

## Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos

### Authors

Antonio Jose Inda Filho<sup>1</sup>  
Michal Leora Melamed<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina  
Albert Einstein.

<sup>2</sup> Departamento de  
Medicina, Divisão de  
Nefrologia - Faculdade de  
Medicina Albert Einstein.

### RESUMO

A deficiência de vitamina D é um achado comum em pacientes com doença renal crônica (DRC). A DRC é reconhecida como um problema de saúde pública importante, com elevado risco de morbimortalidade total e cardiovascular. Inúmeras publicações epidemiológicas sugerem que a morbimortalidade nesses pacientes pode estar associada à deficiência de vitamina D. O sistema hormonal da vitamina D é classicamente implicado na regulação do metabolismo ósseo e da homeostase do cálcio; entretanto, há uma grande evidência de que a conversão de 25(OH)D para 1,25(OH)<sub>2</sub> tem um papel biológico significativo além daquele tradicionalmente descrito. Baseada em atual evidência, esta revisão pretende ressaltar os aspectos clínicos e biológicos relevantes no sistema hormonal da vitamina D especificamente em pacientes com doença renal.

**Palavras-chave:** 25-hidroxivitamina D<sub>2</sub>; deficiência de vitamina D; insuficiência renal crônica.

### INTRODUÇÃO

Deficiência/insuficiência de vitamina D é um problema de saúde pública cada vez mais reconhecido na população.<sup>1</sup> A doença renal crônica (DRC) tem sido conhecida por ser um fator de risco para o desenvolvimento de deficiência/insuficiência de vitamina D e está associada com aumento da morbi-mortalidade.<sup>2</sup> O sistema hormonal da vitamina D está envolvido na regulação da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo, mas potencialmente também tem funções no metabolismo extra mineral através da ativação de receptores extra renais de

vitamina D (RVD); e ao longo da última década tem crescido muito o interesse no potencial terapêutico da vitamina D.<sup>3</sup>

A forma ativa da vitamina D está presente em muitos tecidos que não estão associadas com o metabolismo ósseo ou do cálcio. Com efeito, a 1,25-di-hidroxivitamina D regula a proliferação, diferenciação e apoptose celular em muitas células normais e cancerosas. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a deficiência de vitamina D aumenta o risco de câncer, doença cardiovascular, doença autoimune, diabetes mellitus tipo 2 e doenças infecciosas; no entanto, nesta revisão, vamos concentrar a nossa atenção em destacar novas informações a partir de estudos recentes sobre a deficiência/insuficiência de vitamina D e sua participação na patogênese da doença renal; terapia de reposição de vitamina D e os desfechos na doença renal.

### FONTES E METABOLISMO DA VITAMINA D

Na natureza, a vitamina D pode ser obtida de duas formas - ingestão ou síntese endógena induzida por luz solar na pele (Figura 1). Os seres humanos derivam a vitamina D principalmente a partir da exposição da pele à luz solar e, em menor quantidade, a partir da dieta e suplementos alimentares.<sup>4,5</sup> Poucos alimentos contêm naturalmente ou são enriquecidos com vitamina D. Por conseguinte, sem consumo regular diário de alimentos naturalmente ricos ou enriquecidos, os indivíduos podem desenvolver deficiência de vitamina D. Na ausência de exposição diária à luz solar, ou com o uso de filtros solares, esta deficiência será ainda maior.

Submitted on: 07/13/2012.

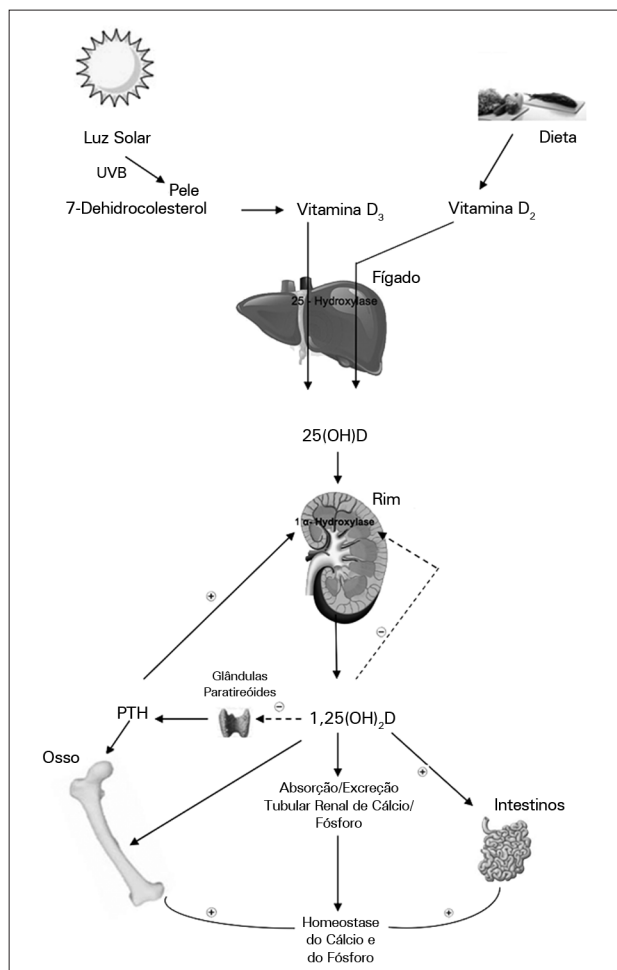
Approved on: 05/17/2013.

### Correspondence to:

Antonio Jose Inda Filho.  
Faculdade de Medicina Albert  
Einstein.  
1300 Morris Park Avenue,  
Ullmann 615 Bronx, New York,  
10461, USA.  
E-mail: antonio.de@einstein.yu.edu

DOI: 10.5935/0101-2800.20130051

**Figura 1.** Fontes e metabolismo da vitamina D. UVB: Ultravioleta B; Vitamina D<sub>3</sub>: colecalciferol; Vitamina D<sub>2</sub>: Ergocalciferol; 25(OH)D: 25 hidroxivitamina D; 1,25(OH)<sub>2</sub>D: 1,25 dihidroxivitamina D (calcitriol); PTH: Hormônio Paratireoideiano.



A radiação solar ultravioleta B converte p 7-deidrocolesterol na epiderme em pré-vitamina D<sub>3</sub>, que é imediatamente convertida em vitamina D<sub>3</sub> biologicamente inativa em processo dependente de calor.<sup>4</sup>

A vitamina D refere-se a dois precursores biologicamente inertes ou pró-hormônios: a vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) e a vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol).<sup>5</sup> Elas tem comportamento semelhante e são, subsequentemente aqui referidos apenas como 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). A vitamina D nessas formas deve ser convertida para o hormônio ativo para ser capaz de exercer uma influência biológica com impacto sobre o metabolismo mineral e outras funções fisiológicas. A vitamina D é transportada no sangue através da proteína de ligação da vitamina D (PLD) para o fígado. No fígado, a vitamina D é hidroxilada na posição C-25 por uma ou mais hidroxilases 25 de vitamina D do citocromo P450, o que resulta na formação de 25(OH)D. A 25-hidroxivitamina D é a principal forma

de armazenamento de vitamina D. No túbulo renal proximal (TRP), a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase catalisa a hidroxilação de 25(OH)D (Figura 1) na posição do carbono 1 do anel A, resultante na forma hormonalmente ativa da vitamina D, a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Também chamado calcitriol, esta é a forma biologicamente ativa da vitamina D, que age sobre os receptores em diferentes órgãos alvo.

A síntese renal de 1,25(OH)<sub>2</sub>D é uma etapa fortemente regulada, dada a sua potente atividade na homeostase do cálcio (Figura 1). O cálcio na dieta pode regular vitamina D diretamente através de mudanças nos níveis séricos de cálcio e, indiretamente, alterando os níveis de hormônio da paratireóide (PTH). A 1- $\alpha$ -hidroxilase pode ser suprimida por outros fatores, tais como fósforo e acidose metabólica crônica.<sup>6,7</sup> No entanto, elevados níveis de cálcio em circulação e fator de crescimento de fibroblastos-23 (FGF-23) são capazes de suprimir diretamente a atividade da 1- $\alpha$ -hidroxilase renal, através da regulação da transcrição do gene da hidroxilase- $\alpha$ , e indiretamente através da supressão de PTH através de mudanças mediadas por AMPc.<sup>8</sup> O FGF-23 é um hormônio produzido pelos osteócitos e é um hormônio circulante crítico envolvido no metabolismo do fosfato.<sup>9</sup>

#### VITAMINA D NO MEIO EXTRA RENAL

A evidência sugere que a importância fisiológica da vitamina D prolonga-se para além da regulação do domínio clássico do eixo cálcio-fósforo-PTH. Pesquisas recentes tem demonstrado a expressão de 1- $\alpha$ -hidroxilase em tecidos e órgãos que não os rins. Sugerem ainda que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D exerce uma vasta gama de ações nada clássicas, incluindo efeitos sobre a modulação do sistema imune, a regulação da diferenciação celular, a morte celular programada, a inibição do crescimento celular, o controle do sistema nervoso central, regulação da hipertrofia de cardiomiócitos, a regulação da secreção de insulina e de regulação da pressão sanguínea através do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS).<sup>8,10-14</sup> Experiências laboratoriais demonstraram a expressão da 1- $\alpha$ -hidroxilase em tecidos não-renais e, portanto, a síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D em áreas não-renais.<sup>15</sup> Além disso, tem sido demonstrado que os RVD intracelulares são expressos como o da mama, pele, próstata, linfonodos, cólon, pâncreas, medula da suprarrenal, cérebro e placenta.<sup>16</sup> É provável que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D seja produzida localmente nestes locais para mediar os efeitos biológicos locais no ambiente celular.

## FGF-23 E VITAMINA D

As descobertas de FGF-23 e Klotho têm acrescentado uma dimensão interessante para a nossa compreensão sobre a homeostase da vitamina D.<sup>17</sup> A FGF-23 é uma proteína de aproximadamente 32 kDa (251 aminoácidos) e sua região N-terminal contém o domínio homólogo FGF.<sup>17</sup> A FGF-23 induz à fosfatúria e tem sido demonstrado que suprime diretamente a atividade e expressão da 1- $\alpha$ -hidroxilase.<sup>18</sup> Além disso, a produção de FGF-23 induz a expressão da 24-hidroxilase - enzima responsável pela degradação de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, diminuindo assim a biodisponibilidade da vitamina D.<sup>3,19</sup>

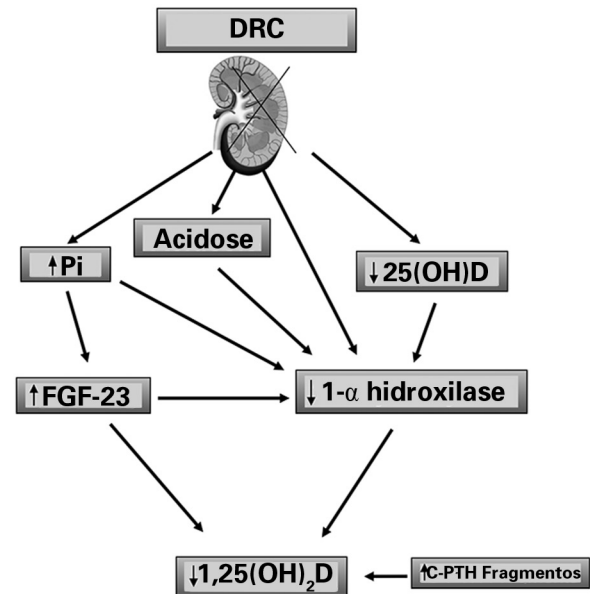
Klotho é uma proteína de membrana do tipo 1, com um único domínio transmembrana perto do seu terminal-C que se presume ser onde a proteína é ancorada à membrana.<sup>20</sup> O receptor FGF-23 Klotho, está envolvido no envelhecimento e tanto o camundongo sem klotho quanto aquele sem FGF-23 sofrem rápido envelhecimento e calcificação vascular.<sup>21-24</sup> Outras pesquisas sugerem que a Klotho pode ligar-se a múltiplos receptores FGF e o complexo de receptores FGF-Klotho se liga à FGF-23 com uma maior afinidade do que o receptor FGF ou Klotho isoladamente. A ligação desse complexo pode então ativar eventos de sinalização à jusante.<sup>25</sup> O efeito de redução de fosfato que tem o FGF-23 é parcialmente mediado pela expressão reduzida de NaPi-2a e hidroxilase 1 $\alpha$  nas células epiteliais dos túbulos proximais. A interação dos túbulos proximal e distal para facilitar funções mediadas por FGF-23 e Klotho é uma questão importante e ainda não solucionada, e uma área muito ativa de pesquisa.

## METABOLISMO DA VITAMINA D NA DRC

O rim é o principal órgão envolvido na produção de formas bioativas de vitamina D a partir de precursores inertes. Consequentemente, a doença renal crônica é um importante fator de risco para o desenvolvimento de deficiência de vitamina D.<sup>2</sup> Há vários mecanismos através dos quais a 1,25(OH)<sub>2</sub>D fica reduzida durante o curso de DRC, começando com a diminuição da disponibilidade do 25(OH)D - substrato para a produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sup>26-28</sup> (Figura 2). Uma redução na taxa de filtração glomerular (TFG) limita o fornecimento de 25(OH)D para a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase no túbulo renal proximal e, assim, limita a capacidade do rim em produzir a 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>29</sup> Níveis de hormônio fosfatúrico FGF-23 também aumentam no

início da DRC, presumivelmente em resposta à retenção de fosfato, que também suprime a produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>30</sup> Além destes fatores, pode haver contribuição adicional de potenciais efeitos supressores de fragmentos de carboxila (C)-terminal de PTH na síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>31</sup>

**Figura 2.** O mecanismo que contribui para a redução progressiva nos níveis de 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol).



## DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA DRC

O debate e as especulações em torno do papel da suplementação de vitamina D é dificultado pela incapacidade de se chegar a um consenso sobre um ponto de corte para definir a deficiência de vitamina D. A adoção de critérios baseados em níveis de 25(OH)D necessários para suprimir o PTH em populações predominantemente Caucásicas, alguns especialistas têm definido a deficiência de vitamina D em níveis séricos de 25(OH)D < 20 ng/ml e insuficiência relativa de 21-29 ng/mL.<sup>30-33</sup> A meta  $\geq$  30 ng/ml tem sido sugerida como desejável para uma boa saúde.<sup>33</sup> É importante lembrar que níveis de 1,25(OH)<sub>2</sub>D circulantes proporcionam essencialmente nenhuma informação no que diz respeito ao estado nutricional do paciente em termos de vitamina D.

O *Workshop* Consenso sobre Diretrizes Nutricionais a respeito da Vitamina D (*Workshop Consensus for Vitamin D Nutritional Guidelines*), publicado em 2010, estimou que mais de 50% das populações mais idosas do mundo não têm níveis satisfatórios de vitamina D.<sup>34</sup> A situação em indivíduos mais jovens e na população pediátrica parece

ser não diferente.<sup>35,36</sup> Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma alta prevalência de insuficiência de vitamina D ou deficiência na população em geral,<sup>37,38</sup> pacientes com DRC em pré-diálise e diálise crônica.<sup>26,39</sup>

O Estudo para avaliação de doença renal precoce (SEEK) investigou mais de 1.800 pacientes com DRC em uma ampla faixa de função renal e detectou deficiência de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ( $< 22,0$  pg/ml) em mais de 60% daqueles com  $\text{TFGe} < 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e deficiência de  $25(\text{OH})\text{D}$  ( $< 15$  ng/ml) em 12% dos pacientes.<sup>27</sup> Em um estudo transversal, Laclair *et al.*<sup>39</sup> mediram os níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  em 201 pacientes com uma TFG média estimada de  $27 \pm 11$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (TFG variando entre 6-69 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). A média geral dos níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  foram de  $19 \pm 14$  ng/ml. Apenas 29% dos 65 pacientes com DRC estágio 3 e apenas 17% dos 113 pacientes com DRC estágio 4 tiveram níveis séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  acima de 30 ng/ml. Além disso, 14% dos pacientes com DRC estágio 3 e 26% dos pacientes com DRC estágio 4 tiveram  $25(\text{OH})\text{D}$  em nível abaixo de 10 ng/mL.<sup>39</sup>

Mesmo em um país ensolarado como o Brasil, um estudo transversal com 144 pacientes com DRC sem diálise nos estágios 2 a 5, encontrou 57 pacientes (39,6%) com níveis insuficientes de  $25(\text{OH})\text{D}$  (16 a 30 ng/ml).<sup>40</sup> No entanto, enquanto este estudo sugere que o nível de vitamina D no Brasil pode ser melhor do que em outros países, ele ainda precisa ser verificado, devido ao conhecimento atual dos efeitos não-calcêmicos propostos para a vitamina D e seu potencial benefício na saúde vascular, resistência à insulina e função imunológica.

A alta prevalência de deficiência/insuficiência de  $25(\text{OH})\text{D}$  em pacientes com DRC pode ser parcialmente explicada pela falta de exposição à luz solar em pacientes com doenças crônicas, redução da síntese cutânea de colecalciferol em resposta à luz solar, reduzida ingestão de alimentos que são fontes naturais de vitamina D, e perda urinária de  $25(\text{OH})\text{D}$  e PAD em nefropatias proteinúricas.<sup>41</sup> Além disso, a megalina renal - proteína de ligação da  $25(\text{OH})\text{D}$  no túbulo proximal, diminui à medida que a TFG cai, reduzindo, assim, a reabsorção tubular da  $25(\text{OH})\text{D}$ .<sup>42</sup> Além disso, a retenção renal de fósforo nos estágios iniciais da DRC pode contribuir para a produção diminuída de  $1,25(\text{OH})\text{D}$  diretamente e aumento de FGF-23.<sup>43</sup> Recentemente, em um estudo transversal, Figueiredo-Dias e colaboradores<sup>44</sup> analisaram 120

pacientes com DRC em estágios de 2 a 5. Eles descobriram diabetes mellitus (Odds Ratio (OR): 3,8; IC 95%: 1,2 a 11,7;  $p = 0,02$ ) e  $\text{IMC} \geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> (OR: 4,3 IC 95%: 1,2-15,3,  $p = 0,02$ ) como fatores de risco independentes para a hipovitaminose D em pacientes não-dializados, mesmo após o ajuste para sexo, cor da pele e da época do ano.

#### VITAMINA D EM DRC E MORTALIDADE

A DRC, com ou sem hemodiálise tem sido consistentemente comprovada como sendo um fator de risco independente para mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular em diversas populações.<sup>45</sup> Na população com DRC, as evidências coletadas a partir de estudos epidemiológicos apontam para um potencial papel dos níveis, bem como da suplementação de vitamina D, nos resultados de sobrevida em pacientes com DRC independentemente do seu estado dialítico.<sup>46-48</sup> Uma recente meta-análise de estudos prospectivos conduzida por Pilz *et al.*<sup>49</sup> estimou uma significativa redução de 14% no risco de mortalidade [RR 0,86; 95% IC (0,82-0,91)] com níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  mais elevados em 10ng/ml. A evidência atual também sugere um benefício em sobrevida com a suplementação de vitamina D, que é independente das alterações do cálcio sérico, fósforo ou níveis de PTH, e corrobora um crescente volume de literatura sobre os efeitos não clássicos da vitamina D, além da regulação dos metabolismos ósseo e mineral.<sup>47-50</sup> Embora não haja nenhuma explicação direta para os benefícios aparentes em sobrevida associados à vitamina D, evidência indireta pode ser derivada a partir de estudos que mostram uma associação de baixos níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  e  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  a fatores de risco cardiovasculares, incluindo o aumento da atividade da renina, hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda (HVE), inflamação, resistência à insulina, diabetes mellitus e albuminúria.<sup>51-54</sup>

#### VITAMINA D EM DRC E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A deficiência/insuficiência de 25-hidroxivitamina D tem sido recentemente associada a um maior risco de doença cardiovascular (DCV) na DRC e na população em geral.<sup>55</sup> Há evidência sugerindo que os fatores de risco não tradicionais decorrentes da DRC estavam associados a dano vascular com ativação de vias inflamatórias.<sup>56</sup> Em pacientes com DRC não submetidos à diálise com uma  $\text{TFGe}$  média de 38 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (DP 15), usando métodos não-invasivos de dilatação



mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial para avaliar a função endotelial, Chitalia e colaboradores<sup>57</sup> encontraram uma correlação entre a diminuição dos níveis de 25(OH) e piora da DMF ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,001$ ). Esta associação entre os níveis de vitamina D e de DMF persistiu em uma análise mais aprofundada utilizando modelos de regressão ajustados para fatores de risco cardiovascular tradicionais. A disfunção endotelial é considerada um marcador de aterosclerose e, assim, substituto para a doença cardiovascular. Estes resultados devem estimular o desenvolvimento de futuros ensaios clínicos para investigar o impacto da suplementação de vitamina D sobre a função endotelial, na tentativa de estabelecer um mecanismo biológico. Apesar do pequeno número de pacientes estudados, a ausência de um grupo controle, e um curto tempo de suplementação, dois estudos recentes têm demonstrado que a suplementação com colecalciferol em pacientes em hemodiálise diminui parâmetros inflamatórios representados pelo aumento da redução de albumina sérica e de ambas a proteína C-reativa e a interleucina-6.<sup>58,59</sup> Além disso, eles mostraram melhora na disfunção cardíaca refletida por níveis mais baixos de PNC (58) e redução no índice de massa ventricular esquerda.<sup>59</sup>

Os modelos animais têm mostrado que existem outras vias pelas quais a vitamina D pode melhorar ou prevenir a doença cardiovascular. Redução na atividade da RVD aumenta os níveis circulantes de renina e pressão arterial e causa hipertrofia ventricular esquerda e hipertrofia miocítica em ratos geneticamente manipulados.<sup>51,53</sup> Camundongos sem a 1- $\alpha$ -hidroxilase desenvolvem hipertensão, hipertrofia cardíaca e redução na função cardíaca, mas o uso de calcitriol parece aliviar a hipertensão e melhorar a função cardíaca nestes animais.<sup>60</sup> Estes resultados sugerem que a vitamina D seja um regulador do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e suprime o eixo SRAA.

Os benefícios do paricalcitol na Morbidade Cardíaca Induzida pela Insuficiência Renal (MCIIR). Um estudo multicêntrico foi formatado para avaliar os efeitos benéficos do paricalcitol na hipertrofia ventricular esquerda em pacientes pré-diálise. No entanto, os resultados do ensaio não conseguiram demonstrar uma redução no índice de massa ventricular ao fim de 48 semanas de suplemento diário de paricalcitol em pacientes com DRC com hipertrofia ventricular esquerda discreta a moderada.<sup>61</sup> Entretanto, houve uma

redução nas hospitalizações - um interesse secundário da pesquisa. Estes resultados são contrários àqueles de dados observacionais de experimentos com animais e humanos. Uma possível explicação para os resultados é que o paricalcitol pode ter aumentado os níveis de FGF-23 e vários estudos têm mostrado uma ligação entre o FGF-23 e a HVE.<sup>62-64</sup> Mais estudos são necessários nesta área.

#### VITAMINA D E ALBUMINÚRIA

Albuminúria é um importante marcador e importante fator de risco para o declínio progressivo da função renal e é considerado por muitos como o primeiro passo para uma progressão inevitável para nefropatia e insuficiência renal. Vários estudos têm mostrado uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e de grau de albuminúria<sup>65,66</sup> e um efeito anti-albuminúrico de análogos da vitamina D.<sup>67</sup> Isakova e colaboradores<sup>66</sup> mostraram que os níveis mais baixos de 25(OH)D e 1,25(OH)<sub>2</sub>D foram associados com albuminúria em pacientes com DRC, independentemente de idade, sexo, raça, pressão arterial e diabetes mellitus. Neste estudo transversal com 1.847 pacientes, eles estimaram um odds ratio 2-3 vezes maior de desenvolver albuminúria para aqueles nos tercis mais baixos da 25(OH)D [OR 3,0; IC 95% (1,3-7,0)] e 1,25(OH)<sub>2</sub>D [OR 2,6, IC 95% (1,7-3,9)]. A relação linear entre 25(OH)D e albuminúria persistiu após o controle de diferentes níveis de TFGe e uso de inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA). Além disso, numa análise de subgrupos em 387 pacientes com dados sobre marcadores inflamatórios, encontraram uma concentração plasmática significativamente mais elevada de IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$  na presença de albuminúria.

Achados do estudo VITAL<sup>67</sup> proporcionam pistas interessantes sobre o efeito nefroprotetor da vitamina D. Este estudo randomizado controlado com placebo, avaliou o efeito anti-albuminúrico do paricalcitol em 1 ou 2  $\mu$ g/dia *versus* placebo em 281 pacientes com nefropatia diabética em DRC estágios 2-4, usando a terapia padrão para controlar a pressão arterial e proteinúria. O desfecho primário de redução da albuminúria (relação albumina/creatinina) só mostrou uma pequena tendência, mas, reduções reversíveis significativas nos resultados secundários às 24 semanas foram observados naqueles randomizados para receber altas doses de paricalcitol (2  $\mu$ g/dia) incluindo reduções na albuminúria de 24h em -28%

(IC 95% -43 a -8,  $p = 0,009$ ), TFGe (variação entre -3 a -5 ml/min por  $1,73 \text{ m}^2$ ,  $p = 0,001$  vs. placebo), e a pressão sanguínea (variação entre -3 e -9 mm Hg,  $p = 0,033$  vs. placebo). A redução na TFGe poderia ser explicada pelo efeito da ativação de RVD com o aumento de geração de creatinina e, por conseguinte, o aumento da creatinina no soro em resposta a paricalcitol como tem sido demonstrado por Agarwal e colaboradores.<sup>68</sup>

#### VITAMINA D E PROGRESSÃO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A redução da albuminúria é uma importante meta na terapia com protetores renais, e a vitamina D demonstrou efeito positivo.<sup>67</sup> Ao mesmo tempo, há evidência de que a terapia com vitamina D pode ter o potencial para alterar a progressão da doença renal. A vitamina D pode modificar a hipertrofia e função dos podócitos, como uma barreira de filtração, a expressão de TGF- $\beta$ , a expressão de MCP-1, o recrutamento de células semelhantes a macrófagos e os linfócitos T efetores.<sup>69-73</sup> Estudos com modelos animais<sup>71-73</sup> e ensaios clínicos com humanos<sup>74,75</sup> têm relatado achados que corroboram a atenuação da progressão da doença renal induzida pela vitamina D. Usando dados do NHANES III, Melamed e colaboradores<sup>75</sup> relataram 2,6 vezes maior incidência de doença renal terminal entre os indivíduos com níveis de 25(OH)D < 15 ng/ml em comparação com aqueles com níveis mais elevados após o ajuste para fatores demográficos, socioeconômicos, clínicos e laboratoriais incluindo diabetes mellitus, hipertensão arterial, taxa de filtração glomerular estimada e albuminúria [IRR 2,64, 95% IC (1,00-7,05)]. Ainda não sabemos claramente qual é o papel do FGF-23 na progressão da doença renal crônica, mas alguns estudos o tem mostrado como um preditor independente da progressão da DRC em pacientes com nefropatia diabética e não diabética e em pacientes com DRC.<sup>76,77</sup> Contribuições importantes para a compreensão do papel da vitamina D serão publicadas nos próximos anos, com os resultados a partir de ensaios clínicos em curso (NCT01214356); (NCT00552409); (NCT01029002) que avaliarão os seguintes aspectos, respectivamente: a eficácia da suplementação com vitamina D na progressão da doença renal crônica em adultos negros com diabetes tipo 2 e DRC em estágios 1 ou 2; a mudança na excreção de albumina na urina em adultos com diabetes tipo 2 e

DRC nos estágios 1-2; e albuminúria em pacientes com DRC nos estágios 3-4 por várias causas. Além disso, importantes contribuições para a compreensão do papel da FGF-23 na progressão da doença renal e os efeitos das diferentes formas de vitamina D sobre os níveis de FGF-23 que estão vindo a partir de estudos de observação contínua (NCT01317173), e de intervenção (NCT00957879), respectivamente.

#### VITAMINA D E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

A deficiência/insuficiência de vitamina D pode predispor a doenças infecciosas, ao alterar a imunidade inata do indivíduo. As células do sistema imune inato e adaptativo, incluindo macrófagos, linfócitos e células dendríticas expressam os RVD e respondem à estimulação por 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>78,79</sup> Tem sido demonstrado que o tratamento com vitamina D *in vitro* é capaz de modular os níveis de citocinas inflamatórias sistêmicas como o TNF- $\alpha$  e a IL-6, e inibir a ativação da vasodilatação induzida por LPS do endotélio vascular.<sup>80-81</sup> Recentemente, dois estudos mostraram uma redução significativa na produção de IL-6, IL-8,<sup>59,82</sup> e depois TNF<sup>82</sup> após suplementação com colecalciferol em pacientes com insuficiência renal terminal em hemodiálise. Portanto, é razoável acreditar que uma deficiência/insuficiência nutricional de 25(OH)D na doença renal terminal (DRT) pode contribuir para uma resposta imune alterada, predispondo o paciente a morbidade e mortalidade precoces a partir da infecção. Resultados de um ensaio clínico randomizado controlado por placebo (NCT 00892099), ainda em curso, avaliando os níveis de catelicidinas, citocinas, e a incidência de infecções em pacientes sob hemodiálise randomizados para doses altas e baixas de ergocalciferol proporcionará uma maior clareza quando forem publicados.

#### VITAMINA D NA DRC - O QUE PRECISAMOS PARA RESPONDER

Dada a elevada prevalência da insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes com DRC, o primeiro passo para a correção de anomalias da vitamina D nestes pacientes seria corrigir os níveis de 25(OH)D, a fim de facilitar e manter a produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D. As atuais diretrizes K/DOQI recomendam o tratamento da doença renal crônica estágio 3 e 4 com formas nutricionais (ergocalciferol ou colecalciferol) de vitamina D quando os níveis de 25(OH)D estão inferiores a 30 ng/mL.<sup>33</sup> Nosso

conhecimento e experiência atuais sobre a vitamina D, vêm principalmente de vários estudos observacionais e experimentais em laboratório. Os estudos epidemiológicos, mesmo com metodologia rigorosa, são limitados por seus vieses e impossibilidade de provar a causalidade. Muitas questões ainda devem ser esclarecidas, tais como a compreensão de se a terapia de vitamina D melhora determinados desfechos clínicos em pacientes com DRC, seja nutricional; se a vitamina D desempenha um papel importante na melhoria da DRC; o momento adequado para iniciar o tratamento com vitamina D; a frequência e a dose de administração de vitamina D (diariamente ou em dose de indução (bolus)); o benefício de suplementação nutricional de vitamina D em pacientes com DRC estágio 5; se a vitamina D pode retardar a progressão da DRC; compreender o papel dos efeitos não clássicos da vitamina D e se a produção local em tecidos não convencionais é fundamental para essas ações; se 1,25(OH)<sub>2</sub>D sistêmica isoladamente seria suficiente para melhorar a sobrevida. Grandes ensaios clínicos randomizados (ECR) rigorosos são necessárias para responder pelo menos algumas destas questões.

## CONCLUSÃO

Deficiência/insuficiência de vitamina D é uma condição comum que afeta a população em geral e populações especiais, tais como pacientes com DRC. Além dos efeitos sobre o metabolismo dos ossos e minerais, baixos níveis séricos de 25(OH)D têm sido associados à mortalidade por todas as causas e cardiovascular, bem como o aumento do risco de comorbidades, tais como doenças cardiovasculares, infecções, disfunção renal em geral e DRC. A expressão generalizada de RVD em muitos sistemas e órgãos constitui a base biológica para as ações pleiotrópicas e não-esqueléticas teorizadas da vitamina D. Essas propriedades incluem a inibição do SRAA, proteção do endotélio, modulação imunológica e ações anti-inflamatórias. A este respeito, a deficiência de vitamina D está associada com a resistência à insulina, hipertrofia ventricular esquerda, proteinúria, aterogenicidade, diminuição da trombólise, desequilíbrios do sistema imunológico, susceptibilidade a infecções e manutenção da inflamação. Mais ensaios clínicos randomizados são necessários para determinar se a suplementação de vitamina D poderia reduzir eventos cardiovasculares futuros, a taxa de progressão da doença renal e o risco de mortalidade de indivíduos com DRC, bem definir

com mais precisão o agente terapêutico, a dose, o tempo de administração, parâmetros de monitoramento e as indicações para o tratamento com vitamina D.

## REFERÊNCIAS

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81. PMID: 17634462
- Echida Y, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease. *Intern Med* 2012;51:845-50.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F8-F28. PMID: 15951480
- Holick MF, Frommer JE, McNeill SC, Richtand NM, Henley JW, Potts JT Jr. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to previtamin D3 in skin. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;76:107-14.
- Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N, Drezner MK. HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. *Clin Chem* 2006;52:1120-6.
- Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K. Metabolic acidosis suppresses 25-hydroxyvitamin in D3-1alpha-hydroxylase in the rat kidney. Distinct site and mechanism of action. *J Clin Invest* 1982;70:135-40. PMID: 6282936
- Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984;73:1580-9. PMID: 6547151
- Andress D. Nonclassical aspects of differential vitamin D receptor activation: implications for survival in patients with chronic kidney disease. *Drugs* 2007;67:1999-2012. PMID: 17883284
- Quarles LD. Skeletal secretion of FGF-23 regulates phosphate and vitamin D metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:276-86.
- Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. *Mol Cell Endocrinol* 2010;321:103-11. PMID: 20156523
- Diker-Cohen T, Koren R, Ravid A. Programmed cell death of stressed keratinocytes and its inhibition by vitamin D: the role of death and survival signaling pathways. *Apoptosis* 2006;11:519-34.
- Holmøy T, Moen SM. Assessing vitamin D in the central nervous system. *Acta Neurol Scand Suppl* 2010;88-92.
- Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;30:1289-94.
- Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, Grammer T, Drechsler C, Boehm BO, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Clin Chim Acta* 2010;411:1354-60. PMID: 20515678
- Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97:103-9. PMID: 16081283
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:888-94. PMID: 11158062
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1637-47.
- Perwad F, Azam N, Zhang MY, Yamashita T, Tenenhouse HS, Portale AA. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology* 2005;146:5358-64.
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19:429-35.

20. Nabeshima Y, Imura H. alpha-Klotho: a regulator that integrates calcium homeostasis. *Am J Nephrol* 2008;28:455-64.
21. DeLuca S, Sitara D, Kang K, Marsell R, Jonsson K, Taguchi T, et al. Amelioration of the premature ageing-like features of Fgf-23 knockout mice by genetically restoring the systemic actions of FGF-23. *J Pathol* 2008;216:345-55. PMID: 18729070
22. Tsujikawa H, Kurotaki Y, Fujimori T, Fukuda K, Nabeshima Y. Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 2003;17:2393-403.
23. Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M, Densmore MJ, Taguchi T, Goetz R, et al. In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23) -mediated regulation of systemic phosphate homeostasis. *FASEB J* 2009;23:433-41.
24. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 2006;281:6120-3. PMID: 16436388
25. Medici D, Razzaque MS, Deluca S, Rector TL, Hou B, Kang K, et al. FGF-23-Klotho signaling stimulates proliferation and prevents vitamin D-induced apoptosis. *J Cell Biol* 2008;182:459-65. PMID: 18678710
26. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8.
27. Kawashima H, Kraut JA, Kurokawa K. Metabolic acidosis suppresses 25-hydroxyvitamin in D3-1alpha-hydroxylase in the rat kidney. Distinct site and mechanism of action. *J Clin Invest* 1982;70:135-40. PMID: 6282936
28. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S, Kadera Y, Kawaguchi Y, Hosoya T, et al. Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1alpha,25(OH)2D3 in intact animals. *Endocrinology* 1999;140:2224-31. PMID: 10218975
29. Dusso AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:715-29. PMID: 21270766
30. Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, et al. Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1305-15.
31. Usatii M, Rousseau L, Demers C, Petit JL, Brossard JH, Gascon-Barré M, et al. Parathyroid hormone fragments inhibit active hormone and hypocalcemia-induced 1,25(OH)2D synthesis. *Kidney Int* 2007;72:1330-5. PMID: 17805236
32. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28. PMID: 16825677
33. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42:S1-201. PMID: 14520607
34. Henry HL, Bouillon R, Norman AW, Gallagher JC, Lips P, Heaney RP, et al. 14th Vitamin D Workshop consensus on vitamin D nutritional guidelines. *Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:4-6. PMID: 20561983
35. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124:e362-70. PMID: 19661054
36. Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009;54:15-21. PMID: 19194104
37. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011;31:48-54.
38. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis* 2005;15:97-101.
39. 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;45:1026-33. PMID: 15957131
40. Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA. Vitamin D status of chronic kidney disease patients living in a sunny country. *J Ren Nutr* 2008;18:408-14.
41. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987;32:912-29.
42. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K, Inokami T, Hara S, Yamada A. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int* 2003;64:414-20.
43. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19:429-35.
44. Figueredo-Dias V, Cuppari L, Garcia-Lopes MG, de Carvalho AB, Draibe SA, Kamimura MA. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2012;22:4-11.
45. Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2034-47.
46. Shoben AB, Rudser KD, de Boer IH, Young B, Kestenbaum B. Association of oral calcitriol with improved survival in nondialyzed CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1613-9.
47. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, Lazarus JM, Hernán MA, Camargo CA Jr, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
48. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, et al. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006;70:351-7. PMID: 16738536
49. 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;58:374-82.
50. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2012;109:359-63. PMID: 22071212
51. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110:229-38. PMID: 12122115
52. Scragg R, Sowers M, Bell C.; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813-8.
53. Xiang W, Kong J, Chen S, Cao LP, Qiao G, Zheng W, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:E125-32. PMID: 15367398
54. 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:c384-91. PMID: 21325871
55. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503-11. PMID: 18180395
56. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1899-911. PMID: 10231453
57. Chitalia N, Recio-Mayoral A, Kaski JC, Banerjee D. Vitamin D deficiency and endothelial dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Atherosclerosis* 2012;220:265-8.



58. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C, Borges M, Aires I, Amaral T, et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:905-11.
59. Buchares S, Barberato SH, Stingham AE, 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;22:284-91.
60. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int* 2008;74:170-9. PMID: 18385669
61. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, Chang Y, Wenger J, Tamez H, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674-84.
62. Gutiérrez OM, Januzzi JL, Isakova T, Laliberte K, Smith K, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation* 2009;119:2545-52. PMID: 19414634
63. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-408. PMID: 21985788
64. Canziani ME, Tomiyama C, Higa A, Draibe SA, Carvalho AB. Fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease: bridging the gap between bone mineral metabolism and left ventricular hypertrophy. *Blood Purif* 2011;31:26-32.
65. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 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. PMID: 17591526
66. Isakova T, Gutiérrez 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;21:295-302.
67. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-51. PMID: 21055801
68. Agarwal R, Hynson JE, Hecht TJ, Light RP, Sinha AD. Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. *Kidney Int* 2011;80:1073-9. PMID: 21716260
69. Aschenbrenner JK, Sollinger HW, Becker BN, Hullett DA. 1,25-(OH(2))D(3) alters the transforming growth factor beta signaling pathway in renal tissue. *J Surg Res* 2001;100:171-5. PMID: 11592788
70. Krüger S, Kreft B. 1,25-dihydroxyvitamin D3 differentially regulates IL-1alpha-stimulated IL-8 and MCP-1 mRNA expression and chemokine secretion by human primary proximal tubular epithelial cells. *Exp Nephrol* 2001;9:223-8.
71. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3382-93.
72. Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, Reulbach U, Holzinger M, Schwarz U, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F526-33. PMID: 14600034
73. Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M, Fukushima N, Kusano K, Ohashi S, et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001;158:1733-41. PMID: 11337371
74. Coen G, Mazzaferro S, Manni M, Fondi G, Perruzza I, Pasquali M, et al. No acceleration and possibly slower progression of renal failure during calcitriol treatment in predialysis chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1520.
75. Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2631-9.
76. Titan SM, Zatz R, Gracioli FG, dos Reis LM, Barros RT, Jorgetti V, et al. FGF-23 as a predictor of renal outcome in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:241-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04250510>
77. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2600-8.
78. Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:80-90.
79. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311:1770-3.
80. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, Michelsen K, Lu D, Adams J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopolysaccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 2006;143:58-64. PMID: 16367934
81. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, Ploder M, Tamandl D, Friedl J, et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006;36:361-70.
82. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles LD. Cholecalciferol supplementation alters calcitriol-responsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:353-61.