



**Universidade do Estado do Rio de Janeiro**

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Kelli Trindade de Carvalho Rosina

**Avaliação da concentração sérica da vitamina D e sua associação com  
adiposidade corporal e fatores de risco para doença cardiovascular  
em receptores de transplante renal**

Rio de Janeiro

2016

Kelli Trindade de Carvalho Rosina

**Avaliação da concentração sérica da vitamina D e sua associação com adiposidade corporal e fatores de risco para doença cardiovascular em receptores de transplante renal**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Inês Barreto Silva

Rio de Janeiro

2016

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

R821 Rosina, Kelli Trindade de Carvalho  
Avaliação da concentração sérica da vitamina D e sua associação com adiposidade corporal e fatores de risco para doença cardiovascular em receptores de transplante renal / Kelli Trindade de Carvalho Rosina – 2016.  
118f.

Orientadora: Márcia Regina Simas Torres Klein  
Coorientadora: Maria Inês Barreto Silva

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Vitamina D – Teses. 2. Adiposidade. 3. Rins - Transplante – Teses. 4. Sistema cardiovascular – Doenças – Fatores de risco – Teses. 5. Taxa de filtração glomerular – Teses. 6. Proteinúria – Teses. I. Klein, Márcia Regina Simas Torres. II. Silva, Maria Inês Barreto. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 612.015.6

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

---

Assinatura

---

Data

Kelli Trindade de Carvalho Rosina

**Avaliação da concentração sérica da vitamina D e sua associação com adiposidade corporal e fatores de risco para doença cardiovascular em receptores de transplante renal**

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 15 de dezembro de 2016.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein  
Instituto de Nutrição – UERJ

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup> Dra. Maria Inês Barreto Silva  
Instituto de Nutrição – UERJ

Banca Examinadora: \_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Andrea Araujo Brandão  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ  
\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Rachel Bregman  
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ  
\_\_\_\_\_  
Prof.<sup>a</sup> Dra. Fabrícia Junqueira das Neves  
Universidade Federal do Estado Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2016

## DEDICATÓRIA

A Deus, por ser fonte da minha existência, ser meu pai celestial, o pai da sabedoria, quem nunca falha, quem me deu a oportunidade de chegar até aqui com saúde e bênçãos.

## AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiro à minha orientadora, professora e Dr<sup>a</sup>. Márcia Simas, que me ensinou com sua vasta experiência para a realização desta pesquisa, que me fornece estímulos e segurança para enfrentar novos desafios e pela oportunidade de desenvolvermos juntas uma linha de pesquisa e por tantos ensinamentos ao longo desses anos.

À minha família, meus pais Getúlio Carlos e Vera Lúcia que não mediram esforços financeiros para me oferecer bons ensinamentos escolares para a vida e por terem me incentivado desde criança a ser dedicada aos estudos.

Aos meus queridos irmãos, Alessandro e Aline, pela compreensão as minhas ausências em reuniões familiares por motivos de dedicação aos estudos.

À meu esposo Alexandre, pelo apoio e entendimento nos momentos de ausência.

Aos meus queridos filhos, Gabriel, Lucas e Isabel, pelo carinho, amor e alegrias que me proporcionavam com cada sorriso que me alimentavam com novas esperanças nas dificuldades de cada dia.

À minha coorientadora, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Inês Barreto Silva, que colaborou com seu saber e sua experiência para elaboração deste trabalho e que há muitos anos tem me ajudado no meu crescimento profissional.

À Dra Rachel Bregman, em especial, pela revisão cuidadosa da minha dissertação.

Ao Dr Edison, nefrologista, que confiou em mim e me aceitou no ambulatório de transplante renal em que coordena, sendo atencioso e cooperativo.

À equipe da Nefrologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Dr Suassuna, Dra Suzimar e aos residentes de medicina por me ajudarem em diferentes etapas do projeto, pela troca de informações e aperfeiçoamento do trabalho.

Aos meus pacientes, que se dispuseram em participar do projeto ajudando no avanço da ciência e sem eles, este não haveria ocorrido.

Aos funcionários do laboratório do Hospital Universitário Pedro Ernesto por terem cooperado na coleta de sangue dos pacientes para realização de alguns exames.

Pelos funcionários técnicos que com dedicação realizaram o exame da absorciometria radiológica de dupla energia nos pacientes do projeto.

Ao Dr. Kaiser, responsável pelo serviço do CLINEX, que com gentileza recebeu meus pacientes neste serviço para realização de exames.

Às biólogas Lourdes e Débora, pela cooperação na organização das amostras de sangue para análise.

À todos da equipe do CLINEX que me acolheram, me auxiliaram e me receberam muito bem.

À minha residente de nutrição Karine por ser parceira e me auxiliar em diversos momentos, e aos estagiários de nutrição pela cooperação.

À nutricionista Ana Paula que muito colaborou em várias etapas no desenvolvimento desta pesquisa.

## RESUMO

ROSINA, Kelli Trindade de Carvalho. **Avaliação da concentração sérica da vitamina D e sua associação com adiposidade corporal e fatores de risco para doença cardiovascular em receptores de transplante renal.** 2016. 118 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

A deficiência de vitamina D (VD) apresenta elevada prevalência em diferentes regiões do mundo. Nos últimos anos surgiram evidências de que esta deficiência pode se associar com maior risco de doenças cardiovasculares (DCV). Adicionalmente, a DCV é importante causa de morte em receptores de transplante renal (TxR) que apresentam também fatores contribuintes para a deficiência de VD como o uso de glicocorticoides, baixa exposição ao sol e ganho excessivo de peso. Entretanto, a relação da deficiência de VD com fatores de risco para DCV, incluindo a adiposidade corporal, ainda não está definida em pacientes com TxR. Esse estudo avaliou a concentração sérica da VD e sua associação com adiposidade corporal, fatores de risco para DCV, taxa de filtração glomerular (TFG) estimada e proteinúria em receptores de TxR. Foi um estudo observacional transversal envolvendo receptores de TxR acompanhados regularmente em ambulatório especializado. Foram incluídos pacientes com idade entre 18-65 anos e TxR há pelo menos seis meses, sendo excluídos aqueles com síndrome da imunodeficiência adquirida, câncer, doenças auto-imunes, em terapia dialítica ou em uso de suplementos de VD. A avaliação nutricional consistiu em antropometria, bioimpedância e absorciometria radiológica de dupla energia (DXA). Os fatores de risco para DCV incluíram hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia e síndrome metabólica (SM). As análises laboratoriais no sangue incluíram glicose, insulina, lipidograma, hormônio paratireoideano e 25-hidroxivitaminaD [25(OH)D]. A TFG foi estimada pela equação *Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) e a proteinúria pela análise de amostras de urina. As concentrações de 25(OH)D em ng/mL definiram o estado nutricional de VD: <16 deficiência, de 16-30 insuficiência, >30 adequado. Foram incluídos 195 pacientes (58% homens; n=114) com média de idade de  $47,6 \pm 11,2$  anos e tempo de TxR de  $117,6 \pm 92,6$  meses. Observou-se que 10% (n=19) dos participantes apresentavam deficiência de VD, 43% (n=85) insuficiência e 47% (n=91) níveis adequados. A concentração sérica de VD apresentou associação inversa com parâmetros de adiposidade corporal total: índice de massa corporal (IMC) ( $r = -0,17$ ;  $p = 0,02$ ) e a gordura corporal total avaliada pela DXA (kg) ( $r = -0,16$ ;  $p = 0,04$ ), mesmo após ajustes para confundidores. A 25(OH)D apresentou associação inversa e significativa com o % gordura corporal no tronco (parâmetro de adiposidade central) somente antes dos ajustes para fatores de confundimento. Não foi observada associação da 25(OH)D com a presença dos fatores de risco para DCV: hipertensão, diabetes, dislipidemia e SM. Mesmo após ajustes para idade, sexo, tempo de TxR e IMC, a concentração sérica da 25(OH)D se associou com a TFG estimada ( $r = 0,16$ ;  $p = 0,03$ ) e com a proteinúria ( $r = -0,33$ ;  $p < 0,0001$ ). O presente estudo sugere que em receptores de TxR a frequência de hipovitaminose D é elevada, estando associada com maior adiposidade corporal total. A deficiência de VD não se associa com a presença de fatores de risco tradicionais para DCV. A 25(OH)D pode se associar com TFG estimada e proteinúria, porém há necessidade de estudos com suplementação de VD para avaliar a possibilidade de uma relação causal.

Palavras-chave: Vitamina D. Adiposidade corporal. Fatores de risco para Doença Cardiovascular. Taxa de filtração glomerular. Proteinúria. Transplante renal.



## ABSTRACT

ROSINA, Kelli Trindade de Carvalho. **Evaluation of serum levels of vitamin D and its association with body adiposity and risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients.** 2016. 118 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2016.

The prevalence of vitamin D deficiency is high in different regions of the world. In recent years, evidence emerged that this deficiency may be associated with increased risk of cardiovascular disease (CVD). In this context, CVD is a major cause of death in renal transplant recipients (RTR) who present contributing factors for vitamin D deficiency as the use of glucocorticoids, low sun exposure and excessive weight gain. However, the relationship of vitamin D deficiency with risk factors for CVD, including body adiposity, has not been explored adequately in RTR. This study evaluated serum levels of vitamin D and its association with body adiposity, CVD risk factors, estimated glomerular filtration rate (GFR) and proteinuria in RTR. It was a Cross-sectional observational study involving RTR under regular treatment in a specialized clinic. Patients between 18-65 years and renal transplantation for at least six months were included in the study, and were excluded those with acquired immune deficiency syndrome, cancer, autoimmune disease, dialysis therapy or in use of vitamin D supplements. The assessment of nutritional status consisted of anthropometry, bioelectrical impedance and dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Risk factors for CVD included hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and metabolic syndrome (MS). Laboratory serum parameters included glucose, insulin, lipid profile, parathyroid hormone and 25-hydroxvitamin D [25(OH)D]. GFR was estimated by the Chronic Kidney Disease, Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and proteinuria in the urine sample analysis. Serum levels of 25(OH)D in ng/ml defined the status of vitamin D: <16 deficiency, 16-30 insufficiency, >30 sufficiency. 195 RTR were included in the study (58% men; n = 114) with a mean age of  $47.6 \pm 11.2$  years and time of kidney transplant of  $117.6 \pm 92.6$  months. It was observed that 10% (n=19) of the participants had vitamin D deficiency, 43% (n=85) insufficiency and 47% (n=91) sufficiency. Serum levels of vitamin D were inversely related to total body adiposity parameters: body mass index (BMI) ( $r=-0.17$ ;  $p=0.02$ ) and total body fat measured by DXA (kg) ( $r=-0.16$ ;  $p=0.04$ ), even after adjusting for confounders. Serum 25(OH)D was inversely and significantly associated with % of body fat in the trunk (central adiposity parameter) only before adjustments for confounding factors. There was no association of 25(OH)D with the presence of risk factors for CVD: hypertension, diabetes, dyslipidemia and metabolic syndrome. Even after adjustment for age, sex, BMI, and time of kidney transplantation, serum concentration of 25 (OH)D was associated with the estimated GFR ( $r=0.16$ ;  $p=0.03$ ) and urinary protein excretion ( $r=-0.33$ ;  $p<0.0001$ ). The present study suggests that in RTR the frequency of hypovitaminosis D is high and is associated with increased total body adiposity. Vitamin D deficiency is not associated with the presence of traditional risk factors for CVD. Serum 25(OH)D may be associated with eGFR and urinary excretion of protein, but there is a need for vitamin D supplementation studies to evaluate the possibility of a causal relationship.

Keywords: Vitamin D. Body adiposity. Risk factors for cardiovascular disease. Glomerular filtration rate. Proteinuria. Renal transplantation.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Metabolismo da vitamina D.....	19
Figura 2 –	Desenho do estudo.....	38
Figura 3 –	Representação esquemática do fluxo de participantes da visita de seleção ao final do estudo .....	46
Figura 4 –	Classificação do estado nutricional de vitamina D dos participantes do estudo.....	47
Figura 5 –	Taxa de filtração glomerular estimada de acordo com estado nutricional de vitamina D .....	57
Figura 6 –	Excreção urinária de proteínas de acordo com o estado nutricional de vitamina D.....	57
Figura 7 –	Frequência dos fatores de risco para doença cardiovascular de acordo com o estado nutricional de vitamina D.....	60
Figura 8 –	Frequência de Taxa de filtração glomerular estimada reduzida (<60 e < 30 ml/min) e de proteinúria ( $\geq 150$ e $\geq 300$ mg/g) de acordo com o estado nutricional de vitamina D.....	62

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características dos participantes do estudo de acordo com o estado nutricional de vitamina D.....	48
Tabela 2 –	Medicamentos em uso de acordo com o estado nutricional de vitamina D.....	49
Tabela 3 –	Variáveis relacionadas à exposição ao sol de acordo com o estado nutricional de vitamina D.....	50
Tabela 4 –	Parâmetros nutricionais de acordo com o estado nutricional de vitamina D.....	52
Tabela 5 –	Correlações da concentração sérica da 25 hidroxivitamina D com parâmetros nutricionais no grupo total de participantes do estudo .....	52
Tabela 6 –	Variáveis laboratoriais de acordo o estado nutricional de vitamina D.....	54
Tabela 7 –	Variáveis laboratoriais relacionadas ao metabolismo da glicose de acordo o estado nutricional de vitamina D, nos participantes sem diagnóstico de diabetes.....	55
Tabela 8 –	Variáveis laboratoriais relacionadas ao metabolismo lipídico de acordo com o o estado nutricional de vitamina D, nos participantes sem uso de droga hipolipemiante.....	55
Tabela 9 –	Correlações da concentração sérica da 25 hidroxivitamina D com variáveis laboratoriais no grupo total de participantes do estudo.....	56
Tabela 10–	Correlações da concentração sérica da 25 hidroxivitamina D com a taxa de filtração glomerular estimada e a proteinúria no grupo total de participantes do estudo.....	58
Tabela 11–	Pressão arterial e frequência cardíaca de acordo com o estado nutricional de vitamina D.....	58
Tabela 12–	Correlações da concentração sérica da 25 hidroxivitamina D com a pressão arterial e a frequência cardíaca.....	58
Tabela 13–	<i>Odds ratio</i> (IC95%) para frequência de fatores de risco para doença cardiovascular, de acordo com o estado nutricional de vitamina D.....	61

Tabela 14– *Odds ratio* (IC95%) para presença de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) reduzida e proteinúria, de acordo com o estado nutricional de vitamina D.....

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTO	Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos
BIA	Bioimpedância elétrica
BRA	Bloqueadores dos receptores da angiotensina
CC	Circunferência da cintura
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration</i>
CP	Circunferência do pescoço
CQ	Circunferência do quadril
DASH	<i>Dietary Approaches to stop Hypertension</i>
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DRC	Doença renal crônica
DXA	Absorciometria radiológica de dupla energia
ECLIA	Imunoensaio por eletroquimioluminescência
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
EUA	Estados Unidos da América
FGF-23	Fator de crescimento de fibroblasto – 23
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-C	Colesterol da lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina
HS	Heparan sulfato
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IAC	Índice de adiposidade corporal
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IMC	Índice de massa corporal
LDL-C	Colesterol da lipoproteína de baixa densidade
MBG	Membrana basal glomerular
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
PA	Pressão arterial
PCR	Proteína C-reativa
PTH	Hormônio paratireoideano

RCE	Razão cintura-estatura
RCQ	Razão cintura-quadril
RXR	Receptor retinóide X
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
SM	Síndrome metabólica
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TxR	Transplante renal
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UVB	Ultravioleta B
VDR	Receptor de vitamina D
VDRE	Elementos de resposta da vitamina D
25(OH)D	25-hidroxivitamina D
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-dihidroxivitamina D

## SUMÁRIO

	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
1	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	18
1.1	<b>Metabolismo da vitamina D</b> .....	18
1.2	<b>Hipovitaminose D</b> .....	20
1.3	<b>Doenças cardiovasculares</b> .....	22
1.3.1	<u>Fatores de risco para doença cardiovascular</u> .....	22
1.3.1.1	<u>Hipertensão arterial sistêmica</u> .....	22
1.3.1.2	<u>Diabetes <i>mellitus</i></u> .....	23
1.3.1.3	<u>Obesidade</u> .....	23
1.3.1.4	<u>Dislipidemia</u> .....	24
1.3.1.5	<u>Síndrome metabólica</u> .....	24
1.4	<b>Vitamina D e doença cardiovascular</b> .....	24
1.4.1	<u>Vitamina D e hipertensão arterial</u> .....	25
1.4.2	<u>Vitamina D e diabetes <i>mellitus</i></u> .....	26
1.4.3	<u>Vitamina D e obesidade</u> .....	27
1.4.4	<u>Vitamina D e dislipidemia</u> .....	27
1.4.5	<u>Vitamina D e síndrome metabólica</u> .....	28
1.5	<b>Vitamina D e doença renal crônica</b> .....	29
1.6	<b>Vitamina D e proteinúria</b> .....	30
1.7	<b>Vitamina D e transplante renal</b> .....	32
1.8	<b>Justificativa</b> .....	35
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	36
3	<b>MÉTODOS</b> .....	37
3.1	<b>Casuística</b> .....	37
3.1.1	<u>Critérios de inclusão</u> .....	37
3.1.2	<u>Critérios de exclusão</u> .....	37
3.2	<b>Desenho do estudo</b> .....	38
3.2.1	<u>Avaliação das características demográficas, clínicas e de estilo de vida</u> .....	39
3.2.2	<u>Avaliação nutricional</u> .....	39
3.2.2.1	<u>Avaliação antropométrica</u> .....	39
3.2.2.2	<u>Avaliação da composição corporal</u> .....	41

3.2.3	<u>Avaliação da concentração sérica de vitamina D</u> .....	41
3.2.4	<u>Avaliação da concentração sérica de PTH</u> .....	42
3.2.5	<u>Avaliação da função renal e da proteinúria</u> .....	42
3.2.6	<u>Avaliação do metabolismo glicídico e lipídico</u> .....	42
3.2.7	<u>Avaliação do marcador inflamatório</u> .....	43
3.2.8	<u>Avaliação da concentração sérica de ureia, ácido úrico, proteínas total, albumina, cálcio, fósforo, sódio e potássio</u> .....	43
3.2.9	<u>Avaliação da pressão arterial</u> .....	43
3.2.10	<u>Avaliação da presença de fatores de risco para doença cardiovascular</u> .....	43
3.3	<b>Análise estatística</b> .....	44
4	<b>RESULTADOS</b> .....	46
4.1	<b>Características dos participantes do estudo</b> .....	46
5	<b>DISCUSSÃO</b> .....	64
5.1	<b>Vitamina D e gênero</b> .....	66
5.2	<b>Vitamina D e cor da pele</b> .....	68
5.3	<b>Vitamina D e Medicamentos</b> .....	68
5.4	<b>Vitamina D e hábitos de exposição ao sol</b> .....	69
5.5	<b>Vitamina D e adiposidade corporal</b> .....	70
5.5.1	<u>Adiposidade corporal total</u> .....	70
5.5.2	<u>Adiposidade corporal central</u> .....	72
5.6	<b>Vitamina D e variáveis laboratoriais</b> .....	74
5.7	<b>Vitamina D e metabolismo glicídico e lipídico</b> .....	77
5.8	<b>Vitamina D e Pressão arterial</b> .....	79
5.9	<b>Vitamina D e função renal</b> .....	80
5.10	<b>Vitamina D e proteinúria</b> .....	81
	<b>LIMITAÇÕES</b> .....	83
	<b>Considerações Finais</b> .....	83
	<b>CONCLUSÕES</b> .....	84
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	85
	<b>APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido</b> .....	111
	<b>APÊNDICE B - Ficha de seleção dos pacientes</b> .....	112
	<b>APÊNDICE C - Avaliação das características demográfica, clínicas e do estilo de vida</b> .....	113



<b>APÊNDICE D</b> - Orientações para exames de sangue e avaliação corporal.....	114
<b>APÊNDICE E</b> - Avaliação nutricional e laboratorial.....	115
<b>ANEXO</b> - Aprovação do Comitê de Ética em pesquisa.....	116

## INTRODUÇÃO

O termo vitamina D engloba um grupo de moléculas derivadas do 7-deidrocolesterol interligadas através de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas, abrangendo o seu metabólito ativo: 1,25- dihidroxivitamina D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] ou calcitriol e os seus precursores: vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol, vitamina D<sub>2</sub> ou ergocalciferol e 25-hidroxivitamina D [ $25(\text{OH})\text{D}$ ] ou calcidiol. Devido a vários aspectos da fisiologia da vitamina D, a sua forma ativa foi reconhecida como um hormônio esteroide integrante do sistema endócrino da vitamina D (Castro, 2011).

A vitamina D é obtida principalmente pela ação da luz solar na pele e apesar de ter sido identificada há aproximadamente 100 anos, até recentemente sua única ação conhecida se relacionava à saúde óssea (Rosen et al., 2012; Beveridge & Witham, 2013). As ações clássicas ou endócrinas da vitamina D incluem a regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo por meio do controle dos processos de absorção intestinal e reabsorção renal desses íons, mantendo-os em concentrações séricas adequadas para manter a mineralização e o crescimento ósseo em crianças e adolescentes e a saúde óssea global em todas as etapas da vida (Castro, 2011).

Recentemente, foi descoberto que vários tecidos do organismo humano expressam o receptor de vitamina D (VDR) e a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase, o que permite a formação intracelular da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  e conseqüentemente a ação desta vitamina em diferentes tipos celulares (Mithal et al., 2009; Rosen et al., 2012). Tal fato, estimulou a realização de novas pesquisas, nas quais foram observados vários efeitos adicionais da vitamina D, tais como: redução na produção de renina (Forman, et al., 2010), aumento na liberação de insulina (Sorkin et al., 2014), redução da inflamação (Liefwaard et al., 2015), inibição da proliferação celular (Samuel & Sitrin., 2008), modulação do sistema imune (Schleithoff et al., 2006) e inibição do crescimento celular (Rosen et al., 2012).

Estudos recentes de coorte prospectivos mostraram que a deficiência de vitamina D se associou com maior risco de mortalidade por todas as causas e cardiovascular (Michaelsson et al., 2010; Deo et al., 2011; Chowdhury et al., 2014; Schöttker et al., 2014) e de desenvolvimento de diferentes doenças incluindo câncer, doenças auto-imunes, doenças cardiovasculares (DCV) e fatores de risco para DCV como hipertensão e diabetes (Forman et al., 2007; Liu et al., 2010; Griffin et al., 2011; Husemoen et al., 2012; Kunutsor et al., 2013; Afzal et al., 2013; van Ballegooijen et al., 2015). Estes achados despertaram grande interesse na comunidade científica, principalmente devido ao fato da deficiência de vitamina D

apresentar elevada prevalência em diferentes regiões do mundo, independente da faixa etária e da etnia (Hagenau et al., 2009; Holick et al., 2011; van Schoor & Lips, 2011; Hossein-nezhad & Holick, 2013). Estima-se que a deficiência de vitamina D pode afetar entre 30% a 50% da população mundial (Harris et al., 2000; Tangpricha et al., 2002). Os principais fatores de risco para a deficiência de vitamina D incluem a região geográfica, as estações do ano, hábitos de exposição ao sol, uso do protetor solar, baixa ingestão de vitamina D, cor da pele, obesidade e idade avançada (Beveridge et al., 2013).

Em todo o mundo, as DCV constituem a principal causa de morte na população em geral (WHO, 2011) e também nos pacientes com doença renal crônica (DRC) (Di Angelantonio et al., 2010), nos quais a deficiência de vitamina D apresenta prevalência ainda mais elevada do que na população em geral (Echida et al., 2012). Estudos epidemiológicos sugerem que a deficiência de vitamina D pode estar associada a maior risco de morbidade e mortalidade nesses pacientes (Teng et al., 2005; Shoben et al., 2008; Drechsler et al., 2011).

O transplante renal (TxR) é considerado o tratamento de escolha para pacientes com DRC em estágio terminal (Magee & Pascual et al., 2004). Apesar de poucos estudos terem avaliado prevalência de insuficiência ou deficiência de vitamina D nos receptores de TxR, sugere-se uma prevalência elevada, em torno de 80 a 90% (Querings et al., 2006; Ewers, 2008; Marcén et al., 2009; Eyal et al., 2013). Estes pacientes podem ser mais susceptíveis à insuficiência de vitamina D devido a reduzida exposição ao sol, ao uso de protetor solar e ao tratamento com esteroides, entre outros fatores (Stavroulopoulos et al., 2007; Marcén et al., 2009).

Pacientes transplantados renais em comparação com a população em geral apresentam maior risco de morbidade e mortalidade cardiovascular (Rigatto et al., 2002; Marcén et al., 2009; Jardine et al., 2011), além de maior prevalência de fatores de risco para DCV (ex.: hipertensão e diabetes) (Lentine et al., 2005; Hernandez et al., 2005) e de deficiência de vitamina D (Taziki et al., 2011; Lee et al., 2014). Entretanto, a associação entre deficiência de vitamina D e presença de fatores de risco para DCV ainda não foi avaliada de forma definitiva após o TxR.

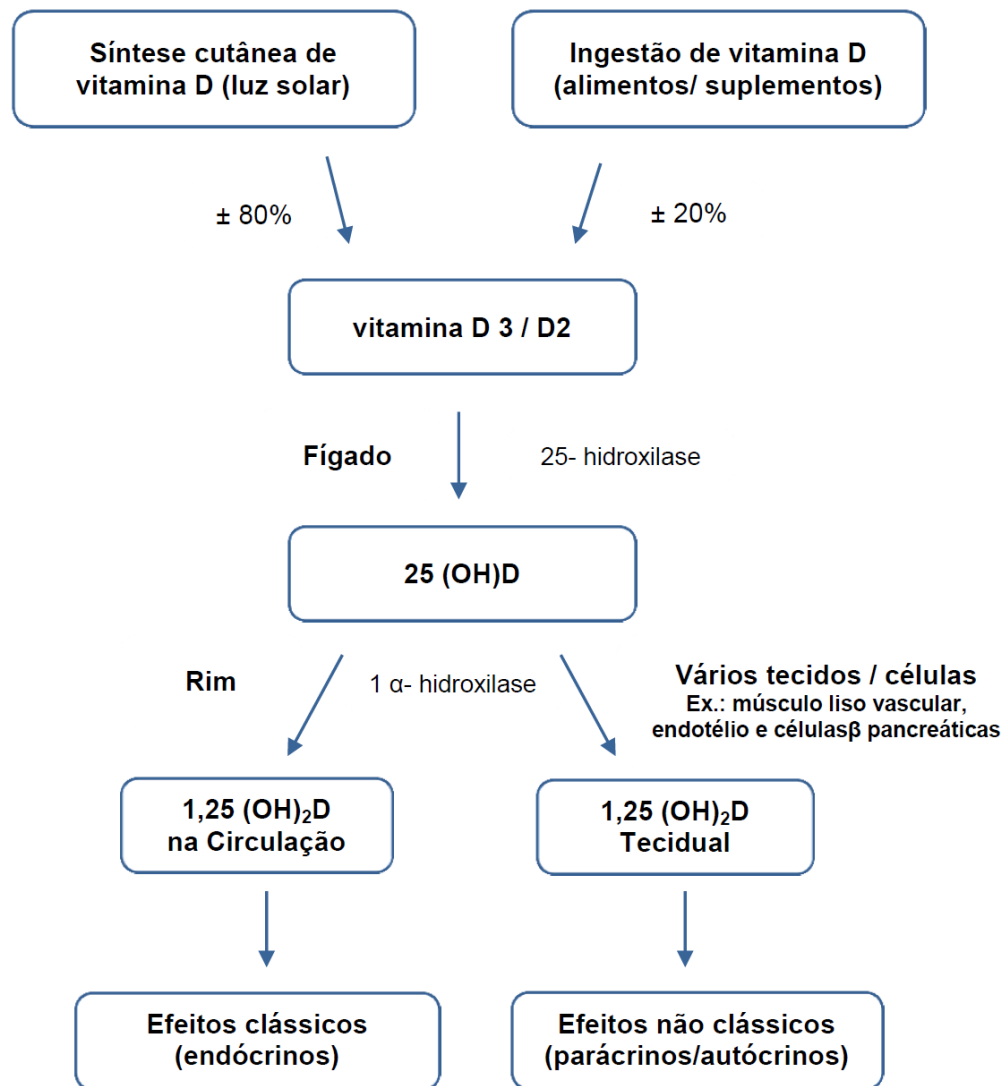
# 1 REVISÃO DA LITERATURA

## 1.1 Metabolismo da vitamina D

A principal fonte de vitamina D é a exposição cutânea à luz solar, que é responsável por cerca de 80 - 90% da vitamina D obtida pelo organismo humano. Na pele, a radiação solar ultravioleta B (UVB) converte o 7 dehidrocolesterol em vitamina D<sub>3</sub> (Holick, 2007, Holick et al., 2008; Beveridge & Witham, 2013). A alimentação contribui com uma pequena quantidade de vitamina D, que está presente em poucos alimentos, nos quais a quantidade é pequena (ex.: óleo de fígado de bacalhau, salmão, sardinha, arenque, cavala, atum, gema de ovo, cogumelos expostos à radiação UVB, além dos alimentos enriquecidos) (Holick, 2007). Em alguns países é obrigatório o enriquecimento dos alimentos com vitamina D, porém não no Brasil (Martini et al., 2013). A vitamina D proveniente da alimentação e dos suplementos pode estar na forma de vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub> (Holick et al., 2011).

A vitamina D<sub>2</sub> e a D<sub>3</sub> são biologicamente inativas, sendo necessárias duas etapas de hidroxilação para a síntese da forma metabolicamente ativa desta vitamina. No fígado ocorre a primeira hidroxilação através da enzima 25-hidroxilase, formando a 25(OH)D. A segunda hidroxilação ocorre nos rins, através da enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase, formando a 1,25(OH)<sub>2</sub>D que é o metabólito ativo da vitamina D (Holick, 2007; Beveridge & Witham, 2013). A 1 $\alpha$ -hidroxilase renal é a principal responsável pela formação da 1,25(OH)<sub>2</sub>D encontrada na circulação, e que é responsável pelos efeitos endócrinos clássicos da vitamina D (manutenção da homeostase de cálcio e da saúde óssea) (Holick et al., 2006; Holick, 2006) (Figura 1).

Figura 1- Metabolismo da vitamina D



Legenda: 25(OH)D- 25-hidroxivitaminaD; 1,25(OH)<sub>2</sub>D- 1,25 diidroxivitaminaD.  
 Fonte: Klein MRST, 2015.

Apesar da 1,25(OH)<sub>2</sub>D ser o metabólito ativo, seus níveis séricos não refletem o estado corporal da vitamina D, porque mesmo indivíduos com deficiência desta vitamina, podem apresentar valores séricos normais da 1,25(OH)<sub>2</sub>D devido a mecanismos de *feedback* como o que ocorre no hiperparatiroidismo secundário (Dusso et al., 2005; Holick, 2006; Holick, 2007). Em contraste, a 25(OH)D é o melhor parâmetro para determinar o estado corporal da vitamina D, pois reflete de forma adequada tanto a ingestão dietética quanto a

síntese cutânea, sendo este metabólito utilizado para avaliar a deficiência desta vitamina (Holick, 2007; Holick et al., 2011).

Ainda não existe um consenso em relação aos pontos de corte ideais para classificar o estado corporal de vitamina D. Entretanto, os pontos de corte mais amplamente utilizados, recomendados pela Sociedade Americana de Endocrinologia e pelo Instituto de Medicina dos Estados Unidos, para os níveis séricos da 25(OH)D são: deficiência < 20 ng/mL, insuficiência entre 20–29 ng/mL e valores adequados  $\geq$  30 ng/mL (Holick et al., 2011; IOM, 2011).

Recentemente, foi descoberto que a maioria dos tecidos e células do organismo humano possuem não só o VDR como também a enzima 1- $\alpha$  hidroxilase (Holick, 2005; Holick, 2007; Haussler et al., 2011; Rosen et al., 2012). Acredita-se que tal descoberta, possa explicar a relação entre deficiência de vitamina D e várias doenças crônicas. A enzima 1- $\alpha$  hidroxilase tecidual utiliza como substrato a 25(OH)D sérica e a transforma em 1,25(OH)<sub>2</sub>D tecidual. A atividade da 1- $\alpha$ -hidroxilase tecidual não sofre ação de mecanismos de *feedback*, sendo assim, os níveis séricos da 25(OH)D são os principais determinantes dos níveis teciduais da 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Portanto, na presença de níveis séricos baixos da 25(OH)D haverá níveis teciduais baixos da 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Holick et al., 2011; Rosen et al., 2012; Beveridge & Witham, 2013). Existem evidências de que níveis teciduais baixos de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D podem ter efeitos deletérios (Filho & Melamed; 2013).

Nos tecidos, a nível celular, a 1,25 (OH)<sub>2</sub>D se liga com o VDR que posteriormente se liga com receptor retinóide X (RXR) formando um complexo (RXR-VDR-1,25 (OH)<sub>2</sub>D). Este, atua como fator de transcrição nuclear através de ligações com regiões específicas do DNA, chamadas de elementos de resposta da vitamina D (VDRE), regulando a expressão de mais de 200 genes. Acredita-se que tal modulação na expressão de genes, seja responsável por mediar os inúmeros efeitos benéficos que tem sido atribuídos a vitamina D, tais como: reduzir produção de renina, reduzir inflamação, inibir a proliferação celular, favorecer a imunomodulação e aumentar liberação de insulina (Holick, 2007; Holick et al., 2011; Davis & Milner, 2011; Rosen et al., 2012; Schnatz & Manson, 2014). Valores plasmáticos adequados de vitamina D são, portanto fundamentais, pois podem apresentar benefícios pleiotróficos na saúde (Holick, 2007).

## 1.2 Hipovitaminose D

Estima-se que a deficiência de vitamina D pode afetar entre 30% a 50% da população mundial (Harris et al., 2000; Tangpricha et al., 2002). No Brasil, há poucos estudos sobre a

prevalência de hipovitaminose D, porém os estudos em diferentes regiões observaram prevalência entre 60% a 90% em crianças e adolescentes (Peters et al., 2009; Santos et al., 2012; Peters et al., 2012; Martini et al., 2013); entre 40% e 58% nos adultos (Premaor et al., 2008; Maeda et al., 2010), e entre 44% e 83% em idosos (Saraiva et al., 2007; Bandeira, et al., 2010).

O principal fator de risco para deficiência da vitamina D é a exposição inadequada a luz solar que pode ser causada não só por um menor tempo de exposição ao sol, como também pelo uso do protetor solar (ex.: o fator 30 reduz a síntese em mais de 90%) (Holick et al., 2011). A exposição inadequada ao sol também pode ocorrer em locais de latitude elevada, durante o inverno e em indivíduos que utilizam roupas compridas cobrindo a pele. Em pessoas de pele escura, a maior concentração de melanina atua como uma barreira para a radiação UVB (Yanoff et al., 2006). Outros fatores de risco são o envelhecimento que reduz a capacidade da pele em sintetizar vitamina D, o tabagismo, a baixa ingestão de vitamina D, a síndrome de má absorção intestinal, o uso de determinadas medicações como, anticonvulsivantes e glicocorticóides (aumentam o catabolismo da vitamina D), além de medicações para tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), tais como inibidores de protease que bloqueiam a hidroxilação da 25(OH)D e inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo que aumentam o catabolismo da vitamina D (Bandeira et al., 2006; Conrado et al., 2010; Holick et al., 2011; Beveridge & Witham, 2013). Na síndrome nefrótica, ocorre perda urinária da proteína transportadora da vitamina D, favorecendo a redução de níveis séricos desta vitamina (Holick, 2007). A obesidade está associada com deficiência de vitamina D e a possível explicação é o fato da vitamina D ser lipossolúvel sendo sequestrada pelo tecido adiposo (Blum et al., 2008).

A reposição da vitamina D pode ser feita com a exposição à luz solar e/ou com o uso de suplementos de vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>. A exposição de pernas e braços durante 5 a 10 minutos em pessoas de pele clara pode fornecer cerca de 3.000 UI de vitamina D (Pilz et al., 2011). A suplementação de vitamina D é relativamente fácil e segura, podendo ser usados regimes com doses diárias, semanais ou mensais. Efeitos adversos não têm sido observados com doses diárias até 10.000 UI (Holick, et al., 2011; Pilz et al., 2011). A dose recomendada de vitamina D para os indivíduos com deficiência desta vitamina é de 6000 UI/dia ou 50.000 UI/semana durante 8 semanas. O objetivo é alcançar valores séricos de 25(OH)D > 30 ng/mL e posteriormente utilizar a terapia de manutenção com doses de 1.500 a 2.000 UI/dia (Holick, et al., 2011).

### 1.3 Doenças cardiovasculares

As DCV constituem a principal causa de mortalidade mundial (Murray et al., 2012), sendo responsáveis por cerca de 30% dos óbitos (WHO, 2011). A prevalência das DCV varia nas diferentes regiões geográficas e de acordo com a condição sócio-econômica da população. Durante as duas últimas décadas, as mortes por DCV diminuíram nos países de alta renda, porém aumentaram nos países de baixa e média renda (WHO, 2011). No Brasil, estima-se que as DCV são responsáveis por 32% da mortalidade (Taylor, 2010).

Além dos fatores de risco para DCV genéticos, e portanto não modificáveis, existem os modificáveis, tais como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o diabetes *mellitus* (DM), a obesidade, as dislipidemias, a síndrome metabólica (SM) e o tabagismo (WHO, 2011; Eckel et al., 2014, Badaruddoza et al., 2015). Um elevado percentual das DCV pode ser prevenido através do controle desses fatores de risco modificáveis (WHO, 2011; Perk et al., 2012).

#### 1.3.1 Fatores de risco para doença cardiovascular

##### 1.3.1.1 Hipertensão arterial sistêmica

A prevalência de HAS alcança cerca de 30 - 45% da população mundial (Mancia et al., 2013), sendo considerada o principal fator de risco para as DCV (Perk et al., 2012). O controle adequado da hipertensão é de extrema importância, pois reduções mesmo que modestas na pressão arterial (PA) podem reduzir de forma significativa o risco de DCV (Lloyd-Jones et al., 2010).

Os principais fatores de risco para HAS podem ser subdivididos em não modificáveis (ex.: gênero, etnia, idade avançada e genética) e modificáveis (ex.: obesidade, sedentarismo, elevada ingestão de sal e de álcool) (Mancia et al., 2013).

O gênero masculino é o mais afetado até os 50 anos de idade, invertendo para o feminino a partir da quinta década. A etnia negra predispõe os indivíduos a apresentarem os níveis pressóricos mais elevados. Em relação à idade existe relação direta com a PA, sendo a prevalência de HAS superior a 60% acima de 65 anos de idade (VII DBH, 2016).

A obesidade, principalmente a central, favorece a elevação da PA (Kurukulasuriya et al., 2011), estando o índice de massa corporal (IMC) diretamente associado com a elevação da PA e com a prevalência de HAS. O ganho ponderal mesmo que modesto aumenta de forma



substancial o risco de HAS, enquanto a perda ponderal em indivíduos com sobrepeso e obesidade reduz a PA (Apple et al., 2006; Perk et al., 2012).

A ingestão excessiva de sal tem sido correlacionada com elevação da PA (VII DBH, 2016; Mancia et al., 2013). Em adultos normotensos, pré-hipertensos e hipertensos a redução da ingestão de sódio diminui a PA (Eckel et al., 2014; He et al., 2013). A quantidade máxima considerada saudável para ingestão alimentar diária de sódio é de 2400 mg (Eckel et al., 2014). O consumo de quantidades excessivas de álcool por tempo prolongado pode aumentar a PA (VII DBH, 2016; Mancia et al., 2013).

Um padrão alimentar saudável como o padrão alimentar da dieta DASH (*Dietary Approaches to stop Hypertension*) pode auxiliar na redução da PA. A dieta DASH é rica em frutas, hortaliças, fibras, minerais, laticínios reduzidos em gordura, baixo teor de açúcar, gordura total e saturada (Eckel et al., 2014).

#### 1.3.1.2 Diabetes mellitus

Durante as últimas três décadas, o número de pessoas com diabetes mais do que dobrou (Chen et al., 2011). A Federação Internacional de Diabetes (2014) estimou que em 2014 a prevalência mundial de diabetes era de 8,3%. Países em desenvolvimento apresentam as maiores incidências de DM, as quais correspondem a dois terços dos casos em todo o mundo. No Brasil, dados regionais apontam uma prevalência elevada de DM na população adulta, atingindo em alguns municípios até 13,5% (Simão et al., 2013).

O DM tipo 2 é responsável por 90-95% de todos os casos de diabetes. O risco de desenvolver este tipo de DM aumenta com a idade, obesidade e falta de atividade física (ADA, 2015). O DM não somente aumenta o risco de DCV, mas também amplia os efeitos dos outros fatores de risco para DCV, tais como, elevação do colesterol sérico, aumento da PA e obesidade (Nichols et al., 2012). Portanto, o controle da epidemia de DM é importante para prevenção das DCV e este controle se dá por mudanças no estilo de vida, como adequações na dieta, perda ponderal e exercícios aeróbicos (DSBD, 2013/2014).

#### 1.3.1.3 Obesidade

A elevada prevalência de sobrepeso (IMC entre 25 - 29,9 kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) é considerada um problema de saúde pública mundial (National Clinical Guideline Centre of Obesity, 2014). No Brasil, a prevalência de sobrepeso e obesidade aumenta

continuamente entre adultos de ambos os sexos e atualmente ocupa o quarto lugar entre os países com maior prevalência de obesidade (Simão et al., 2013). Segundo a Pesquisa de Orçamento Familiar de 2008-2009, no Brasil, o sobrepeso foi detectado em 49% dos adultos, enquanto a obesidade foi observada em 14,8% (IBGE, 2010).

A obesidade, de natureza multifatorial, é um dos fatores preponderantes para explicar o aumento das doenças crônicas não transmissíveis, uma vez que está frequentemente associada a enfermidades cardiovasculares (WHO, 2009).

#### 1.3.1.4 Dislipidemias

As dislipidemias podem conduzir a um processo inicial de agressão ao endotélio vascular levando a formação de placa aterosclerótica resultando na aterosclerose (Xavier et al., 2013). Segundo a *European Cardiovascular Disease Statistics* (2012), o nível sérico do colesterol está diretamente relacionado com o risco de DCV.

Os níveis séricos de colesterol e de triglicerídeos se elevam em função do consumo alimentar aumentado de colesterol, carboidratos, ácidos graxos saturados, ácidos graxos trans e de excessiva quantidade de calorias. Portanto, a escolha adequada de nutrientes poderá contribuir de maneira eficaz no controle das dislipidemias (Neto et al., 2007).

#### 1.3.1.5 Síndrome metabólica

Aproximadamente, um quarto da população adulta Americana, Canadense e Europeia apresenta SM (Edwardson et al., 2012). Em geral a SM está associada a um risco duas vezes maior para DCV e mortalidade cardiovascular (Mottillo et al., 2010), e um risco cinco vezes maior para o desenvolvimento de DM tipo 2 (Alberti et al., 2009).

Os principais fatores de risco para a SM são: antecedentes familiares de DM tipo 2, sedentarismo, dieta rica em gorduras animais, histórico de dislipidemia, obesidade e hipertensão (Edwardson et al., 2012, López-Jamarillo et al., 2014).

### **1.4 Vitamina D e doença cardiovascular**

Existem várias evidências provenientes de estudos populacionais longitudinais, que apontam para a associação entre deficiência de vitamina D e maior risco de eventos cardiovasculares (Giovannucci et al., 2008; Grandi et al., 2010; Wang et al., 2012; Schierbeck

et al., 2012; Brondum-Jacobsen et al., 2013; Karakas et al., 2013; Khaw et al., 2014) e de mortalidade por DCV (Dobnig et al., 2008, Kilkkinen et al., 2009; Michaelsson et al., 2010; Grandi et al., 2010; Schöttker et al., 2014; Chowdhury et al., 2014).

Os mecanismos pelos quais a deficiência de vitamina D pode aumentar o risco cardiovascular não são completamente conhecidos. Entretanto, existem evidências de que a deficiência desta vitamina pode aumentar a atividade do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA); favorecer a disfunção endotelial e a trombogênese; promover a hipertrofia das células musculares lisas vasculares e do ventrículo esquerdo; promover inflamação sistêmica crônica; e comprometer o metabolismo da glicose (Pilz et al., 2013; Lavie et al., 2013; Schnatz & Manson, 2014; Beveridge et al., 2013). A deficiência de vitamina D também predispõe ao hiperparatiroidismo secundário que pode mediar efeitos cardiovasculares adversos (Lavie et al., 2013), estando associado com maior incidência de insuficiência cardíaca (Kestenbaum et al., 2011), hipertrofia do ventrículo esquerdo (Saleh et al., 2003) e remodelamento vascular (Lavie et al., 2013).

Estudos recentes sugerem que a deficiência de vitamina D está associada com o desenvolvimento de uma série de fatores de risco para DCV como por exemplo hipertensão arterial, diabetes tipo 2, dislipidemias, obesidade e SM (Burgaz et al., 2011; Gagnon et al., 2012; Wang, 2013; Kelishadi et al., 2014).

#### 1.4.1 Vitamina D e hipertensão arterial

Os efeitos anti-hipertensivos atribuídos à vitamina D incluem: supressão do SRAA, supressão do PTH, ação anti-inflamatória (ex.: menor expressão do fator nuclear- kB), efeitos benéficos nos vasos sanguíneos (células endoteliais e células musculares lisas) e efeito protetor sobre estrutura e função renal (Ullah et al., 2010; Vaidya & Williams, 2012; Pilz et al., 2013).

Em estudos experimentais, ratos knockout para o VDR e também ratos knockout para a 1- $\alpha$ -hidroxilase apresentam aumento significativo nos níveis plasmáticos de renina, angiotensina II e aldosterona; e conseqüentemente valores mais elevados de PA (Li et al., 2002; Zhou et al., 2008). Em humanos valores séricos baixos de vitamina D foram associados com maior atividade plasmática de renina e com concentrações mais elevadas de angiotensina II (Forman et al., 2010).

Existem evidências de que nos vasos sanguíneos a vitamina D exerce efeitos benéficos nas células endoteliais e nas células musculares lisas (Pilz et al., 2013; Schnatz & Manson,

2014) que podem ser diretos ou indiretos via redução da angiotensina II. A proteção das células endoteliais pela vitamina D parece ocorrer através da menor ativação do fator nuclear- $\kappa$ B, menor expressão de moléculas de adesão, além da maior expressão da óxido nítrico sintase e menor estresse oxidativo (Kassi et al., 2013). Em alguns estudos com humanos a deficiência de vitamina D se associa com disfunção endotelial (Tarcin et al., 2009; Yiu et al., 2011; Al Mheid et al., 2011; Ertek et al., 2012)

A maior parte dos estudos avaliando a associação da vitamina D com a PA é observacional transversal, e em sua maioria, níveis séricos baixos de vitamina D foram associados com valores mais elevados de PA e/ou maior prevalência de hipertensão (Scragg et al., 2007; He et al., 2011; Dorjgochoo et al., 2012; Kruger et al., 2013; Sakamoto et al., 2013; Carbone et al., 2014). Em uma meta-análise envolvendo 14 estudos transversais, a maior versus a menor categoria de vitamina D sérica se associou com prevalência de hipertensão cerca de 30% menor (Burgaz et al., 2011).

Alguns estudos longitudinais observaram que níveis séricos baixos de 25(OH)D se associavam com níveis mais elevados de PA ao final do estudo ou com maior incidência de hipertensão (Forman et al., 2007; Griffin et al., 2011; Kunutsor et al., 2013; van Ballegooijen et al., 2015). Porém, outros não observaram a mesma relação (Jorde et al., 2010a; Ke et al., 2013). Os estudos que avaliaram os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a PA também apresentam resultados controversos (Witham et al., 2013; Witham et al., 2014; Mozaffari-Khosravi et al., 2015; Pilz et al., 2015).

#### 1.4.2 Vitamina D e diabetes *mellitus*

Evidências sugerem que a vitamina D pode ter um papel na fisiopatologia do DM tipo 1 e tipo 2. As ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias da vitamina D podem reduzir a reação inflamatória nas ilhotas pancreáticas e diminuir a insulinite características do DM tipo 1 e melhorar a inflamação crônica, reduzindo a resistência à insulina presente no DM tipo 2 (Kolb et al., 2005; Takiishi et al., 2010). A possível associação entre vitamina D e diabetes tipo 2 também pode ser explicada através do estímulo na síntese da insulina, otimizando o metabolismo da glicose e reduzindo a resistência à insulina. Além disso, o VDR e a 1- $\alpha$ -hidroxilase são expressos nas células  $\beta$ - pancreáticas e alguns dados sugerem que a vitamina D tem efeitos relevantes no crescimento e diferenciação destas células, ao estimular a osteocalcina que melhoraria a proliferação das células  $\beta$ -pancreáticas, a secreção e sensibilidade à insulina (Borissova et al., 2003; Pitocco et al., 2006; Pilz et al., 2013).

Estudos observacionais tanto transversais quanto prospectivos observaram de forma consistente que níveis séricos mais baixos de 25(OH)D estão associados com maior resistência à insulina ou prejuízo na secreção de insulina, além de maior prevalência e incidência de DM tipo 2 (Martins et al., 2007; Liu et al; 2009; Liu et al., 2010; Mitri et al., 2011; Shankar et al., 2011; Husemoen et al., 2012; Gagnon et al., 2012; Morisset et al., 2015). Estudos avaliando o efeito da suplementação de vitamina D sobre a glicemia ou a prevenção do diabetes, têm encontrado resultados controversos (von Hurst et al., 2010; Grimnes et al., 2011; Belenchia et al., 2013; Oosterwerff et al., 2014; Javed et al., 2015); não existindo evidências para o uso de suplementação de vitamina D com o objetivo de prevenir ou tratar o diabetes (Pilz et al., 2013; Haroon et al., 2015).

#### 1.4.3 Vitamina D e obesidade

Diferentes estudos têm demonstrado a associação entre obesidade e a deficiência de vitamina D (ou concentração sérica baixa de 25(OH)D) (Snijder et al., 2005; Kimmons et al., 2006; Earthman et al., 2012; Vanlint, 2013). As possíveis razões incluem: (1) a vitamina D por ser lipossolúvel pode ser sequestrada pelo tecido adiposo o que reduz sua biodisponibilidade (Beveridge & Witham, 2013); (2) indivíduos obesos, por fatores sócio psicológicos, podem apresentar uma menor exposição cutânea a luz solar em áreas públicas, reduzindo a síntese cutânea desta vitamina (Kull et al., 2009; Pilz et al., 2013).

A relação da obesidade com a deficiência de vitamina D tem implicações clínicas, visto que a prevenção e o tratamento da obesidade podem melhorar o estado corporal da vitamina D. Existem evidências de que a perda ponderal é acompanhada por um aumento nos níveis séricos da 25(OH)D (Rock et al. 2012; Vanlint et al., 2013).

Alguns autores especulam que deficiência de vitamina D poderia contribuir para a obesidade, pois estudos experimentais sugerem que a ativação do VDR no tecido adiposo pode facilitar a perda de peso (Schuch et al., 2009; Ding et al., 2012; Earthman et al. 2012). Entretanto, esta hipótese não foi confirmada através de estudos com suplementação de vitamina D (Caan et al., 2007; Sneve et al., 2008; Soares & Pathak, 2014).

#### 1.4.4 Vitamina D e dislipidemia

Resultados de estudos são controversos em relação a influência da vitamina D na dislipidemia, estudos transversais têm demonstrado que níveis séricos elevados da 25(OH)D

são associados com perfil lipídico favorável (Jorde et al., 2010b; Jorde & Grimnes; 2011; Zittermann et al., 2011<sup>a</sup>; Lupton et al., 2016), entretanto estudos com suplementação de vitamina D apresentam resultados divergentes, alguns positivos (Salehpour et al., 2012; Mohamad et al., 2015) e outros negativos (Zittermann et al., 2011b; Seibert et al., 2015).

Os mecanismos pelos quais a vitamina D podem afetar o metabolismo lipídico são em grande parte desconhecidos. Estudos *in vitro* mostraram que a incubação com o calcitriol aumenta a expressão e a atividade da lipase lipoprotéica em cultura de adipócitos (Querfeld et al., 1999). Recentemente, foi observada associação positiva entre níveis séricos de 25(OH)D e a concentração da lipase lipoprotéica, um achado que pode explicar a associação inversa entre 25(OH)D e triglicerídeos (Huang et al., 2013).

Uma meta-análise de estudos controlados randomizados observou que a suplementação da vitamina D não apresentou efeitos benéficos sobre o perfil lipídico em relação ao colesterol total, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e triglicerídeos (Wang et al., 2012). No entanto, a maior parte dos estudos incluídos nesta meta-análise eram pequenos, as doses e a duração da suplementação de vitamina D variaram muito entre os estudos. Concluindo que ensaios clínicos randomizados ainda são necessários para avaliar os efeitos da vitamina D sobre os lipídios séricos.

#### 1.4.5 Vitamina D e síndrome metabólica

A SM é conhecida como um complexo de fatores de risco inter-relacionados que se manifestam num indivíduo e aumentam as chances de desenvolver DCV e DM tipo 2. Os fatores de risco incluem a obesidade abdominal, dislipidemia (aumento dos níveis séricos de triglicerídeos e redução do HDL-C), elevação da PA e da glicemia de jejum. Embora a patogênese permaneça incerta, sugere-se que a resistência à insulina seja a ligação entre estes fatores de risco (Albert et al., 2009).

A possível associação entre níveis de vitamina D e prevalência de SM tem sido proposta (Lu et al., 2009; Maki et al., 2012). Existem evidências de que a deficiência de vitamina D aumenta o risco de DM, resistência insulínica, elevação da pressão e dislipidemias, principais componentes desta síndrome (Querales et al., 2010; Maki, 2012; Gagnon et al., 2012; Tamez & Thadhani 2012; Mozos & Marginean., 2015; Prasad & Kochhar, 2016).

## 1.5 Vitamina D e doença renal crônica

Estudos epidemiológicos têm demonstrado uma alta prevalência de insuficiência e/ou deficiência de vitamina D em pacientes com DRC na pré-diálise e em tratamento por diálise crônica, principalmente nos países com latitude elevada (Levin et al., 2007; Ravani et al., 2009; Drechsler et al., 2010). No estudo de Laclair e colaboradores (2005), os pacientes com DRC moderada e avançada, apresentaram alta prevalência de deficiência ou insuficiência de vitamina D, 71% e 83%, respectivamente. Os resultados do estudo de González e colaboradores (2004) são ainda mais contundentes pois encontraram níveis insuficientes de vitamina D em 86% dos pacientes em tratamento conservador e 97% dos pacientes em hemodiálise. No Brasil, um país de baixa latitude, em um estudo transversal com 144 pacientes com DRC nos estágios 2 a 5, aproximadamente 40% apresentaram níveis insuficientes da 25(OH)D (Cuppari et al., 2008).

Na DRC ocorre diminuição da síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Echida et al., 2012). Os mecanismos que alteram a concentração sérica da 1,25(OH)<sub>2</sub>D são: a redução na taxa de filtração glomerular limita o fornecimento do substrato 25(OH)D para a enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase no túbulo renal proximal, diminuindo a capacidade do rim em produzir a 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Dusso & Tokumoto, 2011); a diminuição da excreção de fósforo e consequente hiperfosfatemia, contribui para a retenção renal de fosfato na DRC que pode contribuir diretamente para a produção diminuída da 1,25(OH)<sub>2</sub>D; o aumento do nível plasmático do fator de crescimento de fibroblasto-23 (FGF-23), suprime a atividade da 1 $\alpha$ -hidroxilase (Liu & Quarles, 2007; Pilz et al., 2013); assim como a acidose metabólica crônica que também pode suprimir a 1 $\alpha$ -hidroxilase (Filho & Malamed, 2013).

Na DRC também ocorre deficiência ou insuficiência de 25(OH)D, que pode ser secundária a menor exposição à luz solar devido à doença crônica, prejuízo na síntese da vitamina D na pele de pacientes urêmicos, perda urinária de 25(OH)D em nefropatias proteinúricas, e em razão da redução da taxa de filtração glomerular onde ocorre a diminuição da megalina renal, uma proteína de ligação da 25(OH)D no túbulo proximal, reduzindo assim a reabsorção tubular da 25(OH)D (Doorenbos et al; 2009; Filho & Malamed, 2013).

Sugere-se a participação da vitamina D na progressão da doença renal, uma vez que alguns estudos mostram que a vitamina D reduz a albuminúria, um importante fator de risco para a progressão da DRC (de Zeeuw et al., 2010; Damasiewicz et al., 2013; Molina et al., 2014). Existem evidências de que a vitamina D pode proteger tanto a estrutura, quanto a função renal pois está associada com menor proteinúria e menor inflamação renal (de Boer et

al., 2007; Isakova et al., 2011; Beveridge & Witham, 2013; Molina et al., 2014; Obi et al., 2014).

## 1.6 Vitamina D e proteinúria

A proteinúria está associada com progressão da DRC e com desfechos cardiovasculares (Hunsicker et al., 1997; Ruggenenti et al., 1998; Gerstein et al., 2001; Sarnak & Astor, 2011; Toyama et al., 2013). Na população em geral, a proteinúria está associada com a perda de função renal, independentemente da função renal de base (Turin et al., 2013), enquanto que em pacientes com DRC estabelecida, a presença de proteinúria é um fator de risco independente para a progressão para doença renal terminal e mortalidade (Palmer & Strippoli., 2013; McQuarrie et al., 2014).

A reabsorção de quantidades excessivas de proteína pelas células tubulares proximais pode levar a liberação de mediadores inflamatórios e causar dano intersticial, contribuindo para a progressão da doença renal (Pascual et al., 2012). As alterações renais mediadas pela proteinúria ocorrem em parte através do SRAA (Remuzzi et al., 2008). Desta forma, existem evidências de que a redução da proteinúria, é benéfica em lentificar a perda progressiva da função renal (Ruggenenti et al., 2001).

A barreira de filtração glomerular é composta por três camadas: os podócitos, a membrana basal glomerular (MBG), e as células endoteliais. O heparan sulfato (HS) é o principal responsável pela carga negativa da membrana basal glomerular. A perda do HS está associada com o desenvolvimento de proteinúria (Garsen et al., 2014). A redução do HS glomerular em pacientes com proteinúria poderia ser atribuída ao aumento da sua degradação (van den Hoven et al., 2006). Recentemente um estudo experimental associou a proteinúria da nefropatia diabética à heparanase. Adicionalmente, tratamento com inibidor da heparanase reduziu a proteinúria e perda de função renal (Gil et al., 2012).

O tratamento atual de pacientes com proteinúria inclui o bloqueio do SRAA através do uso do inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA) e/ou bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA). O bloqueio no SRAA é essencial no tratamento da proteinúria na DRC em pacientes com e sem diabetes. Os IECA e os BRA reduzem a proteinúria, mas raramente a revertem totalmente, resultando em proteinúria residual, sendo útil, portanto, a utilização de uma outra abordagem que favoreça o melhor controle dessa alteração (Humalda et al., 2015). O grau de proteinúria residual está associado com a taxa de perda de função renal (Ruggenenti et al., 2003), além de determinar aumento no risco



cardiovascular (Holtkamp et al., 2011; Humalda et al., 2015), reforçando a importância de tratar a proteinúria residual.

Estudos recentes sugerem efeitos anti-proteinúricos de análogos da vitamina D nas doenças glomerulares experimentais (Zou et al., 2010; Sonneveld et al., 2013) e em humanos (de Borst et al., 2013; Krairittichai et al., 2012).

Em uma série de estudos observacionais (transversais e longitudinais) níveis séricos baixos da 25(OH)D se associaram com maior prevalência ou incidência de proteinúria (de Boer et al., 2007; Fiscella et al., 2011; Damasiewicz et al., 2012; Skaaby et al., 2013; Park et al., 2016). Esta associação inversa entre 25(OH)D e proteinúria também foi observada em pacientes com DM (Cai et al., 2014; Engelen et al., 2015) e com DRC (Isakova et al., 2011; Shroff et al., 2016).

Não está definido se a proteinúria conduz a redução dos níveis séricos da vitamina D ou vice-versa. É comum a observação de níveis séricos baixos da vitamina D em pacientes com síndrome nefrótica (Malluche et al., 1979), sendo incerto se somente a perda urinária da proteína ligante de vitamina D contribui para a insuficiência da vitamina D. Em contraste, existem evidências de que níveis séricos baixos da 25(OH)D podem promover a proteinúria. Estudos sugerem que a vitamina D pode atuar como um regulador do SRAA suprimindo o eixo SRAA e contribuindo para redução da proteinúria através de mecanismos hemodinâmicos (Freundlich et al., 2008). Estudos sugerem que a concentração sérica reduzida da vitamina D pode comprometer a função dos podócitos comprometendo a estrutura glomerular (Kuhlmann et al., 2004).

No estudo de Shroff et al (2015) citado anteriormente, realizado em crianças com DRC em uso de IECA, os níveis séricos da 25(OH)D foram analisados no início e após oito meses de acompanhamento. Crianças com níveis séricos mais baixos da 25(OH)D apresentaram valores mais elevados da razão proteína/creatinina urinária no início do estudo ( $p=0,03$ ) e após o acompanhamento de oito meses ( $p=0,006$ ).

O estudo de Garsen et al (2015) sugere potenciais efeitos benéficos do tratamento com vitamina D em pacientes com doença glomerular. Neste estudo a heparanase foi utilizada em modelo experimental de glomerulonefrite por adriamicina. Observaram *in vivo* e *in vitro* o efeito protetor da vitamina D no desenvolvimento de proteinúria, e que este era mediado pela redução da expressão de heparanase nos podócitos. Sugerindo que o efeito protetor da vitamina D no desenvolvimento da proteinúria poderia ser mediado pela inibição da expressão da enzima heparanase.

Em ratos diabéticos *knockout* para o receptor de vitamina D foi observada albuminúria grave e glomeruloesclerose (Li et al., 2002). O uso de paricalcitol (análogo sintético da vitamina D) reduziu a albuminúria e lentificou a progressão da doença renal em ratos urêmicos (Mizobuchi et al., 2007). Em um estudo multinacional, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em pacientes com nefropatia diabética a adição de 2 µg/dia de paricalcitol à terapia com IECA ou BRA, resultou na alteração da albuminúria em -3% no grupo placebo e -16% com uso combinado de paricalcitol após 24 semanas de tratamento (de Zeeuw et al., 2010). Já foi observada redução na albuminúria através da utilização de paricalcitol em pacientes com DRC na fase não dialítica (Molina et al., 2014; Hojs et al., 2013). Na revisão sistemática realizada por de Borst et al (2013) os análogos sintéticos da vitamina D se associaram com uma redução adicional na proteinúria de 16%.

A suplementação da vitamina D parece produzir efeitos renoprotetores além da supressão do SRAA. Estudos recentes sugerem que novos análogos de vitamina D também podem exercer efeitos antifibróticos (Soler et al., 2012; Humalda et al., 2015).

## **1.7 Vitamina D e transplante renal**

O transplante renal (TxR) é considerado o tratamento de escolha para pacientes com DRC em estágio terminal. O risco de mortalidade em receptores de TxR é inferior a metade quando comparado ao de pacientes em diálise (Magee & Pascual et al., 2004). Segundo a Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO), durante o ano de 2015, foram registrados 5556 transplantes de rim, sendo 1172 doadores vivos e 4384 doadores falecidos. No Brasil, em 2015, o TxR foi o segundo tipo de transplante mais comum, ficando atrás apenas do transplante de córnea. Houve um crescente aumento na sobrevida do enxerto e do paciente em curto prazo após o TxR, devido aos progressos nas técnicas cirúrgicas, nos cuidados médicos e, principalmente, nos medicamentos imunossupressores (Hariharan et al., 2000). Entretanto, a evolução em longo prazo é limitada pela nefrotoxicidade causada pela medicação imunossupressora e pelo risco aumentado de infecção, doenças malignas e doenças cardiovasculares (Knoll, 2008; Chan et al., 2014).

Os pacientes transplantados apresentam fatores de risco envolvidos na fisiopatologia da disfunção crônica do enxerto, como obesidade (Aminu et al., 2015), dislipidemia (Roodnat et al., 2000), DM pós-transplante (Hjelmesaeth et al., 2006), hipertensão arterial (Kasiske et al., 2004) e proteinúria (Cherukuri et al., 2010) que também são considerados fatores de risco para as DCV (Neale & Smith., 2015). A terapia imunossupressora utilizada após o TxR, está

associada com aumento no risco de obesidade, diabetes, hipertensão e dislipidemia (Teplan et al., 2009). A prevalência de diabetes, embora variável, pode alcançar aproximadamente 20% (Souza et al., 2007; Fernandes et al., 2013). A hipertensão é observada entre 50% e 90% (Wadei & Textor, 2010) e a dislipidemia pode afetar mais que 60% dos transplantados renais (Souza et al., 2007; Fernandes et al., 2013). O ganho ponderal e o desenvolvimento de obesidade são frequentes, ocorrendo em mais de 50% dos pacientes, com uma média de ganho de peso de 10% a 35% do peso corporal, com maior ganho durante o primeiro ano (Chan et al., 2014).

As DCV constituem uma importante causa de mortalidade nos receptores de TxR, apresentando maior incidência entre esses pacientes do que na população em geral (Rigatto, 2003; Jardine et al., 2011). Receptores de TxR apresentam um risco anual de eventos cardiovasculares entre 3,5 - 5,0%. As DCV são responsáveis por 42% da perda total do enxerto (Kahwaji et al., 2011; McGregor et al., 2014). Este fenômeno provavelmente resulta da combinação entre a progressão da DCV presente na ocasião do transplante, que se agrava e aquela que se instala após o transplante (Kasiske et al., 2000). Sendo importante a adoção de medidas visando a redução do risco de DCV após o TxR.

Estudos recentes têm demonstrado associação significativa entre níveis séricos baixos de vitamina D e maior risco de mortalidade total e/ou por DCV não só na população em geral, conforme abordado anteriormente (Wang et al., 2008a; Dobnig et al., 2008) como também em indivíduos com DRC na pré-diálise (Barreto et al., 2009; Mehrotra et al., 2009) e em diálise (Wolf et al., 2007; Wang et al., 2008b). Em pacientes transplantados renais esta associação não está definida (Marcén et al., 2012; Ponticelli & Sala, 2014). Entretanto, esta abordagem é relevante uma vez que os poucos estudos realizados, mostram elevada prevalência (Taziki et al., 2011), de deficiência ou insuficiência de vitamina D nesses pacientes (Stavroulopoulos et al., 2007; Ewers et al., 2008; Taziki et al., 2011; Lee et al., 2014). Níveis séricos baixos de vitamina D foram encontrados em 80 - 97% dos receptores de TxR avaliados na Alemanha, Dinamarca, Espanha e Inglaterra (Ewers et al., 2008; Marcen et al., 2009), países de altas latitudes, onde a exposição solar a luz UVB é baixa. Porém, o estudo de Taziki et al (2011) realizado no Irã, local de baixa latitude, apresentaram resultados semelhantes, onde foram verificados níveis séricos inadequados da 25(OH)D em 93,5% dos pacientes pós TxR. Contudo, o Irã apresenta neve por quatro meses ao ano e as pessoas não se expõem ao sol.

Vale ressaltar que em receptores de TxR, alguns estudos têm utilizado como referência as diretrizes de práticas clínicas do National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI, 2003), que classifica deficiência de vitamina D como níveis

séricos de 25(OH)D < 16 ng/mL, insuficiência entre 16 – 30 ng/mL e suficiência > 30 ng/mL (Berga et al., 2010; Marcén et al., 2012; Eyal et al., 2013; Bienaimé et al., 2013). Entretanto, outros estudos nessa população têm utilizado a recomendação da Sociedade Americana de Endocrinologia (Taziki et al., 2011; Obi et al., 2014; Lee et al., 2014).

Os pacientes transplantados renais possuem risco elevado de desenvolvimento de câncer de pele devido ao uso dos imunossupressores. Portanto, eles são orientados a usar protetor solar e evitar exposição ao sol. Esse fator, somado a: 1) uso de glicocorticoides que provocam a alteração do metabolismo da vitamina D por ativar genes envolvidos na expressão de enzimas que aumentam seu catabolismo, 2) perdas de proteína ligante de vitamina D em caso de proteinúria e 3) obesidade, podem ser responsáveis pela prevalência elevada de deficiência ou insuficiência de vitamina D nessa população (Euvrard et al., 2003; Lomonte et al., 2005; Pascussi et al., 2005; Holick, 2006; NKF K/DOQI, 2003).

Em um recente estudo, de coorte, realizado por Lee et al (2014), foram analisados os níveis circulantes da 25(OH)D nos primeiros 30 dias pós TxR. Dentre os 351 pacientes estudados, 216 (61,5%) apresentavam deficiência de vitamina D (<20ng/dL), que foi mais frequente em mulheres e pacientes afro-americanos.

No estudo de Âdamsone et al (2013) foi encontrada correlação significativa entre vitamina D e função do enxerto renal. Os níveis de creatinina sérica foram negativamente correlacionados com a 25(OH)D sérica. No estudo de Lee et al (2011) também foi observada insuficiência de vitamina D, significativamente associada com proteinúria nos receptores de TxR, porém não houve correlação entre insuficiência de vitamina D e fatores de risco para DCV tais como: rigidez arterial, função endotelial e espessura da íntima média da carótida.

### **Vitamina d e adiposidade**

Um único estudo em receptores de TxR avaliou a relação entre vitamina D e adiposidade corporal (Baxmann et al., 2015). Neste estudo, na relação da adiposidade total (IMC) com níveis séricos de vitamina D, foram observados valores médios de IMC e de % gordura corporal (avaliado por bioimpedância) significativamente maiores no grupo com deficiência de vitamina D. O % gordura corporal foi independentemente associado com valores mais baixos da 25(OH)D. A adiposidade central avaliada através da circunferência de cintura (CC), apresentou associação inversa com os níveis séricos da vitamina D, apenas antes de ajustes para fatores de confundimento.

Não foram encontrados estudos em receptores de TxR utilizando o método da absorciometria radiológica de dupla energia (método considerado padrão ouro para avaliação da composição corporal) e sua relação com níveis séricos da vitamina D.

## **1.8 Justificativa**

Na população em geral, a deficiência de vitamina D apresenta elevada prevalência, estando associada com adiposidade corporal excessiva, com maior risco de morbidade e mortalidade por DCV e com maior prevalência de alguns fatores de risco para DCV como hipertensão e diabetes. Nos pacientes com DRC, a prevalência de hipovitaminose D é ainda mais elevada e existem evidências de que a vitamina D protege a função renal se associando com menor proteinúria.

Após o TxR, o ganho excessivo de peso é frequente, a prevalência de fatores de risco para DCV é muito elevada, existe o risco de disfunção crônica do enxerto e alguns fatores podem contribuir para a deficiência de vitamina D. Entretanto, a associação da deficiência de vitamina D com adiposidade corporal, fatores de risco para DCV, função renal e proteinúria ainda não foi avaliada de forma definitiva em receptores de TxR.

A investigação desta associação é importante, uma vez que a deficiência de vitamina D, que pode ser tratada através do uso de suplementos e pelo menos minimizada com a perda ponderal, pode estar associada com prejuízo na evolução a longo prazo desses pacientes. Portanto, é fundamental o conhecimento dos níveis séricos da vitamina D desses pacientes, a fim de instituir tratamento adequado naqueles que apresentam deficiência.

## 2 OBJETIVOS

### - Objetivo geral

Avaliar as concentrações séricas da 25-hidroxivitamina D e sua associação com adiposidade corporal e fatores de risco para doença cardiovascular em receptores de transplante renal.

### - Objetivos específicos

Descrever o perfil da concentração sérica da vitamina D nos receptores de transplante renal.

Avaliar em transplantados renais a associação das concentrações séricas da 25-hidroxivitamina D com:

- Adiposidade corporal total e central
- Presença de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e SM
- Resistência à insulina
- Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)
- Proteinúria

### 3 MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no ambulatório de TxR do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) / Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e no Laboratório da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental / UERJ. Foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto antes do início de sua realização (Registro CAAE: 41895015.0.0000.5259) (Anexo). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes da sua inclusão no estudo (Apêndice 1).

#### 3.1 Casuística

Foram incluídos neste estudo 195 pacientes transplantados renais, adultos de ambos os sexos, acompanhados regularmente no ambulatório de TxR do HUPE/ UERJ.

##### 3.1.1 Critérios de inclusão:

Os participantes incluídos no estudo preencheram os seguintes critérios:

- idade entre 18 e 65 anos;
- receptor de TxR há pelo menos 6 meses;
- assinatura do TCLE.

##### 3.1.2 Critérios de exclusão:

Foram excluídos do estudo os participantes:

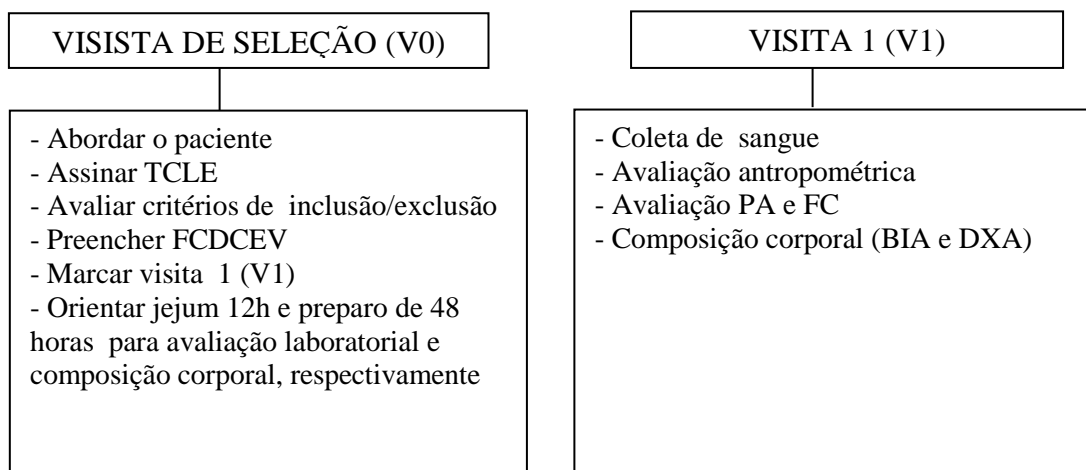
- com diagnóstico de AIDS, câncer ou doenças auto-imunes;
- em terapia dialítica;
- em uso de suplementos de vitamina D ou de polivitamínicos contendo vitamina D
- gestantes ou lactantes
- apresentando IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

### 3.2 Desenho do estudo

O presente estudo é observacional transversal. Os pacientes foram convidados para participar do estudo durante consulta de rotina no ambulatório, com esclarecimento das principais características do mesmo (visita de seleção – V0). Os indivíduos que aceitaram participar assinaram o TCLE foram submetidos à avaliação preliminar através de entrevista abordando os critérios de inclusão e exclusão (Apêndice 2). Os pacientes elegíveis em seguida foram avaliados quanto às características: demográficas, clínicas e de estilo de vida (Apêndice 3).

Todos os participantes do estudo foram novamente avaliados no dia em que retornaram ao HUPE para realizar os exames laboratoriais de rotina do ambulatório de TxR (visita 1 – V1) após 12h de jejum e após preparo para realização de bioimpedância elétrica (BIA) (Apêndice 4). Na V1, além dos exames laboratoriais de rotina foi realizado armazenamento de alíquotas de soro a -80°C no Laboratório da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental / UERJ. Nesta visita os pacientes também foram submetidos à avaliação antropométrica e da composição corporal. As informações obtidas nesta visita foram registradas em protocolos específicos (Apêndice 5).

Figura 2- Desenho do estudo



Legenda: TCLE= termo de consentimento livre esclarecido,  
 FCDCEV = Ficha com as características demográficas, clínicas e de estilo de vida,  
 PA= pressão arterial, FC= frequência cardíaca, BIA= bioimpedância elétrica,  
 DXA= absorciometria radiológica de dupla energia.  
 Fonte: A Autora, 2016.

A população do presente estudo reside no Rio de Janeiro, uma cidade costeira, com intensa radiação UVB durante todo o ano, e com temperaturas mais elevadas no verão. A



exposição à luz solar, as estações do ano e a latitude explicam parcialmente as influências na síntese da vitamina D, a fim de evitar diferentes influências da exposição ao sol, as amostras de sangue no presente estudo não foram coletados durante o verão, a qual compreende os meses entre dezembro a março.

### 3.2.1 Avaliação das características demográficas, clínicas e de estilo de vida

As características demográficas e clínicas avaliadas incluíram: sexo, idade e raça/etnia; causa da doença renal; tempo de transplante; tipo de doador; medicação imunossupressora e demais medicações e suplementos em uso; PA; diagnóstico de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e outras comorbidades; peso pré-transplante; e ganho de peso no primeiro ano pós-transplante e comorbidades pré-transplante. Essas informações foram obtidas não só através de entrevista com o paciente como também por meio de dados obtidos nos prontuários médico e nutricional.

Os pacientes do estudo foram caracterizados em relação ao seu estilo de vida, sendo considerados: ingestão de álcool, tabagismo e prática de atividade física. Foi considerada resposta positiva para ingestão de álcool quando o paciente referiu consumo de qualquer quantidade de álcool pelo menos uma vez por semana. Em relação ao tabagismo foram considerados apenas os fumantes habituais, ou seja, aqueles que fumam qualquer quantidade de cigarro, diariamente ou socialmente. Em relação à atividade física, foram considerados praticantes aqueles que desempenharam algum exercício no mínimo três vezes por semana, com pelo menos 40 minutos em cada vez, incluindo atividades leves como caminhadas. A avaliação dos hábitos de exposição ao sol foi baseada em: frequência, horário, média de tempo < ou > 15 min/dia, uso de filtro solar, assim como o fator de proteção utilizado, partes do corpo expostas, uso de meios físicos de proteção e exposição solar durante a atividade profissional e/ou a prática de atividade física.

### 3.2.2 Avaliação nutricional

A avaliação nutricional consistiu na avaliação antropométrica e da composição corporal.

### 3.2.2.1 Avaliação antropométrica

A mensuração do peso corporal (precisão de 0,1 kg) foi realizada em balança digital da marca Filizola, estando os pacientes em jejum, sem sapatos, vestindo roupas leves em posição ereta e com os braços estendidos ao longo do corpo.

A estatura foi avaliada com o estadiômetro da balança digital com precisão de 0,5 cm. Os pacientes ficaram descalços, com os braços estendidos ao longo do corpo e calcanhares juntos, tocando a haste vertical do estadiômetro. A cabeça ficou ereta, com os olhos fixos à frente, no plano horizontal de Frankfurt. O IMC foi calculado dividindo-se o peso (kg) pela estatura (m<sup>2</sup>) e a classificação foi realizada segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000).

As circunferências da cintura, do quadril e do pescoço foram obtidas com fita métrica flexível e inextensível com o paciente de pé, ereto, com o abdome relaxado e despido, braços estendidos ao longo do corpo e os pés unidos, com uma distância mínima para manter o equilíbrio. A circunferência da cintura (CC) foi determinada no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, no momento da expiração (WHO, 2008). A avaliação da circunferência do quadril (CQ) foi realizada no maior diâmetro da região glútea (WHO, 2008).

A razão cintura quadril (RCQ) foi calculada por uma divisão entre os valores de CC (cm) e CQ (cm). A razão cintura estatura (RCE) foi calculada através da divisão da CC (cm) pela estatura (cm). (Haun et al., 2009).

O índice de adiposidade corporal (IAC) foi calculado através das medidas de altura e CQ para estimar o percentual de gordura corporal, advindo da seguinte equação (Bergman et al., 2011):

$$\text{IAC (\%)} = \left\{ [\text{CQ (cm)} / \text{estatura}^{1,5} \text{ (m)}] - 18 \right\}$$

A circunferência do pescoço foi mensurada segundo a descrição de Zhou et al (2013), com os pacientes em pé, com a cabeça posicionada no plano horizontal de Frankfurt e com o auxílio de uma fita métrica inextensível. A borda superior da fita métrica foi posicionada logo abaixo da proeminência laríngea e colocada perpendicularmente ao eixo do pescoço.

### 3.2.2.2 Avaliação da composição corporal

A avaliação da composição corporal foi realizada por bioimpedância elétrica tetrapolar utilizando-se o aparelho Biodynamics modelo 450<sup>®</sup> e também por absorciometria radiológica de dupla energia (DXA).

A bioimpedância é utilizada para determinação de gordura corporal total, massa magra (massa livre de gordura) e massa celular metabolicamente ativa. Os pacientes foram orientados a guardar jejum de pelo menos 4 horas e não ingerir alimentos ricos em cafeína como café, chá, além de refrigerantes à base de cola e bebidas alcoólicas, e não promoverem mudanças na intensidade ou frequência dos exercícios físicos nas 48 horas anteriores à realização desta avaliação (Apêndice 4). Antes da realização do exame, os pacientes foram orientados a esvaziar a bexiga e retirar objetos de metal preso ao corpo, como brincos, anéis, relógios e cinto. Os eletrodos foram fixados do lado direito do corpo com o paciente posicionado em decúbito dorsal, descalço e com os membros inferiores afastados, ficando os pés distantes um do outro em cerca de 30 cm (Cômodo et al., 2009).

A avaliação da composição corporal por meio de DXA foi realizada aferindo-se o corpo inteiro, além de segmentos corporais como tronco e membros. A avaliação consiste na emissão de raios X em duas frequências de intensidades diferentes, que ao passarem através do corpo do participante, posicionado em decúbito dorsal sob o aparelho, separam-se por diferentes capacidades de atenuação dos raios X nos tecidos de gordura e ósseo. O aparelho utilizado foi o GE Medical Systems Lunar<sup>®</sup> (Madison, Wisconsin, EUA). Os resultados obtidos foram expressos em valor percentual do peso corporal como: gordura corporal total e do tronco (%).

O IMC, o IAC e o % gordura corporal foram utilizados como parâmetros de adiposidade corporal total, enquanto a CC, a RCQ, a RCE, CP e a gordura corporal do tronco (%) foram utilizadas para avaliar adiposidade central.

### 3.2.3 Avaliação da concentração sérica de vitamina D

Para avaliar o estado de vitamina D, os níveis séricos de 25(OH)D foram determinados através do método de Imunoensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA) utilizando o equipamento Cobas<sup>R</sup> e 411 (Roche-distribuidor). Para descrever o perfil do estado de vitamina D da população estudada, foram utilizados 3 pontos de corte para definir as categorias:

deficiência de vitamina D - níveis séricos de 25(OH)D < 16 ng/mL; insuficiência - valores entre 16 – 30 ng/mL, adequado - valores > 30 ng/mL (NKF K/DOQI, 2003).

#### 3.2.4 Avaliação da concentração sérica de PTH

Para avaliar o parâmetro PTH (molécula intacta), os níveis séricos de PTH foram determinados através do método de Imunoensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA) utilizando o equipamento de imunoensaio Elecsys e cobas<sup>R</sup> e (Roche-distribuidor). São considerados adequados os níveis séricos de PTH entre 15-65 pg/mL (ng/L) (K/DIGO, 2009).

#### 3.2.5 Avaliação da função renal e da proteinúria

A avaliação da função renal foi realizada através da estimativa da TFG utilizando a equação *Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) (K/DIGO, 2013). A proteinúria foi avaliada em amostras de urina através da relação proteína mg/dL / creatinina g/dL (mg/g).

A creatinina foi determinada pelo método cinético de reação de Jaffé, com o equipamento cobas integra 400 plus.

A proteína urinária foi determinada pelo método turbidimétrico, com o equipamento cobas integra 400 plus. O ponto de corte utilizado para definir presença de proteinúria foi  $\geq 150$  mg/g e  $\geq 300$  mg/g (K/DIGO, 2013).

#### 3.2.6 Avaliação do metabolismo glicídico e lipídico

A glicose foi dosada pelo método enzimático hexoquinase. O colesterol total e os triglicerídeos foram dosados pelo método calorimétrico enzimático. O HDL-C foi dosado por método calorimétrico enzimático homogêneo. O colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foi estimado usando-se a fórmula de Friedewald (Friedewald et al., 1972). A insulina plasmática foi determinada por método *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), utilizando o *kit* EZHI-14K (EMD Millipore Corporation Billerica, MA, USA). O índice de resistência à insulina foi obtido utilizando-se o cálculo do modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR), em que a resistência é determinada pelo produto da insulinemia de jejum ( $\mu$ U/mL) e da glicemia de jejum (mmol/L) dividido por 22,5 (Mathews et al., 1985).

### 3.2.7 Avaliação do marcador inflamatório

O marcador inflamatório avaliado foi a proteína C-reativa ultra sensível (PCR-us) determinada por método de turbidimetria (Látex de alta sensibilidade), utilizando o *Kit C-reactive protein ELISA* (Helica Biosystems Inc, Fullerton, CA, USA), e o aparelho Analisador Automático A25 (Helica Biosystems Inc, Fullerton, CA, USA).

### 3.2.8 Avaliação da concentração sérica de ureia, ácido úrico, proteínas total, albumina, cálcio, fósforo, sódio e potássio.

A concentração sérica de ácido úrico, de proteínas totais e de albumina foi determinada por método colorimétrico; a de cálcio por complexometria; a de uréia por método cinético; a de sódio e potássio por método eletrodo seletivo e a de fósforo por método de fosfomolibdato.

### 3.2.9 Avaliação da pressão arterial

A PA foi mensurada por método oscilométrico, com aparelho semiautomático validado, da marca OMRON IntelliSense<sup>®</sup> modelo HEM-742INT, seguindo as recomendações das VI Diretriz Brasileira de Hipertensão (VII DBH, 2016). Os valores utilizados representam a média aritmética de 3 medidas consecutivas, com intervalo de 3 minutos entre elas, obtidas após 5 minutos de repouso.

### 3.2.10 Avaliação da presença de fatores de risco para doença cardiovascular

Os pacientes foram considerados hipertensos quando seus níveis de PA sistólica e/ou diastólica foram  $\geq 140$  e/ou  $\geq 90$  mmHg ou estavam em uso de terapia anti-hipertensiva (VI DBH, 2010). O diagnóstico de diabetes foi considerado quando os valores séricos de glicose em jejum foram  $\geq 126$  mg/dL ou quando os pacientes estiveram em uso de insulina ou antidiabéticos orais (ADA, 2015). A dislipidemia foi diagnosticada de acordo com a I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular (Simão et al., 2013), ou seja, colesterol total  $\geq 200$ mg/dL, LDL-C  $\geq 130$  mg/dL, triglicerídeos  $\geq 150$  mg/dL, HDL-C  $< 50$ mg/dL (mulheres) e  $< 40$  mg/dL (homens). A SM foi definida de acordo com a presença de três dos cinco critérios propostos por Alberti et al (2009): 1) CC elevada de acordo com a população étnica

da América do Sul e Central (CC  $\geq$  90 cm em homens e  $\geq$  80 cm em mulheres); 2) níveis séricos elevados de triglicerídeos ( $\geq$ 150 mg/dL) ou em uso de medicamentos para reduzir os triglicerídeos; 3) HDL-C baixo:  $<$  50mg/dL (mulheres) e  $<$  40 mg/dL (homens) ou em tratamento com drogas para elevar o HDL-C; 4) PA elevada: sistólica e/ou diastólica  $\geq$  130 e/ou  $\geq$  85 mmHg ou em uso de anti-hipertensivo; e 5) glicose de jejum elevada ( $\geq$  100 mg/dL) ou em uso de drogas para reduzir a glicemia.

### 3.3 Análise estatística

O tamanho da amostra foi calculado com base no estudo realizado por Marcén et al (2012), no qual foi observado que 77,3% dos pacientes transplantados renais apresentavam insuficiência ou deficiência de vitamina D. Nestas condições, considerando um número total de pacientes atendidos de 450 e um intervalo de confiança de 95% o tamanho mínimo da amostra deverá ser de 170 pacientes.

A avaliação do tipo de distribuição das variáveis contínuas foi realizada com o teste Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas com distribuição normal foram descritas como médias aritméticas e seus respectivos desvios padrão, enquanto aquelas sem distribuição normal foram apresentadas com mediana e valores interquartis. As variáveis contínuas que não apresentaram distribuição normal foram transformadas em logaritmo para a realização das análises estatísticas. A apresentação das variáveis categóricas foi realizada através do número absoluto e frequência relativa.

Os participantes do estudo foram estratificados em três grupos de acordo com o estado nutricional de vitamina D. Os participantes com níveis séricos da 25(OH)D  $<$ 16 ng/mL foram incluídos no grupo com deficiência de vitamina D, os que apresentaram níveis séricos da 25(OH)D entre 16 - 30 ng/mL foram incluídos no grupo com insuficiência de vitamina D, enquanto aqueles com valores  $>$  30 ng/mL foram incluídos no grupo com níveis adequados de vitamina D.

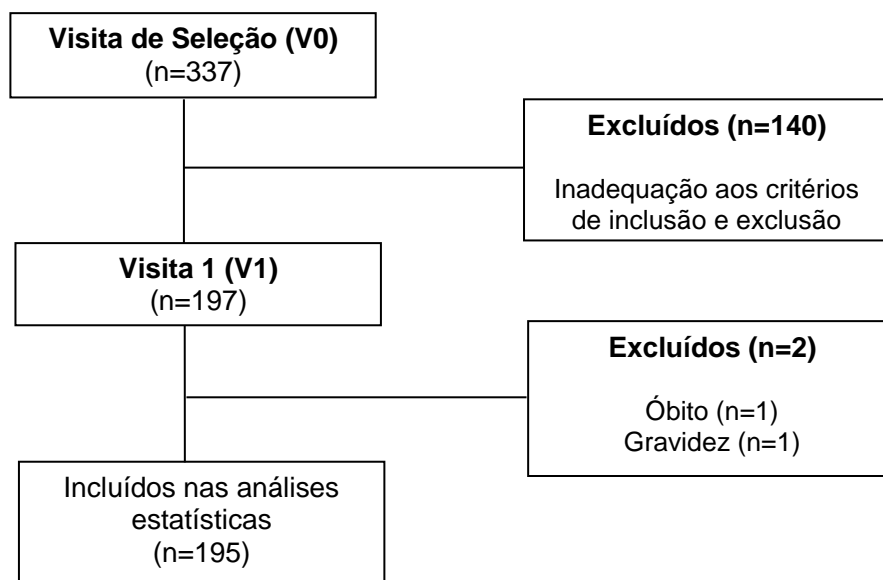
A comparação das variáveis contínuas entre os grupos de pacientes foi feita através da análise de variância (ANOVA) com o uso do pós teste de Bonferroni. A regressão linear múltipla foi utilizada para realizar ajustes para fatores de confundimento. A apreciação estatística da comparação de proporções entre os grupos foi feita através do teste Qui-quadrado. As correlações entre variáveis de interesse foram realizadas pelo teste de correlação de Pearson. Correlações parciais controladas para confundidores também foram utilizadas.

A regressão logística múltipla foi utilizada para identificar a existência de associações entre o estado nutricional de vitamina D e a presença de fatores de risco para DCV, TFGe reduzida e proteinúria. O nível de significância estatística adotado foi de  $p < 0,05$ . A análise estatística foi realizada com o software STATA 10.0.

## 4 RESULTADOS

No período entre fevereiro e setembro de 2015 participaram da visita de seleção (V0) 337 indivíduos. Dentre estes, 140 não preencheram os critérios de elegibilidade. Os motivos para exclusão foram: idade < 18 ou > 65 anos (n=27), tempo de TxR < 6 meses (n=3), necessidade de diálise (n=1), IMC < 18,5 Kg/m<sup>2</sup> (n=1), doença auto-imune (n=10), presença de HIV (n=3), presença de câncer (n=6), uso de suplementos de vitamina D (n=26), uso de suplementos vitamínicos contendo vitamina D (n=16) e falta de interesse em participar do estudo por morar longe e realizar os exames laboratoriais em clínicas particulares fora do hospital (n= 47). Dos 197 indivíduos agendados para a V1, um faleceu e, uma estava grávida. Portanto, os resultados apresentados a seguir foram obtidos a partir dos 195 participantes que realizaram a V1 e foram incluídos no estudo (Figura 3).

**Figura 3-** Representação esquemática do fluxo de participantes da visita de seleção ao final do estudo



Fonte: A Autora, 2016.

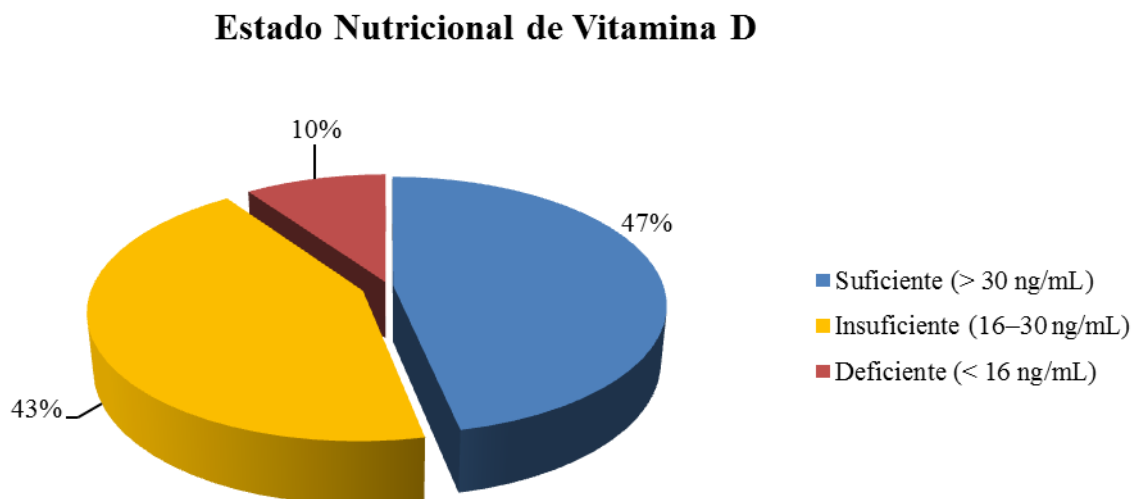
### 4.1 Características dos participantes do estudo

Dos 195 participantes incluídos no estudo, 58% (n=114) eram do sexo masculino e 42% (n=81) do sexo feminino. A média de idade do grupo total foi de  $47,6 \pm 11,2$  anos e o tempo médio de TxR foi de  $117,6 \pm 92,6$  meses. A análise da concentração sérica da 25(OH)D revelou que 10% (n=19) dos participantes apresentavam deficiência de vitamina D,



43% (n=85) insuficiência e 47% (n=91) apresentavam níveis adequados de vitamina D (Figura 4).

**Figura 4-** Classificação do estado nutricional de vitamina D dos participantes do estudo



Fonte: A Autora, 2016.

As características principais dos participantes do estudo, de acordo com o estado nutricional de vitamina D, estão apresentadas na Tabela 1. Nesta tabela é possível observar que a média de idade dos pacientes era semelhante nos 3 grupos. Em relação ao gênero, a distribuição foi diferente nos 3 grupos. Os pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram um percentual significativamente maior de mulheres (74%) em comparação com os indivíduos apresentando insuficiência (46%) e suficiência (31%). O percentual de mulheres também foi significativamente maior no grupo com insuficiência em comparação com o grupo apresentando níveis adequados de vitamina D (Tabela 1). No grupo total de participantes do estudo, o percentual de mulheres com deficiência de vitamina D foi de 17% comparado a 4% nos homens ( $p=0,003$ ). A hipovitaminose D (deficiência + insuficiência) também foi observada em um percentual significativamente maior de mulheres em comparação com os homens (65 vs. 45%,  $p = 0,004$ ). A idade das mulheres foi semelhante a dos homens sendo em média de  $47,9 \pm 10,90$  e  $47,4 \pm 1,07$  anos, respectivamente. Nas mulheres não foi observada diferença significativa entre os 3 grupos em relação a presença de menopausa, sendo observada em 8 (57%), 21 (60%) e 19 (70%) das mulheres com deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D, respectivamente.

A frequência de pacientes etilistas foi diferente entre os grupos, sendo significativamente maior no grupo com níveis adequados de vitamina D (11%) em comparação com o grupo que apresentava insuficiência. Não foram observadas diferenças significativas entre os 3 grupos em relação a cor da pele, tabagismo, atividade física, tempo de transplante, tipo de doador, doença de base para a DRC e tempo em terapia renal substitutiva antes do TxR (Tabela 1).

**Tabela 1** - Características dos participantes do estudo de acordo com o estado nutricional de vitamina D

Características	Estado Nutricional de vitamina D			p**
	Deficiência (n = 19)	Insuficiência (n=85)	Adequado (n=91)	
Idade (anos)	47,0 (41,0-51,0)	50,0 (39,0-56,0)	50,0 (44,0-57,0)	0,26
Gênero (masculino/feminino)	5(26%)/14 (74%)	46(54%)/39(46%)#	63(69%)/28(31%)#§	0,001
Cor da pele (n; %)				
Branca	6 (32%)	29 (34%)	25 (27%)	0,63
Parda	6 (32%)	27 (32%)	40 (44%)	0,21
Negra	7 (37%)	29 (34%)	26 (29%)	0,65
Estilo de vida (n; %)				
Etilismo	0 (0%)	1 (1%)	10 (11%)§	0,01
Tabagismo	0 (0%)	1 (1,2%)	4 (4,4%)	0,31
Atividade física	7 (37%)	26 (31%)	36 (40%)	0,46
Tempo de transplante (meses)	97,0 (24,0-178,0)	109,5 (26,5-166,5)	136,0 (44,0-182,0)	0,13
Tipo de doador (n; %)				
Vivo relacionado	7 (37%)	46 (54%)	40 (44%)	0,25
Vivo não relacionado	1 (5%)	7 (8%)	6 (7%)	0,86
Cadáver	11 (58%)	32 (38%)	45 (49%)	0,15
Doença de base para a DRC (n; %)				
Hipertensão	7 (37%)	37 (44%)	32 (35%)	0,51
Diabetes	0 (0%)	2 (2%)	5 (5%)	0,36
Glomerulopatias	4 (21%)	19 (22%)	18 (20%)	0,92
Outras*	3 (16%)	12 (14%)	5 (5%)	0,12
Desconhecida/indeterminada	5 (26%)	15 (18%)	31 (34%)§	0,05
Tempo TRS pré-TxR (meses)				
Hemodiálise	39,0 (23,0-96,0)	30,0 (12,0-60,0)	41,0 (15,0-84,0)	0,31
Diálise peritoneal	3,0	----	12,0 (8,0-60,0)	---

Legenda: DRC = doença renal crônica; TRS = terapia renal substitutiva; TxR = transplante renal.

\* Doença renal Policística, pielonefrite, nefrolitíase e uropatia obstrutiva.

Nota: Variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil); variáveis categóricas expressas como valor absoluto (%).

\*\*p-valor referente à comparação entre os três grupos por ANOVA ou qui-quadrado.

#p <0,05 referente à comparação com o grupo apresentando deficiência de vitamina D através do pós teste ANOVA (Bonferroni) ou qui quadrado.

§p <0,05 referente à comparação com o grupo apresentando insuficiência de vitamina D através do pós teste ANOVA (Bonferroni) ou qui quadrado.

Fonte: A autora, 2016.

Em relação ao uso de imunossupressores, foi observada diferença entre os 3 grupos apenas em relação ao uso da azatioprina, tendo sido significativamente maior no grupo de pacientes com níveis séricos adequados de vitamina D (32%) em comparação com o grupo com deficiência (5%) e insuficiência (18%) desta vitamina (Tabela 2). O percentual de pacientes em uso de anti-hipertensivos, hipolipemiantes, hipoglicemiantes orais e insulina foi semelhante nos 3 grupos (Tabela 2).

**Tabela 2-** Medicamentos em uso de acordo com o estado nutricional de vitamina D

Características	Estado Nutricional de vitamina D			p**
	Deficiência (n = 19)	Insuficiência (n=85)	Adequado (n=91)	
<b>Imunossupressão (n; %)</b>				
Prednisona	19 (100%)	85 (100%)	90 (99%)	0,57
Tacrolimus	9 (47%)	37 (44%)	34 (37%)	0,60
Micofenolato	15 (79%)	61 (72%)	55 (60%)	0,14
Ciclosporina	4 (21%)	13 (15%)	21 (23%)	0,42
Azatioprina	1 (5%)	15 (18%)	29 (32%)#§	0,01
Rapamicina/Sirolimus	5 (26%)	23 (27%)	21 (23%)	0,82
Everolimus	1 (5%)	1 (1,2%)	0 (0%)	0,12
<b>Outras medicações (n; %)</b>				
Anti-hipertensivos	18 (95%)	68 (80%)	65 (71%)	0,07
Hipolipemiantes	7 (37%)	40 (47%)	38 (42%)	0,64
Hipoglicemiantes orais	5 (26%)	10 (12%)	15 (16%)	0,26
Insulina	1 (5%)	4 (5%)	6 (7%)	0,86

Nota: Variáveis categóricas expressas como valor absoluto (%).

\*\*p-valor referente à comparação entre os três grupos por qui-quadrado.

#p <0,05 referente à comparação com o grupo apresentando deficiência de vitamina D através do teste qui quadrado.

§p <0,05 referente à comparação com o grupo apresentando insuficiência de vitamina D através do teste qui quadrado.

Fonte: A autora, 2016.

A análise comparativa dos grupos de pacientes em relação as variáveis relacionadas à exposição ao sol está apresentada na Tabela 3. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação a atividade profissional com exposição ao sol, uso de protetor solar, região onde reside, frequência e tempo de exposição ao sol. Entretanto, no grupo com níveis adequados de vitamina D foi observado um percentual significativamente maior de pacientes com exposição ao sol no horário entre 10 e 16h (56%) em comparação ao grupo com insuficiência de vitamina D (40%). No grupo com deficiência de vitamina D o percentual de pacientes com exposição ao sol entre 10 e 16h (37%) foi menor do que no grupo com níveis adequados, entretanto sem significância estatística.

**Tabela 3-** Variáveis relacionadas à exposição ao sol de acordo com o estado nutricional de vitamina D

Variáveis	Estado Nutricional de vitamina D			p*
	Deficiência (n = 19)	Insuficiência (n=85)	Adequado (n=91)	
Atividade profissional com exposição ao sol (n;%)	1 (5%)	7 (8%)	13 (14%)	0,31
Uso de protetor solar (n;%)	9 (47%)	30 (35%)	27 (30%)	0,31
Região onde reside (n; %)				
Urbana	18 (95 %)	82(96%)	87 (96%)	0,92
Rural	1 (5%)	3 (4%)	4 (4%)	
Frequência de exposição ao sol (n;%)				
Raramente	6 (32%)	18 (21%)	19 (21%)	0,57
1 vez/semana	2 (11%)	6 (7%)	9 (10%)	0,77
2 a 3 vezes/semana	6 (32%)	21 (25%)	20 (22%)	0,66
>3 vezes/semana	5 (26%)	40 (47%)	43 (47%)	0,22
Tempo exposição ao sol (n;%)				
< 15 minutos	12 (63%)	43 (51%)	42 (46%)	0,39
≥ 15 minutos	7 (37%)	42 (49%)	49 (54%)	
Horário de exposição ao sol (n;%)				
Antes 10h e após 16h	12 (63%)	51 (60%)	40 (44%)§	0,07
Entre 10 e 16h	7 (37%)	34 (40%)	51 (56%)§	

Nota: Variáveis categóricas expressas como valor absoluto (%).

\*p-valor referente à comparação entre os três grupos através do teste qui-quadrado.

§p <0,05 referente à comparação com o grupo apresentando insuficiência de vitamina D através do teste qui quadrado.

Fonte: A autora, 2016.

As comparações dos parâmetros nutricionais entre os três grupos de pacientes estão apresentadas na Tabela 4. Os valores de todos os parâmetros que avaliam adiposidade corporal total (IMC, gordura corporal (kg) estimada por BIA e por DXA, além de gordura corporal (%) avaliada pelo índice de adiposidade corporal, por BIA e por DXA) foram significativamente diferentes entre os grupos, sendo mais elevados no grupo com deficiência de vitamina D em comparação com os outros 2 grupos. Nos grupos com níveis séricos de vitamina D mais elevados a adiposidade corporal total era menor. Após ajustes para fatores de confundimento (idade, sexo, TFGe, tempo de transplante, raça, horário exposição ao sol e frequência de exposição ao sol) essas diferenças significativas foram mantidas em relação ao IMC e a gordura corporal total avaliada por DXA (kg e %) (Tabela 4). Nas análises de correlação foram observados resultados semelhantes, ou seja, a concentração sérica da 25(OH)D apresentou associação negativa e significativa com todos os parâmetros de adiposidade corporal total. Entretanto, após os ajustes para confundidores as associações permaneceram significativas apenas com o IMC e a gordura corporal (kg) avaliada por DXA (Tabela 5).

Dentre os parâmetros que estimam adiposidade corporal central ( CC, RCE, RCQ, % gordura corporal na região do tronco e circunferência do pescoço), foram observadas diferenças entre os 3 grupos em relação a circunferência da cintura, % gordura corporal na região do tronco e a RCE. A CC foi significativamente maior no grupo com deficiência em comparação com o grupo apresentando insuficiência. Enquanto a RCE e o % gordura corporal na região do tronco foram significativamente maiores no grupo com deficiência em comparação com os outros 2 grupos. Entretanto, após ajustes para fatores de confundimento (idade, sexo, TFG<sub>e</sub>, tempo de transplante, raça, horário exposição ao sol e frequência de exposição ao sol) todas essas diferenças deixaram de ser significativas (Tabela 4). Nas análises de correlação o único parâmetro de adiposidade central que se associou com a concentração sérica de vitamina D foi o % de gordura na região do tronco avaliado por DXA. Após ajustes para confundidores não foram observadas associações significativas entre vitamina D sérica e adiposidade central (Tabela 5).

O ganho de peso durante o primeiro ano após o TxR foi significativamente maior no grupo com deficiência do que nos outros 2 grupos apenas nas análises sem ajustes para confundidores. O IMC antes do TxR foi semelhante nos 3 grupos (Tabela 4). Vale ressaltar que nas mulheres a associação entre os parâmetros de adiposidade e o estado de vitamina D foi ajustada adicionalmente para a presença de menopausa, sem que houvesse alteração dos resultados (dados não apresentados).

**Tabela 4-** Parâmetros nutricionais de acordo com o estado nutricional de vitamina D

Variáveis	Estado nutricional de vitamina D			p*	p**
	Deficiência (n = 19)	Insuficiência (n=85)	Adequado (n=91)		
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 (24,9-35,5)	25,8 (22,7-29,2)#	24,6 (23,1-28,4)#	0,005	0,02
Índice adiposidade corporal (%)	32,0 (27,8-38,4)	29,1 (25,8-33,6)#	27,2 (24, 9-31,7)#	0,002	0,29
Gordura corporal total BIA (%)	34,9 ± 8,5	29,4 ± 7,7#	27,6 ± 7,8#	0,002	0,29
Gordura corporal total BIA (kg)	24,8 (20,1-31,5)	20,0 (16,8-23,5)#	18,4 (14,6-23,2)#	0,006	0,15
Gordura corporal total DXA (%)	41,4 ± 8,9	34,2 ± 8,6#	32,2 ± 9,0#	0,0003	0,04
Gordura corporal total DXA (kg)	31,0 (20,3-39,7)	22,4 (17,5-28,6)#	20,5 (16,4-25,5)#	0,002	0,02
Circunferência da cintura (cm)	99,0 (88,0-114,0)	88,0 (81,2-100,0)#	91,5 (84,0-99,0)	0,04	0,10
Razão cintura quadril	0,92 ± 0,09	0,91 ± 0,09	0,93 ± 0,09	0,56	0,32
Razão cintura estatura	0,59 (0,57 - 0,68)	0,55 (0,51-0,61)#	0,55 (0,51-0,60)#	0,02	0,13
Gordura tronco DXA (%)	44,7 ± 10,5	36,8 ± 10,4#	35,7 ± 10,5#	0,004	0,10
Circunferência do pescoço (cm)	35,6 ± 4,1	36,3 ± 3,5	37,1 ± 3,1	0,11	0,91
Ganho peso 1 ano Pós TxR (Kg)	10,0 (6,0-15,0)	6,0 (4,0-10,0)#	5,0 (0,0-10,0)#	0,002	0,07
Período pré-TxR					
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23,3 (21,2-28,4)	22,0 (19,2-25,2)	22,6 (19,9-24,5)	0,25	0,17

Legenda: BIA = bioimpedância; DXA = absorciometria radiológica de dupla energia; TxR = transplante renal.

Nota: Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil);

\*p-valor referente à comparação entre os três grupos por ANOVA.

\*\* p-valor referente à comparação entre os três grupos após ajustes para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante, raça, horário exposição ao sol e frequência exposição ao sol.

#p <0,05 referentes à comparação com o grupo apresentando deficiência de vitamina D através do pós teste ANOVA (Bonferroni)

Fonte: A autora, 2016.

**Tabela 5-** Correlações da concentração sérica da 25 hidroxivitamina D com parâmetros nutricionais no grupo total de participantes do estudo

	Correlação		Correlação parcial*	
	R	p	r	p
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	-0,22	0,002	-0,17	0,02
Índice adiposidade corporal (%)	-0,23	0,001	-0,05	0,46
Gordura corporal total BIA (%)	-0,23	0,002	-0,02	0,80
Gordura corporal total BIA (kg)	-0,18	0,02	-0,11	0,17
Gordura corporal total DXA (%)	-0,26	0,0004	-0,09	0,24
Gordura corporal total DXA (kg)	-0,21	0,004	-0,16	0,04
Circunferência da cintura (cm)	-0,09	0,22	-0,12	0,10
Razão cintura quadril	0,05	0,46	0,06	0,42
Razão cintura estatura	-0,14	0,05	-0,09	0,21
Gordura tronco DXA (%)	-0,20	0,01	-0,07	0,35
Circunferência do pescoço (cm)	0,09	0,19	-0,08	0,28
Ganho peso 1 ano Pós TxR (Kg)	-0,23	0,01	-0,19	0,04
Período pré-TxR				
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	-0,02	0,78	-0,01	0,90

Legenda: BIA = bioimpedância; DXA = absorciometria radiológica de dupla energia; TxR = transplante renal.

\*Após ajuste para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante, raça, horário exposição ao sol e frequência exposição ao sol. Fonte: A autora, 2016.

Dentre as variáveis laboratoriais avaliadas no presente estudo (Tabela 6) foram observadas diferenças significativas entre os 3 grupos em relação a concentração plasmática de proteínas totais e albumina, mesmo após ajustes para fatores de confundimento (idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante e índice de massa corporal). O grupo com deficiência de vitamina D apresentou valores de albumina significativamente mais baixos em comparação com o grupo com níveis adequados de vitamina D. A hemoglobina e o hematócrito também foram diferentes nos 3 grupos, sendo significativamente mais baixos nos pacientes com insuficiência em comparação com aqueles que apresentavam suficiência de vitamina D. Entretanto, tais diferenças foram observadas apenas nas análises sem ajuste para fatores de confundimento (Tabela 6).

Em relação aos níveis séricos do PTH foram observados no grupo com deficiência de vitamina D valores mais elevados comparados aos grupos com insuficiência e níveis adequados de vitamina D, porém sem significância estatística. Na comparação entre os três grupos de participantes do estudo em relação a glicose, insulina e HOMA-IR não foram observadas diferenças significativas (Tabela 6), mesmo após a exclusão dos pacientes com diabetes (Tabela 7). As concentrações de colesterol total, HDL-C, LDL-C e triglicerídeos foram semelhantes nos três grupos (Tabela 6) mesmo após a exclusão dos pacientes em uso de hipolipemiantes (Tabela 8).

Nas análises de correlação a concentração sérica de 25(OH)D apresentou associação significativa, após ajustes para confundidores com proteínas totais e albumina (Tabela 9).

A TFGe apresentou valores médios progressivamente mais elevados ao se comparar o grupo com deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D ( $50,0 \pm 17,7$ ;  $52,1 \pm 21,7$  e  $59,0 \pm 19,6$  ml/min, respectivamente). Entretanto, a diferença entre os grupos não alcançou significância estatística ( $p=0,05$ ) mesmo após ajustes para fatores de confundimento ( $p=0,06$ ) (Figura 5). Entretanto, na análise de correlação entre os valores de 25(OH)D e a TFGe foi observada associação positiva e significativa mesmo ajustando para fatores de confundimento (Tabela 10).

Em relação a excreção urinária de proteínas foi observada diferença entre os três grupos ( $p=0,0002$ ), sendo observados valores significativamente menores no grupo com níveis adequados de vitamina D [141,0 (94,6-218,4) mg/g] quando comparado ao grupo com deficiência [225,6 (150,9-1354,8) mg/g] e insuficiência [175,4 (113,7-563,6) mg/g] (Figura 6). A diferença entre os três grupos permaneceu significativa ( $p<0,0001$ ) mesmo após ajustes para idade, sexo, tempo de TxR e IMC. Tal significância estatística foi mantida mesmo nas análises realizadas apenas com pacientes sem diagnóstico de diabetes: grupo com valores

adequados de vitamina D [140,0 (91,1-207,3) mg/g], grupo com insuficiência [167,6 (112,7-861,7) mg/g] e grupo com deficiência de vitamina D [225,6 (154,4-1354,8) mg/g],  $p = 0,0005$ . Da mesma forma, nas análises de correlação, foi observada associação negativa e significativa entre 25(OH)D e proteinúria, mesmo após ajustes para fatores de confundimento (Tabela 10).

**Tabela 6-** Variáveis laboratoriais de acordo o estado nutricional de vitamina D

Variáveis	Estado Nutricional de vitamina D			p*	p**
	Deficiência (n = 19)	Insuficiência (n=85)	Adequado (n=91)		
Glicose (mg/dL)	90,0 (82,0-98,0)	90,0 (84,0-100,0)	95,0 (85,0-110,0)	0,22	0,05
Insulina (mcU/mL)	10,0 (6,8-16,1)	9,1 (7,1-14,8)	10,0 (6,8-15,2)	0,98	0,60
HOMA-IR	2,2 (1,5-4,0)	2,3 (1,5-3,3)	2,4 (1,7-3,9)	0,90	0,25
Uréia (mg/dL)	54,4 (41,2-74,0)	45,0 (37,0 - 60,0)	44,0 (37,0-59,0)	0,20	0,63
Creatinina (mg/dL)	1,4 (1,2-1,7)	1,5 (1,1-2,0)	1,3 (1,1-1,7)	0,12	0,14
Ácido úrico (mg/dL)	6,8 (5,4-8,3)	6,2 (5,3 - 7,4)	6,6 (5,4-7,6)	0,68	0,61
Colesterol total (mg/dL)	196,0 (175,0-209,0)	189,5 (160,0-225,0)	192,0 (168,0-216,0)	0,87	0,76
HDL colesterol (mg/dL)	58,3 (45,6-68,7)	49,5 (40,1- 64,6)	49,0 (42,2-58,7)	0,30	0,36
LDL colesterol (mg/dL)	105,0 (78,0-121,3)	105,7 (81,2-137,4)	108,9 (80,1-126,4)	0,59	0,84
Triglicerídeos (mg/dL)	138,0 (78,0-167,0)	137,0 (102,5-187,0)	140,0 (107,0-188,0)	0,48	0,50
PCR-us (mg/dL)	0,37 (0,16-0,75)	0,27 (0,16-0,70)	0,24 (0,15-0,50)	0,49	0,98
Cálcio (mg/dL)	9,7 (9,3 - 11,0)	9,9 (9,5 - 10,4)	10,0 (9,6-10,6)	0,21	0,59
Fósforo (mg/dL)	3,3 (2,7-4,4)	3,3 (2,7-3,8)	3,2 (2,6-3,5)	0,29	0,15
Sódio (mEq/L)	137,8 ± 2,6	138,9 ± 3,2	139,1 ± 3,0	0,28	0,75
Potássio (mEq/L)	4,3 (4,0-4,6)	4,3 (4,0- 4,5)	4,16 (3,90-4,60)	0,85	0,84
Proteínas totais (g/dL)	7,1 ± 1,0	7,2 ± 0,5	7,4 ± 0,5	0,04	0,03
Albumina (g/dL)	4,5 (4,2-4,8)	4,5 (4,3-4,7)	4,6 (4,4-4,9)#	0,01	0,004
Vitamina D (ng/mL)	12,4 (8,0-14,4)	24,6 (21,2-27,7) #	40,5 (34,9-48,7)#§	<0,001	<0,001
PTH (pg/mL)	88,6 (67,1-197,7)	87,4 (53,2-126,2)	74,8 (53,2-106,8)	0,06	0,10
Hemoglobina (g/dL)	12,5 ± 1,7	12,5 ± 1,8	13,5 ± 1,9§	0,001	0,11
Hematócrito (%)	38,0 ± 4,6	37,9 ± 5,5	40,7 ± 6,0§	0,004	0,15

Legenda: HOMA-IR = modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade, PCR-us = proteína C reativa ultra sensível; PTH = hormônio da paratireoide.

Nota: Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil);

\*p-valor referente à comparação entre os três grupos por ANOVA.

\*\* p-valor referente à comparação entre os três grupos após ajustes para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante e índice de massa corporal.

#p <0,05 referente à comparação com o grupo apresentando deficiência de vitamina D através do pós teste ANOVA (Bonferroni).

§p <0,05 referente à comparação com o grupo apresentando insuficiência de vitamina D através do pós teste ANOVA (Bonferroni).

# e § p<0,05 mesmo após ajustes para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante e índice de massa corporal.

Fonte: A autora, 2016.



**Tabela 7-** Variáveis laboratoriais relacionadas ao metabolismo da glicose de acordo o estado nutricional de vitamina D, nos participantes sem diagnóstico de diabetes

Variáveis	Estado Nutricional de vitamina D			p*	p**
	Deficiência (n = 14)	Insuficiência (n= 71)	Adequado (n= 69)		
Glicose (mg/dL)	87,5 (80,0-91,0)	88,0 (83,0-104,0)	90,0 (83,0-98,0)	0,17	0,09
Insulina (mcU/mL)	9,4 (7,3-17,6)	8,7 (7,0-14,8)	9,7 (6,8-13,7)	0,81	0,99
HOMA-IR	2,1 (1,5-4,0)	2,1 (1,5-3,2)	2,3 (1,7-3,3)	0,98	0,72

Legenda: HOMA-IR = modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina.

Nota: Variáveis expressas como mediana (intervalo interquartil);

\*p-valor referente à comparação entre os três grupos por ANOVA.

\*\* p-valor referente à comparação entre os três grupos após ajustes para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante e índice de massa corporal.

Fonte: A autora, 2016.

**Tabela 8-** Variáveis laboratoriais relacionadas ao metabolismo lipídico de acordo com o estado nutricional de vitamina D, nos participantes sem uso de droga hipolipemiante

Variáveis	Estado Nutricional de vitamina D			p*	p**
	Deficiência (n = 12)	Insuficiência (n= 45)	Adequado (n= 53)		
Colesterol total (mg/dL)	197,5 (179,5-224,5)	189,0 (164,0-220,0)	189,0 (164,0-210,0)	0,77	0,16
HDL colesterol (mg/dL)	52,3 (42,8-65,8)	49,9 (39,5- 64,2)	48,5 (43,0-58,3)	0,89	0,25
LDL colesterol (mg/dL)	115,2 (86,1-142,8)	106,5 (87,7-134,0)	107,0 (80,1-126,4)	0,68	0,14
Triglicerídeos (mg/dL)	151,5 (100,0-182,0)	130,0 (88,0-190,0)	140,0 (104,0-192,0)	0,79	0,40

Legenda: HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade.

Nota: Variáveis expressas como mediana (intervalo interquartil);

\*p-valor referente à comparação entre os três grupos por ANOVA.

\*\* p-valor referente à comparação entre os três grupos após ajustes para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante e índice de massa corporal.

Fonte: A autora, 2016.

**Tabela 9-** Correlações da concentração sérica da 25 hidroxivitamina D com variáveis laboratoriais no grupo total de participantes do estudo

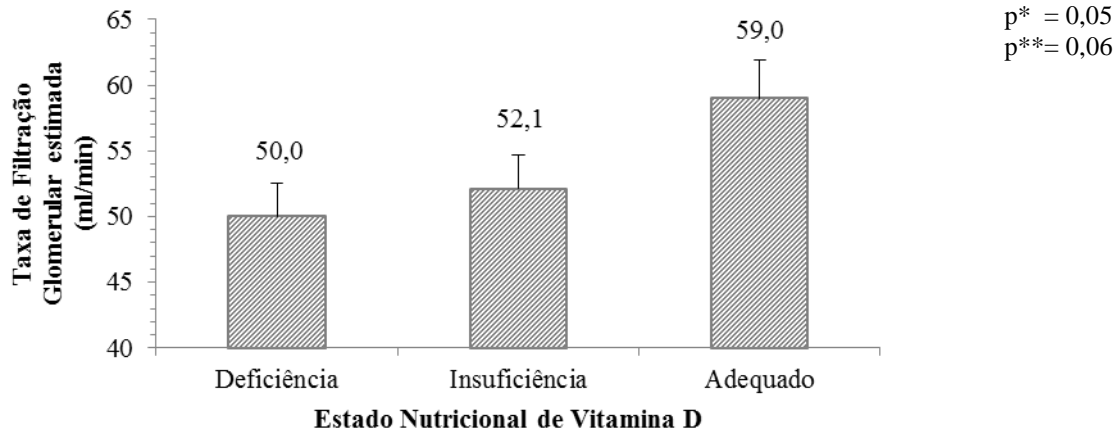
	Correlação		Correlação parcial*	
	R	p	r	p
Glicose (mg/dL)	0,14	0,06	0,14	0,06
Insulina (mcU/mL)	0,04	0,55	0,11	0,14
HOMA-IR	0,09	0,24	0,14	0,05
Uréia (mg/dL)	-0,14	0,06	-0,01	0,84
Creatinina (mg/dL)	-0,13	0,06	-0,06	0,38
Ácido úrico (mg/dL)	-0,02	0,75	0,05	0,48
Colesterol total (mg/dL)	-0,06	0,41	-0,06	0,42
HDL colesterol (mg/dL)	-0,09	0,21	-0,12	0,10
LDL colesterol (mg/dL)	-0,05	0,48	0,05	0,52
Triglicerídeos (mg/dL)	0,08	0,27	0,09	0,21
PCR-us (mg/dL)	-0,11	0,12	-0,04	0,59
Cálcio (mg/dL)	0,07	0,32	0,08	0,31
Fósforo (mg/dL)	-0,07	0,32	-0,06	0,40
Sódio (mEq/L)	0,12	0,10	0,04	0,58
Potássio (mEq/L)	0,02	0,76	0,03	0,68
Proteínas totais (g/dL)	0,26	0,0004	0,24	0,001
Albumina (g/dL)	0,29	0,0001	0,31	<0,0001
PTH (pg/mL)	-0,19	0,01	-0,12	0,09
Hemoglobina (g/dL)	0,21	0,003	0,08	0,27
Hematócrito (%)	0,20	0,006	0,08	0,30

Legenda: HOMA-IR = modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina; HDL = lipoproteína de alta densidade; LDL = lipoproteína de baixa densidade, PCR-us = proteína C reativa ultra sensível; PTH = hormônio da paratireoide.

\*Após ajuste para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante e índice de massa corporal

Fonte: A autora, 2016.

**Figura 5-** Taxa de Filtração Glomerular estimada de acordo com o estado nutricional de vitamina D

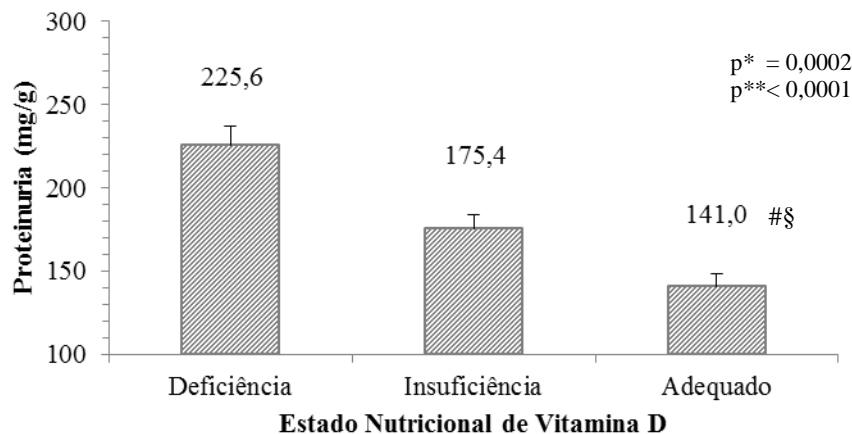


Legenda: \*p-valor referente à comparação entre os três grupos por ANOVA

\*\* p-valor referente à comparação entre os três grupos após ajustes para idade, sexo, tempo de transplante e índice de massa corporal.

Fonte: A Autora, 2016.

**Figura 6-** Excreção urinária de proteínas de acordo com o estado nutricional de vitamina D



Legenda: \*p-valor referente à comparação entre os três grupos por ANOVA.

\*\* p-valor referente à comparação entre os três grupos após ajustes para idade, sexo, tempo de transplante e índice de massa corporal.

#p < 0,05 referentes à comparação com o grupo apresentando deficiência de vitamina D através do pós teste ANOVA (Bonferroni).

§p < 0,05 referentes à comparação com o grupo apresentando insuficiência de vitamina D através do pós teste ANOVA (Bonferroni).

Fonte: A Autora, 2016.

**Tabela 10-** Correlações da concentração sérica da 25 hidroxivitamina D com a taxa de filtração glomerular estimada e a proteinúria no grupo total de participantes do estudo

	Correlação		Correlação parcial*	
	<b>R</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
TFGe (ml/min)	0,20	0,005	0,16	0,03
Proteinúria (mg/g)	-0,33	< 0,0001	-0,33	< 0,0001

Legenda: TFGe = taxa de filtração glomerular estimada.

\*Após ajuste para idade, sexo, tempo de transplante e índice de massa corporal.

Fonte: A autora, 2016.

A PA sistólica, a PA diastólica e a frequência cardíaca foram semelhantes entre os três grupos, mesmo após os ajustes estatísticos para idade, sexo, TFGe, tempo de transplante e IMC (Tabela 11) e após a exclusão dos pacientes em uso de anti-hipertensivos (dados não apresentados). Não foram observadas associações significativas entre a concentração sérica de vitamina D e a PA (Tabela 12).

**Tabela 11-** Pressão arterial e frequência cardíaca de acordo com o estado nutricional de vitamina D

Variáveis	Estado Nutricional de vitamina D			p*	p**
	Deficiência (n = 19)	Insuficiência (n=85)	Adequado (n=91)		
PA sistólica (mmHg)	121,0 (112,0-143,0)	130,0 (117,5-143,0)	128,5 (117,0-143,0)	0,40	0,81
PA diastólica (mmHg)	75,0 (71,0-88,0)	76,0 (67,0-82,0)	73,0 (66,0-81,0)	0,43	0,61
Frequência cardíaca (bpm)	79,0 (67,0-87,0)	76,0 (67,0-86,0)	72,5 (62,0-80,0)	0,05	0,14

Legenda: PA = pressão arterial.

Nota: variáveis expressas como mediana (intervalo interquartil);

\*p-valor referente à comparação entre os três grupos por ANOVA.

\*\* p-valor referente à comparação entre os três grupos após ajustes para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante e índice de massa corporal.

Fonte: A autora, 2016.

**Tabela 12-** Correlações da concentração sérica da 25 hidroxivitamina D com a pressão arterial e a frequência cardíaca

	Correlação		Correlação parcial*	
	<b>R</b>	<b>p</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
PA sistólica (mmHg)	0,04	0,62	0,05	0,48
PA diastólica (mmHg)	-0,08	0,28	-0,01	0,89
Frequência cardíaca (bpm)	-0,13	0,08	-0,07	0,33

Legenda: PA = pressão arterial.

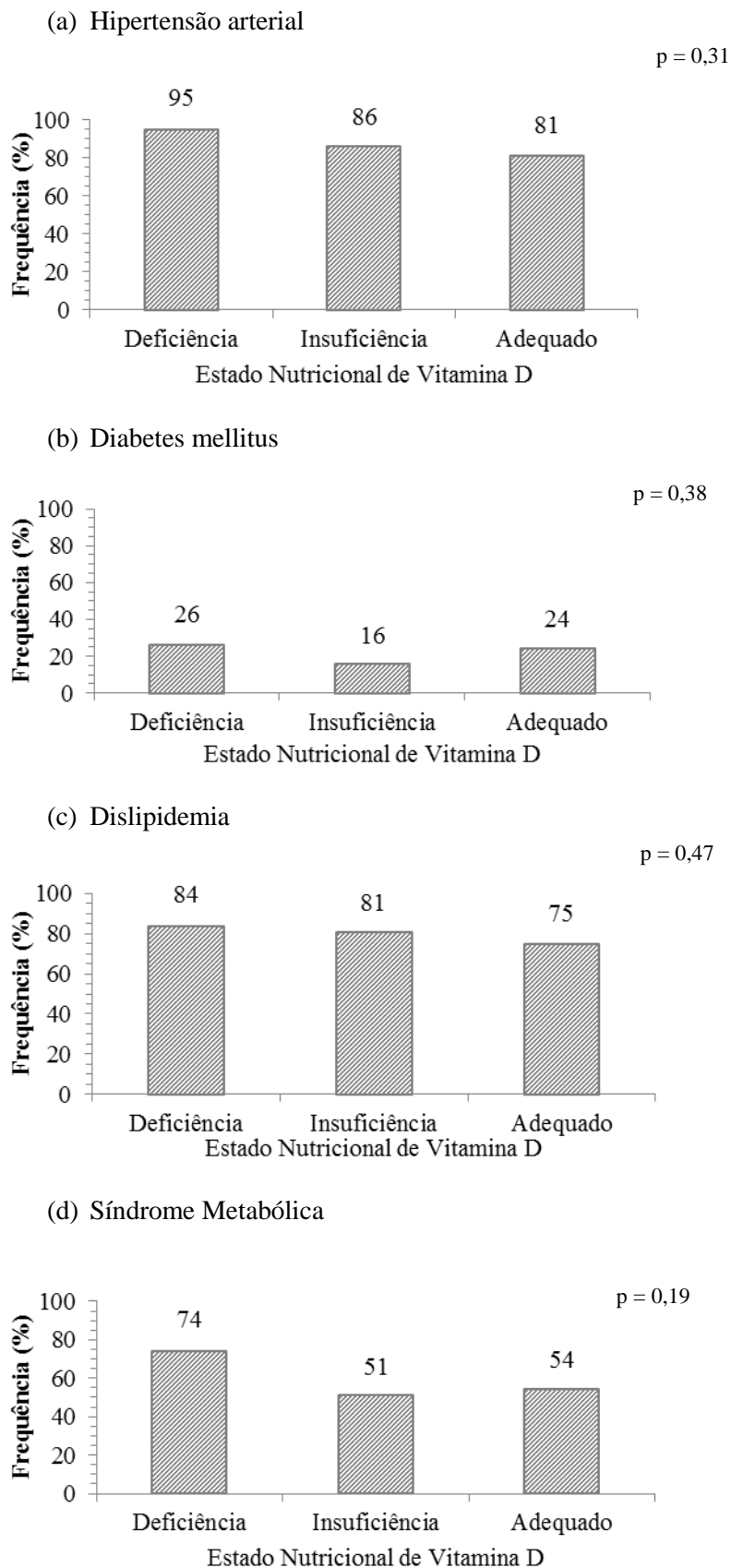
\*Após ajuste para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante e índice de massa corporal

Fonte: A autora, 2016.

O grupo com deficiência de vitamina D em comparação com os demais grupos apresentou um maior percentual de indivíduos com HAS, DM, dislipidemia e SM, porém sem significância estatística (Figura 7). O risco de apresentar estes fatores de risco para DCV não se alterou nos diferentes estados nutricionais de vitamina D (Tabela 13). A exceção foi o grupo com insuficiência de vitamina D que apresentou risco significativamente menor para SM comparado ao grupo com deficiência de vitamina D (Tabela 13).

A frequência de TFGe reduzida ( $<60$  e  $< 30$  ml/min) foi semelhante nos 3 grupos (Figura 8), não havendo alteração no risco de apresentar TFGe reduzida de acordo com o estado nutricional de vitamina D (Tabela 14). A presença de proteinúria ( $\geq 150$ mg/g e  $\geq 300$ mg/g) apresentou diferença significativa entre os três grupos, sendo significativamente menor no grupo com níveis adequados de vitamina D em comparação com os outros grupos (deficiência e insuficiência) (Figura 8). O risco de proteinúria ( $\geq 150$  mg/g e  $\geq 300$  mg/g) foi significativamente menor no grupo com suficiência de vitamina D em comparação com o grupo com deficiência apenas antes dos ajustes para confundidores (Tabela 14).

**Figura 7-** Frequência dos fatores de risco para doença cardiovascular de acordo com o estado nutricional de vitamina D



Legenda: P-valor referente à comparação entre os três grupos por qui-quadrado. Fonte: A Autora, 2016.

**Tabela 13-** Odds ratio (IC95%) para frequência de fatores de risco para doença cardiovascular, de acordo com o estado nutricional de vitamina D

Fatores de risco DCV	Estado Nutricional de Vitamina D		
	Deficiência (n = 19)	Insuficiência (n=85)	Adequado (n=91)
<b>Hipertensão</b>			
Número de casos (%)	18 (95%)	73 (86%)	74 (81%)
Odds ratio (95% IC)	1,00	0,34 (0,04-2,77)	0,49 (0,17-1,39)
Ajuste multivariado *	1,00	0,42 (0,05-3,72)	0,46 (0,15-1,39)
Ajuste multivariado **	1,00	0,42 (0,05-3,75)	0,39 (0,12-1,28)
<b>Diabetes</b>			
Número de casos (%)	5 (26%)	14 (16%)	22 (24%)
Odds ratio (95% IC)	1,00	0,55 (0,17-1,78)	0,94 (0,54-1,66)
Ajuste multivariado ***	1,00	0,70 (0,16-3,14)	1,21 (0,61-2,39)
Ajuste multivariado ****	1,00	0,72 (0,16-3,35)	0,97 (0,47-1,99)
<b>Dislipidemia</b>			
Número de casos (%)	16 (84%)	69 (81%)	68 (75%)
Odds ratio (95% IC)	1,00	0,81 (0,21-3,11)	0,74 (0,38-1,44)
Ajuste multivariado ***	1,00	1,66 (0,36-7,74)	0,87 (0,41-1,81)
Ajuste multivariado *****	1,00	2,21 (0,43-11,39)	0,87 (0,41-1,82)
<b>Síndrome metabólica</b>			
Número de casos (%)	14 (74%)	43 (51%)	49 (54%)
Odds ratio (95% IC)	1,00	0,37 (0,12-1,11)	0,65 (0,37-1,12)
Ajuste multivariado #	1,00	0,28 (0,08-0,97)†	0,70 (0,38-1,28)

Nota: Valores expressos como valores absolutos (%).

\*após ajustes para idade, sexo, tempo de transplante e índice de massa corporal.

\*\*após ajustes para idade, sexo, tempo de transplante, índice de massa corporal e hipertensão pré-transplante.

\*\*\*após ajustes para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante e índice de massa corporal.

\*\*\*\*após ajustes para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante, índice de massa corporal e diabetes pré-transplante.

\*\*\*\*\*após ajustes para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada, tempo de transplante, índice de massa corporal e dislipidemia pré-transplante.

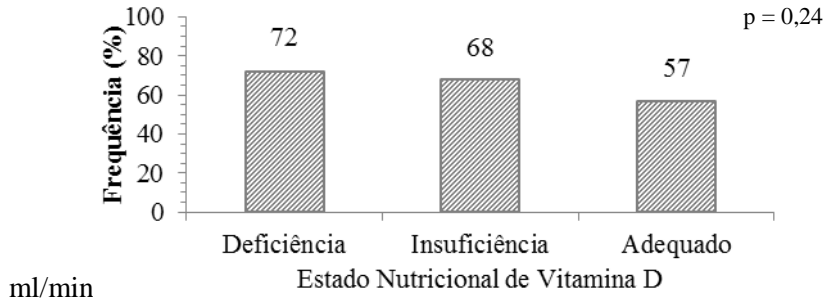
#após ajustes para idade, sexo, taxa de filtração glomerular estimada e tempo de transplante.

† p<0.05.

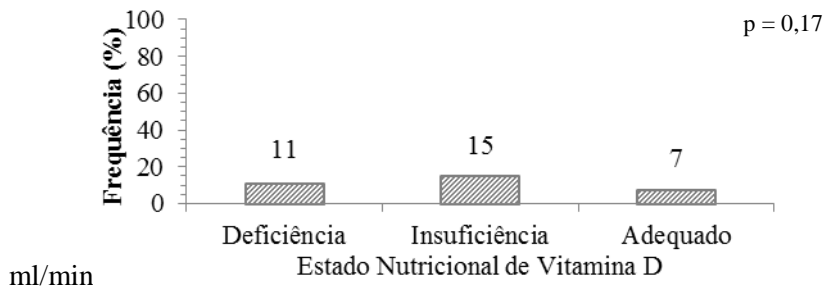
Fonte: A autora, 2016.

**Figura 8-** Frequência de Taxa de filtração glomerular estimada reduzida (<60 e < 30 ml/min) e de proteinúria ( $\geq 150$  e  $\geq 300$  mg/g) de acordo com o estado nutricional de vitamina D

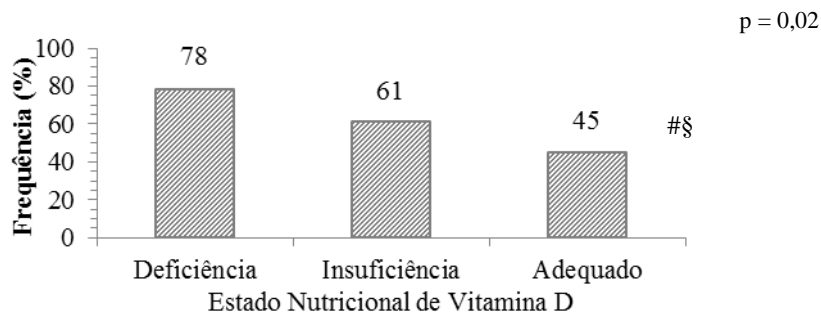
(a) Taxa de Filtração Glomerular estimada < 60



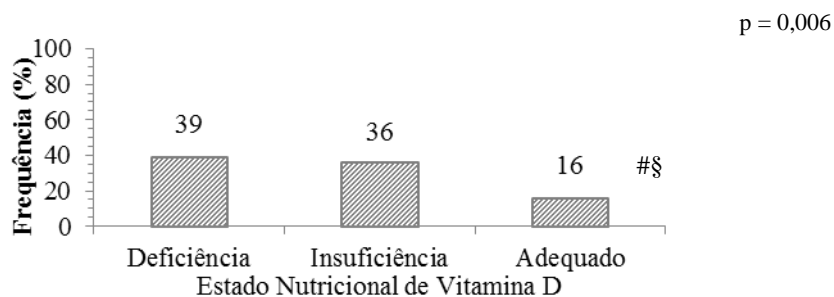
(b) Taxa de Filtração Glomerular estimada < 30



(c) Proteinúria  $\geq 150$  mg/g



(d) Proteinúria  $\geq 300$  mg/g



Legenda: #p <0,05 referente à comparação com o grupo apresentando deficiência de vitamina D através do teste qui quadrado.

§p <0,05 referentes à comparação com o grupo apresentando insuficiência de vitamina D através do teste qui quadrado.

Fonte: A Autora, 2016.



**Tabela 14-** Odds ratio (IC95%) para presença de taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) reduzida e proteinúria, de acordo com o estado nutricional de vitamina D

Fatores de risco DCV	Estado de vitamina D		
	Deficiência (n = 19)	Insuficiência (n=85)	Adequado (n=91)
<b>TFGe &lt; 60 ml/min</b>			
Número de casos (%)	13 (72%)	57 (68%)	52 (57%)
Odds ratio (95% IC)	1,00	0,81 (0,26-2,51)	0,72 (0,41-1,25)
Ajuste multivariado *	1,00	0,75 (0,23-2,38)	0,80 (0,45-1,45)
Ajuste multivariado **	1,00	1,04 (0,31-3,58)	0,60 (0,85-1,57)
<b>TFGe &lt; 30 ml/min</b>			
Número de casos (%)	2 (11%)	13 (15%)	6 (7%)
Odds ratio (95% IC)	1,00	1,46 (0,30-7,14)	0,75 (0,32-1,75)
Ajuste multivariado *	1,00	1,44 (0,29-7,26)	0,59 (0,23-1,52)
Ajuste multivariado **	1,00	1,25 (0,23-6,85)	0,53 (0,19-1,46)
<b>Proteinúria ≥ 150 mg/g</b>			
Número de casos (%)	14 (78%)	51 (61%)	40 (45%)
Odds ratio (95% IC)	1,00	0,46 (0,14-1,51)	0,49 (0,27-0,88) †
Ajuste multivariado *	1,00	0,46 (0,14-1,58)	0,54 (0,28-1,02)
Ajuste multivariado **	1,00	0,57 (0,16-2,07)	0,57(0,29-1,11)
<b>Proteinúria ≥ 300 mg/g</b>			
Número de casos (%)	7 (39%)	30 (36%)	14 (16%)
Odds ratio (95% IC)	1,00	0,89 (0,31-2,54)	0,55 (0,31-0,95) †
Ajuste multivariado *	1,00	0,81 (0,26-2,54)	0,59 (0,32-1,11)
Ajuste multivariado **	1,00	1,11 (0,33-3,76)	0,66 (0,34-1,30)

Nota: Valores expressos como valores absolutos (%).

\*após ajustes para idade, sexo e tempo de transplante;

\*\*após ajustes para idade, sexo, tempo de transplante, hipertensão, diabetes e índice de massa corporal

† p<0,05

Fonte: A autora, 2016.

## 5 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo, realizado com receptores de TxR, foram: 1) Elevada frequência de hipovitaminose D; 2) Associação da adiposidade corporal total, mas não da central, com maior risco de deficiência de vitamina D; 3) Ausência de associação da deficiência de vitamina D com a presença de hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e síndrome metabólica; e 4) A concentração sérica da 25(OH)D apresentou associação direta com a TFGe e inversa com a proteinúria.

O presente estudo representa a primeira tentativa de definir o estado nutricional de vitamina D na população de receptores de TxR da cidade do Rio de Janeiro (baixa latitude 22° 54'10" S), localizada no Brasil, um país tropical, ensolarado praticamente o ano inteiro. Além de avaliar o impacto da vitamina D sobre adiposidade corporal e fatores de risco para DCV nessa população.

A frequência de hipovitaminose D (deficiência e insuficiência) evidenciada neste estudo foi elevada (53%). Diversos estudos realizados no Brasil que avaliaram o estado nutricional de vitamina D em diferentes populações encontraram resultados semelhantes, na população em geral (Unger et al., 2010; Cabral et al., 2013; Arantes et al., 2013), em pacientes portadores de DRC em pré-diálise (Cuppari et al., 2008; Diniz et al., 2012; Barreto Silva et al., 2016) e em receptores de TxR (Baxmann et al., 2015).

O estudo realizado com alunos, funcionários e pacientes em um ambulatório da Universidade de São Paulo no Brasil (n=209), apresentando média de idade de  $47,8 \pm 13,4$  anos, encontrou 90,3% e 41,1% de hipovitaminose D no inverno e no verão, respectivamente (Unger et al., 2010). Entretanto, um outro estudo realizado em homens idosos (n=234) na cidade do Recife no período do verão demonstrou uma prevalência de 66,7% de hipovitaminose D (Cabral et al., 2013). Portanto, viver em lugar ensolarado na maior parte do ano não assegura níveis adequados de vitamina D mesmo em populações saudáveis. No estudo de Arantes et al (2013) realizado em diversas cidades do Brasil, que avaliou mulheres na pós menopausa (n=1933), foi evidenciada hipovitaminose D em 68,3% das participantes, mesmo em cidades próximas ao Equador com o Rio de Janeiro, apresentando 18% de deficiência (n=514) e um aumento progressivo em cidades com latitudes mais elevadas, ao Sul do país.

Estudos realizados com pacientes apresentando DRC indicam prevalência de hipovitaminose D ainda maior, mesmo nos indivíduos em tratamento não dialítico (Mehrotra

et al., 2008; Rucker et al., 2009; García-Cantón et al., 2010; Figueiredo-Dias et al., 2012; Sánchez-Hernández et al., 2015), pois conforme abordado anteriormente, a disfunção renal pode contribuir para a deficiência desta vitamina. No Brasil, o estudo de Diniz et al (2012) avaliou uma população com DRC em pré-diálise (n=125), com média de idade  $57,4 \pm 16,2$  anos e TFGe de  $43,7 \pm 34,5$  ml/min, tendo observado um percentual de 73,5% de pacientes com hipovitaminose D. No Rio de Janeiro, um estudo realizado em 244 pacientes com DRC na pré diálise pelo nosso grupo, encontrou hipovitaminose D em 57,4% (Barreto Silva et al., 2016). Em outros países, a prevalência pode ser ainda maior, estudo realizado na Itália (n=405) em pacientes com DRC nos estágios 2-4, com idade > 65 anos, foi observada prevalência de hipovitaminose D de 89% (Cupisti et al., 2015).

No Brasil, a prevalência de hipovitaminose D em receptores de TxR foi avaliada no estudo conduzido por Baxmann et al (2015), na cidade de São Paulo (23° 32'51" S) em 100 pacientes, com idade entre 19 a 70 anos, com o mesmo ponto de corte utilizado no presente estudo para classificação do estado nutricional da vitamina D (K/DOQI, 2003). Observaram um percentual mais elevado de hipovitaminose D (65%) em comparação com nosso estudo. Apesar da população e do país de estudo serem os mesmos, esta diferença pode ser justificada devido a algumas questões: a menor latitude do Rio de Janeiro comparada a cidade de São Paulo, e a diferença no tamanho da amostra, tendo em vista que o nosso estudo avaliou o dobro de participantes em relação ao estudo de Baxmann et al (2015).

O presente estudo encontrou um percentual de hipovitaminose D menor do que o observado na maioria dos estudos prévios em receptores de TxR realizados em outros países, nos quais a prevalência de hipovitaminose D foi  $\geq 68,4\%$  (Stavroulopoulos et al., 2007; Ewers et al., 2008; Marcén et al., 2012; Penny et al., 2012; Obi et al., 2014; Eyal et al., 2013; Keyzer et al., 2015). Obi et al (2014) estudaram 264 indivíduos no Japão, com média de idade de  $49,0 \pm 12,3$  anos, e 61,3% de homens, observaram hipovitaminose D em 68,4% dos pacientes. Essa diferença em relação ao nosso estudo comparado aos estudos realizados em outros países, pode ser explicada pela baixa latitude da região em que foi realizado, conduzindo a uma maior exposição dos participantes à radiação solar UVB.

No presente estudo, apesar do tempo de TxR ter apresentado valores progressivamente mais elevados ao se comparar indivíduos com deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D, respectivamente, não foi alcançada significância estatística. Da mesma forma ao se analisar a correlação entre níveis séricos de vitamina D e tempo de TxR não foi observada associação significativa (dados não apresentados na seção de resultados).

Um estudo observacional retrospectivo realizado por Beique et al (2013), em receptores de TxR no Canadá, com 331 indivíduos, média de idade de 51,0 anos, com tempo de Tx de 6,7 anos, foi verificada deficiência de vitamina D em 76,5% dos participantes. Neste estudo, o tempo de transplante apresentou uma correlação positiva estatisticamente significativa com a 25(OH)D ( $p < 0,001$ ), em que cada ano após o transplante diminuiu o risco de deficiência em 9,1%. No estudo de Marcén et al (2012), realizado na Espanha, com 331 pacientes, média de idade de  $52,2 \pm 14$  anos, 62% de mulheres e um tempo de diálise pré-transplante de  $28,8 \pm 28,0$  meses foi observado no primeiro ano de transplante uma prevalência de 77,3% de hipovitaminose D, valor superior ao do presente estudo onde o tempo médio de TxR foi de cerca de 10 anos, com apenas 17 pacientes apresentando menos de 1 ano de TxR. Já no estudo de Penny et al (2012) realizado na Inglaterra com 266 indivíduos, com mais de 10 anos pós-transplante, foi observada prevalência de hipovitaminose D de 83%, ou seja, maior do que no estudo de Marcén et al (2012) que foi realizado com pacientes apresentando menos de 1 ano de TxR, porém maior também do que no presente estudo.

### 5.1 Vitamina D e gênero

A relação entre gênero e níveis séricos de vitamina D foi avaliada em uma série de estudos realizados em regiões geograficamente distintas envolvendo indivíduos da população em geral. Alguns estudos, da mesma forma que o nosso, observaram níveis séricos mais baixos de vitama D ou maior prevalência de hipovitaminose D em mulheres do que em homens (Sadiya et al., 2014; Gill et al., 2014; Tuffaha et al., 2015; John et al., 2015; Verdoia et al., 2015; Haq et al., 2016).

Recentemente, Verdoia et al (2015) avaliaram uma população com 1811 participantes, sendo 29,3% de mulheres. O gênero feminino em comparação com o masculino foi associado com níveis mais baixos de vitamina D ( $14,5 \pm 10,9$  vs.  $15,9 \pm 5$  ng/mL;  $p = 0,007$ ) e com deficiência grave de vitamina D ( $< 10$  ng/mL) (41,9% vs. 30,4%;  $p < 0,001$ ). Ainda em concordância com nosso estudo, no estudo de Haq et al (2016) avaliando pacientes admitidos em um hospital nos Emirados Árabes foi observada deficiência grave ( $< 10$  ng/mL) de 25(OH)D em 26,4% de mulheres vs. 18,4% nos homens. Da mesma forma a pesquisa de Sadiya et al (2014) demonstrou que na população de obesos e diabéticos tipo 2 ( $n = 309$ ) com idade entre 30 e 60 anos, a prevalência de deficiência grave de 25(OH)D foi maior em mulheres do que em homens ( $p < 0,05$ ).

Apesar dos estudos descritos acima, considera-se que a relação entre sexo feminino e maior risco de deficiência de vitamina D ainda não esteja estabelecida, pois alguns estudos observaram semelhança entre os gêneros (Rabenberg et al., 2015; Souberbielle et al., 2016; Granlund et al., 2016), enquanto outros observaram maior prevalência de hipovitaminose D em homens (Johnson et al., 2012; Lippi et al., 2015; Man et al., 2015; Ramnemark et al., 2015). No estudo de Johnson et al (2012), no qual foram incluídos 690 homens e 1336 mulheres com obesidade mórbida, a deficiência de vitamina D foi mais prevalente em homens do que em mulheres, 56% vs. 47% ( $p=0,001$ ), mesmo após ajustes de fatores de confundimento como estação do ano, idade, fumo e uso de suplementos de vitamina D.

No vigente estudo, o grupo de pacientes com deficiência de vitamina D apresentou um percentual significativamente maior de mulheres em comparação aos demais grupos. O percentual de mulheres com deficiência de vitamina D foi de 17% comparado a 4% nos homens ( $p=0,003$ ). A hipovitaminose D também foi observada em um percentual significativamente maior de mulheres em comparação com os homens (65 vs. 45%,  $p = 0,004$ ). Outros estudos, realizados com receptores de TxR também observaram maior frequência de hipovitaminose D em mulheres (Âdamsone et al., 2013; Obi et al., 2014; Baxmann et al., 2015; Filipov et al., 2016). Por exemplo, no estudo realizado por Âdamsone et al (2013) a deficiência de vitamina D foi observada em um percentual superior de mulheres (48%) em relação aos homens (31%). Entretanto, no estudo realizado por Eyal et al (2013) não foi observado tal fato.

Na menopausa, com a redução nos níveis de estrogênio pode ocorrer aumento do acúmulo da gordura visceral (Lerchbaum, 2014). No estudo transversal de Lovejoy et al (2008) a menopausa se associou com o ganho de peso e alteração na distribuição da gordura corporal, através da perda de massa magra e ganho de tecido adiposo. Logo, a redução dos níveis séricos da vitamina D na menopausa pode estar associada com a adiposidade. Encontramos apenas um estudo que avaliou a relação entre vitamina D e menopausa em receptores de TxR (Âdamsone et al., 2013). Nesse estudo não foram observadas diferenças significativas nos níveis séricos da vitamina D nas mulheres na pré-menopausa ( $21,18 \pm 6,53$  ng/mL) em comparação com aquelas na menopausa ( $22,25 \pm 6,42$  ng/mL), estando de acordo com os nossos resultados, onde a presença de menopausa foi semelhante nos três grupos. Vale ressaltar que em nosso estudo nenhuma das mulheres utilizava a terapia de reposição hormonal e que a idade também não influenciou, pois foi semelhante em ambos os grupos.

No presente estudo as possíveis explicações para os menores níveis séricos de 25(OH)D nas mulheres em comparação aos homens são: (1) maior percentual de gordura

corporal ( $41,3 \pm 6,8$  vs  $29,3 \pm 7,2\%$ ,  $p < 0,0001$ ); (2) maior utilização de protetor solar (41% vs. 25%,  $p < 0,0001$ ); e (3) menor frequência de exposição ao sol  $\geq 3$  vezes / semana (28% vs. 60%,  $p = 0,01$ ).

## 5.2 Vitamina D e cor da pele

Pessoas de pele naturalmente escura em virtude da maior concentração de melanina podem apresentar redução na síntese cutânea de vitamina D em até 99% (Holick, 2007). Nos nossos resultados, os indivíduos de raça negra apresentaram um percentual maior de deficiência de vitamina D, porém não houve diferença significativa entre os grupos.

Sadlier & Magee (2007) estudando receptores de TxR nos Estados Unidos da América, mostraram que o nível sérico da 25(OH)D naqueles de etnia negra foi significativamente menor do que os não negros (13,6 ng/mL vs. 17,5 ng/mL). Da mesma forma, o estudo de Theuri & Kiplamai (2013) realizado numa população da África oriental atendida ambulatorialmente para terapia de mudança de estilo de vida, apresentou dados discordantes do nosso. Os resultados por etnia mostraram concentração média de 25(OH)D significativamente maior em caucasianos ( $p < 0,001$ ). Sugerimos que esta diferença com os nossos achados possa derivar da característica étnica miscigenada de nossa população.

## 5.3 Vitamina D e Medicamentos

A maioria dos pacientes do nosso estudo era tratada com esquema triplo de imunossupressão, contendo prednisona, um inibidor da síntese de purina sendo o mais utilizado o micofenolato e um inibidor de calcineurina com maior frequência o tacrolimus.

Existem evidências de que o uso de corticóides altera o metabolismo da vitamina D por ativar gens envolvidos na expressão de enzimas que aumentam o seu catabolismo (Cianciolo et al., 2016). Entretanto, nossos dados não apresentaram diferença significativa quanto ao uso de prednisona em relação aos três grupos. Isto pode ter ocorrido, em razão dos pacientes incluídos no estudo apresentarem mais de 6 meses pós-Tx e estarem utilizando o corticoide com a dose de manutenção (5mg/dia). Fato este, também evidenciado no estudo de Eyal et al (2013), onde níveis adequados de vitamina D foram observados com doses menores

de corticoide (4,6 mg). No estudo de Baxmann et al (2015), realizado no Brasil e na mesma população, também não foram observados diferenças significativas quanto ao uso de prednisona e os inibidores de calcineurina. Outro fator que pode ter contribuído para nosso achado é que a grande maioria dos participantes do estudo faziam uso de prednisona (apenas 1 paciente não fazia uso), inviabilizando a observação de diferenças significativas entre os grupos.

Em nossos dados não foram observados diferença significativa quanto ao uso de tacrolimo e de ciclosporina em relação aos três grupos de pacientes. Apesar do uso do imunossupressor azatioprina ter sido significativamente menor no grupo com deficiência de vitamina D em comparação com os demais grupos, ainda não há um consenso na literatura em relação este achado, além de não haver um mecanismo conhecido. Um estudo observou que a deficiência da vitamina D foi mais frequentemente associada ao uso de terapia com azatioprina em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (Attar & Siddiqui., 2013). Além disto, estudos realizados em receptores de TxR não encontraram associação entre níveis séricos da vitamina D e azatioprina (Eyal et al., 2013, Obi et al., 2014).

#### 5.4 Vitamina D e hábitos de exposição ao sol

Um importante fator adicional que pode conduzir a uma maior prevalência de deficiência de vitamina D em receptores de TxR, é a recomendação da redução da exposição ao sol que estes pacientes recebem, devido à imunossupressão, em virtude do maior risco de desenvolver câncer de pele. Além de serem orientados quanto ao uso de protetor solar, o que interfere na produção cutânea de vitamina D (Stein & Shane, 2011; Holick et al., 2011). Em nossos dados, podemos observar que menos da metade dos pacientes seguiram as orientações de evitar a exposição ao sol ( $\pm 22\%$ ), o que pode ter influenciado no menor número de pacientes com deficiência de vitamina D, em comparação com outros estudos com a mesma população (Stavroulopoulos et al., 2007; Ewers et al., 2008; Marcén et al., 2012; Obi et al., 2014; Eyal et al., 2013).

Conforme o esperado, nos indivíduos com níveis adequados de vitamina D em comparação com aqueles com insuficiência desta vitamina foi observado um percentual significativamente maior de pacientes que se expunham ao sol no horário entre 10h e 16h ( $p < 0,05$ ). Não foram encontrados estudos em receptores de TxR avaliando a correlação da 25(OH)D sérica com o horário de exposição ao sol e sim em relação a frequência e tempo de duração da exposição ao sol (Ewers et al., 2008; Eyal et al., 2013). No estudo de Ewers et al

(2008), a concentração sérica da 25(OH)D foi significativamente menor em indivíduos que evitavam se expor ao sol. Já no estudo de Eyal et al (2013) a exposição solar diária menor do que 1 hora foi semelhante nos grupos com deficiência, insuficiência e com níveis adequados de vitamina D ( $p=0,73$ ).

## 5.5 Vitamina D e adiposidade corporal

### 5.5.1 Adiposidade corporal total

Na população em geral, a associação entre adiposidade corporal excessiva e deficiência de vitamina D já foi observada em vários estudos envolvendo análises tanto transversais (Young et al., 2009; Kang et al., 2013; Sadiya et al., 2014; Tosunbayraktar et al., 2015; González et al., 2015; Ceglia et al., 2015; Yao et al., 2015; Shafinaz & Moy 2016; Kim & Kim, 2016) quanto longitudinais (Snijder et al., 2005; Jamal-Allial et al., 2014; Lehtinen-Jacks et al., 2016).

O IMC é o parâmetro de adiposidade corporal total que foi utilizado na grande maioria dos estudos. Por exemplo, Kang et al (2013) avaliaram 2710 adultos e idosos Koreanos ( $\geq 50$  anos) tendo observado que os níveis séricos da 25(OH)D foram significativamente associados com o IMC ( $p=0,008$ ), mesmo após ajustes para potenciais confundidores. O estudo realizado por Sadiya et al (2014) envolvendo indivíduos ( $n=309$ ) com obesidade e DM tipo 2, com média de idade de  $48,7 \pm 7,8$  anos, encontrou associação negativa entre níveis séricos da 25(OH)D e o IMC. No estudo de Tosunbayraktar et al (2015) realizado numa população de pessoas eutróficas e obesas ( $n=90$ ), com idades entre 18 a 63 anos, os indivíduos que apresentavam IMC adequado, possuíam níveis séricos mais elevados de vitamina D ( $p<0,05$ ), e o grupo com sobrepeso apresentou níveis séricos maiores da 25(OH)D comparados ao grupo de obesos ( $p<0,05$ ). O IMC médio foi significativamente menor no grupo com níveis adequados, comparado ao grupo com deficiência de vitamina D ( $p<0,05$ ), resultados foram obtidos com ajuste apenas para sexo. Da mesma forma no estudo transversal de Shafinaz & Moy (2016) realizado em adultos saudáveis ( $n=858$ ) de várias etnias (Málásia, China, Índia e outros), com idades variando entre 30 a 49 anos, também confirmaram os prévios relatos de uma associação inversa entre níveis séricos da 25(OH)D e o IMC, mesmo após ajustes de confundidores para idade, sexo, etnia, score de evitar sol e PA sistólica.



No estudo longitudinal de Lehtinen-Jacks et al (2016) foram incluídas mulheres com idade entre 30-60 anos (n=1227) reavaliadas após três décadas. Foi evidenciado que quanto mais baixos os níveis da 25(OH)D mais altos os valores de IMC, e essa associação inversa persistiu mesmo após 32 anos de acompanhamento e após ajustes para idade, presença de menopausa, fumo, estação do ano e nível educacional. Em um estudo longitudinal com acompanhamento de dois anos, Jamal-Allial et al (2014) avaliaram adultos porto-riquenhos saudáveis (n=866), com idade entre 45-75 anos, de ambos os sexos. A análise transversal dos dados no início e no final do acompanhamento revelou associação negativa e significativa mesmo após ajustes para confundidores. Na análise longitudinal o IMC no início do estudo apresentou associação inversa com as modificações na concentração sérica de 25(OH)D após controle para idade, sexo, creatinina sérica, tabagismo, álcool, sazonalidade, nível econômico e educacional.

A avaliação da adiposidade corporal total através da bioimpedância elétrica (Tosunbayraktar et al., 2015; Shafinaz & Moy 2016) e da DXA (Snijder et al., 2005; Lee, 2013; Kim & Kim, 2016) foi realizada em um número relativamente reduzido de estudos e também sugere associação inversa com níveis séricos de 25(OH)D. Snijder et al (2005) avaliaram idosos holandeses (n= 453), com idade entre 55-85 anos, e observaram que o percentual de gordura corporal total avaliado por DXA foi mais fortemente associado com os níveis séricos de 25(OH)D quando comparados com outras medidas antropométricas (IMC, CC e RC/Q), mesmo após os ajustes para idade, sexo, estação do ano e fumo. Kim & Kim (2016) avaliaram adultos coreanos (n=4771), com idade  $\geq 19$  anos que participaram da *fifth Korean National Health and Nutrition Examination Surveys* onde a concentração sérica de 25(OH)D foi independentemente associada com o conteúdo de gordura corporal total avaliado pela DXA, mas não foi associado com outros indicadores para estimar a adiposidade, como CC ou IMC, após ajustes para idade, IMC, fumo, consumo de álcool e atividade física.

No presente estudo, a análise comparativa de todos os parâmetros de adiposidade corporal total, entre os três grupos, evidenciou valores significativamente mais elevados no grupo com deficiência comparado aos grupos com insuficiência e suficiência de vitamina D. Entretanto, após ajustes para fatores de confundimento essas diferenças significativas foram mantidas apenas, em relação ao IMC e a gordura corporal total avaliada pela DXA (kg e %). Nas análises de correlação os resultados foram semelhantes e após ajustes para confundidores só foi observada associação significativa com IMC, e gordura corporal total avaliada por DXA (kg).

Após ampla revisão da literatura, encontramos apenas um estudo em receptores de TxR avaliando a relação da adiposidade total (IMC) com níveis séricos de vitamina D (Baxmann et al., 2015). Este estudo realizado no Brasil (n=100), com participantes com creatinina sérica < 2,0 mg/dL e tempo de TxR > 6 meses encontrou resultados semelhantes aos nossos. Foram observados valores médios de IMC e de % gordura corporal (avaliado por bioimpedância) significativamente maiores no grupo com deficiência de vitamina D. A análise de regressão linear multivariada revelou que o % gordura corporal (mas não o IMC) foi independentemente associado com valores mais baixos da 25(OH)D, mesmo após ajustes para estações do ano.

Em nossa população também observamos que o ganho de peso durante o primeiro ano após o TxR, foi significativamente maior no grupo com deficiência de vitamina D (10kg) comparado aos outros dois grupos (p=0,002) mesmo após ajustes para idade, sexo, TFG, tempo de TxR, raça, horário e frequência de exposição ao sol (p=0,15). Achados semelhantes foram observados no estudo de Baxmann et al (2015) onde pacientes com deficiência e insuficiência de vitamina D apresentaram valores médios de ganho ponderal desde o início do transplante significativamente maiores comparados ao grupo com suficiência (5,5Kg, 6,5Kg e 2,4Kg, respectivamente) (p<0,001).

Conforme abordado anteriormente, vários mecanismos tem sido propostos para explicar os baixos níveis da 25(OH)D em indivíduos obesos e o principal deles parece ser o sequestro da vitamina D pelo tecido adiposo (Wortsman., et al 2000).

### 5.5.2 Adiposidade corporal central

Os indicadores de obesidade central estão relacionados positivamente com a quantidade de tecido adiposo visceral e distúrbios cardiometabólicos (Schommer et al., 2015). No presente trabalho, dentre os parâmetros que estimam adiposidade corporal central, a CC foi significativamente maior no grupo com deficiência de vitamina D em comparação com o grupo apresentando insuficiência. Enquanto a RCE foi significativamente maior no grupo com deficiência em comparação com os outros 2 grupos. Entretanto, após ajustes para fatores de confundimento todas essas diferenças não se mantiveram. Nas análises de correlação os achados foram semelhantes, tendo sido observada associação inversa e significativa da 25(OH)D com % gordura corporal no tronco apenas nas análises sem ajustes para confundidores.

A relação inversa entre parâmetros de avaliação da adiposidade corporal central e níveis séricos de 25(OH)D não é um achado consistente nos estudos realizados na população em geral. Apesar de ter sido observada em uma série de estudos (Cheng et al., 2010; Sadiya et al., 2014; Tosunbayraktar et al., 2015; González et al., 2015; Lehtinen-Jacks et al., 2016; Shafinaz & Moy, 2016), não foi encontrada em outros (Han et al., 2014; Kang et al., 2013; Ferreira et al., 2015; Kim & Kim., 2016), ou foi encontrada apenas antes dos ajustes para fatores de confundimento (Andreozzi et al., 2016), ou observada somente em homens (Theuri & Kiplamai, 2013; Lee, 2013).

Essa grande diversidade de resultados pode ser parcialmente explicada pela utilização ou não de análises multivariadas com ajustes para fatores de confundimento (ex.: idade, sexo, hábitos de exposição ao sol, etc). Dentre os seis estudos citados acima que encontraram associação significativa três não fizeram ajustes estatísticos (nem para idade e sexo) (Cheng et al., 2010; Sadiya et al., 2014; Tosunbayraktar et al., 2015) e um fez apenas para idade (González et al., 2015). Enquanto, dentre os que não encontraram associação significativa na maioria foram feitos ajustes para confundidores (Han et al., 2014; Kang et al., 2013; Kim & Kim, 2016).

Os parâmetros de adiposidade corporal central utilizados na maioria dos estudos foram apenas os antropométricos, em especial a CC, porém alguns também utilizaram RCQ e RCE (Kang et al., 2013; Tosunbayraktar et al., 2015; Sadiya et al., 2014; Shafinaz & Moy, 2016; Ferreira et al., 2015; Lehtinen-Jacks et al., 2016; Theuri & Kiplamai, 2013). Em 2 estudos que incluíram avaliação mais precisa da gordura central através do DXA, a deficiência de vitamina D não se associou com a CC, mas sim com % gordura no tronco (Han et al., 2014) e razão gordura androide/ginoide (Andreozzi et al., 2016). Estes achados podem sugerir que a avaliação antropométrica não seja a melhor forma para avaliar a adiposidade central. No presente estudo o % gordura no tronco (avaliado por DXA) se associou com deficiência de vitamina D apenas antes dos ajustes para fatores de confundimento.

Com base nos estudos descritos acima, pode-se sugerir que o presente estudo está de acordo com vários dos estudos realizados na população em geral, pois observou associação significativa com parâmetros de adiposidade central apenas antes dos ajustes para confundidores (idade, sexo, TFG estimada, tempo de transplante, raça, horário e frequência de exposição ao sol). Dos estudos realizados com TxR apenas um avaliou a relação da adiposidade central com hipovitaminose D (Baxman et al., 2015). Neste estudo, a adiposidade central foi avaliada através da CC, tendo sido observados resultados semelhantes aos nossos, ou seja, associação inversa apenas antes de ajustes para fatores de confundimento.

Apesar de não existir um consenso sobre a relação entre adiposidade abdominal e vitamina D, já foi proposto que a obesidade poderia reduzir os níveis séricos da 25(OH)D devido ao fato da obesidade, especialmente a visceral, contribuir para um estado inflamatório elevado, que por sua vez, poderia contribuir para concentração sérica mais baixa da vitamina D (Compher & Badellino, 2008). A avaliação realizada com participantes da terceira geração do *Framingham Heart Study* (n=3890), sem doença renal, com média de idade de 40 anos, com 54% de mulheres, observou após ajustes de confundidores como idade, sexo e estação do ano, que a concentração sérica de vitamina D estava fortemente associada com a variação da adiposidade subcutânea, especialmente a visceral (Cheng et al., 2010).

A hipótese de que a adiposidade central poderia se correlacionar melhor com níveis séricos de 25(OH)D comparada ao IMC e adiposidade periférica (adiposidade apendicular - pernas e braços e adiposidade ginecoide) foi verificada por Wright et al (2015). Nesse estudo, a adiposidade central e não a periférica foi o maior determinante da concentração sérica da vitamina D relacionada a obesidade. Por outro lado, alguns estudos encontraram associação inversa da concentração sérica de 25(OH)D apenas com adiposidade total e não com a central (Kang et al., 2013; Baxmann et al., 2015; Barreto Silva et al., 2016), sugerindo que a quantidade total de gordura seja mais importante do que a sua localização. Tal fato reforça a teoria mais aceita para a redução da 25(OH)D observada na obesidade: sequestro pelo tecido adiposo.

## 5.6 Vitamina D e variáveis laboratoriais

Em nossa análise, foram observados valores de proteína total e albumina significativamente mais baixos no grupo com deficiência de vitamina D comparado ao grupo com níveis adequados de vitamina D. Além disto, observamos associação positiva e significativa entre os níveis séricos de 25(OH)D e albumina. Resultados similares foram observados por Sezer et al (2009) na mesma população, onde os níveis séricos da vitamina D foram positivamente correlacionados com a albumina sérica. Associação positiva entre níveis séricos de 25(OH)D e albumina também foi observada em estudos com pacientes com DRC na fase pré-dialítica (Diniz et al., 2012). No soro a maior parte da 25(OH)D se liga preferencialmente a proteína transportadora da vitamina D, porém ela também pode se ligar a albumina sérica. A afinidade da 25(OH)D com a albumina é substancialmente menor do que a observada com a proteína transportadora de vitamina D. Entretanto, a relativa abundância da albumina no soro em comparação com a proteína transportadora de vitamina D aumenta a

probabilidade de transporte com a albumina (Chun et al., 2014). O mecanismo responsável por esta associação não é conhecido, porém pode-se sugerir que o fato de que uma parcela da 25(OH)D circulante ser transportada pela albumina possa ser o responsável por esta associação.

Em nossos achados, o grupo de pacientes com deficiência de 25(OH)D apresentou valores mais elevados de proteína C-reativa ultra sensível (PCR-us) comparados ao grupo com níveis adequados de vitamina D, entretanto não foi estatisticamente significante. Outros estudos observacionais realizados na população geral que avaliaram a relação da 25(OH)D com estado inflamatório apresentaram resultados discordantes (Patel et al., 2007; Amer & Qayyum., 2012; Liefwaard et al., 2015). O estudo de Amer & Qayyum (2012) realizado nos EUA, no qual utilizaram dados disponíveis do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2001 a 2006), n=15.167 (>18 anos), observaram que os níveis séricos da 25(OH)D  $\leq 21$  ng/mL apresentaram uma relação inversa significativa com a PCR.

Um estudo de coorte de base populacional, prospectivo, iniciado em 1989 na Holanda, envolvendo participantes com idades  $\geq 55$  anos (n=14.926), com objetivo de investigar se a vitamina D tem um efeito inibitório sobre a inflamação sistêmica, avaliou a associação entre os níveis séricos da vitamina D e a PCR-us. Os autores concluíram que os níveis séricos da vitamina D se associaram inversamente com a PCR-us, porém os resultados da análise de randomização mendeliana não forneceram evidência de uma associação causal (Liefwaard et al., 2015).

Diversas evidências sugerem que a 25(OH)D pode desempenhar um papel na patogênese da anemia. Níveis séricos reduzidos da 25(OH)D têm sido associados com a anemia em adultos na população em geral nos EUA (Sim et al., 2010; Perlstein et al., 2011) e em adultos com DRC na fase pré diálise e doença renal em estágio final (Patel et al., 2010; Kumar et al., 2011). Além disso, estudos transversais realizados tanto na população geral, quanto em receptores de TxR, que avaliaram a relação dos níveis de vitamina D com anemia também apresentaram resultados semelhantes (Meredith et al., 2013; Obi et al., 2014; Monlezun et al., 2015). Várias hipóteses associam a deficiência da vitamina D com anemia: 1) níveis inadequados da 25(OH)D diminuem a produção de calcitriol na medula óssea podendo limitar a eritropoiese; 2) o calcitriol tem um efeito proliferativo direto sobre as unidades formadoras de eritróides que é sinérgica com a produção endógena de eritropoietina. (Saab et al., 2007; Aucella et al., 2003).

No estudo de Meredith et al (2013) realizado em crianças saudáveis (n=10.400) foi observado que os níveis de vitamina D estavam consistentemente inferiores nas que

apresentavam baixos níveis séricos de hemoglobina comparadas aquelas não anêmicas. Observou-se que hemácias de crianças com deficiência de vitamina D apresentavam menor capacidade de transportar oxigênio. Aquelas com níveis abaixo de 20 ng/mL de vitamina D apresentavam um risco 50% mais elevado para anemia. Para cada 1ng/ml aumentado de vitamina D, o risco de anemia diminuiu em 3%.

Monlezun et al (2015) realizaram um estudo transversal com 5456 indivíduos ( $\geq 17$  anos) da *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2001 a 2006), com objetivo de investigar se os níveis séricos da 25(OH)D são um fator de risco potencialmente modificável para a anemia em uma coorte nacionalmente representativa de indivíduos residentes nos EUA. Modelos de regressão logística multivariada foram utilizados para avaliar a associação independente entre os níveis séricos de 25(OH)D com anemia, controlado por idade, sexo, raça, IMC, DRC, bem como os níveis séricos de PCR-us, ferritina, ferro, vitamina B12 e ácido fólico. Nos indivíduos com níveis séricos da 25(OH)D  $< 20$  ng/mL, o risco de desenvolvimento de anemia foi aproximadamente duas vezes superior (*odds ratio*) [OR]ajustado de 1,64; IC 95% 1,08-2,49) em comparação com indivíduos apresentando níveis séricos  $\geq 20$  ng/mL. Sugerindo que nesta população a diminuição da 25(OH)D se associou com aumento no risco de anemia.

No presente estudo, valores de hemoglobina e hematócrito foram significativamente mais baixos nos pacientes com insuficiência em comparação com aqueles que apresentaram suficiência de vitamina D. Entretanto, essa associação não foi significativa após ajustes para os fatores de confundimento. O fato do nosso estudo ter encontrado níveis mais baixos de hemoglobina e hematócrito no grupo com deficiência nas análises não ajustadas, pode ser devido a presença de mais indivíduos do sexo feminino neste grupo, pois nas mulheres os pontos de corte para normalidade são mais baixos do que em homens.

Nos achados de Obi et al., (2014) em receptores de TxR a alta concentração de hemoglobina foi associada com níveis adequados de vitamina D mesmo após ajustes para os fatores de confundimento.

Níveis séricos elevados do PTH favorecem a conversão da 25(OH)D em 1,25(OH)<sub>2</sub>D após o TxR (Cianciolo et al., 2016). Em contrapartida, níveis séricos baixos da 25(OH)D resultam no aumento dos níveis séricos do PTH com objetivo da manutenção do cálcio sérico. A deficiência de vitamina D reduz a absorção intestinal de cálcio, reduzindo o cálcio sérico, que por sua vez estimula a liberação do PTH. Este por sua vez mobiliza o cálcio ósseo e, estimula a produção renal da 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Lee et al., 2008).

Em nosso estudo, na análise de correlação foi observada associação inversa significativa entre os níveis séricos da 25(OH)D e PTHi ( $p=0,01$ ), entretanto após ajustes para fatores de confundimento não houve significância estatística. Na grande maioria dos estudos realizados em receptores de TxR foi observada uma relação inversa e significativa entre os níveis séricos da 25(OH)D e PTHi. Entretanto nesses estudos não foram realizados ajustes estatísticos para possíveis confundidores (Ewers et al., 2008; Lee et al., 2011; Marcén et al., 2012; Penny et al., 2012; Keyzer et al., 2015). Algumas evidências demonstraram equivalência com os nossos resultados em receptores de TxR (Sezer et al., 2009; Taziki et al., 2011).

No estudo de Ewers et al (2008), realizado com receptores de TxR, concentrações séricas baixas da 25(OH)D apresentaram uma associação significativa com o aumento dos níveis séricos de PTH ( $p=0,0002$ ). O estudo de Lee et al (2011) demonstrou que os níveis séricos da 25(OH)D se correlacionaram inversamente com os níveis séricos do PTHi ( $p=0,02$ ). Na análise multivariada, os níveis séricos de PTHi foram preditores independentes da vitamina D insuficiente ( $p=0,03$ ). Em estudo prospectivo de coorte observacional de Marcén et al (2012) que acompanhou 331 receptores de TxR, os pacientes do grupo com níveis adequados de vitamina D apresentaram níveis séricos menores de PTHi ( $207 \pm 196$  pg/mL) comparados ao grupo com insuficiência ( $252 \pm 243$  pg/mL) e deficiência de vitamina D ( $332 \pm 322$  pg/mL) com uma diferença significativa entre os grupos ( $p=0,005$ ). Esta diferença se manteve constante após 6 e 12 meses de acompanhamento ( $p=0,013$  e  $p=0,051$ , respectivamente). Entretanto, Taziki et al (2011) avaliaram 46 receptores de TxR e não encontraram esta relação.

### 5.7 Vitamina D e metabolismo glicídico e lipídico

Existem evidências de que a deficiência de vitamina D está associada com resistência à insulina e/ou diabetes tipo 2, SM e dislipidemia na população em geral (Shankar et al., 2011; Husemoen et al., 2012; Gagnon et al., 2012; Salehpour et al., 2012; Sorkin et al., 2014; Mohamad et al., 2015; Morisset et al., 2015; Tosunbayraktar et al., 2015; Liu et al., 2016).

No estudo de Tosunbayraktar et al (2015) em indivíduos eutróficos da população em geral, os participantes foram separados de acordo com os níveis de 25(OH)D:  $<20$  ng/mL (deficiência) e  $\geq 20$  ng/mL (suficiência). A média de TG e HDL-C foi menor e maior, respectivamente, com significância estatística, no grupo com suficiência comparado ao grupo com deficiência ( $p < 0,05$ ). O grupo com deficiência apresentou valores mais elevados de colesterol total, LDL-C e os níveis de glicose em jejum, quando comparado com o grupo de

suficiência, embora esta tendência não tenha sido estatisticamente significativa. A média dos níveis séricos de insulina em jejum, HOMA-IR e hemoglobina glicada (HbA1c), foram significativamente menores no grupo com suficiência comparados ao grupo com deficiência ( $p < 0,05$ ). Portanto, os autores sugeriram que indivíduos com hipovitaminose D, não apenas apresentavam alterações na função das células  $\beta$ , ocasionando comprometimento da homeostase da glicose, como também apresentaram um risco elevado de desenvolvimento de resistência à insulina e SM quando comparados com indivíduos com níveis adequados de vitamina D.

No estudo de Liu et al (2016) realizado numa população de crianças e adolescentes ( $n=443$ ) foi observado que o grupo com deficiência de vitamina D apresentou a concentração sérica de colesterol total significativamente maior comparado ao grupo sem deficiência ( $p = 0,002$ ) após ajuste para IMC. A concentração de insulina e o HOMA-IR foram maiores no grupo com deficiência comparado ao sem deficiência e com insuficiência de vitamina D. Entretanto, as concentrações plasmáticas em jejum de TG, HDL-C, LDL-C não apresentaram diferenças significativas entre os três grupos.

No presente estudo na comparação entre os três grupos de participantes a concentração sérica de glicose, insulina, HOMA-IR, colesterol total, HDL-C, LDL-C e triglicerídeos não apresentou diferenças significativas. Além disto, a prevalência de diabetes, dislipidemia e SM não foi diferente entre os 3 grupos após ajustes para fatores de confundimento. Um único estudo avaliou a relação da deficiência de vitamina D com metabolismo da glicose e dos lipídios em receptores de TxR (Lee et al., 2011). O estudo de Lee et al (2011) da mesma forma que o nosso, não encontrou associação da 25(OH)D com HOMA-IR e colesterol total. Em relação a SM, o único estudo conduzido em receptores de TxR, foi realizado com pacientes não diabéticos precocemente após o TxR (11 semanas), tendo sido observado que os pacientes com SM apresentavam valores menores de 25(OH)D (20,5 vs 24,8 ng/ml,  $p=0,049$ ) (Kulshrestha et al., 2013). Os autores desse estudo consideram esta diferença significativa apesar do valor de  $p$  ter sido 0,049 (Kulshrestha et al., 2013).

Essa ausência de associação entre vitamina D e alterações no metabolismo da glicose e dos lipídeos em TxR diverge do que é observado na população em geral e pode ser justificado pelo uso dos imunossupressores que podem influenciar nos resultados. Alguns imunossupressores como os corticóides, o micofenolato de mofetila, a ciclosporina e o sirolimos estão associados com dislipidemias (K/DIGO,2009). Enquanto o tacrolimos, além do micofenolato de mofetila e os corticosteroides estão associados com hiperglicemias (K/DIGO,2009).



## 5.8 Vitamina D e Pressão arterial

A vitamina D pode ter um efeito na redução da PA (Pilz et al., 2009). Meta-análises de estudos transversais e longitudinais mostraram que a deficiência de vitamina D é um fator de risco para valores mais elevados de PA (Burgaz et al., 2011; Kunutsor et al., 2013). Os dados do terceiro *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 1988-1994) revelaram que os níveis séricos da 25(OH)D são inversamente associados com a PA em adultos saudáveis dos EUA (Scragg et al., 2007). Adicionalmente, dados transversais a partir de 5.414 dos 7.228 adultos que participaram do NHANES 2003-2006 e não estavam utilizando drogas anti-hipertensivas mostraram que a prevalência de hipertensão e pré-hipertensão diminuiu linearmente em cada quintil sucessivo de níveis séricos da 25(OH)D (Zhao et al., 2010).

O estudo transversal multi-étnico de Sulistyoningrum et al (2013) avaliou 687 participantes com objetivo de investigar se a associação entre os níveis séricos da 25(OH)D e a PA é mediada pela adiposidade. A adiposidade foi avaliada através do IMC, CC e tecido adiposo visceral. A concentração sérica da 25(OH)D foi negativamente associada com a PAS ( $p < 0,001$ ) e PAD ( $p < 0,001$ ) após ajustes para idade, sexo, etnia, história familiar de doença cardiovascular, tabagismo, consumo de álcool e atividade física. A relação negativa e significativa permaneceu após ajustes para o IMC, CC e tecido adiposo visceral. Estes achados sugerem que a relação entre a vitamina D e PA é independente da adiposidade. No estudo de Shroff et al (2015) realizado com 167 crianças com DRC somente a PAD foi associada com deficiência de vitamina D ( $p = 0,0004$ ).

No vigente estudo, a concentração sérica de vitamina D não se associou com os valores de PA nem com a prevalência de hipertensão. Esses achados estão de acordo com alguns autores, que não observaram associação dos níveis pressóricos com os níveis séricos da vitamina D, em receptores de TxR (Lee et al., 2011 e Marcén et al., 2012).

Vários fatores interferem diretamente na PA em receptores de TxR. Esses fatores podem estar relacionados com o receptor por exemplo, a hipertensão pré TxR, a presença de obesidade, fatores relacionados com o doador, como indivíduos com hipertensão ou história familiar de hipertensão. A idade do doador também pode interferir, pois a cada 10 anos de aumento na idade do doador pode aumentar em 28% no risco de hipertensão pós-transplante. Outros fatores incluem a disfunção do enxerto e o uso contínuo de alguns imunossupressores. Os inibidores de calcineurina e os glicocorticoides interferem na excreção de sódio contribuindo para a hipertensão (Ponticelli et al., 2011; Mangray et al., 2011) Estes fatores

poderiam se sobrepor a um efeito hipotensor da vitamina D e assim a associação da concentração sérica da 25(OH)D com hipertensão não foi aqui observada.

### 5.9 Vitamina D e função renal

No presente estudo, na análise de correlação entre os valores da 25(OH)D e da TFGe foi observada associação positiva e significativa mesmo após ajustes para idade, sexo, tempo de transplante e IMC. Resultados semelhantes foram encontrados em estudos realizados em portadores de DRC (Ravini et al., 2009; Satirapoj et al., 2013; Kim et al., 2014; Barreto Silva et al., 2016) e na população em geral (Park et al., 2016).

Em receptores de TxR a relação entre 25(OH)D e função renal foi avaliada em estudos observacionais longitudinais. Os autores observaram que baixas concentrações séricas de 25(OH)D se associaram com declínio mais acentuado na TFGe após o TxR (Sezer et al., 2009; Kim et al., 2012; Bienaimé et al., 2013; Obi et al., 2014; Keyzer et al., 2015).

Sezer et al (2009) acompanharam durante 1 ano 64 receptores de TxR com média de idade  $38,61 \pm 1,05$  anos e tempo de transplante de  $6,15 \pm 3,17$  anos. Os pacientes foram divididos em grupo com deficiência de vitamina D ( $< 20$  mcg/L;  $n=29$ ) e grupo sem deficiência ( $> 20$  mcg/L;  $n=35$ ). Após 1 ano, aqueles com deficiência apresentaram nível sérico de creatinina significativamente maior quando comparados ao grupo sem deficiência ( $p<0,001$ ). Os autores concluíram que existe uma associação significativa entre os níveis séricos da 25(OH)D e a função do enxerto renal. No estudo de Keyzer et al (2015) realizado em 435 receptores de TxR (51% de homens, média de idade 52 anos), com média de tempo de transplante de 6 anos foi observado que a deficiência grave de vitamina D se associa de forma independente com declínio anual mais acentuado da TFGe.

Kim et al (2012), estudaram 106 indivíduos adultos por 3 anos e, mostraram que a deficiência de vitamina D no pré-transplante, foi um fator de risco independente para o declínio da TFGe no pós-transplante. Em outro estudo, com uma coorte prospectiva em 634 indivíduos foi demonstrado que a baixa concentração sérica da 25(OH)D durante os três primeiros meses após o TxR foi preditora independente de valores mais baixos da TFG e aumento no risco de progressão da fibrose intersticial e atrofia tubular avaliados na biópsia aos 12 meses pós-transplante (Bienaimé et al., 2013).

Obi et al., (2014) observaram que a relação entre os níveis séricos da 25(OH)D e a TFGe depende do tempo de TxR. Os níveis séricos baixos da vitamina D foram

significativamente associados com o rápido declínio da TFGe no período de até 10 anos pós-transplante, porém não no período superior há 10 anos.

A relação entre vitamina D e função renal parece ser bidirecional. Enquanto a doença renal interfere no metabolismo da 25(OH)D e da 1,25(OH)<sub>2</sub>D, conforme abordado na introdução (Kim & Kim, 2014; Cheng et al., 2016), evidências recentes sugerem que a 25(OH)D pode influenciar a taxa de filtração glomerular e a evolução de pacientes com DRC (Pilz et al., 2011; Ravani et al., 2009). Na população em geral, estudos longitudinais indicam associação entre níveis séricos de 25(OH)D e declínio da TFG ou incidência de DRC (Melamed et al., 2009; de Boer et al., 2011; Damasiewicz et al., 2013), apesar de outros não terem observado tal fato ou terem observado somente antes de ajustes para fatores de confundimento (O'Seaghda et al., 2012; Damasiewicz et al., 2012; Guessous et al., 2015). Os prováveis mecanismos responsáveis pelo potencial efeito renoprotetor da vitamina D envolvem redução da proteinúria e inibição da inflamação (Isakova et al., 2011).

### 5.10 Vitamina D e proteinúria

A proteinúria é um fator preditivo para perda do enxerto em longo prazo (Halimi et al., 2007; Hernández et al., 2012). No estudo de Fernández-Fresnedo et al (2004) em pacientes receptores de TxR com nefropatia crônica do enxerto (n=3365), a proteinúria persistente > 0,5 g/dia durante o primeiro ano pós- TxR, foi considerada como um fator de risco independente para a perda do enxerto e mortalidade. O risco relativo de falência do enxerto e morte foi maior naqueles com proteinúria. O risco relativo de falência do enxerto foi de 2,33 (1,79-3,01, p<0,0001) para os pacientes que apresentavam proteinúria entre 0,5-1,0g/dia e de 3,46 (2,73-4,39, p<0,0001) para aqueles com proteinúria >1 g/dia. Enquanto o risco relativo de morte foi de 2,05 (1,39-3,01,p=0,0002) naqueles que apresentaram proteinúria entre 0,5-1,0g/dia e de 2,3 (1,55-3,39, p<0,0001) nos pacientes com proteinúria >1 g/dia.

Halimi et al (2007) avaliaram retrospectivamente a associação entre a excreção urinária de albumina e doença renal em estágio final e morte em 616 receptores de TxR (397 com e 219 sem proteinúria). Microalbuminúria (vs. normoalbuminúria) e macroalbuminúria (vs. microalbuminúria) foram potentes fatores de risco para a perda do enxerto [OR]: 14,25 (2,88-52,3) e OR: 16,41 (7,46-36,0), respectivamente, ambos p <0,0001), mesmo após ajustes para função renal e presença de diabetes. Entre os 219 pacientes sem proteinúria, a presença de microalbuminúria vs. normoalbuminúria se associou com um risco significativamente maior de perda do enxerto (OR: 23,09 (1,93-276,4), p = 0,0132). Tanto a microalbuminúria

(vs. normoalbuminúria) quanto a macroalbuminúria (vs microalbuminúria) foram preditoras de morte (OR: 5,55 (2,43-12,66),  $p < 0,0001$ ) e (OR: 4,12 (1,65-10,29),  $p = 0,0024$ ), respectivamente. Os autores concluíram que a microalbuminúria e a macroalbuminúria são fortes preditores independentes para doença renal terminal e morte. A albuminúria um marcador que se associa diretamente com a perda da função renal e portanto um fator de risco para perda do enxerto renal.

A prevalência de proteinúria 1 ano após o transplante renal é de 11% a 45% (Ponticelli & Graziani, 2012). No pós-TxR, a proteinúria tem sido associada com redução na sobrevida do enxerto e do paciente, assim como aumento do risco de eventos cardiovasculares (Tsampalieros & Knoll, 2015) e autores sugerem que a vitamina D pode contribuir para a redução da proteinúria (Ponticelli & Graziani, 2012).

No presente estudo, a proteinúria foi diferente entre os três grupos ( $p=0,0002$ ), sendo observados valores significativamente menores no grupo com níveis adequados de vitamina D quando comparado aos grupos com deficiência e insuficiência. A diferença entre os três grupos permaneceu significativa ( $p=0,001$ ) mesmo após ajustes para idade, sexo, tempo de TxR e IMC. Nas análises de correlação também foi observada associação negativa e significativa entre 25(OH)D e proteinúria. Semelhantemente, estudos prévios observaram essa associação entre deficiência de 25(OH)D e proteinúria em indivíduos com DRC em pré-diálise (Shroff et al., 2015; Cupisti et al., 2015) e em receptores de TxR (Sezer et al., 2009; Lee et al., 2011)

O estudo de Lee et al (2011) investigou de forma transversal a associação da concentração insuficiente de vitamina D com a proteinúria em 95 receptores de TxR de doador vivo. Os participantes foram estratificados com base nos níveis séricos da 25(OH)D em um grupo com insuficiência [ $25(OH)D \leq 30 \text{ ng/mL}$ ;  $n=19$ ] vs. grupo adequado [ $25(OH)D > 30 \text{ ng/mL}$ ;  $n=76$ ]. A frequência de proteinúria foi significativamente mais elevada no grupo com insuficiência comparado com o grupo adequado em vitamina D (47,4% vs 18,7%;  $p=0,02$ ). Os níveis séricos da 25(OH)D foram inversamente correlacionados com a razão proteína/creatinina urinária ( $r= -0,24$ ;  $p=0,02$ ). Na análise univariada a proteinúria foi preditora de insuficiência de vitamina D ( $p < 0,01$ ). Na análise multivariada a proteinúria foi preditora independente de insuficiência de vitamina D (OR= 4,526;  $p = 0,03$ ).

Alguns estudos observacionais realizados em receptores de TxR não observaram esta associação inversa entre 25(OH)D e proteinúria (Stavroulopoulos et al., 2007; Eyal et al., 2013). As possíveis razões para esta divergência incluem o método de avaliação da proteinúria, o tempo de TxR e ajustes para fatores de confundimento.

Para elucidar a relação da vitamina D com a albuminúria/proteinúria tanto de causa como de efeito, estudos longitudinais e usando suplementação com vitamina D são necessários.

## **LIMITAÇÕES**

Algumas limitações do presente estudo podem ter influenciado alguns dos achados encontrados.

A principal limitação é o fato de se tratar de estudo transversal, onde os resultados são limitados às associações entre as variáveis e não permite fazer inferências causais, ou seja, não traduz um papel de causa ou consequência entre deficiência de vitamina D com os parâmetros de adiposidade, os fatores de risco para DCV, a função renal e a proteinúria.

Entretanto, o presente estudo é uma colaboração para o tema uma vez que utilizou um tamanho amostral adequado e com desenho semelhante aos estudos disponíveis. Outro aspecto a ser ressaltado, foi a realização de ajustes estatísticos para vários potenciais fatores de confundimento, que podem interferir não só na concentração sérica da 25(OH)D como também nas variáveis avaliadas, proporcionando maior confiabilidade nos resultados encontrados.

## **Considerações Finais**

No presente estudo a ausência de associação do estado nutricional da vitamina D com os fatores de risco para DCV, provavelmente pode ser justificada pela peculiaridade da população de receptores de TxR, devido aos efeitos das múltiplas medicações em uso, em especial o uso contínuo dos imunossupressores que são responsáveis por inúmeras alterações metabólicas.

## CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo, realizado com receptores de TxR, sugerem que:

- A hipovitaminose D é comum mesmo nos indivíduos que residem em uma cidade de baixa latitude onde há elevada exposição à luz solar.

- A adiposidade corporal total está associada com maior risco de deficiência de vitamina D.

- A deficiência de vitamina D não está associada com fatores de risco clássicos para a doença cardiovascular: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e SM.

- A concentração sérica da 25(OH)D apresenta associação direta com a TFG e inversa com a proteinúria.

O desenho transversal do presente estudo impede a avaliação de possíveis efeitos causais, sendo recomendados estudos longitudinais e com suplementação de vitamina D para esclarecer as associações observadas. Entretanto, estratégias visando atingir níveis adequados de vitamina D em receptores TxR são necessárias, tais como, a adoção de um estilo de vida saudável o que pode favorecer a redução da adiposidade corporal com possível elevação dos níveis séricos da vitamina D.

## REFERÊNCIAS

ABTO - Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos 2015. Disponível em: <http://www.abto.org.br/>. Acessado em: 30/10/16.

ADA – American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes Diabetes Care 2015; 38(Suppl. 1): S8–S16.

Âdamsone I, Folkmane I, Amerika D, Rozentâls R. Prevalence of vitamin d deficiency among patients after kidney transplantation in Latvia. Proceedings of the latvian academy of sciences.2013; 67(682): 35–41.

Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study and Metaanalysis. Clinical Chemistry. 2013; 59 (2): 381–91.

Al Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(2): 186-92.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120(16): 1640-5.

Amer M, Qayyum R. Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006. Am J Cardiol. 2012; 109(2): 226–30.

Aminu MS, Sagren N, Manga P, Nazir MS, Naicker S. Obesity and graft dysfunction among kidney transplant recipients: Increased risk for atherosclerosis. Indian J Nephrol. 2015; 25(6): 340-3.

Andreozzi P, Verrusio W, Viscogliosi G, Summa ML, Gueli N, Cacciafiesta M, et al. Relationship between vitamin D and body fat distribution evaluated by DXA in postmenopausal women. Nutrition. 2016; 32(6): 687-92.

Arantes HP, Kulak CAM, Fernandes CE, Zerbini C, Bandeira F, Barbosa IC, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. Osteoporos Int. 2013; 24(10): 2707-12.

Attar SM, Siddiqui AM. Vitamin d deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. Oman Med J. 2013; 28(1): 42-7.

Aucella F, Scalzulli RP, Gatta G, Vigilante M, Carella AM, Stallone C. Calcitriol increases burst-forming unit-erythroid proliferation in chronic renal failure. A synergistic effect with r-HuEpo. Nephron Clin Pract. 2003; 95:c121-7.

Badaruddoza, Kumar R, Kaur M. Principal component analysis of cardiovascular risk traits in three generations cohort among Indian Punjabi population. *J Adv Res.* 2015; 6(5): 739-46.

Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab* . 2006; 50(4): 640-6.

Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(2): 227-32.

Barreto DV, Baretto FC, Liabeuf S, Temmar M, Boitte F, Choukroun G, et al. Vitamin D affects survival independently of vascular calcification in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(6):1128-35.

Barreto Silva MI, Cavalieri VVS, Lemos CCS, Klein MRST, Bregman R. Body adiposity predictors of Vitamin D status in nondialyzed patients with chronic kidney disease: A cross-sectional analysis in a tropical climate city. *Nutrition.* 2016. doi: 10.1016/j.nut.2016.06.012. [Epub ahead of print]

Baxmann AC, Menon VB, Pestana JOM, Carvalho AB, Heilberg IP. Overweight and body fat are predictors of hypovitaminosis D in renal transplant patients. *Clin Kidney J.* 2015; 8: 49–53.

Beique LC, Kline GA, Dalton B, Duggan K, Yilmaz S. Predicting deficiency of vitamin D in renal transplant recipients in northern climates. *Transplantation.* 2013; 95: 1479-84.

Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(4): 774-81.

Berga JK, Albiach JC, Catalan SB, Martinez EG, Calabuig AS, Bernabeu AA, et al. Vitamin D deficiency in a renal transplant population: safe repletion with moderate doses of calcidiol. *Transplant Proc.* 2010; 42(8): 2917-20.

Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity.* 2011; 19 (5): 1083- 9.

Beveridge LA, Witham MD. Vitamin D and the cardiovascular system- review. *Osteoporos Int.* 2013; 24: 2167–80.

Bienaimé F, Girard D, Anglicheau D, Canaud G, Souberbielle JC, Kreis H, et al. Vitamin D status and outcomes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 831–41.

Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine.* 2008; 33(1): 90-4.

Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003; 57(4): 258–61.



- Brondum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol*. 2013; 73(1): 38-47.
- Burgaz A, Orsini N, Larsson SC. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2011; 29(4): 636–45.
- Caan B, Neuhouser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. *Arch Intern Med*. 2007; 167(9): 893- 902.
- Cabral MA, Borges CN, Maia JMC, Aires CAM, Bandeira F. Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 1347–50.
- Cai X, Hu Z, Chen L, Han X, Ji L. Analysis of the associations between vitamin D and albuminuria or  $\beta$ -cell function in Chinese type 2 diabetes. *Biomed Res Int*. 2014; 640909. doi: 10.1155/2014/640909.
- Carbone F, Mach F, Vuilleumier N, Montecucco F. Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension *World J Cardiol*. 2014; 6(5): 260–76.
- Castro LC. The vitamin D endocrine system *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011; 55(8): 566-75.
- Ceglia L, Nelson J, Ware J, Alysandratos KD, Bray GA, Garganta C, et al. Association between body weight and composition and plasma 25-hydroxyvitamin D level in the Diabetes Prevention Program. *Eur J Nutr*. 2015; 2 doi:10.1007/s00394-015-1066-z.
- Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Phillips AC, Borrows R. Review- obesity in kidney transplantation. *J Ren Nutr*. 2014; 24 (1): 1-12.
- Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes *mellitus*- present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 8(4): 228-36.
- Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: The Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010; 59: 242–8.
- Cheng Z, Lin J, Qian Q. Role of Vitamin D in Cognitive Function in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2016; 13;8 (5). doi: 10.3390/nu8050291.
- Cherukuri A, Welberry-Smith MP, Tattersall JE, Ahmad N, Newstead CG, Lewington AJ, et al. The clinical significance of early proteinuria after renal transplantation. *Transplantation*. 2010; 89: 200-7.
- Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014; 1, 348g 1-13. doi: 10.1136/bmj.g1903.

- Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144A: 132-7.
- Cianciolo G, Galassi A, Capelli I, Angelini ML, La Manna G, Cozzolino M. Vitamin D in kidney transplant recipients: mechanisms and therapy. *Am J Nephrol.* 2016; 43(6): 397-407.
- Cômodo ARO, Dias ACF, Tomaz BA, Silva-Filho AA, Werustsky CA, Ribas DF, et al. Utilização da bioimpedância para avaliação da massa corpórea – Projeto Diretrizes. 2009: 1-13.
- Compher C, Badellino KO. Obesity and inflammation: lessons from bariatric surgery. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2008; 32(6): 645–7.
- Conrado T, Filho DBM, Bandeira F. Deficiência de vitamina D em indivíduos infectados pelo HIV: mais um fator de risco para perda óssea e doença cardiovascular? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010; 54(2): 118-22.
- Cupisti A, Vigo V, Baronti ME, D'Alessandro C, Ghiadoni L, Egidi MF. Vitamin D status and cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients: an Italian cohort report. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* 2015; 8: 151–7.
- 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.
- Damasiewicz MJ, Magliano DJ, Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Sikaris KA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and the 5-year incidence of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013; 62: 58–66
- Damasiewicz MJ, Magliano DJ, Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Ebeling PR, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and chronic kidney disease in the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) study. *BMC Nephrol.* 2012; 3; 13:55. doi: 10.1186/1471-2369-13-55.
- Davis CD, Milner JA. Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2011; 4(1): 1-11.
- DBH - VII Diretriz Brasileiras de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 107(3Supl.3): 1-83.
- 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.
- de Boer IH, Katz R, Chonchol M, Ix JH, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and change in estimated glomerular filtration rate. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 2141–49.
- de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1863–71.
- 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(9752):1543-51.
- Deo R, Katz R, Shlipak MG, Sotoodehnia N, Psaty BM, Sarnak MJ, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and sudden cardiac death: results from the Cardiovascular Health Study. *Hypertension*. 2011; 58(6): 1021–8.
- Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ*. 2010; 30, 341:c4986. doi: 10.1136/bmj.c4986.
- Ding, C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr*. 2012; 108: 1915–23.
- Diniz HF, Romão MF, Elias RM, Júnior JER. Vitamin D deficiency and insufficiency in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2012; 34 (1): 58-63.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008; 168(12): 1340-9.
- Doorenbos CR, van den Born J, Navis G, de Borst MH. Possible renoprotection by vitamin D in chronic renal disease: beyond mineral metabolism. *Nat Rev Nephrol*. 2009; 5: 691–700.
- Dorjgochoo T, Ou Shu X, Xiang YB, Yang G, Cai Q, Li H, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in relation to blood pressure parameters and hypertension in the Shanghai Women's and Men's Health Studies. *Br J Nutr*. 2012; 108(3): 449-58.
- Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J*. 2010; 31: 2253-61.
- Drechsler C, Verduijn M, Pilz S, Dekker FW, Krediet RT, Ritz E, et al. NECOSAD Study Group. Vitamin D status and clinical outcomes in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011. 26 (3): 1024-32.
- DSBD - Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2013-2014/Sociedade Brasileira de Diabetes ; [organização José Egidio Paulo de Oliveira, Sérgio Vencio]. – São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005; 289: 8–28.
- 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.
- Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes*. 2012; 36: 387–96.

Echida Y, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with chronic kidney disease. *Intern Med.* 2012; 51: 845-50.

Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(25 Pt B): 2960-84.

Edwardson CL, Gorely T, Davies MJ, Gray LJ, Khunti K, Wilmot EG, et al. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(4):e34916. doi: 10.1371/journal.pone.0034916. Epub 2012 Apr 13.

Engelen L, Schalkwijk CG, Eussen SJ, Scheijen JL, Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, et al. Low 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14:67. Doi: 10.1186/s 12933-015-0231-2.

Ertek S, Akgül E, Cicero AF, Kütük U, Demirtaş S, Cehreli S, et al. 25-Hydroxy vitamin D levels and endothelial vasodilator function in normotensive women. *Arch Med Sci.* 2012; 8(1): 47-52.

Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003; 348(17): 1681-91.

Ewers B, Gasbjerg A, Moelgaard C, Frederiksen AM, Marckmann P. Vitamin D status in kidney transplant patients: need for intensified routine supplementation. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87: 431-7.

Eyal O, Aharon M, Safadi R, Elhalel MD. Serum vitamin D levels in kidney transplant recipients: the importance of an immunosuppression regimen and sun exposure. *Isr Med Assoc J.* 2013; 15(10): 628-33.

Fernandes JF, Leal PM, Rioja S, Bregman R, Sanjuliani AF, Barreto Silva MI, et al. Adiposity and cardiovascular disease risk factors in renal transplant recipients: Are there differences between sexes? *Nutrition.* 2013; 29(10): 1231-6.

Fernández-Fresnedo G, Plaza JJ, Sánchez-Plumed J, Sanz-Guajardo A, Palomar-Fontanet R, Arias M. Proteinuria: a new marker of long-term graft and patient survival in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19 Suppl 3:III47-51.

Ferreira TS, Rocha TM, Klein MR, Sanjuliani AF. Vitamin d deficiency is associated with insulin resistance independent of intracellular calcium, dietary calcium and serum levels of parathormone, calcitriol and calcium in premenopausal women. *Nutr Hosp.* 2015; 31(4): 1491-8.

Figueiredo-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(1): 4-11.

Filho AJI, Melamed ML. Review Article- Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos. *J Bras Nefrol.* 2013; 35(4): 323-31.

Filipov JJ, Zlatkov BK, Dimitrov EP, Svinarov DA. Higher 25-Hydroxyvitamin D levels are associated with lower proteinuria in kidney transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2016; 2. doi: 10.6002/ect.2015.0244.

Fiscella KA, Winters PC, Ogedegbe G. Vitamin D and racial disparity in albuminuria: NHANES 2001-2006. *Am J Hypertens*. 2011; 24 (10): 1114-20.

Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007; 49(5): 1063-9.

Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010; 55 (5): 1283-8.

Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, Zhang Y, Bravo Y, Weisinger JR, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. *Kidney Int*. 2008; 74: 1394-1402.

Friedewald WT, Levy RL, Fredckson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972; 18: 499-503.

Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6): 1953-61.

García-Cantón C, Bosch E, Auyanet I, Ramírez A, Rossique P, Culebras C, et al. 25 hydroxyvitamin D levels and cardiovascular risk in a cohort of patients with chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2010; 30 (4): 435-42.

Garsen M, Rops AL, Rabelink TJ, Berden JH, van der Vlag J. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29: 49-55.

Garsen M, Sonneveld R, Rops ALWMM, Huntink S, van Kuppevelt TH, Rabelink TJ, et al. Vitamin D attenuates proteinuria by inhibition of heparanase expression in the podocyte. *J Pathol*. 2015; 237: 472-81.

Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001; 286 (4): 421-6.

Gil N, Goldberg R, Neuman T, Garsen M, Zcharia E, Rubinstein AM, et al. Heparanase is essential for the development of diabetic nephropathy in mice. *Diabetes*. 2012; 61: 208-16.

Gill TK, Hill CL, Shanahan EM, Taylor AW, Appleton SL, Grant JF, et al. Vitamin D levels in an Australian population. *BMC Public Health*. 2014; 26, 14:1001. doi: 10.1186/1471-2458-14-1001.

- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008; 168(11): 1174-80.
- González EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2004;4: 503-10.
- González L, Ramos-Trautmann G, Díaz-Luquis GM, Pérez CM, Palacios C. Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico. *Nutr Res.* 2015; 35(4): 287-93.
- Grandi NC, Breitling LP, Brenner H. Vitamin D and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Prev Med.* 2010; 51(3-4): 228–33.
- Granlund L, Ramnemark A, Andersson C, Lindkvist M, Fhärm E, Norberg M. Prevalence of vitamin D deficiency and its association with nutrition, travelling and clothing habits in an immigrant population in Northern Sweden. *Eur J Clin Nutr.* 2016; 70(3): 373-9.
- Griffin FC, Gadegbeku CA, Sowers MR. Vitamin D and subsequent systolic hypertension among women. *Am J Hypertens.* 2011; 24(3): 316-21.
- Grimnes G, Figenschau Y, Almås B, Jorde R. Vitamin D, insulin secretion, sensitivity, and lipids: results from a case-control study and a randomized controlled trial using hyperglycemic clamp technique. *Diabetes.* 2011; 60(11): 2748-57.
- Guessous I, McClellan W, Kleinbaum D, Vaccarino V, Hugues H, Boulat O, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and kidney function decline in a Swiss general adult population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10 (7): 1162-9.
- Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int.* 2009; 20: 133-40.
- Halimi JM, Buchler M, Al-Najjar A, Laouad I, Chatelet V, Marlière JF, et al. Urinary albumin excretion and the risk of loss and death in proteinuric and non-proteinuric renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007; 7: 618-25.
- Han SS, Kim M, Lee SM, Lee JP, Kim S, Joo KW, Lim CS, et al. Association between body fat and vitamin D status in Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2014; 23 (1): 65-75.
- Haq A, Svobodová J, Imranci S, Stanforda C, Razzaquea MS. Vitamin D deficiency: A single centre analysis of patients from 136 countries. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016; 1 -5. doi. 10.1016/j.jsbmb.2016.02.007.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D, et al. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med.* 2000; 342(9):605-12.
- Haun DR, Pitanga FJG, Lessa I. Razão cintura/estatura comparado a outros indicadores antropométricos de obesidade como preditor de risco coronariano elevado. *Rev Assoc Med Bras.* 2009; 55(6): 705-711.

Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW, et al. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D (3): genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(4): 543–559.

He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013; 3, 346: 325. doi: 10.1136/bmj.f1325.

Hernández D, Pérez G, Marrero D, Porrini E, Rufino M, González-Posada JM, et al. Early association of low-grade albuminuria and allograft dysfunction predicts renal transplant outcomes. *Transplantation.* 2012; 93(3): 297-303.

Hernandez D, Rufino M, Bartolomei S, González-Rinne A, Lorenzo V, Cobo M, et al. Clinical impact of preexisting vascular calcifications on mortality after renal transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67 (5): 2015–20.

Hjelmsaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, et al. The impact of early-diagnosed newonsetpost-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int.* 2006; 69: 588-95.

Hojs N, Bevc S, Balon BP, Hojs R, Ekart R. Paricalcitol reduces proteinuria in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ther Apher Dial.* 2013; 17 (4): 368-72.

Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D<sub>2</sub> is as effective as vitamin D<sub>3</sub> in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93:677–81.

Holick MF, Garabedian M. Chapter 17: vitamin D: Photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical application. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 6<sup>ed</sup>, 2006; 106-14.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7): 1911-30.

Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006; 116: 2062–72.

Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr.* 2005; 135: 2739S–48S.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–81.

Holick MF. Vitamin D: a D lightful health perspective. *Nutrition Review.* 2008; 66(2): S182-S94.

Holtkamp FA, de Zeeuw D, de Graeff PA, Laverman GD, Berl T, Remuzzi G, et al. Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials. *Eur Heart J.* 2011; 32: 1493–99.

Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(7): 720-55.

Huang Y, Li X, Wang M, Ning HAL, Li Y, Sun C. Lipoprotein lipase links vitamin D, insulin resistance, and type 2 diabetes: a cross-sectional epidemiological study. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12:17.

Humalda JK, Goldsmith DJA, Thadhani R; de Borst MH. Vitamin D analogues to target residual proteinuria: potential impact on cardiorenal outcomes. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30(12): 1988-94.

Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997; 51 (6): 1908-19.

Husemoen LL, Skaaby T, Thuesen BH, Jørgensen T, Fenger RV, Linneberg A. Serum 25(OH)D and incident type 2 diabetes: a cohort study. *Eur J Clin Nutr.* 2012; 66(12): 1309-14.

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008–2009: análise da disponibilidade domiciliar de alimentos e do estado nutricional no Brasil. Rio de Janeiro, 2010. Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/pesquisas/pesquisa\\_resultados.php?id\\_pesquisa=25](http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/pesquisas/pesquisa_resultados.php?id_pesquisa=25). Acessado em: 20/05/16.

Institute of Medicine (IOM) 2011. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D . The National Academies Press, Washington D C. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>. Acessado em: 03/03/16.

International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS Sixth edition – 2014 Update. Disponível em: [https://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014\\_EN.pdf](https://www.idf.org/sites/default/files/Atlas-poster-2014_EN.pdf)

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(4):295-302.

Jamal-Allial A, Griffith JL, Tucker KL. The longitudinal association of vitamin D serum concentrations & adiposity phenotype. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 144 Pt A:185-8.

Jardine AG1, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet.* 2011; 378 (9800): 1419-27.

Javed A, Vella A, Balagopal PB, Fischer PR, Weaver AL, Piccinini F, et al. Cholecalciferol supplementation does not influence  $\beta$ -cell function and insulin action in obese adolescents: a prospective double-blind randomized trial. *J Nutr.* 2015; 145(2): 284-90.

John HK, Lim CS, Cho B. Lifestyle and Dietary Factors Associated with Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Korean Young Adults. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(8): 1110-20.

Johnson LK, Hofs D, Aasheim ET, Tanbo T, Holven KB, Andersen LF, et al. Impact of gender on vitamin D deficiency in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2012; 66: 83–90.



Jorde R, Figenschau Y, Emaus N, Hutchinson M, Grimnes G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension*. 2010a; 55(3): 792-8.

Jorde R, Figenschau Y, Moira Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favourable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr*. 2010b; 64: 1457-64.

Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res*. 2011; 50: 303-12.

K/DIGO - Kidney Disease: Improving Global Outcomes. CKD Work Group. 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl*. 2013; 3: 1-150.

Kahwaji J, Bunnapradist S, Hsu JW, Idroos ML, Dudek R. Cause of death with graft function among renal transplant recipients in an integrated healthcare system. *Transplantation*. 2011; 27; 91(2): 225-30.

Kang JH, Kim SS, Moon SS, Kim WJ, Bae MJ, Choi BG, et al. Adiposity in the Relationship between Serum Vitamin D Level and Insulin Resistance in Middle-Aged and Elderly Korean Adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008. *Endocrinol Metab*. 2013; 28(2): 96-102.

Karakas M, Thorand B, Zierer A, Huth C, Meisinger C, Roden M, et al. Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D are associated with increased risk of myocardial infarction, especially in women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(1): 272-80.

Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2004; 43: 1071-81.

Kasiske BL, Chakera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11: 1735-43.

Kassi E, Adamopoulos C, Efthimia KB, Athanasios G. Papavassiliou. Role of Vitamin D in Atherosclerosis. *Circulation*. 2013; 128: 2517-31.

Ke L, Graubard BI, Albanes D, Fraser DR, Weinstein SJ, Virtamo J, et al. Hypertension, pulse and other cardiovascular risk factors and vitamin D estado in Finnish men. *Am J Hypertens*. 2013; 26(8): 951-6.

Kelishadi R, Ardalan G, Motlagh ME, Shariatinejad K, Heshmat R, Poursafa P, et al. National report on the association of serum vitamin D with cardiometabolic risk factors in the pediatric population of the Middle East and North Africa (MENA): the CASPIAN-III Study. *Nutrition*. 2014; 30(1): 33-8.

Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(14): 1433-41.

- Keyzer CA, Riphagen IJ, Joosten MM, Navis G, Muller Kobold AC, Kema IP, et al. NIGRAM consortium. Associations of 25(OH) and 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D with long-term outcomes in stable renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(1): 81-9.
- Khaw KT, Luben R, Wareham N. Serum 25-hydroxyvitamin D, mortality, and incident cardiovascular disease, respiratory disease, cancers, and fractures: a 13-y prospective population study. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100(5): 1361-70.
- Kilkinen A, Knekt P, Aro A, Rissanen H, Marniemi J, Marniemi J, et al. Vitamin D estado and the risk of cardiovascular disease death. *Am J Epidemiol.* 2009; 170(8): 1032-9.
- Kim CS, Kim SW. Vitamin D and chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* 2014; 29(4): 416-27.
- Kim D, Kim J. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and adiposity measurements in the general Korean population. *Nutr Res and Pract.* 2016; 10(2): 206-11.
- Kim H, Kang SW, Yoo TH, Kim MS, Kim SI, Kim YS, et al. The impact of pretransplant 25-hydroxy vitamin D deficiency on subsequent graft function: An observational study. *BMC Nephrol.* 2012; 13: 22.
- Kim SM, Choi HJ, Lee JP, Kim DK, Oh YK, Kim YS, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and effects of supplementation with cholecalciferol in patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2014; 24 (1): 20-5.
- Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *Med Gen Med.* 2006; 8(4): 59-9.
- Klein MRST. Vitamina D e hipertensão arterial. O que há de novo? *Revista Hipertensão.* 2015; 18: 64-72.
- Knoll G. Trends in kidney transplantation over the past decade. *Drugs* 2008; 68: 3–10.
- Kolb H, Mandrup-Poulsen T. An immune origin of type 2 diabetes? *Diabetologia.* 2005; 48(6): 1038–50.
- Krairitichai U, Mahannopkul R, Bunnag S. An open label, randomized controlled study of oral calcitriol for the treatment of proteinuria in patients with diabetic kidney disease. *J Med Assoc Thai.* 2012; 95 (Suppl 3): S41-7.
- Kruger IM, Kruger MC, Doak CM, Schutte AE, Huisman HW, Van Rooyen JM, et al. The association of 25(OH)D with blood pressure, pulse pressure and carotid-radial pulse wave velocity in Africanwomen. *PLoS One.* 2013; 8(1): 545-54.
- Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, Reulbach U, Holzinger M, Schwarz U, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004; 286 (3): 526-33.
- Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J.* 2009; 39: 256–8.

- Kumar VA, Kujubu DA, Sim JJ, Rasgon SA, Yang PS. Vitamin D supplementation and recombinant human erythropoietin utilization in vitamin D-deficient hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2011; 24: 98-105.
- Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28(3): 205-21.
- Kurukulasuriya LR, Stars S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Med Clin N Am*. 2011; 95(5): 903-17.
- 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.
- Lavie CJ, Dinicolantonio JJ, Milani RV, O'Keefe JH. Vitamin D and cardiovascular health. *Circulation*. 2013; 128: 2404-6.
- Lee DR, Kong JM, Cho KI, Chan L. Impact of Vitamin D on Proteinuria, Insulin Resistance, and Cardiovascular Parameters in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2011; 43, 3723-9.
- Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 1949-56.
- Lee JR, Darshana D, August P, Lee JB, Suthanthiran M, Muthukumar T. Circulating levels of 25-hydroxyvitamin d and acute cellular rejection in kidney allograft recipients. *Transplantation*. 2014; 98(3): 292-9.
- Lee K. Body composition and vitamin D status: the Korea National Health And Nutrition Examination Survey IV(KNHANES IV). *J Hum Nutr Diet*. 2013; 6 Suppl 1: 105-13.
- Lehtinen-Jacks S, Leu Agelii M, Hunsberger M, Zetterberg H, Lissner L. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in middle-aged women in relationship to adiposity and height trajectories over three decades. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70(6):709-14.
- Lentine KL, Schnitzler MA, Abbott KC, Li L, Burroughs TE, Irish W, et al. De novo congestive heart failure after kidney transplantation: A common condition with poor prognostic implications. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (4): 720-733.
- Lerchbaum E. Vitamin D and menopause-a narrative review. *Maturitas*. 2014; 79: 3-7.
- 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.
- 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.

- Liefaard MC, Ligthart S, Vitezova A, Hofman A, Uitterlinden AG, Kiefte-de Jong JC, et al. Vitamin D and c-reactive protein: A mendelian randomization study. *PLoS One*. 2015; 10(7):e0131740.
- Lippi G, Nouvenne A, Ticinesi A, Bonelli P, Salvagno GL, Cervellin G, et al. The burden of vitamin D deficiency in a mediterranean country without a policy of food fortification. *Acta Biomed*. 2015; 86(1): 59-62.
- Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(6): 1627-33.
- Liu E, Meigs JB, Pittas AG. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr*. 2009; 139: 329-34.
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1637-47.
- Liu X, Xian Y, Min M, Dai Q, Jiang Y, Fang D. Association of 25-hydroxyvitamin D status with obesity as well as blood glucose and lipid concentrations in children and adolescents in China. *Clin Chim Acta*. 2016; 455: 64-7.
- Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 2010; 121(4): 586-613.
- Lomonte C, Antonelli M, Vernaglione L, Cazzato F, Chimienti D, Basile C. Are low plasma levels of 25OH vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism independent of calcitriol in renal transplant patients? *Nephrol*. 2005; 18: 96-101.
- López-Jamarillo P, Sánchez RA, Diaz M, Cobos L, Bryce A, Parra-Carrillo JZ, et al. Consenso latino-americano de hipertensão em pacientes com diabetes tipo 2 e síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(3): 205-25.
- Lovejoy JCCC, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes*. 2008; 32: 949-58.
- Lu L, Yu Z, Pan A, Hu BF, Franco HO, Li H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care*. 2009; 32: 1278-83.
- Lupton JR, Faridi KF, Martin SS, Sharma S, Kulkarni K, Jones SR, et al. Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study. *J Clin Lipidol*. 2016; 10(1): 72-81.
- Maeda SS. Análise dos fatores determinantes para as concentrações de 25-hidroxi-vitamina D em diferentes populações da cidade de São Paulo: the São Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). Tese de doutorado. Universidade Federal de São Paulo. 2010. Disponível em: <http://repositorio.unifesp.br/handle/11600/8932>. Acessado em: 13/10/15.

Magee CC, Pascual M. Update in renal transplantation. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1373–88.

Maki KC, Fulgoni VL, Keast DR, Rains TM, Park KM, Rubin MR. Vitamin d intake and estado are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U.S. Adults: national health and nutrition examination surveys 2003–2006. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012;10:363–72.

Malluche HH, Goldstein DA, Massry SG. Osteomalacia and hyperparathyroid bone disease in patients with nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 1979; 63(3):494-500.

Man PW, Lin W, van der Meer IM, Heijboer AC, Wolterbeek R, Numans ME, et al. Vitamin D status in the Chinese population in the Netherlands: The DRAGON study. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015; 9. pii: S0960-0760 (15) 30151-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.12.004.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redán J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2013; 31(10): 1925-38.

Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis.* 2011; 57(2): 331-41.

Marcén R, Ponte B, Rodriguez-Mendiola N, Fernández-Rodríguez A, Galeano C, Villafruela JJ, et al. Vitamin D deficiency in kidney transplant recipients: risk factors and effects of vitamin D3 supplements. *Transplant Proc.* 2009; 41 (6): 2388-90.

Marcén R, Jimenez S, Fernández-Rodríguez A, Galeano C, Villafruela JJ, Gomis A, et al. Are low levels of 25-hydroxyvitamin D a risk factor for cardiovascular diseases or malignancies in renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27 Suppl 4: 47-52.

Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs* 2009; 69: 2227–43.

Martini LA, Verly E, Marchioni DML, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D estado adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey- São Paulo. *Nutrition.* 2013; 29(6): 845–50.

Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167(11): 1159–65.

Mathews DR, Hosker JP, Treacher DF, Turner RC. Homeostais model assessment insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.

McGregor R, Li G, Penny H, Lombardi G, Afzal B, Goldsmith DJ. Vitamin D in Renal Transplantation—From Biological Mechanisms to Clinical Benefits. *Am J Transplant.* 2014; 14: 1259–70.

- McQuarrie EP, Traynor JP, Taylor AH, Freel EM, Fox JG, Jardine AG, et al. Association between urinary sodium, creatinine, albumin, and long-term survival in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2014; 64: 111–7.
- Mehrotra R, Kermah D and Budoff M. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1144-51.
- Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, et al. Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. *Kidney Int*. 2009; 76(9): 977-83.
- 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(12): 2631-9.
- Michaelsson K, Baron JA, Snellman G, Gedeberg R, Byberg L, Sundström J, et al. Plasma vitamin D and mortality in older men: a community-based prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(4): 841-8.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009; 20(11): 1807-20.
- Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(9): 1005–15.
- Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, Martin DR, Liapis H, Akizawa T, et al: Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 1796–1806.
- Mohamad MI, El-Sherbeny EE, Bekhet MM. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Nutr*. 2015; 35(5): 399-404.
- Molina P, Górriz JL, Molina MD, Peris A, Beltrán S, Kanter S, et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014; 29(1): 97-109.
- Morisset AS, Tardio V, Weisnagel J, Lemieux S, Bergeron J, Gagnon C. Associations Between Serum 25-Hydroxyvitamin D, Insulin Sensitivity, Insulin Secretion, and  $\beta$ -Cell Function According to Glucose Tolerance Status. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015; 13 (5): 208-13.
- Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(14): 1113-32.
- Mozaffari-Khosravi H, Loloie S, Mirjalili MR, Barzegar K. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Blood Press Monit*. 2015; 20(2): 83-91.

Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 109275. 27. doi: 10.1155/2015/109275. Epub 2015 Apr 27.

Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012; 380:2197–223.

National Clinical Guideline Centre (UK). Obesity: Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Children, Young People and Adults: Partial Update of CG43. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Nov. (NICE Clinical Guidelines, No.189). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK264165>. Acessado em: 4/8/16.

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42: S1–S201.

Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant.* 2015; 5(4): 183-95.

Neto AA, Souza AD, Lottenberg AMP, Faludi APCA, Loures-Vale AA, Carvalho AC. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol.* 2007; iologia- 88, Sup I:1-18.

Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al (2012). European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology. Disponível em: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf). Acessado em: 06/10/15.

NKF K/DOQI- National Kidney Foundation/KDOQI clinical practice guidelines. Guideline 7 in bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42 (4 suppl 3): S1-S201.

Obi Y, Hamano T, Ichimaru N, Tomida K, Matsui I, Fujii N, et al. Vitamin D Deficiency Predicts Decline in Kidney Allograft Function: A Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(2): 527–35.

Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Van Schoor NM, Boeke AJ, Nanayakkara P, Meijnen R, et al. Effect of moderate-dose vitamin D supplementation on insulin sensitivity in vitaminD-deficient non-Western immigrants in the Netherlands: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100(1): 152-60.

O'Seaghdha CM, Hwang SJ, Holden R, Booth SL, Fox CS. Phylloquinone and vitamin D status: associations with incident chronic kidney disease in the Framingham Offspring cohort. *Am J Nephrol.* 2012; 36 (1): 68-77.

Palmer SC, Strippoli GFM. Does vitamin D treatment improve outcomes in CKD? *Nat. Rev. Nephrol.* 2013; 9: 638–40.

Park J, Ryu SY, Han MA, Choi SW. The Association of vitamin D with estimated glomerular filtration rate and albuminuria: 5th Korean national health and nutritional examination survey 2011-2012. *J Ren Nutr*. 2016; 5. pii: S1051-2276 (16) 30059-0.

Pascual J, Alonso A, Burgos D, Cruzado JM, Serón D. Chronic renal dysfunction in kidney transplant recipients Consensus Document. *Nefrologia*. 2012; 32(Suppl.2): 1-28.

Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, Walrant-Debray O, Garabedian M, Martin P, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest*. 2005; 115(1): 177-86.

Patel NM, Gutierrez OM, Andress DL, Coyne DW, Levin A, Wolf M. VitaminD deficiency and anemia in early chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2010; 77: 715-20.

Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56 (7): 2143-9.

Penny H, Frame S, Dickinson F, Garrett G, Young AR, Sarkany R, et al. Determinants of vitamin D status in long-term renal transplant patients. *Clin Transplant*. 2012; 26(6): 617-23.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33(13): 1635-701.

Perlstein TS, Pande R, Berliner N, Vanasse GJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood*. 2011;117: 2800-6.

Peters BS, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg M, Martini LA. The influence of breakfast and dairy products on dietary calcium and vitamin D intake in postpubertal adolescents and young adults. *J Hum Nutr Diet*. 2012; 25(1): 69-74.

Peters BS; dos Santos LC; Fisberg M; Wood RJ; Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab*.2009; 54(1): 15-21.

Pilz S, Gaksch M, O'Hartaigh B, Tomaschitz A, März W. The role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease: where do we stand in 2013? *Arch Toxicol*. 2013; 87(12): 2083-103.

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(3): 374-82.

Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR: Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009; 6: 621-30.

Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Gröbler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015; 65(6): 1195-201.



- Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75(5): 575-84.
- Pitocco D, Crino A, Di Stasio E, Manfrini S, Guglielmi C, Spera S, et al The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset Type 1 diabetes (IMDIAB XI). *Diabet Med*. 2006; 23(8):920–3.
- Ponticelli C, Cucchiari D, Graziani G. Hypertension in kidney transplant recipients. *Transplant International*. 2011; 24: 523–33.
- Ponticelli C, Sala G. Vitamin D: a new player in kidney transplantation? *Expert Rev Clin Immunol*. 2014; 10(10):1375-83.
- Ponticelli C; Graziani G. Proteinuria after kidney transplantation. *Transplant International*. 2012; 25: 909–17.
- Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2016; 10 (2): 105-12.
- Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, et al. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of general hospital in Southern Brazil. *J Endocrinol Investigation*. 2008; 31(11): 991-5.
- Querales MI, Cruces ME, Rojas S, Sánchez L. Association between vitamin D deficiency and metabolic syndrome. *Rev Med Chil*. 2010; 138(10): 1312-8.
- Querfeld U, Hoffmann MM, Klaus G, Eifinger F, Ackerschott M, Michalk D, Kern PA. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. *J Am Soc Nephrol*. 1999; 10: 2158–64.
- Querings K, Girndt M, Geisel J, Georg T, Tilgen W, Reichrath J. 25- hydroxyvitamin D deficiency in renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 526-9.
- Rabenberg M, Scheidt-Nave C, Busch MA, Rieckmann N, Hintzpeter B, Mensink GB. Vitamin D status among adults in Germany--results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *BMC Public Health*. 2015; 11;15: 641. doi: 10.1186/s12889-015-2016-7.
- Ramnemark A, Norberg M, Pettersson-Kymmer U, Eliasson M. Adequate vitamin D levels in a Swedish population living above latitude 63 °N: The 2009 Northern Sweden MONICA study. *Int J Circumpolar Health*. 2015; 13;74:27963. doi: 10.3402/ijch.v74.27963. eCollection 2015.
- Ravani P, Malberti F, Tripepi G, Pecchini P, Cutrupi S, Pizzini P, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;75 (1): 88–95.
- Remuzzi G, Cattaneo D, Perico N. The aggravating mechanisms of aldosterone on kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19: 1459–62,
- Rigatto C, Parfrey P, Foley R, Negrijn C, Tribula C, Jeffery J. Congestive heart failure in renal transplant recipients: risk factors, outcomes, and relationship with ischemic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1084–90.

Rigatto C. Clinical epidemiology of cardiac disease in renal transplant recipients. *Semin Dial.* 2003; 16(2): 106–10.

Rock CL, Emond JA, Flatt SW, Heath DD, Karanja N, Pakiz B, et al. Weight loss is associated with increased serum 25-hydroxyvitamin D in overweight or obese women. *Obesity.* 2012; 20: 2296–301.

Roodnat JJ, Mulder PG, Zietse R, Rischen-Vos J, van Riemsdijk IC, IJzermans JN, et al. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation.* 2000; 69: 1704–10.

Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2012; 33(3): 456–92.

Rucker D, Tonelli M, Coles MG, Yoo S, Young K, McMahon AW. Vitamin D insufficiency and treatment with oral Vitamin D3 in northern-dwelling patients with chronic disease. *J Nephrol.* 2009; 22: 75–82.

Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G, GISEN Group Investigators. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int.* 2003; 63: 2254–61.

Ruggenti P, Schieppati A, Remuzzi G. Progression, remission, regression of chronic renal diseases. *Lancet.* 2001; 357: 1601–8.

Ruggenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int.* 1998; 53(5): 1209–16.

Saab G, Young DO, Gincherman Y, Giles K, Norwood K, Coyne DW. Prevalence of vitamin D deficiency and the safety and effectiveness of monthly ergocalciferol in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2007; 105c: 132–8.

Sadiya A, Ahmed SM, Skaria S, Abusnana S. Vitamin D status and its relationship with metabolic markers in persons with obesity and type 2 diabetes in the UAE: a cross-sectional study. *J Diabetes Res.* 2014; 2014:869307. doi: 10.1155/2014/869307.

Sadler DM, Magee CC. Prevalence of 25(OH) vitamin D (calcidiol) deficiency at time of renal transplantation: A prospective study. *Clin. Transplant.* 2007; 21: 683–8.

Sakamoto R, Jaceldo-Siegl K, Haddad E, Oda K, Fraser GE, Tonstad S. Relationship of vitamin D levels to blood pressure in a biethnic population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013; 23(8):776–84.

Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J.* 2003; 24(22): 2054–60.

Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpanah F, Vafa M, Razaghi M, Hoshiarrad A, et al. Vitamin D3 and the risk of CVD in overweight and obese women: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2012; 108(10): 1866–73.

Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev*. 2008; 66 (10 Suppl 2): S116-24.

Sánchez-Hernández RM, García-Cantón C, Lorenzo DL, Quevedo V, Bosch E, López-Ríos L, et al. The specific relationship between Vitamin D deficiency and diabetic nephropathy among patients with advanced chronic kidney disease: a cross-sectional study in Gran Canaria, Spain. *ClinNephrol*. 2015;83 (4): 218-24.

Santos BR; Mascarenhas LP; Satler F; Boguszewski MC; Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr*. 2012; 12: 62. doi: 10.1186/1471-2431-12-62.

Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007; 51(3): 437-42.

Sarnak MJ, Astor BC. Implications of proteinuria: CKD progression and cardiovascular outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011; 18 (4): 258-66.

Satirapoj B, Limwannata P, Chaiprasert A, Supasyndh O, Choovichian P. Vitamin D insufficiency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population. *BMC Nephrol*. 2013; 2; 14:206. doi: 10.1186/1471-2369-14-206.

Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Vitamin D deficiency in postmenopausal, healthy women predicts increased cardiovascular events: a 16-year follow-up study. *Eur J Endocrinol*. 2012; 167(4): 553-60.

Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 754 –9.

Schnatz PF, Manson JE. Vitamin D and cardiovascular disease: an appraisal of the evidence. *Clin Chem*. 2014; 60(4): 600-9.

Schommer VA, Vogel P, Marcadenti A. Antropometria, composição corporal e prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio Grande do Sul*. 2015; 28: 1-7.

Schöttker B, Jorde R, Peasey A, Thorand B, Jansen EH, Groot LD, et al. Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States. *BMJ*. 2014; 348:g3656: 1-15.

Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamin D and endocrine diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009; 53(5): 625-33.

Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*. 2007; 20(7): 713–9.

- Seibert E, Lehmann U, Riedel A, Ulrich C, Hirche F, Brandsch C, et al. Vitamin D3 supplementation does not modify cardiovascular risk profile of adults with inadequate vitamin D status. *Eur J Nutr*. 2015; 30. doi: 10.1007/s00394-015-1106-8.
- Sezer S, Yavuz D, Canoz MB, Ozdemir FN, Haberal M. Vitamin D status, bone mineral density, and inflammation in kidney transplantation patients. *Transplant Proc*. 2009; 41(7): 2823-5.
- Shafinaz IS, Moy FM. Vitamin D level and its association with adiposity among multi-ethnic adults in Kuala Lumpur, Malaysia: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2016; 7;16:232. doi: 10.1186/s12889-016-2924-1.
- Shankar A, Sabanayagam C, Kalidindi S. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and prediabetes among subjects free of diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34(5): 1114-9.
- 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.
- Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, Trivelli A, Litwin M, Picca S, et al. Normal 25-hydroxyvitamin D levels are associated with less proteinuria and attenuate renal failure progression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2016; 27 (1): 314-22.
- Sim JJ, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol*. 2010; 89: 447-52.
- Simão AF, Prêcoma DB, Andrade JP, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM, et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101 (6Supl.2): 1-63.
- Skaaby T, Husemoen LL, Pisinger C, Jørgensen T, Thuesen BH, Rasmussen K, et al. Vitamin D status and 5-year changes in urine albumin creatinine ratio and parathyroid hormone in a general population. *Endocrine*. 2013; 44 (2): 473-80.
- Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol*. 2008; 159(6): 675-84.
- Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(7): 4119-23.
- Soler MJ, Riera M, Gutierrez A, Pascual J. New options and perspectives for proteinuria management after kidney transplantation. *Transplant*. 2012; 26: 44-52.
- Sonneveld R, Ferre S, Hoenderop JG, Dijkman HB, Berden JH, Bindels RJ, et al. Vitamin D down-regulates TRPC6 expression in podocyte injury and proteinuric glomerular disease. *Am J Pathol*. 2013; 182: 1196-204.
- Sorkin JD, Vasaitis TS, Streeten E, Ryan AS, Goldberg AP. Evidence for threshold effects of 25-hydroxyvitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in black and white obese postmenopausal women. *J. Nutr*. 2014; 144: 734-42.

- Souberbielle JC, Massart C, Brailly-Tabard S, Cavalier E, Chanson P. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in healthy French adults: the VARIETE study. *Endocrine*. 2016; 53(2): 543-50.
- Souza FCM, Silva MIB, Motta EM, Guimarães SSMS, Souza E, Torres MRSG. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in Brazilian renal transplant recipients. *Transplantation Proc*. 2007; 39(2): 446–8.
- Stavroulopoulos A, Cassidy MJD, Porter CJ, Hosking DJ, Roe SD. Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007; 7(11): 2546-52.
- Stein EM; Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos Int*. 2011; 22(7): 2107–18.
- Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39(2): 419-46.
- Tamez H, Thadhani RI. Vitamin D and hypertension: an update and review. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012; 21: 492-9.
- Tarcin O, Yavuz DG, Ozben B, Telli A, Ogunc AV, Yuksel M, et al. Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(10): 4023-30.
- Taylor J. Cardiology in Brazil: a country in development. *Eur Heart J*. 2010; 31(13): 1541-2.
- Taziki O, Espahbodi F, Alizadeh FM, Kashi Z. 25-hydroxyvitamin D deficiency in kidney transplant recipients. *Iran J Kidney Dis*. 2011; 5(1):57-62.
- 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.
- Teplan V, Valkovsky I, Teplan VJ, Stolova M, Vyhnánek F, Anđel M. Nutritional consequences of renal transplantation. *J Ren Nutr*. 2009; 19(1): 95-100.
- Thacher TD, Clarke BL: Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011; 86: 50–60.
- Theuri G, Kiplamai F. Association between vitamin D levels and central adiposity in an eastern Africa outpatient clinical population. *Dermato Endocrinol*. 2013; 5(1): 218-21.
- Tosunbayraktar G, Bas M, Kut A, Buyukkarago AB. Low serum 25(OH)D levels are associated to higher BMI and metabolic syndrome parameters in adult subjects in Turkey. *African Health Sciences*. 2015; 15 (4): 1161- 69.
- Toyama T, Furuichi K, Ninomiya T, Shimizu M, Hara A, Iwata Y, Kaneko S, et al. The impacts of albuminuria and low eGFR on the risk of cardiovascular death, all-cause mortality, and renal events in diabetic patients: meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 30;8(8):e71810. doi: 10.1371/journal.pone.0071810. eCollection 2013.
- Tsampalieros A, Knoll GA. Evaluation and management of proteinuria after kidney transplantation. *Transplantation*. 2015; 99: 2049–60.

Tuffaha M, El Bcheraoui C, Daoud F, Al Hussaini HA, Alamri F, Al Saeedi M, et al. Deficiencies under plenty of sun: vitamin D status among adults in the kingdom of Saudi Arabia, 2013. *N Am J Med Sci.* 2015; 7 (10): 467-75.

Turin TC, James M, Ravani P, Tonelli M, Manns BJ, Quinn R, et al. Proteinuria and rate of change in kidney function in a community-based population. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24: 1661-7.

Ullah MI, Uwaifo GI, Nicholas WC, Koch CA. Does vitamin d deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms. *Int J Endocrinol.* 2010; 2010: 579640: 1-11.

Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MCT, Sasaki AL, Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: Where has the sun gone? *Clinical Nutrition.* 2010; 29: 784-8.

Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism.* 2012; 61(4): 450-8.

Van Ballegooijen AJ, Gansevoort RT, Lambers-Heerspink HJ, de Zeeuw D, Visser M, Brouwer IA, et al. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D and the risk of developing hypertension: The Prevention of Renal and Vascular End-Stage Disease Study. *Hypertension.* 2015; 66(3): 563-70.

van den Hoven MJ, Rops AL, Bakker MA, Aten J, Rutjes N, Roestenberg P, et al. Increased expression of heparanase in overt diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2006; 70: 2100-08.

van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D estado. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(4): 671-80.

Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients.* 2013; 5: 949-56.

Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Di Giovine G, Marino P, Suryapranata H, et al. On behalf of the Novara Atherosclerosis Study Group (NAS). Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease. *Nutrition Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2015; 25: 464-70.

Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient -a randomised, placebo- controlled trial. *Br J Nutr.* 2010; 103(4): 549-55.

Wadei HM, Textor SC. Hypertension in the kidney transplant recipient. *Transplantation Reviews.* 2010; 24: 105-20.

Wang AY, Lam CW, Sanderson JE, Wang M, Chan IH, Lui SF, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D estado and cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients: a 3-y prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2008b; 87(6): 1631-8.

Wang C. Role of Vitamin D in cardiometabolic diseases. *J Diabetes Res.* 2013; doi: 10.1155/2013/243934.

- Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2012b;11:42. doi: 10.1186/1476-511X-11-42.
- Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, Marz W, Michaelsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012a; 5: 819-29.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008a; 117(4): 503–11.
- WHO - World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series (894). Geneva, 2000. Disponível em: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/). Acessado em: 06 de abril de 2016.
- WHO – World Health Organization. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Mendis S, Puska P, Norrving B editors. Geneva 2011.
- WHO - World Health Organization. Population-based prevention strategies for childhood obesity: report of a WHO Forum and Technical Meeting. Geneva: Press; 2009.
- WHO STEP wise approach to surveillance (STEPS). Geneva, World Health Organization (WHO), 2008. Disponível em: <http://www.who.int/chp/steps/manual/en/index>. Acessado em: 02 de março de 2016.
- Witham MD, Ireland S, Houston JG, Gandy SJ, Waugh S, Macdonald TM, et al. Vitamin D therapy to reduce blood pressure and left ventricular hypertrophy in resistant hypertension: randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2014; 63(4): 706-12.
- Witham MD, Price RJ, Struthers AD, Donnan PT, Messow CM, Ford I, et al. Cholecalciferol treatment to reduce blood pressure in older patients with isolated systolic hypertension: the VitDISH randomized controlled trial. *JAMA Intern Med.* 2013; 173(18): 1672-9.
- Wolf M, Shah A, Gutierrez O, Ankers E, Monroy M, Tamez H, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007; 72(8): 1004-13.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72: 690-3.
- Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, Assad MH, Rocha VZ, Sposito AC, et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013; 101(4supl.1): 1-22.
- Yanoff L B, Parikh SJ, Spitalnik A, Denkinger B, Sebring NG, Slaughter P, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans; National Institutes of Health. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 64(5): 523-9.
- Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 15; 8 (9): 14977-84.

Yiu YF, Chan YH, Yiu KH, Siu CW, Li SW, Wong LY, et al. Vitamin D deficiency is associated with depletion of circulating endothelial progenitor cells and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(5): 830-5.

Young KA, Engelman CD, Langefeld CD, Hairston KG, Haffner SM, Bryer-Ash M, et al. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94 (9): 3306-13.

Zhao G, Ford ES, Li C, Kris-Etherton PM, Etherton TD, Balluz LS. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J. Hypertens.* 2010; 28, 1821–8.

Zhou J, Ge H, Zhu MF, Wang LJ, Chen L, Tan YZ, et al. Neck circumference as an independent predictive contributor to cardio-metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12(76): 1-7.

Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008; 74(2): 170-9.

Zittermann A, Gummert JF, Börrgermann J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des.* 2011a; 17: 933–42.

Zittermann A, Pilz S, Börrgermann J, Gummert JF. Calcium supplementation and vitamin D: a trigger for adverse cardiovascular events? *Future Cardiol.* 2011b; 7: 725–7.

Zou MS, Yu J, Nie GM, He WS, Luo LM, Xu HT. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> decreases adriamycin-induced podocyte apoptosis and loss. *Int J Med Sci.* 2010; 7: 290–99.





## APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

**Título do Estudo:** Avaliação da concentração sérica da vitamina D e sua associação com adiposidade corporal e fatores de risco para doença cardiovascular em receptores de transplante renal

**Instituição:** Universidade do Estado do Rio de Janeiro

**Local:** Ambulatório de Transplante Renal do Hospital Universitário Pedro Ernesto

**Endereço:** Av. 28 de Setembro, 87. Vila Isabel. CEP 20.551-030

**Tel Divisão de Nutrição:** (21) 2868-8392

**Pesquisadores:** Kelli Trindade de Carvalho Rosina, Marcia Regina Simas Torres Klein e Maria Inês Barreto Silva.

**Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE:** (21) 2868-8253

Estou ciente e autorizo minha participação na pesquisa que tem como objetivo avaliar a concentração sérica da vitamina D e sua associação com gordura corporal, fatores de risco para doença cardiovascular, funcionamento renal e perda de proteína na urina em transplantados renais. O presente estudo será realizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Fui orientado(a) que receberei todas as informações necessárias para a realização de todos os exames. Declaro também ter entendido que serei submetido(a) à avaliação do estado nutricional, da ingestão alimentar, da pressão arterial e coleta de sangue. Fui informado(a) também, e estou ciente, que não precisarei ficar internado(a) para realização desses procedimentos. Os exames que serão realizados não apresentam risco, sendo que a coleta do sangue será realizada com material descartável e acompanhada pelo pesquisador responsável. Eu entendi que minha participação é voluntária, sendo livre para interrompê-la a qualquer momento, sem que isso afete meu tratamento. Receberei todos os esclarecimentos necessários sobre este estudo antes e durante a pesquisa. Minhas visitas ao Hospital não ocorrerão com frequência maior do que minhas consultas habituais e realização de exames laboratoriais. O benefício do estudo será identificar a presença de hipovitaminose D e os fatores associados em transplantados renais.

O sigilo e a confidencialidade das informações coletadas serão preservados, assim como minha identidade não será revelada. Cada amostra de material biológico fará parte de um banco de dados identificados por códigos específicos. Receberei informações sobre os resultados de todos os exames realizados e os mesmos serão utilizados com fins científicos, podendo ser publicados em revistas científicas, estando os registros disponíveis para uso da pesquisa.

Declaro que li e entendi o que me foi explicado.

_____	_____	____/____/____
Nome do paciente	Assinatura	Data
_____	_____	____/____/____
Nome do pesquisador	Assinatura/identidade	Data



## APÊNDICE B - Ficha de seleção dos pacientes

**Projeto:** Avaliação da concentração sérica da vitamina D e sua associação com adiposidade corporal e fatores de risco para doença cardiovascular em receptores de transplante renal

Nome: \_\_\_\_\_ Reg: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_(18– 65)

Endereço: \_\_\_\_\_ Telefones: \_\_\_\_\_

Altura (m): \_\_\_\_\_ Peso (Kg): \_\_\_\_\_ IMC (Kg/m<sup>2</sup>): \_\_\_\_\_ (≥18,5 Kg/ m<sup>2</sup>)

Responder SIM a qualquer pergunta abaixo = exclusão

	SIM	NÃO	Desconhece
Idade <18 anos ou > 65 anos			
IMC < 18,5 kg/m <sup>2</sup>			
Tempo de Tx Renal < 3 meses			
Utiliza algum suplemento de vitamina D			
Uso de polivitamínico contendo vitamina D			
Gestante ou lactante			
Terapia dialítica			
Diagnóstico de HIV+, doenças auto-imunes e câncer			

Responder NÃO a pergunta abaixo = exclusão

	Sim	Não
Tem interesse em participar do estudo e seguir as orientações fornecidas		

Inclui no estudo: SIM ( ) NÃO ( )

Data da coleta de sangue e avaliação nutricional: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Orientar para retornar em jejum de 12h e dar orientações para a realização do exame de sangue e da bioimpedância.



## APÊNDICE C - Avaliação das características demográfica, clínicas e do estilo de vida

**Projeto:** Avaliação da concentração sérica da vitamina D e sua associação com adiposidade corporal e fatores de risco para doença cardiovascular em receptores de transplante renal

### Dados Pessoais

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
 Prontuário \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_ Raça: \_\_\_\_\_  
 Data Tx: \_\_\_\_\_ Doador: Vivo relacionado ( ) Vivo não relacionado ( ) Falecido ( )  
 Doença de base: \_\_\_\_\_ Tempo de Tx: \_\_\_\_\_  
 Comorbidades presente: HAS ( ) DM1 ( ) DM2 ( ) Dislipidemia ( ) Síndrome Metabólica ( )  
 Outras: \_\_\_\_\_  
 Peso pré Tx: \_\_\_\_\_ Kg Ganho de peso no 1º ano pós Tx: \_\_\_\_\_ Kg

### Comorbidades ateriores ao transplante:

( ) HAS ( ) DM1 ( ) DM2 ( ) dislipidemia

### Medicação:

Imunossupressores:

( ) Prednisona: \_\_\_\_\_ mg/dia ( ) Azatioprina: \_\_\_\_\_ mg/dia  
 ( ) Micofenolato: \_\_\_\_\_ mg/dia ( ) Ciclosporina: \_\_\_\_\_ mg/dia  
 ( ) Tacrolimus/FK: \_\_\_\_\_ mg/dia ( ) Rapamicina/Sirolimus: \_\_\_\_\_ mg/dia  
 ( ) Everolimo: \_\_\_\_\_ mg/dia

Anti-hipertensivos: \_\_\_\_\_

Hipolipemiantes: \_\_\_\_\_ Hipoglicemiantes: \_\_\_\_\_

Antiinflamatórios: \_\_\_\_\_ Insulina: \_\_\_\_\_

Diuréticos: \_\_\_\_\_ Anticonvulsivantes: \_\_\_\_\_

Antifúngicos: \_\_\_\_\_ Outros: \_\_\_\_\_

Suplementação vitamínica: SIM ( ) QUAL: \_\_\_\_\_ NÃO ( )

### Avaliação da Pressão Arterial:

Pressão arterial 1(mmHg) -	Frequência cardíaca 1 (bpm) -
Pressão arterial 2(mmHg) -	Frequência cardíaca 2 (bpm) -
Pressão arterial 3(mmHg) -	Frequência cardíaca 3 (bpm) -
Pressão arterial média(mmHg) -	Frequência cardíaca média (bpm) -

### Avaliação do estilo de vida:

Etilismo: ( ) SIM (≥ uma vez por semana) NÃO ( )

Tabagismo: ( ) SIM (diariamente ou socialmente) NÃO ( )

Atividade física: ( ) SIM (>3x/sem por 40min, incluindo atividades leves) NÃO ( )

### **-hábitos de exposição ao sol**

Atividade Profissional: \_\_\_\_\_ Local: ( ) exposto ao sol ( ) Não exposto ao sol

Local onde vive: ( ) meio urbano ( ) meio rural

Uso do protetor solar: SIM ( ) NÃO ( ) Fator: \_\_\_\_\_ Frequência: \_\_\_\_\_ Horário: \_\_\_\_\_

Média de tempo: > 15 min/dia ( ) ou < 15 min/dia ( ) Partes do corpo exposta \_\_\_\_\_



## APÊNDICE D - Orientações para exames de sangue e avaliação corporal

**Realização dos exames:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ - feira. Horário: \_\_\_\_ h.

**Local:** Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE).

Nos **2 dias anteriores ao exame** (desde \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ - feira):

- NÃO consumir CAFÉ, MATE ou REFRIGERANTES À BASE DE COLA;
- NÃO realizar exercícios físicos diferentes da sua rotina atual;
- NÃO consumir BEBIDA ALCOÓLICA.

Guardar **12 h de jejum**, ou seja, não comer ou beber líquidos diferentes de água desde as \_\_\_\_ h do dia \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ - feira).

Não ingerir nem água a partir das \_\_\_\_ h.



## APÊNDICE E – Avaliação nutricional e laboratorial

**Projeto:** Avaliação da concentração sérica da vitamina D e sua associação com adiposidade corporal e fatores de risco para doença cardiovascular em receptores de transplante renal.

Nome: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_

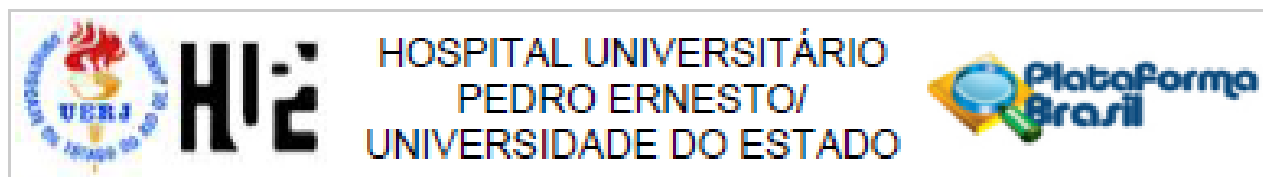
### 1 - Avaliação Nutricional:

<b>Data</b>	
Peso corporal (kg)	
Estatura (m)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
Circunferência cintura (cm)	
Circunferência quadril (cm)	
Relação Cintura Quadril (RCQ)	
Relação Cintura Estatura (RCE)	
Circunferência pescoço (cm)	
Gordura corporal (kg) (BIA)	
Gordura corporal (%) (BIA)	
Massa livre de gordura (kg) (BIA)	
Massa livre de gordura (%) (BIA)	
Gordura corporal total (%) (DXA)	
Gordura corporal tronco (%) (DXA)	

### 2- Avaliação Laboratorial:

<b>Data</b>		Ácido úrico (mg/dL)	
Hemoglobina (mg/dL)		25 (OH) D (ng/dL)	
Hematócrito (%)		PTH	
Glicose (mg/dL)		Na+(mg/dL)	
Insulina (μU/ml)		K+ (mg/dL)	
HOMA-IR		Proteínas totais (g/dL)	
Colesterol total (mg/dL)		Albumina (g/dL)	
HDL-colesterol (mg/dL)		Cálcio total (mg/dL)	
LDL-colesterol (mg/dL)		Cálcio ionizado (mg/dL)	
Triglicerídeos (mg/dL)		Fósforo (mg/dL)	
Ureia (mg/dL)		Proteína urinária (mg/dL)	
Creatinina (mg/dL)		Creatinina urinária (mg/dL)	

## ANEXO – Comitê de ética em pesquisa



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO SÉRICA DA VITAMINA D E SUA ASSOCIAÇÃO COM ADIPOSIDADE CORPORAL E FATORES DE RISCO PARA DOENÇA CARDIOVASCULAR, TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ESTIMADA E PROTEINÚRIA EM TRANSPLANTADOS RENAIIS.

**Pesquisador:** Kelli Trindade de Carvalho Rosina

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 41895015.0.0000.5259

**Instituição Proponente:** Hospital Universitário Pedro Ernesto

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 965.175

**Data da Relatoria:** 25/02/2015

#### Apresentação do Projeto:

Estudo observacional transversal com 200 pacientes transplantados renais, adultos de ambos os sexos, acompanhados regularmente no ambulatório de TxR do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE)/Universidade Estadual do Rio de Janeiro (UERJ). Os critérios de inclusão serão: idade entre 18 a 60 anos, ter sido submetido ao transplante renal há pelo menos 3 meses e assinar o termo de consentimento livre e

esclarecido (TCLE). Os critérios de exclusão incluirão: diagnóstico de síndrome da imunodeficiência adquirida, câncer, doenças auto-imunes, terapia

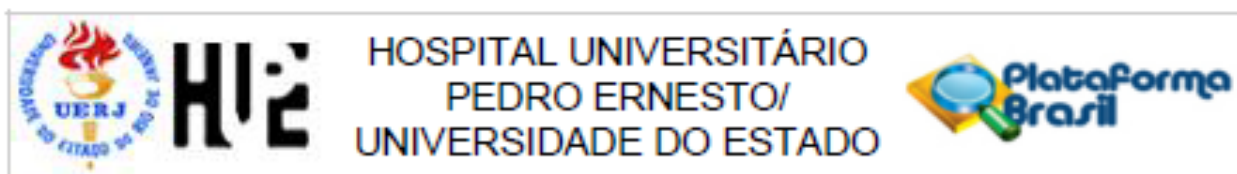
dialítica, transplante duplo, uso de suplementos de vitamina D, uso de polivitamínico contendo vitamina D, gestação, lactação e índice de massa corporal (IMC) < 18,5 kg/m<sup>2</sup>.

Os pacientes serão convidados para participar do estudo, no período de janeiro de 2015 a julho de 2016, durante consulta de rotina no ambulatório,

com esclarecimento das principais características do mesmo. Aqueles que concordarem em participar serão submetidos à entrevista abordando os

critérios de inclusão e exclusão. Os pacientes elegíveis assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) e em seguida serão

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
**Bairro:** Vila Isabel **CEP:** 20.561-030  
**UF:** RJ **Município:** RIO DE JANEIRO  
**Telefone:** (21)2968-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 985.175

avaliados quanto às características: demográficas, clínicas e de estilo de vida.

Todos os participantes do estudo serão novamente avaliados no dia em que retornarem ao HUPE para realizar os exames laboratoriais de rotina do

ambulatório de TxR após 12h de jejum e após preparo para realização de bioimpedância e absorciometria radiológica de dupla energia (DXA).

Além dos exames laboratoriais de rotina será realizado armazenamento de alíquotas de soro a -80°C. Nesta data os pacientes serão submetidos

também a avaliação nutricional. As informações obtidas neste dia serão registradas em protocolos específicos.

#### **Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:** Avaliar as concentrações séricas da 25 hidroxivitamina D em pacientes transplantados renais.

**Objetivo Secundário:** Avaliar em transplantados renais a associação das concentrações séricas da 25 hidroxivitamina D com: - Adiposidade corporal total e central

Presença de fatores de risco para doença cardiovascular (hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia e síndrome metabólica)- Taxa de filtração glomerular estimada e proteinúria - Tempo de transplante renal

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Não há riscos aos sujeitos de pesquisa

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Pesquisa exploratória da associação entre deficit de vitamina D e risco cardiovascular.

Por tratar-se de estudo transversal, os autores não poderão inferir causalidade, mas apenas descrever possíveis associações para geração de hipóteses a serem testadas em outros delineamentos de pesquisa

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os documentos necessários para o desenvolvimento da pesquisa foram apresentados e estão de acordo com a Resolução vigente.

#### **Recomendações:**

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº468/2012, o projeto pode ser enquadrado na

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo  
 Bairro: Vila Isabel CEP: 20.551-030  
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO  
 Telefone: (21)2868-8253 Fax: (21)2264-0853 E-mail: cep-hupe@uerj.br


**HUPE**
**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
PEDRO ERNESTO/  
UNIVERSIDADE DO ESTADO**


Continuação do Parecer: 005.175

categoria – APROVADO

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: 1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. S<sup>a</sup>., que encaminhe relatórios parciais e anuais referentes ao andamento da pesquisa ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.

RIO DE JANEIRO, 28 de Fevereiro de 2015

---

**Assinado por:**  
**MICHELLE QUARTI MACHADO DA ROSA**  
(Coordenador)

**Endereço:** Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

**Bairro:** Vila Isabel

**CEP:** 20.551-030

**UF:** RJ

**Município:** RIO DE JANEIRO

**Telefone:** (21)2968-8253

**Fax:** (21)2264-0853

**E-mail:** cep-hupe@uerj.br