vitamina D devem ser avaliados em pacientes com DRC E3A-5D no início do acompanhamento clínico devido à elevada prevalência de hipovitaminose D nessa população e à sua associação com o hiperparatireoidismo secundário (HPTS) e redução da massa óssea (Evidência).

2. A frequência de avaliação dos níveis séricos de vitamina D deve ser individualizada, a depender dos níveis basais e intervenção terapêutica.

3. A suplementação de vitamina D (ergocalciferol ou colecalciferol) para pacientes com DRC E3A-5D e pós-transplante renal deve ser implementada na presença de níveis séricos de vitamina D inferiores a 30 ng/mL (Evidência).

3.1 A suplementação de vitamina D não deve ser iniciada na vigência de hipercalcemia e até a correção dessa alteração (Evidência).

3.2 Durante a suplementação com vitamina D, os níveis de cálcio, fósforo e PTH devem ser avaliados conforme o recomendado para o estágio da DRC (Evidência).

3.3 A suplementação deve ser suspensa caso o paciente desenvolva hipercalcemia ( $\text{Ca} > 10,5 \text{ mg/dL}$ ) e/ou níveis  $25(\text{OH})\text{D} > 100 \text{ ng/mL}$  (Evidência).

3.4 A suplementação deve ser mantida pelo menos até a normalização dos níveis séricos da vitamina D (Opinião).

#### RACIONAL

A forma natural da vitamina D é produzida de forma endógena, como vitamina D<sub>3</sub>, a partir do colesterol. Na pele, o 7-dehidrocolesterol, por ação ultravioleta, é convertido em pré-vitamina D e, posteriormente, sofre uma termo isomerização para ser convertido em vitamina D<sub>3</sub><sup>1</sup>. Por outro lado, a vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) é derivada do ergosterol de plantas, obtido principalmente pela dieta. Em condições normais, cerca de 20-30% da forma natural da vitamina D é obtida por meio da alimentação, seja da vitamina D<sub>2</sub> ou da vitamina D<sub>3</sub>. Poucos alimentos têm boas quantidades de vitamina D (peixes gordurosos, óleo de peixe, ovos). Assim, a exposição da pele ao sol é fundamental para a manutenção de níveis adequados de vitamina D<sup>2,3</sup>. As formas naturais de vitamina D (D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>) são transportadas para o fígado pela proteína ligadora da vitamina D e ambas são hidroxiladas em seu carbono 25, sendo convertidas na 25(OH)D (calcidiol ou calcifediol) por diversas 25-hidroxilases diferentes<sup>4</sup>.

O nível circulante da 25(OH)D é considerado o marcador mais útil dos estoques de vitamina D no organismo<sup>1-4</sup>. Os rins são essenciais para a manutenção dos níveis séricos adequados de vitamina D, em razão da captação a partir do ultrafiltrado glomerular e posterior recirculação<sup>5</sup>. Adicionalmente, a 25(OH)D captada pelos rins é convertida em sua forma ativa (calcitriol) pela ação da 1-alfa hidroxilase renal (CYP27B1), cuja atividade é estimulada

Data de submissão: 22/06/2021.

Data de aprovação: 02/07/2021.

#### Correspondência para:

Sérgio G. E. Bucharles.

E-mail: sergio\_bucharles@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-S106>



pelo hormônio paratireoídiano (PTH) e suprimida pelo fator de crescimento derivado de fibroblastos 23 (FGF23) e pelo próprio calcitriol<sup>4</sup>. Além disso, diversos outros tecidos e tipos celulares extra-renais apresentam o armamentário enzimático necessário (megalina e 1-alfa hidroxilase) para conversão local do calcitriol, destacando-se as células principais das paratireoides, osteoblastos, trato digestivo, endotélio, cardiomiócitos e sistema imunológico<sup>6</sup>, locais onde a vitamina D pode exercer suas funções tradicionais (regulação da atividade paratireoídiana, controle do balanço de cálcio e fósforo, mineralização óssea) ou não tradicionais (efeitos pleiotrópicos)<sup>6</sup>.

Tanto as prévias diretrizes nacionais<sup>7</sup> quanto as internacionais<sup>8,9,10</sup> sugerem que os níveis séricos de 25(OH)D devam ser avaliados em pacientes com doença renal crônica (DRC) E3A-5D e que a correção da hipovitaminose D (níveis de 25(OH)D < 30,0 ng/mL) deve ser feita. Indivíduos com níveis séricos ≤ 20,0 ng/mL são classificados como deficientes em vitamina D, enquanto valores entre 20,1-29,9 ng/mL, como insuficientes<sup>11</sup>.

Pacientes com DRC em seus diversos estágios<sup>12,13</sup>, em especial entre os dialíticos<sup>14,15</sup> e a população transplantada renal<sup>16</sup>, apresentam prevalência elevada de hipovitaminose D. A Tabela 1 apresenta as principais causas e fatores de risco para hipovitaminose D na população com DRC.

Na DRC, níveis baixos de vitamina D estão associados a hiperparatireoidismo secundário (HPTS), doença óssea de alta remodelação e redução na densidade mineral óssea<sup>17-20</sup>. Adicionalmente, a presença de hipovitaminose D se associa a fraqueza muscular e

quedas em pacientes de hemodiálise<sup>21</sup>, além de síndrome metabólica e obesidade<sup>22</sup>, hipertrofia ventricular esquerda<sup>23</sup> e calcificações vasculares<sup>24,25</sup>. Além disso, hipovitaminose D se associa a mortalidade precoce em pacientes incidentes em terapia hemodialítica<sup>26</sup>, anemia<sup>27</sup>, inflamação sistêmica<sup>14,28</sup> e albuminúria<sup>28</sup>. Um estudo de meta-análise identificou que cada elevação de 10 ng/mL nos níveis de 25(OH)D se associava a redução no risco de mortalidade de 14% entre pacientes com DRC<sup>29</sup>.

Finalmente, embora pouco documentado em estudos clínicos, postula-se que os efeitos renoprotetores da vitamina D possam estar ligados à inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona e da via NF-κβ<sup>30</sup>, além do aumento na síntese de óxido nítrico pelo endotélio vascular<sup>31</sup>.

## VITAMINA D NUTRICIONAL EM PACIENTES DRC E3-5

Embora existam controvérsias na literatura médica, postula-se que pacientes com DRC E3-5 devem ter os níveis séricos de 25(OH)D conhecidos e mantidos acima de 30 ng/mL, com intuito de prevenção do HPTS e redução no risco de fraturas de fragilidade<sup>7,8</sup>. Adicionalmente, a diretriz mais recente do KDIGO 2017 recomenda a avaliação dos níveis de 25(OH)D na DRC E3-4 quando os valores de PTH estiverem progressivamente aumentando ou persistentemente acima do limite superior da normalidade, sugerindo, para esses casos, a correção da hipovitaminose D, sem, contudo, considerar um valor de referência para a vitamina D<sup>10</sup>. A tabela 2 reúne as informações propostas pelas principais diretrizes sobre a investigação e conduta terapêutica para pacientes com DRC não dialíticos. Na DRC avançada, ocorre a conversão da 25(OH)D em calcitriol devido à produção extra-renal desse hormônio<sup>32</sup>, o que justificaria o uso da suplementação de vitamina D nativa como ferramenta auxiliar na atenuação da deficiência de calcitriol<sup>33</sup>.

Tradicionalmente, existem três formas disponíveis para reposição de 25(OH)D: duas pró-drogas (colecalfiferol e ergocalciferol), que demandam conversão pela 25-alfa-hidroxilase hepática para formação da 25(OH)D3 e 25(OH)D2 respectivamente; e o calcifediol, disponível na forma 25(OH)D3<sup>3</sup>. Diversos estudos clínicos sugerem a superioridade do colecalfiferol em relação ao ergocalciferol em determinar o aumento nos níveis de 25(OH)D<sup>34</sup>, sendo sugerida como a primeira escolha para a suplementação.

**TABELA 1** PRINCIPAIS CAUSAS E FATORES DE RISCO PARA HIPOVITAMINOSE D NA DRC

Idade avançada
Gênero feminino
Obesidade
Proteinúria
Diabetes <i>mellitus</i>
Diálise peritoneal
Redução da expressão do receptor de vitamina D
Prejuízo na reabsorção tubular de 25(OH)D
Redução na síntese cutânea de 25(OH)D
Utilização de inibidores de calcineurina
Redução na síntese hepática de 25(OH)D

Fonte: Adaptado de Souberbielle and Chazot, 2017<sup>11</sup>.

Embora os valores alvo de PTH para a população com DRC 3-5 não estejam bem definidos até o momento, a utilização da forma nutricional da vitamina D é sugerida como medida inicial para prevenção e tratamento do HPTS<sup>3,35</sup>. Uma metaanálise que incluiu quatro estudos clínicos randomizados, que compararam os efeitos da vitamina D nutricional em relação ao placebo em pacientes com DRC não dialítica, sugeriu que a suplementação da vitamina D, colecalciferol ou ergocalciferol, é capaz de aumentar os níveis séricos de 25(OH)D e reduzir

os níveis de PTH<sup>3,36,37</sup>. Adicionalmente, doses maiores de 25(OH)D3 (coleciferol 50.000 UI por semana, por 12 semanas, seguidas de 50.000 UI por semana a cada 2 semanas, por 40 semanas) se associaram com reduções mais pronunciadas e duradouras do PTH, além de estabilidade dos níveis de 25(OH)D<sup>38</sup>. O tratamento deve ser descontinuado na presença de níveis de 25(OH)D > 100 ng/mL e/ou de cálcio sérico > 10,5 mg/dL na ausência de tratamento concomitante com formas ativas da vitamina D3.

**TABELA 2** DIRETRIZES E VITAMINA D NUTRICIONAL NA DRC 3-5 (NÃO EM DIÁLISE)

Diretriz	Avaliação de 25(OH)D	Alvo 25(OH)D	Suplementação	Indicação Terapêutica
KDOQI 2003	Na presença de PTH > limite superior do método	≥ 30 ng/mL	6 meses com ergocalciferol	Primeira linha de tratamento do HPTS
KDIGO 2009	Inicialmente e durante tratamento na DRC 3-5	Mesma recomendação da população geral	–	Primeira linha de tratamento do HPTS
NICE* 2014	Todos os pacientes com DRC 4-5	≥ 20 ng/mL	–	Tratar hipovitaminose D e o HPTS
KDIGO 2017	Todos os pacientes com DRC 3-5 na presença de PTH > limite superior do método ou em progressiva elevação	Mesma recomendação da população geral (não há nível proposto)	–	Tratamento do HPTS em conjunto com ações de correção na calcemia, fosfatemia e ingesta de fósforo na dieta

\* NICE: National Institute of Clinical Excellence

## VITAMINA D NUTRICIONAL EM PACIENTES COM DRC E5D

A hipovitaminose D é comum na população em diálise crônica. Particularmente em pacientes de hemodiálise, observou-se associação de níveis baixos da 25(OH)D com mortalidade precoce em pacientes incidentes<sup>26,39</sup>, mortalidade geral tardia<sup>40</sup> e por todas as causas (cardiovascular, infecciosa e oncológica)<sup>41</sup>. Duas diretrizes prévias (International Osteoporosis Foundation 2010 e KDOQI 2003)<sup>8,42</sup> sugerem que, para pacientes adultos e com DRC 3-5, os valores ideais de 25(OH)D devam ser > 30 ng/mL. Esse mesmo alvo terapêutico tem sido extrapolado para a população com DRC 5D. Em diversos estudos prospectivos observacionais a administração de vitamina D nutricional, em quantidades e frequências variadas, resultou em aumento significativo nos níveis de 25(OH)D, sem impacto considerável nos demais parâmetros do metabolismo mineral<sup>43-46</sup>, sendo o colecalciferol a forma, aparentemente, mais eficaz para correção da hipovitaminose D<sup>45</sup>.

De maneira similar, estudos prospectivos e randomizados na população em diálise concluíram que a administração de colecalciferol e ergocalciferol foi eficaz para a correção da hipovitaminose D, não havendo, contudo, benefício para o controle do HPTS<sup>3,36</sup>. Conclusões semelhantes foram observadas em meta-análise publicada em 2011<sup>37</sup>. Vale ressaltar que esses estudos utilizaram doses amplas de colecalciferol (10.000-200.000 UI semanais) por períodos de seguimento distintos (8-24 semanas), o que pode ter interferido na observação de algum efeito significativo nos valores de PTH e na calcificação vascular<sup>47-50</sup>. As posologias analisadas, mesmo as maiores, não se associaram a fenômenos de toxicidade da droga<sup>49</sup>. Em suma, a maioria dos dados disponíveis emerge a partir de estudos observacionais e alguns randomizados, porém com número limitado de participantes e com esquemas de suplementação muito variados.

Finalmente, destaca-se que, apesar de a população em diálise com valores baixos de PTH ter progressivamente aumentando<sup>51</sup>, estudos sobre a suplementação

de vitamina D nessa população são escassos. Uma opção descrita seria a administração de doses baixas de colecalciferol (25.000 a 50.000 UI mensais)<sup>52</sup>, de maneira individualizada, com monitorização adequada e evitando-se as formas ativas da vitamina D, para que não ocorra supressão exagerada do PTH e intoxicação pela vitamina D<sup>3,51</sup>. Recentemente, foi publicada uma revisão de consenso com informações a respeito da

prescrição de colecalciferol, baseada em valores séricos de 25(OH)D, ressaltando a importância da manutenção desses níveis > 30 ng/mL na população com DRC, com recomendação para não exceder 60 ng/mL<sup>53</sup>. A Tabela 3 apresenta uma recomendação de suplementação com colecalciferol para correção da hipovitaminose D, baseada em níveis séricos de 25(OH)D.

**TABELA 3** ORIENTAÇÕES PARA SUPLEMENTAÇÃO COM COLECALCIFEROL NA DRC

Nível de 25(OH)D (ng/ml)	Dose de colecalciferol (UI)	Tempo de suplementação
< 5	50.000 UI/semana por 12 semanas Após 50.000 UI/mês	6 meses e nova dosagem
5-15	50.000 UI/semana por 4 semanas Após 50.000 UI/mês	6 meses e nova dosagem
16-30	50.000 UI/mês	6 meses e nova dosagem

### VITAMINA D NUTRICIONAL EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAI (Tx RENAL)

Pacientes transplantados renais têm prejuízo no metabolismo da vitamina D, o que é determinado pela função do enxerto, pelos níveis de FGF 23 e de PTH, bem como pela terapia imunossupressora e por outros fatores, como estado nutricional e exposição da pele ao sol<sup>54</sup>. Hipovitaminose D é comum em pacientes Tx renal, com prevalências variando entre 30-81%<sup>55</sup>, em especial entre pacientes afrodescendentes e durante o primeiro ano após o Tx renal<sup>56</sup>. A utilização habitual de esteroides prejudica a ativação das enzimas que regulam o metabolismo da vitamina D e favorece o aumento do PTH e do FGF-23<sup>57</sup>. Por outro lado, regimes imunossupressores que evitam a utilização de corticoide determinam melhora no metabolismo da vitamina D<sup>55</sup>. Adicionalmente, a utilização de inibidores de calcineurina se associa com a presença de níveis baixos de vitamina D<sup>58</sup>, enquanto a utilização de rapamicina parece não interferir no metabolismo da 25(OH)D<sup>59</sup>. Por fim, alguns autores observaram que a hipovitaminose D pode se associar a valores mais baixos da taxa de filtração glomerular (TFG) em 12 meses e maior risco de fibrose intersticial e atrofia tubular<sup>60</sup>, em especial quando há níveis séricos < 12 ng/mL<sup>54</sup>.

Embora alguns autores reportem benefício significativo no controle das variáveis do metabolismo

mineral (redução do PTH, melhora na saúde óssea e adequada regulação na calcemia) com a suplementação de 25(OH)D3 na população transplantada<sup>61,62</sup>, os efeitos da suplementação com colecalciferol e ergocalciferol permanecem ainda controversos. Finalmente, as diretrizes mais recentes sugerem que a deficiência e insuficiência de vitamina D devam ser ativamente verificadas na população em Tx renal e corrigidas com colecalciferol ou ergocalciferol, seguindo as mesmas recomendações para a população geral, dados seus efeitos positivos em controle de PTH e para massa óssea<sup>10</sup>.

### REFERÊNCIAS

- Holick MF. Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:1-16.
- Macdonald HM. Contributions of sunlight and diet to vitamin D status. *Calcif Tissue Int.* 2013 Feb;92(2):163-76. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9634-1>
- Morrone LF, Bolasco P, Camerini C, Cianciolo G, Cupisti A, Galassi A, et al. Vitamin D in patients with chronic kidney disease: a position statement of the Working Group "Trace Elements and Mineral Metabolism" of the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2016 Jun;29(3):305-28. <https://doi.org/10.1007/s40620-016-0305-6>
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014 Mar 20;21(3):319-29. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- Dusso AS. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney Int Suppl* (2011). 2011 Sep 1;1(4):P136-41. <https://doi.org/10.1038/kisup.2011.30>



6. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int.* 2006 Jan 1;69(1):P33-43. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000045>
7. Carvalho AB, Gueiros APS, Gueiros JE de B, Neves CL, Karohl C, Sampaio E, et al. Guidelines on bone mineral disorder in chronic kidney disease--addendum chapter 2. *J Bras Nefrol.* 2012 Jun;34(2):199-205. <https://doi.org/10.1590/s0101-28002012000200015>
8. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease.* *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
9. 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 Aug 1;76(Suppl 113):S1-130. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.188>
10. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017 Jul 1;7(1):P1-59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
11. Jean G, Souberbielle JC, Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients.* 2017 Mar 25;9(4):328. <https://doi.org/10.3390/nu9040328>
12. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005 Jun 1;45(6):P1026-33. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.02.029>
13. Barreto DV, Barreto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Jun;4(6):1128-35. <https://doi.org/10.2215/CJN.00260109>
14. Buchares S, Barberato SH, Stinghen AE, Gruber B, Meister H, Mehl A, et al. Hypovitaminosis D is associated with systemic inflammation and concentric myocardial geometric pattern in hemodialysis patients with low iPTH levels. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(4):c384-91. <https://doi.org/10.1159/000323664>
15. Shah N, Bernardini J, Piraino B. Prevalence and correction of 25(OH) vitamin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2005 Jul-Aug;25(4):362-6. <https://doi.org/10.1177/089686080502500411>
16. Boudville NC, Hodsman AB. Renal function and 25-hydroxyvitamin D concentrations predict parathyroid hormone levels in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Sep;21(9):2621-4. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl201>
17. Mucsi I, Almási C, Deák G, Marton A, Ambrus C, Berta K, et al. Serum 25(OH)-vitamin D levels and bone metabolism in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol.* 2005 Oct;64(4):288-94. <https://doi.org/10.5414/CNP64288>
18. Milinković NL, Majkić-Singh NT, Mirković DD, Beletić AD, Pejanović SD, Vujančić ST. Relation between 25(OH)-vitamin D deficiency and markers of bone formation and resorption in haemodialysis patients. *Clin Lab.* 2009 Jan;55(9-10):333-9.
19. Lee Y-H, Kim JE, Roh YH, Choi HR, Rhee Y, Kang DR, et al. The combination of vitamin D deficiency and mild to moderate chronic kidney disease is associated with low bone mineral density and deteriorated femoral microarchitecture: results from the KNHANES 2008-2011. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct 1;99(10):3879-88. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3764>
20. Lips P, Goldsmith D, de Jongh R. Vitamin D and osteoporosis in chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2017 Oct;30(5):671-75. <https://doi.org/10.1007/s40620-017-0430-x>
21. Boudville N, Inderjeeth C, Elder GJ, Glendinning P. Association between 25-hydroxyvitamin D, somatic muscle weakness and falls risk in end-stage renal failure. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Sep;73(3):299-304. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03821.x>
22. Ahmadi F, Damghani S, Lessan-Pezeshki M, Razeghi E, Maziar S, Mahdavi-Mazdeh M. Association of low vitamin D levels with metabolic syndrome in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2016 Apr;20(2):261-9. <https://doi.org/10.1111/hdi.12316>
23. Lai S, Coppola B, Dimko M, Galani A, Innico G, Frasseti N, et al. Vitamin D deficiency, insulin resistance, and ventricular hypertrophy in the early stages of chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2014 Feb;36(1):58-64. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.832308>
24. London GM, Guerin AP, Verbeke FH, Pannier B, Boutouyrie P, Marchais SJ, et al. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease: potential role of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Feb;18(2):613-20. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006060573>
25. Fusaro M, Gallieni M, Rebora P, Rizzo MA, Luise MC, Riva H, et al. Atrial fibrillation and low vitamin D levels are associated with severe vascular calcifications in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2016 Jun;29(3):419-26. <https://doi.org/10.1007/s40620-015-0236-7>
26. Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Oct 2;72(8):P1004-13. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002451>
27. Patel NM, Gutierrez OM, Andress DL, Coyne DW, Levin A, Wolf ALM. Vitamin D deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010 Apr 2;77(8):P715-20. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.551>
28. Isakova T, Gutierrez OM, Patel NM, Andress DL, Wolf M, Levin A. Vitamin D deficiency, inflammation, and albuminuria in chronic kidney disease: complex interactions. *J Ren Nutr.* 2011 Jul 1;21(4):P295-302. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.07.002>
29. 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 Sep 1;58(3):P374-82. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.03.020>
30. Li YC. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2010 Jul 2;78(2):P134-9. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.175>
31. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol.* 2014 Jan 1;28(1):53-64. <https://doi.org/10.1210/me.2013-1252>
32. Alvarez J, Wasse H, Tangpricha V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Dermatoendocrinol.* 2012 Apr 1;4(2):118-27. <https://doi.org/10.4161/derm.20014>
33. Cardoso MP, Pereira LAL. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019 Jan-Feb;39(1):18-28. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.07.004>
34. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jun;95(6):1357-64. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.031070>
35. Goldsmith DJA. Pro: Should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms? *Nephrol Dial Transplant.* 2016 May;31(5):698-705. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw082>
36. Agarwal R, Georgianos PI. Con: nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 May;31(5):706-13. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw080>
37. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber Jr MJ, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Jan;6(1):50-62. <https://doi.org/10.2215/CJN.03940510>
38. Alvarez JA, Law J, Coakley KE, Zughaier SM, Hao L, Salles KS, et al. High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2012 Sep;96(3):672-9. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040642>
39. Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, et al. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Mar;26(3):1024-32. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq606>
  40. Jean G, Lataillade D, Genet L, Legrand E, Kuentz F, Moreau-Gaudry X, et al. Impact of hypovitaminosis D and alfalcidol therapy on survival of hemodialysis patients: results from the French ARNOS study. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(2):c204-10. <https://doi.org/10.1159/000321507>
  41. Krause R, Schober-Halstenberg H-J, Edenharter G, Haas K, Roth HJ, Frei U. Vitamin D status and mortality of German hemodialysis patients. *Anticancer Res.* 2012 Jan;32(1):391-5.
  42. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010 Jul;21(7):1151-4. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1285-3>
  43. Bucharles S, Barberato SH, Stinghen AEM, Gruber B, Piekala L, Dambiski AC, et al. Impact of cholecalciferol treatment on biomarkers of inflammation and myocardial structure in hemodialysis patients without hyperparathyroidism. *J Ren Nutr.* 2012 Mar 1;22(2):P284-91. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2011.07.001>
  44. Del Valle E, Negri AL, Fradinger E, Canalis M, Bevione P, Curcelegui M, et al. Weekly high-dose ergocalciferol to correct vitamin D deficiency/insufficiency in hemodialysis patients: a pilot trial. *Hemodial Int.* 2015 Jan;19(1):60-5. <https://doi.org/10.1111/hdi.12209>
  45. Daroux M, Shenouda M, Bacri J-L, Lemaitre V, Vanhille P, Bataille P, et al. Vitamin D2 versus vitamin D3 supplementation in hemodialysis patients: a comparative pilot study. *J Nephrol.* 2013 Jan-Feb;26(1):152-7. <https://doi.org/10.5301/jn.5000123>
  46. Gregório PC, Bucharles S, da Cunha RSD, Braga T, Almeida AC, Henneberg R, et al. In vitro anti-inflammatory effects of vitamin D supplementation may be blurred in hemodialysis patients. *Clinics (São Paulo).* 2021 Feb 22;76:e1821. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e1821>
  47. Marckmann P, Agerskov H, Thineshkumar S, Bladbjerg E-M, Sidelmann JJ, Jespersen J, et al. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Sep;27(9):3523-31. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs138>
  48. Armas LA, Andukuri R, Barger-Lux J, Heaney RP, Lund R. 25-Hydroxyvitamin D response to cholecalciferol supplementation in hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Sep;7(9):1428-34. <https://doi.org/10.2215/CJN.12761211>
  49. Wasse H, Huang R, Long Q, Singapur S, Raggi P, Tangpricha V. Efficacy and safety of a short course of very-high-dose cholecalciferol in hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2012 Feb;95(2):522-8. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.025502>
  50. Delanaye P, Weekers L, Warling X, Moonen M, Smelten N, Médart L, et al. Cholecalciferol in haemodialysis patients: a randomized, double-blind, proof-of-concept and safety study. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Jul;28(7):1779-86. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft001>
  51. Bover J, Urena P, Brandenburg V, Goldsmith D, Ruiz C, DaSilva I, et al. Adynamic bone disease: from bone to vessels in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2014 Nov 1;34(6):P626-40. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2014.09.008>
  52. Jansen RB, Svendsen OL. The effect of oral loading doses of cholecalciferol on the serum concentration of 25-OH-vitamin-D. *Int J Vitam Nutr Res.* 2014 Apr 2;84(1-2):45-54. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000192>
  53. Moreira CA, Ferreira CEDS, Madeira M, Silva BCC, Maeda SS, Batista MC, et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Arch Endocrinol Metab.* 2020 Jul-Aug;64(4):462-78. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000258>
  54. Keyzer CA, Riphagen IJ, Joosten MM, Navis G, Kobold ACM, Kema IP, et al. Associations of 25(OH) and 1,25(OH)2 vitamin D with long-term outcomes in stable renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jan;100(1):81-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3012>
  55. Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD-mineral and bone disorder management in kidney transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 2013 Feb 1;61(2):P310-25. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.07.022>
  56. Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25-hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb 1;91(2):526-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0547>
  57. Akeno N, Matsunuma A, Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Regulation of vitamin D-1 $\alpha$ -hydroxylase and -24-hydroxylase expression by dexamethasone in mouse kidney. *J Endocrinol.* 2000 Mar 1;164(3):339-48. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1640339>
  58. Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP, Svinarov D. Relationship between vitamin D status and immunosuppressive therapy in kidney transplant recipients. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2015 Mar 4;29(2):331-5. <https://doi.org/10.1080/13102818.2014.995415>
  59. Westenfeld R, Schlieper G, Wöltje M, Gawlik A, Brandenburg V, Rutkowski P, et al. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis--implications for post-transplantation bone disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Dec;26(12):4115-23. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr214>
  60. Bienaime F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H, et al. Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Apr;24(5):831-41. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012060614>
  61. Courbebaisse M, Thervet E, Souberbielle JC, Zuber J, Eladari D, Martinez F, et al. Effects of vitamin D supplementation on the calcium-phosphate balance in renal transplant patients. *Kidney Int.* 2009 Mar 2;75(6):P646-51. <https://doi.org/10.1038/ki.2008.549>
  62. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R, Gervy C, Stallenberg B, Abramowicz. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation.* 2005 Jan 15;79(1):108-15. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000149322.70295.a5>