



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE RESIDÊNCIA EM ÁREA PROFISSIONAL DA SAÚDE
(UNI E MULTIPROFISSIONAL)



**Associação de adiposidade corporal com marcadores inflamatórios e
do metabolismo mineral ósseo em pacientes em hemodiálise crônica**

Aluna: Flávia Mendes Martins

Orientadora: Profa. Dra. Barbara Perez Vogt

Coorientadora: Profa. Dra. Luciana Saraiva da Silva

Uberlândia

2021

Agradecimentos

Agradeço a Deus, por minha vida, saúde e pela oportunidade de crescimento pessoal e profissional em concluir o curso de Residência Multiprofissional – Atenção em Nutrição Clínica na Universidade Federal de Uberlândia.

Agradeço à minha família, que sempre esteve ao meu lado, me dando todo o apoio, amor e incentivo em cada detalhe.

Agradeço aos meus amigos e colegas de trabalho, pela parceria, paciência e união, tornando essa jornada mais leve e se fazendo especiais em minha vida.

Agradeço também aos professores, preceptores e, especialmente, à minha orientadora Bárbara Perez Vogt e à minha coorientadora Luciana Saraiva da Silva, pelo apoio, direcionamento e ensinamentos, que, com certeza, serão base em minha carreira.

Resumo

Objetivo: investigar a associação da adiposidade corporal com marcadores inflamatórios e do metabolismo mineral ósseo, incluindo fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), em pacientes em hemodiálise crônica. **Desenho e métodos:** análise transversal que incluiu pacientes em hemodiálise crônica. Composição corporal foi quantificada por absorciometria de raio-X de dupla energia (DEXA), e os parâmetros de adiposidade considerados foram: gordura corporal total, percentual de gordura corporal, gordura do tronco e gordura ginoide. Além desses, o Índice de Adiposidade Visceral (IAV) foi calculado. Parâmetros inflamatórios considerados foram: interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), adiponectina e leptina. Parâmetros do metabolismo mineral ósseo considerados foram: fósforo, cálcio, hormônio da paratireoide (PTH), Klotho solúvel e FGF-23, 25-hidroxitamina-D [25(OH)D] e 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)2D]. Correlações entre adiposidade corporal, marcadores inflamatórios e parâmetros do metabolismo mineral ósseo foram testadas pelo coeficiente de *Pearson* ou *Spearman*. **Resultados:** foram incluídos 26 pacientes (50% mulheres) com idade média de $49,9 \pm 11,2$ anos. Percentual de gordura e gordura ginoide foram significativamente diferentes entre os sexos masculino e feminino. Leptina se associou forte e positivamente com percentual de gordura, gordura total, gordura de tronco e gordura ginoide, que se associaram inversamente com 25(OH)D e 1,25(OH)2D. Ainda, a leptina foi inversamente correlacionada com as duas formas de vitamina D. **Conclusão:** maior adiposidade corporal está associada a menores níveis séricos de vitamina D e maiores níveis de leptina em pacientes em hemodiálise crônica. Foi encontrada associação inversa entre leptina e vitamina D. São necessários mais estudos clínicos para confirmar as relações e os mecanismos envolvidos.

Palavras-chave: adiposidade; doença renal crônica; hemodiálise; deficiência de vitamina D; leptina; obesidade

Abstract

Objective: to investigate the association of body adiposity with inflammatory markers and bone mineral metabolism, including fibroblast growth factor 23 (FGF-23), in patients on chronic hemodialysis. **Design and methods:** cross-sectional analysis that included patients on chronic hemodialysis. Body composition was quantified by dual energy X-ray absorptiometry (DXA), and the adiposity parameters considered: total body fat, body fat percentage, trunk fat and gynoid fat. In addition to these, the Visceral Adiposity Index (VAI) was applicable. Inflammatory parameters considered were: interleukin (IL-6), interleukin (IL-10), tumor necrosis factor α (TNF- α), adiponectin and leptin. Parameters of bone mineral metabolism considered were: phosphorus, calcium, parathyroid hormone (PTH), soluble Klotho and FGF-23, 25-hydroxyvitamin-D [25(OH)D] and 1,25-dihydroxyvitamin-D [1,25(OH)2D]. Correlations between body adiposity, inflammatory markers and parameters of bone mineral metabolism were tested by Pearson or Spearman coefficient. **Results:** 26 patients (50% women) with a mean age of $49,9 \pm 11,2$ years were included. The percentage of fat and gynoid fat were different between men and women. Leptin is strongly and positively associated with fat percentage, total fat, trunk fat and gynoid fat, which are inversely associated with 25(OH)D and 1,25(OH)2D. Furthermore, leptin was inversely correlated with the two forms of vitamin D. **Conclusion:** higher body adiposity is associated with lower serum levels of vitamin D and higher levels of leptin in patients on chronic hemodialysis. An inverse association was found between leptin and vitamin D. They are a more clinical clinic to confirm the relationships and those involved.

Keywords: adiposity; chronic kidney disease; hemodialysis; vitamin D deficiency; leptin; obesity

Introdução

O tecido adiposo é um órgão complexo capaz de armazenar gordura em células específicas, chamadas adipócitos, e, portanto, é conhecido principalmente por ser importante fonte de energia. Sua função endócrina foi conhecida a partir da observação da secreção de adipocinas por esse tecido [1].

Adipocinas são peptídeos bioativos que assumem caráter pró-inflamatório (como por exemplo a leptina, fator de necrose tumoral- α e interleucina-6) ou anti-inflamatório (como a adiponectina). Estas substâncias estão envolvidas no desenvolvimento de complicações associadas à obesidade, como resistência à insulina e aterosclerose [2,3,4]. A atividade hormonal do tecido adiposo varia de acordo com a localização corporal da gordura, sendo a gordura visceral considerada a mais metabolicamente ativa [2]. Ainda, as adipocinas parecem ser capazes de modular o metabolismo mineral ósseo [5].

O fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) foi recentemente associado a adiposidade na população em geral [6,7]. Trata-se de um hormônio produzido principalmente pelos osteócitos, que envolve o metabolismo do fósforo (P) e a inibição da enzima 1α -hidroxilase, responsável pela síntese de calcitriol (forma ativa da vitamina D). FGF-23 tem como co-receptor específico a proteína Klotho, expressa principalmente nos rins e paratireoide. A formação do eixo endócrino FGF-23/Klotho

leva à redução da expressão dos co-transportadores Na-P, desencadeando fosfatúria [8]. Portanto, são proteínas intimamente relacionadas ao metabolismo mineral ósseo.

A expressão diminuída de Klotho decorre do envelhecimento e/ou retenção de fosfato e é dada como marcador inicial da doença renal crônica (DRC) e distúrbios minerais ósseos associados à DRC. À medida que a doença progride, ocorre um aumento de FGF-23 na tentativa de manter a fosfatemia em níveis normais. O preço dessa adaptação seria um prejuízo na síntese de calcitriol, o que deprime ainda mais a expressão de Klotho, aumentando a expressão do paratormônio (PTH). Como resultado, há um aumento do FGF-23, reiniciando um ciclo que implica em hiperfosfatemia nos estágios mais avançados da doença [9].

Na DRC, os efeitos sistêmicos das adipocinas podem ser maiores do que na população geral devido ao impacto que a perda da função renal tem na depuração dessas citocinas [10]. A influência do aumento da gordura corporal nesta população tem sido controversa, sugerindo o fenômeno chamado "paradoxo da obesidade" [11]. Alguns estudos associam o Índice de Massa Corporal (IMC) elevado à melhor sobrevida em pacientes com falência renal ou hemodiálise [12], considerando a utilidade de reservas nutricionais como fator protetor em situações catabólicas. No entanto, outros estudos sugerem que valores elevados de IMC e gordura corporal em pacientes dialíticos estejam ligados a maior inflamação, morbidade e mortalidade [13,10,2]. A inflamação parece ser um fator regulador de concentração sérica de FGF-23 [14].

Enquanto a associação entre adiposidade e FGF-23 na população geral parece ser positiva, alguns estudos encontraram uma associação inversa entre FGF-23 e adiposidade em pacientes em hemodiálise [15,16]. Os mecanismos para tal associação ainda são desconhecidos, mas as adipocinas provavelmente estão envolvidas nessa

mediação [15]. Porém, esses estudos utilizaram métodos limitados para avaliação do tecido adiposo e não avaliaram outras adipocinas além da leptina.

Sabendo que o tecido adiposo é fonte de inflamação e que a inflamação pode regular a produção de FGF-23, o objetivo desse estudo é investigar a associação da adiposidade corporal com marcadores inflamatórios e parâmetros do metabolismo mineral ósseo, incluindo FGF-23, em pacientes em hemodiálise crônica.

Métodos

Delineamento

Análise transversal de dados no *baseline* de pacientes que participaram do ensaio clínico “Efeito da suplementação de vitamina D e treinamento resistido sobre parâmetros morfofisiológicos e cardio-inflamatórios em pacientes em hemodiálise crônica: ensaio randomizado controlado”.

Participantes

Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, com diagnóstico de DRC independente da etiologia que realizavam hemodiálise por pelo menos três meses no Serviço de Hemodiálise do Hospital Regional de Presidente Prudente “Doutor Domingos Leonardo Cerávolo”, Presidente Prudente, São Paulo, Brasil. Foram excluídos pacientes com diagnóstico prévio de doença arterial coronariana, indivíduos que sofreram acidente vascular encefálico, portadores de neoplasia, insuficiência hepática, infecção aguda ou crônica em atividade, hipertensão arterial estágios II ou III (sistólica \geq 160 mmHg ou diastólica \geq 100 mmHg),

amputados, que foram suplementados com colecalciferol no ano anterior e em uso de medicamentos que influenciam a composição corporal, como corticosteroides e terapia antirretroviral.

Aspectos éticos

O protocolo de Pesquisa foi aprovado por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE 79500217.8.0000.5515) pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), e foi obtido Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de todos os pacientes.

Avaliações

Avaliação antropométrica

Avaliação antropométrica foi realizada cerca de trinta minutos após a sessão de hemodiálise, momento em que o paciente se apresenta com menor sobrecarga hídrica. Peso corporal e estatura foram mensurados e IMC calculado dividindo o peso corporal pelo quadrado da estatura. Circunferência da cintura foi medida na altura do ponto médio entre crista ilíaca e última costela.

Composição corporal

Composição corporal foi quantificada por absorciometria de raio-X de dupla energia (DEXA), realizada cerca de 30 minutos após a sessão de hemodiálise. Massa gorda total e de compartimentos (membros inferiores direito e esquerdo, membros superiores direito e esquerdo e tronco) foram calculadas por software integrado.

Coleta de sangue e Análise Bioquímica

A coleta de sangue foi realizada antes da sessão de diálise após jejum de oito horas. Concentrações séricas de creatinina, ureia, albumina, colesterol total e frações, triglicerídeos, hemoglobina sérica, 25-hidroxivitamina-D [25(OH)D], fósforo, cálcio e PTH foram determinadas no Centro de Diagnóstico Laboratorial São José do Hospital Regional de Presidente Prudente. Dose de diálise foi avaliada pelo Kt/V, que foi calculado pela fórmula de Daugirdas [17].

Para separação e armazenamento de soro e plasma, os tubos foram centrifugados a 3000 rpm, durante 15 minutos à 4 °C, e estocados a -80 °C em tubos plásticos *ependorfs* para posterior análise.

Concentrações séricas de IL-6, IL-10, TNF- α , adiponectina e leptina foram analisados por método ELISA (R&D Systems, Minneapolis, USA). Concentrações de Klotho foram analisadas utilizando o soro, por meio do método ELISA (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd). Concentrações de FGF-23 foram analisadas utilizando o plasma, por meio do método ELISA (Immutopics Inc, San Clemente, USA). A 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)2D] sérica foi determinada por quimioluminescência.

Metabolismo mineral ósseo

Os parâmetros do metabolismo ósseo considerados foram: fósforo, cálcio, PTH, Klotho solúvel e FGF-23, 25(OH)D, 1,25(OH)2D.

Adiposidade corporal

Os parâmetros de adiposidade corporal considerados são: gordura corporal total, percentual de gordura corporal, gordura do tronco, gordura em região ginoide, fornecidas pelo DEXA, e Índice de Adiposidade Visceral (IAV).

O IAV associa dados antropométricos e bioquímicos e estima a funcionalidade da adiposidade visceral. É calculado da seguinte forma [18]:

$$\text{IAV masculino} = (\text{CC} / [39,68 + (1,88 * \text{IMC})]) * (\text{TG} / 1,03) * (1,31 / \text{HDL})$$

$$\text{IAV feminino} = (\text{CC} / [36,58 + (1,89 * \text{IMC})]) * (\text{TG} / 0,81) * (1,52 / \text{HDL})$$

Sendo: CC = circunferência da cintura (cm); IMC = Índice de Massa Corporal (kg/m^2); TG = triglicerídeos (mg/dl); HDL = *high density lipoprotein* (mg/dl)

Análise estatística

Dados foram expressos em média e desvio padrão ou mediana e quartis de acordo com a distribuição das variáveis. Frequências foram expressas em porcentagem.

Comparações dos parâmetros de adiposidade entre homens e mulheres foram feitas com teste *t de student*, *Mann-Whitney* ou qui quadrado.

Correlações foram testadas pelo coeficiente de *Pearson* ou *Spearman*, de acordo com a distribuição das variáveis. A correlação foi considerada muito forte quando os valores estiveram entre 0,90 e 1,00; forte quando estiveram entre 0,70 e 0,90; moderada entre 0,50 e 0,70; fraca entre 0,30 a 0,50; e insignificante entre 0,00 e 0,30 [19].

Nível de significância considerado foi $p < 0,05$. Análises foram realizadas IBM SPSS Statistics V22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Resultados

Foram incluídos no estudo 26 pacientes com idade média de 49,9 anos \pm 11,2, sendo 13 (50%) do sexo feminino. A principal doença de base que causou a DRC foi nefrosclerose hipertensiva (34,6%), seguida de síndrome nefrótica (19,2%), diabetes

mellitus (3,8%) e outras (7,6%). Causa indeterminada correspondeu a 34,6%. As características gerais dos pacientes estão descritas na tabela 1.

Tabela 1: Características gerais dos pacientes incluídos

Característica	N=26
Tempo em hemodiálise (meses)	17 (13; 47)
Diabetes mellitus [n(%)]	4 (15,4)
Uso de calcitriol [n(%)]	8 (30,8)
Hemoglobina (g/dl)	11,08 ± 2,28
Hematócrito (%)	34,05 ± 6,96
Albumina (g/dl)	3,86 ± 0,36
Creatinina (mg/dl)	11,61 ± 3,50
Ureia (mg/dl)	134,8 ± 35,25
Triglicérides (mg/dl)	156 ± 69,68
Colesterol total (mg/dl)	146,2 ± 38,3
LDL (mg/dl)	77,5 ± 33,7
HDL (mg/dl)	36,6 ± 10,3
IMC (kg/m ²)	26,16 ± 4,79
Circunferência abdominal (cm)	93,84 ± 12,19
Índice de adiposidade visceral	8,32 ± 5,10
Gordura de tronco (kg)	12,93 ± 6,29
Gordura ginoide (kg)	39,62 (33,14; 44,51)
Gordura total (kg)	23,15 ± 9,67
Percentual de gordura (%)	34,68 ± 10,93
Adiponectina (ng/ml)	7077 (4158; 11618)

Insulina (uLm/ml)	15,08 (8,58; 24,19)
Leptina (ng/ml)	26,94 (7,39; 69,82)
IL-6 (pg/ml)	3,68 (1,71; 7,09)
IL-10 (pg/ml)	2,68 (1,43; 4,03)
TNF- α (pg/ml)	6,81 (6,02; 8,56)
FGF-23 (RU/ml)	11832 (3089; 21110)
Klotho (pg/mL)	425,46 \pm 142,96
PTH (pg/ml)	345,80 (164,77; 778,77)
Fosfatase alcalina (U/L)	103,50 (68,00; 156,25)
Cálcio (mg/dl)	9,20 (8,80; 9,62)
Fósforo (mg/dl)	5,66 \pm 1,89
25(OH)D (ng/ml)	36,41 \pm 11,50
1,25(OH)2D (ng/ml)	16,4 (10,5; 33,2)

Abreviações: LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; IMC: índice de massa corporal, IL-6: interleucina-6; IL-10: interleucina-10; TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; FGF-23: fator de crescimento de fibroblastos 23; PTH: hormônio da paratireoide; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina-D; 1,25(OH)2D: 1,25 dihidroxivitamina D

A Tabela 2 apresenta a comparação de características gerais, parâmetros de adiposidade, inflamatórios e do metabolismo mineral ósseo entre homens e mulheres. Entre os parâmetros de adiposidade, percentual de gordura e gordura em região ginoide foram significativamente diferentes entre os sexos. Os demais parâmetros não foram diferentes entre sexo feminino e masculino.

Tabela 2: Comparação entre sexo masculino e feminino

Característica	Sexo masculino (n=13)	Sexo feminino (n=13)	p
----------------	-----------------------	----------------------	---

Idade (anos)	48,9 ± 8,5	51 ± 13,7	0,649
Tempo em hemodiálise (meses)	17,2 (10,7; 51,7)	18,1 (13,8; 46,6)	0,687
IMC (kg/m ²)	26,78 ± 6,11	25,54 ± 3,11	0,523
Circunferência abdominal (cm)	91,65 ± 12,66	95,52 ± 12,06	0,463
Índice de adiposidade visceral	8,27 ± 4,15	8,35 ± 5,90	0,971
Gordura de tronco (kg)	13,02 ± 6,60	12,85 ± 6,24	0,948
Gordura ginoide (kg)	4,19 (3,46; 5,72)	3,33 (2,50; 4,07)	0,022
Gordura total (kg)	24,71 ± 9,73	21,60 ± 9,73	0,424
Percentual de gordura (%)	39,51 ± 8,94	29,85 ± 10,87	0,021
Adiponectina (ng/ml)	8387 (5497; 11714)	5812 (2820; 12034)	0,448
Insulina (uLm/ml)	18,28 (9,16; 23,35)	11,46 (3,90; 53,71)	0,687
Leptina (ng/ml)	34,42 (14,77; 98,85)	24,93 (2,98; 37,40)	0,091
IL-6 (pg/ml)	3,06 (1,67; 6,85)	4,32 (1,69; 7,49)	0,545
IL-10 (pg/ml)	2,68 (1,46; 3,69)	2,68 (1,35; 5,46)	0,920
TNF-α (pg/ml)	6,27 (5,21; 7,33)	7,52 (6,39; 16,73)	0,064
FGF-23 (RU/ml)	8644,16 (1975,41; 12737,08)	14211 (3499; 23566)	0,113
Klotho (pg/mL)	427,11 ± 131,28	423,81 ± 159,17	0,955
PTH (pg/ml)	355,70 (266,70; 977,05)	279,60 (130,95; 794,45)	0,511
Fosfatase alcalina (U/L)	109,00 (96,50; 156,50)	75,00 (62,00; 156,50)	0,362
Cálcio (mg/dl)	9,20 (8,85; 9,55)	9,20 (8,80; 9,70)	0,880
Fósforo (mg/dl)	5,92 ± 2,34	5,40 ± 1,33	0,491

25(OH)D (ng/ml)	34,34 ± 10,21	38,16 ± 12,61	0,430
1,25(OH)2D (ng/ml)	14,7 (10,3; 29,3)	16,9 (11,25; 33,2)	0,650

Abreviações: IMC: índice de massa corporal, IL-6: interleucina-6; IL-10: interleucina-10; TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; FGF-23: fator de crescimento de fibroblastos 23; PTH: hormônio da paratireoide; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina-D; 1,25(OH)2D: 1,25 dihidroxivitamina D

Os parâmetros de adiposidade gordura total, gordura de tronco e gordura em região ginoide foram positiva e fortemente correlacionados com leptina. A correlação do percentual de gordura com leptina foi positiva e muito forte (tabela 3). Esses mesmos parâmetros de adiposidade foram forte e inversamente correlacionados com 25(OH)D. Gordura ginoide apresentou correlação moderada com 25(OH)D. 1,25(OH)2D, por sua vez, apresentou correlação inversa fraca com os mesmos parâmetros de adiposidade (tabela 4). Com relação à leptina, 25(OH)D apresentou correlação inversa e moderada, enquanto a correlação com 1,25(OH)2D foi fraca (tabela 5).

Não foi observada correlação significativa entre FGF-23 ou Klotho com parâmetros inflamatórios ou de adiposidade corporal. Os demais parâmetros inflamatórios e do metabolismo mineral ósseo avaliados também não apresentaram correlação significativa.

Tabela 3: Correlação de parâmetros de adiposidade com inflamatórios (n=26)

Parâmetros de adiposidade	IAV		Gordura tronco		Gordura ginoide		Gordura total		Percentual de gordura	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
IL-6	-0,039	0,860	-0,019	0,927	-0,109	0,596	-0,079	0,700	-0,186	0,362
IL-10	0,145	0,509	0,139	0,498	0,285	0,159	0,173	0,397	0,106	0,606
TNF- α	0,031	0,890	0,291	0,150	0,030	0,883	0,237	0,244	0,081	0,692
Leptina	0,406	0,054	0,813	0,000	0,843	0,000	0,856	0,000	0,932	0,000
Adiponectina	-0,229	0,293	-0,260	0,199	-0,158	0,440	-0,267	0,187	-0,255	0,208

Abreviações: IAV: índice de adiposidade visceral; IL-6: interleucina-6; IL-10: interleucina-10; TNF- α : fator de necrose tumoral- α

Tabela 4: Correlação de parâmetros de adiposidade com parâmetros de metabolismo ósseo (n=26)

Parâmetros de adiposidade	IAV		Gordura tronco		Gordura ginoide		Gordura total		Percentual de gordura	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Parâmetros do metabolismo mineral ósseo										
FGF-23 (RU/ml)	0,231	0,289	0,172	0,402	-0,243	0,231	0,013	0,948	-0,083	0,686
Klotho (pg/mL)	0,027	0,902	0,092	0,655	0,118	0,567	0,129	0,529	-0,035	0,866
PTH (pg/ml)	0,217	0,319	-0,031	0,880	-0,099	0,629	-0,021	0,919	-0,013	0,950
Cálcio (mg/dl)	-0,262	0,228	-0,016	0,397	-0,267	0,187	-0,069	0,737	-0,060	0,773
Fósforo (mg/dl)	0,086	0,697	-0,134	0,512	0,015	0,943	-0,098	0,634	-0,058	0,779
25(OH)D (ng/ml)	-0,130	0,574	-0,725	0,000	-0,632	0,001	-0,775	0,000	-0,730	0,000
1,25(OH)2D (ng/ml)	-0,235	0,280	-0,402	0,042	-0,457	0,019	-0,495	0,010	-0,473	0,015

Abreviações: IAV: índice de adiposidade visceral; FGF-23: fator de crescimento de fibroblastos 23; PTH: hormônio da paratireoide; 25(OH)D:

25-hidroxivitamina-D; 1,25(OH)2D: 1,25 dihidroxivitamina D

Tabela 5: Correlação de parâmetros de inflamação com parâmetros de metabolismo ósseo

Parâmetros inflamatórios	IL-6		IL-10		TNF- α		Leptina		Adiponectina	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Parâmetros do metabolismo mineral ósseo										
FGF-23 (RU/ml)	0,012	0,954	-0,214	0,294	0,067	0,743	-0,133	0,518	-0,082	0,690
Klotho (pg/mL)	-0,002	0,992	0,309	0,125	0,367	0,058	0,076	0,714	0,164	0,424
PTH (pg/ml)	0,173	0,398	-0,532	0,005	-0,062	0,764	-0,118	0,566	0,091	0,657
Cálcio (mg/dl)	-0,119	0,561	-0,236	0,245	0,136	0,509	-0,023	0,910	0,084	0,683
Fósforo (mg/dl)	-0,310	0,123	0,032	0,878	-0,002	0,992	-0,188	0,358	-0,128	0,532
25(OH)D (ng/ml)	0,148	0,489	-0,218	0,306	-0,220	0,301	-0,638	0,001	-0,050	0,818
1,25(OH)2D (ng/ml)	0,203	0,320	-0,212	0,299	-0,019	0,928	-0,405	0,040	0,348	0,081

Abreviações: FGF-23: fator de crescimento de fibroblastos 23; PTH: hormônio da paratireoide; 25(OH)D: 25-hidroxivitamina-D; 1,25(OH)2D:

1,25 dihidroxivitamina D; IL-6: interleucina-6; IL-10: interleucina-10; TNF- α : fator de necrose tumoral- α

Discussão

Os achados do presente estudo evidenciaram uma associação inversa entre ambas as formas de vitamina D e os parâmetros de adiposidade avaliados, com exceção do IAV. Vitamina D ainda apresentou associação inversa com leptina.

Pelo nosso conhecimento, esse é o primeiro trabalho que avaliou a relação entre adiposidade e vitamina D em pacientes em hemodiálise crônica. Essa associação já fora descrita anteriormente em pacientes com DRC em tratamento conservador. Figueiredo-Dias, *et al* [20] verificaram que os níveis séricos de 25(OH)D se associaram inversamente à gordura corporal total (avaliada por DEXA), gordura abdominal subcutânea (avaliada por tomografia computadorizada), IMC e leptina. Os autores concluíram que o grau de adiposidade é um fator chave para determinar a hipovitaminose D nesta população. Já Silva, *et al* [21] consideraram como parâmetros de adiposidade: IMC, gordura corporal total (avaliada por DEXA e bioimpedância), gordura corporal central (gordura de tronco avaliada por DEXA) e relação cintura-estatura (RCE). No entanto, encontraram que somente gordura corporal total foi preditora de deficiência de 25(OH)D.

Essas associações podem ser explicadas por mecanismos que, provavelmente, operam simultânea e sinergicamente nos indivíduos obesos. A principal teoria é a de “diluição volumétrica”, que diz respeito à natureza hidrofóbica ou lipossolúvel da vitamina D. Esse raciocínio sustenta a “hipótese de sequestro”, correspondente à diminuição da biodisponibilidade de vitamina D de fontes cutâneas e dietéticas devido à sua deposição em compartimentos de gordura corporal. Alterações na expressão gênica também são debatidas, como a inibição da enzima 25-hidroxilase, responsável pela hidroxilação hepática da vitamina D, em indivíduos obesos [22, 23]. Ainda, essa

população parece se expor menos a atividades ao ar livre - seja por mobilidade reduzida ou para evitar julgamentos sociais -, o que implica em uma menor exposição à luz solar (radiação ultravioleta B) e menor status de vitamina D. Portanto, o tecido adiposo não apenas armazena passivamente a vitamina D, mas também é capaz de modular dinamicamente as enzimas metabolizadoras dessa vitamina mediante alterações de peso.

No presente estudo, os parâmetros de adiposidade se associaram positivamente com a leptina. Já é conhecido que os estoques corporais de tecido adiposo aumentam a secreção de leptina [1]. A administração de leptina em modelos experimentais - camundongos obesos - levou a síntese elevada de FGF-23 por células ósseas e consequente inibição da conversão renal de 25(OH)D em 1,25(OH)₂D pela ação da enzima 25-hidroxilase [24]. Em consonância com esses achados, em um estudo *in vitro*, a vitamina D3 (colecalfiferol) inibiu a secreção de leptina no tecido adiposo humano [25]. Ainda, um ensaio clínico recente investigou a associação entre mudanças na 25(OH)D sérica, tecido adiposo e adipocinas (leptina e adiponectina) e verificou que a diminuição da concentração de leptina foi associada com aumento de 25(OH)D independente dos estoques de tecido adiposo [26]. Esses resultados mostram que pode haver uma relação entre vitamina D e leptina independente do tecido adiposo.

Em pacientes em hemodiálise, já foi relatada associação inversa da adiposidade com o FGF-23, com provável envolvimento da leptina [15,16]. No entanto, em nosso estudo, não foi observada correlação significativa entre FGF-23 ou Klotho com parâmetros de adiposidade corporal.

O único parâmetro de adiposidade corporal que não se associou com os demais foi o IAV. Trata-se de um índice calculado a partir de dados antropométricos e bioquímicos [18], e, portanto, não é uma medida direta da adiposidade. Os demais parâmetros de adiposidade considerados foram obtidos através de avaliação por DEXA,

que é apontado como metodologia padrão ouro na avaliação da composição corporal em pacientes com DRC [27].

Como limitação da pesquisa, o tamanho amostral pequeno restringiu a realização de análises estatísticas múltiplas e pode ter atenuado o poder do estudo. Além disso, a natureza transversal do estudo e as correlações entre os parâmetros não permitem uma interpretação causal. Também não houve controle dos seguintes fatores potencialmente influentes nos resultados: sazonalidade do momento em que foi coletado os exames de vitamina D e características étnicas da população. Vale ressaltar que todos os pacientes incluídos apresentavam níveis séricos de 25(OH)D superiores a 20 ng/mL. Embora ainda não haja consenso sobre os valores de corte ideais para 25(OH)D na DRC, a diretriz da KDOQI [27] classifica os níveis séricos de <20 ng/mL como deficientes; entre 20 e 29 ng/mL como insuficientes; e >30 ng/mL como suficientes. Por outro lado, o estudo apresenta aspectos positivos, como a utilização de método padrão ouro para avaliação da adiposidade corporal e dosagens de diversos marcadores inflamatórios e de metabolismo mineral ósseo que ainda não haviam sido investigados nessas condições.

Em conclusão, maior adiposidade corporal está associada a menores níveis séricos de vitamina D e maiores níveis de leptina em pacientes em hemodiálise crônica. Ainda, leptina está associada a menores níveis de vitamina D. No entanto, estudos clínicos prospectivos maiores são necessários para confirmar as relações e os mecanismos envolvidos.

Aplicação prática

O acúmulo de gordura corporal se associou com pior status de vitamina D e leptina, o que pode significar que o excesso de adiposidade pode afetar o metabolismo mineral ósseo. Os achados desse estudo trazem embasamento para aprofundar a

investigação sobre as associações entre adiposidade corporal, inflamação e saúde óssea. Futuras intervenções podem ser úteis para diminuição do tecido adiposo com objetivo de melhora do metabolismo ósseo em pacientes em hemodiálise.

Referências

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-32.
2. Axelsson J, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P. Adipose tissue and its relation to inflammation: the role of adipokines. *J Ren Nutr*. 2005;15(1):131-136.
3. Leal VO, Mafra D. Adipokines in obesity. *Clinica Chimica Acta*; 2013;419:87-94.
4. Chen HY, Chiu YL, Chuang YF, et al. Visceral adiposity index and risks of cardiovascular events and mortality in prevalent hemodialysis patients. *Cardiovasc diabetol*. 2014;13(1):1-9.
5. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(4):388-400.
6. Hanks LJ, Casazza K, Judd SE, Jenny NS, Gutiérrez OM. Associations of fibroblast growth factor-23 with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in adults. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122885.
7. Zaheer S, de Boer IH, Allison M, et al. Fibroblast Growth Factor 23, Mineral Metabolism, and Adiposity in Normal Kidney Function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(4):1387-1395.
8. Oliveira, RB, Moysés RMA. FGF-23: estado da arte. *J. Bras. Nefrol*. 2010; 32 (3): 323-331.
9. Kuro-O M. Phosphate and Klotho. *Kidney Int Suppl*. 2011;79(121):S20-S23.
10. Avesani CM, Carrero JJ, Axelsson J, Qureshi AR, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation and wasting in chronic kidney disease: partners in crime. *Kidney Int Suppl*. 2006;70 (104):S8-S13.
11. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Obesity paradox in patients on maintenance dialysis. *Contrib Nephrol*. 2006;151:57-69.

12. Kalantar-Zadeh K, Abbott KC, Salahudeen AK, Kilpatrick RD, Horwich TB. *Am J Clin Nutr* 2005;81:543-554.
13. Ishimura E, Okuno S, Tsuboniwa N, Shoji S, Yamakawa T, Nishizawa Y, Inaba M. Relationship between fat mass and serum high-sensitivity C-reactive protein levels in prevalent hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(4):c283-288.
14. Francis C, David V. Inflammation regulates fibroblast growth factor 23 production. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25:325-332.
15. Chiang JM, Kaysen GA, Schafer AL, Delgado C, Johansen KL. Fibroblast Growth Factor 23 is Associated With Adiposity in Patients Receiving Hemodialysis: Possible Cross Talk Between Bone and Adipose Tissue. *J Ren Nutr*. 2018;28(4):278-282.
16. Montford JR, Chonchol M, Cheung AK, et al. Low body mass index and dyslipidemia in dialysis patients linked to elevated plasma fibroblast growth factor 23. *Am J Nephrol*. 2013;37:183-190.
17. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol*. 1993;4(5):1205-1213.
18. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920-922.
19. Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG. *Applied Statistics for the Behavioral Sciences*. 5th ed. Boston: Houghton Mifflin; 2003.
20. Figuiro-Dias V, Cuppari L, Garcia-Lopes MG, Carvalho AB, Draibe AS, Kamimura MA. Risk Factors for Hypovitaminosis D in Nondialyzed Chronic Kidney Disease Patients. *J Ren Nutr*. 2012;22(1):4-11.
21. Barreto Silva MI, Cavalieri VV, Lemos CC, Klein MR, Bregman R. Body adiposity predictors of vitamin D status in nondialyzed patients with chronic kidney disease: A cross-sectional analysis in a tropical climate city. *Nutrition*. 2017;33:240-247.
22. Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Després JP. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):464-470.
23. 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.
24. 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):1711-23.

25. Menendez C, Lage M, Peino R, et al. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. *J Endocrinol.* 2001;170(2):425-31.
26. Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, et al. Relationships between circulating 25(OH) vitamin D, leptin levels and visceral adipose tissue volume: results from a 1-year lifestyle intervention program in men with visceral obesity. *Int J Obes.* 2020;44(2):280-288.
27. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. *Am J Kid Dis.* 2020;76(3):S1-S107.