

## **Teor de Vitamina D na dieta e sua relação com marcador de inflamação em pacientes renais crônicos hemodialisados**

### **Vitamin D content in the diet and its relation to inflammation marker in renal chronic Hemodialysis patients**

Reis de Alencar, Geórgia Rosa<sup>1</sup>; Clímaco Cruz, Kyria Jayanne<sup>1</sup>; Soares de Oliveira, Ana Raquel<sup>1</sup>; Silva Morais, Jennifer Beatriz<sup>1</sup>; Soares Severo, Juliana<sup>1</sup>; Rocha dos Santos, Loanne<sup>1</sup>; Rodrigues de Sousa Melo, Stéfany<sup>1</sup>; Noleto Magalhães, Rosana Célia<sup>2</sup>; Marreiro, Dilina do Nascimento<sup>1</sup>

1 Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Piauí.

2 Centro de Terapia Renal de Timon.

Recibido: 28/marzo/2016. Aceptado: 1/junio/2016.

#### **RESUMO**

**Introdução:** Estudos têm mostrado deficiência de vitamina D em dietas consumidas por doentes renais crônicos em hemodiálise, o que parece contribuir para a inflamação nesses pacientes.

**Objetivo:** O estudo avaliou a relação entre o teor de vitamina D na dieta e as concentrações séricas da proteína C reativa em doentes renais crônicos em hemodiálise.

**Métodos:** Estudo de natureza transversal com caso e controle, envolvendo 93 indivíduos, com idade entre 20 e 60 anos, sendo distribuídos em dois grupos: grupo controle (saudáveis, n=54) e grupo caso (doentes renais, n=39). A ingestão de vitamina D foi avaliada por meio de registro alimentar de três dias, utilizando o programa *Dietpro* versão 5.i. A proteína C reativa sérica foi analisada pelo método de quimioluminescência. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS for Windows 20.0.

**Resultados:** Os valores médios da ingestão de vitamina D estavam inferiores às recomendações, sem diferença estatística entre os grupos ( $p>0,05$ ). As concentrações séricas médias da proteína C reativa foram  $2,02 \pm 1,14$  mg/L para os doentes renais crônicos e  $1,70 \pm 1,41$  mg/L para o grupo con-

trole, com diferença significativa entre os grupos ( $p<0,05$ ). Não houve correlação entre o teor de vitamina D e as concentrações séricas de proteína C reativa avaliadas ( $p>0,05$ ).

**Conclusão:** Portanto, os pacientes renais crônicos ingerem alimentos com teor baixo de vitamina D. Porém, o estudo não revela correlação entre o teor dietético dessa vitamina e as concentrações séricas da proteína C reativa, sugerindo que a ingestão de vitamina D parece não influenciar no processo inflamatório presente nesses pacientes.

#### **PALAVRAS-CHAVE**

Insuficiência Renal Crônica. Vitamina D. Mediadores da Inflamação.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Studies have shown vitamin D deficiency in diets consumed by hemodialysis patients, which seems to contribute to inflammation in these patients.

**Objective:** To study the relationship between vitamin D content in the diet and serum concentrations of C-reactive protein in hemodialysis patients.

**Methods:** Transversal study with cases and controls, involving 93 individuals, aged between 20 and 60 years, divided into two groups: control group (healthy, n = 54) and case group (kidney patients, n = 39). Intake of vitamin D was assessed by three days food diaries using the software *DietPro* version 5.i. Serum C-reactive protein was analyzed by chemi-

**Correspondencia:**  
Dilina do Nascimento Marreiro  
dilina.marreiro@gmail.com

luminescence. The data were analyzed with the software SPSS for Windows 20.0.

**Results:** The mean values of vitamin D intake were lower than those recommendations, with no statistical difference between the groups ( $p > 0.05$ ). The average serum concentrations of C-reactive protein were  $2.02 \pm 1.14$  mg/L for hemodialysis patients and  $1.70 \pm 1.41$  mg/L for the control group, with significant difference between groups ( $p < 0.05$ ). There was no correlation between vitamin D level and serum concentrations of C-reactive protein evaluated ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Therefore, chronic renal patients eating foods low in vitamin D. However, the study reveals correlation between dietary content of this vitamin and serum concentrations of C-reactive protein, suggesting that vitamin D intake does not influence the inflammatory process present in these patients.

## KEYWORDS

Renal Insufficiency, Chronic. Vitamin D. Inflammation Mediators.

## ABREVIATURAS

1,25(OH<sub>2</sub>)D<sub>3</sub>: 1,25-diidroxivitamina D<sub>3</sub>.

DRIs: *Dietary Reference Intakes*.

EAR: *Estimated Average Requirement*.

IL-6: interleucina 6.

TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral  $\alpha$ .

## INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica é caracterizada pela presença de lesão ou redução progressiva da função renal, causada por anormalidades estruturais ou funcionais do rim. Essa doença é normalmente acompanhada por desequilíbrio de metais, eletrólitos e nutrientes, que pode evoluir para falência funcional renal e uremia<sup>1-3</sup>.

A patogênese da doença renal crônica é caracterizada pela presença de hiperfosfatemia e hipocalcemia, alterações que exercem papel fisiopatológico importante na doença óssea e calcificação vascular nesses pacientes. Assim, ocorre redução da 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol), forma ativa da vitamina D, contribuindo para o aumento da hiperplasia das glândulas paratireoides, seguida do hiperparatireoidismo secundário<sup>4-6</sup>.

Nesta temática, diversos estudos mostram alterações no metabolismo de nutrientes em pacientes submetidos à hemodiálise, sendo a vitamina D, um dos compostos de maior interesse por parte de pesquisadores<sup>7,8</sup>. Essa vitamina tem grande importância na nutrição humana, pois atua na manutenção fisiológica das concentrações de cálcio e fósforo, além

de participar da regulação da atividade dos osteoclastos e osteoblastos nos ossos e da secreção do paratormônio<sup>9,10</sup>.

Sobre a participação da vitamina D na insuficiência renal crônica, estudos mostram que a deficiência desta vitamina favorece aumento das concentrações séricas de paratormônio, caracterizando hiperparatireoidismo secundário, com redução das concentrações de calcitriol e maior predisposição a fraturas<sup>11-13</sup>.

A deficiência de vitamina D em pacientes renais crônicos parece estar associada ao processo inflamatório presente nessa doença. Dessa forma, um dos mecanismos propostos diz respeito à limitação no fornecimento desse nutriente devido à redução na taxa de filtração glomerular nesses pacientes<sup>13</sup>.

A atividade biológica da forma ativa da vitamina D (1,25-diidroxivitamina D<sub>3</sub>) é mediada em grande parte, pelo receptor de vitamina D. Os genes VDR são polimorfos, sendo capazes de induzir diferentes respostas a 1,25(OH<sub>2</sub>)D<sub>3</sub> na absorção intestinal do cálcio. A homeostasia do cálcio faz com que a sua reabsorção no rim, reduza a excreção urinária e libere o paratormônio<sup>9,10</sup>.

Devido às diferentes localizações do seu receptor, a vitamina D também exerce um controle da sua homeostase ao suprimir a 1 $\alpha$ -hidroxilase e aumentar a expressão de megalina nas células dos túbulos proximais, o que parece estar relacionado com o efeito antiproteinúrico desta vitamina. Além disso, é possível verificar a modulação dos níveis de citocinas inflamatórias sistêmicas, a exemplo do fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e da interleucina 6 (IL-6), caracterizando o efeito imunomodulador da vitamina D, ao interferir com células do sistema imune. Assim, a deficiência de vitamina D promove repercussões no sistema cardiovascular, favorecendo a manifestação de hipertensão arterial sistêmica, o que pode aumentar o risco de mortalidade de doentes renais crônicos<sup>13,14</sup>.

É importante mencionar que a presença da inflamação é constante em pacientes renais crônicos e, níveis elevados de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa, são encontrados nesses pacientes em diferentes fases de sua progressão. Esse marcador apresenta utilidade clínica relevante, já que é fator preditivo de eventos cardiovasculares, como síndrome coronariana aguda, acidentes encefálicos e doença arterial periférica oclusiva nesses indivíduos<sup>15,16</sup>.

Embora algumas pesquisas já tenham demonstrado a presença de alterações metabólicas e nutricionais em pacientes renais crônicos hemodialisados, normalmente relacionadas com a deficiência de vitamina D, dados do consumo dietético desta vitamina ainda são escassos. Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar a relação entre o teor de vitamina D na dieta e as concentrações séricas da proteína C reativa em doentes renais crônicos em hemodiálise.

## MÉTODOS

Estudo de natureza transversal com caso e controle, realizado em 96 indivíduos, na faixa etária entre 20 e 60 anos de idade, distribuídos em dois grupos: grupo caso (doentes renais crônicos em hemodiálise,  $n = 39$ ) e grupo controle (saudáveis,  $n = 54$ ). O grupo caso foi selecionado de acordo com os seguintes critérios de inclusão: tempo mínimo de hemodiálise de seis meses; presença de fístula arteriovenosa como acesso vascular definitivo; presença de  $kt/v$  igual ou maior que 1,2, como parâmetro de adequação da terapia dialítica<sup>17</sup>; ausência de uso de suplementos vitamínicos e/ou de outros medicamentos que possam interferir na avaliação do estado nutricional relativo à vitamina D; ausência de diagnóstico de diabetes, doenças neurológicas, doenças da tireoide e/ou doenças hepáticas; ausência de intercorrências clínicas ou cirúrgicas.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí, protocolo nº 29128914.9.000.5214 e conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. Todos os pacientes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### Avaliação Antropométrica

Para a avaliação do estado nutricional foi utilizado o índice de massa corpórea (IMC), calculado a partir do peso da participante do estudo dividido por sua estatura elevada ao quadrado e a classificação do estado nutricional a partir da distribuição do IMC foi realizada segundo a recomendação da World Health Organization<sup>18</sup>.

### Avaliação do Consumo Alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi feita por meio de um inquérito alimentar realizado de acordo com a técnica de registro alimentar feita durante três dias, compreendendo dois dias da semana e um dia do final de semana<sup>19</sup>. O consumo alimentar de macronutrientes e vitamina D foram analisados utilizando o programa "Dietpro" versão 5.i. Para verificar a adequação da concentração de vitamina D presente nas dietas consumidas pelos participantes do estudo foi utilizado como referência a *Estimated Average Requirement* (EAR), contida nas *Dietary Reference Intakes* (DRIs), de 15  $\mu\text{g}/\text{dia}$  para adultos<sup>20</sup>.

### Determinação da Proteína C Reativa

Foram coletadas amostras de 5 ml de sangue venoso, no período da manhã, estando os participantes da pesquisa em jejum de no mínimo 12 horas. O sangue foi coletado com seringas plásticas descartáveis e agulhas de aço inoxidável, estéreis e descartáveis, sendo a seguir distribuído em tubos de vidro com EDTA (1 mg/ml), para determinação da proteína C reativa. O método utilizado para determinação da proteína C reativa foi o de quimioluminescência, no aparelho Immulite 2000 (Siemens Medical Solutions Diagnostics,

Bad Nauheim, Alemanha). O ponto de corte considerado para determinar se o paciente possui inflamação foi de valores superiores a 1 mg/L.

### Análise Estatística

Os dados foram analisados no programa SPSS (for Windows® versão 20.0). O teste de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para verificar a normalidade dos dados. O teste "t" de Student foi utilizado para fins de comparação de médias das variáveis paramétricas e o teste de Mann-Whitney, para as não-paramétricas. O coeficiente de correlação linear de Spearman foi calculado para a análise das correlações. A diferença foi considerada estatisticamente significativa quando o valor de  $p < 0,05$ , adotando-se um intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

Os pacientes renais crônicos hemodialisados avaliados faziam uso de eritropoietina recombinante humana e de ferro endovenoso, com objetivo de atingir hematócrito de 33 - 36%, ferritina de 200-300 ng/mL e saturação de transferrina de 20 - 30%<sup>21</sup>.

Os valores médios e desvios padrão da idade e dos parâmetros antropométricos utilizados na avaliação do estado nutricional dos pacientes renais e grupo controle estão apresentados na tabela 1. Houve diferença estatística para o parâmetro índice de massa corpórea ( $p < 0,05$ ).

Os valores médios e desvios padrão para energia, macronutrientes e vitamina D encontrados nas dietas consumidas pelos pacientes renais crônicos hemodialisados e grupo controle estão descritos na tabela 02. Não se verificou diferença estatística significativa em relação aos macronutrientes, consumo energético e teor dietético de vitamina D ( $p > 0,05$ ).

Sobre o teor de vitamina D na dieta, o estudo foi verificado que todos os pacientes renais crônicos em hemodiálise ingeriam valores abaixo da recomendação pela EAR. Para o grupo controle, apenas um indivíduo ingeria essa vitamina em quantidade igual ou superior à recomendação.

Os valores médios e desvios padrão da proteína C reativa nos pacientes renais crônicos hemodialisados e grupo controle estão na figura 1. Foi encontrada diferença estatística significativa em relação a esse parâmetro nos grupos estudados ( $p < 0,05$ ).

A análise estatística realizada para verificar a existência de correlação entre o teor de vitamina D na dieta e as concentrações séricas de proteína C reativa não revelou resultado significativo, conforme a figura 2.

## DISCUSSÃO

Neste estudo foi avaliado o teor de vitamina D presente em dietas consumidas por pacientes renais crônicos hemodialisa-

**Tabela 1.** Valores médios e desvios padrão da idade, peso corporal, estatura, índice de massa corpórea e circunferência da cintura dos pacientes renais e grupo controle.

Parâmetros	Renais (n=39) Média ± DP	Controle (n=54) Média ± DP	p
Idade (anos)	41,82 ± 11,33	39,48 ± 10,07	0,297
Peso corporal (kg)	59,34 ± 13,08	64,32 ± 12,42	0,065
Estatura (m)	1,62 ± 0,10	1,59 ± 0,08	0,159
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,72 ± 4,69*	25,38 ± 4,25	0,005

\*Teste t de Student (p<0,05). IMC: Índice de Massa Corpórea.

**Tabela 2.** Valores médios e desvios padrão da ingestão de energia, macronutrientes e vitamina D dos pacientes renais crônicos e grupo controle.

Energia/Nutrientes	Renais (n=39) Média ± DP	Controle (n=54) Média ± DP	p
Energia (Kcal)	1976,10 ± 572,57	2103,55 ± 650,87	0,333
Carboidratos (%)	49,75 ± 6,03	51,96 ± 9,09	0,190
Proteínas (%)	20,07 ± 3,44	19,08 ± 3,71	0,195
Lipídios (%)	30,18 ± 4,07	28,19 ± 5,96	0,060
Vitamina D (µg/dia)	2,69 ± 1,21	3,58 ± 4,75	0,191

Teste t de Student (p>0,05).

Valores de referência de ingestão da vitamina D: EAR=15µg/dia.

Valores de referência: 10 a 35% de proteína, 20 a 35% de lipídio e 45 a 65% de carboidratos<sup>23</sup>.

dos, bem como foi investigada a existência de correlação entre essa variável e a proteína C reativa nesses doentes.

Com relação às concentrações de vitamina D encontradas nas dietas consumidas pelos pacientes renais crônicos hemodialisados, pôde-se verificar que estas estavam abaixo da quantidade diária recomendada para esta vitamina segundo a EAR, sem diferença estatística significativa em relação ao consumo de vitamina D entre os grupos estudados. Estes resultados corroboram com os dados dos estudos de Holick<sup>23</sup> e Diniz et al.<sup>24</sup> que também verificaram baixas concentrações dietéticas dessa vitamina em pacientes renais crônicos.

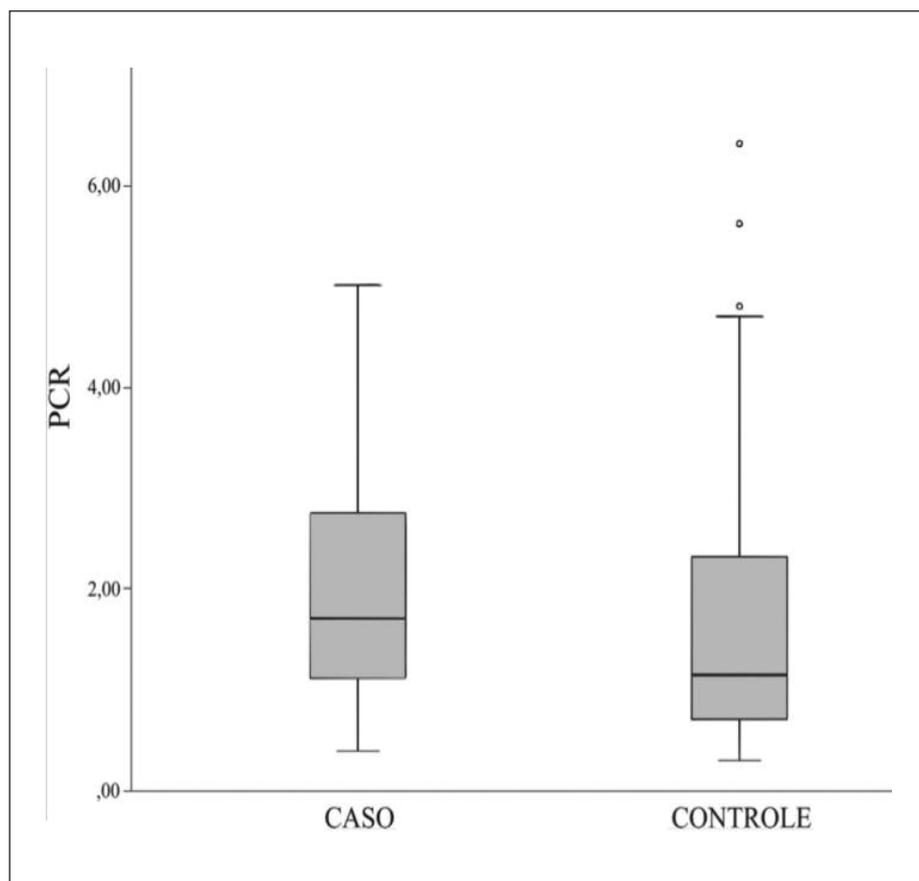
É importante ressaltar que a vitamina D é obtida preferencialmente em maiores proporções a partir da síntese pelos raios UVB e que apenas pequena quantidade da recomendação é suprida por alimentos provenientes da dieta. Além disso, a maior parte das fontes alimentares consumidas por esses indivíduos possui teor baixo dessa vitamina. Nessa perspectiva, deve-se chamar atenção para a importância da suplementação com vitamina D no intuito de melhorar a qualidade de vida dos pacientes renais crônicos hemodialisados, pois diversos estudos têm demonstrado que concentrações

reduzidas dessa vitamina estão associadas à mortalidade por diversas causas, incluindo doenças cardiovasculares<sup>25-27</sup>.

Quanto à concentração sérica da proteína C reativa, pôde-se verificar que houve diferença estatística significativa com relação a esse parâmetro entre os grupos avaliados. Sobre esse dado, é relevante destacar que existem várias evidências sugerindo que a inflamação presente nesses pacientes é a principal responsável pelo desenvolvimento de doenças crônicas. Além disso, níveis elevados de proteína C reativa são encontrados em pacientes com doença renal crônica em diferentes fases de sua progressão, sendo a reposição da vitamina D de extrema importância na modulação dos componentes do sistema imunológico responsáveis pelo processo inflamatório<sup>28,29,10</sup>.

Na perspectiva de um melhor entendimento dos dados obtidos nesse estudo, conduziu-se a análise de correlação entre a ingestão dietética da vitamina D e as concentrações séricas de proteína C reativa, e o resultado mostra que não houve correlação significativa entre esses parâmetros. Dados semelhantes foram observados por Yildirim; Hur; Kokturk<sup>30</sup>, que também não verificaram correlação significativa entre a defi-

**Figura 1.** Valores médios e desvios padrão da proteína C reativa dos pacientes renais e grupo controle. Teresina – PI, Brasil, 2015.



\* Teste *Mann-Whitney* ( $p=0,03$ ). Valores de referência da proteína C reativa: 1mg/L.

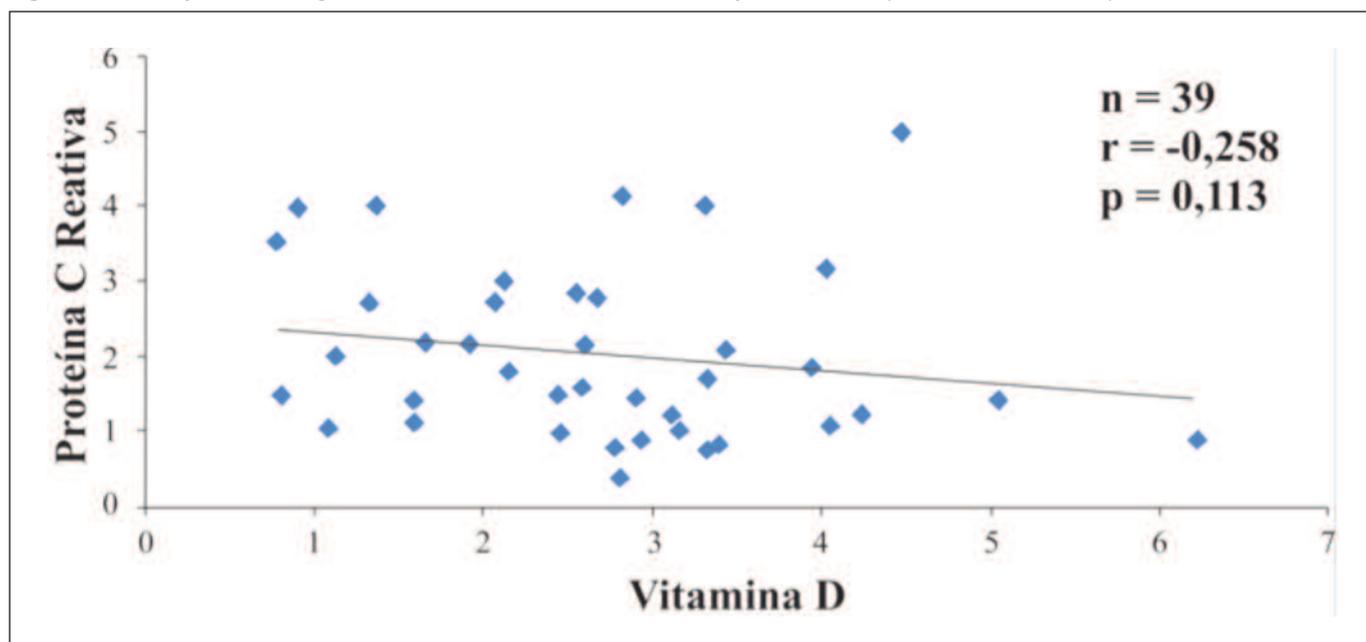
ciência de vitamina D e as concentrações séricas de proteína C reativa.

Deve-se chamar atenção para o fato de que o número relativamente pequeno de participantes nesse estudo pode ter sido um fator limitante para obtenção do resultado não significativo. Além disso, a ausência da determinação de parâmetros bioquímicos, como as concentrações séricas de vitamina D e outros marcadores de inflamação são limitações desta pesquisa.

No entanto, dados de alguns estudos, mostram que níveis elevados de proteína C reativa em pacientes renais crônicos com deficiência de vitamina D podem estar relacionados a outros fatores, tais como infecção, estado inflamatório, desnutrição e caquexia, o que pode contribuir para elevada morbidade e mortalidade nesses doentes<sup>30</sup>.

Assim, é oportuno reforçar que a deficiência de vitamina D tem sido apontada como um fator importante para a inflamação em pacientes renais, pela relevante associação dessa vitamina com o processo patológico

**Figura 2.** Correlação entre a ingestão dietética de vitamina D e concentrações séricas de proteína C reativa dos pacientes renais estudados.



\* Correlação de *Spearman* ( $p>0,05$ ).

que parece explicar o desenvolvimento e a progressão de doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, distúrbios do sistema imunológico e inflamação associados à doença renal<sup>23</sup>.

A partir dos dados obtidos nessa pesquisa foi possível identificar que os pacientes avaliados ingerem concentrações dietéticas de vitamina D inferiores às recomendações, o que parece não exercer influência sobre a inflamação presente nesses indivíduos, uma vez que não foi verificada correlação significativa entre a ingestão dessa vitamina e as concentrações séricas de proteína C reativa. Portanto, a realização de novas pesquisas que investiguem o papel da vitamina D sobre a inflamação em pacientes com doença renal crônica sob hemodiálise, bem como a avaliação das concentrações séricas dessa vitamina, poderão permitir melhor entendimento acerca do papel da vitamina D em mecanismos envolvidos nos processos inflamatórios associados à insuficiência renal.

## CONCLUSÕES

O teor de vitamina D da dieta dos participantes desse estudo revelam valores inferiores às recomendações para essa vitamina, portanto estudos têm demonstrado a necessidade de suplementação oral em pacientes sob hemodiálise visto que a ingestão dietética é (ou está) abaixo do recomendado. As concentrações séricas de proteína C reativa estão elevadas nos pacientes renais crônicos hemodialisados, caracterizando um estado inflamatório nesses indivíduos. No entanto, o estudo mostra que não houve influência do teor de vitamina D presente na dieta sobre as concentrações de proteína C reativa em doentes renais crônicos sob hemodiálise, pois não revela correlação significativa entre o consumo de vitamina D e as concentrações dessa proteína.

## REFERÊNCIAS

1. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 823-33.
2. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, Levin A. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet*. 2013; 382:158-69.
3. Sud M, Tangri N, Pintilie M, Levey AS, Naimark D. Risk of end-stage renal disease and death after cardiovascular events in chronic kidney disease. *Circulation*. 2014 Aug 5;130:458-65.
4. Rangan GK, Schwensen KG, Foster SL, Korgaonkar MS, Peduto A, Harris DC. Chronic effects of dietary vitamin D deficiency without increased calcium supplementation on the progression of experimental polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013; 305:F574-82.
5. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS et al. Relatório do censo brasileiro de diálise de 2010. *J Bras Nefrol* 2011;33: 442-7.
6. Tejwani V, Qian Q. Calcium regulation and bone mineral metabolism in elderly patients with chronic kidney disease. *Nutrients*. 2013; 5:1913-36.
7. Dusso A, González EA, Martin KJ. Vitamin D in chronic kidney disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25:647-55.
8. Ponda MP, Breslow JL. Vitamin D3 repletion in chronic kidney disease stage 3: effects on blood endotoxin activity, inflammatory cytokines, and intestinal permeability. *Ren Fail*. 2013; 35:497-503.
9. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009; 20:1807-20.
10. Marques CDL, Dantas AT; Fragoso TS et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol*. 2010; 50:67-80.
11. Metzger M, Houillier P, Gauci C et al. Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98:2922-8.
12. Satirapoj B, Limwannata P, Chairprasert A et al. Vitamin D insufficiency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population. *BMC Nephrol*. 2013; 14: 206.
13. In da Filho AJ, Melamed ML. Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos. *J Bras Nefrol* 2013; 35:323-33.
14. Rojas-Rivera J, De La Piedra C, Ramos A et al. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25:2850-65.
15. Akalin N, Koroglu M, Harmankaya O et al. Comparison of insulin resistance in the various stages of chronic kidney disease and inflammation. *Ren Fail*. 2015; 37:237-40.
16. Xu G, Luo K, Liu H et al. The progress of inflammation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2015; 37(1):45-9.
17. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of dialysis. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
18. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Technical report series 894; 2000.
19. Basiotis PP, Welsh SO, Cronin FJ et al. Number of days of food intake records required to estimate individual and group nutrient intakes with defined confidence. *J Nutr*. 1987; 117:1638-41.
20. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academy Press, 2010.
21. Kdoqi. Clinical Practice Guidelines and chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am. J. Kidney Dis*, 2007; 39(1): 5-266.
22. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acid. Washington: National Academies Press, 2005.
23. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357: 266-81.
24. Diniz HF; Romao MFI; Elias RM et al. Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2012; 34:58-63.

25. 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.
26. London GM, Guérin 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.
27. Pilz S, Tomaschitz A, Friedl C et al. Vitamin D status and mortality in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 126:3603-9.
28. Papagianni A, Kalovoulos M, Kirmizis D et al. Carotid atherosclerosis is associated with inflammation and endothelial cell adhesion molecules in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18:113-9.
29. Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease: the hidden enemy. *Nephrology.* 2006; 11:36-41.
30. Yildirim I, Hur E, Kocurk F. Inflammatory Markers: C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Leukocyte Count in Vitamin D Deficient Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013:802165.