

## مقاله اصلی

# بررسی شیوع کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران همودیالیزی

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۸/۲۲

### خلاصه

#### مقدمه

سطح سرمی ۱/۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D در سیر نارسایی مزمن کلیه به علت کاهش تولید توپولی  $\alpha_1$  هیدروکسیلاز به سرعت کاهش می یابد. ویتامین D نقش مهمی در عملکرد عضلانی، متابولیسم استخوان، سیستم ایمنی و کاردیو واسکولر دارد. علاوه بر ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D نیز در بیماران اورمیک کاهش می یابد.

#### روش کار

این مطالعه مقطعی در تابستان ۱۳۹۱ در مراکز دیالیز بیمارستان لقمان حکیم و شهید اشرفی اصفهانی تهران انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه، کفایت دیالیز ( $V/KT(1/2 >)$ )، سن  $< 15$  سال، البومین سرم  $< 3/5$  و عدم ترک دیالیز بیشتر از دو بار در ماه نبود. معیارهای خروج، مدت دیالیز کمتر از سه ماه، وجود فاز کاتابولیک نظیر بدخیمی وایدز بود. برای همه بیماران ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، کلسیم، فسفر، پاراتورمون (PTH (protein Reactive-C)) CRP (هموگلوبین) Hb چک شد. اطلاعات با نرم افزار SPSS و آزمونهای کای اسکوئر و کراس تب جزیه و تحلیل شد.

#### نتایج

از ۱۳۵ بیمار ۶۹ نفر مرد (۵۱٪) و ۶۶ نفر زن (۴۹٪) بودند. ۸۵ نفر (۶۳٪) کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، ۴۳ نفر (۳۱،۹٪) سطح نرمال و ۷ نفر (۵،۲٪) سطح توکسیک ویتامین D را داشتند.

#### نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران اورمیک در کشور ما شایع است و مکملهای (D-OH) ۲۵ برای این بیماران مفید است. لذا توصیه می شود سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران دیالیزی به طور متناوب چک شود تا با اصلاح کمبود آن سبب بهبود عملکرد بیماران شود.

**کلمات کلیدی:** نارسایی مزمن کلیه، همودیالیز، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D

**بی نوشت:** این مطالعه هیچ وابستگی از نظر مالی به موسسه و مرکز تحقیقات دیگری ندارد و هزینه مالی مربوطه توسط محققان پرداخت شده است.

<sup>۱</sup> نرگس السادات زاهد\*  
<sup>۲</sup> ساغر چهارازی

۱- استادیار بیماریهای کلیه، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
۲- دستیار بیماریهای داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

\* تهران - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران  
تلفن: +۹۸-۹۱۲۱۰۴۱۰۰۶  
email: n2\_zahed@yahoo.com

## مقدمه

سطح سرمی ۱۰۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D (D) 2 (OH) 1,25 که فرم فعال ویتامین D است، در سیر نارسایی مزمن کلیه به سرعت کاهش پیدا میکند که ناشی از کاهش تولید  $1\ \alpha$  هیدروکسیلاز در توبول پروگزیمال کلیه است و منجر به پیشرفت هایپرپارا تیروئیدی ثانویه می شود (۱). به دنبال این تغییرات عملکرد فیزیکی بیمار مختل می شود (۲-۵). هایپر پارا تیروئیدی ثانویه در نارسایی مزمن کلیه (CKD)<sup>۱</sup> و مرحله انتهایی بیماری کلیوی (ESRD)<sup>۲</sup> در پاسخ به اختلال در ترشح پاراتورمون (PTH)<sup>۳</sup> ناشی از تغییر در سطح سرمی کلسیم و فسفر و کاهش 25 هیدروکسی ویتامین D (D) 25 (OH) رخ می دهد (۶). گرچه نقش مولکولی ویتامین D در عضلات اسکلتی کاملاً شناخته است، اخیراً تمرکز بر ویتامین D در بیماران ESRD جهت جلوگیری و درمان هایپر پاراتیروئیدی ثانویه و تاثیر آن بر متابولیسم استخوان و کلسیفیکاسیون بافتی است (۷). ویتامین D نقش اساسی در رشد عضلات و انقباض عضلات دارد و از طریق انتقال کلسیم و فسفر انقباض عضلات را تنظیم میکند (۸، ۹). مطالعات متعددی در حیوانات و انسان نقش کمبود ویتامین D را بر جنبه های مختلف عملکرد سلول عضلانی نشان داده اند (۱۰-۱۳). کمبود ویتامین D با کاهش سائز عضله و کاهش قدرت عضله به ویژه در عضلات بزرگ اکستانسور و فلکسور اندام تحتانی همراهی دارد و منجر به کاهش فعالیتهای فیزیکی و افتادنیهای مکرر در افراد مسن می شود (۱۴-۱۶، ۱۸). شواهدی وجود دارد که این اختلالات می تواند با تجویز مکمل ویتامین D بهتر شود (۱۸).

علاوه بر کاهش 1,25 (OH) 2 D، بیماران اورمیک ممکن است کمبود 25 هیدروکسی ویتامین D هم داشته باشند. کاهش 25(OH)D سبب اختلال عملکرد عضلانی در بیماران اورمیک می شود، اما تاثیرش بر عملکرد عضلانی در بیماران اورمیک نا شناخته است (۱۹-۲۳). در یک مطالعه که در سال ۲۰۱۰ توسط دکتر هف<sup>۴</sup> و همکاران انجام شد، مشاهده شد که

کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران اورمیک بسیار شایع است که با مطالعات قبلی همخوانی داشته است (۲۴-۳۰). ویتامین D علاوه بر نقشی که در متابولیسم استخوان و مواد معدنی دارد، در فیزیولوژی سایر ارگانها نظیر اندروکراین و کاردیو واسکولروسیستم ایمنی نیز تاثیر دارد (۳۱). کمبود 25 (OH)D با طیف وسیعی از بیماری ها از قبیل سرطان های مختلف همراهی دارد. یک RCT اخیر نشان داده است که کوله کالسیفرول نقش حفاظتی در مقابل سرطان ها دارد (۳۲، ۳۳).

## روش کار

این مطالعه توصیفی مقطعی در تابستان ۱۳۹۱ در مراکز دیالیز بیمارستان لقمان حکیم و بیمارستان شهید اشرفی اصفهانی در شهر تهران بر زنان و مردانی که هفته ای ۳ بار دیالیز می شوند انجام شد. معیار های ورود به مطالعه، کفایت دیالیز ( $KT/V < 1/2$ ) کمپلینس خوب دیالیز (عدم ترک دیالیز بیش تر از ۲ بار در ماه)، سن بیشتر و مساوی ۱۵ سال و آلبومین سرم بیشتر و مساوی ۳/۵ بود. معیارهای خروج از مطالعه، مدت دیالیز کمتر از ۳ ماه، فاز کاتابولیک نظیر بدخیمی و HIV و عفونت فعال بود.  $KT/v$  از روی چارت بیماران دیالیزی به روش کامپیوتری محاسبه شد. برای هر بیمار داده های سن، جنس، شاخص توده بدنی (BMI)، علت نارسایی کلیه، وجود دیابت و سایر بیماریهای همراه ثبت شد. کلسیم (Ca)، فسفر (PT)، ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (ng/ml)، البومین (gr/dl)، C-reactive protein (CRP) کمی (mg/dl)، پاراتورمون (pg/l)، هموگلوبین (Hb)، تعداد پلاکت و تعداد گلبولهای سفید برای هر بیمار در یک آزمایشگاه قبل از انجام دیالیز اندازه گیری شد. جهت محاسبات اماری از نرم افزار کامپیوتری SPSS 16 استفاده شد. از آمار توصیفی میانگین و انحراف استاندارد و از امار استنباطی کای اسکوئر و کراس تب محاسبه شد.

<sup>1</sup> Chronic kidney disease

<sup>2</sup> End stage renal disease

<sup>3</sup> Parathormone

<sup>4</sup> Heaf

## نتایج

در این مطالعه ۱۳۵ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. ۶۹ نفر مرد (۵۱٪) و ۶۶ نفر زن بودند (۴۹٪). (میانگین ۱/۴۹ و انحراف معیار ۰/۵) از نظر سن بیماران به دو گروه ۱۵-۴۵ سال و ۴۵-۸۵ سال تقسیم شدند که ۲۱ نفر (۱۵/۶٪) در گروه ۱۵-۴۵ سال و ۱۱۴ نفر (۸۴/۴٪) در گروه سنی ۴۵-۸۵ سال بودند. (میانگین ۱/۸۴ و انحراف معیار ۰/۳۶). ۵۹ نفر (۴۳/۷٪) دیابت داشتند و ۷۶ نفر (۵۶/۳٪) دیابت نداشتند (میانگین ۱/۵۶ و انحراف معیار ۰/۴۹). از نظر BMI، بیماران به ۵ گروه تقسیم شدند ۱۳ نفر (۹/۶٪) در گروه BMI کمتر از طبیعی (۱۵-۲۰)، ۲۰ نفر (۵۱/۹٪) در گروه BMI طبیعی (۲۰-۲۵)، ۳۲ نفر (۲۳/۷٪) در گروه BMI ۲۵-۳۰، BMI ۱۹ نفر (۱۴٪) در گروه BMI بیشتر مساوی ۳۰ و ۱ نفر (۰/۷٪) در گروه BMI < ۴۰ بود (میانگین ۷/۴۴ و انحراف معیار ۰/۸۷). از ۱۳۵ بیمار ۶۹ نفر مرد (۵۱٪) و ۶۶ نفر زن (۴۹٪) بودند. ۸۵ نفر (۶۳٪) کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D، ۴۳ نفر (۳۱/۹٪) سطح طبیعی و ۷ نفر (۵/۲٪) سطح توکسیک ویتامین D را داشتند.

## جدول ۱- مقیاسه میانگین و انحراف معیار متغیرهای

اندازه گیری شده در ۱۳۵ بیمار همودیالیزی

میانگین	انحراف معیار	
۱/۸۴	۰/۳۶	سن
		۱۵-۴۵ ۱۱۴-۸۴٪
		۴۵-۸۵ ۲۱-۱۶٪
۱/۴	۰/۵	جنس
		زن ۶۶-۵۱٪
		مرد ۶۹-۶۹٪
۵۶/۱	۰/۴۹	DM ۵۹-۴۳/۷٪
۲/۴	۰/۸۷	شاخص توده بدنی
		۱۵-۲۰ ۱۰٪
		۱۵-۲۵ ۵۲٪
		۲۵-۳۰ ۲۴٪
		۳۰ > ۱۴٪
۱/۴۲	۰/۵۹	۲۵ هیدروکسی ویتامین D
		۳۰ < ۸۵-۶۳٪
		۳۰-۷۰ ۴۳-۳۲٪
		۷۰ > ۷-۵٪
۱/۸۸	۰/۵	کلیسم
		۸ < ۱۹-۲۶٪
		۸-۱۰ ۹۹-۷۳٪
		۱۰ > ۷٪

## بحث

طبق نتایج این مطالعه کمبود ۱،۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D در بیماران اورمیک شایع است که ثانویه به کاهش فعالیت ۱α هیدروکسیلاز می باشد.

مطالعه حاضر نشان داد که کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D همچنان در کشور ما در بیماران اورمیک شایع است که مطابق با مطالعه دکتر هف می باشد (۲۴). مطالعات نشان می دهد که ویتامین D یک مهار گر قوی سیستم رنین انژیو تانسین (RAS) ۶ و مسیر VNF-KB می باشد (۳۴-۳۵). در مطالعات انسانی سطح پایین ویتامین D با سطح بالای رنین و انژیو تانسین ۲ همراهی دارد (۳۶). این دو مسیر RAS و NF-KB نقش مهمی در پروسه پاتوژنز آسیب کلیوی دارند (۳۷). ۲۵ هیدروکسی ویتامین D می تواند کاهش عملکرد کلیه را با پیشرفت میکرو آلبومینوری تقویت کند که خود آلبومینوری به تنهایی پیشگویی کننده پیشرفت CKD و عوارض کاردیو اسکولر است (۳۸-۴۰). کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D با آلبومینوری، پیشرفت به سمت ESRD و مرگ و میر همراهی دارد و سطح بالای ۲۵ هیدروکسی ویتامین D سبب بقای بیشتر در بیماران CKD می شود (۲۱، ۴۱، ۴۲، ۴۴).

مکمل ها ۲۵ هیدروکسی ویتامین D ممکن است علاوه بر تحریک تولید ۲۵ و ۱ دی هیدروکسی ویتامین D در ایجاد یک سوبسترا برای عملکرد خارج کلیوی غیروابسته به کلیه و عملکرد ۱α هیدروکسیلاز در بیماران اورمیک شدید سودمند باشند. بنابراین یک سطح طبیعی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D ممکن است حتی در غیاب فعالیت ۱α هیدروکسیلاز کلیوی مفید باشد (۲۴).

## نتیجه گیری

با توجه به شیوع کمبود ۲۵ هیدروکسی ویتامین D در بیماران دیالیزی کشورمان، توصیه می شود در تمامی این بیماران به شکل متناوب سطح ۲۵ هیدروکسی ویتامین D چک شود تا در صورت کمبود با جبران آن بتوان از عوارض جلوگیری کرد.

## تشکر و قدردانی

حکیم سرکار خانم شاکری سرپرستار محترم بخش دیالیز تشکر و قدردانی می شود.

بدین وسیله از کلیه پرسنل بخش دیالیز بیمارستان اشرفی اصفهانی سرکار خانم کاظمی سرپرستار و بیمارستان لقمان

## References:

1. St.John A, Thomas MB, Davien CP etal. Determination of intact parathyroid hormone and free 1, 25-dihydroxyvitamin D levels in mild and moderate renal failure. *Nephron* . 1992; 61:422-427.
2. Padella J, Kra.snoff JB, Dasilva M, eteal . Physical, functioning in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2008; 21:550-559.
3. Johonsen KL, Kaysen GA, Young BS, Hung AM, da silva M , chertow GM . longi tudinal Study of nutritional status, body composition and physical function in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* . 2003;77:842-46
4. Johonsen KL, chetow GM, NgA, et al. Physical activity levels in patients on hemodialysis and heathy sedentary controls. *Kidney Int*. 2000;57:2564-2570.
5. Leikis MJ, Mokenna MJ, Paterson AC, etal. Exercise performance falls over time in patients with chronic kidney disease despite maintenance of hemoglobin concentration. *Clin J Am soc Nephrol* . 2006; 1:488-495.
6. Patricia L. Gordon ,PHD , Giorgos K. sakkas PHD , Julie w .Doyle , Ms, etal. The relationship between vitamin D and muscle size and strength in patients on hemodialysis. *J Ren Nutr* .2007 November, 17(6):397-407
7. Eknayan G, Levin A, Levin N. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1-201. [ pubmed:12500213]
8. Endo I, Inove D, Mitsui T, etal. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal Skeletal muscle development with deregulated Factors. *Endocrinology* 2003; 144:5138-5144.[ pub Med :12959989]
9. Vasquez G, Bolond R, De Bolond A. Stimulation of Ca 2+ release actiuated Ca 2+ channels as a potential mechanism involved in non-genomic 1,25 (OH) – vitamin D3-induced CA2+ entry in skeletal muscle cells. *Biochem Biophy Res common* 1997; 2339; 562-565.[ pubmed:9344870]
10. Curry OB , JF B, Francis MJO, Smith R. calcium uptake by sarcoplasmic reticulum of muscle from vitamin D deficient rabbits. *S Nature* 1974; 249:83-84[ pubmed : 4833235 }
11. Rodman JS, Bakert, changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin – D depleted rats *kidney int* 1978; 13:189-193.[pubmed:651119]
12. Sjostrom M, lorentzon R, Larsson ST, Holmlund D. the influenceof 1,25-dihydroxy cholecalciferol on the ultra structural organization of skeletal muscle fibres. *Morphometric analysis on vitamin D deficient growing rats*. *Med Biol* 1976; 56:209-215.[ pubmed:703405]
13. Mokkerjee A, Zerwekk JE, Nicor MJ, Mac Coyk, Buja LM. Effect of chronic vitamin D deficiency on chick heat mitochondria *J mol cell cardiol* 1981; 13:171-183[ pubmed:6115063]
14. Stroder J. Arensmeyer E. Actomysin content of the skeletal muscles in experimental rickets. *Klin Wochenschr* 1965; 43:1201-1202.[pubmed:5886899]
15. Wassner SJ, LIJB, Sperdto A, Norman ME. Vitamin O deficiency, hypocalcemia, and increased skeletal muscle degradation in Rats. *J clin Inuest* 1983; 72:102-112. [ pubmed. 6308041]
16. Hafer HR, Birge SJ, Martin KJ, KloheS, Karl IE, Effects of vitamin D metabolites on protein catabolism of muscle from uremic rats. *Kidney snt* 1983; 23:472.[ pubmed: 6341684J]
17. Mowe M, Huge E, Bohmert. Low serum calcidol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatur soc* 1999; 47:220-226. [Pubmed: 9988294]
18. Glerup H, Mikkelson K, pulsenLcetal . Hypoui Taminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcify Tissue Int* 2000; 66:419-424.[pubmed :10821877]
19. Bunout D, Barrea G, Levival, Gattes V, de la Maza MP , Avendano M, Hirsch S: Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006; 41:746-752
20. Sato Y. Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K : lowdose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stoke: a randomized controlled trail *Cerebrovasc Dis* 2005;20:187-192.
21. Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson Hughes B: Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory oldermen and women: a 3- year randomized controlled trial . *Arch Intern Med* 2006; 166; 424-430.

22. Bischoff HA , Stahelin HB Dick W, Akos R, Knecht M, salis C, Nebiker M, Theiler R, pfeifer M, Begererow B , Lwe RA, Conzelmann M; Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls : a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-351
23. Prince RL, Austin N, Devine A, Dick IM Bruce D, Zhu K ; Effects of ergocalciferol added to calcium on the risk of falls in elderly high- risk women. *Arch inter Med* 2008;168:103-108
24. J G. Heaf, S. Molsted, A.P. Harrison, etal. Vitamin D, surface Electromyography and physical Function in uraemic patients nephron *Clin Pract* 2010;115:c244-c250
25. Bjorner JB. Damsgeard MT, Watt T, Bech P, Rasmussen NK, Kristensen TS Modvig J, ThunedborgK; Dansk Manual Til SF-36( in Danish ). Kobenhavn. LIF. 1997.
26. Shah N. Bernadinin J, Piraino D: Prevalence and correction of 25 (OH) vitqmin D deficiency in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004;25:362-366
27. London GM Guerin AP Verbeke FH, Pannier B, Bountouyrie P, Marchais SJ, Metevier F: Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease, potential role of 25-hydroxy vitamin D deficiency , *J Am Soc Nephrol* 2007;18:613-620
28. Sadlier DM, Magee CC ; Prevalence of 25 (OH) vitamin d calcidiol deficiency at time of renal transplantation:a prospective study *Clin Transplant* 2007;21:683-688
29. Zhender D, Landray MJ, Wheeler DC , Fraser W, Blackwell L Nuttall S Hughes SV Townend J Ferro C Baigent C , Hewison M Cross – sectional analysis of abnormalities of mineral homeostasis vitamin D and parathyroid hormone in a cohort of predialysis patients, The Chronic Renal Impairment in Birmingham ( CRIB) study, *Nephron Clin Pract* 2007;107:109-116
30. Cuppari L, Carvalho AB, Draibe SA, Vitamin D status of chronic kidney disease patients living in a sunny country , *J Ren Nutr* 2008;18:408-414
31. Holick MF vitamin D deficienry, *N Engl J med* 2007; 357(3) : 266-281. Doi:10-1056 , NEJMRA 070553. [ pubmed ] [ cross Ref]
32. Holick ME: vitamin D deficiency , *New Eng J Med* 2007;357:266-281
33. Gallieni H, Kamimura A , Ahmed A, Bravo E , Delmez J , slatopols ky E , Dusso A: Kinetics of monocyte 1 alpha – hydroxylase in renal failure *Amy physiol* 1995;268:F746-F753
34. Li4c , @iao G , Vskokovic M , xiang W, Zheng W, kong J , vitamin D : a negative endocrine regulator of the rennin- angiotensim system and blood pressure , *J steroid Biochem Mol Biol.*2004; 89-90(1-5):384-392 [ pubmed]
35. Sun J , Kong J, Duany, Szeto FL, Liao A, Madara JL , Liyc . Increased NF, kappa B activity in fibro blasts lacking the vitamin D receptor . *Amy physical Metab* , 2006;291(2):E 315-E 322. Doi: 10.1152/ajpendo.00590.2005.[pubmed] [ cross Ref]
36. Tomaschitz A Pliz s , Ritz E, Grammer T, Drechsler C , Boehm Bo Marz W independent association between 1,25- dihydroxy vitamin D , 25-hydroxy vitamin D and the rennin – angio Tensin system : the Ludwig shafen risk and cavdiovascular Health ( LURIC) study , *Clin Chim Acta* , 2010; 411 ( 17-18):1354-1360[pubmed]
37. Li 4C , Reneprotective effects of vitamin D analogy. *Kidney int.* 2010; 78(2) :134139. Doi: 10-1038/ki . 2009.173[ pubmed] [ cross Ref]
38. Ruggennti P, Perna A , Mosconi L, Pisoni R , Remuzzi G . urinary protein excretion rate is the best predictor of ESRF in nondiabetic proteinuric chronic nephropathien , “ Gruppo Italiano di studi Epidemiologic. In Nefrosia “ ( GISEN ) *kidney Int* . 1998;53(5):1209-1216.doi:10.1046 ij. 1523-1755. 1998.00874x.[pubmed][cross Ref ]
39. Gerstein HC, Hanna JF , yi @ , Zinman B , Dinneen SF , Hoogwer FB , Halle JP , Young J , Rashkowa, JOyee C , etal. Albumiuria and risk of cordiovascula. Events, death , and heart failure in diabetic and non diabetic individulas. *Jama* .2001;286(4):421-426.doi:10.100/jama.286.4.421.[ pubmed] [ cross Ref]
40. Hunlsicker L G Adler S, Caggiula A , England BK, Greene T, Kusek JW , Rogres NL , Teschan PE predictors of the prosession of renal disease in the modification of diet in Renal Disease. Study. *Kidney Int* 1997; 51(6):1908-1919 doi:10.1038/ki .01997.260.[ pubmed ] [ cross Ref ]
41. Isakova T , Gutierrez OM, Patel NM Andress DL , WOLFM , Levin A, vitamin d deficienry , in flammation , and albuminuria in chronic kidney disease: complex interaction. *J Ren Nutr.* 2011; 21(4) : 295-302 doi: 10-1053/j. jrn. 2010-07 002.[pubmed ] [ Cross Ref ]
42. Ravani P , Malberti F Tripepi G, Pecchinip, Cutrupi S , Pizzini P, Mallamaci F , Zoccalic vitamin D levels and patient out come in chronic kidney disease , *Kidney Int.* 2009; 75(1) : 88-95 doi:101038/ki.2008.501.[ pubmed] [ cross Ref]
43. Mehrotra R , Kermah DA , Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI , Chiu YW , Martins D, Adler SG, Norris KC. Chronic Kidney disease , hypo vitaminosis D , and mortality in the united states. *Kidney Int* .02009 ; 76(9) :971-983. Doi:10.1038/Ki . 2009.288.[ pubmed ] [ cross Rer ]
44. Pliz S Iodice S, Zittermann A , Groni WB, Gandinis . vitamine D status and mortality risk in ckD: a meta – analysis of Prospective studies, *Am J Kidney Dis* 2011:58(3)374 – 382.