

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**Associação entre Níveis Reduzidos de 25-hidroxivitamina D e
Doença Renal do Diabetes**

Dissertação de Mestrado

Angélica Dall'Agnol

Porto Alegre, setembro de 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
ENDOCRINOLOGIA

**Associação entre Níveis Reduzidos de 25-hidroxivitamina D e
Doença Renal do Diabetes**

Dissertação de Mestrado

Angélica Dall’Agnol

Orientadora: Prof^a Dr^a Sandra Pinho Silveiro

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Endocrinologia.

Porto Alegre, setembro de 2017

CIP - Catalogação na Publicação

Dall'Agnol, Angélica

Associação entre Níveis Reduzidos de 25-hidroxivitamina D e Doença Renal do Diabetes / Angélica Dall'Agnol. -- 2017.
66 f.

Orientador: Sandra Pinho Silveiro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. Deficiência de 25-hidroxi vitamina D. 2. Doença Renal do Diabetes. 3. Vitamina D. 4. Diabetes Mellito. I. Pinho Silveiro, Sandra, orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e irmãos.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof^a Dr^a Sandra Pinho Silveiro, por seu apoio, amizade, compreensão e dedicação para realização da dissertação. Admirável profissional, com qualidades excepcionais, sempre alegre e com poder de acolher os que a cercam. Agradeço por todos os ensinamentos transmitidos durante esses mais de dois anos de convivência.

Aos meus pais Osmar Dall'Agnol e Theresinha Maria Guadagnin por todo carinho, apoio, dedicação, motivação e amor.

Ao meu irmão André Dall'Agnol pela generosidade e apoio, sem dúvida uma das pessoas mais importantes na realização dos meus objetivos.

À minha irmã Andréia Dall'Agnol, ao meu cunhado Mário Salva, á minha sobrinha Caroline Dall'Agnol Salva e ao meu sobrinho afilhado Augusto Dall'Agnol Salva pelo apoio e conselhos, sempre com muito amor me incentivando a continuar.

À Dr^a Ariana Aguiar Soares, pela ajuda fundamental no período inicial do mestrado, me direcionando e auxiliando nos trabalhos desenvolvidos. Sempre dedicada e disposta.

Ao Dr. Eduardo Camargo, pela dedicação e colaboração na síntese do banco de dados, fundamental para execução da dissertação.

À Prof^a Dr^a Joíza Lins Camargo, pelos conselhos e motivação na realização das atividades durante o mestrado. Profissional admirável.

À Prof^a Dr^a Leticia de Almeida Brondani, por toda dedicação e ajuda nas análises de dados, essencial para conclusão da dissertação.

Aos alunos de iniciação científica Sofia Michele Dick e Vítor da Agostim Cancelier, pela dedicação, responsabilidade e competência durante a coleta de dados.

O formato da dissertação segue o modelo recomendado pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, sendo apresentada na forma de um artigo de introdução sobre o tema, seguido de um artigo original contendo os resultados finais.

RESUMO GERAL

A doença renal do diabetes (DRD) é a principal causa de doença renal terminal e atualmente o tratamento disponível não é capaz de controlar de forma plena a evolução da doença. Novas alternativas terapêuticas vêm sendo buscadas e algumas evidências apontam a deficiência da vitamina D [25 (OH) D] como possível fator relacionado ao surgimento e/ou progressão da DRD, porém essa observação não é universal. Além disso, ensaios clínicos de reposição de vitamina D nos pacientes com DRD têm demonstrado resultados divergentes em relação a possíveis efeitos benéficos sobre a função renal. Nesse sentido, para analisar os estudos publicados que avaliaram a associação entre deficiência de vitamina D e o efeito da suplementação dessa vitamina sobre o curso evolutivo da DRD no diabetes melito (DM), revisamos a base de dados do PubMed com os seguintes termos Mesh: *diabetes kidney disease* OR *Diabetic Nephropathies* OR *diabetic nephropathy* AND *Vitamin D* OR *Ergocalciferols* OR *Vitamin D-Binding Protein* OR *Vitamin D Deficiency* OR *Cholecalciferol*. Foram identificados 595 artigos entre o período de janeiro 1980 a abril de 2017, sendo excluídos 572 artigos que avaliavam outros desfechos que não a DRD - na maioria desfechos ósseos. Dessa forma, 23 estudos atenderam os critérios de inclusão: dos estudos observacionais, 9 estudos eram transversais, sendo que 7 mostravam que quanto mais avançado o estágio da DRD, avaliado por meio da albuminúria, menores eram os níveis de 25 (OH) D. Os estudos longitudinais (N=5) de forma homogênea evidenciaram que níveis mais baixos de vitamina D seriam preditores de progressão da doença renal para fases mais avançadas. No entanto, nos ensaios clínicos de reposição de vitamina D (N=9), de forma divergente, 5 mostraram redução dos níveis de albuminúria após o uso, enquanto em 4 não foi comprovado efeito. Face à escassez de estudos avaliando a taxa de filtração glomerular (TFG), o objetivo desse estudo foi avaliar a relação entre níveis de 25 (OH) D e grau de dano renal em pacientes com DM tipo 2. Por meio de delineamento transversal, foram avaliados indivíduos ambulatoriais. A TFG foi estimada a partir da equação Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) e medida pela técnica do ⁵¹Cr-EDTA, categorizada como \geq ou $<$ do que 90 mL/min/1,73 m² (estágio 1 KDIGO). A excreção urinária de albumina (EUA) foi avaliada pelo método de imunoturbidimetria, sendo considerada elevada uma EUA >14 mg/L; a 25 (OH) vitamina D foi medida pela técnica de quimioluminescência. Curva ROC e regressão logística múltipla foram empregadas para avaliar as relações entre níveis de vitamina D e dano renal. Foram incluídos 87 indivíduos com DM tipo 2, com idade média de 61 \pm 10 anos, sendo que 46 eram do sexo feminino (53%) e 41 do sexo masculino (47%), com duração do DM de 12 \pm 6 anos, IMC de 30 \pm 4 kg/m² e etnia autodeclarada branca em 81%. Não foi evidenciada diferença nos níveis de 25 (OH) vitamina D entre os pacientes com EUA elevada em relação ao grupo sem albuminúria (18 \pm 9 vs. 18 \pm 8 ng/mL). Em relação

à TFG, os pacientes com TFG $^{51}_{Cr}$ <90 apresentaram valores de 25 (OH) vitamina D significativamente mais baixos (16 ± 8 vs. 20 ± 9 ng/mL. $P=0,030$), além de serem mais velhos (64 ± 10 vs. 58 ± 9 anos) e com pior HbA1c ($8,9\% \pm 1,7$ vs. $8,1\% \pm 1,5$). Por meio de curva ROC e teste de Youden, foi identificado o valor de 16,5 ng/mL de vitamina D como o ponto de equilíbrio para identificar a queda da TFG $^{51}_{Cr}$. Em conclusão, a revisão dos estudos disponíveis demonstra que níveis mais baixos de 25OH vitamina D parecem ser preditores de evolução desfavorável da doença renal, especificamente elevação da albuminúria, embora não se possa excluir a existência de fatores de confusão, como obesidade e descompensação da glicose e pressão arterial; não há unanimidade de benefício entre os ensaios clínicos de reposição da vitamina D. Em relação aos nossos resultados do estudo original, foi encontrada uma associação significativa entre níveis mais baixos de 25 (OH) D e redução leve da TFG em pacientes com DM tipo 2, sem ser evidenciada interação com a EUA.

Sumário

| | |
|-----------------------------------|----|
| LISTA DE TABELAS..... | 7 |
| LISTA DE FIGURAS..... | 10 |
| LISTA DE ABREVIATURAS | 11 |
| Capítulo 1 | 12 |
| RESUMO..... | 13 |
| INTRODUÇÃO..... | 13 |
| MÉTODOS | 24 |
| RESULTADOS | 25 |
| ESTUDOS TRANSVERSAIS..... | 26 |
| ESTUDOS LONGITUDINAIS..... | 28 |
| ENSAIOS CLÍNICOS..... | 30 |
| CONCLUSÃO..... | 32 |
| REFERÊNCIAS | 33 |
| Capítulo 2 | 42 |
| RESUMO..... | 43 |
| INTRODUÇÃO..... | 45 |
| PACIENTES E MÉTODOS | 46 |
| ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 47 |
| RESULTADOS | 47 |
| DISCUSSÃO | 56 |
| REFERÊNCIAS | 60 |
| Considerações Finais | 66 |

LISTA DE TABELAS

CAPITULO 1

| | | |
|------------------|---|----|
| Tabela 1. | Classificação da Doença Renal Crônica conforme a Taxa de Filtração Glomerular..... | 16 |
| Tabela 2. | Classificação da Doença Renal Crônica conforme a Excreção Urinária de Albumina..... | 17 |
| Tabela 3. | Estudos transversais que avaliaram os níveis de vitamina D e os estágios da doença renal do diabetes..... | 27 |
| Tabela 4. | Estudos longitudinais que avaliaram níveis de vitamina D e a progressão de doença renal do diabetes..... | 29 |
| Tabela 5. | Estudos de intervenção com administração da vitamina D e avaliação dos efeitos sobre a função renal..... | 31 |

CAPITULO 2

| | | |
|------------------|--|----|
| Tabela 1. | Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM tipo 2 de acordo com excreção urinária de albumina categorizada em ≤ 14 mg/L e >14 mg/L..... | 49 |
| Tabela 2. | Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM tipo 2 de acordo com a taxa de filtração glomerular categorizada em ≥ 90 ou de 60-90 mL/min/1,73 m ² | 51 |
| Tabela 3. | Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM tipo 2 de acordo com os valores de vitamina D..... | 55 |
| Tabela 4. | Regressão logística com a vitamina D categorizada como \geq ou $<$ 16,5 ng/mL como variável dependente ajustada para variáveis independentes..... | 56 |

LISTA DE FIGURAS

CAPITULO 1

- Figura 1.** Mecanismo de síntese da vitamina D..... 18
- Figura 2.** Fluxograma dos estudos avaliados..... 25

CAPITULO 2

- Figura 1.** Valores de vitamina D de acordo com a excreção urinária de albumina (EUA) em mg/L..... 49
- Figura 2.** Valores de vitamina D de acordo com a taxa de filtração glomerular categorizada como \leq ou $>$ 90 mL/min/1,73 m²..... 51
- Figura 3.** Valores de TFG ⁵¹Cr-EDTA de acordo com os tercis da vitamina D..... 51
- Figura 4.** Correlação da vitamina D com a TFG calculada pelo ⁵¹Cr-EDTA e pela equação CKD-EPI..... 52
- Figura 5.** Valor de vitamina D em ng/mL no ponto de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para identificar a presença de dano renal 53

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|------------------|--|
| DCCT | <i>Diabetes Control and Complications Trial</i> |
| DM | Diabetes Melito |
| DM tipo 1 | Diabetes Melito tipo 1 |
| DM tipo 2 | Diabetes Melito tipo 2 |
| DRC | Doença Renal Crônica |
| DRD | Doença Renal do Diabetes |
| EUA | Excreção Urinária de Albumina |
| FIELD | <i>Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes</i> |
| HbA1c | Hemoglobina Glicada |
| KDIGO | <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i> |
| MBL | <i>Monnose-Binding Lectin</i> |
| ND | Neuropatia Diabética |
| NKF | <i>National Kidney Foundation</i> |
| RAC | Razão albumina-creatinina |
| RVD | Receptores de Vitamina D |
| TH1 | <i>T helper 1</i> |
| TH2 | <i>T helper 2</i> |

Capítulo 1

Deficiência de 25-hidroxivitamina D e Doença Renal do Diabetes: Revisão de Estudos Observacionais e Ensaios Clínicos

Angélica Dall’Agnol

Vítor da Agostim Cancelier

Sofia Michelle Dick

Letícia de Almeida Brondani

Sandra Pinho Silveiro

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Endereço para correspondência:

Sandra Pinho Silveiro

Serviço de Endocrinologia, HCPA

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Prédio 12, 4º andar

Porto Alegre, RS

ssilveiro@hcpa.edu.br

RESUMO

INTRODUÇÃO: Níveis reduzidos de 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D] têm sido relacionados ao desenvolvimento e progressão da doença renal do diabetes (DRD), porém essa observação não é universal. Além disso, ensaios clínicos de reposição de vitamina D nos pacientes com DRD têm demonstrado resultados divergentes em relação a possíveis efeitos benéficos sobre a função renal.

OBJETIVO: O objetivo dessa revisão foi identificar e analisar os estudos publicados que avaliaram a associação entre deficiência de vitamina D e o surgimento e curso evolutivo da DRD e do efeito da suplementação dessa vitamina sobre parâmetros de função renal no diabetes melito (DM).

MÉTODOS: Foi revisada a base de dados do PubMed com os seguintes termos Mesh: *diabetes kidney disease* OR *Diabetic Nephropathies* OR *diabetic nephropathy* AND *Vitamin D* OR *Ergocalciferols* OR *Vitamin D-Binding Protein* OR *Vitamin D Deficiency* OR *Cholecalciferol*.

RESULTADOS: Foram identificados 595 artigos entre o período de janeiro 1980 a abril de 2017, sendo excluídos 572 artigos que avaliavam a relação da deficiência da 25 (OH) D com outros desfechos que não a DRD - na maioria desfechos ósseos. Dessa forma, 25 estudos atenderam os critérios de inclusão: dos estudos observacionais, 9 artigos apresentavam delineamento transversal e 5 tinham delineamento longitudinal, 9 eram ensaios clínicos. Dos 9 estudos transversais, 7 mostravam que quanto mais avançado o estágio da DRD, avaliado por meio da albuminúria, menores eram os níveis de 25 (OH) D. Os estudos longitudinais de forma homogênea evidenciaram que níveis mais baixos de vitamina D são preditores de progressão da doença renal para fases mais avançadas. No entanto, nos ensaios clínicos de reposição de vitamina D, de forma divergente, 5 mostraram redução dos níveis de albuminúria após o uso, enquanto em 4 não foi comprovado efeito.

CONCLUSÃO: A revisão dos estudos disponíveis demonstra que níveis mais baixos de 25OH vitamina D parecem ser preditores de evolução desfavorável da doença renal, embora não se possa excluir a existência de fatores de confusão; não há unanimidade de benefício entre os ensaios clínicos de reposição da vitamina D.

ABSTRACT

BACKGROUND: Reduced levels of 25-hydroxy-vitamin D [25 (OH) D] have been linked to the development and progression of diabetes kidney disease (DKD), but this observation is not universal. In addition, clinical trials of vitamin D replacement in patients with DKD have shown divergent results regarding possible beneficial effects on renal function.

OBJECTIVE: The objective of this review was to identify and analyze the published studies that evaluated the association between vitamin D deficiency and the onset and progression of DKD and the effect of vitamin D replacement on renal function parameters in diabetes mellitus (DM).

METHODS: The PubMed database was reviewed with the following Mesh terms: diabetes kidney disease OR Diabetic Nephropathies OR diabetic nephropathy AND Vitamin D OR Ergocalciferols OR Vitamin D-Binding Protein OR Vitamin D Deficiency OR Cholecalciferol.

RESULTS: A total of 595 articles were identified between January 1980 and April 2017; 570 articles were excluded because they assessed the relationship of 25 (OH) D deficiency with outcomes other than DKD - mostly bone disease outcomes. Thus, 25 studies met the inclusion criteria: 9 articles had a cross-sectional design, 5 had a longitudinal design and 9 were clinical trials. Of the 9 cross-sectional studies, 7 showed that the more advanced the stage of DKD, the lower the levels of 25 (OH) D. To evaluate the risk relationship between vitamin deficiency and the development of DKD, longitudinal studies were evaluated and all of them showed that lower levels of vitamin D were predictors of progression to more advanced stages of renal disease. However, in clinical trials of vitamin D replacement, in a conflicting manner, 5 showed reduction of albuminuria levels after the use, while in 4 no effect was demonstrated.

CONCLUSION: The studies demonstrated that lower levels of vitamin D seem to predict an unfavorable progression of renal disease, even though confounding factors could be operating; in contrast, in clinical trials there was no consensus among the beneficial findings.

INTRODUÇÃO

No ano de 2015, foram documentadas 415 milhões de pessoas com diabetes melito (DM) e, de forma alarmante, em 2040 está projetado um aumento desse número para 642 milhões (1). O DM está entre as quatro principais doenças não transmissíveis crônicas no mundo que merecem atenção (2,3) e no Brasil representa um problema importante e de rápido crescimento (4). Uma meta-análise envolvendo 698.782 indivíduos evidenciou de forma clara que a presença do DM dobra o risco de doença coronariana, de Acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e de morte relacionada à doença vascular (5).

O DM tipo 2, caracterizado pela deficiência relativa de produção de insulina pelas células β pancreáticas e resistência à insulina nos tecidos alvo, representa mais de 90% dos casos de diabetes e associa-se a complicações micro e macrovasculares (3). Dentre as complicações crônicas microvasculares, a doença renal do diabetes (DRD), caracterizada pelo desenvolvimento de albuminúria e/ou redução da taxa de filtração glomerular (TFG) é a principal causa de doença renal terminal. É responsável por mais de 40% dos casos de doença renal crônica (DRC) que evoluem para diálise e/ou transplante renal em todo o mundo (6,7,8). A DRD apresenta alta taxa global de mortalidade, 6,50 por 100.000 indivíduos, sendo que no Brasil o índice chega a 12,45 por 100.000 indivíduos (4).

Estudos recentes demonstram que a prevalência do DM e suas complicações parecem ser inversamente proporcionais aos níveis de vitamina D (9,13). A presença de baixos níveis de 25 (OH) D vem sendo associada com o surgimento e progressão da DRD e também com risco elevado de mortalidade por todas as causas (9,10). A deficiência de vitamina D aumenta progressivamente com os estágios evolutivos da DRD (11). Além disso, embora níveis adequados de vitamina D sejam considerados meta terapêutica para pacientes com doença renal em função da doença óssea associada (12,13), algumas evidências apontam para um possível benefício da reposição de vitamina D sobre a DRD propriamente dita.

O objetivo do presente artigo foi de identificar e analisar os estudos publicados que avaliam a associação entre deficiência de 25 (OH) D e o surgimento da DRD e o efeito da reposição dessa vitamina sobre parâmetros de função renal no DM.

DOENÇA RENAL DO DIABETES

A DRD apresenta um curso inicial silencioso, expondo sintomas apenas em estágios mais avançados. É a principal causa de DRD e está associada a um aumento de mortalidade, especialmente cardiovascular. Estudos apontam que 7% dos pacientes com DM tipo 2 já apresentam elevação moderada da albuminúria no momento do diagnóstico do DM. Já em indivíduos com DM tipo 1, a triagem deve ser realizada após 5 anos do diagnóstico (7).

O diagnóstico e a atual classificação da DRD em estágios levam em conta níveis de taxa de filtração glomerular (TFG) e de excreção urinária de albumina (EUA), já que esses dois parâmetros são preditores independentes de perda de função renal e de mortalidade (14). Dessa forma, a TFG é classificada em 5 estágios com níveis decrescentes de função renal e níveis crescentes de EUA – 3 faixas de albuminúria (normal, elevada e muito elevada) (14) (Tabelas 1 e 2). As 3 faixas citadas de albuminúria correspondem aos termos anteriormente usados de normo-, micro- e macroalbuminúria, já que o uso dessa última nomenclatura não é atualmente recomendado nas diretrizes. Portanto, segundo as atuais recomendações da Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (15), a classificação da doença renal deve basear-se na causa da alteração renal, na categoria da TFG e na categoria da albuminúria.

Tabela 1. Classificação da Doença Renal Crônica conforme a taxa de filtração glomerular.

| Categoria de TFG | TFG (mL/min/1,73 m²) | Termos |
|-------------------------|--|----------------------------------|
| G1 | ≥90 | Normal ou aumentada |
| G2 | 60-89 | Levemente diminuída |
| G3a | 45-59 | Moderadamente diminuída |
| G3b | 30-44 | Moderada a severamente diminuída |
| G4 | 15-29 | Severamente diminuída |
| G5 | <15 | Falência renal |

Adaptado de www.kdigo.org

Abreviaturas: TFG, taxa de filtração glomerular.

Tabela 2. Valores de albumina utilizados para o diagnóstico e classificação da Doença Renal do Diabetes.

| Estágio | Urina de 24 horas | Amostra casual de urina | |
|---------|-------------------|--------------------------|------------------------------|
| | | Concentração de albumina | Índice albumina / creatinina |
| A1 | <30 mg/24h | <14 mg/L | <30 mg/g |
| A2 | 30 a 299 mg/24h | 14 a 173 mg/L | 30 a 299 mg/g |
| A3 | ≥300 mg/24h | ≥174 mg/L | ≥300 mg/g |

Adaptado de 16,17.

O diabetes causa mudanças únicas no rim, antes mesmo do surgimento de manifestações clínicas. Algumas estruturas renais sofrem mudanças funcionais, como hiperfiltração glomerular e hiperperfusão, e no decorrer da progressão da doença, ocorre espessamento da membrana basal glomerular e hipertrofia glomerular (7,18).

O declínio da função renal varia de indivíduo para indivíduo, onde fatores adicionais, incluindo pressão arterial e controle glicêmico, alterações metabólicas e hemodinâmicas, além de predisposição genética, contribuem no curso evolutivo. Dentre os fatores hemodinâmicos, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e endotelina, ocasionam aumento da pressão sistêmica e intraglomerular (18,19).

A hiperglicemia exerce um papel importante no desenvolvimento da DRD, devido aos efeitos sobre hipertrofia e aumento da produção matricial das células mesangiais, responsáveis pela manutenção e estrutura do capilar glomerular, modulação da função glomerular e filtração através do músculo liso (20,21).

Evidências crescentes sugerem que o sistema do complemento teria um papel importante no desenvolvimento da DRD. Níveis circulantes de *mannose-binding lectin* (MBL), uma molécula de reconhecimento do sistema imune inato tem emergido como um biomarcador alternativo para o desenvolvimento e progressão da DRD (22).

A patogênese da DRD, no entanto, ainda não está completamente esclarecida e dessa forma o tratamento ainda não é capaz de evitar de forma plena a progressão da doença. Portanto, novos marcadores, que identifiquem de forma mais precoce a DRD, associados ao entendimento dos mecanismos da doença podem vir a melhorar a performance do tratamento. Nesse sentido, um fator que vem despertando crescente interesse seria o papel da deficiência da vitamina D, que parece estar associada ao desenvolvimento e progressão da DRD. Assim, de forma patogênica ou como sinalizador de alerta, a deficiência da vitamina D pode vir a se constituir em novo alvo para tratamento da DRD (12,13).

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Nos últimos anos, a importância do papel da vitamina D em processos de saúde-doença tem sido ampliada, por meio da constatação de efeitos extraesqueléticos (23). Efeitos benéficos têm sido evidenciados nos aspectos de imunidade, como proteção contra agentes infecciosos, câncer, doenças autoimunes e, mais recentemente, na prevenção do DM. Adicionalmente, têm sido observados efeitos sobre controle da glicemia, sobre a pressão arterial e mesmo na prevenção das complicações do diabetes. O alarde de tantas benfeitorias obviamente suscita a necessidade de uma avaliação muito crítica dos supostos efeitos protetores.

A vitamina D é um grupo de secosteróides, derivados de colesterol. Atualmente são descritos mais de 50 metabólitos de vitamina D, suas formas principais são: ergocalciferol (vitamina D₂) e colecalciferol (vitamina D₃) (24,25,26).

A vitamina D₂ pode ser obtida a partir de fontes vegetais e a vitamina D₃, de fontes animais, dieta e suplementação. A produção de vitamina D₃ na pele é um processo enzimático; ela é sintetizada a partir de exposição à radiação UVB. O 7-desidro colesterol na pele é convertido em pré-vitamina D₃, que é imediatamente convertido em vitamina D₃. Após a ingestão ou síntese, a vitamina D é hidroxilada no fígado, na posição C25, para formar 25-hidroxivitamina D [25 (OH) D₂ ou 25 (OH) D₃] sua principal forma circulante, porém com pouca atividade biológica (27,28). A outra hidroxilação ocorre no rim, na posição α sobre o carbono um, formando assim o metabólito ativo 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ [1,25 (OH)₂ D₃] (29). A 1,25 (OH)₂ D₃ exerce seu papel no tecido alvo através do receptor nuclear de vitamina D (RVD), o qual se liga ao receptor retinóico X (26).

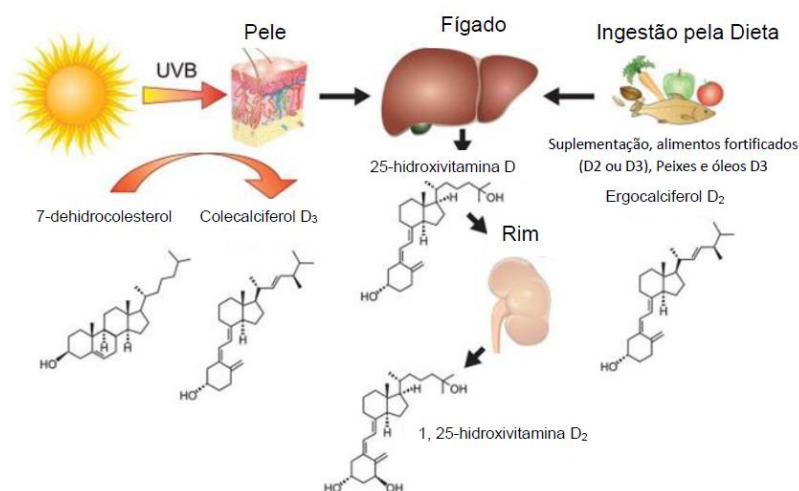


Figura 1. Mecanismo de síntese da vitamina D. Traduzido de *Ibhar et al* (30).

A 25 (OH) D é considerada o melhor indicador do status da vitamina D. Possui meia-vida longa, de 2-3 semanas, além de possuir níveis séricos 1000 vezes maiores que a 1,25 (OH)₂ D e mais estáveis (31).

O nível sérico de 25 (OH) D que define deficiência de vitamina D permanece controverso, especialmente devido às diferenças dos métodos de dosagens usados nos diversos estudos epidemiológicos. Os valores que definem deficiência, insuficiência e suficiência de 25 (OH) D baseiam-se, em parte, em estudos que avaliaram os níveis séricos de paratormônio (PTH) e a absorção intestinal de cálcio (32,33). A maioria dos autores considera que os níveis séricos de 25 (OH) D devam ser maiores que 20 ng/mL (50 nmol/L), enquanto alguns recomendam níveis mais elevados, acima de 30 ng/mL (75 nmol/L), ou mesmo 40 ng/mL (100 nmol/L) (34).

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E DIABETES

Um número expressivo de estudos tem relacionado a deficiência da vitamina D com diversos aspectos do DM, como por exemplo: 1) predisposição ao DM tipo 1 e DM tipo 2; 2) piora do controle glicêmico e da pressão arterial; 3) surgimento e piora das complicações crônicas, tanto micro- como macrovasculares e aumento de mortalidade. No entanto, de forma desapontadora, o real benefício da reposição de vitamina D sobre esses quesitos ainda permanece controverso. Descrevemos abaixo as seções referentes a essas associações com especial destaque para a relação entre deficiência da vitamina D e doença renal do diabetes (DRD).

1. Deficiência de vitamina D e Predisposição ao Diabetes tipo 1 e tipo 2

Diversos estudos epidemiológicos mostram uma associação entre baixos níveis de 25 (OH) D no soro e risco de desenvolver DM tipo 2 (35,36). A crescente prevalência de obesidade contribui expressivamente para o aumento da frequência de morbidade e mortalidade no DM tipo 2 (37). Vários estudos mostram associação entre a deficiência de vitamina D e síndrome metabólica, que inclui obesidade abdominal, resistência à insulina, controle glicêmico alterado, dislipidemia e hipertensão (38). No entanto, a diminuição da 25 (OH) D é característica do indivíduo obeso e pode ser explicada pelo aumento da massa gorda. O sequestro de vitamina lipossolúvel pelo tecido adiposo diminui sua biodisponibilidade (36,39). Outras evidências sugerem que o excesso de gordura corporal pode interromper vias hormonais importantes (40). Dessa forma, o risco associado ao desenvolvimento do DM tipo 2 em obesos pode ser atribuível à deficiência de vitamina D ou à obesidade propriamente dita. A prevalência de deficiência de vitamina D em indivíduos com DM é expressiva, sendo demonstrada em metade dos 9.795 pacientes com DM tipo 2 incluídos no estudo FIELD (31,41).

Também no DM tipo 1, uma meta-análise com 11 estudos, envolvendo uma população de 1.900 indivíduos sugere que a deficiência de vitamina D é maior nesses pacientes em relação aos controles (42). A vitamina D mostrou ter propriedades imunomoduladoras e dessa forma estaria associada ao DM tipo 1 (43,44,45). A confirmação de que a vitamina D poderia estar envolvida em respostas imunomoduladoras é que os receptores de vitamina D (RVD) são expressos em linfócitos T e B. Além disso, a vitamina D está associada ao sistema imunológico através da inibição da proliferação dos linfócitos (46,47). O papel que a vitamina D apresenta ao promover proteção da célula β pancreática está relacionado com a inibição da secreção de interleucina II pelos macrófagos e ativação

dos T helper (Th1), os quais são responsáveis pelos efeitos deletérios às células β , modulando a via com a ativação do Th2 (48).

O RVD também desempenha papel importante na progressão do DM tipo 2. A deficiência de vitamina D está relacionada com a secreção de insulina, resistência à insulina e disfunção das células β pancreáticas (49). A vitamina D desempenha funções importantes na manutenção do controle mitocondrial de células bioenergéticas, reduzindo a inflamação, importante para o controle de resistência à insulina (36,50,51,52). Além disso, os polimorfismos genéticos de genes relacionados à vitamina D parecem predispor à piora do controle glicêmico e DM tipo 2 (36).

Existem indicações de que a suplementação com vitamina D pode prevenir DM tipo 2 (53). No entanto, o estudo RECORD (54) e o estudo *Women's Health Initiative trial* (55) não mostraram redução na incidência de DM com tratamento com vitamina D. Adicionalmente, um ensaio clínico randomizado recente reforça que a suplementação de vitamina D não parece alterar a sensibilidade e secreção de insulina nessa população (56).

2. Deficiência de vitamina D vs. Controle Glicêmico e Pressão Arterial

Quanto à relação entre os níveis de 25 (OH) D e hemoglobina glicada (HbA1c), alguns estudos que avaliaram indivíduos com DM tipo 2 observaram que a deficiência de vitamina D foi significativamente mais elevada em pacientes com pior controle glicêmico (57,58). No entanto, quando os indivíduos são submetidos à suplementação com vitamina D os efeitos sobre a glicemia não são convincentes. Uma meta-análise envolvendo 15 ensaios clínicos demonstra que não houve melhora significativa na glicemia de jejum, HbA1c e resistência à insulina nos pacientes que receberam vitamina D em comparação ao placebo (59); também em indivíduos com DM tipo 1, a suplementação não surtiu efeito significativo sobre os níveis de HbA1c (60). Por outro lado, uma meta-análise recente com DM tipo 2 demonstrou que em pacientes mal controlados, parece existir um efeito favorável sobre a glicemia de jejum (61) e outra meta-análise do mesmo ano, também descreve uma moderada redução da HbA1c, porém com substancial heterogeneidade e sem diferença na glicemia jejum (62). Fica nítida a controvérsia desse tópico.

Em relação à influência da vitamina D sobre níveis de pressão arterial, os receptores de vitamina D são amplamente expressos no tecido cardiovascular e desempenham um papel na expressão do gene da renina (63). O principal mecanismo envolvendo a vitamina D com pressão sanguínea elevada é sua função como regulador negativo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (64). A renina é sintetizada e liberada pelas células juxtaglomerulares do rim e desempenha uma função importante na regulação da pressão

arterial por estimular a produção de angiotensina II e aldosterona (65), ambos dos quais, se inapropriadamente elevados, contribuem para hipertensão e risco cardiovascular (64). Dessa forma, estudos têm demonstrado que a pressão arterial sistólica, diastólica e média aumentam em indivíduos com deficiência de vitamina D, relacionado com a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (66,67). Porém, uma meta-análise com estudos prospectivos com 2.456 indivíduos conclui que as concentrações séricas reduzidas de 25 (OH) vitamina D não foram associadas a maior risco de desenvolver hipertensão incidente (68). Por outro lado, uma meta-análise revisou recentemente o efeito da reposição de vitamina D sobre a pressão arterial de pacientes com diabetes tipo 2, incluindo 7 estudos com 542 pacientes, demonstrando que a suplementação de vitamina D levou à redução de 4,6 mmHg na pressão sistólica e 2,4 mmHg na diastólica em relação ao grupo controle (69).

3. Deficiência de vitamina D e Complicações Crônicas

A retinopatia diabética é a principal causa de cegueira em indivíduos entre 20-70 anos e cerca de 2 milhões de brasileiros possuem algum grau de retinopatia (70). O tempo de duração do diabetes, tabagismo, hipertensão, obesidade e inflamação, podem ser considerados fatores de risco para desenvolvimento de retinopatia diabética (71).

A vitamina D parece desempenhar um papel na patogênese da retinopatia, uma vez que receptores de vitamina D são expressos na retina (72,73). Porém, a associação da vitamina D e retinopatia é conflitante. Um estudo com 1.790 pacientes com DM tipo 2 encontrou associação entre redução da concentração de 25 (OH) D e retinopatia diabética (74,75). Inukai et al. relataram menores níveis séricos de 25 (OH) D em indivíduos com retinopatia em relação aos indivíduos com DM2 sem microangiopatia (75). De forma análoga, a recente meta-análise de Zhang J et al., que incluiu 12 estudos, demonstrou associação significativa entre níveis séricos de vitamina D nos pacientes com retinopatia (76). No entanto, outros estudos no DM tipo 1 e tipo 2 relatam não haver associação entre o status da vitamina D com retinopatia (70). A controvérsia sugere a necessidade de mais estudos.

Em relação à neuropatia diabética (ND), alguns estudos relacionam a deficiência de vitamina D com sua patogênese, que ainda não é clara (77). Em alguns estudos, a vitamina D vem sendo associada a efeito neuroprotetor (78,79). Um estudo realizado recentemente observou níveis mais baixos de vitamina D no grupo com ND do que no grupo controle (80), achado confirmado em uma meta-análise com 1484 indivíduos com DM tipo 2 (81). No entanto, em estudo observacional com indivíduos DM tipo 1, a deficiência de vitamina D não foi considerada um fator para afetar o desenvolvimento da doença (81).

Para avaliar a relação entre deficiência de vitamina D e doença renal do diabetes (DRD), são apresentados abaixo em 3 seções os resultados encontrados: a) avaliação de estudos transversais b) descrição de estudos longitudinais e c) efeitos da reposição da vitamina D.

MÉTODOS

Os artigos foram identificados através de uma busca sistemática realizada por dois autores, no PubMed, em abril de 2017, utilizando os seguintes termos mesh: diabetes kidney disease OR Diabetic Nephropathies OR diabetic nephropathy AND Vitamin D OR Ergocalciferols OR Vitamin D-Binding Protein OR Vitamin D Deficiency OR Cholecalciferol.

Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (longitudinais e transversais), que avaliaram a relação da vitamina D com a doença renal do diabetes (DRD), em pacientes com DM tipo 1 e DM tipo 2, sem restrição de data, local e linguagem. Experimentos com animais, estudos com desfecho ósseo ou relacionado a outras doenças, editoriais, estudo em células, abordagens de mecanismos celulares ou que não apresentaram o desfecho pretendido, foram excluídos (Figura 2).

Os dados extraídos dos artigos incluíam: o sobrenome do primeiro autor, o ano da publicação, tamanho da amostra, característica (tipo de DM), status da doença renal do diabetes, critério de deficiência de vitamina D, dose e duração da suplementação de vitamina D, associação e/ou desfecho de doença renal e conclusão dos estudos.

RESULTADOS

Foram identificados 595 artigos, sendo avaliados 25 artigos que atenderam os critérios de inclusão. Dez artigos apresentavam delineamento transversal, 6 tinham delineamento longitudinal e 9 eram ensaios clínicos.

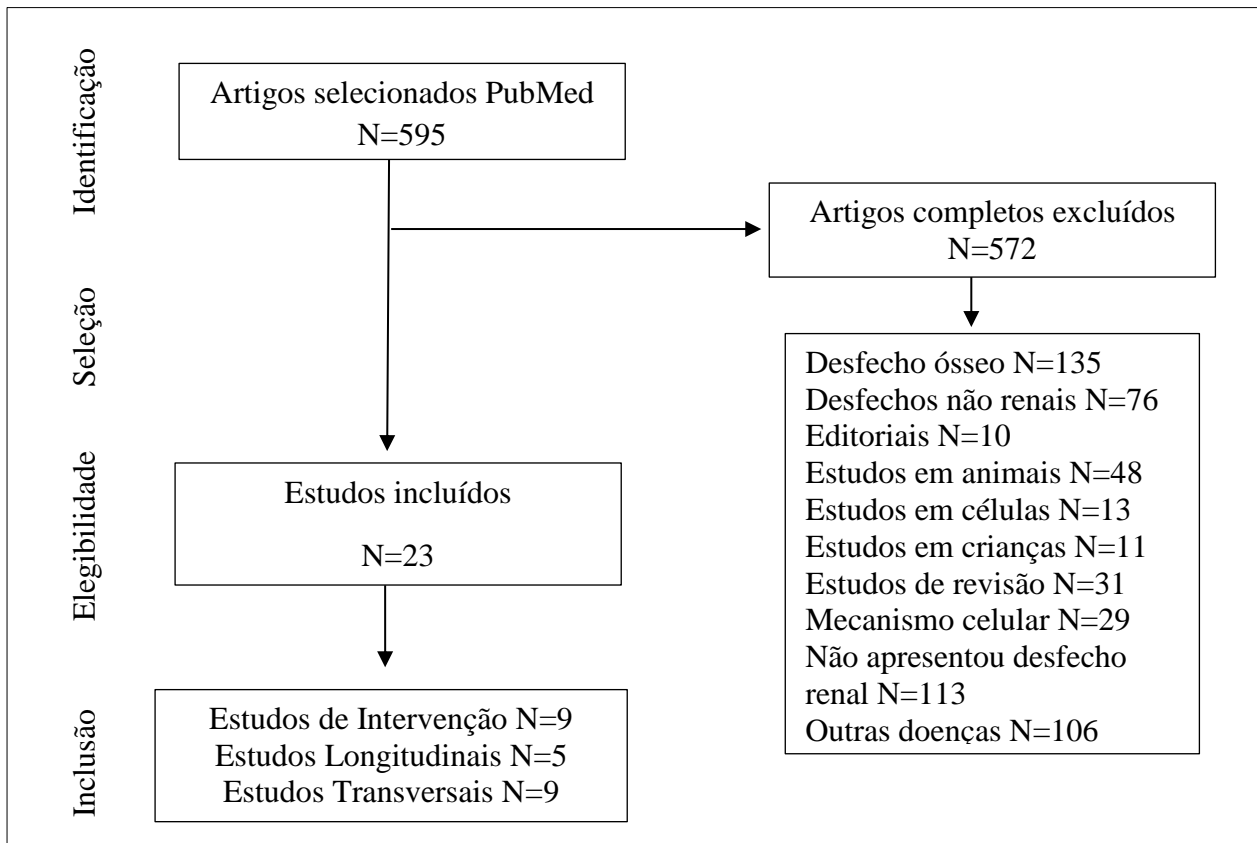


Figura 2. Fluxograma dos estudos avaliados.

ESTUDOS TRANSVERSAIS

Os 9 estudos transversais que investigaram a relação da deficiência de vitamina D com os estágios da DRD contabilizaram 14.406 indivíduos e foram realizados entre os anos de 2009 a 2016. Essa população esteve representada pelos seguintes países: Austrália, China, Estados Unidos da América, Inglaterra, Japão. A faixa etária dos indivíduos variou de 20 a 91 anos. As características e os achados dos estudos são apresentados na tabela 3. Apenas 1 dos estudos utilizou como ponte de corte <10 ng/mL para definir deficiência de vitamina D, os demais utilizaram <20 ng/mL.

Dentre os 9 estudos analisados, 2 não demonstraram interação entre níveis de 25-hidroxi-vitamina D e DRD, porém 7 evidenciaram que a deficiência da vitamina se associa com a presença de microalbuminúria (2 estudos), com macroalbuminúria (2 estudos) ou simultaneamente com ambos estágios de EUA (3 estudos).

Em relação à avaliação da função renal, em 4 estudos foi realizada a estimativa da TFG e em apenas 2 estudo foi evidenciada associação entre baixos níveis de vitamina D e redução da TFG; nenhum estudo analisou a TFG medida com método de referência. Sabidamente a análise da TFG com equações tende a subestimar a TFG, especialmente em pacientes com DM (82,83). Esse achado possivelmente se deve ao fato de que no DM ocorre o fenômeno de hiperfiltração glomerular o qual não é identificável pelas equações, nem mesmo pela equação mais validada que é a equação CKD-EPI.

Uma meta-análise avaliou 613 estudos, com total de 3700 pacientes de diferentes países. Seis dos estudos selecionados eram transversais e investigaram a relação entre deficiência de vitamina D e nefropatia diabética, 5 deles relataram risco significativamente maior de DRD em adultos com deficiência de vitamina D, apenas 1 estudo que avaliou uma população de jovens com diabetes tipo 1 não encontrou associação significativa (84).

Um fator a ser analisado criticamente é o período da coleta de sangue para dosagem da 25 (OH) D. Vários estudos descrevem que os níveis de vitamina D tendem a ser mais baixos no inverno (85,86) e os estudos não descrevem essa informação, isso pode afetar as concentrações de vitamina D e também pode influenciar o resultado do tratamento. A discrepância na capacidade de resposta à radiação UVB é clara entre indivíduos (87).

É importante ressaltar que os níveis séricos da vitamina D podem ser influenciados por fatores de confusão, potencialmente relacionados causalmente ao dano renal, assim como obesidade, mau controle glicêmico e pressórico. Dessa forma, estudos transversais só permitem análise de associação de fatores, sendo importante a avaliação de estudos longitudinais para avaliar risco, incluindo avaliação da TFG com métodos de referência para conclusões mais definitivas.

Tabela 3. Estudos transversais que avaliaram os níveis de 25 (OH) D em relação aos diferentes estágios da doença renal do diabetes.

| Autor | Ano | Tamanho amostra | Tipo DM | Critério de DRD de acordo com EUA | Prevalência DRD | Deficiência de vitamina D | % Deficiência vitamina D ou níveis (ng/mL) | Associação da ↓ 25 (OH) D: |
|------------------------------------|------|---------------------------|---------|--|--|---------------------------|--|---------------------------------|
| Díaz VA <i>et al.</i> (104) | 2009 | 1216 | DM2 | Elevada ≥30 mg/g | Micro+macro =31% | <20 ng/mL | Sem DRD=47% Com DRD=53% | Apenas com microalbuminúria |
| Thraill KM <i>et al.</i> (89) | 2011 | 115 | DM1 | Micro 30-299 mg/g Macro >300 mg/g | Micro 12% Macro 2% | <20 ng/mL | Controle:12% Normo:14,4% Micro+macro:21,4% | NS |
| Huang Y <i>et al.</i> (95) | 2012 | 481 | DM2 | Micro 30-300 mg/g Macro >300 mg/g | Micro 32% Macro 14% | - | Controle:17,9% Micro:32% Macro:39,4% | Apenas com macroalbuminúria |
| Yokoyama K <i>et al.</i> (85) | 2012 | 410 | DM2 | Estágios NKF | 11% Estágio 1 39% Estágio 2 20% Estágio 3 5% Estágio 4 25% Estágio 5 | <20 ng/mL | ----- | NS |
| Sánchez RM <i>et al.</i> (31) | 2015 | 113 DM+DRC 61 DM s/DRC | DM2 | Micro 30-300 mg/g Macro >300 mg/g | 20% micro 61% macro | <20 ng/mL | 71% DM e DRC 41% DM | Micro e macroalbuminúria |
| Peng Y <i>et al.</i> (86) | 2015 | 448 | DM2 | Albumina/Creat ≥30 mg/g | 32% | <20 ng/mL | 93% com DRD 78,9% sem DRD | Micro, macroalbuminúria e eTFG |
| Usluogullari CA <i>et al.</i> (44) | 2015 | 557 | DM2 | Micro: 30-300 mg/24h | 15% | <20 ng/mL | 21% com DRD 10% sem DRD | Microalbuminúria |
| Shao Y <i>et al.</i> (30) | 2016 | 502 | DM2 | Micro: 30- 300 mg/g Macro: >300 mg/g | 34% micro 25% macro | ----- | Controle:17±6 Micro:13±6 Macro: 10±5 | Micro e macroalbuminúria e eTFG |
| Kondo M <i>et al.</i> (10) | 2016 | 442 | DM2 | Risco NKF * (TFG e EUA) Normo: <30 mg/g Micro: 30 – 300 mg/g Macro: >300 mg/g | Normo=47% Micro=27% Macro=26% | <10 ng/mL | 10% total | Macroalbuminúria |

Abreviações: NS, não significativo; TFG, taxa de filtração glomerular; EUA, excreção urinária de albumina. Normo: Normoalbuminúrico, Micro: Microalbuminúrico, Macro: Macroalbuminúrico, DRD: Doença Renal do Diabetes, Estágios NKF (National Kidney Foundation): Estágio 1: TFG ≥90; Estágio 2: TFG ≥60 a <90; Estágio 3: TFG ≥30 a <60; Estágio 4: TFG ≥15 a <30; Estágio 5: TFG <15 mL/min/1,73 m²

ESTUDOS LONGITUDINAIS

De forma a analisar a deficiência de vitamina D como fator de risco para surgimento ou progressão da DRD, foram identificados 5 estudos longitudinais, que foram publicados no período de 2011 a 2015, avaliando pacientes com DM tipo 1 (um estudo) e tipo 2.

A duração dos acompanhamentos variou de 2 a 5 anos. Em todas as 5 publicações foi observada a associação entre níveis reduzidos de vitamina D e maior risco de surgimento ou progressão da DRD.

Todos os estudos analisados evidenciaram um declínio mais acentuado da TFG nos indivíduos DM tipo 2 com 25 (OH) D <15 ng/mL, em relação aos pacientes sem deficiência da vitamina. Também a incidência de doença renal incipiente e/ou avançada foi maior nos deficientes de vitamina D, detectada tanto por perda acelerada de TFG como pelo aumento da albuminúria (9,88,89,90,91,92,93). Dois estudos demonstram ainda, de forma alarmante, um risco aumentado de mortalidade nos pacientes com vitamina D baixa (9,94). Risco aumentado de doença macrovascular também foi evidenciado em associação com deficiência de vitamina D (93).

Em conclusão, a deficiência da vitamina D parece afetar desfavoravelmente o curso da doença renal. No entanto, novos estudos são ainda necessários para elucidar a relação entre a deficiência de 25 (OH) D e desfechos duros, como perda completa da função renal com necessidade de diálise ou transplante, estendendo-se o tempo de acompanhamento e aumentando o tamanho das amostras. Finalmente, a possibilidade da ocorrência de fatores de confusão afetando o curso da doença renal deve ser levada em conta, já que fatores como obesidade e síndrome metabólica reconhecidamente interferem de forma desfavorável na função renal e estão associados por se à deficiência de vitamina D.

Uma tentativa de avaliar o efeito mais direto da vitamina D sobre o rim pode ser obtida a partir de estudos de reposição de vitamina D com avaliação sobre parâmetro de função renal.

Tabela 4. Estudos longitudinais que avaliaram níveis de 25 (OH) D com surgimento ou progressão de doença renal do diabetes.

| Autor | Ano | Tamanho amostra | Tipo DM | Status de DRD | Deficiência de 25 (OH) D | Duração | Desfecho | Deficiência de 25 (OH) D |
|-------------------------------------|------|-----------------|---------|---|--------------------------|----------|---|--|
| De Boer <i>et al</i> (90) | 2011 | 182 | DM2 | TFG normal | <15 ng/mL | 4 anos | Declínio TFG >12 mL/min /1,73 m ² | ↑ 68% o risco de perda rápida de TFG |
| De Boer IH <i>et al</i> (94) | 2012 | 1193 | DM1 | -TFG normal -Normoalbuminúricos | 20 ng/mL | 17 anos | -Microalbuminúria -TFG: <60 mL/min /1,73 m ² | ↑65% o risco de desenvolver microalbuminúria |
| Fernández-Juárez G <i>et al</i> (9) | 2013 | 103 | DM2 | -Estágios 2 e 3 DRC e IPC: > 0,6 g/g | <15 ng/mL | 2,6 anos | -↑ 50% de creatinina -Insuficiência renal terminal -Morte | ↑ Risco de queda da TFG e morte (25% dos casos) |
| Weis L <i>et al</i> (74) | 2013 | 40 | DM2 | TFG:30-45 mL/min/1,73 m ² | <15 ng/mL | 2 anos | Velocidade do declínio da TFG | Associada com ↑ do declínio da TFG |
| Herrmann M <i>et al</i> (92) | 2015 | 9.795 | DM2 | -Creatinina <1,4 mg/dL -53% micro -8% macro | 20 ng/mL | 5 anos | Eventos macrovasculares e microvasculares, morte | ↑ Em 21% doença macrovascular e ↑ doença microvascular |

Abreviações: ↑, elevação; TFG, taxa de filtração glomerular; EUA, excreção urinária de albumina; Estágio 2: TFG ≥60 a <90; Estágio 3: TFG ≥30 a <60 mL/min/1,73 m²; IPC, índice proteína creatinina.

ENSAIOS CLÍNICOS

A partir dos anos 2000, 9 estudos envolvendo pacientes com DM (8 estudos no DM tipo 2 e tipo 1 estudo no DM 1) avaliaram o efeito da reposição da vitamina D ou de seus análogos sobre a função renal. A duração dos estudos varia de 8 a 24 semanas, sendo examinada a repercussão da reposição sobre a EUA e/ou sobre a TFG. Em 5 estudos houve redução da EUA, da ordem de 20 a 30% (92-96), mas em contraste, em 3 estudos não foi observada modificação significativa da albuminúria (95,96,97,98).

Como os estudos são muito heterogêneos em relação à forma da vitamina D empregada (4 com paricalcitol, calcitriol em 2 e nos restantes colecalciferol), torna-se difícil a comparação entre os estudos. O uso do colecalciferol não modificou a EUA nos 2 estudos analisados (95,97) enquanto que o uso do paricalcitol reduziu a albuminúria em metade dos casos, para cerca de um terço dos valores (93,99,100). O calcitriol apresentou resultados divergentes em 2 estudos (96,101).

Na meta-análise previamente citada que avaliou 613 estudos, 4 ensaios clínicos randomizados (composto por 219 pacientes) compararam os efeitos da suplementação de vitamina D versus placebo em proteinúria em pacientes com DRD. Não houve alterações significativas após a ingestão de vitamina D (102).

Para melhor compreensão da suplementação de vitamina D em indivíduos com DRD são ainda necessários novos ensaios clínicos, com número maior de participantes e por tempo mais prolongado de avaliação.

Tabela 5. Estudos de intervenção com administração da 25 (OH) D avaliando efeitos sobre a função renal.

| Autor | Ano | Tamanho amostra | Tipo DM | Status Renal | Intervenção/ Suplementação | Duração da administração | Efeito da reposição |
|-----------------------------------|------|-----------------|---------|--|--|--------------------------|--|
| Agarwal, R <i>et al</i> (93) | 2005 | 114 | DM2 | EUA: 3900 mg/L TFG: 15-60 mL/min/1,73 m ² | Paricalcitol 9,5 µg/semana | 24 semanas | ↓ EUA em 52% do grupo caso e 27% do grupo placebo |
| De Zeeuw D <i>et al</i> (99) | 2010 | 281 | DM2 | EUA: 88-3000 mg/g TFGe: 15-90 mL/min/1,73 m ² | N=93 Placebo N=93 (1 µg/dia de paricalcitol) N=95 (2 µg/dia de paricalcitol) | 24 semanas | Dose 2 µg ↓ albuminúria vs. placebo |
| Aperis G <i>et al</i> (103) | 2011 | 19 | DM2 | Proteinúria: 308-6098 mg/24h | Paricalcitol 1-2 µg/dia | 12 semanas | ↓ 32% a proteinúria |
| Huang Y <i>et al</i> (95) | 2012 | 46 | DM2 | EUA casos: 97,4 mg/g EUA controles: 114,4 mg/g | N=22 800 UI de colecalciferol, N=24 controles | 24 semanas | Sem Efeito |
| Krairitichai U <i>et al</i> (101) | 2012 | 91 | DM2 | TFGe: >15 mL/min/1,73 m ² EUA: >1 g/g | N=46 Calcitriol 0,5 mcg 2x/semana N=45 controles | 16 semanas | ↓ Proteinúria |
| Bonakdaran S <i>et al</i> (96) | 2012 | 119 | DM2 | EUA s/ déficit vit D: 45,9 mg/g EUA c/ déficit vit D 89,9 mg/g | Calcitriol 0,5 µg/dia | 8 semanas | Sem Efeito |
| Ahmadi N <i>et al</i> (97) | 2013 | 51 | DM2 | Albumina/Creatinina:120±145 TFG: 71±20 mL/min/1,73 m ² | Colecalciferol 50 000 UI/semana | 12 semanas | Sem Efeito |
| Joergensen C <i>et al</i> (100) | 2015 | 48 | DM1 | Albuminúria: ≥300 mg/24 h TFG: 47 mL/min/1,73 m ² | Paricalcitol 1 µg se PTH <500 pg/ml, ou 2 µg se PTH >500 pg/ml | 12 semanas | ↓ 18% EUA TFGm ↓ 1,5 mL/min/1,73 m ² |
| Momeni A <i>et al</i> (98) | 2017 | 60 | DM2 | Proteinúria >1500 mg/L TFG: 50 mL/min/1,73 m ² | Vitamina D 50.000 UI/semana | 8 semanas | Sem Efeito |

Abreviações: ↓, baixos níveis; N, número da amostra; SE, sem efeito; PTH, hormônio da paratireoide; TFG, taxa de filtração glomerular; EUA, excreção urinária de albumina.

CONCLUSÃO

Enquanto alguns estudos transversais em pacientes com DM mostram uma associação entre níveis reduzidos da 25 (OH) D com perda da função renal, especialmente expressa pela albuminúria, outros estudos não comprovam essa afirmação. Os estudos longitudinais analisados evidenciaram um declínio mais acentuado da TFG e/ou elevação da albuminúria nos indivíduos com DM e deficiência da 25 (OH) D. Em sequência, para analisar a influência da 25 (OH) D sobre o curso da DRD, ensaios clínicos de reposição vem sendo realizados, porém com grande heterogeneidade nos resultados. Variam muito as formas e dosagens de vitamina D empregadas, bem como o estágio de DRD incluído nas avaliações, gerando resultados inconclusivos e conflitantes quanto ao benefício. É importante destacar que uma série de fatores de confusão, como a presença de síndrome metabólica, estações do ano da coleta do sangue - com clara variação da radiação UVB - e uso de bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona podem estar presentes nos diversos cenários investigados no DM. Esses fatores podem interferir diretamente na função renal, sendo a vitamina D apenas um marcador de risco e não agente causal direto. Dessa forma, ainda são necessários novos estudos com número maior de participantes e por tempo mais prolongado, controlando os possíveis interferentes e analisando desfechos mais duros, como necessidade de diálise e/ou transplante renal. Compreender o real efeito dos diferentes níveis de 25 (OH) D como agressor/protetor renal, poderá vir a permitir a inclusão de mais uma estratégia no arsenal terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. 1 - IDF Diabetes Atlas 7th edition www.idf.org/diabetesatlas
www.idf.org/diabetesatlas. Accessed 14 April 2017.
2. World Health Organization. **Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020** [Internet]. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf. Accessed 01 Apr 2017.
3. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 Diabetes. **The Lancet**. 2017.
4. Duncan BB, Schmidt MI, Cousin E, Moradi Lakeh M, de Azeredo Passos VM, Barboza França E, Marinho F, Mokdad A. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. **Diabetol Metab Syndr** (2017) 9:18
5. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. **The Lancet**. 2010; 375: 2215–2222
6. Xiao X, Wang Y, Hou Y, Han F, Ren J, Hu Z. Vitamin D deficiency na related risk factors in patients with diabetic nephropathy. **Journal of International Medical Research**. 2016; Vol 44(3) 673-684.
7. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, et al. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. **Diabetes Care**. 2005; 28: 164–176
8. Bermejo H, Pascual J, Soler MJ. The large spectrum of renal disease in diabetic patients. **Clin Kidney J**. 2017;10 (2): 255-256
9. Fernández-Juárez, G., et al., 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**. 2013.
10. Rebholz CM, Grams ME, Lutsey PL, Hoofnagle AN, Misialek JR, Inker LA, Levey AS, Selvin E, Hsu CY, Kimmel PL, Vasan RS, Eckfeldt JH, Coresh J. Biomarkers of Vitamin D Status and Risk of ESRD. **Am J Kidney Dis**. 2016 Feb;67(2):235-42.
11. Mehrotra R, Kermah DA, Salusky IB, Wolf MS, Thadhani RI, Chiu YW, Martins D, Adler SG, Norris KC: Chronic kidney disease, hypovitaminosis D, and mortality in the United States. **Kidney Int**. 2009;76: 977–983.
12. Rebholz CM, Grams ME, Lutsey PL, Hoofnagle AN, Misialek JR, Inker LA, Levey AS, Selvin E, Hsu CY, Kimmel PL, Vasan RS, Eckfeldt JH, Coresh J. Biomarkers of Vitamin D Status and Risk of ESRD. **Am J Kidney Dis**. 2016 Feb;67(2):235-42.

13. Jung CH, Kim KJ, Kim BY, Kim CH, Kang SK, Mok JO. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. **Nutrition Research**. 2016;117-124.
14. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al.: Chronic Kidney Disease Prognosis. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. **The Lancet**. 2010 Jun 12;375(9731):2073-81
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. **Kidney Inter**. 2013 (3):1-150
16. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira JR, Paggi A, Tatsch M, Azevedo MJ. The receiver operating characteristics curve in the evaluation of a random urine specimen as a screening test for diabetic nephropathy. **Diabetes Care**. 1997;20(4):516-9.
17. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL, Gross JL, de Azevedo MJ. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. **Nephrol Dial Transplant**. 2005;20(11):2402-7.
18. Steinke JM, Sinaiko AR, Kramer MS, Suissa S, Chavers BM, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: III. Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients. **Diabetes**. 2005; 54: 2164–2171
19. Ziyadeh FN. Mediators of diabetic renal disease: the case for TGF- β as the major mediator. **J Am Soc Nephrol**. 2004; 15 (Suppl 1): S55–S57
20. Harris RD, Steffes MW, Bilous RW, Sutherland DE, Mauer SM. Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. **Kidney Int**. 1991;40: 107–114
21. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL, Freytag SO, Zhu M, Cortes P. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype. **J Clin Invest**. 1995;1802–1814
22. Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy. **Nat Rev Nephrol**. 2017 May;13(5):311-318.
23. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocrine Rev**. 2008, 29;26–776
24. Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. **Am J Clin Nutr**. 2008, 87:1087S–91S.
25. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. **J Clin Invest**. 2006, 116:2062–2072.

26. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE & Hu FB. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. **Diabetes Care**. 2013, 36;1422–1428.
27. Lips P. Vitamin D physiology. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**. 2006.
28. Daniel D. Bikle. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. **Chem Biol**. 2014, 20; 21(3): 319–329.
29. Mauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. **J Clin Invest**. 1984, 74: 1143–1155.
30. Iqbal A, Mheid, Riyaz S. Patel, Vin Tangpricha, Arshed A. Quyyumi. Vitamin D and cardiovascular disease: is the evidence solid? **Eur Heart J**. 2013 Dec 21; 34(48): 3691–3698.
31. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, McCorquodale T, Straub IR, Scott R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**. 2015, 38:521–8.
32. 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):1911–1930.
33. Holick MF. Vitamin D Deficiency. **N Engl J Med**. 2007, 357(3):266-81.
34. Vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**. 2011, 25(4) 681–691.
35. Wimalawansa, S.J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol**. 2016, 30253-9.
36. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. **J Steroid Biochem Mol Biol**. 2016.
37. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioleta A, Salomone E, Pontecorvi A, Giaccari A. Vitamin D deficiency: a new risk factor for Type 2 diabetes? **Ann Nutr Metab**. 2012, 61:337-48.
38. Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, Guiter G, Mian M. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Type 1 Diabetes Mellitus and Healthy Children. **Acta Diabetologica**. 2009, 46: 183-189.
39. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **Am J Clin Nutr**. 2000, 72(3):690–693.
40. Tsuji K, Maeda T, Kawane T, Matsunuma A, Horiuchi N. Leptin stimulates fibroblast growth factor 23 expression in bone and suppresses renal 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis in leptin-deficient mice. **J Bone Miner Res**. 2010, 25(8):1711–1723.

41. Saif-Elnasr M, Ibrahim IM, Alkady MM. Role of Vitamin D on glycemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **J Res Med Sci.** 2017 Feb 16; 22:22.
42. Feng R, Li Y, Li G, Li Z, Zhang Y, Li Q, Sun C. Lower serum 25 (OH) D concentrations in type 1 diabetes: A meta-analysis. **Diabetes Res Clin Pract.** 2015 Jun, 108 (3): e71-5.
43. Lin CH, Kadakia S, Frieri M. New insights into an autoimmune mechanism, pharmacological treatment and relationship between multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. **Autoimmun Rev.** 2014, 13:114–116.
44. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. **Curr Opin Rheumatol.** 2013, 25:184–191.
45. Yang CY, Leung PS, Adamopoulos IE, Gershwin ME. The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. **Clin Rev Allergy Immunol.** 2013, 45:217–226.
46. Antico A, Tampona M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. **Autoimmun Rev.** 2012, 12:127–136.
47. Arnon Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. **Ann Rheum Dis.** 2007, 66:1137–1142.
48. Van Etten E, Decallonne B, Bouillon R, Mathieu C. NOD bone marrow-derived dendritic cells are modulated by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D (3). **J Steroid Biochem Mol Biol.** 2004, 89–90:457–459.
49. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Obes Metab.** 2008, 10:185–197.
50. Wimalawansa, S.J. Vitamin D deficiency is a surrogate marker for visceral fat content, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and future metabolic complications. **J. Diabetes Metab Disord Control.** 2016, 3.
51. Calton, E.K., Keane, K.N. and Soares, M.J. The potential regulatory role of vitamin D in the bioenergetics of inflammation. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.** 2015, 18, 367–373.
52. Saltiel, A.R. and Kahn, C.R. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. **Nature.** 2001, 414, 799–806.
53. Sergeev, I.N. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and type 2 diabetes: Ca²⁺-dependent molecular mechanisms and the role of vitamin D status. **Horm Mol Biol Clin Invest.** 2016, 26, 61–65.

54. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomized placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN51647438). *Age Ageing*. 2009, 38: 606–609.
55. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. **Diabetes Care**. 2008, 31: 701–707.
56. Gulseth HL, Wium C, Angel K, Eriksen EF, Birkeland KI. Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Subjects with Type 2 Diabetes and Vitamin D Deficiency: A Randomized Controlled Trial. **Diabetes Care**. 2017 May 3.
57. Iqbal K, Islam N, Mehboobali N, Asghar A, Iqbal MP. Association of vitamin D deficiency with poor glycaemic control in diabetic patients. **J Pak Med Assoc**. 2016 Dec;66(12):1562-1565.
58. Nam H, Kim HY, Choi JS, Kweon SS, Lee YH, Nam HS, Park KS, Ryu SY, Choi SW, Oh SH, Kim SA, Shin MH. Association between Serum 25-hydroxyvitamin D Levels and Type 2 Diabetes in Korean Adults. **Chonnam Med J**. 2017 Jan, 53(1):73-77.
59. George PS, Pearson ER & Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. **Diabetic Medicine**. 2012, 29 e142–e150.
60. Krul-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, Simsek S. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Endocrinol**. 2017 Jan, 176(1):R1-R14.
61. Lee CJ, Iyer G, Liu Y, Kalyani RR, Bamba N, Ligon CB, Varma S, Mathioudakis N. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. **J Diabetes Complications**. 2017.
62. Perchard R, Magee L, Ivison F, Whatmore AJ, Murray P, Stevens A, Ehtisham S, Campbell J, Marshall M, Ainsworth S, Bone M, Doughty I, Mughal MZ, Clayton PE. A pilot interventional study to evaluate the impact of cholecalciferol treatment on HbA1c in type 1 diabetes. **Endocr Connect**. 2017 Apr 5.
63. Temmerman JC: vitamina D e doenças cardiovasculares. **J Am Coll Nutr**. 2011, 30: 167-170.
64. Vaidya A, Williams J. Vitamin D in the Pathophysiology of Hypertension, Kidney Disease, and Diabetes: Examining the Relationship Between Vitamin D and the Renin-Angiotensin System in Human Diseases. **Metabolism**. 2012 April ; 61(4): 450–458.

65. Chen S, Sun Y, Agrawal DK. Vitamin D deficiency and essential hypertension. **J Am Soc Hypertens.** 2015 Nov;9(11):885-901.
66. Kota SK, Kota SK, Jammula S, Meher LK, Panda S, Tripathy PR, Modi KD. Renin-angiotensin system activity in vitamin D deficient, obese individuals with hypertension: An urban Indian study. **Indian J Endocrinol Metab.** 2011, 15:0–401.
67. Mehta V, Agarwal S. Does Vitamin D Deficiency Lead to Hypertension? **Cureus.** 2017 Feb; 9(2): e1038.
68. Qi D, Nie XL, Wu S, Cai J. Vitamin D and hypertension: Prospective study and meta-analysis. **PLoS One.** 2017 Mar 30;12(3):e0174298.
69. de Paula TP, Kramer CK, Viana LV, Azevedo MJ. Effects of individual micronutrients on blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep.* 2017; 7: 40751
70. Alam U, Amjad Y, Chan A.W, Asghar O, Petropoulos I.N, Malik R.A. Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Diabetic Retinopathy or Maculopathy. *J. Diabetes Res.* 2016.
71. Praidou A, Harris M, Niakas D, Labiris G. Physical activity and its correlation to diabetic retinopathy. *J. Diabetes Complicat.* 2017, 31:456–461.
72. Taverna M.J., Selam J.L., Slama G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type 1 diabetes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 2005, 90:4803–4808.
73. Bućan K, Ivanisević M, Zemunik T, et al. Retinopathy and nephropathy in type 1 diabetic patients—association with polymorphisms of vitamin D-receptor, TNF, Neuro-D and IL-1 receptor 1 genes. **Coll Antropol.** 2009, 33.
74. Patrick P.A., Visintainer P.F., Shi Q., Weiss I.A., Brand D.A. Vitamin D and Retinopathy in Adults with Diabetes Mellitus. **Arch Ophthalmol.** 2012, 130:756–760
75. Inukai T., Fujiwara Y., Tayama K., Aso Y., Takemura Y. Alterations in serum levels of 1 alpha, 25(OH)₂ D₃ and osteocalcin in patients with early diabetic nephropathy. *Diabetes Res. Clin Pract.* 1997, 38:53–59.
76. Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis. **Can J Ophthalmol.** 2017 Apr;52(2):219-224.
77. Bajaj S, Singh RP, Dwivedi NC, Singh K, Gupta A, Mathur M: Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes. **Indian J Endocr Metabol.** 2014, 18(4): 537-541.
78. Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, Faghihi-Kashani S, Hafezi-Nejad N, Sheikhabaei S, Naderi N, Ebadi M, Esteghamati A: An inverse association between vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity

- and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects. **Neurol Sci.** 2015, 36: 1121-1126.
79. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D: Role of vitamin D. **Diabetes: Obes Metab.** 2008, 10(3): 185-197.
80. Bulent Bilir, Feti Tulubas, Betul Ekiz Bilir, Neslihan Soysal Atila, Sonat Pinar Kara, Tulay Yildirim , Seyit Ali Gumustas, Birol Topcu, Ozlem Kaymaz, Murat Aydin. The Association of Vitamin D with Inflammatory Cytokines in Diabetic Peripheral Neuropathy. **J Phys Ther Sci.** 2016, 28 (7), 2159-2163.
81. Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, Fang DD, Wang B, Fu ZJ, Yan SL, Wang YG. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **J Endocrinol Invest.** 2015 May;38(5):513-8.
82. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. **Diabetes Care.** 2011. Nov;34(11):2353-5
83. MacIsaac RJ, Ekinci EI, Premaratne E, Lu ZX, Seah JM, Li Y, Boston R, Ward GM, Jerums G. The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. **BMC Nephrol.** 2015;3;16:198.
84. Derakhshanian H, Shab-Bidar S, Speakman JR, Nadimi H, Djafarian K. Vitamin D and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. **Nutrition.** 2015 Oct;31(10):1189-94.
85. Yokoyama K, Nakashima A, Urashima M, Suga H, Mimura T, Kimura Y, Kanazawa Y, Yokota T, Sakamoto M, Ishizawa S, Nishimura R, Kurata H, Tanno Y, Tojo K, Kageyama S, Ohkido I, Utsunomiya K, Hosoya T. Interactions between Serum
86. Peng Y, Li LJ. Serum 25-hydroxyvitamin D level and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Int Urol Nephrol.** 2015.
87. Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. **J Clin Endocrinol Metab.** 2007;92: 2130–2135.
88. Damasiewicz MJ, Magliano DJ, Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Ebeling PR, Chadban SJ, Atkins RC, Kerr PG, Shaw JE, Polkinghorne KR. 25-Hydroxyvitamin D levels and chronic kidney disease in the AusDiab (Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle) study. **BMC Nephrol.** 2012 Jul 3; 13:55.
89. Thrailkill KM, Jo CH, Cockrell GE, Moreau CS, Fowlkes JL. Enhanced Excretion of Vitamin D Binding Protein in Type 1 Diabetes: A Role in Vitamin D Deficiency? **J Clin Endocrinol Metab.** 2011, 96(1):142–149.

90. De Boer IH, Katz R, Chonchol M, Ix JH, Sarnak MJ, Shlipak MG, Siscovick DS, Kestenbaum B. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Change in Estimated Glomerular Filtration Rate. **Clin J Am Soc Nephrol**. 2011, 6: 2141–2149.
91. Weis L, Metzger M, Haymann JP, Thervet E, Flamant M, Vrtovsnik F, Gauci C, Houillier P, Froissart M, Letavernier E, Stengel B, Boffa JJ. Renal function can improve at any stage of chronic kidney disease. **PLoS One**. 2013 Dec 13;8(12): e81835.
92. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, McCorquodale T, Straub IR, Scott R, Laakso M, Topliss D, Jenkins AJ, Blankenberg S, Burton A, Keech AC. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care**. 2015 Mar;38(3):521-8.
93. Agarwal, R, Acharya, M, Tian, J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. **Kidney Int**. 2005, 68: 2823–2828.
94. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4780-8.
95. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y, Chen H, Jia W. Oral Supplementation with Cholecalciferol 800 IU Ameliorates Albuminuria in Chinese Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. **Pos One**. 2012. Vol 7.
96. Bonakdaran S, Hami M, Hatefi A. The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. **Saudi J Kidney Dis Transpl**. 2012 Nov;23(6):1215-20.
97. Ahmadi N, Mortazavi M, Iraj B, Askari G. Whether vitamin D3 is effective in reducing proteinuria in type 2 diabetic patients? **J Res Med Sci**. 2013 May;18(5):374-7.
98. Momeni A, Mirhosseini M, Kabiri M, Kheiri S. Effect of vitamin D on proteinuria in type 2 diabetic patients. **J Nephropathol**. 2017 Jan;6(1):10-14.
99. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving HH, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. **The Lancet**. 2010 Nov 6;376(9752):1543-51.
100. Joergensen C, Tarnow L, Goetze JP, Rossing P. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. **Diabet Med**. 2015 Mar;32(3):374-81.
101. Krairittichai 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 Mar;95 Suppl 3: S41-7.
102. Macisaac RJ, Jerums G. Diabetic kidney disease with and without albuminuria. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011, 20:246-257.

103. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivanis P. The role of paricalcitol on proteinuria. *J Ren Care*. 2011 Jun;37(2):80-4.
104. Diaz VA, Mainous AG, Carek PJ, Wessell AM, Everett CJ. The Association of Vitamin D Deficiency and Insufficiency with Diabetic Nephropathy: Implications for Health Disparities. **JABFM**. 2009 Vol. 22(5).

Capítulo 2

Associação entre Deficiência de 25-hidroxivitamina D e Doença Renal do Diabetes em Pacientes com Diabetes Tipo 2

Angélica Dall’Agnol

Letícia de Almeida Brondani

Vítor da Agostim Cancelier

Eduardo Guimarães Camargo

Sandra Pinho Silveiro

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Endereço para correspondência:

Sandra Pinho Silveiro

Serviço de Endocrinologia, HCPA

Rua Ramiro Barcelos, 2350 – Prédio 12, 4º andar

Porto Alegre, RS

ssilveiro@hcpa.edu.br

RESUMO

Introdução: A doença renal do diabetes (DRD) é a principal causa de doença renal terminal e atualmente o tratamento disponível não é capaz de controlar de forma plena a evolução da doença. Novas alternativas terapêuticas vêm sendo buscadas e algumas evidências apontam a deficiência da vitamina D [25 (OH) D] como possível fator relacionado ao surgimento e/ou progressão da DRD.

Objetivo: O objetivo desse estudo foi avaliar a relação entre níveis de 25 (OH) D e grau de dano renal em pacientes com DM tipo 2.

Métodos: Delineamento transversal, avaliados indivíduos DM tipo 2 ambulatoriais. A taxa de filtração glomerular (TFG) foi estimada a partir da equação Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) e medida pela técnica do ^{51}Cr -EDTA, categorizada como \geq ou $<$ do que 90 mL/min/1,73 m² (estágio 1 KDIGO). A excreção urinária de albumina (EUA) foi avaliada pelo método de imunoturbidimetria, sendo considerada elevada uma EUA >14 mg/L; a 25 (OH) vitamina D foi medida pela técnica de quimioluminescência. Curva ROC e regressão logística múltipla foram empregadas para avaliar as relações entre níveis de vitamina D e dano renal.

Resultados: Foram incluídos 87 indivíduos com DM tipo 2, com idade média de 61 ± 10 anos, sendo que 46 eram do sexo feminino (53%) e 41 do sexo masculino (47%), com duração do DM de 12 ± 6 anos, IMC de 30 ± 4 kg/m² e etnia autodeclarada branca em 81%. Não foi evidenciada diferença nos níveis de a 25 (OH) vitamina D entre os pacientes com EUA elevada em relação ao grupo sem albuminúria (18 ± 9 vs. 18 ± 8 ng/mL). Em relação à TFG, os pacientes com TFG ^{51}Cr <90 apresentaram valores de 25 (OH) vitamina D significativamente mais baixos (16 ± 8 vs. 20 ± 9 ng/mL. $P=0,030$), além de serem mais velhos (64 ± 10 vs. 58 ± 9 anos) e com pior controle glicêmico ($8,9 \pm 1,7$ vs. $8,1 \pm 1,5$). Por meio de curva ROC e teste de Youden, foi identificado o valor de 16,5 ng/mL de vitamina D como o ponto de equilíbrio para identificar a queda da TFG ^{51}Cr .

Conclusões: Foi encontrada uma associação significativa entre níveis mais baixos de 25 (OH) D e redução leve da TFG em pacientes com DM tipo 2, sem ser evidenciada interação com a EUA.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes kidney disease (DKD) is the leading cause of end-stage renal disease, and the available treatment is not able to fully control the course of the disease. New therapeutic alternatives have been investigated and some evidence points to vitamin D deficiency 25 (OH) D as a possible factor related to the onset and/or progression of DKD.

Objective: The objective of this study was to evaluate the interaction of 25 (OH) D levels with renal damage in patients with type 2 DM.

Methods: Cross-sectional design, outpatient type 2 DM. Glomerular filtration rate (GFR) was estimated by the Epidemiology of Chronic Kidney Disease (CKD-EPI) equation and measured by the ⁵¹Cr-EDTA technique; GFR was categorized as \geq or <90 mL/min/1.73 m² (KDIGO Stage 1). Urinary albumin excretion (UAE) was evaluated by immunoturbidimetry method, considered elevated if >14 mg/L; 25 (OH) D was measured by chemiluminescence technique. ROC curve and multiple logistic regression were used to assess the interaction between vitamin D levels and renal damage.

Results: 87 patients with type 2 DM were evaluated, with a mean age of 61 ± 10 years, 46 were female (53%), with DM duration of 12 ± 6 years, BMI of 30 ± 4 kg/m² and self-declared white in 81%. There was no difference in the levels of 25 (OH) vitamin D between patients with elevated UAE as compared to the group without normoalbuminuria (18 ± 9 vs. 18 ± 8 ng/mL). In relation to GFR, patients with $\text{GFR}^{51\text{Cr}} < 90$ had significantly lower values of 25 (OH) vitamin D (16 ± 8 vs. 20 ± 9 ng/mL, $P=0.030$), were older (64 ± 10 vs. 58 ± 9 years, $P=0.007$) and with poor glycemic control (8.9 ± 1.7 versus 8.1 ± 1.5 , $P=0.017$). ROC curve and Youden's test, disclosed the value of 16.5 ng/mL of vitamin D as the cutoff point that identified the drop in $\text{GFR}^{51\text{Cr}}$.

Conclusions: There was a significant association between lower levels of 25 (OH) D and mild reduction of GFR in patients with type 2 DM, with no evidence of interaction with the UAE.

INTRODUÇÃO

A doença renal do diabetes (DRD) é uma das complicações crônicas microvasculares mais graves do DM. É a principal causa de doença renal terminal, sendo responsável por cerca de 40% dos casos de doença renal crônica que evoluem para diálise e/ou transplante renal em todo o mundo (1,2). Além disso, apresenta alta taxa de mortalidade global (3).

A DRD deve ser rastreada pela avaliação da albuminúria e/ou da taxa de filtração glomerular (TFG) (4). Para estimar a TFG são utilizadas equações baseadas na creatinina, tal como a CKD-EPI, apesar da sua tendência a subestimar a TFG no DM (5,6). Em situações especiais, indica-se a avaliação mais precisa da TFG com medida da depuração de substâncias endógenas, como a inulina e o $^{51}\text{Cr-EDTA}$ (7).

O prognóstico atual desfavorável da DRD decorre do fato de que o tratamento disponível não é capaz de evitar ou de controlar de forma plena a evolução da doença (8). Um dos motivos é que não é completamente esclarecida a patogênese do dano renal. Nesse sentido, dentre outras substâncias endógenas, a vitamina D tem gerado um interesse especial, já que alguns estudos transversais em pacientes com DM demonstram uma associação entre níveis mais baixos de 25 (OH) D e elevação da albuminúria (9,10). Entretanto, nem todos os estudos confirmam essa interação (11,12). De qualquer forma, o delineamento transversal não é capaz de estabelecer relação causal entre deficiência de vitamina D e dano renal. Nesse sentido, os estudos prospectivos passaram a analisar a deficiência da vitamina D como possível fator de risco e prognóstico para DRD, em geral mostrando uma evolução desfavorável da função renal - queda da TFG e/ou elevação da albuminúria - nos indivíduos com menores níveis de vitamina D (<15 ou 20 ng/mL) (13-18). Em pacientes com DM tipo 2, entretanto, a presença de síndrome metabólica é um fator praticamente universal, consistindo em um fator de confusão, disputando o papel de fator de risco com a vitamina D propriamente dita (19). Além disso, quando analisado o papel terapêutico da reposição da vitamina D, observa-se que os resultados sobre a função renal são conflitantes (9,20-27).

O objetivo desse estudo foi avaliar a relação entre níveis de 25 (OH) D e o grau de comprometimento da função renal em pacientes com DM tipo 2.

PACIENTES E MÉTODOS

Foi empregado o delineamento de estudo transversal, sendo avaliados pacientes com DM tipo 2 provenientes do ambulatório de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O DM foi definido como tipo 2 pelo diagnóstico após 35 anos de idade, sem terapia insulínica durante os primeiros 5 anos do diagnóstico e sem episódios prévios de cetoacidose (28).

Foi utilizado questionário para coletar informações como idade atual, idade ao diagnóstico do DM e uso de medicações. Os pacientes foram submetidos a exame físico completo. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pelo peso em quilogramas dividido pela altura em metros ao quadrado. A circunferência da cintura foi medida na linha imaginária situada entre as proeminências ósseas do rebordo costal anterior e espinha íliaca anteroposterior. A pressão sanguínea foi avaliada duas vezes com 5 minutos entre as averiguações, com o paciente sentado após 5 minutos de repouso e usando um aparelho com esfigmomanômetro digital OMRON (Model HEM-705CP). A média das duas medidas foi usada para calcular a pressão sistólica e diastólica.

Amostras de soro foram coletadas para exames laboratoriais após jejum de 12 horas. A glicemia foi avaliada pelo método da glicose oxidase e o colesterol total e HDL foram analisados por métodos enzimáticos; HbA1c foi quantificada com HPLC (Merck-Hitachi L-9100 Analyser, Merck, Darmstadt, Germany).

A função renal foi avaliada com a dosagem de creatinina sérica pelo método de Jaffe compensado rastreável. A medida da TFG foi realizada pelo método de injeção única do $^{51}\text{Cr-EDTA}$. Esse procedimento foi realizado às 8 horas da manhã, após jejum de 12 horas. Após a coleta de sangue venoso para amostra basal de exames laboratoriais, uma injeção única de 150 μCi de uma solução de $^{51}\text{Cr-EDTA}$ foi aplicada na veia ante cubital do braço. Amostras de sangue foram coletadas no braço oposto, duas, três e quatro horas após. Foi medida a radioatividade em um contador de poço gama, sendo analisadas amostras em duplicata de 2 mL de plasma. A TFG foi estimada a partir da equação CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*), expressa: $\text{TFG (mL/min/1,73 m}^2) = 141 * \text{min} (\text{creatinina sérica} / \kappa, 1)^\alpha * \text{max} (\text{Scr} / \kappa, 1)^{-1,209} * 0,993^{\text{idade}} * 1,018 [\text{mulher}] * 1,159 [\text{negros}]$ (5). Foram incluídos apenas indivíduos com $\text{TFG } ^{51}\text{Cr-EDTA} \geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, categorizados como portadores de TFG preservada ($\text{TFG} \geq 90$) e TFG reduzida ($60\text{-}90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Amostras de urina casuais foram coletadas e a excreção urinária de

albumina (EUA) foi medida por imunoturbidimetria; foi considerada EUA normal valores ≤ 14 mg/L e elevada > 14 mg/L (EUA severamente elevada: ≥ 174 mg/L).

A 25 (OH) D foi medida por quimioluminescência (DiaSorin) que detecta níveis de vitamina D entre 4,0 e 150 ng/mL. Os coeficientes de variação das análises interensaio são de 7% e 6,3% para valores de 18 e 37 ng/mL, respectivamente.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão, porcentagens ou mediana (valores mínimos e máximos). As variáveis paramétricas contínuas foram avaliadas utilizando teste t de Student ou ANOVA. As variáveis que não seguem distribuição normal foram logaritmizadas para análise. As variáveis qualitativas foram analisadas utilizando o teste qui-quadrado. As correlações entre TFG e os níveis séricos de vitamina D foram avaliadas com coeficientes de correlação de Pearson. Foram utilizadas curvas ROC para avaliar a associação entre nível de TFG e vitamina D; o teste de Youden foi utilizado para verificação do ponto de equilíbrio. Análise de regressão logística foi realizada para avaliar a possível associação da vitamina D categorizada por $>$ ou $< 16,5$ ng/mL (Youden) com TFG, estações do ano, gênero, HbA1c. $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS, versão 18 (SPSS, Chicago, IL). O cálculo do tamanho amostral foi realizado com base no estudo disponível na literatura que comparou os níveis de vitamina D entre indivíduos com e sem doença renal do diabetes (29). O tamanho amostral foi calculado no site www.openepi.com, considerando um erro alfa de 5% e um poder de 80%. Para encontrar uma diferença de 4 ng/mL de vitamina D nos pacientes com DRD em comparação aos sem DRD são necessários 36 indivíduos em cada grupo.

RESULTADOS

Foram incluídos 87 indivíduos com DM tipo 2, com idade média de 61 ± 10 anos, sendo que 46 eram do sexo feminino (53%) e 41 do sexo masculino (47%), com duração do DM de 12 ± 6 anos, IMC de 30 ± 4 kg/m² e etnia autodeclarada branca em 81%. A Tabela 1 apresenta as características clínicas e laboratoriais dos pacientes de acordo com a EUA. Os níveis de vitamina D dos pacientes com elevação da EUA (EUA > 14 mg/L) não diferiram do grupo sem albuminúria. Também não foram encontradas diferenças entre os dois grupos em

relação às características gerais, exceto pelo achado de maior cintura nas mulheres com albuminúria. A Figura 1 apresenta os valores de vitamina D conforme a EUA.

Tabela 1. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM tipo 2 de acordo com excreção urinária de albumina categorizada em ≤ 14 mg/L e >14 mg/L.

| | EUA ≤ 14 mg/L (N=47) | EUA >14 mg/L (N=40) | P |
|--|------------------------------|--------------------------|--------------|
| Idade (anos) | 62 \pm 10 | 59 \pm 10 | 0,117 |
| Duração do DM (anos) | 11 \pm 7 | 12 \pm 6 | |
| Sexo (% homens) | 35 | 57 | 0,061 |
| Etnia (% brancos) | 82 | 79 | 0,992 |
| Fumantes (%) | 9 | 12 | 0,999 |
| Uso de IECA/ARA II (%) | 67,5 | 76,6 | 0,344 |
| Estação da coleta (%) | | | |
| Verão | 5 | 9 | 0,869 |
| Primavera | 28 | 33 | |
| Inverno | 49 | 45 | |
| Outono | 15 | 18 | |
| Cintura (cm) | | | |
| Mulheres | 92 \pm 11 | 104 \pm 14 | 0,028 |
| Homens | 97 \pm 12 | 101 \pm 12 | 0,352 |
| IMC (kg/m ²) | 30 \pm 5 | 30 \pm 4 | 0,759 |
| Pressão Sistólica (mmHg) | 127 \pm 28 | 133 \pm 15 | 0,313 |
| Pressão Diastólica (mmHg) | 81 \pm 10 | 82 \pm 9 | 0,637 |
| HbA1c (%) | 8,4 \pm 1,6 | 8,6 \pm 1,7 | 0,442 |
| Vitamina D (ng/mL) | 18 \pm 8 | 18 \pm 9 | 0,792 |
| Deficiência de vitamina D (%) | 58 | 68 | 0,308 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 44 \pm 11 | 46 \pm 11 | 0,492 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 185 \pm 50 | 190 \pm 39 | 0,590 |
| Albuminúria (mg/L) | 5 (5 – 7,8) | 56 (100 – 262) | ----- |
| ⁵¹ Cr-EDTA (mL/min/1,73m ²) | 98 \pm 30 | 95 \pm 25 | 0,615 |
| Proteína C Reativa (mg/dL) | 3,2 (3,2-7,7) | 2,5 (2,3-7,6) | 0,540 |

Dados expressos como média \pm desvio padrão, mediana (IC 95%) e %. IMC: índice de massa corporal; TFG ⁵¹Cr: taxa de filtração glomerular pelo ⁵¹Cr-EDTA. TFG_{CKD-EPI}: taxa de filtração glomerular calculada CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*).

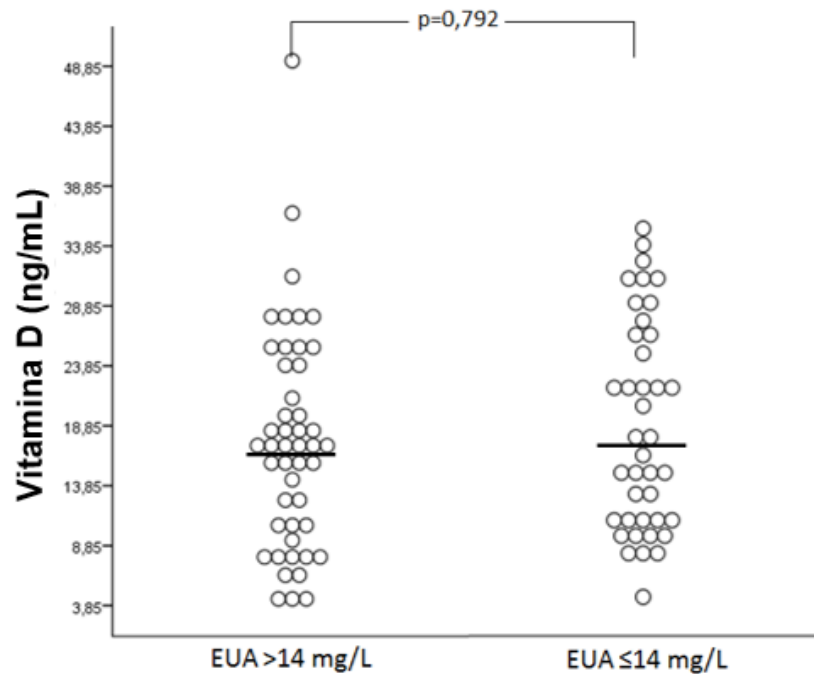


Figura 1. Valores de vitamina D de acordo com a excreção urinária de albumina (EUA) em mg/L.

A Tabela 2 apresenta as características clínicas e laboratoriais dos indivíduos de acordo com a avaliação da função renal. Os pacientes foram categorizados segundo a TFG $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ($\text{TFG}_{^{51}\text{Cr}}$) \geq ou $<$ do que $90 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, que define o estágio 1 da classificação da Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (43). Foi observado que os pacientes com $\text{TFG}_{^{51}\text{Cr}} < 90$ apresentaram valores de vitamina D significativamente mais baixos, além de serem mais velhos e com pior controle glicêmico. A Figura 2 evidencia os níveis de vitamina D de acordo com a TFG.

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM tipo 2 de acordo com a taxa de filtração glomerular categorizada em ≥ 90 ou de 60-90 mL/min/1,73 m²*

| | TFG $\geq 90^*$ (N=47) | TFG 60-90* (N=40) | P |
|--|--|------------------------------------|--------------|
| Idade (anos) | 58 \pm 9 | 64 \pm 10 | 0,007 |
| Duração do DM (anos) | 11 \pm 6 | 13 \pm 7 | 0,337 |
| Sexo (% homens) | 49 | 45 | 0,830 |
| Etnia (% brancos) | 78 | 84 | 0,586 |
| Fumantes (%) | 9,5 | 12,5 | 0,720 |
| Uso de IECA/ARA II (%) | 68 | 77,5 | 0,327 |
| Estações da coleta (%) | | | |
| Verão | 6 | 8 | 0,424 |
| Outono | 40 | 18 | |
| Inverno | 34 | 63 | |
| Primavera | 19 | 13 | |
| Cintura (cm) | | | |
| Homens | 100 \pm 11 | 100 \pm 13 | 0,964 |
| Mulheres | 96 \pm 11 | 98 \pm 16 | 0,777 |
| IMC (kg/m ²) | 30 \pm 4 | 30 \pm 5 | 0,938 |
| Pressão Sistólica (mmHg) | 130 \pm 25 | 131 \pm 17 | 0,923 |
| Pressão Diastólica (mmHg) | 82 \pm 9 | 81 \pm 10 | 0,751 |
| HbA1c (%) | 8,1 \pm 1,5 | 8,9 \pm 1,7 | 0,017 |
| Vitamina D (ng/mL) | 20 \pm 9 | 16 \pm 8 | 0,030 |
| Deficiência de vitamina D (%) | 55 | 73 | 0,098 |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 44 \pm 12 | 46 \pm 10 | 0,368 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 185 \pm 35 | 191 \pm 53 | 0,565 |
| ⁵¹ Cr-EDTA (mL/min/1,73m ²) | 115 \pm 22 ^a | 73 \pm 10 | ----- |
| CKD-EPI (mL/min/1,73m ²) | 90 \pm 17 | 71 \pm 20 | 0,000 |
| EUA (mg/L) | 19 (30 – 144) | 18 (39 – 196) | 0,953 |
| Proteína C reativa (mg/dL) | 2,0 (1,9-7,4) | 5,3 (3,9-7,8) | 0,570 |

Dados expressos como média \pm desvio padrão, mediana (IC 95%) e %. IMC: índice de massa corporal; TFG ⁵¹Cr: taxa de filtração glomerular pelo ⁵¹Cr-EDTA. TFG_{CKD-EPI}: taxa de filtração glomerular calculada CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). *mL/min/1,73 m².

Por meio de análise de regressão logística, considerando a TFG como variável dependente, a vitamina D [OR (IC95%): 0,959 (0,906-1,015, P=0,151)] não foi significativa incluindo a idade [OR (IC95%): 1,066 (1,010-1,126, P=0,020)] e as estações do ano da coleta ($p>0,05$) como covariáveis. A HbA1c não foi incluída no modelo de regressão logística por apresentar colinearidade com a vitamina D ($r=-0,307$; $P=0,005$). A regressão linear múltipla, tendo a TFG como variável dependente, também não encontrou significância em relação aos níveis de vitamina D (Beta (IC 95%) e P, respectivamente, de 0,179 (0,56-1,163) e $P=0,075$; estações -0,105 (-10,004, -3,023) e $P=0,289$; idade permanece associada, de forma inversa com a TFG -0,454 (-1,817, -0,737) e $P=0,000$).

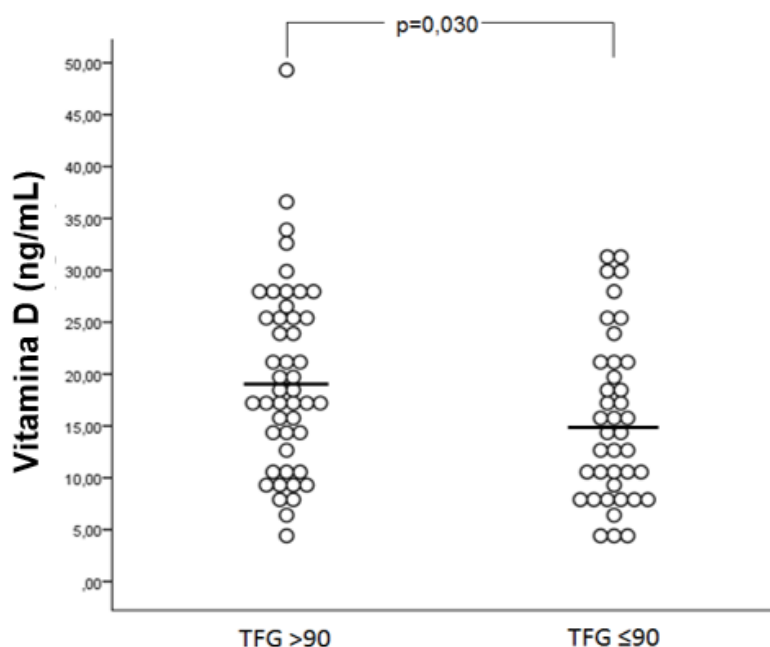


Figura 2. Valores de vitamina D de acordo com a taxa de filtração glomerular (TFG) categorizada como 60-90 ou >90 mL/min/1,73 m².

A Figura 3 mostra que ocorre uma tendência não significativa para diminuição gradual da TFG $^{51}_{Cr}$ de acordo com a redução progressiva da vitamina D em tercís ($p = 0,083$).

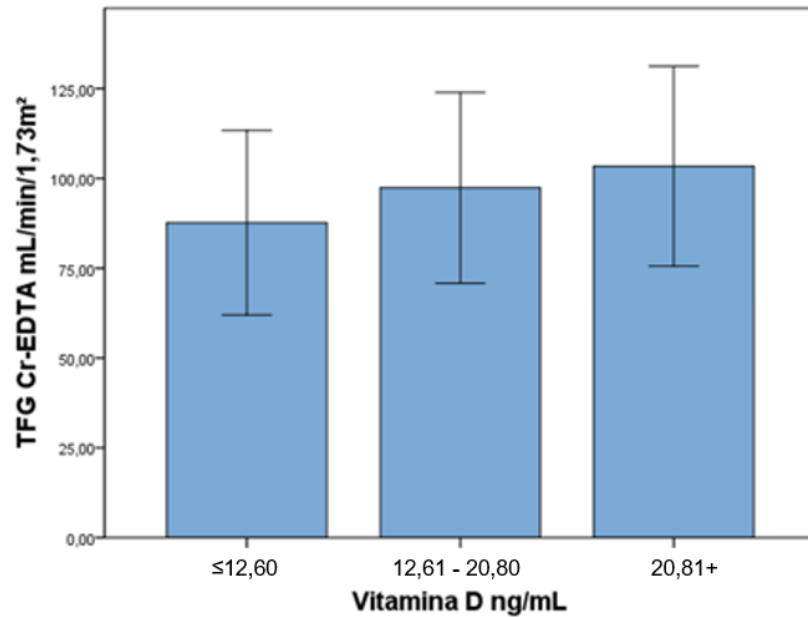


Figura 3. Valores de TFG ^{51}Cr -EDTA de acordo com os tercís da vitamina D ($P=0,083$).

Quando analisamos a TFG CKD-EPI , não foi observada essa tendência ($P=0,121$). Além disso, foi verificado que os valores de vitamina D estão correlacionados positivamente com a TFG ^{51}Cr , mas não com a TFG CKD-EPI (Figura 4). Quando comparamos a acurácia da TFG ^{51}Cr e TFG CKD-EPI em relação à presença de deficiência da vitamina D, observamos que a TFG ^{51}Cr apresenta uma significativa área sob a curva de 0,635, enquanto a TFG CKD-EPI não foi significativamente associada com a vitamina D.

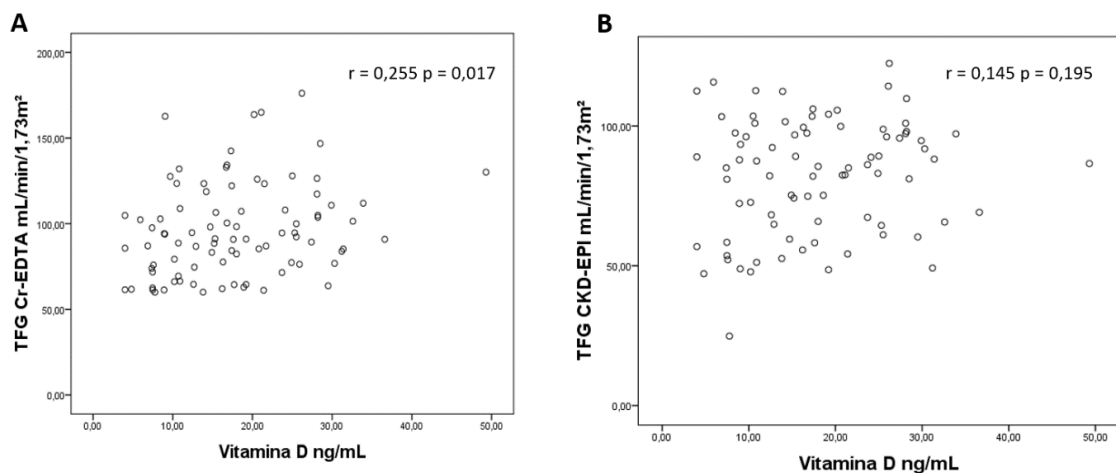


Figura 4. Correlação da vitamina D com a TFG calculada pelo ^{51}Cr -EDTA e pela equação CKD-EPI.

Para analisar a relação entre presença de dano renal ($\text{TFG}^{51}_{\text{Cr}} \geq$ ou $<$ que $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e sua relação com níveis de vitamina D, foi empregada curva ROC. Por meio do teste de Youden, foi identificado o valor de $16,5 \text{ ng/mL}$ de vitamina D como o ponto de equilíbrio para identificar a presença de queda da $\text{TFG}^{51}_{\text{Cr}}$ (Figura 5).

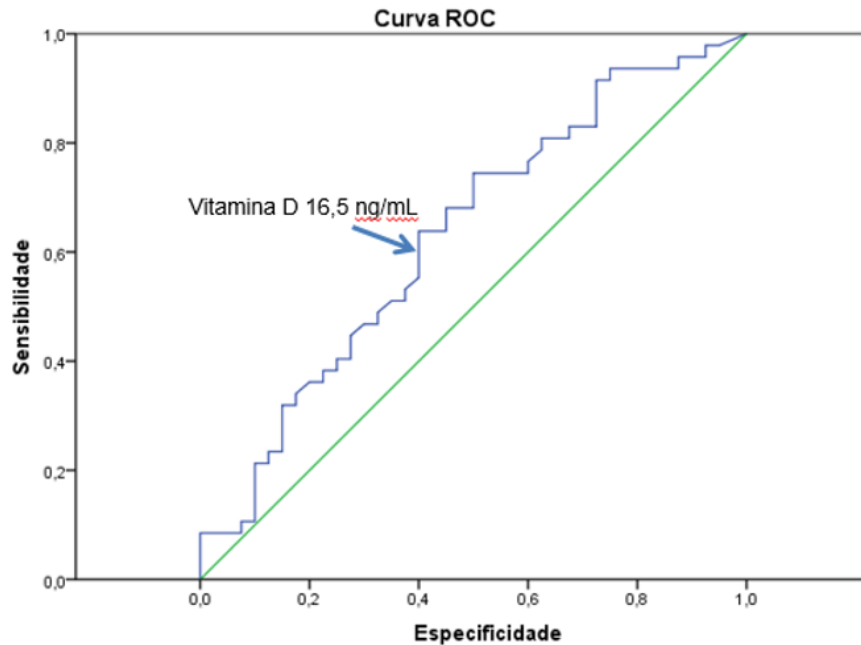


Figura 5. Valor de vitamina D em ng/mL no ponto de equilíbrio entre sensibilidade e especificidade para identificar a presença de dano renal ($\text{TFG}^{51}_{\text{Cr}} \geq$ ou $<$ que $90 \text{ mL/min/1,73m}^2$).

A Tabela 3 mostra as características clínicas e laboratoriais dos pacientes categorizados de acordo com o ponto de equilíbrio do teste de Youden para vitamina D. O grupo de pacientes com níveis de vitamina D $<16,5 \text{ ng/mL}$ apresentava uma frequência maior de mulheres e níveis maiores de HbA1c, colesterol total e proteína C reativa. Confirmando as análises prévias, foi observada uma diminuição da $\text{TFG}^{51}_{\text{Cr}}$ em pacientes com a vitamina D $<16,5 \text{ ng/mL}$.

Tabela 3. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com DM tipo 2 de acordo com os valores de vitamina D.

| Vitamina D | ≥16,5 ng/mL (N=46) | <16,5 ng/mL (N=41) | P |
|--|-------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Idade (anos) | 59 ± 10 | 62 ± 90 | 0,111 |
| Duração do DM (anos) | 12 ± 7 | 12 ± 5 | 0,694 |
| Sexo (% homens) | 60 | 31 | 0,013 |
| Etnia (% brancos) | 86 | 75 | 0,295 |
| Fumantes (%) | 10 | 12 | 0,999 |
| Uso de IECA/ARA II (%) | 63 | 83 | 0,038 |
| Estação da coleta (%) | | | |
| Verão | 9 | 5 | 0,011 |
| Outono* | 41 | 17 | |
| Inverno* | 30 | 66 | |
| Primavera | 20 | 12 | |
| Cintura (cm) | | | |
| Mulheres | 98 ± 13 | 97 ± 14 | 0,812 |
| Homens | 99 ± 11 | 102 ± 14 | 0,469 |
| IMC (Kg/m ²) | 30 ± 4 | 31 ± 5 | 0,304 |
| Pressão Sistólica (mmHg) | 130 ± 16 | 131 ± 27 | 0,896 |
| Pressão Diastólica (mmHg) | 81 ± 9 | 83 ± 10 | 0,292 |
| HbA1c (%) | 8,0 ± 1,6 | 9,0 ± 1,5 | 0,004 |
| Vitamina D (ng/mL) | 24 ± 6 | 10 ± 3 | ----- |
| Colesterol HDL (mg/dL) | 46 ± 10 | 45 ± 13 | 0,707 |
| Colesterol Total (mg/dL) | 179 ± 42 | 199 ± 44 | 0,026 |
| ⁵¹ Cr-EDTA (mL/min/1,73m ²) | 103 ± 28 | 88 ± 24 | 0,009 |
| CKD-EPI (mL/min/1,73m ²) | 85 ± 18 | 79 ± 23 | 0,165 |
| EUA | 18 (29 – 149) | 20 (39 – 190) | 0,998 |
| Proteína C Reativa (mg/dL) | 2,5 (2,9-6,7) | 3,5 (2,5-8,9) | 0,046 |

Dados expressos como média ± desvio padrão, mediana (IC 95%) e %. IMC: índice de massa corporal; TFG ⁵¹Cr: taxa de filtração glomerular pelo ⁵¹Cr-EDTA. TFG_{CKD-EPI}: taxa de filtração glomerular calculada CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). **Ajusted Residual*

Após análise de regressão logística considerando a vitamina D \geq ou $<16,5$ ng/mL como variável dependente, foi verificado que o declínio da TFG $^{51}_{Cr}$ está associado com níveis mais baixos de vitamina D, independentemente da estação da coleta, gênero, níveis de HbA1c e PCR (Tabela 4).

Tabela 4. Regressão logística com a vitamina D categorizada como \geq ou $< 16,5$ ng/mL como variável dependente ajustada para variáveis independentes.

| | OR (IC 95%) | P |
|--------------------|----------------------|--------------|
| TFG | 0,978 (0,957-0,999) | 0,046 |
| Sexo (Feminino) | 5,175 (1,462-18,324) | 0,011 |
| HbA1c | 1,491 (1,025-2,167) | 0,037 |
| PCR | 1,847 (0,603-5,656) | 0,282 |
| Uso de IECA/ARA II | | |
| Estações | | |
| Inverno | 1 | |
| Verão | 1,140 (0,135- 9,604) | 0,904 |
| Outono | 0,382 (0,104-1,402) | 0,147 |
| Primavera | 0,361 (0,066-1,979) | 0,241 |

Variável dependente: vitamina D \geq ou $<$ do que 16,5 ng/mL.

DISCUSSÃO

No presente estudo foi encontrada uma associação significativa entre níveis mais baixos de 25 (OH) D e redução da TFG em pacientes com DM tipo 2, sendo essa associação mais nítida para valores de 25 (OH) D abaixo de 16,5 ng/mL. No entanto, nossos dados não evidenciam interação entre redução da vitamina D e elevação da excreção urinária de albumina.

Por meio de revisão da literatura realizada previamente, identificamos 8 estudos transversais analisando a associação entre a 25 (OH) D e dano renal em pacientes com DM tipo 2. Desses, 4 estudos avaliaram o parâmetro TFG, sendo a análise feita com TFG estimada por equações (10,11,30,31). Dentre esses 4 estudos, 2 estudos chineses confirmam uma associação direta, porém fraca, entre vitamina D e TFG (total 950 pacientes) (30,32) e 2 estudos japoneses não mostram interação (total 852 pacientes) (10,11). Fica evidente a falta de dados conclusivos nesse aspecto. Nosso estudo foi o único até o momento que empregou a medida da TFG com substâncias exógenas, sendo o primeiro a demonstrar uma inter-relação entre níveis mais baixos de 25 (OH) D - níveis <16,5 ng/mL - e menor TFG na faixa relativamente preservada de TFG de 60-90 mL/min/1,73m². Dessa forma, um fator importante, como já mencionado, é que em sendo empregada a TFG calculada, estimada com equações, e não a medida com substâncias exógenas, existe uma sabida limitação no desempenho da avaliação da TFG (14). De fato, nossos achados mostram que apenas a TFG medida por cromo é que se relaciona com a 25 (OH) D, enquanto a TFG estimada com a equação CKD-EPI não foi capaz de identificar essa associação. Esse dado confirma observações prévias de que a equação não expressa adequadamente os valores reais de TFG, subestimando-a acentuadamente, especialmente no DM (33,34). Esse fenômeno provavelmente deve-se ao fato de que pacientes com DM apresentam mais interferentes sobre a dosagem da creatinina, como a glicemia, (35) e, além disso, apresentam caracteristicamente valores marcadamente elevados de TFG, não identificáveis pela creatinina (36).

O ponto de corte da vitamina D adotado como preditor de risco no presente estudo foi de 16,5 ng/mL, oriundo das análises de inter-relação com dano renal, empregando o ponto de equilíbrio de Youden (ponto de maior sensibilidade em equilíbrio com a especificidade). Por meio dessa análise, ficou evidenciado que a associação com perda de função renal é mais expressiva com esse valor e não com o valor empregado pelos consensos de deficiência, que é de 20 ng/mL. Esse achado é inusitado, mas não surpreende, pois sabidamente o ponto de corte de 20 ng/mL é recomendado baseado na

associação com doença óssea. No entanto, esse valor para definir risco em geral é arbitrário para analisar outros desfechos, no nosso caso, desfechos renais (37). Nosso estudo descreve, dessa forma, um novo ponto de corte de vitamina D em associação com perda de função renal. Deve ser levado em conta, porém, que para analisar os níveis de 25 (OH) vitamina D como fator de risco, apenas estudos longitudinais podem definir essa questão. Em revisão sistemática, descrevemos que dos 4 estudos com DRD que analisam a deficiência de vitamina D como fator de risco, de fato mostram associação com perda rápida de TFG (38,39,40,41). É importante ressaltar que os níveis séricos da vitamina D são influenciados por fatores de confusão relacionados causalmente ao dano renal, como obesidade e síndrome metabólica (42). Por sua vez essas condições vão favorecer a ocorrência de um pior controle glicêmico e pressórico, promovendo o dano renal diretamente (43).

Em relação à albuminúria, não encontramos associação significativa entre baixos níveis de 25 (OH) D e elevação da EUA, tanto nos micro- como nos macroalbuminúricos. Esse achado contrasta com os resultados da literatura, onde entre 9 estudos identificados, em 7 foi evidenciada interação entre redução da vitamina D e elevação da albuminúria, tanto em pacientes com micro- como com macroalbuminúria. Uma dificuldade na interpretação dos resultados é que em 1/3 dos estudos não foi feita referência ao uso de IECA/ARA (10,31,44); nos estudos que descrevem esse dado, é heterogêneo o uso dos medicamentos entre os grupos avaliados (9,11,29,32). O uso dessa classe de medicamentos sabidamente interfere nos níveis de EUA, o que torna difícil a comparação entre os estudos e se torna um fator de confusão para análise dos dados. Em nosso estudo, não encontramos diferença entre o percentual de usuários desses fármacos quando comparados os grupos divididos de acordo com TFG e EUA. Deve ser salientado que a proporção de usuários dessas drogas foi elevada entre nossos pacientes, chegando a 70-80% dos casos, e definitivamente mascarando os níveis reais de albuminúria. Quando categorizados conforme os níveis de vitamina D com critério de Youden (acima ou abaixo de 16,5 ng/mL) houve inclusive uma predominância de uso da droga no grupo com níveis mais baixos, o que pode ter mascarado a associação com EUA elevada.

Uma consideração a ser feita é que os distintos estudos identificados na literatura empregaram diferentes métodos para avaliar a vitamina D, tais como quimioluminescência, HPLC, ELISA, imunoluminometria, dificultando a equiparação entre os resultados (45). Já foi demonstrado que os diferentes métodos podem apresentar variação de até 2 vezes nos níveis de vitamina D (46). Nesse sentido, os institutos internacionais, como o *National Institute of Standards and Technology* (NIST) tem empregado esforços para efetivamente padronizar os métodos de dosagem, desenvolvendo materiais de referência, o que deverá melhorar a comparabilidade futura entre os estudos (47).

A proporção de deficiência de vitamina D é bastante elevada em indivíduos com DRD, em nosso estudo chegando a 80% dos casos. Muitos fatores justificam essa elevada prevalência, tais como perda da proteína ligadora de vitamina D na urina, ingestão reduzida e aumento progressivo no fator de crescimento do fibroblasto (FGF 23) (13). Outro fator importante para regulação celular é a redução dos níveis de megalina, receptor importante da família das lipoproteínas de baixa densidade (48). Essa redução da megalina se dá em estágios iniciais de lesões renais, afetando a endocitose, levando conseqüentemente a redução de reabsorção da 25 (OH) D (49). O receptor de vitamina D por sua vez, está envolvido, entre outras funções reguladoras, na homeostase do cálcio. Os possíveis mecanismos que integram a deficiência de 25 (OH) D à DRD ainda não estão totalmente elucidados. A 25 (OH) D atenua a expressão da renina e o aumento compensatório da renina em pacientes tratados com ARA II (50). A vitamina D estimula a expressão de nefrina e interação com o sistema renina-angiotensina-aldosterona (32). Em estudo transversal recentemente apresentado, a pressão arterial foi aferida por MAPA (monitorização ambulatorial da pressão arterial) em 116 pacientes com DM tipo 2 e 43% dos pacientes eram deficientes (51). Nesse grupo, a deficiência de vitamina D foi associada com níveis mais elevados de pressão arterial. Além disso, em estudo duplo-cego controlado com placebo, 43 pacientes hipertensos com DM tipo 2 e hipovitaminose D foram randomizados para receber dose única de vitamina D 100.000 UI ou placebo e a suplementação com vitamina D causou uma significativa redução na pressão sistólica e nos valores da MAPA (52). Dessa forma, um possível mecanismo de dano renal mediado pela deficiência de vitamina D seria o efeito da pressão arterial elevada diretamente. No entanto, outro estudo de reposição de vitamina D, 50.000 UI mensais, dessa vez em 85 pacientes com DRD leve, não traz efeitos sobre pressão arterial. Estudos mais robustos devem ainda procurar esclarecer essa questão (53).

Uma consideração importante é que analisando os 8 estudos publicados que examinaram os efeitos renais da reposição de vitamina D mostram que em apenas metade desses ocorre redução da albuminúria (9,20,21,22,23,25,26,27). Essa observação evidencia a heterogeneidade da ação da reposição, que é claro também decorre dos diferentes esquemas de doses e apresentações empregados e diferentes faixas de dano renal avaliados.

Com base na variação sazonal da radiação solar UVB, é esperada uma variação dos níveis circulantes de 25 (OH) D, de maior amplitude em latitudes mais altas. Em locais com temperaturas mais altas, as pessoas ficam mais tempo expostas à radiação e usam menos cobertura sobre a pele do que em locais e/ou épocas com temperaturas mais baixas (54). Em uma coorte com 31 anos de acompanhamento de 4.758 indivíduos moradores do norte da Finlândia, os indivíduos cujas amostras de sangue foram coletadas durante os períodos

de baixa exposição de luz solar (meses de inverno), vivendo em latitudes mais altas, com circunferência abdominal elevada e dieta não saudável apresentaram risco aumentado de estar com baixos níveis de 25 (OH) D (55). Da mesma forma, foi observado o dobro de deficientes de vitamina D (20 ng/mL) no inverno e primavera em comparação ao verão e outono em um grupo de 11.150 indivíduos italianos. Entretanto, sugere-se que a quantidade de vitamina D sintetizada no verão deve ser suficiente para manter os níveis 20 ng/mL no resto das estações do ano. Em análise multivariada, a concentração de vitamina D foi independentemente associada com as estações do ano e com sexo (maiores níveis de vitamina D em mulheres), porém não foi associada com a idade (56). Em população alemã, as concentrações mais altas de vitamina D foram encontradas no verão e as concentrações mais baixas no inverno (57); o mesmo foi descrito para indivíduos suecos saudáveis (58). Ainda, um estudo retrospectivo realizado na Turquia que incluiu 13.026 indivíduos confirmou que os níveis de vitamina D sérica são maiores no verão e outono (59), da mesma forma que uma análise também retrospectiva de 25 (OH) vitamina D de 39.004 exames na população brasileira de 2 a 95 anos, revela que a deficiência da vitamina foi mais evidente no inverno quando comparada ao verão (60). A conclusão de todos os estudos comprova a importância da sazonalidade como um potencial viés pré-analítico na dosagem da vitamina D. Dessa forma, quando analisados desfechos relacionados aos níveis de vitamina D, devem ser realizados ajustes para a estação da coleta. Nossos dados confirmam a presença de menores níveis da vitamina nos indivíduos que coletaram amostras no inverno, mas na análise multivariada, a estação da coleta não afetou as relações com função renal.

Uma limitação do nosso estudo é o tamanho relativamente restrito da amostra. Porém, no cálculo prévio de tamanho da amostra, baseado nos achados dos níveis de vitamina D de alguns estudos que compararam pacientes com albuminúria normal vs. elevada, encontramos a indicação da necessidade de coleta de 36 indivíduos em cada faixa de albuminúria, número inferior ao que examinamos. Outra limitação é o delineamento transversal do estudo que permite apenas análise de associação entre variáveis; essa coorte está em acompanhamento na tentativa de definir relação causa-efeito entre os parâmetros.

Em conclusão, demonstramos que existe uma interação entre níveis diminuídos de 25 (OH) D e TFG, em faixas leves de redução da função renal, descrevendo um valor de 16,5 ng/mL como ponto de corte para a associação. Não evidenciamos relação dos níveis de 25 (OH) D com níveis de albuminúria, porém o uso amplo de IECA/ARA II dificultou a análise de interação.

REFERÊNCIAS

1. Espinel E, Agraz I, Ibernón M. et al. Renal biopsy in type 2 diabetic patients. *J Clin Med*. 2015; 4: 998–1009.
2. Bermejo H, Pascual J, Soler MJ. The large spectrum of renal disease in diabetic patients. *Clin Kidney J*. 2017;10 (2): 255-256.
3. Duncan BB, Schmidt MI, Cousin E, Moradi Lakeh M, de Azeredo Passos VM, Barboza França E, Marinho F, Mokdad A. The burden of diabetes and hyperglycemia in Brazil-past and present: findings from the Global Burden of Disease Study 2015. *Diabetol Metab Syndr*. 2017; 9:18.
4. Xiao X, Wang Y, Hou Y, Han F, Ren J, Hu Z. Vitamin D deficiency na related risk factors in patients with diabetic nephropathy. *Journal of International Medical Research*. 2016; Vol 44(3) 673-684.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150:604–612.
6. Soares AA, Prates AB, Weinert LS, Veronese FV, de Azevedo MJ, Silveiro SP. Reference values for glomerular filtration rate in healthy Brazilian adults. *BMC Nephrol*. 2013 Feb 28; 14:54.
7. Levey AS, Inke LA. Assessment of Glomerular Filtration Rate in Health and Disease: A State of the Art Review. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 Sep;102(3):405-419
8. Tancredi M, Rosengren A, Svensson AM, Kosiborod M, Pivodic A, Gudbjörnsdóttir S, Wedel H, Clements M, Dahlqvist S, Lind M. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:1720-1732.
9. Huang Y, Yu H, Lu J, Guo K, Zhang L, Bao Y, Chen H, Jia W. Oral Supplementation with Cholecalciferol 800 IU Ameliorates Albuminuria in Chinese Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Pos One*. 2012. Vol 7.
10. Kondo M, Toyoda M, Miyatake H, Tanaka E, Koizumi M, Komaba H, Kimura M, Umezono T, Fukagawa M. The Prevalence of 25-hydroxyvitamin D Deficiency in Japanese Patients with Diabetic Nephropathy. *Intern Med*. 2016, 55: 2555-2562.
11. Yokoyama K, Nakashima¹ A, Urashima M, Suga H, Mimura T, Kimura Y, Kanazawa Y, Yokota T, Sakamoto M, Ishizawa S, Nishimura R, Kurata H, Tanno Y, Tojo K, Kageyama S, Ohkido I, Utsunomiya K, Hosoya T. Interactions between Serum Vitamin D Levels and Vitamin D Receptor Gene Fok I Polymorphisms for Renal Function in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE*. 2012, 7 e51171.

12. Thrailkill KM, Jo CH, Cockrell GE, Moreau CS, Fowlkes JL. Enhanced Excretion of Vitamin D Binding Protein in Type 1 Diabetes: A Role in Vitamin D Deficiency? **J Clin Endocrinol Metab.** 2011, 96(1):142–149.
13. Fernández-Juárez, G., et al., 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology.** 2013.
14. Damasiewicz MJ, Magliano DJ, Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Sikaris KA, Ebeling PR, Chadban SJ, Atkins RC, Kerr PG, Shaw JE, Polkinghorne KR. Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and the 5-year incidence of CKD. **Am J Kidney Dis.** 2013 Jul;62(1):58-66.
15. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab.** 2012 Dec;97(12):4780-8.
16. de Boer IH, Katz R, Chonchol M, Ix JH, Sarnak MJ, Shlipak MG, Siscovick DS, Kestenbaum B. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Change in Estimated Glomerular Filtration Rate. **Clin J Am Soc Nephrol.** 2011, 6: 2141–2149.
17. Weis L, Metzger M, Haymann JP, Thervet E, Flamant M, Vrtovsnik F, Gauci C, Houillier P, Froissart M, Letavernier E, Stengel B, Boffa JJ. Renal function can improve at any stage of chronic kidney disease. **PLoS One.** 2013 Dec 13;8(12): e81835.
18. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, McCorquodale T, Straub IR, Scott R, Laakso M, Topliss D, Jenkins AJ, Blankenberg S, Burton A, Keech AC. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care.** 2015 Mar;38(3):521-8.
19. Champion CG, Sanchez-Ferraz O, Batch SN. Potential Role of Serum and Urinary Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Nephropathy. **Can J Kidney Health Dis.** 2017.
20. Agarwal, R, Acharya, M, Tian, J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. **Kidney Int.** 2005, 68: 2823–2828.
21. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, Parving HH, Pritchett Y, Remuzzi G, Ritz E, Andress D. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. **The Lancet.** 2010 Nov 6;376(9752):1543-51.
22. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivanis P. The role of paricalcitol on proteinuria. **J Ren Care.** 2011 Jun;37(2):80-4.

23. 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 Mar;95 Suppl 3: S41-7.
24. Joergensen C, Tarnow L, Goetze JP, Rossing P. Vitamin D analogue therapy, cardiovascular risk and kidney function in people with Type 1 diabetes mellitus and diabetic nephropathy: a randomized trial. **Diabet Med.** 2015 Mar;32(3):374-81.
25. Bonakdaran S, Hami M, Hatefi A. The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. **Saudi J Kidney Dis Transpl.** 2012 Nov;23(6):1215-20.
26. Ahmadi N, Mortazavi M, Iraj B, Askari G. Whether vitamin D3 is effective in reducing proteinuria in type 2 diabetic patients? **J Res Med Sci.** 2013 May;18(5):374-7.
27. Momeni A, Mirhosseini M, Kabiri M, Kheiri S. Effect of vitamin D on proteinuria in type 2 diabetic patients. **J Nephropathol.** 2017 Jan;6(1):10-14.
28. Standards Of Medical Care In Diabetes – 2017 [Internet]. http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf. Acessado em 02 julho 2017.
29. Diaz VA, Mainous AG, Carek PJ, Wessell AM, Everett CJ. The Association of Vitamin D Deficiency and Insufficiency with Diabetic Nephropathy: Implications for Health Disparities. **JABFM.** 2009 Vol. 22(5).
30. Shao Y, Lv C, Yuan Q, Wang Q. Levels of Serum 25(OH)VD3, HIF-1 α , VEGF, vWf, and IGF-1 and Their Correlation in Type 2 Diabetes Patients with Different Urine Albumin Creatinine Ratio. **Journal of Diabetes Research.** 2016, 7.
31. Sánchez-Hernández¹ RM, García-Cantón C, Lorenzo¹ DL, Quevedo V, Bosch E, a López-Ríos L, Riaño M, Boronat M. 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. **Clinical Nephrology.** 2015, 218-224.
32. Peng Y, Li LJ. Serum 25-hydroxyvitamin D level and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. **Int Urol Nephrol.** 2015.
33. Silveiro SP, Araújo GN, Ferreira MN, Souza FD, Yamaguchi HM, Camargo EG. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes. **Diabetes Care.** 2011. Nov;34(11):2353-5
34. Maclsaac RJ, Ekinci EI, Premaratne E, Lu ZX, Seah JM, Li Y, Boston R, Ward GM, Jerums G. The Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation does not improve the underestimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in people with diabetes and preserved renal function. **BMC Nephrol.** 2015 Dec 3;16:198.

35. Cheuiche AV, Soares AA, Camargo EG, Weinert LS, Camargo JL, Silveiro SP. Comparison between IDMS-traceable Jaffe and enzymatic creatinine assays for estimation of glomerular filtration rate by the CKD-EPI equation in healthy and diabetic subjects. **Clin Biochem.** 2013;46(15):1423-9.
36. Camargo EG, Soares AA, Detanico AB, Weinert LS, Veronese FV, Gomes EC, Silveiro SP. The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals. **Diabet Med.** 2011 Jan;28(1):90-5.
37. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Rev Endocr Metab Disord.** 2017 Jun;18(2):153-165.
38. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Sun W, Zinman B, Brunzell JD. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. **J Clin Endocrinol Metab.** 2012 Dec;97(12):4780-8.
39. Fernández-Juárez, G., et al., 25 (OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology.** 2013.
40. Weis L, Metzger M, Haymann JP, Thervet E, Flamant M, Vrtovsnik F, Gauci C, Houillier P, Froissart M, Letavernier E, Stengel B, Boffa JJ. Renal function can improve at any stage of chronic kidney disease. **PLoS One.** 2013 Dec 13;8(12):e81835.
41. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, McCorquodale T, Straub IR, Scott R, Laakso M, Topliss D, Jenkins AJ, Blankenberg S, Burton A, Keech AC. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care.** 2015 Mar;38(3):521-8.
42. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **Am J Clin Nutr.** 2000, 72(3):690–693.
43. Mostafa Saif-Elnasr, Iman M Ibrahim, and Manal M Alkady. Role of Vitamin D on glycemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. **J Res Med Sci.** 2017; 22: 22.
44. Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, Ucler R, Kaya C, Ersoy R, Cakir B. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. **BMC Endocrine Disorders.** 2015,15:33.
45. Sempas CT, Vesper HW, Phinney KW, Thienpont LM, Coates PM. Vitamin D status as an international issue: national surveys and the problem of standardization. **Scand J Clin Lab Invest Suppl.** 2012;243:32–40.

46. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lago E, Hansen KE, DeLuca HF, Drezner MK. Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. **J Clin Endocrinol Metab.** 2004; 89: 3152–3157.
47. Nikooyeh B, Samiee SM, Farzami MR, Alavimajd H, Zahedirad M, Kalayi A, Shariatzadeh N, Boroumand N, Golshekan E, Gholamian Y, Neyestani TR. Harmonization of serum 25-hydroxycalciferol assay results from high-performance liquid chromatography, enzyme immunoassay, radioimmunoassay, and immunochemiluminescence systems: A multicenter study. **J Clin Lab Anal.** 2017 Feb 7.
48. Christensen EI, Birn HN. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. **Nat Rev Mol Cell Biol.** 2002;256-266.
49. Gekle M. Renal tubule albumin transport. *Annu Rev Physiol.* 2005;67: 573–594.
50. 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 Jul;110(2):229-38.).
51. Sperb LF, de Paula TP, Moreira JSR, de Freitas MM, Miller MEP, da Silva AS, Viana LV, Azevedo MJ. Deficiency Is Associated with High Blood Pressure in 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Patients with Type 2 Diabetes. **Endocrine Society.** Endo 2017.). Gekle M. Renal tubule albumin transport. **Annu Rev Physiol.** 2005;67: 573–594
52. Sperb LF, de Paula TP, Moreira JSR, de Freitas MM, Miller MEP, da Silva AS, Viana LV, Azevedo MJ. Supplementation of Vitamin D in Type 2 Diabetic Patients with Hypertension Decreases Office and 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. **IUNS** 2017, Argentina.
53. Liyanage GC, Lekamwasam S, Weeraratna TP, Liyanage CE. Effects of high-dose parenteral vitamin D therapy on lipid profile and blood pressure in patients with diabetic nephropathy: A randomized double-blind clinical trial. **Diabetes Metab Syndr.** 2017 Jun 3.
54. Xiang F, Harrison S, Nowak M, Kimlin M, Van der Mei I, Neale RE, Sinclair C, Lucas RM. Weekend personal ultraviolet radiation exposure in four cities in Australia: influence of temperature, humidity and ambient ultraviolet radiation. **J Photochem Photobiol B.** 2015 Feb;143:74-81.
55. Palaniswamy S, Hyppönen E, Williams DM, Jokelainen J, Lowry E, Keinänen-Kiukaanniemi S, Herzig KH, Järvelin MR, Sebert S. Potential determinants of vitamin D in Finnish adults: a cross-sectional study from the Northern Finland birth cohort 1966. **BMJ Open.** 2017 Mar 6;7(3):e013161.

56. Bonelli P, Buonocore R, Aloe R, Lippicorresponding G. Blood Sampling Seasonality as an Important Preanalytical Factor for Assessment of Vitamin D Status. **J Med Biochem.** 2016 Apr; 35(2): 113–117.
57. Schramm S, Lahner H, Jöckel KH, Erbel R, Führer D, Moebus S. Impact of season and different vitamin D thresholds on prevalence of vitamin D deficiency in epidemiological cohorts-a note of caution. **Endocrine.** 2017 Jun;56(3):658-666.
58. Piirainen R, Englund E, Henriksson AE. The impact of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone on calcium levels. **Clinical Biochemistry.** 2016; vol.49.850-853.
59. Serdar MA, Can BB, Kilercik M, Durer ZA, Aksungar FB, Serteser M, Coskun M, Ozpinar A, Unsal I. Analysis of Changes in Parathyroid Hormone and 25 (OH) Vitamin D Levels with Respect to Age, Gender and Season: A Data Mining Study. **J Med Biochem.** 2017 Jan; 36(1): 73–83.
60. Elói M, Horvath DV, Szejnfeld VL, Ortega JC, Rocha DA, Szejnfeld J, Castro CH. Vitamin D deficiency and seasonal variation over the years in São Paulo, Brazil. **Osteoporos Int.** 2016 Dec;27(12):3449-3456.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão dos estudos disponíveis demonstrou que níveis mais baixos de 25 (OH) vitamina D parecem ser preditores de evolução desfavorável da doença renal, especificamente elevação da albuminúria, embora não se possa excluir a existência de fatores de confusão, como obesidade e descompensação da glicose e pressão arterial; não há unanimidade de benefício entre os ensaios clínicos de reposição da vitamina D. Identificada a escassez de estudos que avaliassem a taxa de filtração glomerular (TFG) na literatura, o objetivo desse estudo foi avaliar a relação entre níveis de 25 (OH) D e grau de dano renal em pacientes com DM tipo 2, por meio de delineamento transversal. Nossos resultados do estudo original encontram uma associação significativa entre níveis mais baixos de 25 (OH) D e redução leve da TFG em pacientes com DM tipo 2. No entanto, nossos dados não evidenciam interação entre redução da vitamina D e elevação da excreção urinária de albumina.

Uma limitação do nosso estudo é o delineamento transversal que permite apenas análise de associação entre variáveis; essa coorte está em acompanhamento na tentativa de definir relação causa-efeito entre os parâmetros. Em conclusão, demonstramos que existe uma interação entre níveis diminuídos de 25 (OH) D e TFG, em faixas leves de redução da função renal, descrevendo um valor de 16,5 ng/mL da vitamina D como ponto de corte para a associação. Não evidenciamos relação dos níveis de 25 (OH) D com níveis de albuminúria, porém o uso amplo de antagonistas do sistema renina-angiotensina-aldosterona dificultou a análise de interação.