

Níveis séricos de vitamina D e periodontite crônica em pacientes com doença renal crônica

Serum levels of vitamin D and chronic periodontitis in patients with chronic kidney disease

Autores

Jessica do Amaral Bastos¹

Luiz Carlos Ferreira de Andrade²

Ana Paula Ferreira³

Erica de Almeida Barroso⁴

Patrícia de Castro Daibert⁴

Patrícia Lima de Sá Barreto⁴

Eduardo Machado Vilela⁴

Andrea Marcia Marcaccini⁵

Fernando Antonio Basile Colugnati⁶

Marcus Gomes Bastos⁷

¹ Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN).

² Departamento de Clínica Médica da FAMED/UFJF. Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN). PPGS/FAMED/UFJF HU/UFJF.

³ Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFJF.

⁴ Faculdade de Odontologia da UFJF.

⁵ Universidade de São Paulo - USP.

⁶ Departamento de Clínica Médica da UFJF. Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN) da UFJF.

⁷ Universidade Federal de São Paulo. Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN).

Data de submissão: 04/12/2012.

Data de aprovação: 05/02/2013.

Correspondência para:

Jessica do Amaral Bastos.
Fundação e Instituto de Pesquisas em Nefrologia - Fundação IMEPEN.
Avenida José Lourenço Kelmer, nº 1300/204-222, São Pedro, Juiz de Fora, MG, Brasil. CEP: 36036-330
E-mail: jessicabastos7@gmail.com
Fundação IMEPEN e Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora.

RESUMO

Introdução: A concomitância de periodontite crônica (PC) em pacientes com doença renal crônica (DRC) tem sido associada a desfechos adversos. A deficiência de vitamina D (25(OH)D) parece desempenhar papel importante na PC e níveis inadequados de vitamina D têm sido descritos em pacientes com DRC. **Objetivo:** Examinar a relação entre níveis séricos de vitamina D e PC em pacientes com DRC pré-dialítica. **Método:** Estudo de caso-controle, definidos, respectivamente, como pacientes com DRC e PC e DRC sem PC. Os dados demográficos, de exame físico e laboratoriais foram obtidos no dia da consulta. A DRC foi definida e estagiada segundo a NKF QDOKI™. Os níveis séricos de 25(OH)D foram dosados por quimioluminescência quando da avaliação da PC, a qual foi caracterizada segundo os critérios de Academia Americana de Periodontologia (1999). Os resultados de 25(OH)D foram estratificados em deficiência (≤ 14 ng/mL), insuficiência (15-29 ng/mL) e suficiência (≥ 30 ng/mL). **Resultados:** Um total de 29 pacientes foram estudados, 15 no grupo caso e 14 no grupo controle. Os pacientes casos apresentaram mediana de 25(OH)D inferior a dos pacientes controles (22,6 *vs.* 28,6 ng/mL; $p < 0,01$). A frequência de pacientes casos com insuficiência/deficiência de vitamina D foi maior do que entre os pacientes controles (93,3% *vs.* 57,1%, $p < 0,004$). Por outro lado, o percentual de pacientes com suficiência de vitamina D foi maior entre os controles se comparados aos integrantes do grupo casos (42,9% *vs.* 6,7%, $p < 0,004$). **Conclusão:** Em pacientes com DRC, a deficiência de vitamina D se associa com PC.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica, periodontite crônica, vitamina D.

ABSTRACT

Introduction: Concomitance of chronic periodontitis (CP) in patients with chronic kidney disease (CKD) have been associated with adverse outcomes. Vitamin D (25(OH)D) deficiency may play a role in CP and inadequate vitamin D status is common among patients with CKD. **Objective:** To examine the relationship between vitamin 25(OH)D and CP in patients with CKD not yet on dialysis. **Method:** A case-control study was conducted. Cases and controls were defined as patients with CKD with and without CP, respectively. The demographic, clinical and laboratory data were obtained when the patient was attended in the outpatient clinic. CKD was defined and staged according to the NKF QDOKI™. Serum 25(OH)D levels were measured by chemiluminescence when assessing the CP, which was defined according to the American Academy of Periodontology (1999). Serum 25(OH)D levels were stratified into deficient (≤ 14 ng/mL), insufficient (15-29 ng/mL) and sufficiency (≥ 30 ng/mL). **Results:** A total of 15 cases were compared with 14 controls. Cases had lower median 25(OH)D levels than controls (22.6 *versus* 28.6 ng/mL, $p < 0.01$) and were more likely to be categorized as vitamin D insufficiency/deficiency (93,3% *versus* 57,1%, $p < 0,004$). On the other hand, the percentage of controls with vitamin D sufficiency was higher than cases (42,9% *versus* 6,7%, $p < 0,004$). **Conclusion:** In patients with CKD not yet on dialysis, vitamin D deficiency is associated with CP.

Keywords: chronic periodontitis, renal insufficiency, chronic, vitamin D.

INTRODUÇÃO

A periodontite crônica (PC) é uma infecção subgengival, predominantemente causada por bactérias Gram-negativas¹ e caracterizada por períodos de exacerbação e remissão. No Brasil, cerca de 70% dos indivíduos acima de 30 anos apresentam PC na forma moderada, representada pelo nível de inserção clínica (NIC) ≥ 5 mm e 52% destes na forma grave da doença (NIC ≥ 7 mm).² Pacientes, na pré-diálise e em hemodiálise, apresentaram prevalência de PC mais grave quando comparados a pacientes em diálise peritoneal e indivíduos saudáveis.³ A PC, na forma grave, pode levar à perda dentária⁴ e se associa a risco aumentado de doença cardiovascular,⁵ controle glicêmico inadequado em pacientes com diabetes melitus tipo 2,⁶ gravidez complicada,⁷ acidente vascular cerebral,⁸ sendo considerada um importante problema de saúde pública que pode ser prevenido e tratado.

Estudos recentes sugerem alta prevalência de PC em pacientes com DRC tanto nos estágios pré-dialíticos^{9,10} quanto no estágio dialítico.^{11,12} Em pacientes com DRC, a PC é mais grave e observa-se maior prevalência de patógenos bacterianos periodontais se comparados aos indivíduos saudáveis.¹³ O impacto desfavorável da ocorrência da PC, no curso da DRC, não está completamente definido, mas a sua associação desfavorável com as doenças cardiovasculares,¹⁴ principais causas de óbito no paciente com doença renal,¹⁵ pode constituir um novo fator de risco ainda pouco valorizado.

A vitamina D apresenta função importante na resposta imunológica e pode desempenhar um papel chave na PC, observada em pacientes com DRC. Estudos têm evidenciado a associação entre saúde periodontal e ingestão de vitamina D.^{16,17} A suplementação de vitamina D e cálcio melhora a saúde periodontal, aumenta a densidade óssea na mandíbula e inibe a reabsorção óssea alveolar.^{18,19} Postulamos que o nível inadequado de vitamina D favorece a ocorrência de PC em pacientes com DRC; assim, o objetivo do estudo é examinar a relação entre níveis séricos de vitamina D e PC em pacientes com DRC pré-dialítica.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle, realizado em pacientes acompanhados no ambulatório de prevenção secundária do Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN) da

Universidade Federal de Juiz de Fora e Fundação IMEPEN, no período de 11/2009 a 08/2012.

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos e com DRC pré-dialítica, nos estágios 3B a 5, na faixa etária de 30 a 78 anos. Não foram incluídos os pacientes tabagistas, em uso de anti-inflamatórios, de utilização de antibiótico nos últimos três meses, as grávidas, os com diagnóstico de câncer, os portadores do vírus HIV, os diabéticos não compensados, os portadores de outras infecções ou com quadro de febre de origem indeterminada, os tratados para periodontite nos últimos 6 meses e com doenças periodontais agressivas ou agudas.

A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada a partir da dosagem da creatinina sérica, utilizando-se a equação desenvolvida pelo grupo de estudo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).²⁰ O diagnóstico da DRC seguiu os critérios propostos pelo NKF KDOQITM.²¹

A dosagem de 25 hidroxi-vitamina D (25(OH)D) foi realizada pela técnica quimioluminescência em soro estocado a -80°C, obtido no dia do exame periodontal. O nível sérico de 25(OH)D foi utilizado como reserva orgânica de vitamina D. A 25(OH)D sérica representa a combinação de fontes endógenas e exógenas de vitamina D e apresenta meia vida prolongada.²² Os resultados de 25(OH)D foram estratificados em deficiência (≤ 14 ng/mL), insuficiência (15-29 ng/mL) e suficiência (≥ 30 ng/mL).

O exame periodontal foi conduzido por duas examinadoras devidamente qualificadas. Todos os dentes, exceto terceiros molares, foram examinados. Profundidade de sondagem (PS) e recessão gengival foram mensuradas nos seis sítios por dente (mesio-vestibular, vestibular, disto-vestibular, mesio-lingual, lingual, disto-lingual), utilizando sonda computadorizada (*Florida Probe Corp.*, USA). As mensurações foram expressas em milímetros. O nível de inserção clínica (NIC) foi calculado através da distância da PS, a partir da junção cimento/esmalte somada à recessão gengival e subtraindo-se a hiperplasia gengival. O número de sítios com placa bacteriana foi quantificado pela presença ou ausência de placa dental supragengival, assim como o número de sítios com sangramento à sondagem (SS).

A habilidade do profissional foi testada pelo coeficiente de correlação, por meio do teste estatístico *Kappa*. O coeficiente intraexaminador foi de 0,84 e interexaminador foi de 0,82.

O Projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-HU/CAS) da Universidade Federal de Juiz de Fora. Parecer nº 0130/2009; folha de rosto: 290100; CAAE: 0107.0.420.000-09.

ESTATÍSTICA

Os dados foram coletados e processados utilizando-se o programa SPSS, versão 15.0 (*Chicago, IL, USA*). Os resultados foram representados pela mediana e valores (mínimo e máximo) para as variáveis numéricas, e frequências absoluta e relativa para as variáveis categóricas. Para comparação das variáveis entre os grupos, foram aplicados os testes de Mann-Whitney para as variáveis numéricas e qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher (quando as frequências esperadas foram menores que 5) para variáveis categóricas. A diferença estatística foi considerada para valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Do total de 623 pacientes inicialmente avaliados, 594 não foram incluídos pelas seguintes razões: TFG > 44 mL/mi/1,73 m² (252), não comparecimento para avaliação periodontal e coleta de sangue (139), edentulismo total (108), tabagismo (48), negaram-se a participar do estudo (31), sem indicação para avaliação periodontal (16). Vinte e nove pacientes preencheram os critérios de inclusão, 15 do grupo caso (DRC e PC) e 14 do grupo controle (DRC sem PC), sendo a mediana de idade de ambos semelhantes. O grupo caso, comparativamente ao grupo controle, foi constituído principalmente por pacientes do sexo masculino e diabéticos, porém sem significância estatística (Tabela 1). As causas de DRC mais frequentes foram doença renal diabética nos pacientes caso e nefropatia hipertensiva e doença renal diabética nos pacientes controle. Houve diferença estatística quanto à mediana da pressão arterial sistólica (140 mmHg *vs.* 130 mmHg, $p < 0,05$) e dos níveis de paratormônio (105 pg/mL *vs.* 53 pg/mL, $p < 0,05$), ambos mais elevados nos pacientes caso relativamente aos pacientes controle.

Como esperado, foi observada diferença estatística em todos os parâmetros clínicos periodontais na comparação dos grupos. Os pacientes caso apresentaram maior inflamação local e PC caracterizada como moderada a grave, com acometimento de grande parte dos sítios da boca (PS ≥ 5 mm = 5,5% e NIC ≥ 6 mm = 32%, $p < 0,001$). Não

houve significância estatística quanto ao número de dentes (Tabela 2).

Os pacientes caso apresentaram mediana de 25(OH)D inferior a dos pacientes controle (22,6 *vs.* 28,6 ng/mL; $p < 0,01$) (Figura 1). O percentual de pacientes com DRC com e sem PC, de acordo com os níveis de 25(OH)D, foi 33,3% *vs.* 0% no grupo deficiência, 60% *vs.* 57,1% no grupo insuficiência e 6,7% *vs.* 42,9% no grupo suficiência ($p < 0,004$). O percentual de pacientes caso, com insuficiência ou deficiência de 25(OH)D, foi comparativamente maior entre os pacientes caso relativamente aos pacientes controle (93,3% *vs.* 57,1%, $p < 0,004$).

DISCUSSÃO

Este estudo mostra que pacientes com DRC e PC apresentam níveis séricos menores de vitamina D e são mais frequentemente insuficientes e deficientes em 25(OH)D relativamente aos pacientes com DRC sem PC. Esta associação ficou evidente a despeito de excluirmos vários fatores confundidores, tais como: tabagismo, uso de medicações anti-inflamatórias, utilização recente de antibiótico, gravidez, câncer, infecção pelo vírus de imunodeficiência adquirida, diabetes não compensados, febre de origem indeterminada ou outras infecções, tratamento periodontal nos últimos 6 meses, e os casos de doenças periodontais agressivas ou agudas. Os resultados sugerem que nível suficiente de vitamina D é importante na manutenção de um periodonto saudável e na redução das consequências da PC.

A hipovitaminose D não é infrequente no Brasil. Entre os 73 médicos residentes de um hospital público da cidade de Porto Alegre, com idade média de 26 anos, o nível sérico de 25(OH)D encontrado foi de $17,9 \pm 8,0$ ng/mL, sendo que, em 57,4% deles, os níveis de vitamina D eram < 20 ng/mL.²³ Na DRC, nível insuficiente de 25(OH)D, definido como < 30 ng/mL, foi observado em 39,6% dos pacientes em tratamento conservador na cidade de São Paulo.²⁴ Contudo, se considerarmos como suficiência de 25(OH)D, níveis ≥ 40 ng/mL,^{25,26} o percentual de pacientes insuficientes atinge 51%.²⁷ No presente estudo, 75,8% dos pacientes com DRC avaliados apresentaram níveis insuficientes ou deficientes de vitamina D e, dentre esses, 63,6% apresentavam PC.

A PC é uma doença infecciosa crônica, causada por bactérias Gram-negativas, que determinam resposta inflamatória sistêmica.⁴ A destruição do tecido

TABELA 1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES COM DRC COM E SEM PC

Variáveis	DRC com PC (n = 15) mediana (mín-máx)	DRC sem PC (n = 14) mediana (mín-máx)	Valor de p
Idade (anos)	63 (51-72)	64 (30-78)	0,5
Sexo (masculino), %	67	50	0,2
Diabetes, %	46	21	0,1
Hipertensão arterial, %	86	93	0,5
Doença de Base			0,5
Nefropatia hipertensiva, %	20	21,4	
Efropatia diabética, %	40	21,5	
Glomerulonefrite crônica, %	6,7	14,3	
Outras e indeterminadas, %	33,3	42,8	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	140 (100-190)	130 (100-180)	0,014
Pressão arterial diastólica mmHg)	80 (60-100)	80 (68-130)	0,6
Índice de massa corporal (kg/m ²)	27 (17-39)	26 (21-86)	0,8
Creatinina sérica (mg/dL)	1,8 (1,3-5)	1,7 (0,8-3,2)	0,2
TFG* (mL/min/1,73 m ²)	31 (9-63)	32 (15-78)	0,3
Colesterol total (mg/dL)	183 (109-330)	192 (119-255)	0,4
Paratormônio (pg/mL)	105 (39-595)	53 (22-175)	0,02
Distribuição dos pacientes de acordo com os níveis de 25(OH)D*, n (%)			0,004
≤ 14 ng/mL	5 (33,3)	0	
15-29 ng/mL	9 (60)	8 (57,1)	
≥ 30 ng/mL	1 (6,7)	6 (42,9)	

* TFG: Taxa de filtração glomerular; 25(OH)D: 25-hidroxi-vitamina D.

TABELA 2 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS PERIODONTAIS NOS PACIENTES COM DRC COM E SEM PC

Variáveis	DRC com PC (n = 15) mediana (mín-máx)	DRC sem PC (n = 14) mediana (mín-máx)	Valor de p
Profundidade de sondagem (mm)	2,1 (1,4-3,7)	1,4 (1,3-1,8)	< 0,001
Profundidade de sondagem ≥ 5mm, %	5,5 (2-36)	*	
Nível de inserção clínica (mm)	4,5 (1,7-6)	2,2 (1,4-4,9)	< 0,001
Nível de inserção clínica ≥ 6 mm, %	32 (2,7-54)	*	
Sítios com placa dental, %	85 (2-100)	3,5	< 0,001
Sítios com sangramento à sondagem, %	52 (2-98)	*	
Número de dentes	14 (4-23)	12 (6-26)	0,9

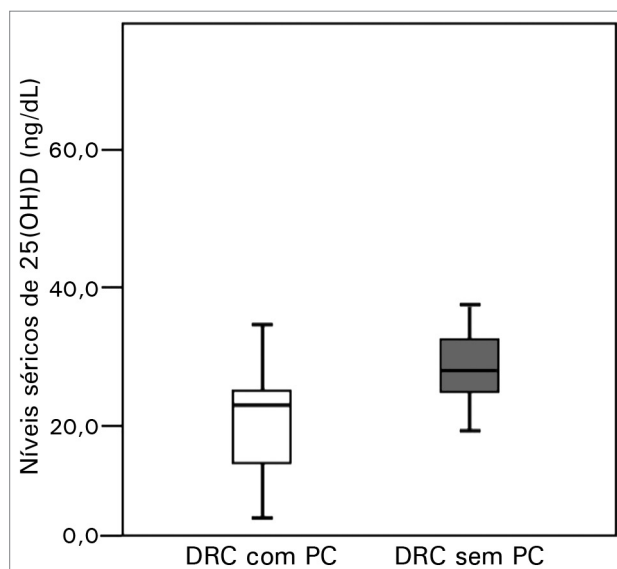
* Fatores exclusivos e definidores do grupo "Caso" para confirmação clínica de PC sem ocorrência no grupo "Controle".

periodontal local favorece a disseminação sistêmica dos patógenos periodontais e seus produtos (por exemplo, lipopolissacarídeos) e de mediadores inflamatórios (por ex., fator de necrose tumoral, interleucina-6) produzidos localmente.²⁸ Em estudos anteriores, nós observamos que a PC tende a ser mais grave nos pacientes com DRC em tratamento dialítico ou conservador, relativamente aos pacientes com PC e sem doenças sistêmicas.^{13,29} No presente estudo, a PC ficou muito bem definida nos pacientes caso, com todos os parâmetros clínicos utilizados para caracterizar

a doença periodontal estatisticamente diferentes dos pacientes controles.

No terceiro *National Health and Nutritional Examination Survey* (NHANES III), um levantamento expressivo da população adulta dos Estados Unidos da América, níveis insuficientes de 25(OH)D se associaram independentemente a PC.¹⁶ Em ensaio randomizado, a administração de vitamina D (700 UI/dia) e cálcio (500 mg/dia) significativamente reduziu a perda de dentes em pacientes idosos ao longo de três anos de observação.³⁰ Adicionalmente, a

Figura 1. Box-plot representando a mediana (linha horizontal), intervalo interquartil (limites superior e inferior) e limites superior e inferior (hastes) dos níveis de 25(OH)D em pacientes com DRC e PC (pacientes caso) contra DRC sem PC (pacientes controle). Pacientes caso apresentaram mediana dos níveis séricos de 25(OH)D menor do que os pacientes controle ($p < 0,01$).



suplementação alimentar com vitamina D e cálcio melhorou a saúde periodontal, aumentou a densidade óssea na mandíbula, inibiu a reabsorção óssea^{18,19} e diminuiu a gravidade da PC.³¹

A vitamina D possui funções importantes nas respostas imune e inflamatória e, quando deficiente, associa-se com maior prevalência de infecção.³² A vitamina D age como um agente anti-inflamatório ao inibir a expressão de citocinas inflamatórias e estimular monócitos/macrófagos a secretarem moléculas com potentes efeitos antibióticos.^{16,17} A vitamina D induz diretamente a expressão do peptídeo antimicrobiano endógeno catelicidina, cuja produção é desencadeada a partir de receptores Toll-like em resposta à infecção bacteriana. A ativação de receptores Toll-like em macrófagos humanos aumenta a expressão de receptores de vitamina D e da enzima 1- α -hidroxilase. Como consequência, observa-se indução de catelicidina e morte de bactérias intracelulares (p. ex., *Mycobacterium tuberculosis*).³³ A PC é causada por bactérias que estimulam as respostas imune e inflamatória como parte dos mecanismos de defesa do organismo e a respostas através dos receptores Toll-like são importantes na patogênese da doença periodontal.^{34,35} A vitamina D parece modular grande parte da resposta imune do hospedeiro.³⁶ No nosso estudo, os pacientes com DRC e PC apresentaram menores níveis de 25(OH)D do que os controles

sem PC. Observamos, ainda, que a PC ocorreu mais frequentemente nos pacientes com < 30 ng/mL 25(OH)D, 1/3 dos quais eram deficientes de vitamina D. Por outro lado, somente 6,7% dos pacientes com DRC e PC apresentaram níveis suficientes de 25(OH)D.

No presente estudo, fica evidente a nossa preocupação de parear os pacientes casos e controles o máximo possível. Conseguimos igualar os pacientes em vários fatores confundidores tradicionais que se associam com a PC, tais como: idade, sexo, obesidade e tabagismo. Contudo, observa-se diferença estatística entre os níveis de pressão arterial sistólica, mais elevados nos pacientes com PC. Evidências epidemiológicas atuais reforçam a associação da PC com níveis pressóricos elevados. Os mecanismos envolvidos nesta associação parecem envolver a disseminação sistêmica da infecção periodontal, resposta imune do hospedeiro, ação bacteriana direta no sistema vascular, disfunção endotelial³⁷ e/ou hiperparatiroidismo³⁸ e/ou regulação inadequada do sistema renina-angiotensina pela vitamina D.³⁹

É sabido que a deficiência de vitamina D ocorre precocemente no curso da DRC⁴⁰ e se associa com hiperparatiroidismo secundário.⁴¹ Estas observações estão de acordo com os nossos achados de níveis mais elevados de paratormônio molécula intacta nos pacientes com DRC e PC, relativamente mais deficientes em vitamina D do que os com periodonto saudável.

Faz-se imperioso apresentar algumas limitações presentes em nosso trabalho. Primeiro, a natureza do estudo, corte transversal, não nos permite estabelecer uma natureza causativa entre hipovitaminose D e PC. Segundo, os critérios rígidos de inclusão e não inclusão limitaram o tamanho amostral. Terceiro, o uso de 30 ng/mL como ponto de corte para estabelecer as reservas orgânicas de 25(OH)D pode ser discutido, pois alguns autores preconizam níveis de 40 ng/mL ou mais como ótimo.^{25,26} Finalmente, é possível que haja outros fatores confundidores que possam explicar os nossos resultados.

Em suma, os nossos achados sugerem que a hipovitaminose D predispõe os pacientes com DRC a desenvolverem PC, possivelmente por limitar a resposta imune e inflamatória do paciente frente à agressão bacteriana do periodonto.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro da Fundação IMEPEN e do Programa de Pós-Graduação em Saúde

Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora. Agradecemos também aos alunos e professores da Especialização em Implantodontia da Associação Brasileira de Odontologia - regional Juiz de Fora, aos alunos e pesquisadores do Projeto de Extensão: Atenção à saúde bucal de hipertensos, diabéticos e pacientes com doença renal crônica, da Faculdade de Odontologia da UFJF e à Profa. Luanda pela correção ortográfica.

REFERÊNCIAS

- Ioannidou E, Swede H. Disparities in periodontitis prevalence among chronic kidney disease patients. *J Dent Res* 2011;90:730-4.
- Susin C, Dalla Vecchia CF, Oppermann RV, Haugejorden O, Albandar JM. Periodontal attachment loss in an urban population of Brazilian adults: effect of demographic, behavioral, and environmental risk indicators. *J Periodontol* 2004;75:1033-41.
- Brito F, Almeida S, Figueredo CM, Bregman R, Suassuna JH, Fischer RG. Extent and severity of chronic periodontitis in chronic kidney disease patients. *J Periodontol Res* 2012;47:426-30.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809-20.
- Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2007;154:830-7.
- Al-Shammari KF, Al-Ansari JM, Moussa NM, Ben-Nakhi A, Al-Arouj M, Wang HL. Association of periodontal disease severity with diabetes duration and diabetic complications in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol* 2006;8:109-14.
- Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Inceg M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol* 2007;34:639-45.
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR Jr, Papapanou PN, et al.; Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke* 2003;34:2120-5.
- Kshirsagar AV, Moss KL, Elter JR, Beck JD, Offenbacher S, Falk RJ. Periodontal disease is associated with renal insufficiency in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am J Kidney Dis* 2005;45:650-7.
- Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, Jamerson KA, Rahman M, Ojo AO, et al. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis* 2008;51:45-52.
- Chen LP, Chiang CK, Chan CP, Hung KY, Huang CS. Does periodontitis reflect inflammation and malnutrition status in hemodialysis patients? *Am J Kidney Dis* 2006;47:815-22.
- Borawski J, Wilczyńska-Borawska M, Stokowska W, Myśliwiec M. The periodontal status of pre-dialysis chronic kidney disease and maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:457-64.
- Bastos JA, Diniz CG, Bastos MG, Vilela EM, Silva VL, Chaoubah A, Souza-Costa DC, et al. Identification of periodontal pathogens and severity of periodontitis in patients with and without chronic kidney disease. *Arch Oral Biol* 2011;56:804-11.
- Grau AJ, Buggle F, Ziegler C, Schwarz W, Meuser J, Tasman AJ, et al. Association between acute cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997;28:1724-9.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
- Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *Am J Clin Nutr* 2004;80:108-13.
- Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000;71:1057-66.
- Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Armamento-Villareal R, Hauser J, Cohen S, et al. Estrogen and/or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. *J Periodontol* 2004;75:811-6.
- Miley DD, Garcia MN, Hildebolt CF, Shannon WD, Couture RA, Anderson Spearie CL, et al. Cross-sectional study of vitamin D and calcium supplementation effects on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009;80:1433-9.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-266.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. *J Endocrinol Invest* 2008;31:991-5.
- 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.
- Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135:317-22.
- 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.
- Carmo WB, Mansur H, Bastos MG. Níveis de vitamina D na doença renal crônica pré-dialítica. Em: *Anais do XXV Congresso Brasileiro de Nefrologia*; 2010 Setembro 11-15; Vitória, Espírito Santo, Brasil; p.576.
- Kshirsagar AV, Offenbacher S, Moss KL, Barros SP, Beck JD. Antibodies to periodontal organisms are associated with decreased kidney function. The Dental Atherosclerosis Risk In Communities study. *Blood Purif* 2007;25:125-32.
- Krall EA, Wehler C, Garcia RI, Harris SS, Dawson-Hughes B. Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med* 2001;111:452-6.
- Bastos JA, Vilela EM, Andrade LCF, Diniz CG, Silva VL, Chaoubah A, et al. Estudo piloto sobre a avaliação da periodontite crônica em pacientes com doença renal crônica. *J Bras Nefrol* 2009;31:163-6.
- Garcia MN, Hildebolt CF, Miley DD, Dixon DA, Couture RA, Spearie CL, et al. One-year effects of vitamin D and calcium supplementation on chronic periodontitis. *J Periodontol* 2011;82:25-32.
- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2003;89:552-72.
- 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.
- Burns E, Bachrach G, Shapira L, Nussbaum G. Cutting Edge: TLR2 is required for the innate response to *Porphyromonas gingivalis*: activation leads to bacterial persistence and TLR2 deficiency attenuates induced alveolar bone resorption. *J Immunol* 2006;177:8296-300.
- Craig RG, Yip JK, So MK, Boylan RJ, Socransky SS, Haffajee AD. Relationship of destructive periodontal disease to the acute-phase response. *J Periodontol* 2003;74:1007-16.

36. Bikle DD. Vitamin D and the immune system: role in protection against bacterial infection. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:348-52.
37. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis* 2011;219:1-9.
38. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med* 2007;261:558-65.
39. Pilz S, Tomaschitz A. Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:1599-608.
40. 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.
41. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997;29:496-502.