



PROGRAMA DE
PÓS-GRADUAÇÃO
EM ALIMENTOS E
NUTRIÇÃO

Associação da função renal com dados sociodemográficos,
estilo de vida, metabólicos, nutricionais e polimorfismos
genéticos na pessoa idosa.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA - MEC
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – UFPI
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS-GRADUAÇÃO – PRPG
PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTOS E NUTRIÇÃO - PPGAN

GLEYSON
MOURA DOS SANTOS

Resumo da Obra

Este estudo teve como objetivo verificar a associação da função renal com dados sociodemográficos, estilo de vida, metabólicos, nutricionais e polimorfismos genéticos na pessoa idosa. Trata-se de um estudo transversal realizado com 273 idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família da cidade de Teresina/Piauí. Com base nos resultados, verificou-se que o comprometimento renal na pessoa idosa foi estatisticamente associado com sexo feminino, sedentarismo, não se expor ao sol, presença de mais de três componentes da SM e genótipos do INDEL da ECA e CYP11B2-C344T, apontando a necessidade da identificação precoce de fatores de risco metabólicos e variantes genéticas que possam ter influências no comprometimento da função renal nesse público.

2023

Tese de Doutorado

*ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL COM
DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS, ESTILO
DE VIDA, METABÓLICOS, NUTRICIONAIS
E POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA
PESSOA IDOSA*

Teresina, Piauí. 2023.



Ministério da Educação e Cultura – MEC
Universidade Federal do Piauí – UFPI
Pró-Reitoria de Ensino de Pós-Graduação – PRPG
Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição – PPGAN

TESE DE DOUTORADO

**ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL COM DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS,
ESTILO DE VIDA, METABÓLICOS, NUTRICIONAIS E POLIMORFISMOS
GENÉTICOS NA PESSOA IDOSA**

GLEYSON MOURA DOS SANTOS

TERESINA

2023

GLEYSON MOURA DOS SANTOS

**ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL COM DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS,
ESTILO DE VIDA, METABÓLICOS, NUTRICIONAIS E POLIMORFISMOS
GENÉTICOS NA PESSOA IDOSA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Alimentos e Nutrição.

ORIENTADORA: Dra. Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho

COORIENTADORA: Dra. Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes

TERESINA

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Universidade Federal do Piauí

Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde

Divisão de Representação da Informação

S237a

Santos, Gleyson Moura dos.

Associação da função renal com dados sociodemográfico, estilo de vida, metabólicos, nutricionais e polimorfismos genéticos na pessoa idosa / Gleyson Moura dos Santos. -- 2023.

100 f. : il.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Piauí, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição, Teresina, 2023.

“Orientadora: Dra. Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho”

1. Idoso – Doença renal. 2. Síndrome cardiometabólica. 3. Sistema renina angiotensina aldosterona. 4. Variantes genéticas. 5. Receptor da vitamina D. I. Carvalho, Cecília Maria Resende Gonçalves de. II. Título.

CDD 616.61

Elaborado por Fabíola Nunes Brasilino - CRB-3/1014

GLEYSON MOURA DOS SANTOS

**ASSOCIAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL COM DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS,
ESTILO DE VIDA, METABÓLICOS, NUTRICIONAIS E POLIMORFISMOS
GENÉTICOS NA PESSOA IDOSA**

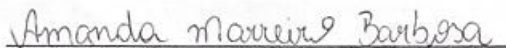
Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Alimentos e Nutrição.

DATA DA DEFESA: 13/06/2023

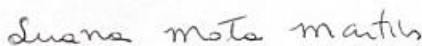
BANCA EXAMINADORA



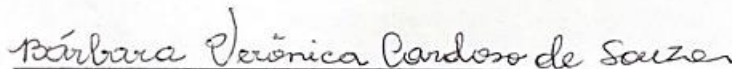
Prof. Dra. Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho (UFPI)
Presidente



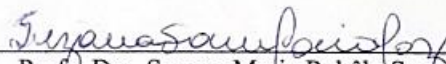
Prof.ª. Dra. Amanda Marreiro Barbosa
1º examinadora



Prof.ª. Dra. Luana Mota Martins
2º examinadora



Prof.ª. Dra. Bárbara Verônica Cardoso de Souza
3º examinadora



Prof.ª. Dra. Suzana Maria Rebêlo Sampaio da Paz
4º examinadora



Prof.ª. Dra. Amanda de Castro Amorim Serpa Brandão
Suplente



Prof.ª. Dra. Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes
Suplente

Dedico este trabalho a Deus que é o Senhor da minha vida.
Aos meus pais, em especial minha mãe Maria do Socorro, a qual vive meus sonhos junto
comigo. E a meus irmãos e sobrinhos!

“É capaz quem pensa que é capaz”.
(Buda)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus pela oportunidade, força e paciência dada para o meu crescimento profissional, pessoal e espiritual durante este período, pois sem Ele nada disso teria acontecido.

À minha família que sempre me acompanhou nessa grande jornada, pelos valores e princípios repassados que me fizeram ser quem sou.

À minha orientadora, professora Dra. Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho, por ter aceitado me orientar no doutorado. E por me mostrar o sentimento de empatia, ao sempre me apoiar em minhas conquistas durante a caminhada do doutorado.

Agradeço também à minha coorientadora, professora Dra. Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes, pela confiança em mim depositada no compartilhamento do seu banco de dados e por suas palavras nos meus momentos de angústia durante a realização deste trabalho. Gratidão!

Aos membros da banca, professoras Dra. Amanda Barbosa; Dra. Luana Martins; Dra. Bárbara de Souza; Dra. Suzana Paz e Dra. Amanda Brandão, por terem aceitado o convite e pelas contribuições para melhoria deste trabalho.

À Universidade Federal do Piauí e ao Programa de Pós-graduação em Alimentos e Nutrição pela oportunidade de realização do meu tão sonhado doutorado.

Aos idosos da Estratégia Saúde da Família, por abrirem as portas para a realização desta pesquisa, pois sem eles nada disso teria sido possível.

A todas e todos os professores que, com seus conhecimentos, contribuíram de alguma forma para minha formação. Em especial às professoras Dra. Marize dos Santos; Dra. Gilmar Peres; Ma. Ivonete Campelo; Dra. Martha Melo e Dra. Clélia Campos por me proporcionarem oportunidades de crescimento e evolução durante minha jornada acadêmica.

Ao meu companheiro de vida, Nehemias Lima, por sempre acreditar em mim e me mostrar todos os dias que eu posso sim ser bom em tudo que faço. A sua participação foi primordial para a finalização deste ciclo!

Aos meus companheiros de turma do doutorado, em especial, ao Paulo Víctor e à Mayara Storel. A jornada das disciplinas foi mais leve com vocês!

Aos meus amigos da UFPI, em especial, Nara Vanessa, Marilene Magalhães, Vanessa Passos, Guida Graziela, Elaine Carvalho, Thaís Alves, Vanessa Germana e Thamara Martins. Amo vocês, meus amores!

À minha amiga/irmã Gliane Barbosa, por sempre estar comigo em todos os momentos da minha vida e por sempre se prontificar em ajudar no desenvolvimento deste trabalho.

Às amigas Amanda Joyce e Luíza Alves, minhas irmãs preferidas, por sempre vibrarem com minhas conquistas.

Aos meus alunos, pois tudo que busco aprender é por e para eles. O conhecimento transforma!

A todos os funcionários do PPGAN e do Departamento de Nutrição, que contribuíram de forma direta ou indireta para a realização deste trabalho.

E por fim, a todos cujos nomes não foram citados, mas que, cada qual à sua maneira, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho. Meus sinceros agradecimentos!

Meus sinceros agradecimentos!

RESUMO

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela presença de lesões estruturais ou perda da função dos rins, responsável por gerar complicações sérias à saúde, destacando-se, atualmente, como um grave problema de saúde pública. Distúrbios nos processos metabólicos são fatores patogênicos chave para a DRC e vice-versa. No entanto, a compreensão detalhada da patogênese da DRC ainda permanece obscura e incompleta, principalmente, na população idosa. Desta forma, este estudo teve como objetivo verificar a associação da função renal com dados sociodemográficos, estilo de vida, metabólicos, nutricionais e polimorfismos genéticos na pessoa idosa. Trata-se de um estudo transversal realizado com 273 idosos atendidos pela Estratégia Saúde da Família da cidade de Teresina/Piauí, cuja caracterização sociodemográfica e estilo de vida ocorreu por entrevista. Para o diagnóstico de síndrome metabólica (SM) utilizou-se os critérios da *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* - NCEP/ATP III. Como critério para DRC foi adotada a classificação do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. A 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] foi dosada por quimiluminescência e a vitamina D dietética foi avaliada pelo questionário de frequência alimentar semiquantitativo. Os idosos foram classificados como hipertensos, segundo o diagnóstico médico e uso de drogas anti-hipertensivas. A genotipagem do INDEL da ECA ocorreu por reação em cadeia da polimerase convencional e as outras variações genéticas, pela técnica do polimorfismo de comprimento de fragmentos de restrição (RFLP). Os resultados demonstraram que os idosos deste estudo eram predominantemente do sexo feminino (66,7%), com idade superior a 70 anos (58,8%), com companheiro (58,2%), baixa escolaridade (81,3%), renda de dois salários-mínimos (65,2%), sedentários (75,1%), e, majoritariamente, não etilistas (81%) e tabagistas (91,2%). Os idosos ainda apresentaram inadequação nutricional (34,4% com baixo peso e 20,5% com excesso de peso) e alto risco para doenças cardiometabólicas segundo a circunferência da cintura – CC (61,2%). Quanto ao perfil lipídico, os idosos apresentaram concentrações elevadas de colesterol total (72,5%), LDL-c (50,2%) e triglicerídeos (63,7%). A maioria era hipertensa (64,5%) e possuía hipovitaminose D (66,5%). A SM esteve presente em 53,7% dos idosos que possuíam comprometimento renal. Além disso, verificou-se uma associação significativa entre o comprometimento renal e sexo feminino ($p < 0,004$), renda ($p = 0,040$), não praticar atividade física ($p = 0,034$), consumo de bebida alcoólica ($p = 0,038$), não se expor ao sol ($p = 0,047$), valores de CC ($p = 0,044$), triglicerídeos ($p = 0,018$), LDL-c ($p = 0,015$), presença de mais de três componentes da SM ($p = 0,036$). Na análise dos polimorfismos INDEL da ECA e CYP11B2-C344T, observou-se que os idosos com genótipo II (RP: 2,21; $p = 0,016$ e RP: 2,19; $p = 0,006$) e CC (RP: 2,19; $p = 0,004$ e RP: 2,15; $p = 0,001$) tiveram maiores chances de apresentarem comprometimento na função renal. Como conclusão, verifica-se que o comprometimento renal na pessoa idosa foi estatisticamente associado com sexo feminino, sedentarismo, não se expor ao sol, presença de mais de três componentes da SM e genótipos do *INDEL da ECA* e *CYP11B2-C344T*, apontando a necessidade da identificação precoce de fatores de risco metabólicos e variantes genéticas que possam ter influências no comprometimento da função renal nesse público.

Palavras-chave: Idoso. Doença Renal. Síndrome Cardiometabólica. Sistema Renina Angiotensina Aldosterona. Variantes Genéticas. Receptor da Vitamina D.

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by the presence of structural damage or loss of kidney function, responsible for generating serious health complications, currently standing out as a serious public health problem. Disturbances in metabolic processes are key pathogenic factors for CKD and vice versa. However, the detailed understanding of the pathogenesis of CKD still remains unclear and incomplete, especially in the elderly population. Thus, this study aimed to verify the association of renal function with sociodemographic data, lifestyle, metabolic, nutritional and genetic polymorphisms in the elderly. This is a cross-sectional study carried out with 273 elderly people assisted by the Family Health Strategy in the city of Teresina/Piauí, whose sociodemographic and lifestyle characterization was carried out by interview. For the diagnosis of metabolic syndrome (MS), the criteria of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III - NCEP/ATP III were used. As a criterion for CKD, the classification of Kidney Disease: Improving Global Outcomes was adopted. 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] was measured by chemiluminescence and dietary vitamin D was assessed using a semi-quantitative food frequency questionnaire. The elderly were classified as hypertensive, according to the medical diagnosis and use of antihypertensive drugs. Genotyping of ACE INDEL was performed by conventional polymerase chain reaction and other genetic variations by restriction fragment length polymorphism (RFLP) technique. The results showed that the elderly in this study were predominantly female (66.7%), aged over 70 years (58.8%), with a partner (58.2%), low education (81.3%), income of two minimum wages (65.2%), sedentary (75.1%), and mostly non-drinkers (81%) and smokers (91.2%). The elderly still showed nutritional inadequacy (34.4% underweight and 20.5% overweight) and high risk for cardiometabolic diseases according to waist circumference - WC (61.2%). As for the lipid profile, the elderly had high concentrations of total cholesterol (72.5%), LDL-c (50.2%) and triglycerides (63.7%). Most were hypertensive (64.5%) and had hypovitaminosis D (66.5%). MS was present in 53.7% of the elderly who had renal impairment. In addition, there was a significant association between renal impairment and female gender ($p < 0.004$), income ($p = 0.040$), not practicing physical activity ($p = 0.034$), alcohol consumption ($p = 0.038$), not exposing oneself to the sun ($p = 0.047$), WC values ($p = 0.044$), triglycerides ($p = 0.018$), LDL-c ($p = 0.015$), presence of more than three components of MS ($p = 0.036$). In the analysis of the ACE and CYP11B2-C344T INDEL polymorphisms, it was observed that the elderly with genotype II (PR: 2.21; $p = 0.016$ and PR: 2.19; $p = 0.006$) and CC (PR: 2.19; $p = 0.004$ and PR: 2.15; $p = 0.001$), were more likely to have impaired renal function. In conclusion, it appears that renal impairment in the elderly was statistically associated with female gender, sedentary lifestyle, not being exposed to the sun, presence of more than three components of MS and INDEL genotypes of ACE and CYP11B2-C344T, pointing to the need early identification of metabolic risk factors and genetic variants that may influence the impairment of renal function in this population.

Keywords: Aged. Kidney Diseases. Cardiometabolic syndrome. Renin-Angiotensin-Aldosterone System. Genetic Variants. Vitamin D Receptor.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Índice de envelhecimento no Brasil e Piauí de 2010 a 2060.....	13
Figura 2. Representação esquemática dos SNPs no gene da ECA (foco no <i>INDEL</i>).....	15
Figura 3. Organização esquemática do gene da aldosterona sintetase.....	15
Figura 4. Estrutura do gene do receptor da vitamina D.....	16
Figura 5. Produtos amplificados na PCR dos polimorfismos <i>INDEL da ECA, CYP11B2-C344T, FokI e BsmI</i>	23
Figura 6. Sequenciamento genético dos SNPs <i>CYP11B2-C344T, FokI e BsmI</i>	24

Artigo 2:

Figura 1. Produtos amplificados na PCR dos polimorfismos <i>INDEL da ECA, CYP11B2-C344T, FokI e BsmI</i>	48
Figura 2. Sequenciamento genético dos SNPs <i>CYP11B2-C344T, FokI e BsmI</i>	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Método molecular aplicado nas análises dos polimorfismos.....25

Artigo 1:

Tabela 1. Características sociodemográficas e de estilo de vida da população estudada de acordo com a função renal. Teresina – PI, 2022.....34

Tabela 2. Variáveis antropométricas, bioquímicas e pressóricas da população estudada segundo a função renal. Teresina – PI, 2022.....35

Tabela 3. Razão de prevalência da taxa de filtração glomerular diminuída com a síndrome metabólica e seus componentes. Teresina PI, 2022.....36

Artigo 2:

Tabela 1. Método molecular aplicado nas análises dos polimorfismos.....50

Tabela 2. Associação e razão de prevalência (RP) entre as variáveis sociodemográficas, estilo de vida e clínicas com a função renal de idosos brasileiros. Teresina – PI, 2023.....53

Tabela 3. Associação e razão de prevalência (RP) da função renal com os polimorfismos genéticos em idosos brasileiros. Teresina – PI, 2023.....54

Tabela 4. Modelos de regressão de Poisson múltiplas da associação entre as variáveis de interesse e a função renal de idosos brasileiros. Teresina – PI, 2023.....55

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D.
Ang I: Angiotensina I.
Ang II: Angiotensina II.
CC: Circunferência da Cintura.
CEP: Comitê de Ética em Pesquisa.
CNS: Conselho Nacional de Saúde.
CT: Colesterol Total.
DCV: Doença Cardiovascular.
DM: Diabetes Mellitus.
DNA: Ácido Desoxirribonucleico.
DNase: Enzimas capazes de degradar e quebrar a cadeia de DNA.
DRC: Doença Renal Crônica.
DRIs: Dietary Reference Intakes.
ECA: Enzima Conversora da Angiotensina.
EDTA: Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético.
EF: Ensino Fundamental.
EM: Ensino Médio.
GJ: Glicemia de Jejum.
HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica.
HDL-c: Lipoproteína de Alta Densidade.
HTGL: Lipase Triglicéridica Hepática.
IMC: Índice de Massa Corporal.
LDL-c: Lipoproteína de Baixa Densidade.
LPL: Lipase Lipoproteica.
MDRD: Equação Modification of Diet in Renal Disease.
mRNA: RNA mensageiro.
NCEP/ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.
PAD: Pressão Arterial Diastólica.
PAS: Pressão Arterial Sistólica.
PCR: Reação em Cadeia da Polimerase.
PPGAN: Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição.
QFASQ: Questionário de Frequência Alimentar Semiquantitativo.
RDase: Enzimas capazes de degradar e quebrar a cadeia de RNA.
RFLP: Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Restrição.
RP: Razão de Prevalência.
SBC: Sociedade Brasileira de Cardiologia.
S-M: Salário-mínimo.
SM: Síndrome Metabólica.
SNPs: Polimorfismos de Nucleotídeo Único.
SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.
TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
TFG: Taxa de Filtração Glomerular.
TG: Triglicérides.
UBS: Unidade Básica de Saúde.
UFPI: Universidade Federal do Piauí.
USA: United States of America.
VDR: Receptor da Vitamina D.
VLDL: Lipoproteína de Muito Baixa Densidade.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	
1 INTRODUÇÃO.....	13
2 OBJETIVOS.....	18
3 METODOLOGIA.....	19
4 RESULTADOS	28
CAPÍTULO 1	29
CAPÍTULO 2	43
5 DISCUSSÃO GERAL.....	65
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	68
REFERÊNCIAS	69
APÊNDICES E ANEXOS.....	82

APRESENTAÇÃO

Esta tese tem o propósito de contribuir para a literatura acerca das alterações que ocorrem na pessoa idosa no que tange à função renal, nutrição e a genética. O tema foi delimitado a partir da curiosidade de se questionar se os idosos avaliados no macroprojeto possuíam comprometimento renal, e o quanto esse comprometimento poderia se relacionar com os aspectos sociais, metabólicos, nutricionais e genéticos.

O macroprojeto constituiu-se de um estudo que pesquisou os polimorfismos do receptor da vitamina D e sua associação com marcadores bioquímicos e antropométricos em idosos com e sem hipertensão arterial, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição da Universidade Federal do Piauí (PPGAN /UFPI), onde com sua realização buscou-se relacionar os aspectos ambientais e os fatores genéticos da nutrição do idoso.

Diante do exposto, é importante ressaltar que a doença renal crônica é atualmente reconhecida como um grande problema de saúde pública, no qual apresenta uma prevalência significativa na população, sendo mais presente nos indivíduos idosos. Diante desse cenário, esta pesquisa apresentará os aspectos relacionados à função renal e nutrição do idoso e sua associação com fatores metabólicos, ambientais e genéticos.

O trabalho foi dividido em introdução, objetivos, metodologia, resultados, discussão e conclusão. Vale ressaltar que os resultados desta tese estão apresentados no formato de dois artigos científicos que contemplam os objetivos específicos previamente definidos e estão organizados em capítulos.

As abordagens expostas neste trabalho visam contribuir para a identificação precoce de fatores de risco metabólicos e variantes genéticas que possam ter influência no comprometimento da função renal na pessoa idosa, de modo que auxiliem no planejamento de ações para promoção da saúde no público em questão.

Ademais, para além do descrito neste trabalho, durante a trajetória do doutorado, juntamente com a orientadora, foi possível trilhar diversos caminhos, dentre eles, a associação da pesquisa com a extensão, onde foi possível publicar nesse período: 10 artigos em revistas indexadas; 01 livro; 02 *E-books*; 09 capítulos de livros; 01 trabalho completo e 02 resumos simples em anais de eventos. Além de ministrar oito cursos organizados pelo Programa de Educação Tutorial da Universidade Federal do Piauí - UFPI e ser premiado pela apresentação de trabalho no Seminários Integrados da Universidade Federal do Piauí – UFPI.

1 INTRODUÇÃO

A crescente importância do estudo da doença renal crônica (DRC) deriva da elevada prevalência e da forte relevância para a saúde pública¹. A população idosa representa o maior segmento etário de crescimento mais rápido da população com doença renal terminal devido ao próprio envelhecimento que está associado à redução gradual da taxa de filtração glomerular (TFG) que leva à diminuição na reserva funcional. Como consequência, o indivíduo fica mais vulnerável aos efeitos deletérios da hipertensão arterial sistêmica (HAS), síndrome metabólica (SM) e outras doenças².

Nas últimas décadas, o aumento expressivo da população idosa tem ocorrido globalmente. Previsões da Organização Mundial da Saúde, entre 2015 e 2050 o número de pessoas idosas crescerá de 900 milhões a 2 bilhões em todo o mundo, ou seja, um aumento de 12 para 22%³. No Brasil, dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁴ demonstram que as estimativas para as próximas décadas é de que o público idoso supere a quantidade atual que é de aproximadamente 33 milhões, além disso, o índice de envelhecimento que consiste da razão entre os componentes etários extremos da população, representados por idosos e jovens, demonstra que esse aumento na projeção também será verificado nos idosos do estado do Piauí (Figura 1).

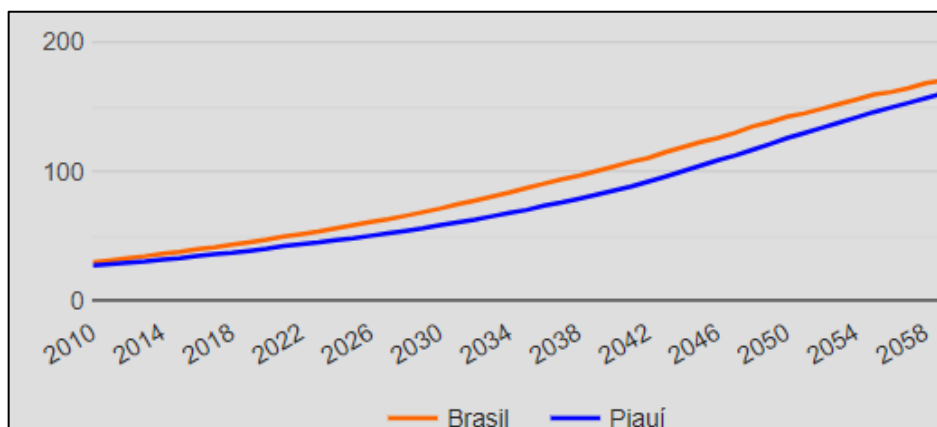


Figura 1. Índice de envelhecimento no Brasil e Piauí de 2010 a 2060.

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística⁴.

A DRC é caracterizada pela presença de lesões estruturais ou perda da função dos rins durante três ou mais meses, responsáveis por gerar complicações sérias à saúde, destacando-se, atualmente, como um grave problema de saúde pública oneroso para o sistema de saúde⁵.

A prevalência observada de alterações das funções renais é necessária sob o ponto de vista clínico e de saúde pública, mesmo que de forma isolada, pois tais alterações são sinais de comprometimento renal que deve ser trabalhado precocemente, contribuindo para diminuir os efeitos da possível evolução para a instalação efetiva da DRC e para a fase terminal da doença. A fase terminal da DRC gera possíveis e graves complicações que poderão resultar em outras doenças crônicas não transmissíveis, como a doença cardiovascular (DCV), por exemplo, que é a principal causa de morte de pessoas com DRC⁶.

Dados epidemiológicos demonstram que cerca de 700 milhões de pessoas são acometidas pela DRC em todo o mundo, tendo sua prevalência estimada entre 3% e 18%, acometendo mais mulheres e pessoas com mais de 40 anos⁷. No Brasil, estimativas recentes mostram que a prevalência de DRC apresentou uma estabilidade entre 2013 e 2019, tendo sua prevalência de 3% na população, sendo mais presente nos indivíduos mais idosos e acometendo mais os homens^{8,9}.

Distúrbios nos processos metabólicos são fatores patogênicos chave para a DRC e vice-versa. No entanto, a compreensão detalhada da patogênese da DRC ainda permanece obscura e incompleta¹⁰.

Um desses distúrbios que pode ocasionar lesão renal é a síndrome metabólica¹¹, que compreende a presença de três ou mais fatores como obesidade central, hipertensão, resistência à insulina e dislipidemia aterogênica (aumento dos triglicerídeos e diminuição das lipoproteínas de alta densidade)¹² e que, como mencionado, tem se destacado como um fator de risco potencial para a DRC, especialmente, na população idosa¹³⁻¹⁵.

Segundo Xu et al.¹⁶, o aumento da idade pode predizer o surgimento de distúrbios metabólicos, como hipertensão, glicemia de jejum e triglicerídeos elevados, os quais aumentam a exposição a lesões renais. Esses autores também demonstraram que mulheres idosas com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) diminuída tinham valores elevados de índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca, colesterol total (CT) e glicemia de jejum (GJ).

Um estudo realizado com indivíduos com mais de 40 anos de ambos os sexos demonstrou correlação entre hipertrigliceridemia, glicemia alterada, pressão arterial, obesidade central e LDL-colesterol com DRC¹⁷. Em contrapartida, uma coorte envolvendo adultos e idosos observou uma associação independente entre os componentes da SM (obesidade central, dislipidemia aterogênica, hipertensão) e o aumento do risco para DRC. Apesar deste achado, salienta-se que indivíduos com SM apresentam 50 vezes mais chances de desenvolverem DRC¹⁸. Ademais, Lin et al.¹⁹ destacaram que, no futuro, o dano renal relacionado à SM se tornará uma das principais complicações para prevenção e tratamento da DRC.

Outra patologia que desempenha papel fundamental na progressão da DRC e que também é um fator de risco para fase terminal é a HAS, no qual é definida como uma condição clínica multicausal caracterizada por elevação sustentada dos níveis de pressão arterial (PA) \geq 140 mmHg (sistólica) e/ou 90 mmHg (diastólica)²⁰. Além disso, a HAS tem associação direta com outros fatores de risco para DRC, como diabetes mellitus (DM), obesidade, hipercolesterolemia e tabagismo²¹.

No campo da epidemiologia clínica, o controle da pressão arterial do indivíduo ocorre pelas reações do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que atua no equilíbrio da quantidade de água e de sódio no organismo. Na cascata de reações do SRAA, quando a pressão cai, a renina cliva o angiotensinogênio (AGT), gerando angiotensina I (Ang I) que também é clivada pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA) em angiotensina II (Ang II). A AngII faz com que as arteríolas se contraiam, aumentando a pressão. Ademais, a AngII provoca a liberação do hormônio aldosterona, no qual faz com que os rins retenham sódio e excretem potássio. O aumento de sódio faz com que a água seja retida, aumentando, assim, o volume de sangue e a pressão arterial²².

Além disso, polimorfismos envolvidos no SRAA são relacionados com a HAS e com DRC, aumentando o risco de comorbidades, principalmente, quando somados à suscetibilidade de outros genes, como *INDEL da ECA (rs1799752)*, da enzima aldosterona sintase, *CYP11B2 (rs1799998)*²³.

O gene da ECA está localizado no cromossomo 17 e contém um polimorfismo de inserção (I) e deleção (D) no íntron 16 que se caracteriza pela presença de um fragmento com cerca de 287pb (Figura 2), resultando em três possíveis genótipos: homozigotos DD e II e heterozigotos DI. A concentração sérica da ECA varia de acordo com o genótipo, sendo mais elevada nos indivíduos DD e mais baixa em indivíduos II^{24,25}.

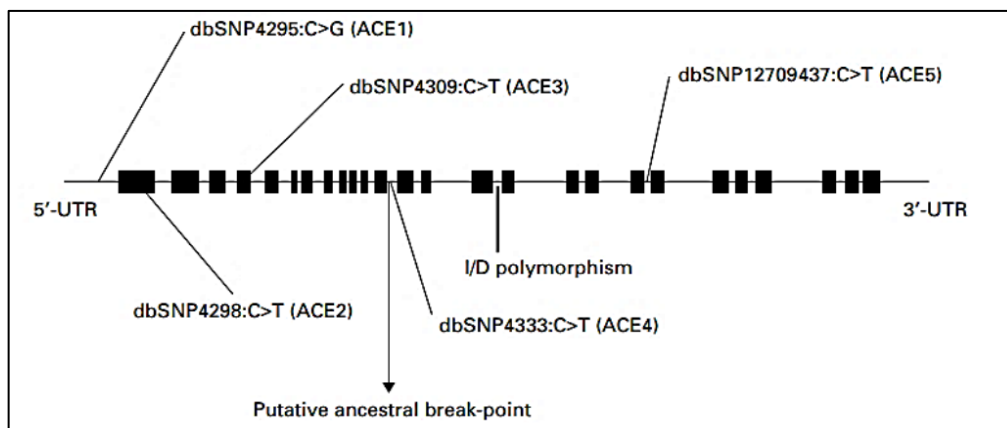


Figura 2. Representação esquemática dos SNPs no gene da ECA (foco no *INDEL*).

Fonte: Mendlewicz et al.²⁶.

O papel do polimorfismo da ECA tem sido investigado como fator de risco para diversas doenças, dentre elas a DRC. No estudo de Susilo et al.²⁵, os autores verificaram os efeitos do polimorfismo da ECA na doença cardiovascular aterosclerótica e na mortalidade cardiovascular na DRC de pacientes de 40 a 79 anos com DRC que não faziam hemodiálise. Observaram que o aumento da concentração sérica da ECA possui efeitos indiretos, sendo um fator de risco para doença cardiovascular aterosclerótica e para outras comorbidades cardiovasculares nesses pacientes.

Corroborando com esses resultados, Lin et al.²⁷, em um estudo de revisão, mostraram que o risco de DRC é maior para o alelo D em comparação com o I, além da interação entre os polimorfismos da ECA e hipertensão que exercem efeito aditivo no risco de DRC. Na meta-análise realizada por Shen et al.²⁴, observou-se que os polimorfismos de inserção e deleção da ECA podem aumentar significativamente a incidência de doença renal terminal relacionada ao diabetes, especialmente, em populações asiáticas.

Outro gene relevante é o *CYP11B2* (família 11 do citocromo P450, subfamília B, membro 2) que fornece informações para produção da enzima aldosterona sintase, detectada nas glândulas suprarrenais, presentes na região superior dos rins. A aldosterona sintase é importante para produção de aldosterona que, como mencionado anteriormente, auxilia no controle da pressão sanguínea, mantendo os níveis adequados de sódio e líquidos no corpo²⁸.

O gene dessa enzima está localizado no braço longo do cromossomo 8, banda 8q22 e contém diversos polimorfismos, destacando-se a variante *CYP11B2-C344T*, na região promotora do gene *CYP11B2* (Figura 3), resultando em três possíveis genótipos: homozigotos CC e TT e heterozigotos TC, sendo o alelo C associado com maior atividade da aldosterona sintase²⁹.

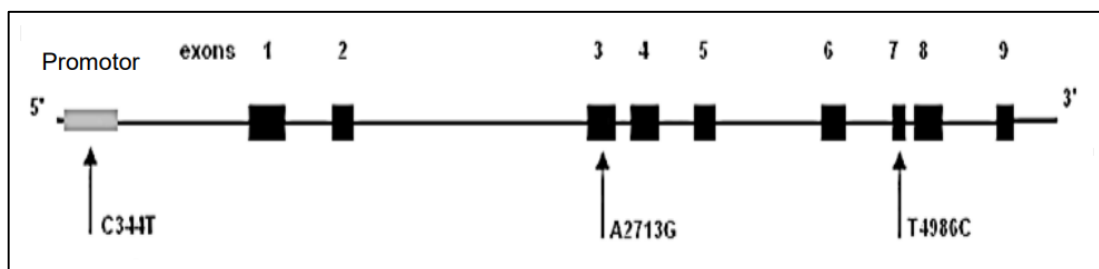


Figura 3. Organização esquemática do gene da aldosterona sintetase.

Fonte: Kim et al.³⁰.

Evidências apontam que a variante *-C344T* do polimorfismo do gene *CYP11B2* está associado com HAS, que pode influenciar na DRC^{31,32}. Ainda, Ji et al.³³ verificaram associação dos polimorfismos dos genes do SRAA com a HAS. Curiosamente, o alelo C foi significativamente mais prevalente nos indivíduos hipertensos, sugerindo, assim, que esse alelo pode ser um fator de risco para HAS. Ratificando esses dados, o genótipo CC tem sido considerado também fator de risco para doença arterial coronariana e acidente vascular cerebral em pacientes com HAS³⁴.

A vitamina D também está inserida neste contexto, uma vez que grande parte das células e tecidos do corpo apresentam receptores de vitamina D (VDR), e, o desequilíbrio no estado de vitamina D também consiste em um dos agravamentos metabólicos conhecidos da DRC. A DRC foi identificada como um fator de risco para a deficiência de vitamina D. De fato, a prevalência de deficiência ou insuficiência de 25-hidrovitamina D [25(OH)D] é alta entre pacientes com DRC. Evidências acumuladas indicam as associações da deficiência de vitamina D com morbidades e mortalidade em pacientes com DRC³⁵.

Nos rins ocorre a produção da enzima 25-hidroxivitamina D3-1 α -hidroxilase que converte a 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D] na forma biologicamente ativa 1 α ,25-dihidroxivitamina D3 [1,25(OH) 2D]. Como consequência, durante a progressão da DRC, as concentrações circulantes de [1,25(OH) 2D] diminuem³⁶. Por outro lado, se o estado nutricional de vitamina D pode afetar a função renal, não está claro³⁷. Os estudos relatam resultados conflitantes, alguns sugerem efeito benéfico^{38,39}, outros relatam nenhuma associação ou resultados mistos^{40,41} e outros sugerem efeito nocivo⁴².

Etiologicamente, a DRC é influenciada por variáveis ambientais e genéticas, mais significativamente alguns polimorfismos do gene receptor de vitamina D (VDR) foram relacionados ao risco de DRC⁴³. No entanto, qualquer efeito desses polimorfismos não está esclarecido, pois os resultados são conflitantes.

O VDR é expresso de forma ubíqua em uma variedade de tecidos humanos e sua concentração diminui com o avançar da idade, portanto, é uma das causas de resistência à ação do [1,25(OH) 2D], forma ativa da vitamina D na velhice. O gene VDR está localizado no cromossomo 12 na região q12-14 (13q1), possui uma extensiva região promotora capaz de gerar múltiplos transcritos em tecidos específicos (Figura 4). Apesar disso, mutações genéticas também foram identificadas no gene VDR, sendo estas denominadas de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), podendo ou não ter algum efeito biológico⁴⁴.

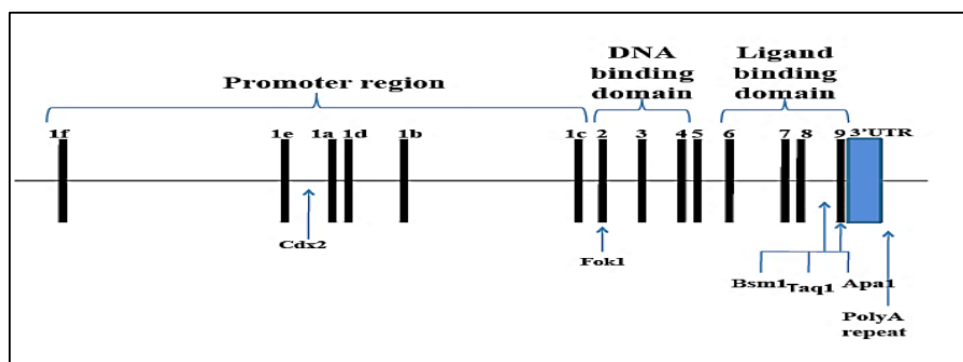


Figura 4. Estrutura do gene do receptor da vitamina D.

Fonte: Patel et al.⁴⁵.

Os SNPs consistem na substituição de único par de bases de um nucleotídeo por outro, podendo afetar a transcrição do gene e a estabilidade do RNA mensageiro e, portanto, pode alterar a quantidade e atividade da proteína resultante da tradução com possíveis efeitos

metabólicos diversos. Com isso, esses SNPs podem ser usados como marcadores genéticos para determinados distúrbios metabólicos⁴⁴.

Mais de 470 SNPs foram relatados no gene VDR humano, sendo que a maioria dos estudos abordam, principalmente, cinco SNPs: *FokI* (*rs2228570*), *TaqI* (*rs731236*), *BsmI* (*rs1544410*), *ApaI* (*rs7975232*), *Tru9I* (*rs757343*)⁴⁶, no qual, possivelmente, atuam na eficácia da ação da vitamina D favorecendo o aumento do risco de doenças endócrino-metabólicas, como osteoporose, diabetes mellitus tipo 1 e 2, HAS, cânceres e síndrome metabólica e seus componentes, doenças autoimunes, como a esclerose múltipla e a própria DRC⁴⁷⁻⁵⁵. Além disso, os SNPs no gene VDR podem afetar o risco metabólico relacionados à vitamina D e modificar a eficácia do receptor, dependendo do estado de deficiência dessa vitamina ou de sua regeneração⁵⁶.

Entretanto, os estudos já realizados mostram que as evidências são frágeis, rudimentares e os dados existentes são divergentes entre as investigações relatadas, ou seja, não há um consenso na literatura dos efeitos dos polimorfismos em questão na progressão da função renal, uma vez que a distribuição de frequência dos genótipos e alelos dos polimorfismos variam significativamente entre diferentes populações, bem como na mesma população que pode resultar em diferentes suscetibilidades à DRC. Essas fragilidades e inconsistência dos estudos demonstram a necessidade de novas pesquisas com abordagens mais centrada nos mecanismos metabólicos, nutricionais e genéticos potencialmente envolvidos na associação com a função renal. Ademais, não foram realizadas pesquisas com idosos de Teresina/Piauí, o que também justifica a necessidade de ampliar conhecimentos e buscar mais investigações sobre essas questões.

Nesse contexto, sabendo-se que a DRC pode aumentar com o envelhecimento populacional brasileiro e que a síndrome metabólica, o estado de deficiência/insuficiência de vitamina D e seus polimorfismos, bem como polimorfismos relacionados à HAS podem aumentar e agravar os riscos do comprometimento renal de idosos, essa pesquisa foi realizada com o propósito de contribuir para elucidação do envolvimento dessas relações, podendo assim gerar ferramentas que promovam melhoria na qualidade de vida da população idosa.

Dessa forma, o presente estudo visa responder as seguintes questões: existe associação entre a função renal e os aspectos sociodemográficos, estilo de vida, metabólicos, nutricionais e os polimorfismos *INDEL da ECA*, *CYP11B2 -C344T*, *FokI* e *BsmI*? Qual a variável que mais está relacionada? Esse conhecimento apresenta um potencial de contribuições importantes em relação à compreensão da saúde da pessoa idosa em seus aspectos sociais, genéticos e nutricionais, possibilita conhecer a realidade e poderá trazer subsídios para a construção de modelos no monitoramento da saúde da pessoa idosa na estratégia da saúde da família.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Verificar a associação da função renal com dados sociodemográficos, estilo de vida, metabólicos, nutricionais e polimorfismos genéticos na pessoa idosa.

2.2 ESPECÍFICOS

- Caracterizar a amostra quanto aos aspectos sociodemográficos, estilo de vida, antropométricos e bioquímicos;
- Obter o comprometimento da função renal dos idosos por meio da Taxa de Filtração Glomerular (TFG);
- Classificar os participantes do estudo quanto à presença ou ausência de Síndrome Metabólica;
- Analisar as concentrações séricas e o consumo dietético de vitamina D;
- Descrever as frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos.
- Analisar a associação da função renal com as variáveis sociodemográficas, estilo de vida, síndrome metabólica e seus componentes, hipertensão, vitamina D sérica e dietética e os polimorfismos genéticos *INDEL da ECA, CYP11B2 -C344T, FokI e BsmI*.

3 METODOLOGIA

3.1 Caracterização do Estudo

O estudo corresponde a um recorte de dados do macroprojeto de pesquisa intitulado “Polimorfismos do receptor da vitamina D e sua associação com marcadores bioquímicos e antropométricos em idosos com e sem hipertensão arterial”, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição da Universidade Federal do Piauí (PPGAN /UFPI).

Para o primeiro artigo, definiu-se um estudo de modelo transversal composto por 273 idosos, de ambos os sexos, cadastrados nas zonas de atendimento de saúde da cidade de Teresina/Piauí, e visitados em seus domicílios no período de 2016 a 2017. Já para o segundo artigo, a amostra foi composta por 173 idosos, quantidade ao qual foi possível realizar os dados de polimorfismos genéticos.

O tamanho amostral foi baseado na estimativa do desvio padrão de 9,3 ng/mL de 25(OH)D, adotada no estudo de base populacional com idosos de São Paulo⁵⁷, adotando-se o intervalo de confiança de 95% e erro de 1,39 ng/mL. A seleção dos participantes ocorreu com auxílio de tabela de números aleatórios⁵⁸, através de uma lista com as informações de identificação dos participantes.

A população de idosos para o estudo foi selecionada considerando a proporção de cadastros em cada zona de atendimento de saúde: Centro-Norte (32,6%; n=59), Leste-Sudeste (32,1%; n=58) e Sul (35,1%; n=64). Os idosos sorteados foram visitados em suas residências e convidados a participarem da pesquisa. Nos casos em que o sorteado não era encontrado na residência após três tentativas, realizava-se a substituição pelo próximo da lista, até alcançar o total amostral.

3.2 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos na pesquisa idosos (≥ 60 anos) sem diagnóstico médico prévio de DRC, diabetes mellitus, hepatopatias, neoplasias, doenças infectocontagiosas, doenças inflamatórias intestinais, síndrome metabólica, alcoolismo ou outra dependência química e que não faziam uso de suplementação de vitamina D.

Foram excluídos os indivíduos com demência senil que moravam sozinhos, bem como, aqueles com limitação motora grave, cadeirantes, acamados e/ou que não autorizaram a coleta de sangue.

3.3 Variáveis do Estudo

Variável dependente: função renal, avaliada pelo cálculo da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) através da equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).

Variáveis independentes: características sociodemográficas (sexo, faixa etária, cor, estado civil, escolaridade, renda), estilo de vida (prática de atividade física, consumo de bebidas alcóolicas, tabagismo, banho de sol e uso de protetor solar), metabólicas (síndrome metabólica e hipertensão), nutricionais (vitamina D sérica e dietética) e polimorfismos genéticos (*INDEL da ECA, CYP11B2 -C344T, FokI e BsmI*).

3.4 Coleta de Dados

3.4.1 Caracterização Sociodemográfica e Estilo de Vida

Para a caracterização das variáveis sociodemográficas e de estilo de vida da população estudada, foi aplicado um questionário estruturado (APÊNDICE A) para obtenção das seguintes informações: sexo, faixa etária (anos), cor, estado civil, escolaridade, renda, atividade física, consumo de bebidas alcóolicas, tabagismo, banho de sol e uso de protetor solar.

3.4.2 Parâmetros Antropométricos e Diagnóstico Nutricional

Os parâmetros antropométricos foram realizados por uma equipe de pesquisadores treinada, composta por alunos do PPGAN e alunos de graduação do curso de Nutrição da UFPI. A aferição das medidas antropométricas foi realizada em triplicata para cada indivíduo. Para a avaliação antropométrica foram aferidos peso (kg) e altura do joelho (cm) para estimativa da estatura (cm).

Os dados de peso e estimativa da estatura foram aferidos de acordo com recomendações de Chumlea; Roche; Steinbaugh⁵⁹. O peso foi aferido em quilogramas (kg) utilizando-se balança de escala digital da marca Plena, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg. Os indivíduos foram pesados vestindo roupas leves, sem adornos ou acessórios, em posição ereta, com os braços estendidos ao longo do corpo e descalços.

Para estimar a estatura, foi utilizada a altura do joelho, na qual foi dimensionada por meio de antropômetro com haste de madeira, alocado na perna não dominante, formando ângulo de 90° com o joelho. A base inferior do equipamento foi posicionada embaixo do calcanhar e a base superior sobre a cabeça da patela, sendo a leitura realizada quando o equipamento estava em paralelo a toda extensão da fíbula e a marcação ocorreu no 0,1 cm mais próximo. A estimativa da estatura deu-se por meio das equações matemáticas:

Homens: Estatura (cm) = $[64,19 - (0,04 \times \text{idade [anos]})] + (2,02 \times \text{altura do joelho [cm]})$

Mulheres: Estatura (cm) = $[84,88 - (0,24 \times \text{idade [anos]})] + (1,83 \times \text{altura do joelho [cm]})$

A CC foi aferida no ponto médio entre a última costela fixa e a crista ilíaca, utilizando-se fita métrica inelástica, com precisão de 0,1 cm. A aferição foi realizada no indivíduo em posição ereta com abdômen relaxado e braços estendidos ao longo do corpo⁶⁰.

O IMC foi calculado pela divisão do peso em quilogramas pela estatura em metros elevada ao quadrado. A classificação do estado nutricional foi de acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde⁶¹ para a pessoa idosa, que considera as seguintes classificações e valores: baixo peso ($\leq 23 \text{ kg/m}^2$), eutrofia ($> 23 \text{ e } < 28 \text{ kg/m}^2$), excesso de peso ($\geq 28 \text{ e } < 30 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$).

3.4.3 Parâmetros Bioquímicos

A coleta de sangue foi realizada por uma técnica de enfermagem com experiência na área, nas dependências da Unidade Básica de Saúde (UBS) ao qual o idoso era cadastrado ou no domicílio do participante. O agendamento foi feito por ligação telefônica, com antecedência de uma semana. Os indivíduos receberam orientações, seguindo um roteiro padronizado, incluindo: jejum de 8 horas de alimentos e bebidas não alcóolicas, jejum de 72 horas para bebidas alcóolicas e não realização de atividades físicas ou esforços físicos no dia agendado para a coleta.

Para a avaliação bioquímica foram coletados uma amostra de 10 mL de sangue por punção venosa, em tubos de ensaio de plástico com tampa de polietileno a vácuo (tipo *vacutainer*), com gel separador, utilizando seringas plásticas descartáveis, agulhas de aço inoxidável e estéreis. Foram utilizados tubos sem anticoagulante para determinação do perfil lipídico, com fluoretado de potássio para avaliar o perfil glicêmico e com EDTA para avaliar a vitamina D e os polimorfismos genéticos. O transporte para o laboratório ocorreu imediatamente após a colheita, sob refrigeração, em caixa de isopor fechada com gelo. As análises das amostras ocorreram no dia da coleta, em laboratório privado especializado, de acordo com os métodos padronizados pelo laboratório, utilizando-se um analisador de imunoenaios (Architect c8000).

As concentrações séricas da glicose de jejum, colesterol total, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TG) foram determinadas por meio do método enzimático colorimétrico, utilizando os kits Labtest[®], a creatinina foi determinada por colorimetria. A fração de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foi calculada de acordo com a fórmula de Friedwald, Levy & Fredrickson⁶²:

$$\text{LDL-c} = \text{CT} - \text{HDL-c} - \text{TG}/5.$$

As concentrações séricas de 25(OH)D foram dosados pelo método Diasorin LIAISON TM (USA). O ensaio padronizado é fundamentado no reconhecimento das proteínas de ligação da vitamina D por meio da quimioluminescência. A hipovitaminose D foi definida quando as concentrações de 25(OH)D foram < 30 ng/mL e a suficiência ocorreu quando foi ≥ 30 ng/mL, tomando-se como base os intervalos de referência estratificado para o público idoso segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia⁶³.

3.4.4 Vitamina D dietética

Para estimar a ingestão alimentar de vitamina D, utilizou-se questionário de frequência alimentar semiquantitativo (QFASQ), composto por 54 itens alimentares, elaborado a partir de um Recordatório de 24 horas (R24h) (APÊNDICE B), considerando-se os alimentos citados com frequência igual ou maior que 5 vezes, e os que forneciam vitamina D, aplicado em uma subamostra de 35 idosos, com as mesmas características da amostra da pesquisa, embora não inclusas no processo de amostragem do estudo principal.

Na utilização do R24h, usou-se álbum de fotografias, para facilitar o entendimento das porções dos alimentos e bebidas referidos, peso e tamanho das porções. As medidas caseiras obtidas foram convertidas para gramas, mL, litros e, depois, foi calculada a porção média de todos esses alimentos para inclusão no QFASQ.

Depois de pronto, fez-se o pré-teste do QFASQ com outros 35 idosos. Revisou-se todas as respostas e não houve referência a novos alimentos. Em seguida, fez-se o teste de kappa, verificando-se concordância entre os instrumentos antes e após o pré-teste ($p > 0,05$). Após essa constatação, finalizou-se a construção do QFASQ, considerando-o apto à utilização na pesquisa (APÊNDICE C).

A frequência do consumo dos alimentos nos últimos seis meses foi avaliada em 4 categorias: nunca, frequência diária (uma, duas ou três vezes), semanal (uma a sete vezes) e mensal (uma a três vezes). A ingestão de vitamina D foi calculada multiplicando a frequência de consumo de cada alimento pelo conteúdo da vitamina, utilizando-se o software Dietsys 4.0. Não houve necessidade de fazer o ajuste pela energia, pois não houve correlação entre energia e vitamina D.

Ressalta-se que no referido programa de análise de dietas, foi adicionado o valor de vitamina D contido na tabela de composição brasileira de alimentos⁶⁴. A avaliação da adequação dietética de vitamina D foi realizada com base na *Dietary Reference Intakes* (DRIs), sendo 400 UI até 70 anos e 600 UI para maiores de 70 anos⁶⁵.

3.4.5 Aferição da Pressão Arterial

Inicialmente, a hipertensão arterial foi definida com base no diagnóstico médico e uso de medicamentos anti-hipertensivos referidos pelos pacientes. Em complemento, foi realizada a aferição em triplicata da medida da pressão sanguínea diastólica e sistólica (mmHg), conforme preconizado pela Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC²⁰, utilizando-se um estetoscópio e um esfigmomanômetro aneróide da marca Premium[®].

3.4.6 Diagnóstico de Síndrome Metabólica

Para o diagnóstico de síndrome metabólica, utilizou-se os critérios da *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III - NCEP/ATP III*, considerando-os marcadores de risco para a síndrome mediante a combinação de pelo menos três dos cinco critérios: obesidade abdominal, definida como uma circunferência da cintura no homem > 102 cm e nas mulheres > 88 cm; triglicerídeos séricos ≥ 150 mg/dl; HDL colesterol sérico < 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl em mulheres; pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg e glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl⁶⁶.

3.4.7 Doença Renal Crônica

A TFG foi calculada através da equação MDRD, que utiliza os valores de creatinina, idade, sexo e etnia, na seguinte fórmula matemática:

$$\text{Taxa de Filtração Glomerular (TFG)} = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1.154} \times (\text{idade})^{-0.203} \times (0.742 \text{ se mulher}) \times (1.210 \text{ se afro-americano})$$

Como critério para DRC foi adotada a classificação do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*⁵, que leva em consideração a presença de lesão renal e/ou a diminuição da TFG (< 60 mL/min/1,73 m²).

3.4.8 Genotipagem

O DNA genômico foi obtido do sangue periférico, colhido em tubo com EDTA e armazenado a -80°C em microtubos livre de RNase e DNase, até o momento da extração, que ocorreu por meio do kit QIAGEN seguindo instrução do fabricante do kit.

A quantidade de DNA foi determinada usando o espectrofotômetro Nanodrop[™] 2000 / 2000c (Thermo Scientific), com a pureza avaliada pela razão de 260 nm / 280 nm. As amostras de DNA foram armazenadas na temperatura de -20° C, para posterior PCR e RFLP.

As amostras de DNA foram normalizadas para 20 ng e a reação em cadeia da polimerase (PCR) convencional foi realizada em termociclador Bioer Gene Pro (USA) e para a PCR utilizou-se 5 µL de master mix Solis BioDyne 5x FIREPol[®] e 0,8 µL de iniciadores Forward e Reward para cada um dos SNPs e 0,5 µL para o *INDEL*. Em todas as amostras,

testou-se o gene endógeno (GADPH) e nas reações incluiu-se controle negativo.

Os produtos amplificados na PCR do *INDEL da ECA* (1ª PCR: I- 490 pb, D- 190 pb; 2ª PCR: I- 335 pb, D- não amplificado), *CYP11B2-C344T* (228 pb), *FokI* (265 pb) e *BsmI* (825 pb) foram observados em gel de agarose a 1,5% em luz UV em fotodocumentador DNR Bio Imaging System, MiniBIS Pro (Israel) (Figura 5A).

Para verificação dos genótipos dos SNPs, as amostras foram submetidas à restrição, pelo método *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP), com uso de 1 µL de HaeIII para *CYP11B2 -C344T*, 1 µL da fast digest enzyme para o *FokI*, e para o *BsmI*, 0,5 µL de *Mva* 12691 (Tabela 1). Os produtos da digestão do *CYP11B2-C344T* (Figura 5B) e *FokI* (Figura 5C) foram submetidos a eletroforese em gel de poliácridamida a 8% (80 v) e os do *BsmI* (Figura 5D) em gel de agarose a 1,5% (100 v). Para coloração dos géis e posterior visualização dos fragmentos de DNA, usou-se o brometo de etídio.

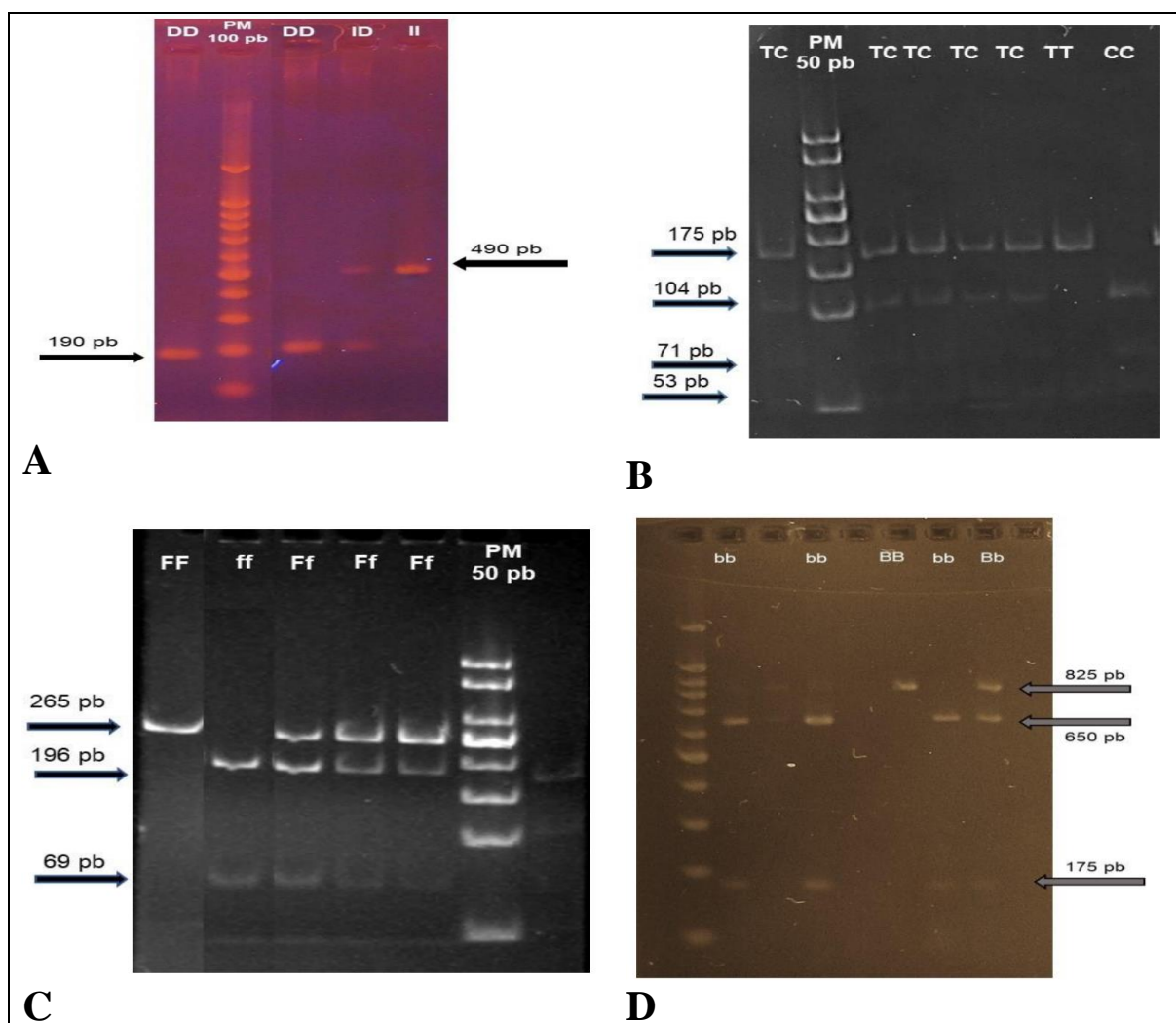


Figura 5. Produtos amplificados na PCR dos polmorfismos *INDEL da ECA*, *CYP11B2-C344T*, *FokI* e *BsmI*.

Fonte: Dados da Pesquisa. **Legenda:** A - Genótipos do *INDEL da ECA* no gel de agarose a 1,5%. B - Genótipos do *SNP CYP11B2 - C344T* no gel de poliácridamida a 8%. C - Genótipos do *SNP FokI* no gel de poliácridamida a 8%. D - Genótipos do *BsmI* no gel de agarose a 1,5%.

3.4.9 Sequenciamento

Para validação da RFLP, uma subamostra (n=16) foi sequenciada no Laboratório de Genética e Biologia Molecular da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), usando 1,8 pmol de primer do *CYP11B2-C344T*, 1,6 pmol do *BsmI* e 1,7 pmol do *FokI*. Os produtos da PCR foram purificados de acordo com recomendações do fabricante, usando kit ExoSap-IT (USB Corporation) e o sequenciamento do DNA ocorreu após purificação dos *amplicons*⁶⁷ com o *BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Ready Reaction kit* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

As seqüências foram obtidas no ABI 3500 *automatic sequencer* (Applied Biosystems) e no *BioEdit*⁶⁸, fez-se edição e alinhamento. Na análise do SNP, comparou-se a seqüência no presente estudo com a de referência do *GenBank*⁶⁹⁻⁷¹, identificando a mudança específica do nucleotídeo (Figura 6).

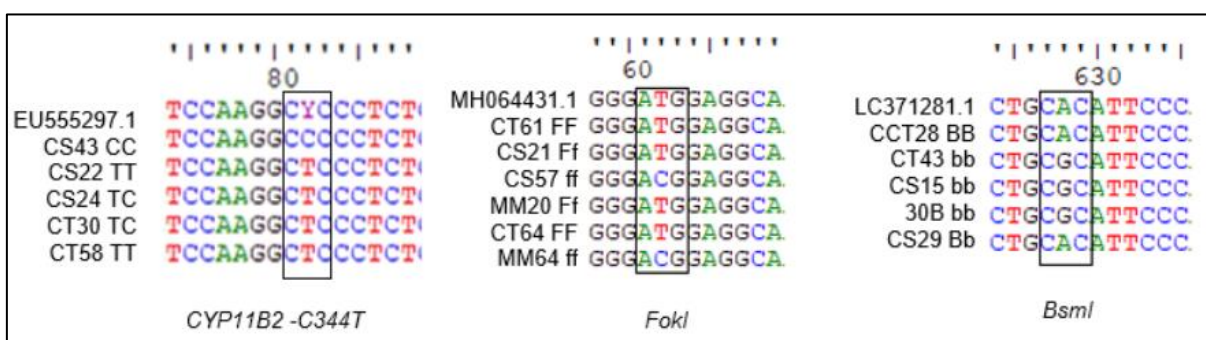


Figura 6. Sequenciamento genético dos SNPs *CYP11B2-C344T*, *FokI* e *BsmI*.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 1. Método molecular aplicado nas análises dos polimorfismos.

Polimorfismo (rs number)	Localização	Sequência de Primers	Condições termociclador PCR-convencional		Condições termociclador or RFLP	Fragmento de restrição [bp]
<i>INDEL ECA</i> ⁷² (<i>rs1799752</i>)	Íntron 16 cromossomo 17	F1: 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'	PCR 1	PCR 2	Não se aplica	Não se aplica
			95°C - 5m	95°C - 5 m		
		R1: 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTG GTC AGA T 3'	95°C - 30s	95°C - 30 s		
		F2: 5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC 3'	67°C - 30s	67°C - 30 s		
			72°C - 1m	72°C - 1 m		
			72°C - 5m	72°C - 5 m		
		R2: 5' TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA 3'	4°C - ∞	4°C - ∞		
<i>CYP11B2-C344T</i> ⁷³ (<i>rs1799998</i>)	Região promotora do cromossomo 8	F: 5' GTG TCA GGG CAG GGG GTA 3'	94°C - 3 m	30 ciclos	37°C - 1h 80°C - 20m 4°C - ∞	CC:104, 71, 53 TC:175, 104, 71, 53 TT: 175, 53 (Figura 1 – B)
			94°C - 1m			
		R: 5' AGG CGT GGG GTC TGG ACT 3'	68°C - 1m			
			72°C - 1m			
			72°C - 7 m			
			4°C - ∞			

(Continua...)

Tabela 1. Método molecular aplicado nas análises dos polimorfismos (Continuação).

Polimorfismo (rs number)	Localização	Sequência de Primers	Condições termociclador PCR-convencional	Condições termociclador or RFLP	Fragmento de restrição [bp]
<i>FokI</i> ⁷⁴ (rs2228570)	Éxon do cromossomo 12	F: 5' AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT 3'	94°C - 5m	37°C - 5m 65°C - 5m 4°C - ∞	ff: 196, 69 Ff: 265, 196, 69 FF: 265 (Figura 1 – C)
		R: 5' ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC 3'	94°C - 30s 60°C - 30s 72°C - 30s 72°C - 7m 4°C - ∞		
<i>BsmI</i> ⁷⁵ (rs1544410)	Íntron do cromossomo 12	F: 5' CAA CCA AGA CTA CAA GTA CCG CGT CAG TGA 3'	94°C - 5m	37°C - 16h 65°C - 20m 4°C - ∞	bb: 650 e 175 Bb: 825, 650, 175 BB: 825 (Figura 1 – D)
		R: 5' AAC CAG CGG GAA GAG GTC AAG GG 3'	94°C - 30s 60°C - 30s 72°C - 30s 72°C - 7 m 4°C - ∞		

Fonte: Dados da pesquisa.

3.5 Análises Estatísticas

Os dados foram analisados no software Stata® (*Statacorp, College Station, Texas, USA*) versão 14. A caracterização da amostra quanto ao comprometimento da função renal foi realizada por meio das estimativas de números absolutos e relativos. Para avaliar a existência de associação entre a variável de função renal com as variáveis sociais, de estilo de vida e polimorfismos, foi aplicado o teste Qui-Quadrado de *Pearson*.

Foi calculada a Razão de Prevalência (RP), com intervalo de confiança de 95%, estimada pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta, para medir a força de associação entre as variáveis independentes (variáveis sociais, de estilo de vida e polimorfismos) e a variável dependente (função renal).

Para o artigo 1, o modelo de regressão de Poisson foi utilizado para estimar a Razão de Prevalência - RP, com intervalo de confiança de 95%, bem como, mensurar a força de associação entre as variáveis do estudo. Foram estimadas as RPs brutas e ajustadas pelo sexo, idade, estado civil, escolaridade, atividade física, álcool, fumo, CC, HDL-c, TG, hipertensão, glicemia, colesterol e LDL-c.

Para o artigo 2, foi realizada a análise de regressão de Poisson multivariada entre a variável dependente e as variáveis independentes para determinar qual variável possuía maior influência na função renal. Introduziu-se todas as variáveis com valor de $p < 0,20$ pelo teste de associação do χ^2 no modelo. Em seguida, retirou-se as variáveis com valor de $p > 0,10$, permanecendo no modelo final apenas as variáveis estatisticamente significativas.

Ao final, para ambos os artigos, se adotou o Intervalo de Confiança de 95% e significância estatística para valores de $p < 0,05$.

3.6 Aspectos Éticos

O projeto foi cadastrado na Plataforma Brasil para encaminhamento e apreciação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CEP/UFPI), conforme prevê a Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde – CNS⁷⁶, com aprovação por meio do Parecer Consubstanciado do CEP de número 2.216.538 (ANEXO A).

Os participantes da pesquisa foram esclarecidos quanto aos objetivos, procedimentos realizados, bem como possíveis benefícios e riscos da pesquisa e a adesão ao estudo foi confirmado pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE D). Todos os participantes foram assegurados quanto ao sigilo e anonimato, estando à guarda dos dados sob total responsabilidade dos pesquisadores.

4 RESULTADOS

Os resultados desta tese estão apresentados no formato de dois artigos científicos que contemplam os objetivos específicos previamente definidos e estão organizados em capítulos.

CAPÍTULO 1:

Artigo 1 - Associação entre função renal e componentes individuais e combinados da síndrome metabólica em idosos do Brasil.

Periódico de envio: *Current Nutrition & Food Science*.

Status: Publicado (ANEXO B).

Qualis Capes em Ciências dos Alimentos: B2

CAPÍTULO 2:

Artigo 2 - Função renal e associação com hipertensão, vitamina D e polimorfismos genéticos *INDEL da ECA, CYP11B2-C344T, FokI e BsmI* em idosos brasileiros da comunidade.

Periódico de envio: *The American Journal of Clinical Nutrition*.

Status: Submetido (ANEXO C).

Qualis Capes em Ciências dos Alimentos: A1

CAPÍTULO 1

ASSOCIAÇÃO ENTRE FUNÇÃO RENAL E COMPONENTES INDIVIDUAIS E COMBINADOS DA SÍNDROME METABÓLICA EM IDOSOS DO BRASIL

Gleyson Moura dos Santos^{1*}, Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes², Francisco Erasmo de Oliveira³, Thaís Rodrigues Nogueira¹, Paulo Víctor de Lima Sousa¹, Maísa Guimarães Silva Primo⁴, Suzana Maria Rebêlo Sampaio da Paz⁵, Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho²

¹Doutorandos em Alimentação e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Piauí, Teresina, Brasil.

²Professora Doutora, Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Piauí, Teresina, Brasil.

³Técnico de Laboratório da Med Imagem, Piauí, Teresina (PI) Brasil.

⁴Mestra em Alimentação e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Piauí, Teresina, Brasil.

⁵Doutora em Saúde Coletiva, Universidade de São Paulo, USP, Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: Literaturas atuais destacam que a Doença Renal Crônica (DRC) se configura como problema de saúde pública, tendo como potencial fator de risco a Síndrome Metabólica (SM), especialmente, na população idosa, uma vez que o envelhecimento parece oportunizar distúrbios metabólicos, como hipertensão, hipertrigliceridemia e descompensação glicêmica. Apesar disso, alguns mecanismos/eventos da relação entre danos renais e SM permanecem controversos. **Objetivo:** Investigar a associação da taxa de filtração glomerular comprometida com a SM e seus componentes em uma população de idosos brasileiros. **Métodos:** Estudo transversal realizado no Nordeste Brasileiro, conduzido com 273 idosos do gênero masculino e feminino, com idade entre 60 a 93 anos. Foram avaliados dados clínicos, sociodemográficos, antropométricos e de estilo de vida, bem como, variáveis bioquímicas, pressóricas e Taxa de Filtração Glomerular. Os dados foram analisados no Stata[®] (Statacorp, College Station, Texas, USA) versão 14, adotando-se o nível de significância de $p < 0,05$. A pesquisa recebeu aprovação ética (nº 2.216.538). **Resultados:** Observou-se diferença significativa entre a função renal comprometida e valores adequados de CC ($p = 0,044$), triglicérides ($p = 0,018$), LDL-c ($p = 0,015$) e a presença de mais de três componentes da SM ($p = 0,036$). Valores elevados de triglicérides (RP 1,48; $p = 0,025$) e LDL-c (RP 1,44; $p = 0,017$) e a presença de mais de 3 componentes da SM (RP 1,45; $p = 0,023$) aumentaram a chance de dano renal. **Conclusão:** A presença de componentes individuais e combinados (triglicérides, colesterol e LDL-c elevados, e HDL-c reduzido) da SM, promoveu o comprometimento da função renal nos idosos estudados. Ressalta-se que a SM não representou um fator independente significativo para gerar prejuízos a TFG.

Palavras-chave: Inquéritos Populacionais; HDL-colesterol; LDL-colesterol; Doença Renal; Taxa de Filtração Glomerular; Síndrome Cardiometabólica.

ABSTRACT

Background: Current literature highlights that chronic kidney disease (CKD) is a public health problem and that metabolic syndrome (MS) is a potential risk factor, especially, among the elderly population, since aging seems to create metabolic disorders such as hypertension, hypertriglyceridemia, and glycemic decompensation. Despite this, some mechanisms/events of the relationship between kidney damage and MS remain controversial. **Objective:** Investigate

the association of compromised glomerular filtration rate with metabolic syndrome and its components in a population of Brazilian elderly. **Methods:** This is a cross-sectional study carried out in Northeast Brazil with 273 elderly men and women aged between 60 and 93 years. Clinical, sociodemographic, anthropometric and lifestyle data, as well as biochemical, blood pressure, and glomerular filtration rate variables were evaluated. Data were analyzed using Stata® (Statacorp, College Station, Texas, USA), version 14, adopting a significance level of $p < 0.05$. The research has ethical approval (no. 2,216,538). **Results:** There was a significant difference between impaired renal function and adequate values of WC ($p=0.044$), triglycerides ($p=0.018$), LDL-c ($p=0.015$), and presence of more than three components of MS ($p=0.036$). High values of triglycerides (PR 1.48; $p= 0.025$) and LDL-c (PR 1.44; $p= 0.017$) and presence of more than three components of MS (PR 1.45; $p= 0.023$) increase the chance of kidney damage. **Conclusion:** The presence of individual and combined components of MS (high triglycerides, cholesterol and LDL-c, and low HDL-c) promotes the impairment of renal function among the elderly studied. It is noteworthy that MS does not represent a significant independent factor to generate losses to GFR.

Keywords: Population surveys; HDL-Cholesterol; LDL-Cholesterol; Kidney disease; Glomerular Filtration Rate; Cardiometabolic syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) é caracterizada pela presença de lesões estruturais ou perda da função dos rins durante três ou mais meses, responsáveis por gerar complicações sérias à saúde, destacando-se, atualmente, como um grave problema de saúde pública [1]. Dados da Sociedade Internacional de Nefrologia mostram que a prevalência global da DRC pode variar entre aproximadamente 8 a 16% [2], a depender de fatores étnicos e socioeconômicos, tendo maior impacto sobre populações de menor poder aquisitivo, e consequências negativas na qualidade vida geral [3]. No Brasil, tais estimativas ainda são desconhecidas, entretanto, inquéritos populacionais evidenciam que de 3 a 6 milhões de brasileiros são acometidos pela doença [4].

Etiologicamente, a DRC tem estímulos além da condição genética, uma vez que, o estilo de vida não saudável (etilismo, sedentarismo e tabagismo), bem como, a presença de comorbidades, como diabetes, hipertensão, obesidade e síndrome metabólica, representam os principais fatores de risco para seu desenvolvimento e a justificativa do seu impacto sobre a saúde mundial [5-9].

A Síndrome Metabólica (SM), compreende a presença de três ou mais fatores como obesidade central, hipertensão, resistência à insulina e dislipidemia aterogênica (aumento dos triglicérides e diminuição das lipoproteínas de alta densidade) [10], e tem se destacado como um fator de risco potencial para a DRC, especialmente, na população idosa [11-13].

Segundo Xu et al. [14], o aumento da idade pode predizer o surgimento de distúrbios metabólicos, como hipertensão, glicemia de jejum e triglicérides alterados, os quais aumentam a exposição a lesões renais. Esses autores também demonstraram que mulheres idosas com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) diminuída possuíam valores elevados de Índice de Massa Corporal (IMC), Circunferência da Cintura (CC), Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Frequência Cardíaca, Colesterol Total (CT) e Glicemia de Jejum (GJ).

Em contrapartida, uma coorte envolvendo adultos e idosos observou uma associação independente entre os componentes da SM (obesidade central, dislipidemia aterogênica, hipertensão) e o aumento do risco para DRC. Apesar deste achado, salienta-se que indivíduos

com SM apresentam 50 vezes mais chances de desenvolverem DRC [15]. Ademais, Lin et al. [16] destaca que, no futuro, o dano renal relacionado à SM se tornará uma das principais doenças para prevenção e tratamento da DRC.

Nesse contexto, embora existam relatos consistentes, os resultados científicos acerca da associação entre SM e DRC ainda são conflitantes devido à natureza binária dos critérios diagnósticos para a SM, a qual dificulta a identificação da gravidade dos equilíbrios na homeostase metabólica [17], e, por consequência, evidencia a necessidade da realização de mais estudos sobre a temática.

Com base no exposto, e considerando a divergência das discussões sobre a relação entre a SM e a DRC em idosos, além do impacto negativo na qualidade de vida e no sistema público de saúde, este estudo teve como objetivo investigar a associação da TFG comprometida com a SM e seus componentes em uma população de idosos brasileiros.

2 METODOLOGIA

Aspectos Éticos

A pesquisa foi realizada de acordo com as Diretrizes da Declaração de Helsinque, Resolução N° 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde [18], e recebeu aprovação sob o parecer de n° 2.216.538 emitido pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (CEP-UFPI). Todos os aspectos éticos e a observância da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram cumpridos.

Caracterização do Estudo

O estudo corresponde a um recorte de dados do macroprojeto de pesquisa intitulado “Polimorfismos do receptor da vitamina D e sua associação com marcadores bioquímicos e antropométricos em idosos com e sem hipertensão arterial”, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição da Universidade Federal do Piauí-PPGAN /UFPI.

Para esta versão, definiu-se um estudo de modelo transversal composto por 273 idosos, de ambos os sexos, cadastrados nas zonas de atendimento de saúde da cidade Teresina/Piauí, e visitados em seus domicílios no período de 2016 a 2017. O tamanho amostral foi baseado na estimativa do desvio padrão de 9,3 ng/mL de 25(OH)D adotada no estudo de base populacional com idosos de São Paulo [19], adotando-se o intervalo de confiança de 95% e erro de 1,39 ng/mL. A seleção dos participantes ocorreu com auxílio de tabela de números aleatórios [20], através de uma lista com as informações de identificação dos participantes.

A população de idosos para o estudo foi selecionada considerando a proporção de cadastros em cada zona de atendimento de saúde: Centro-Norte (32,6%; n=59), Leste-Sudeste (32,1%; n=58) e Sul (35,1%; n=64). Os idosos sorteados foram visitados em suas residências e convidados a participarem da pesquisa. Nos casos em que o sorteado não era encontrado na residência após três tentativas, realizava-se a substituição pelo próximo da lista, até alcançar o total amostral.

Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos na pesquisa idosos (≥ 60 anos) sem diagnóstico médico prévio de Doença Renal Crônica, e excluídos os indivíduos com demência senil que moravam sozinhos, bem como, aqueles com limitação motora grave, cadeirantes, acamados e/ou que não autorizaram a colheita de sangue.

Coleta de Dados

Para a caracterização das variáveis clínicas, sociodemográficas e de estilo de vida da população estudada, foi aplicado um questionário estruturado para obtenção das seguintes informações: sexo, faixa etária (anos), estado civil, escolaridade, renda, atividade física, consumo de bebidas alcóolicas e tabaco.

Parâmetros Antropométricos

Para a avaliação antropométrica foram aferidos peso (kg) e altura (cm) de acordo com as recomendações de Chumlea; Roche; Steinbaugh [21] e Circunferência da Cintura (CC) conforme recomendado pela Organização Mundial de Saúde [22].

O Índice de Massa Corporal (IMC) foi avaliado segundo proposto pela Organização Pan-Americana da Saúde (2002) para a pessoa idosa [23].

Aferição da Pressão Arterial

Inicialmente, a hipertensão arterial foi definida com base no diagnóstico médico e uso de medicamentos anti-hipertensivos referidos pelos pacientes. Em complemento, foi realizada a aferição em triplicata da medida da pressão sanguínea diastólica e sistólica (mmHg), conforme preconizado pela Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC, utilizando-se um estetoscópio e um esfigmomanômetro aneróide da marca Premium® [24].

Parâmetros Bioquímicos

Para a avaliação bioquímica foram coletados 10 mL de sangue venoso dos participantes em jejum de 12 horas. As análises das amostras ocorreram no dia da coleta, utilizando-se um analisador de imunoensaios (Architect c8000). As concentrações séricas da glicose de jejum, lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TG) foram determinadas pelo método Colorimétrico-Enzimático, utilizando os kits de reagentes Labtest®, e as concentrações de creatinina, pelo Colorimétrico.

Diagnóstico de Síndrome Metabólica (SM)

Para o diagnóstico de síndrome metabólica, utilizou-se os critérios da *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III - NCEP/ATP III* [25], considerando os marcadores de risco para a síndrome mediante a combinação de pelo menos três dos cinco critérios: obesidade abdominal definida como uma circunferência da cintura no homem > 102 cm e nas mulheres > 88 cm; triglicerídeos séricos ≥ 150 mg/dl; HDL colesterol sérico < 40 mg/dl nos homens e < 50 mg/dl em mulheres; pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 85 mmHg e glicemia de jejum ≥ 110 mg/dl.

Doença Renal Crônica

A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) foi calculada através da equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), que utiliza os valores de creatinina, idade, sexo e etnia, na seguinte fórmula matemática:

$$\text{Taxa de Filtração Glomerular (TFG)} = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1.154} \times (\text{idade})^{-0.203} \times (0.742 \text{ se mulher}) \times (1.210 \text{ se afro-americano})$$

Como critério para DRC foi adotada a classificação do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* [1], que leva em consideração a presença de lesão renal e/ou a diminuição da TFG (< 60 mL/min/1,73 m²).

Análises Estatísticas

Os dados foram analisados no software Stata[®] (Statacorp, College Station, Texas, USA) versão 14. A caracterização da amostra quanto ao comprometimento da função renal foi realizada por meio das estimativas de números absolutos e relativos. Para avaliar a existência de associação entre a variável dependente (comprometimento da função renal) e independentes (sócio-demográficas) foi aplicado o teste Qui-Quadrado de *Pearson*. O modelo de regressão de Poisson foi utilizado para estimar a Razão de Prevalência - RP, com intervalo de confiança de 95%, bem como mensurar a força de associação entre as variáveis do estudo. Foram estimadas as RPs brutas e ajustadas pelo sexo, idade, estado civil, escolaridade, atividade física, álcool, fumo, CC, HDL, TG, hipertensão, glicemia, colesterol e LDL. Adotou-se o Intervalo de Confiança de 95% e significância estatística para valores de p<0,05.

3 RESULTADOS

Caracterização dos Idosos do Estudo

Neste estudo, foram avaliados 273 idosos com faixa etária de 60 a 93 anos. Observou-se a predominância do sexo feminino (66,7%), idade superior a 70 anos (58,8%), com companheiro (58,2%), baixa escolaridade (81,3%), renda de dois salários-mínimos (65,2%), sedentárias (75,1%), e majoritariamente não etilistas (81%) e tabagistas (91,2%) (Tabela 1).

Função Renal

Conforme demonstrado na Tabela 1, houve diferença estatisticamente significativa entre a diminuição da TFG e o sexo feminino (p < 0,001), renda (p= 0,040), frequência de atividade física (p= 0,033) e consumo de bebida alcoólica (p= 0,038).

Sobre o estado nutricional (Tabela 2), foi verificada a predominância de idosos com inadequação nutricional (34,4% com baixo peso e 20,5% com excesso de peso) e com alto risco para doenças cardiometabólicas segundo a CC (61,2%). Quanto ao perfil lipídico, os idosos apresentaram concentrações elevadas de colesterol (72,5%), LDL-c (50,2%) e triglicerídeos (63,7%). Além disso, a maioria dos participantes era hipertensa (64,5%), com prevalência de SM em 49,4% na amostra total, e de 53,7% entre aqueles com TFG diminuída (Tabela 2).

Tabela 1. Características sociodemográficas e de estilo de vida da população estudada de acordo com a função renal. Teresina – PI, 2022.

Variáveis	Total		TFG				Valor de p
	nº	%	< 60 mL/min/1,73 m ²		> 60 mL/min/1,73 m ²		
			nº	%	nº	%	
Sexo							<0,001
Masculino	91	33,3	18	19,8	73	80,2	
Feminino	182	66,7	90	49,4	92	50,6	
Idade (anos)							0,317
< 70	129	47,2	47	36,4	82	63,6	
≥70	144	58,8	61	42,4	83	57,6	
Estado civil							0,328
Com companheiro	159	58,2	59	37,1	100	62,9	
Sem companheiro	114	41,8	49	43,0	65	57,0	
Escolaridade (anos)							0,709
Até 8	222	81,3	89	40,1	133	59,9	
> 8	51	18,7	19	37,2	32	62,8	
Renda (SM)							0,040
1	7	2,6	-	-	7	100,0	
2	178	65,2	73	41,0	105	59,0	
3	66	24,2	30	45,4	36	54,6	
4	22	8,1	5	22,7	17	77,3	
Atividade física							0,161
Sim	68	24,9	22	33,4	46	67,6	
Não	205	75,1	86	41,9	119	58,0	
Frequência de atividade física							0,033
1 x na semana	7	10,3	1	14,3	6	85,7	
2 x na semana	18	26,5	5	27,8	13	72,2	
3 x na semana	20	29,4	3	15,0	17	85,0	
4 x na semana	17	25,0	9	52,9	8	47,1	
5 x na semana	6	8,8	4	66,7	2	33,3	
Consumo de bebida alcoólica							0,038
Sim	52	19,0	14	26,9	38	73,1	
Não	221	81,0	94	42,5	127	57,5	
Tabagismo							0,514
Sim	24	8,8	8	33,3	16	66,7	
Não	249	91,2	100	40,2	149	59,8	

Legenda: TFG – Taxa de Filtração Glomerular; SM – Salário-Mínimo, baseado na renda familiar de R\$ 545,00 [26].

Quanto às variáveis antropométricas, lipidêmicas e bioquímicas relacionadas à TFG (Tabela 2), observou-se que a função renal comprometida apresentou diferença estatisticamente significativa entre valores de CC (p= 0,044), triglicerídeos (p= 0,018), LDL-c (p= 0,015) e para a presença de mais de três componentes da síndrome metabólica (p= 0,036).

A relação entre a razão de prevalência da taxa de filtração e componentes individuais e combinados da SM (Tabela 3) demonstrou que os idosos com triglicerídeos elevados (RP 1,48; p= 0,025) e LDL-c (RP 1,44; p= 0,017) e com mais de 3 componentes para a SM (RP 1,45; p= 0,023) apresentaram maior chance de função renal comprometida (Modelo Bruto). Após correção das variáveis de confusão, verificou-se associação com HDL-c reduzido no modelo 3 (RP 0,74; p= 0,046), bem como de triglicerídeos (modelo 1: RP 1,66; p= 0,002; modelo 2: RP 1,64; p= 0,002; modelo 3: RP 1,52; p= 0,031) e colesterol elevados (modelos 1, 2 e 3: RP 1,42; p= 0,033). Para as demais variáveis, não foram observadas associações.

Tabela 2. Variáveis antropométricas, bioquímicas e pressóricas da população estudada segundo a função renal. Teresina – PI, 2022.

Variáveis	Total		TFG				Valor de p
	nº	%	< 60 mL/min/1,73 m ²		>60 mL/min/1,73 m ²		
			nº	%	nº	%	
IMC							0,576
Baixo peso	94	34,4	41	43,6	53	56,4	
Normal	123	45,1	45	36,6	78	63,4	
Excesso de peso	56	20,5	22	39,3	34	60,7	
Circunferência da cintura							0,044
Normal	106	38,8	34	32,1	72	67,9	
Elevada	167	61,2	74	44,3	93	55,7	
HDL-c							0,874
Normal	181	66,3	71	39,2	110	60,8	
Reduzido	92	33,7	37	40,2	55	59,8	
Triglicerídeos							0,018
Normal	99	36,3	30	30,3	69	69,7	
Elevado	174	63,7	78	44,8	96	55,2	
Colesterol							0,459
Normal	75	27,5	27	36,0	48	64,0	
Elevado	198	72,5	81	40,9	117	59,1	
LDL-c							0,015
Normal	136	49,8	44	32,3	92	67,7	
Elevado	137	50,2	64	46,7	73	53,3	
Pressão Arterial							0,871
Normal	97	35,5	39	40,2	58	59,8	
Hipertenso	176	64,5	69	39,2	107	60,8	
Glicemia de jejum							0,796
Normal	205	75,1	82	40,0	123	60,0	
Elevada	68	24,9	26	38,2	42	61,8	
Síndrome metabólica							0,255
Não	138	50,6	50	36,2	88	63,8	
Sim	135	49,4	58	43,0	77	57,0	
Nº de componentes da SM							0,036
0 – 3	226	82,8	83	36,7	143	63,3	
4 – 5	47	17,2	25	53,2	22	46,8	

Legenda: IMC – Índice de Massa corporal; IC – Intervalo de confiança; HDL-c – Lipoproteína de alta densidade; LDL-c – Lipoproteína de baixa densidade; SM – Síndrome Metabólica.

Tabela 3. Razão de prevalência da taxa de filtração glomerular diminuída com a síndrome metabólica e seus componentes. Teresina PI, 2022.

Variáveis	RP _{bruta} (IC 95%)	Valor de p	RP _{ajust.1} (IC 95%)	Valor de p	RP _{ajust.2} (IC 95%)	Valor de p	RP _{ajust.3} (IC 95%)	Valor de p
IMC								
Baixo peso	1,19 (0,86–1,65)	0,293	1,23 (0,90–1,69)	0,189	1,27 (0,92-1,76)	0,148	1,43 (0,96-2,13)	0,079
Normal	1,0	-	1,0	-	1,0	-	1,0	-
Excesso de peso	1,07 (0,72–1,60)	0,728	1,05 (0,72–1,54)	0,789	1,08 (0,74-1,58)	0,699	1,14 (0,78-1,66)	0,509
Circunferência da cintura alterada								
Não	1,0	-	1,0	-	1,0	-	1,0	-
Sim	1,38 (1,00–1,91)	0,052	0,95 (0,69–1,30)	0,739	0,94 (0,68-1,31)	0,721	1,02 (0,68-1,53)	0,918
HDL-c reduzido								
Não	1,0	-	1,0	-	1,0	-	1,0	-
Sim	1,02 (0,75–1,40)	0,874	0,80 (0,60–1,08)	0,144	0,76 (0,57-1,03)	0,074	0,74 (0,55-0,99)	0,046
Triglicerídeos ≥ 110mg/dL								
Não	1,0	-	1,0	-	1,0	-	1,0	-
Sim	1,48 (1,05–2,08)	0,025	1,66 (1,21–2,29)	0,002	1,64 (1,19-2,26)	0,002	1,52 (1,04-2,23)	0,031
Colesterol elevado								
Não	1,0	-	1,0	-	1,0	-	1,0	-
Sim	1,14 (0,80–1,60)	0,469	1,42 (1,03–1,97)	0,033	1,42 (1,03-1,96)	0,033	1,42 (1,03-1,96)	0,033
LDL-c elevado								
Não	1,0	-	1,0	-	1,0	-	1,0	-
Sim	1,44 (1,07–1,95)	0,017	1,66 (1,25–2,20)	<0,001	1,63 (1,23-2,16)	0,001	1,63 (1,23-2,16)	0,001
Hipertensão								
Não	1,0	-	1,0	-	1,0	-	1,0	-
Sim	0,98 (0,72–1,32)	0,871	0,94 (0,69–1,26)	0,658	0,92 (0,68-1,26)	0,618	1,09 (0,80-1,49)	0,577
Glicemia de jejum ≥ 110 mg/dL								
Não	1,0	-	1,0	-	1,0	-	1,0	-
Sim	0,96 (0,68–1,35)	0,798	1,06 (0,76–1,48)	0,728	1,06 (0,76-1,48)	0,733	1,09 (0,78-1,52)	0,614
Síndrome metabólica								
Não	1,0	-	1,0	-	1,0	-	1,0	-
Sim	1,18 (0,88–1,59)	0,258	0,99 (0,75–1,32)	0,967	0,97 (0,72-1,29)	0,821	0,96 (0,70-1,32)	0,814
Nº de componentes da SM								
0 – 3	1,0	-	1,0	-	1,0	-	1,0	-
4 – 5	1,45 (1,05–1,99)	0,023	1,18 (0,87–1,61)	0,276	1,15 (0,84-1,57)	0,389	1,15 (0,69-1,89)	0,592

Legenda: IMC – Índice de Massa corporal; RP – Razão de Prevalência; IC – Intervalo de confiança; HDL-c – Lipoproteína de alta densidade; LDL-c – Lipoproteína de baixa densidade; SM – Síndrome Metabólica. Ajustado 1 por sexo e idade. Ajustado 2 por sexo, idade, estado civil, escolaridade, atividade física, álcool e fumo. Ajustado 3 por sexo, idade, estado civil, escolaridade, atividade física, álcool, fumo, circunferência da cintura, HDL-c, TG, hipertensão, glicemia de jejum, colesterol e LDL-c. Síndrome metabólica: ajuste por sexo, idade, estado civil, escolaridade, atividade física, álcool, fumo, índice de massa corporal, colesterol e LDL-c.

4 DISCUSSÃO

A presente pesquisa buscou analisar a relação dos componentes da síndrome metabólica com a função renal em idosos, considerando a hipótese de que existe associação entre a taxa de filtração glomerular comprometida e componentes individuais ou combinados da SM.

Inicialmente, quanto ao aspecto funcional dos rins, 39,6% dos idosos deste estudo apresentaram comprometimento, observado pela redução da TFG. Tal parâmetro foi positivamente associado com o sexo feminino, a renda, a frequência de atividade física e o consumo de bebida alcoólica, e corroborado com estudos anteriores [27, 9, 3].

Além disso, o comprometimento da função renal também foi associado com valores elevados de CC, o que encontra suporte em outros estudos que destacam essa medida como fator de risco para a DRC [28-30], especialmente, por promover alterações dislipidêmicas, hipertensivas e quadros de resistência à insulina [31]. O modelo transversal realizado por Lu et al. [32], em uma população de meia idade e idosos, também constatou que valores elevados de CC, PAS, PAD, foram alguns dos fatores significativamente associados a DRC.

Quanto ao perfil lipídico, a associação observada entre triglicerídeos e LDL-c elevados e a perda da função renal pode ser atribuída às alterações no metabolismo dessas lipoproteínas ou das enzimas que atuam sobre elas, presentes em pacientes com DRC. Dentre os mecanismos propostos, podemos citar o aumento de lipoproteínas ricas em apo B e redução do catabolismo de VLDL, que são mediados pela diminuição da atividade da lipase lipoproteica (LPL) e Lipase Triglicéridica Hepática (HTGL), resultando em aumento das concentrações de triglicerídeos e LDL-c no plasma [33].

Liang et al. [34], ao pesquisar dislipidemia com incidência de DRC na população geral da China, observaram que pacientes com maiores concentrações de colesterol total e triglicerídeos (Quartil 4) tiveram 1-2 maior chance de DRC quando comparados com os pacientes do Quartil 1, para LDL-c esses valores quase dobraram, dessa forma, os autores enfatizam que concentrações elevadas de triglicerídeos, colesterol total e LDL-c estão associados à diminuição da função renal e aumento da probabilidade no desenvolvimento da DRC.

Ademais, Zhao et al. [35] relataram que alterações na relação de triglicerídeos e glicemias estão associadas a um risco maior de rigidez arterial e dano microvascular dos néfrons. Xu et al. [14], ao estudar os componentes da síndrome metabólica com doença renal em idosos chineses, também relataram influência dos triglicerídeos como fator de risco independente para lesão renal.

Semelhantemente, Moafi et al. [36], Kuma et al. [37] e Shimizu et al. [38] demonstraram o papel causal da dislipidemia na DRC. Estudos longitudinais e de revisão, como de Song et al. [39] e Nogueira et al [6], nesta ordem, confirmaram a interdependência significativa entre elementos da SM e insuficiência renal. Entretanto, Tozawa et al. [40], ao conduzirem uma coorte, observaram que o colesterol total e o LDL-c não foram associados a fator de risco independente para o desenvolvimento de proteinúria. Além disso, verificou-se que 53,7% dos idosos que possuíam comprometimento da função renal por meio da TFG tinham SM. Dado superior ao verificado por Amaral et al. [13], em estudo, também brasileiro de base populacional, no qual a prevalência de SM em idosos com DRC foi de 30,3%.

Outras literaturas reportam que a presença de SM está associada com aumento de incidência de DRC. Ren et al. [41], ao estudarem a associação da SM com a incidência de albuminúria de baixo grau, em adultos de meia-idade e idosos chineses, observaram que aqueles pacientes com SM tinham idade mais elevada, menores TFG e HDL-c, maiores IMC, CC, PAS, PAD, TG, glicemia de jejum, insulina de jejum, γ -glutamyltransferase, HOMA-IR, além de

maior incidência de DRC. Já no estudo de Xu et al. [14], ao avaliarem a associação da SM com a DRC em idosos chineses, observaram que a SM esteve associada com a DRC. Os autores sugerem que as doenças crônicas não transmissíveis, principalmente, as metabólicas devem receber mais atenção na população idosa.

Dados nacionais evidenciam que tanto a presença de SM e seus componentes individuais, glicemia de jejum elevada, obesidade central e HDL-c reduzido estão independentemente associados à DRC em adultos e idosos com hipertensão e/ou diabetes mellitus [42].

Quanto ao efeito dos diferentes componentes da SM na DRC, neste estudo, a presença de mais de três componentes foi associada à DRC nos modelos empregados, destacando-se os triglicerídeos, colesterol e LDL-c elevados, e HDL-c reduzido. Como relatado anteriormente, as concentrações de triglicerídeos e LDL-c são conhecidos no aumento de risco para DRC. Rosenstein et al. [43] ainda destacam que a DRC tem associação com a dislipidemia caracterizada por triglicerídeos elevados e HDL-c reduzido, enquanto o colesterol e o LDL-c geralmente não estão alterados.

A relação entre HDL-c reduzido e a DRC tem sido associada em estudos epidemiológicos [44, 45]. Kronenberg [45] ainda enfatiza que pessoas com HDL-c em concentrações abaixo de 30mg/dL possuem 10 a 20% maior chance para o desenvolvimento e/ou progressão da DRC, quando comparados com pessoas com concentração acima de 40 mg/dL.

Diante do exposto, o estudo apresenta algumas limitações, dentre as quais destacamos o delineamento transversal, no qual não é possível estabelecer o tempo de perda da função renal, e a determinação da DRC pela fórmula MDRD, utilizando-se uma única medida de creatinina sérica, podendo resultar em superestimação de incidência da doença. No entanto, apesar dessas limitações, os resultados aqui apresentados servem como base para outros estudos e para o planejamento de ações de prevenção e intervenção nessa população, uma vez que eles não tinham diagnóstico médico para DRC no momento da pesquisa, principalmente, no que permeia os agravos a essa condição. Além de ser um alerta para atenção integral da população idosa em questão, uma vez que são os maiores usuários dos serviços de saúde. Ressalta-se, ainda, que estudos longitudinais sobre a temática precisam ser realizados.

5 CONCLUSÃO

Os resultados desta pesquisa reconhecem que a SM esteve presente em mais da metade dos idosos que possuíam TFG comprometida, apesar de ausência de associação estatística. Em contrapartida, a presença de mais de três componentes, destacando-se os triglicerídeos, colesterol e LDL-c elevados, e HDL-c reduzido, promoveu significativamente o comprometimento da função renal.

REFERÊNCIAS

[1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021; 99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192.

[2] Bello AK, Levin A, Tonelli M, et al. Global kidney health atlas: A report by the international society of nephrology on the current state of organization and structures for kidney care across

the globe. 2017. Available from: https://www.kidneycareuk.org/documents/52/ISN_Global_kidney_health_atlas.pdf.

[3] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389(10075): 1238-52. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32064-5) PMID: 27887750.

[4] Marinho AWGB, Penha AP, Silva MT, Galvão TF. Prevalence of chronic kidney disease in adults in Brazil: A systematic review of the literature. *Collective Health Notebooks* 2017.

[5] Hussain T, Naushad SM, Ahmed A, et al. Association of vitamin D receptor TaqI and ApaI genetic polymorphisms with nephrolithiasis and end stage renal disease: A meta-analysis. *BMC Med Genet* 2019; 20(1): 193. <http://dx.doi.org/10.1186/s12881-019-0932-6> PMID: 31822280.

[6] Nogueira TR, Marreiros CS, De Jesus e Silva AFB. Chronic kidney disease, metabolic syndrome, and cardiovascular risk: Insights and associated mechanistic pathways. *Curr Nutr Food Sci* 2022; 18(6): 539-48. <http://dx.doi.org/10.2174/1573401318666220203164619>.

[7] Nugroho P, Lydia A, Suhardjono S, Harimurti K. Association of BsmI polymorphisms in the vitamin D receptor gene among Indonesian population with diabetic kidney disease. *Acta Med Indones* 2021; 53(2): 149-55. PMID: 34251342.

[8] Yun HR, Kim H, Park JT, et al. Obesity, metabolic abnormality, and progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(3): 400-10. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.362> PMID: 29728317.

[9] Kelly JT, Su G, Zhang L, et al. Modifiable lifestyle factors for primary prevention of CKD: A systematic review and metaanalysis. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(1): 239-53. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020030384> PMID: 32868398.

[10] Marreiros CS, Nogueira TR, do Nascimento PP, et al. Influence of metabolic syndrome on factors associated with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Curr Nutr Food Sci* 2021; 17(9): 1016-24. <http://dx.doi.org/10.2174/1573401317666210702103247>.

[11] McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018; 36(1): 14-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.09.004> PMID: 29241747.

[12] Kawamoto R, Akase T, Ninomiya D, Kumagi T, Kikuchi A. Metabolic syndrome is a predictor of decreased renal function among community-dwelling middle-aged and elderly Japanese. *Int Urol Nephrol* 2019; 51(12): 2285-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-019-02320-0> PMID: 31642000.

[13] Amaral TLM, Amaral CA, Vasconcellos MTL, Monteiro GTR. Prevalence and factors associated with chronic kidney disease in the elderly. *Rev Public Health* 2019; 53: 44. <http://dx.doi.org/10.11606/S1518-8787.2019053000727> PMID: 31066822.

[14] Xu L, Liu J, Li D, Yang H, Zhou Y, Yang J. Association between metabolic syndrome components and chronic kidney disease among 37,533 old Chinese individuals. *Int Urol Nephrol* 2022; 54(6): 1445-54. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-021-03013-3> PMID: 34671893.

- [15] Wang Y, Sun B, Sheng LT, et al. Association between weight status, metabolic syndrome, and chronic kidney disease among middle-aged and elderly Chinese. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30(11): 2017-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2020.06.025> PMID: 32826134.
- [16] Lin L, Tan W, Pan X, Tian E, Wu Z, Yang J. Metabolic syndrome-related kidney injury: A review and update. *Front Endocrinol* 2022; 13: 904001. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.904001> PMID: 35813613.
- [17] Wu M, Shu Y, Wang L, et al. Metabolic syndrome severity score and the progression of CKD. *Eur J Clin Invest* 2022; 52(1): e13646. <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13646> PMID: 34197633.
- [18] Brazil. Ministry of Health (BR). National Health Council. Resolution No. 466, of December 12, 2012. Approves the regulatory guidelines and standards for research involving human beings. Brasilia, Diário da República 2012.
- [19] Lopes HF. Genetics and arterial hypertension Genetic and hypertension. *Rev Bras Hipertens* 2014; 21(2): 87-91.
- [20] Arango HG. Biostatistics-theoretical and computational. In: São Paulo: Guanabara Koogan 2009.
- [21] Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33(2): 116-20. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1985.tb02276.x> PMID: 3968366.
- [22] World Health Organization – WHO. Waist Circumference and Waist-Hip 2008. Available from: <https://www.who.int/publication/i/item/9789241501491>.
- [23] Organização Pan-Americana – OPAS. XXXVI Meeting of the Health Research Advisory Committee – Multicenter Survey – Health, Wellbeing and Aging (SABE) in Latin America and the Caribbean – preliminary report. 2002.
- [24] Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Brazilian Guidelines on Arterial Hypertension– 2020. *Arq Bras Cardiol* 2021; 116(3): 516-658. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20201238> PMID: 33909761.
- [25] National Cholesterol Education Program (NCEP). Executive summary of the third report of the ncep expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486> PMID: 11368702.
- [26] Brazil. Law n. 12,382, of February 25, 2011. Brazilian minimum wage of 2011. 2011.
- [27] Brar A, Markell M. Impact of gender and gender disparities in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2019; 28(2): 178-82. <http://dx.doi.org/10.1097/MNH.0000000000000482> PMID: 30652978.

- [28] Chen D, Sun H, Lu C, Chen W, Guo VY. The association between hypertriglyceridemic-waist phenotype and chronic kidney disease: A cohort study and meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12(1): 1935. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-05806-7> PMID: 35121773.
- [29] Madero M, Katz R, Murphy R, et al. Comparison between different measures of body fat with kidney function decline and incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(6): 893-903. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.07010716> PMID: 28522656.
- [30] Chang AR, Grams ME, Ballew SH, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ* 2019; 364: k5301. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k5301> PMID: 30630856.
- [31] Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res* 2017; 183: 14-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.004> PMID: 28025032.
- [32] Lu MC, Chen IJ, Hsu LT, et al. Metabolic risk factors associated with chronic kidney disease in a middle-aged and elderly taiwanese population: A cross-sectional study. *Front Med* 2021; 8: 748037. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.748037> PMID: 34869437.
- [33] Thobani A, Jacobson TA. Dyslipidemia in patients with kidney disease. *Cardiol Clin* 2021; 39(3): 353-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2021.04.008> PMID: 34247749.
- [34] Liang X, Ye M, Tao M, et al. The association between dyslipidemia and the incidence of chronic kidney disease in the general Zhejiang population: a retrospective study. *BMC Nephrol* 2020; 21(1): 252. <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-020-01907-5> PMID: 32616008.
- [35] Zhao S, Yu S, Chi C, et al. Association between macro- and microvascular damage and the triglyceride glucose index in community-dwelling elderly individuals: the Northern Shanghai Study. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1): 95. <http://dx.doi.org/10.1186/s12933-019-0898-x> PMID: 31345238.
- [36] Moafi M, Assadi F, Heshmat R, et al. Impact of dyslipidemia on estimated glomerular filtration rate in apparently healthy children and adolescents: the CASPIAN-V study. *World J Pediatr* 2019; 15(5): 471-5. <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-019-00270-2> PMID: 31240635
- [37] Kuma A, Uchino B, Ochiai Y, et al. Impact of low-density lipoprotein cholesterol on decline in estimated glomerular filtration rate in apparently healthy young to middle-aged working men. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22(1): 15-27. <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-017-1407-8> PMID: 28386655.
- [38] Shimizu M, Furusyo N, Mitsumoto F, et al. Subclinical carotid atherosclerosis and triglycerides predict the incidence of chronic kidney disease in the Japanese general population: Results from the Kyushu and Okinawa Population Study (KOPS). *Atherosclerosis* 2015; 238(2): 207-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.013> PMID: 25528429.
- [39] Song YM, Sung J, Lee K. Longitudinal relationships of metabolic syndrome and obesity with kidney function: Healthy Twin Study. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19(5): 887-94. <http://dx.doi.org/10.1007/s10157-015-1083-5> PMID: 25634252.

- [40] Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Triglyceride, but not total cholesterol or low-density lipoprotein cholesterol levels, predict development of proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62(5): 1743-9. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00626.x> PMID: 12371975.
- [41] Ren M, You L, Lin D, et al. Association of metabolic syndrome with the incidence of low-grade albuminuria: a cohort study in middle-aged and elderly Chinese adults. *Aging (Albany NY)* 2021; 13(5): 7350-60. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.202592> PMID: 33686966.
- [42] Comini LO, de Oliveira LC, Borges LD, et al. Individual and combined components of the metabolic syndrome with chronic kidney disease in individuals with hypertension and/or diabetes mellitus accompanied by primary health care. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 71-80. <http://dx.doi.org/10.2147/DMSO.S223929> PMID: 32021353.
- [43] Rosenstein K, Tannock LR, Feingold KR, et al. Dyslipidemia in chronic kidney disease. 2000. Available from: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305899/.
- [44] Bowe B, Xie Y, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol increase the risk of incident kidney disease and its progression. *Kidney Int* 2016; 89(4): 886-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.034> PMID: 26924057.
- [45] Kronenberg F. HDL in CKD-the devil is in the detail. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(5): 1356-71. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2017070798> PMID: 29472417.

FUNÇÃO RENAL E ASSOCIAÇÃO COM VITAMINA D, HIPERTENSÃO E POLIMORFISMOS GENÉTICOS INDEL DA ECA, CYP11B2-C344T, FOKI E BSMI EM IDOSOS BRASILEIROS DA COMUNIDADE

Gleyson Moura dos Santos¹, Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes², Francisco Erasmo de Oliveira³, Flaviane Alves de Pinho⁴, Maria do Socorro Pires e Cruz⁵, Leopoldo Fabrício Marçal do Nascimento⁶, Maria Claudene de Barros⁷, Elmary da Costa Fraga⁸, Rafael Melo Santos de Serpa Brandão⁹, Suzana Maria Rebêlo Sampaio da Paz¹⁰, Marcelo Macedo Rogero¹¹, Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho².

¹Doutorando em Alimentação e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Piauí, Teresina, Brasil.

²Professora Doutora, Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Piauí, Teresina, Brasil.

³Técnico de Laboratório da Med Imagem, Piauí, Teresina, Brasil.

⁴Professora Doutora, Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal da Bahia, UFBA, Salvador, Bahia, Brasil.

⁵Professora Doutora, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Piauí, Teresina, Brasil.

⁶Professor Doutor, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Piauí, UFPI, Piauí, Bom Jesus, Brasil.

⁷Professora Doutora, Doutor, Departamento de Química e Biologia, Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Caxias, Maranhão, Brasil.

⁸Professor Doutor, Departamento de Química e Biologia, Universidade Estadual do Maranhão, UEMA, Caxias, Maranhão, Brasil.

⁹Pesquisador no Laboratório de Imunogenética e Biologia Molecular (LIB), Universidade Federal do Piauí, UFPI, Piauí, Teresina, Brasil.

¹⁰Doutora em Saúde Coletiva, Universidade de São Paulo, USP, Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil.

¹¹Professor Doutor em Ciências dos Alimentos, Universidade de São Paulo, USP, Estado de São Paulo, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) apresenta particularidades clínicas e morfológicas heterogêneas, tendo como causa principal a hipertensão arterial sistêmica (HAS). Além disso, evidências apontam que a deficiência de vitamina D também pode ser um fator de risco, uma vez que modula a função renal e que polimorfismos de alguns genes também estão associados à suscetibilidade da DRC. **Objetivo:** Verificar a associação do comprometimento da função renal com a HAS, concentrações séricas e dietéticas de vitamina D, polimorfismos *INDEL da ECA*, *CYP11B2*, *FokI* e *BsmI* de idosos brasileiros. **Métodos:** Estudo transversal realizado no Nordeste Brasileiro, conduzido com 173 idosos. A função renal foi avaliada através da taxa de filtração glomerular. A hipertensão arterial foi definida com base no diagnóstico médico e uso de medicamentos anti-hipertensivos referidos pelos pacientes. Dosou-se 25(OH)D por quimiluminescência e a vitamina D dietética por QFASQ. O *INDEL da ECA* foi genotipado por PCR convencional e os demais por *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP). **Resultados:** O comprometimento da função renal esteve presente em um terço dos idosos no qual não foi associado à HAS e status de vitamina D. No entanto, esteve associado significativamente com sexo feminino (RP: 2,7; p < 0,004), não praticar atividade física (RP: 2,06; p = 0,034) e não se expor ao sol (RP: 1,66; p = 0,047), polimorfismos *INDEL da ECA*, *CYP11B2-C344T*, nos idosos que apresentaram genótipos II (RP: 2,21; p = 0,016 e RP: 2,19; p = 0,006) e CC (RP: 2,19; p = 0,004 e RP: 2,15; p = 0,001), respectivamente. **Conclusão:** Os idosos pesquisados apresentaram hipovitaminose, além de comprometimento renal com proporção relevante do alelo variante e genótipo de risco para os polimorfismos estudados.

Palavras-chave: Inquéritos Populacionais; Doença Renal; Taxa de Filtração Glomerular; Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, Variantes Genéticas; Receptor da Vitamina D.

ABSTRACT

Background: Chronic kidney disease (CKD) has heterogeneous clinical and morphological particularities, with systemic arterial hypertension (SAH) as the main cause. Furthermore, evidence indicates that vitamin D deficiency may also be a risk factor, since it modulates kidney function, and that polymorphisms of some genes are also associated with susceptibility to CKD. **Objective:** To verify the association of kidney function impairment with SAH, serum and dietary vitamin D concentrations, ACE INDEL, CYP11B2-C344T, FokI and BsmI polymorphisms in Brazilian elderly citizens. **Methods:** Cross-sectional study held in Northeastern Brazil, conducted with 173 elderly individuals. Kidney function was evaluated by glomerular filtration rate. Hypertension was defined based on the medical diagnosis and use of antihypertensive medications reported by the patients. Chemiluminescence was used to measure 25(OH)D, while dietary vitamin D was measured by SFFQ. The ACE INDEL was genotyped by conventional PCR, and the others by Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP). **Results:** Kidney function impairment was present in one third of the elderly individuals, which was not associated with SAH and vitamin D status. Nonetheless, it was significantly associated with female gender, not practicing physical activity, not being exposed to the sun, ACE INDEL, CYP11B2-C344T and FokI polymorphisms in the elderly individuals who had II, CC and ff genotypes, respectively. **Conclusion:** The surveyed elderly individuals had hypovitaminosis, in addition to kidney impairment, with a relevant proportion of the variant allele and risk genotype for the studied polymorphisms.

Keywords: Population Surveys; Kidney Diseases; Glomerular Filtration Rate; Renin-Angiotensin-Aldosterone System; Genetic Variants; Vitamin D Receptor.

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um grave problema de saúde pública caracterizada por lesões estruturais ou perda da função dos rins durante três ou mais meses, que cursam com sérias complicações como diminuição da massa renal, alterações glomerulares, aumento do volume mesangial, diminuição dos túbulos renais e alterações vasculares, comprometendo, assim, a saúde dos idosos [1,2].

No mundo, aproximadamente 700 milhões de pessoas têm DRC e prevalência de 3% a 18%, predominando em mulheres e pessoas com mais de 40 anos de idade [3]. No Brasil, entre 2013 e 2019, a prevalência é de 3% na população, acometendo mais os idosos e sexo masculino [4,5].

A deficiência de vitamina D é considerada fator de risco para a DRC, visto que, além de exercer efeitos no metabolismo ósseo e dos minerais, cálcio e fósforo, modula a função renal [6-12]. Ademais, evidências apontam que polimorfismos de alguns genes estão associados à suscetibilidade da DRC. Dentre os polimorfismos genéticos frequentemente relatados, que podem influenciar no risco da DRC, incluem, os polimorfismos do gene receptor da vitamina D (VDR), *FokI* e *BsmI* [13,14].

Dois possíveis mecanismos podem explicar a influência desses polimorfismos e o comprometimento da função renal. Primeiro, que os polimorfismos de nucleotídeo único do VDR afetam a qualidade e a estabilidade de mRNA, interferindo na expressão e *splicing* do mRNA do gene receptor de vitamina D, afetando sua atividade [15]. E segundo, que os polimorfismos podem inibir a atividade anti-inflamatória da vitamina D ativa, promovendo a proliferação de células mesangiais, perda de podócitos e fibrose tubulointersticial [13].

A DRC apresenta particularidades clínicas e morfológicas heterogêneas, tendo como causas principais o diabetes mellitus (DM), a hipertensão arterial sistêmica (HAS), infecções, tumores renais e as glomerulopatias [16]. A HAS é caracterizada pela elevação da pressão arterial de forma persistente nas artérias sistêmicas, expressada pela razão entre a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica [17].

A HAS e a DRC têm uma relação única, na medida que podem ser causa e/ou consequência uma da outra. Na DRC há alterações fisiológicas na quantidade de néfrons com uma troca tubular renal anormal, o que leva a um declínio da excreção de sódio e água em um ambiente de hipertensão. Outro ponto importante a ser observado na relação da DRC com a HAS é o aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) que secreta renina em resposta à baixa perfusão renal. Os doentes renais, em decorrência da isquemia renal, liberam um excesso de renina, sendo a provável causa da atividade anormal do SRAA na DRC [18].

Nesse contexto, polimorfismos envolvidos no SRAA são relacionados com a DRC, ao qual podem aumentar o risco de comorbidades, principalmente, quando somados à suscetibilidade de outros genes, como da enzima aldosterona sintase e do receptor da vitamina D, além dos fatores ambientais [19-25].

Nessa perspectiva e considerando que os polimorfismos podem estar associados à ocorrência e prognóstico de certas doenças, como a DRC, variações genéticas podem ser usadas como um marcador para identificar os indivíduos em risco, além de fornecer conhecimento em relação à progressão da doença do paciente e contribuir no manejo de melhores opções de tratamento. Assim, o objetivo deste estudo foi verificar a associação do comprometimento da função renal com a HAS, concentrações séricas e dietéticas de vitamina D, polimorfismos *INDEL da ECA*, *CYP11B2*, *FokI* e *BsmI* de idosos brasileiros.

2 METODOLOGIA

Aspectos Éticos

Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética (n° 2.216.538) e realizada de acordo a Declaração de Helsinque, Resolução N° 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde [26].

Caracterização do Estudo

O tamanho amostral foi baseado na estimativa do desvio padrão de 9,3 ng/mL de 25(OH)D, adotada no estudo de base populacional com idosos de São Paulo [27], adotando-se o intervalo de confiança de 95% e erro de 1,39 ng/mL. A seleção dos participantes ocorreu com auxílio de tabela de números aleatórios [28], através de uma lista com as informações de identificação dos participantes.

O estudo é um recorte de dados da tese intitulado “Polimorfismos do receptor da vitamina D e sua associação com marcadores bioquímicos e antropométricos em idosos com e sem hipertensão arterial”, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição da Universidade Federal do Piauí (PPGAN /UFPI), realizada com 173 idosos de ambos os sexos, cadastrados nas zonas de atendimento da estratégia de saúde da família em Teresina/Piauí.

As pessoas idosas foram selecionadas considerando a proporção de cadastros em cada zona de atendimento de saúde: Centro-Norte (32,6%; n=59), Leste-Sudeste (32,1%; n=58) e

Sul (35,1%; n=64). Os idosos sorteados foram convidados a participarem da pesquisa em suas residências entre 2016 a 2017. Nos casos em que o sorteado não era encontrado após três tentativas, havia substituição pelo próximo da lista, procedimento adotado até o alcance do total amostral.

Crêterios de Elegibilidade

Foram incluídos na pesquisa idosos (≥ 60 anos) sem diagnóstico médico prévio de diabetes mellitus, hepatopatias, neoplasias, doenças infectocontagiosas, doenças inflamatórias intestinais, síndrome metabólica, alcoolismo ou outra dependência química e que não faziam uso de suplementação de vitamina D. Foram excluídos os indivíduos com demência senil que moravam sozinhos, bem como, aqueles com limitação motora grave, cadeirantes, acamados e/ou que não autorizaram a coleta de sangue.

Coleta de Dados

Para a caracterização das variáveis sociodemográficas e de estilo de vida da população estudada, foi aplicado um questionário estruturado para obtenção das seguintes informações: sexo, faixa etária (anos), estado civil, escolaridade, renda, atividade física, consumo de bebidas alcóolicas, tabagismo, exposição solar e uso de protetor solar.

Vitamina D dietética

Para estimar a ingestão alimentar de vitamina D, utilizou-se questionário de frequência alimentar semiquantitativo (QFASQ) composto por 54 itens alimentares, elaborado a partir de um Recordatório de 24 horas (R24h), considerando-se os alimentos citados com frequência igual ou maior que 5 vezes, e os que forneciam vitamina D, aplicado em uma subamostra de 35 idosos, com as mesmas características da amostra da pesquisa, embora não inclusas no processo de amostragem do estudo principal.

Na utilização do R24h, usou-se  lbun de fotografias, para facilitar o entendimento das porções dos alimentos e bebidas referidos, peso e tamanho das porções. As medidas caseiras obtidas foram convertidas para gramas, mL, litros e, depois, foi calculada a porção média de todos esses alimentos para inclusão no QFASQ.

Depois de pronto, fez-se o pré-teste do QFASQ, com outros 35 idosos. Revisou-se todas as respostas e não houve referência a novos alimentos. Em seguida, fez-se o teste de kappa, verificando-se concordância entre os instrumentos antes e após o pré-teste ($p > 0,05$). Após essa constatação, finalizou-se a construção do QFASQ, considerando-o apto   utilização na pesquisa.

A frequência do consumo dos alimentos nos últimos seis meses foi avaliada em 4 categorias: nunca, frequência diária (uma, duas ou três vezes), semanal (uma a sete vezes) e mensal (uma a três vezes). A ingestão de vitamina D foi calculada multiplicando a frequência de consumo de cada alimento pelo conteúdo da vitamina, utilizando-se o software Dietsys 4.0. Não houve necessidade de fazer o ajuste pela energia, pois não houve correlação entre energia e vitamina D.

Ressalta-se que no referido programa de análise de dietas, foi adicionado ao valor de vitamina D contido na tabela de composição brasileira de alimentos [29]. A avaliação da adequação dietética de vitamina D foi realizada com base na *Dietary Reference Intakes* (DRIs), sendo 400 UI até 70 anos e 600 UI para maiores de 70 anos [30].

Vitamina D sérica

Uma amostra de 10 mL de sangue foi colhida por profissional especializado por punção venosa, em tubos de ensaio de plástico com tampa de polietileno a vácuo (tipo vacutainer), com gel separador, utilizando seringas plásticas descartáveis, agulhas de aço inoxidável e estéreis. O transporte para o laboratório ocorreu imediatamente após a colheita, sob refrigeração, em caixa de isopor fechada com gelo. Os voluntários estavam em jejum de 8 horas.

A 25(OH)D sérica foi analisada por quimiluminescência no aparelho *Diasorin LIAISON™* (USA) seguindo recomendação do fabricante. O ensaio padronizado é fundamentado no reconhecimento das proteínas de ligação da vitamina D por meio da quimiluminescência. Esse método de determinação quantitativa da 25(OH)D é um teste direto, competitivo, firmado no princípio da quimiluminescência, em que o anticorpo específico anti-vitamina D foi usado no revestimento das partículas magnéticas, na chamada fase sólida, e a vitamina D foi, então, ligada a um derivado de isoluminol.

A 25(OH)D dissociou-se da proteína de ligação e competiu pelos locais de ligação do anticorpo na incubação, depois, se realizou um ciclo de lavagem para remover o material não ligado. Em seguida, adicionaram-se os reagentes iniciadores para indução da reação de quimiluminescência. Depois, mensurou-se o sinal luminoso por meio de um fotomultiplicador em unidades relativas de luz (URL), que é inversamente proporcional à concentração de 25(OH)D presente nos calibradores, controles e amostras. A sensibilidade analítica, definida como a dose mínima detectável, distinta de zero, por 2 desvios-padrão foi < 2,0 ng/mL.

A hipovitaminose D foi definida quando as concentrações de 25(OH)D foram < 30 ng/mL e a suficiência ocorreu quando foi ≥ 30 ng/mL, tomando-se como base os intervalos de referência estratificado para o público idoso [31].

Aferição da Pressão Arterial

Inicialmente, a hipertensão arterial foi definida com base no diagnóstico médico e uso de medicamentos anti-hipertensivos referidos pelos pacientes. Em complemento, foi realizada a aferição em triplicata da medida da pressão sanguínea diastólica e sistólica (mmHg), conforme preconizado pela Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC, utilizando-se um estetoscópio e um esfigmomanômetro aneróide da marca Premium® [32].

Doença Renal Crônica

A Taxa de Filtração Glomerular (TFG) foi calculada através da equação *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), que utiliza os valores de creatinina, idade, sexo e etnia, na seguinte fórmula matemática:

$$\text{Taxa de Filtração Glomerular (TFG)} = 186 \times (\text{creatinina sérica})^{-1.154} \times (\text{idade})^{-0.203} \times (0.742 \text{ se mulher}) \times (1.210 \text{ se afro-americano})$$

Como critério para DRC, foi adotada a classificação do *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* [1], que leva em consideração a presença de lesão renal e/ou a diminuição da TFG (< 60 mL/min/1,73 m²).

Genotipagem

O DNA genômico foi obtido do sangue periférico, colhido em tubo com EDTA e armazenado a -80°C em microtubos livre de RNase e DNase, até o momento da extração, que ocorreu por meio do kit QIAGEN seguindo instrução do fabricante do kit.

A quantidade de DNA foi determinada usando o espectrofotômetro Nanodrop™ 2000 / 2000c (Thermo Scientific), com a pureza avaliada pela razão de 260 nm / 280 nm. As amostras de DNA foram armazenadas na temperatura de -20°C , para posterior PCR e RFLP.

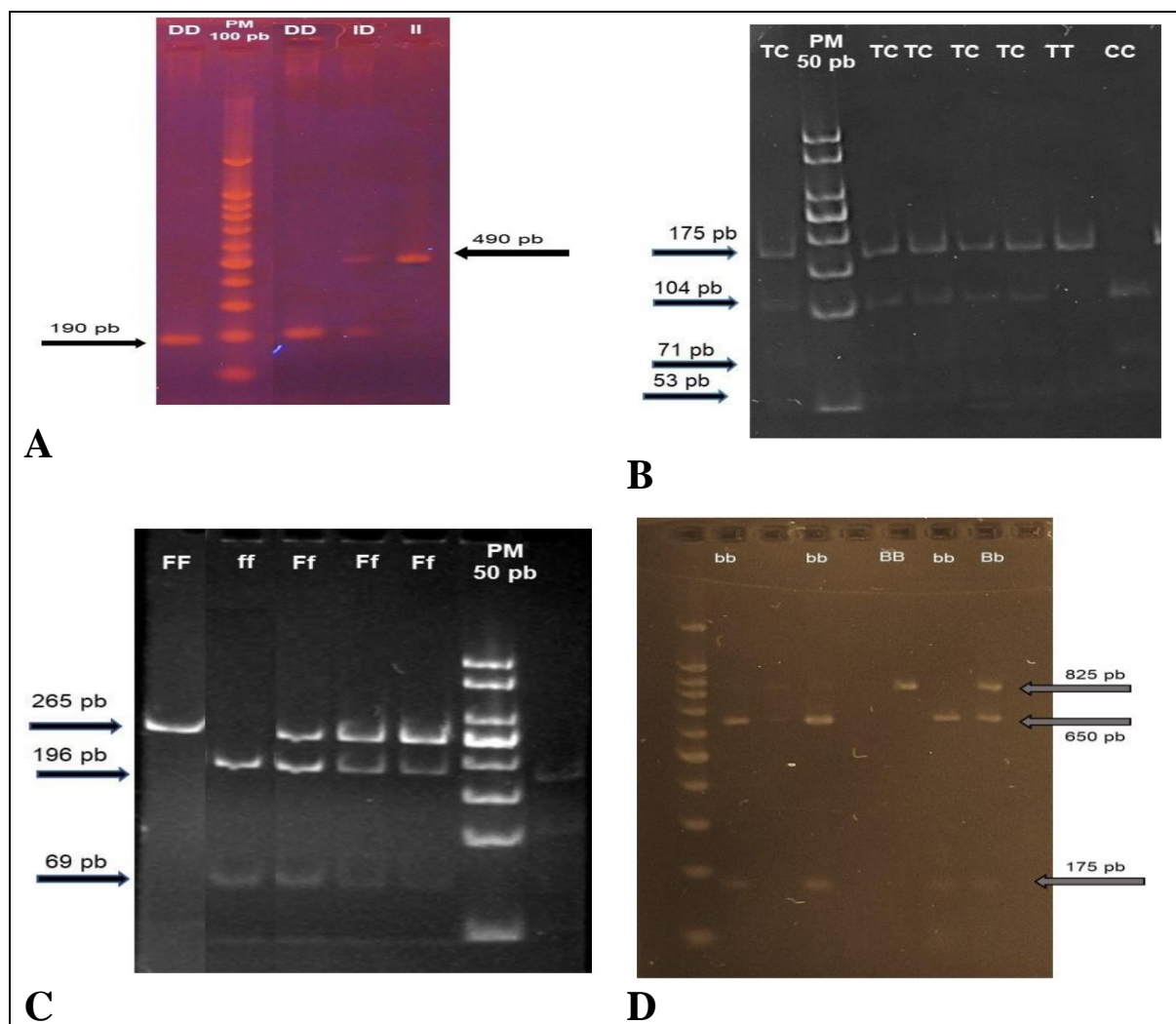


Figura 1. Produtos amplificados na PCR dos polimorfismos *INDEL da ECA*, *CYP11B2-C344T*, *FokI* e *BsmI*.

Fonte: Dados da Pesquisa. **Legenda:** A - Genótipos do *INDEL da ECA* no gel de agarose a 1,5%. B - Genótipos do SNP *CYP11B2-C344T* no gel de poliácridamida a 8%. C - Genótipos do SNP *FokI* no gel de poliácridamida a 8%. D - Genótipos do *BsmI* no gel de agarose a 1,5%.

As amostras de DNA foram normalizadas para 20 ng e a reação em cadeia da polimerase (PCR) convencional foi realizada em termociclador Bioer Gene Pro (USA) e para a PCR utilizou-se 5 μL de master mix Solis BioDyne 5x FIREPol® e 0,8 μL de iniciadores Forward e Reward para cada um dos SNPs e 0,5 μL para o *INDEL*. Em todas as amostras, testou-se o gene endógeno (GADPH) e nas reações, incluiu-se controle negativo.

Os produtos amplificados na PCR do *INDEL da ECA* (1ª PCR: I- 490 pb, D- 190 pb; 2ª PCR: I- 335 pb, D- não amplificado), *CYP11B2-C344T* (228 pb), *FokI* (265 pb) e *BsmI* (825

pb) foram observados em gel de agarose a 1,5% em luz UV em fotodocumentador DNR Bio Imaging System, MiniBIS Pro (Israel) (Figura 1A).

Para verificação dos genótipos dos SNPs, as amostras foram submetidas à restrição, pelo método *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP), com uso de 1 µL de HaeIII para *CYP11B2 -C344T*, 1 µL da fast digest enzyme para o *FokI*, e para o *BsmI*, 0,5 µL de Mva 12691 (Tabela 1). Os produtos da digestão do *CYP11B2-C344T* (Figura 1B) e *FokI* (Figura 1C) foram submetidos à eletroforese em gel de poliacrilamida a 8% (80 v) e os do *BsmI* (Figura 1D) em gel de agarose a 1,5% (100 v). Para coloração dos géis e posterior visualização dos fragmentos de DNA, usou-se o brometo de etídio.

Sequenciamento

Para validação da RFLP, uma subamostra (n=16) foi sequenciada no Laboratório de Genética e Biologia Molecular da Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), usando 1,8 pmol de primer do *CYP11B2-C344T*, 1,6 pmol do *BsmI* e 1,7 pmol do *FokI*. Os produtos da PCR foram purificados de acordo com recomendações do fabricante, usando kit ExoSap-IT (USB Corporation) e o sequenciamento do DNA ocorreu após purificação dos *amplicons* [37] com o *BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing Ready Reaction kit* (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

As sequências foram obtidas no ABI 3500 *automatic sequencer* (Applied Biosystems) e no *BioEdit* [38] fez-se edição e alinhamento. Na análise do SNP, comparou-se a sequência no presente estudo com a de referência do *GenBank* [39-41], identificando a mudança específica do nucleotídeo (Figura 2).

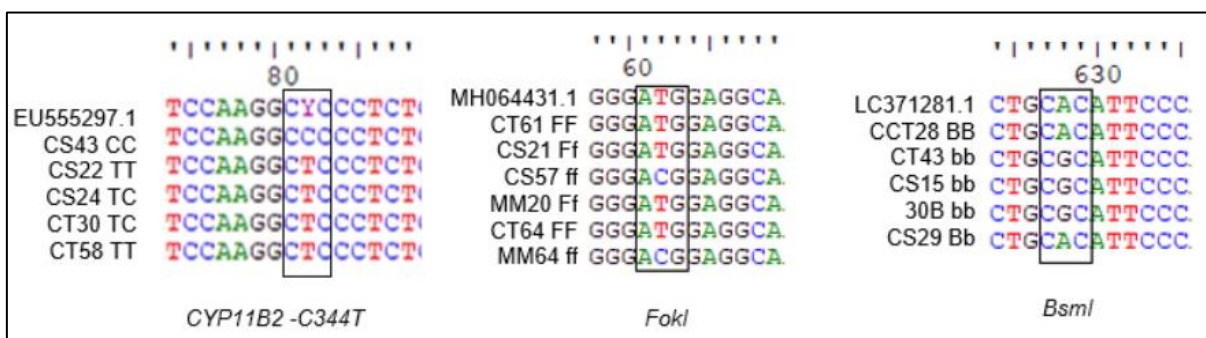


Figura 2. Sequenciamento genético dos SNPs *CYP11B2-C344T*, *FokI* e *BsmI*.

Fonte: Dados da Pesquisa.

Tabela 1. Método molecular aplicado nas análises dos polimorfismos.

Polimorfismo (rs number)	Localização	Sequência de Primers	Condições termociclador PCR-convençional		Condições termociclador or RFLP	Fragmento de restrição [bp]
<i>INDEL ECA</i> (<i>rs1799752</i>) [33]	Íntron 16 cromossomo 17	F1: 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'	PCR 1	PCR 2	Não se aplica	Não se aplica
			95°C - 5m	95°C - 5 m		
		R1: 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTG GTC AGA T 3'	95°C - 30s	95°C - 30 s		
		F2: 5' TGG GAC CAC AGC GCC CGC CAC TAC 3'	67°C - 30s	67°C - 30 s		
			72°C - 1m	72°C - 1 m		
		72°C - 5m	72°C - 5 m			
		R2: 5' TCG CCA GCC CTC CCA TGC CCA TAA 3'	4°C - ∞	4°C - ∞		
<i>CYP11B2-C344T</i> (<i>rs1799998</i>) [34]	Região promotora do cromossomo 8	F: 5' GTG TCA GGG CAG GGG GTA 3'	94°C - 3 m		37°C - 1h 80°C - 20m 4°C - ∞	CC:104, 71, 53 TC:175, 104, 71, 53 TT: 175, 53 (Figura 1 – B)
			94°C - 1m	30 ciclos		
		R: 5' AGG CGT GGG GTC TGG ACT 3'	68°C - 1m			
			72°C - 1m			
			72°C - 7 m			
			4°C - ∞			

(Continua...)

Tabela 1. Método molecular aplicado nas análises dos polimorfismos (Continuação).

Polimorfismo (rs number)	Localização	Sequência de Primers	Condições termociclador PCR-convencional	Condições termociclador or RFLP	Fragmento de restrição [bp]
<i>FokI</i> (rs2228570) [35]	Éxon do cromossomo 12	F: 5' AGC TGG CCC TGG CAC TGA CTC TGC TCT 3'	94°C - 5m	37°C - 5m 65°C - 5m 4°C - ∞	ff: 196, 69 Ff: 265, 196, 69 FF: 265 (Figura 1 – C)
		R: 5' ATG GAA ACA CCT TGC TTC TTC TCC CTC 3'	94°C - 30s 60°C - 30s 72°C - 30s 72°C - 7m 4°C - ∞		
<i>BsmI</i> (rs1544410) [36]	Íntron do cromossomo 12	F: 5' CAA CCA AGA CTA CAA GTA CCG CGT CAG TGA 3'	94°C - 5m	37°C - 16h 65°C - 20m 4°C - ∞	bb: 650 e 175 Bb: 825, 650, 175 BB: 825 (Figura 1 – D)
		R: 5' AAC CAG CGG GAA GAG GTC AAG GG 3'	94°C - 30s 60°C - 30s 72°C - 30s 72°C - 7 m 4°C - ∞		

Fonte: Dados da pesquisa.

Análises Estatísticas

Os dados foram analisados no software Stata[®] (Statacorp, College Station, Texas, USA) versão 14. A caracterização da amostra quanto ao comprometimento da função renal, foi realizada por meio das estimativas de números absolutos e relativos. Para avaliar a existência de associação entre a variável de função renal com as variáveis sociais, de estilo de vida e polimorfismos, foi aplicado o teste Qui-Quadrado de *Pearson*.

Foi calculada a Razão de prevalência (RP), com intervalo de confiança de 95%, estimada pelo modelo de regressão de Poisson com variância robusta, para medir a força de associação entre as variáveis independentes (variáveis sociais, de estilo de vida e polimorfismos) e a variável dependente (função renal).

Foi realizada a análise de regressão de Poisson multivariada entre a variável dependente e as variáveis independentes para determinar qual variável possuía maior influência na função renal. Introduziu-se todas as variáveis com valor de $p < 0,20$ pelo teste de associação do χ^2 no modelo. Em seguida, retirou-se as variáveis com valor de $p > 0,10$, permanecendo no modelo final apenas as variáveis estatisticamente significativas. O nível de significância adotado foi de 5%.

3 RESULTADOS

Para melhor responder o objetivo da pesquisa fez-se a descrição da associação entre as variáveis sociodemográficas, estilo de vida e clínicas com a função renal dos idosos estudados. (Tabela 2).

A maioria da amostra foi composta por mulheres 118 (68,2%), com faixa etária ≥ 70 anos (54,3%), não brancos (86,1%), com companheiro(a) (56,1%), com ensino fundamental completo (82,7%) e que ganhavam até 2 salários mínimos por mês (76,3%). Com relação ao estilo de vida, um elevado percentual dos idosos não praticava atividade física (74,0%), não consumia álcool (81,5%), não fumava (91,3%), não se expõe ao sol (59,5%) e não usavam filtro solar (91,9%). Além disso, verificou-se que a hipertensão arterial era prevalente em mais da metade dos idosos (55,5%), a maioria não consumia alimentos fontes de vitamina D na quantidade recomendada (96,0%) e a hipovitaminose D foi prevalente em 66,5% dos indivíduos.

Ainda na tabela 2, observa-se associação estatisticamente significativa entre a função renal comprometida e as seguintes condições: sexo feminino (RP: 2,7; $p < 0,004$), não praticar atividade física (RP: 2,06; $p = 0,034$) e não se expor ao sol (RP: 1,66; $p = 0,047$).

A análise dos quatro polimorfismos revelou que todos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg, com os seguintes valores de p , INDEL da ECA ($p=0,29$), CYP11B2-C344T ($p=0,97$), FokI ($p=0,37$) e BsmI ($p=0,18$), indicando que os sujeitos da pesquisa eram representativos no campo de estudo. As frequências alélicas foram respectivamente, I-0,47, C-0,34, f-0,31 e b-0,53. Com relação aos genótipos, observou-se as proporções: ID (53,8%) > DD (26,6%) > II (19,6%); TC (45,1%) > TT (43,3%) > CC (11,6%); FF (46,2%) > Ff (45,7%) > ff (8,1%); Bb (54,9%) > bb (25,4%) > BB (19,7%) (dados não mostrados em tabela).

Tabela 2. Associação e razão de prevalência (RP) entre as variáveis sociodemográficas, estilo de vida e clínicas com a função renal de idosos brasileiros. Teresina – PI, 2023.

Variáveis	Total		Função renal		Valor de $p \chi^2$	RP bruta	IC 95%	Valor de p
	Nº	%	Comprometida	Nº				
Sexo								
Masculino	55	31,8	8	14,6	<0,001	1,0	-	-
Feminino	118	68,2	47	39,8		2,7	1,4 – 5,4	<0,004
Idade (anos)								
60 a 69	79	45,7	19	24,0	0,045	1,0	-	-
≥ 70	94	54,3	36	38,3		1,6	1,0 – 2,5	0,052
Cor								
Branco	24	13,9	11	45,8	0,111	1,0	-	-
Não branco	149	86,1	44	29,5		0,6	0,39 – 1,06	0,086
Estado civil								
Com companheiro(a)	97	56,1	30	30,9	0,783	1,0	-	-
Sem companheiro(a)	76	43,9	25	32,9		1,06	0,68 – 1,65	0,783
Escolaridade								
EF completo	143	82,7	45	31,5	0,842	1,0	-	-
EM e mais	30	17,3	10	33,3		1,06	0,60 – 1,86	0,841
Renda (salários mínimos)								
Até 2	132	76,3	43	32,6	0,691	1,0	-	-
≥3	41	23,7	12	29,3		0,9	0,52 – 1,54	0,696
Prática de exercício físico								
Sim	45	26,0	8	17,8	0,019	1,0	-	-
Não	128	74,0	47	36,7		2,06	1,06 – 4,04	0,034
Bebida alcoólica								
Sim	32	18,5	5	15,6	0,030	1,0	-	-
Não	141	81,5	50	35,5		2,27	0,98 – 5,24	0,055
Fuma								
Sim	15	8,7	3	20,0	0,305	1,0	-	-
Não	158	91,3	52	32,9		1,64	0,58 – 4,65	0,348
Banho de sol								
Sim	70	40,5	16	22,9	0,037	1,0	-	-
Não	103	59,5	39	37,9		1,66	1,01 – 2,72	0,047
Uso filtro solar								
Sim	14	8,1	5	35,7	0,742	1,0	-	-
Não	159	91,9	50	31,4		0,88	0,42 – 1,85	0,737
Hipertensão								
Não	77	44,5	26	33,8	0,617	1,0	-	-
Sim	96	55,5	29	30,2		0,89	0,58 – 1,38	0,618
Vitamina D da dieta								
Adequado	7	4,0	1	14,3	0,310	1,0	-	-
Inadequado	166	96,0	54	32,5		0,44	0,07 – 2,75	0,379
Status de 25(OH)D								
Adequado	58	33,5	18	31,0	0,879	1,0	-	-
Hipovitaminose D	115	66,5	37	32,2		1,04	0,65 – 1,66	0,880

Legenda: EF – Ensino Fundamental, EM – Ensino Médio.

A análise da associação entre a função renal e cada um dos polimorfismos genéticos mostrou que houve uma diferença estatística para SNP CYP11B2-C344T, no qual o genótipo TC foi o mais prevalente em idosos com a função renal comprometida (32,0%). Além disso, os idosos com genótipo ff do SNP FokI (RP: 2,1; p= 0,026) e genótipo CC do SNP CYP11B2-C344T (RP: 2,03; p= 0,003) tiveram maior razão de prevalência para o comprometimento da função renal (Tabela 3).

Tabela 3. Associação e razão de prevalência (RP) da função renal com os polimorfismos genéticos em idosos brasileiros. Teresina – PI, 2023.

Variáveis	Função renal				Valor de $p \chi^2$	RP bruto	IC 95%	Valor de P
	nº	Total %	Comprometida nº	Comprometida %				
ECA								
DD	46	26,6	12	26,1	0,097	1,0	-	-
ID	93	53,8	27	29,0		1,11	0,62 – 1,99	0,374
II	34	19,6	16	47,1		1,80	0,98 – 3,30	0,059
FokI								
FF	80	46,2	19	23,8	0,067	1,0	-	-
Ff	79	45,7	29	36,7		1,54	0,95 – 2,52	0,081
ff	14	8,1	7	50,0		2,10	1,09 – 4,06	0,026
BsmI								
BB	34	19,7	9	26,5	0,167	1,0	-	-
Bb	95	54,9	27	28,4		1,07	0,56 – 2,05	0,829
bb	44	25,4	19	43,2		1,63	0,84 – 3,14	0,144
CYP11B2-C344T								
TT	75	43,3	24	32,0	0,002	1,0	-	-
TC	78	45,1	18	23,1		0,72	0,43 – 1,22	0,221
CC	20	11,6	13	65,0		2,03	1,28 – 3,22	0,003

Os resultados da tabela 4 demonstraram que os idosos do sexo feminino (RP: 2,49; $p=0,003$ e RP: 2,80; $p=0,001$), com idade ≥ 70 anos (RP: 1,69; $p=0,027$) tiveram maiores chances para função renal comprometida pelo modelo inicial. Entretanto, os indivíduos não brancos tiveram 39% menos chances de ter a função renal comprometida (RP: 0,61; $p=0,049$ e RP: 0,54; $p=0,022$). No modelo final com os ajustes das variáveis de confundimento, todas as associações permaneceram. Da mesma forma, quando se incluiu no modelo estatístico a análise dos polimorfismos INDEL da ECA, FokI, BsmI e CYP11B2-C344T, foi observado que apenas os idosos com genótipo II (RP: 2,21; $p=0,016$ e RP: 2,19; $p=0,006$) e CC (RP: 2,19; $p=0,004$ e RP: 2,15; $p=0,001$) tiveram maiores chances de apresentarem comprometimento na função renal (Tabela 4).

Tabela 4. Modelos de regressão de Poisson múltiplas da associação entre as variáveis de interesse e a função renal de idosos brasileiros. Teresina – PI, 2023.

Variáveis independentes	Modelo inicial		Valor de p	Modelo final		Valor de p
	RP	IC 95%		RP	IC 95%	
Sexo						
Masculino	1,0	-	-	1,0	-	-
Feminino	2,49	1,35 – 4,57	0,003	2,80	1,52 – 5,18	0,001
Idade (anos)						
60 a 69	1,0	-	-	1,0	-	-
≥ 70	1,54	0,96 – 2,46	0,074	1,69	1,06 – 2,70	0,027
Cor						
Branco	1,0	-	-	1,0	-	-
Não branco	0,61	0,37 – 1,00	0,049	0,54	0,32 – 0,91	0,022
Prática de exercício						
Sim	1,0	-	-	-	-	-
Não	1,64	0,81 – 3,30	0,170	-	-	-
Bebida alcoólica						
Não	1,0	-	-	-	-	-
Sim	1,05	0,47 – 2,35	0,902	-	-	-
Banho de sol						
Sim	1,0	-	-	-	-	-
Não	1,24	0,74 – 2,07	0,410	-	-	-
ECA						
DD	1,0	-	-	1,0	-	-
ID	1,21	0,72 – 2,02	0,464	1,12	0,67 – 1,86	0,673
II	2,21	1,16 – 4,22	0,016	2,19	1,26 – 3,82	0,006
FokI						
FF	1,0	-	-	-	-	-
Ff	1,49	0,91 – 2,44	0,111	-	-	-
ff	1,60	0,80 – 3,21	0,182	-	-	-
BsmI						
BB	1,0	-	-	-	-	-
Bb	1,19	0,63 – 2,26	0,592	-	-	-
bb	1,74	0,91 – 3,31	0,092	-	-	-
CYP11B2-C344T						
TT	1,0	-	-	1,0	-	-
TC	0,72	0,42 – 1,24	0,241	0,68	0,39 – 1,18	0,172
CC	2,19	1,29 – 3,72	0,004	2,15	1,35 – 3,42	0,001

4 DISCUSSÃO

Os resultados aqui apresentados buscaram analisar a relação da função renal com hipertensão, status de vitamina D e polimorfismos genéticos em idosos, considerando a hipótese de que existe associação entre a taxa de filtração glomerular comprometida e essas variáveis na população em questão.

Nesse contexto, foi verificado que um terço da amostra apresentou função renal comprometida, a qual se associou com sexo feminino, não praticar atividade física e não se expor ao sol, assim como demonstrado por outros estudos anteriores [42-45]. Além disso, verificou-se que os idosos do sexo feminino, com idade ≥ 70 anos tiveram maiores chances para função renal comprometida pelo modelo inicial. Entretanto, os indivíduos não brancos tiveram 39% menos chances de ter a função renal comprometida.

Nesta pesquisa, os determinantes sociodemográficos dos idosos seguem o padrão de outros estudos brasileiros, em que se verificam a predominância de mulheres, não brancas, casadas e de baixa escolaridade [46-48]. Em relação à faixa etária, a idade que prevaleceu foi

de ≥ 70 anos, e condiz com a transição epidemiológica que o Brasil vive atualmente, caracterizada pelo envelhecimento populacional [49].

A hipertensão arterial foi predominante em mais da metade dos idosos, evidenciando alta prevalência desta condição no público em questão. Dados nacionais reportam que mais de 50% dos idosos sofrem com essa doença [32, 50]. No entanto, nesta pesquisa, a hipertensão não foi associada com comprometimento da função renal.

Referindo-se ao status de vitamina D dietética e sérica, não se associou ao comprometimento renal. Contudo, a maioria dos idosos avaliados, não consumia alimentos fontes de vitamina D nas quantidades recomendadas, não tomavam banho de sol e ainda apresentaram hipovitaminose D.

De acordo com Santos e Delani [51], a hipovitaminose D no público idoso é comum, uma vez que o envelhecimento contribui para a presença de problemas nutricionais, visto que a capacidade de ingestão, digestão, absorção e metabolização dos nutrientes são afetadas nessa fase da vida.

Destaca-se, ainda, que a alta prevalência de hipovitaminose D em pacientes com DRC pode ser parcialmente explicada pela falta de exposição à luz solar que auxilia na redução da síntese cutânea de colecalciferol em resposta à luz solar, além da reduzida ingestão de alimentos que são fontes naturais de vitamina D, perda urinária dessa vitamina e pressão arterial diastólica elevada em nefropatias proteinúricas. Além disso, a megalina renal, proteína de ligação da vitamina D no túbulo proximal, diminui à medida que a TFG cai, reduzindo, assim, a reabsorção tubular da vitamina D [45].

O estudo dos polimorfismos, demonstrou que os idosos com genótipo II (RP: 2,21; $p=0,016$ e RP: 2,19; $p=0,006$) tiveram maiores chances de apresentarem comprometimento na função renal. Outros estudos também verificaram a influência do polimorfismo *INDEL da ECA* na DRC, no entanto, o genótipo DD foi o que esteve associado, significativamente, com o desenvolvimento da DRC em pacientes com hipertensão [23, 52], além disso, tal genótipo pode ser fator de risco potencial para o desenvolvimento de DRC [20, 53].

Por outro lado, Susilo et al. [25], em um estudo realizado com adultos e idosos na Indonésia, verificaram os efeitos do polimorfismo de inserção e deleção da ECA na doença cardiovascular aterosclerótica e no risco cardiovascular em pacientes com DRC sem hemodiálise e reportaram que o polimorfismo em questão não teve efeito significativo nos pacientes pesquisados.

Nos últimos anos, vários estudos foram desenvolvidos com o propósito de esclarecer a associação do polimorfismo *INDEL da ECA* com as doenças renais [53-55], levando-se em consideração que os genes ao qual regulam a ECA e outras enzimas do SRAA, podem afetar a função renal como um fator independente [56]. No geral, os polimorfismos da ECA podem alterar as concentrações plasmáticas da ECA modificando a função renal, podendo levar à progressão de DRC. Cabe destacar, que o desequilíbrio gênico e as diferenças étnicas de certas populações, associados à influência dos fatores de risco convencionais podem mascarar a verdadeira ação deste gene.

Quanto ao SNP *CYP11B2-C344T* e a função renal da população em questão verificou-se uma associação significativa, em que o genótipo TC esteve prevalente. A relação entre *CYP11B2-C344T* e DRC tem sido demonstrada em outros estudos [22, 24, 57-59]. Verificou-se, ainda, que os idosos com genótipo CC (RP: 2,19; $p=0,004$ e RP: 2,15; $p=0,001$) tiveram maiores chances de apresentarem comprometimento na função renal.

Dados semelhantes foram reportados por Fabris et al. [60], no qual relataram uma associação significativa entre *CYP11B2* e a insuficiência renal em uma população de idosos

hipertensa, demonstrando uma proporção aumentada do genótipo CC nos pacientes com comprometimento renal.

Segundo Tamaki et al. [61], a influência do gene *CYP11B2* no comprometimento renal pode ser mediada por diferenças dependentes do genótipo nas concentrações séricas de aldosterona, considerando que a variante -344C se associa com uma taxa aumentada de aldosterona para a atividade da renina plasmática. Além disso, os polimorfismos das enzimas do sistema renina-angiotensina-aldosterona podem afetar a DRC, geralmente, pelo aumento do estresse oxidativo ou por serem influenciados por doenças crônicas [62].

Por outro lado, Qian et al. [63] demonstraram que pacientes com genótipo TT tinham a menor TFG, quando comparados com os de genótipo CC, e que a taxa de declínio da TFG foi mais rápida no grupo de pacientes com genótipo TT e mais lenta em pacientes com genótipo CC no estágio 3-4 da DRC. Os autores também reforçaram que há uma variante comum do gene *CYP11B2* localizada na região promotora que, provavelmente, está envolvida na regulação das concentrações séricas de aldosterona e é preditiva do declínio anual da TFG.

A respeito do SNP *FokI*, os idosos com genótipo ff (RP: 2,1; p= 0,026) tiveram maior razão de prevalência para o comprometimento da função renal, entretanto, no modelo final de regressão de Poisson, a associação não se manteve. Apesar de tais achados, Mo et al. [64], ao estudarem a associação do polimorfismo *FokI* em uma população chinesa, reportaram que o genótipo ff no grupo com disfunção renal foi maior do que no grupo controle, e que a TFG foi menor nos portadores desse genótipo, assim os autores consideraram que tal genótipo é fator de risco independente de disfunção renal, principalmente, em pacientes com nefropatia por imunoglobulina A.

Além disso, em um estudo de meta-análise realizado por Zhou et al. [65] para verificar associação dos polimorfismos genéticos do receptor de vitamina D, *FokI*, *TaqI* e *Apal* com o risco de doença renal crônica, os autores verificaram que os polimorfismos em questão não foram associados ao risco de DRC na população em geral e em caucasianos. Mas, o polimorfismo do gene *FokI* foi associado com o risco de DRC em asiáticos. Outros estudos também apresentam que o polimorfismo *FokI* está associado ao risco de comprometimento renal [14, 66] apesar de ainda haver controvérsias [65, 67].

Diante do panorama exposto, vale ressaltar que o estudo apresenta algumas limitações, dentre as quais destacamos o tamanho reduzido da amostra e o delineamento transversal, no qual não é possível estabelecer uma relação de causa e efeito. Entretanto, apesar das limitações, as informações apresentadas possuem relevância e servem como base para outras pesquisas na área, além de contribuir para o planejamento de ações de prevenção e intervenção nessa população. Ademais, este estudo é o primeiro a analisar a associação do comprometimento da função renal com hipertensão, status de vitamina D e polimorfismos genéticos (*INDEL da ECA*, *CYP11B2-C344T*, *FokI* e *BsmI*) em uma população de idosos da região nordeste do Brasil.

5 CONCLUSÃO

O comprometimento da função renal esteve presente em um terço da amostra dos idosos estudados, no qual não foi associado à HAS e status de vitamina D. No entanto, esteve associado significativamente com sexo feminino, não praticar atividade física, não se expor ao sol, polimorfismos *INDEL da ECA* e *CYP11B2-C344T*, nos idosos que apresentaram genótipo II, CC respectivamente.

REFERÊNCIAS

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192.
- [2] Bastos MG, Oliveira DCQ, Kirsztajn GM. Doença renal crônica no paciente idoso. *Ver HCPA* 2011;31(1): 52-65.
- [3] Glassock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nature reviews. Nephrology.* 2017 Feb;13(2):104-114. DOI: 10.1038/nrneph.2016.163. PMID: 27941934.
- [4] Gouvêa EDCDP, Szwarcwald CL, Damacena GN, Moura L. Autorrelato de diagnóstico médico de doença renal crônica: prevalência e características na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e 2019. *Epidemiol. Serv. Saúde* [online]. 2022, vol.31, n. esp1, e2021385. Epub 25-Jul-2022. ISSN 1679-4974. <http://dx.doi.org/10.1590/ss2237-9622202200017.especial>.
- [5] Francisco PMSB, Assumpção D, Bacurau AGM, Neri AL, Malta DC, Borim FSA. Prevalência de doenças crônicas em octogenários: dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2019. *Ciênc. saúde coletiva* 27 (7) Jul 2022 <https://doi.org/10.1590/1413-81232022277.22482021>.
- [6] Vaidya A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metabolism.* 2012 Apr;61(4):450-8. doi: 10.1016/j.metabol.2011.09.007. Epub 2011 Nov 9. PMID: 22075270; PMCID: PMC3290690.
- [7] Lategan R, Van den Berg VL, Ilich JZ, Walsh CM. Vitamin D status, hypertension and body mass index in an urban black community in Mangaung, South Africa. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2016 Oct 31;8(1):e1-e5. doi: 10.4102/phcfm.v8i1.1210. PMID: 28155313; PMCID: PMC5105600.
- [8] Zittermann A. Vitamin D Status, Supplementation and Cardiovascular Disease. *Anticancer Res.* 2018 Feb;38(2):1179-1186. doi: 10.21873/anticancer.12338. PMID: 29374756.
- [9] Bouillon R. Vitamin D and cardiovascular disorders. *Osteoporos Int.* 2019 Nov;30(11):2167-2181. doi: 10.1007/s00198-019-05098-0. Epub 2019 Aug 11. PMID: 31402402.
- [10] Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, Pilz S. Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 12;22(6):2896. doi: 10.3390/ijms22062896. PMID: 33809311; PMCID: PMC7998446.
- [11] Rendina D, D Elia L, Abate V, Rebellato A, Buondonno I, Succoio M, Martinelli F, Muscariello R, De Filippo G, D Amelio P, Fallo F, Strazzullo P, Faraonio R. Vitamin D Status, Cardiovascular Risk Profile, and miRNA-21 Levels in Hypertensive Patients: Results of the

HYPODD Study. *Nutrients*. 2022 Jun 28;14(13):2683. doi: 10.3390/nu14132683. PMID: 35807864; PMCID: PMC9268320.

[12] Sousa PV, Nascimento LM, Oliveira AFM, Santos GM, Silva ARM, Primo MGS, Paiva AA, Jesus BFAS, Carvalho CMRG, Martins MCC, Frota KM. Effects of Vitamin D Levels on Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Curr Nutr Food Sci* 2022; 18(7): 642-48. doi: <https://doi.org/10.2174/1573401318666220223091731>.

[13] Yang L, Ma J, Zhang X, Fan Y, Wang L. Protective role of the vitamin D receptor. *Cell Immunol*. 2012 Oct;279(2):160-6. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.10.002. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23246677.

[14] Li L, Wan Q, Yang S, Zhao S. Impact of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism on Chronic Renal Failure Susceptibility. *Ther Apher Dial*. 2018 Dec;22(6):575-587. doi: 10.1111/1744-9987.12714. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30058766.

[15] Karonova T, Grineva E, Belyaeva O, Bystrova A, Jude EB, Andreeva A, Kostareva A, Pludowski P. Relationship Between Vitamin D Status and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms With Markers of Metabolic Syndrome Among Adults. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 16;9:448. doi: 10.3389/fendo.2018.00448. PMID: 30166978; PMCID: PMC6106967.

[16] Abbas AK, Lichtman AJ, Pillai S. *Imunologia celular e molecular*. 9ed. Rio de Janeiro; Elsever, 2019.

[17] Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, Grassi G, Jordan J, Poulter NR, Rodgers A, Whelton PK. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 22;4:18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14. PMID: 29565029; PMCID: PMC6477925.

[18] Gargiulo R, Suhail F, Lerma EV. Hypertension and chronic kidney disease. 2015; *Dis Mon* 61(9): 387-395.

[19] Rondinelli E, Moura Neto RS. Perspectivas futuras: o papel da genética na abordagem do indivíduo hipertenso. *Revista da SOCERJ* 2003 6(1): 77-83.

[20] Tripathi G, Dharmani P, Khan F, Sharma RK, Pandirikkal V, Agrawal S. High prevalence of ACE DD genotype among north Indian end stage renal disease patients. *BMC Nephrol*. 2006 Oct 17;7:15. doi: 10.1186/1471-2369-7-15. PMID: 17042963; PMCID: PMC1626448.

[21] Pawlik M, Mostowska A, Lianeri M, Oko A, Jagodziński PP. Association of aldosterone synthase (CYP11B2) gene -344T/C polymorphism with the risk of primary chronic glomerulonephritis in the Polish population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2014;15(4):553-558. doi:10.1177/1470320313489588.

[22] Su SL, Yang HY, Wu CC, Lee HS, Lin YF, Hsu CA, Lai CH, Lin C, Kao SY, Lu KC. Gene-gene interactions in renin-angiotensin-aldosterone system contributes to end-stage renal disease susceptibility in a Han Chinese population. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:169798. doi: 10.1155/2014/169798. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24977181; PMCID: PMC4003748.

- [23] Sarkar T, Singh NP, Kar P, Husain SA, Kapoor S, Pollipalli SK, Kumar A, Garg N. Does angiotensin-converting enzyme-1 (ACE-1) gene polymorphism lead to chronic kidney disease among hypertensive patients? *Ren Fail.* 2016 Jun;38(5):765-9. doi: 10.3109/0886022X.2016.1160247. Epub 2016 Apr 6. PMID: 27050505.
- [24] Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, Kshanovska A, Iftoda O, Tkachuk O, Kyfiak P, Popovich A, Khomko O, Sydorчук R. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocr Regul.* 2020 Jul 1;54(3):217-226. doi: 10.2478/enr-2020-0024. PMID: 32857720.
- [25] Susilo H, Pikir BS, Thaha M, Alsagaff MY, Suryantoro SD, Wungu CDK, Wafa IA, Pakpahan C, Oceandy D. The Effect of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D Polymorphism on Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Cardiovascular Mortality Risk in Non-Hemodialyzed Chronic Kidney Disease: The Mediating Role of Plasma ACE Level. *Genes (Basel).* 2022 Jun 23;13(7):1121. doi: 10.3390/genes13071121. PMID: 35885904; PMCID: PMC9318243.
- [26] Brazil. Ministry of Health (BR). National Health Council. Resolution No. 466, of December 12, 2012. Approves the regulatory guidelines and standards for research involving human beings. Brasilia, Diário da República 2012.
- [27] Lopes JB, Fernandes GH, Takayama L, Figueiredo CP, Pereira RMR. A predictive model of vitamin D insufficiency in older community people: From the São Paulo Aging & Health Study (SPAH). *Maturitas.* 2014;78(4):335–40.
- [28] Arango HG. *Bioestatística-Teórica e Computacional*. 3rd. São Paulo: Guanabara Koogan; 2009.
- [29] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009, Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil*. Rio de Janeiro, Brasil; 2011. 351 p.
- [30] Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Avalle. HB Del, editors. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium [Internet]. Washington: National Academies Press (US); 2011 [cited 2023 Apr 07]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
- [31] Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, Soares LM, Borba VZC, Moreira CA. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D. Atualização 2018. Available from: [https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamentooficial_sbpcml_sbem_-_final_\(1\).pdf](https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamentooficial_sbpcml_sbem_-_final_(1).pdf)

[32] Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, et al. Brazilian Guidelines on Arterial Hypertension— 2020. *Arq Bras Cardiol* 2021; 116(3): 516-658. <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20201238> PMID: 33909761.

[33] Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C, Dusselier L, Kahal Z, Chaillous L, Halimi S, Muller A, Sackmann H, Bauduceau B, Bled F, Passa P, Alhenc-Gelas F. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. *J Clin Invest*. 1997 Apr 1;99(7):1585-95. doi: 10.1172/JCI119321. PMID: 9120002; PMCID: PMC507978.

[34] Davies E, Holloway CD, Ingram MC, Inglis GC, Friel EC, Morrison C, Anderson NH, Fraser R, Connell JM. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension*. 1999 Feb;33(2):703-7. doi: 10.1161/01.hyp.33.2.703. PMID: 10024332.

[35] Liu CC, Huang CH, Wu WJ, Huang SP, Chou YH, Li CC, Chai CY, Wu MT. Association of vitamin D receptor (Fok-I) polymorphism with the clinical presentation of calcium urolithiasis. *BJU Int*. 2007 Jun;99(6):1534-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06792.x. Epub 2007 Apr 5. PMID: 17419705.

[36] Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994 Jan 20;367(6460):284-7. doi: 10.1038/367284a0. Erratum in: *Nature* 1997 May 1;387(6628):106. PMID: 8161378.

[37] Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Dec;74(12):5463-7. doi: 10.1073/pnas.74.12.5463. PMID: 271968; PMCID: PMC431765.

[38] Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symp Ser*. 1999 Jan 1;41:95–8.

[39] Homo sapiens isolate 9 aldosterone synthase (CYP11B2) gene, promoter r - Nucleotide - NCBI [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/EU555297.1>

[40] Homo sapiens vitamin D receptor gene, exon 2 and partial cds - Nucleotide - NCBI [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MH064431.1>

[41] Homo sapiens H1 VDR gene, vitamin D receptor, partial sequence - Nucleotide - NCBI [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/LC371281.1>

[42] Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Mar;14(3):151-164. doi: 10.1038/nrneph.2017.181. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29355169.

- [43] Hawkins M, Newman AB, Madero M, Patel KV, Shlipak MG, Cooper J, Johansen KL, Navaneethan SD, Shorr RI, Simonsick EM, et al. TV watching, but not physical activity, is associated with change in kidney function in older adults. *J Phys Act Health*. 2015;12(4):561–568. doi: 10.1123/jpah.2013-0289.
- [44] Osaki K, Tanahashi K, Matsui M, Akazawa N, Osuka Y, Tanaka K, Dunstan DW, Owen N, Shibata A, Oka K, Maeda S. Sedentary behaviour, physical activity, and renal function in older adults: isotemporal substitution modelling. *BMC Nephrol*. 2020 Jun 3;21(1):211. doi: 10.1186/s12882-020-01869-8. PMID: 32493450; PMCID: PMC7268521.
- [45] Inda Filho AJ, Melamed ML. Vitamin D and Kidney disease: what we know and what we do not know. *Braz. J. Nephrol*. 2013;35(4):323-31. doi: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130051>.
- [46] Castro TLB, Oliveira RH, Sousa JAG, Romano MCC, Guedes JVM, Otoni A. Função renal alterada: prevalência e fatores associados em pacientes de risco. *Rev Cuid*. 2020; 11(2): e1019. <http://dx.doi.org/10.15649/cuidarte.1019>.
- [47] Silva BBM, Santos GM, Rocha MS, Nunes IFOC, Oliveira FE, Melo NJ, Mascarenhas IF, Melo MTSM, Moura ARS, Carvalho CMRG. Serum concentration of vitamin D and sociodemographic characteristics of an elderly population in northeast Brazil. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 10, n. 2, p. e5910212268, 2021. doi: 10.33448/rsd-v10i2.12268.
- [48] Neta MAL, Vasconcelos MIO. Diagnóstico situacional de idosos com diabetes mellitus em um município do interior do Ceará, Brasil. *Rev bras geriatra gerontol*, 2020;23(1), e190286. doi: <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.190286>.
- [49] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. 2023. Available from: [em:https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock](https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock).
- [50] Malta DC, Bernal RTI, Prates EJS, Vasconcelos NM, Gomes CS, Stopa SR, et al. Hipertensão arterial autorreferida, uso de serviços de saúde e orientações para o cuidado na população brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde, 2019. *Epidemiol Serv Saude*. 2022;31(nspe1):e2021369. doi: <https://doi.org/10.1590/SS2237-9622202200012.especial>.
- [51] Santos TF, Delani TCDO. Impacto da deficiência nutricional na saúde de idosos. *UNINGÁ Rev*. [Internet]. 2015 Jan. 12 [cited 2023 Apr. 1];21(1). Available from: <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1612>
- [52] Shanmuganathan R, Kumaresan R, Giri P. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease. *J Postgrad Med*. 2015 Oct-Dec;61(4):230-4. doi: 10.4103/0022-3859.166510. PMID: 26440392; PMCID: PMC4943380.

- [53] Fawwaz S, Balbaa M, Fakhoury H, Borjac J, Fakhoury R. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease in lebanese patients with diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017 Mar-Apr;28(2):325-329. doi: 10.4103/1319-2442.202789. PMID: 28352015.
- [54] Mansouri M, Zniber A, Boualla L, El Badaoui G, Benkacem M, Rifai K, Chraibi A, Benamar L, Sefiani A, Bayahia R. Associations between clinical characteristics and angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Moroccan population with Type-2 diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017 Mar-Apr;28(2):261-267. doi: 10.4103/1319-2442.202792. PMID: 28352005.
- [55] Shaikh R, Shahid SM, Mansoor Q, Ismail M, Azhar A. Genetic variants of ACE (Insertion/Deletion) and AGT (M268T) genes in patients with diabetes and nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014 Jun;15(2):124-30. doi: 10.1177/1470320313512390. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24737640.
- [56] Slowinski T, Diehr P, Kleemann P, Fritsche L, Renders L, Budde K, Hauser IA, Neumayer HH, Hoher B. No association between renin-angiotensin system gene polymorphisms and early and long-term allograft dysfunction in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Nov;19(11):2846-51. doi: 10.1093/ndt/gfh483. Epub 2004 Sep 7. PMID: 15353577.
- [57] Yilmaz M, Sari I, Bagci B, Gumus E, Ozdemir O. Aldosterone Synthase CYP11B2 Gene Promoter Polymorphism in a Turkish Population With Chronic Kidney Disease. *Iran J Kidney Dis.* 2015 May;9(3):209-14. PMID: 25957425.
- [58] Bantis C, Heering PJ, Stangou M, Kouri NM, Schwandt C, Memmos D, Rump LC, Ivens K. Influence of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism on focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton).* 2011 Nov;16(8):730-5. doi: 10.1111/j.1440-1797.2011.01497.x. PMID: 21777344.
- [59] Ramanathan G, Elumalai R, Periyasamy S, Lakkakula BVKS. Aldosterone synthase gene is not a major susceptibility gene for progression of chronic kidney disease in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017 May-Jun;28(3):552-557. doi: 10.4103/1319-2442.206464. PMID: 28540892.
- [60] Fabris B, Bortoletto M, Candido R, Barbone F, Cattin MR, Calci M, Scanferla F, Tizzoni L, Giacca M, Carretta R. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal insufficiency in essential hypertension. *J Hypertens.* 2005 Feb;23(2):309-16. doi: 10.1097/00004872-200502000-00013. PMID: 15662219.
- [61] Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension.* 1999 Jan;33(1 Pt 2):266-70. doi: 10.1161/01.hyp.33.1.266. PMID: 9931115.
- [62] Chen WJ, Huang YL, Shiue HS, Chen TW, Lin YF, Huang CY, Lin YC, Han BC, Hsueh YM. Renin-angiotensin-aldosterone system related gene polymorphisms and urinary total

arsenic is related to chronic kidney disease. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 Sep 1;279(2):95-102. doi: 10.1016/j.taap.2014.05.011. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24907556.

[63] Qian J, Zhong J, Yan M, Shi H, Hao C, Gu Y, Lai L. Modulation of aldosterone levels by aldosterone synthase promoter polymorphism and association with eGFR decline in patients with chronic kidney disease. *Discov Med*. 2018 Dec;26(145):251-260. PMID: 30695674.

[64] Mo MQ, Pan L, Tan L, Jiang L, Pan YQ, Li FJ, Yang ZH, Liao YH. Association between VDR gene FokI polymorphism and renal function in patients with IgA nephropathy. *PeerJ*. 2019 Jun 10;7:e7092. doi: 10.7717/peerj.7092. PMID: 31218132; PMCID: PMC6563792.

[65] Zhou TB, Jiang ZP, Huang MF, Su N. Association of vitamin D receptor FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) and ApaI (rs7975232) gene polymorphism with the risk of chronic kidney disease. *J Recept Signal Transduct Res*. 2015 Feb;35(1):58-62. doi: 10.3109/10799893.2014.926928. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24898467.

[66] 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 vitamin D levels and vitamin D receptor gene FokI polymorphisms for renal function in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2012;7(12):e51171. doi: 10.1371/journal.pone.0051171. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23226566; PMCID: PMC3514263.

[67] Nugroho P, Lydia A, Suhardjono S, Harimurti K. Association of BsmI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene Among Indonesian Population with Diabetic Kidney Disease. *Acta Med Indones*. 2021 Apr;53(2):149-155. PMID: 34251342.

5 DISCUSSÃO GERAL

Na presente pesquisa, avaliou-se a relação da função renal obtida através da estimativa da taxa de filtração glomerular com os dados sociodemográficos, estilo de vida, metabólicos, nutricionais e polimorfismos genéticos de idosos brasileiros. Os resultados obtidos demonstraram que um terço da amostra apresentou função renal comprometida, esta associou-se significativamente com o sexo feminino, sedentarismo, não se expor ao sol, presença de mais de três componentes da síndrome metabólica e polimorfismos *INDEL da ECA* e *CYP11B2-C344T*.

Além disso, verificou-se que os idosos do sexo feminino, com idade ≥ 70 anos tiveram maiores chances para função renal comprometida pelo modelo inicial. Entretanto, os indivíduos não brancos tiveram 39% menos chances de ter a função renal comprometida. Fatos esses que podem ser explicados por essas características estarem mais prevalentes na amostra. Tal associação da função renal comprometida com sexo feminino, não praticar atividade física e não se expor ao sol, também tem sido verificado em estudos anteriores⁷⁷⁻⁸⁰.

Diferença entre mulheres e homens no risco de DRC é comum, pois as mulheres tendem a ter maior prevalência de DRC, entretanto os homens são mais predispostos a sofrer insuficiência renal, tendo em vista que a função renal diminui mais rapidamente nos homens⁸¹.

Em relação ao sedentarismo e comprometimento renal, há evidências, na literatura, que reportam que quanto maior for a duração do comportamento sedentário, menor será a taxa de filtração glomerular, associando-se à maior incidência de desenvolvimento de DRC⁸²⁻⁸⁵. Por outro lado, quanto maior o tempo de prática de atividade e menor sedentarismo, menor será o risco para o comprometimento renal⁸⁶.

A não exposição solar e o risco do comprometimento renal verificado no presente estudo corrobora com o reportado por Zhou et al.⁸⁷. Os autores, ao utilizarem o tempo de exposição ao sol como uma variável independente para lesão renal aguda de início recente, verificaram que o tempo gasto ao ar livre foi inversamente associado com lesão renal aguda de início recente, independentemente dos riscos genéticos para doenças renais.

A respeito da associação da função renal comprometida com a SM e seus componentes, foi verificado que a presença de mais de três componentes foi associada à DRC nos modelos empregados, destacando-se os triglicerídeos, colesterol total e LDL-c elevados, e HDL-c reduzido. Esses achados são consistentes com outras pesquisas realizadas com a população idosa⁸⁸⁻⁹². Demonstrando o impacto que o perfil lipídico possui no risco de DRC na população estudada, desta forma o controle da dislipidemia é de suma importância na prevenção da disfunção renal.

Dados da literatura demonstram que os triglicerídeos elevados estão associados com o risco de DRC e podem contribuir para a disfunção renal por meio de seus efeitos pró-inflamatórios e aterogênicos, além de ser um marcador de resistência à insulina⁹³⁻⁹⁶. Na coorte realizada por Stefansson et al.⁹⁰ com adultos e idosos sem diabetes, doença cardiovascular ou DRC, o parâmetro triglicérido foi apresentado como um fator de risco que impulsiona a associação observada entre SM e declínio da função renal. Ademais, Soohoo et al.⁹⁷ afirmam que a hipertrigliceridemia é um componente da SM, que por si só é um fator de risco para DRC.

Além dos triglicerídeos, modelos animais mostraram que o colesterol alto também está associado ao comprometimento da função renal, ocasionando lesão podocitária, proteinúria e lesão intersticial⁹⁸. Outrossim, à medida que as concentrações séricas de triglicerídeos aumentam, as concentrações de LDL-c também aumentam. Essas partículas de LDL-c podem ser pró-inflamatórias e mediar respostas adaptativas que levam à esclerose mesangial^{99,100}.

Quanto ao HDL-c, sabe-se que esta lipoproteína atua no transporte de colesterol no corpo, e tem ação antioxidante. Quando há uma redução de sua concentração na corrente sanguínea, favorece a deposição de lipídios na parede arterial promovendo a elevação do colesterol na circulação, o que contribui para aumentar a ocorrência de disfunção renal. Diante do apresentado, é importante destacar que está bem descrito na literatura que pacientes com DRC apresentam probabilidade maior de sofrer de dislipidemia por conta da diminuição do catabolismo de lipoproteínas ricas em triglicerídeos e do transporte do colesterol reverso prejudicado⁹². Gai et al.¹⁰¹ afirmam que há evidências epidemiológicas suficientes para supor uma ligação causal entre o acúmulo de lipídios e o desenvolvimento e progressão da DRC.

Além disso, o comprometimento da função renal também foi associado com valores elevados de CC, o que é constatado em outros estudos que destacam essa medida como fator de risco para a DRC¹⁰²⁻¹⁰⁶, especialmente por promover alterações dislipidêmicas, hipertensivas e quadros de resistência à insulina¹⁰⁷.

Nesse cenário, dados ainda apontam que a obesidade abdominal também está associada à DRC, independentemente da adiposidade geral e aumento do IMC^{108,109}, além de também se associar a hiperfiltração glomerular, causando vasoconstrição arteriolar eferente persistente, que leva à hipertrofia glomerular para manter a TFG normal¹⁰⁹.

Um estudo longitudinal realizado por Liu et al.¹⁰³ com adultos de meia idade e idosos verificaram que a recuperação da SM, incluindo a recuperação da obesidade abdominal, foi associada a um risco reduzido de declínio rápido da TFG, assim é possível verificar que a reversão da SM, especialmente a obesidade central, pode beneficiar a função renal na população.

De forma geral, é válido destacar que a SM aumenta significativamente em 32 a 50% o risco para DRC¹¹⁰, além de ainda se associar com a diminuição da TFG^{14, 18, 111, 112}. Wen et al.¹¹³ confirmaram que os idosos com SM têm um risco 39% maior de diminuição da TFG em comparação com aqueles sem SM.

A hipertensão arterial esteve presente em mais da metade dos idosos, evidenciando a alta prevalência desta patologia nessa faixa etária. No entanto, a hipertensão não foi associada com comprometimento da função renal, assim como as concentrações de vitamina D. Tais achados, podem ser explicados pelo fato de a população deste estudo fazer uso de drogas anti-hipertensivas, no qual possuem um efeito renoprotetor devido a sua ação glomerular de causar vasodilatação da arteríola eferente, evitando a hiperfiltração glomerular²⁰. Apesar desses resultados, estudos revelam associações entre baixas concentrações séricas de vitamina D e HAS na DRC^{87,88,114}.

Destaca-se, ainda, que a alta prevalência de hipovitaminose D nos pacientes em questão pode ser explicada pela falta de exposição à luz solar que auxilia na redução da síntese cutânea de colecalciferol em resposta à luz solar, além da reduzida ingestão de alimentos fontes naturais de vitamina D. Além disso, na DRC a megalina renal, proteína de ligação da vitamina D no túbulo proximal, diminui à medida que a TFG cai, reduzindo, assim, a reabsorção tubular da vitamina D⁸⁰.

Em referência aos polimorfismos genéticos, foi verificado para o polimorfismo *INDEL da ECA*, que apenas os idosos com genótipo II tiveram maiores chances de apresentarem comprometimento na função renal. Nas últimas décadas, vários estudos foram desenvolvidos com o propósito de esclarecer a associação do polimorfismo *INDEL da ECA* com as doenças renais¹¹⁵⁻¹¹⁷, considerando que os genes ao qual regulam a ECA e outras enzimas do SRAA podem afetar a função renal como um fator independente¹¹⁸. No geral, sabe-se que os polimorfismos da ECA podem alterar as concentrações plasmáticas da ECA modificando a função renal, podendo levar à progressão de DRC. Cabe destacar que o desequilíbrio gênico e

as diferenças étnicas de certas populações, associados à influência dos fatores de risco convencionais podem mascarar a verdadeira ação deste gene.

Em relação ao SNP *CYP11B2-C344T* e a função renal dos pacientes investigados, verificou-se que os idosos com genótipo CC tiveram maiores chances de apresentarem comprometimento na função renal. Segundo Tamaki et al.¹¹⁹, a influência do gene *CYP11B2* no comprometimento renal pode ser mediada por diferenças dependentes do genótipo nas concentrações séricas de aldosterona, considerando que a variante *-344C* se associa com uma taxa aumentada de aldosterona para a atividade da renina plasmática.

Ademais, é importante destacar que variações genéticas envolvendo o gene *CYP11B2* podem influenciar a estrutura e função do tecido renal, atividades dos adipócitos, piorando os distúrbios metabólicos, insuficiência renal e curso da hipertensão via aumento da secreção de aldosterona sintase¹²⁰.

Para os polimorfismos do gene *VDR*, foi observado, em relação ao SNP *FokI*, que os idosos com genótipo ff tiveram maior razão de prevalência para o comprometimento da função renal. Mo et al.¹²¹, ao estudarem a associação do polimorfismo *FokI* em uma população chinesa, também reportaram que o genótipo ff no grupo com disfunção renal foi maior do que no grupo controle, e que a TFG foi menor nos portadores desse genótipo, assim os autores consideram que tal genótipo é fator de risco independente de disfunção renal, principalmente, em pacientes com nefropatia por imunoglobulina A.

Além disso, na meta-análise de Xu et al.⁵⁵, ao estudarem a associação dos polimorfismos genéticos do receptor de vitamina D com nefrolitíase e doença renal em estágio terminal, concluíram que os polimorfismos *BsmI*, *FokI*, *TaqI* e *ApaI* podem ser fatores de risco para doenças renais.

Por outro lado, outra meta-análise realizada por Zhou et al.¹ para verificar associação dos polimorfismos *FokI*, *TaqI* e *ApaI* com o risco de doença renal crônica, mostrou que os polimorfismos em questão não foram associados ao risco de DRC na população em geral e em caucasianos. Mas, o polimorfismo do gene *FokI* foi associado com o risco de DRC em asiáticos. Outros estudos também apresentam que o polimorfismo *FokI* está associado ao risco de comprometimento renal^{122, 123}, apesar de ainda haver controvérsias^{1, 124}.

Diante do exposto, o estudo apresenta algumas limitações, dentre as quais destacamos o tamanho reduzido da amostra, o delineamento transversal, no qual não é possível estabelecer uma relação de causa e efeito, além da determinação da DRC pela fórmula MDRD utilizando-se uma única medida de creatinina sérica, podendo resultar em superestimação de incidência da doença. Entretanto, apesar das limitações, as informações apresentadas possuem relevância e servem como base para outras pesquisas na área, além de contribuir para o planejamento de ações de prevenção e intervenção nessa população, uma vez que eles não tinham diagnóstico médico para DRC no momento da pesquisa, principalmente, no que permeia os agravos a essa condição. Além de ser um alerta para atenção integral da população idosa em questão, uma vez que são os maiores usuários dos serviços de saúde.

Entretanto, este estudo é o primeiro a analisar a associação do comprometimento da função renal com a síndrome metabólica e seus componentes, hipertensão, status de vitamina D e polimorfismos genéticos (*INDEL da ECA*, *CYP11B2-C344T*, *FokI* e *BsmI*) em uma população de idosos atendidos pela estratégia saúde da família da região nordeste do Brasil.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo mostrou que o comprometimento renal foi estatisticamente associado com sexo feminino, sedentarismo, não se expor ao sol, presença de mais de três componentes da síndrome metabólica, destacando-se os triglicerídeos, colesterol total, LDL-c elevados e HDL-c reduzido. Conjuntamente, nos idosos investigados foi obtida associação entre os genótipos do *INDEL da ECA* e *CYP11B2-C344T* e o risco para a doença renal.

Os resultados apontam a necessidade da identificação precoce de fatores de risco metabólicos e variantes genéticas que possam ter influência no comprometimento da função renal, de modo que auxiliem no planejamento de ações que possam retardar o desenvolvimento da DRC na população idosa.

Ressalta-se que a pessoa idosa, de fato, apresenta um metabolismo complexo onde uma rede de fatores genéticos, nutricionais e ambientais estão interligados o que dificulta o alcance de uma associação positiva em todos os resultados. Portanto, recomenda-se a realização de mais estudos clínicos, de coorte e/ou caso-controle em larga escala para obtenção de evidências mais robustas sobre esses achados, sobretudo para explorar as variantes genéticas e suas associações em causas mais específicas da insuficiência renal na pessoa idosa.

REFERÊNCIAS

1. Zhou TB, Jiang ZP, Huang MF, Su N. Association of vitamin D receptor FokI (rs2228570), TaqI (rs731236) and ApaI (rs7975232) gene polymorphism with the risk of chronic kidney disease. *J Recept Signal Transduct Res.* 2015 Feb;35(1):58-62. doi: 10.3109/10799893.2014.926928. Epub 2014 Jun 5. PMID: 24898467.
2. Perkowska-Ptasinska A, Deborska-Materkowska D, Durluk M. The current management of kidney disease in the elderly. *Minerva Med.* 2018 Feb;109(1):41-52. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05351-4. Epub 2017 Jul 27. PMID: 28750501.
3. World Health Organization. *Ageing and Health.* Geneva, World Health Organization, 2018.
4. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação.* 2023. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021 Mar;99(3S):S1-S87. doi: 10.1016/j.kint.2020.11.003. PMID: 33637192.
6. Castro TLB, Oliveira RHD, Sousa JAGD, Romano MCC, Marques JV, Otoni A. Função renal alterada: prevalência e fatores associados em pacientes de risco. *Rec Cuid.* 2020 11(2): e1019. doi: <https://doi.org/10.15649/cuidarte.1019>.
7. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nature reviews. Nephrology.* 2017 Feb;13(2):104-114. DOI: 10.1038/nrneph.2016.163. PMID: 27941934.
8. Gouvêa EDCDP, Szwarcwald CL, Damascena GN, Moura L. Autorrelato de diagnóstico médico de doença renal crônica: prevalência e características na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde 2013 e 2019. *Epidemiol. Serv. Saúde* [online]. 2022, vol.31, n. esp1, e2021385. Epub 25-Jul-2022. ISSN 1679-4974. <http://dx.doi.org/10.1590/ss2237-9622202200017.especial>.
9. Francisco PMSB, Assumpção D, Bacurau AGM, Neri AL, Malta DC, Borim FSA. Prevalência de doenças crônicas em octogenários: dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2019. *Ciênc. saúde coletiva* 27 (7) Jul 2022 <https://doi.org/10.1590/1413-81232022277.22482021>.
10. Slee AD. Exploring metabolic dysfunction in chronic kidney disease. *Nutr Metab (Lond).* 2012 Apr 26;9(1):36. doi: 10.1186/1743-7075-9-36. PMID: 22537670; PMCID: PMC3407016.

11. Liu YF, Wang HH, Geng YH, Han L, Tu SH, Wang H. Advances of berberine against metabolic syndrome-associated kidney disease: Regarding effect and mechanism. *Front Pharmacol.* 2023 Feb 6;14:1112088. doi: 10.3389/fphar.2023.1112088. PMID: 36814494; PMCID: PMC9939707.
12. Marreiros CS, Nogueira TR, do Nascimento PP, et al. Influence of metabolic syndrome on factors associated with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Curr Nutr Food Sci* 2021; 17(9): 1016-24. <http://dx.doi.org/10.2174/1573401317666210702103247>.
13. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018 Jan-Feb;36(1):14-20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004. Epub 2017 Sep 8. PMID: 29241747.
14. Kawamoto R, Akase T, Ninomiya D, Kumagi T, Kikuchi A. Metabolic syndrome is a predictor of decreased renal function among community-dwelling middle-aged and elderly Japanese. *Int Urol Nephrol.* 2019 Dec;51(12):2285-2294. doi: 10.1007/s11255-019-02320-0. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31642000.
15. Amaral TLM, Amaral CA, Vasconcellos MTL, Monteiro GTR. Prevalência e fatores associados a doença renal crônica em idosos. *Rev Saúde Pública.* 2019;53:44. <https://doi.org/10.11606/S1518-8787.2019053000727>.
16. Xu L, Liu J, Li D, Yang H, Zhou Y, Yang J. Association between metabolic syndrome components and chronic kidney disease among 37,533 old Chinese individuals. *Int Urol Nephrol.* 2022 Jun;54(6):1445-1454. doi: 10.1007/s11255-021-03013-3. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34671893; PMCID: PMC9085695.
17. Xiao H, Shao X, Gao P, Zou H, Zhang X. Metabolic Syndrome Components and Chronic Kidney Disease in a Community Population Aged 40 Years and Older in Southern China: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022 Mar 16;15:839-848. doi: 10.2147/DMSO.S353305. PMID: 35321352; PMCID: PMC8935083.
18. Wang Y, Sun B, Sheng LT, Pan XF, Zhou Y, Zhu J, Li X, Yang K, Guo K, Zhang X, He M, Yang H, Wu T, Pan A. Association between weight status, metabolic syndrome, and chronic kidney disease among middle-aged and elderly Chinese. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020 Oct 30;30(11):2017-2026. doi: 10.1016/j.numecd.2020.06.025. Epub 2020 Jul 1. PMID: 32826134.
19. Lin L, Tan W, Pan X, Tian E, Wu Z, Yang J. Metabolic Syndrome-Related Kidney Injury: A Review and Update. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 23;13:904001. doi: 10.3389/fendo.2022.904001. PMID: 35813613; PMCID: PMC9261267.
20. Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADDM, Machado CA, Poli-De-Figueiredo CE, Amodeo C, Mion D et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial-2020. *Arq. Bras. Cardiol.* 2021, 116, 516–658.

21. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Prim Care*. 2020 Dec;47(4):585-595. doi: 10.1016/j.pop.2020.08.001. Epub 2020 Sep 25. PMID: 33121630.
22. Gonsalez SR, Ferrão FM, de Souza AM, Lowe J, Morcillo LSL. Inappropriate activity of local renin-angiotensin-aldosterone system during high salt intake: impact on the cardio-renal axis. *J Bras Nefrol*, 2018;40(2): 170-178. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3661>
23. Rondinelli E, Moura Neto RS. Perspectivas futuras: o papel da genética na abordagem do indivíduo hipertenso. *Revista da SOCERJ* 2003 6(1): 77-83.
24. Shen W, Jiang XX, Li YW, He Q. I/D polymorphism of ACE and risk of diabetes-related end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Feb;23(4):1652-1660. doi: 10.26355/eurev_201902_17126. PMID: 30840289.
25. Susilo H, Pikir BS, Thaha M, Alsagaff MY, Suryantoro SD, Wungu CDK, Wafa IA, Pakpahan C, Oceandy D. The Effect of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D Polymorphism on Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Cardiovascular Mortality Risk in Non-Hemodialyzed Chronic Kidney Disease: The Mediating Role of Plasma ACE Level. *Genes (Basel)*. 2022 Jun 23;13(7):1121. doi: 10.3390/genes13071121. PMID: 35885904; PMCID: PMC9318243.
26. Mendlewicz J, Oswald P, Claes S, Massat I, Souery D, Van Broeckhoven C, Del-Favero J. Patient-control association study of substance P-related genes in unipolar and bipolar affective disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005 Dec;8(4):505-13. doi: 10.1017/S1461145705005444. Epub 2005 Jun 1. PMID: 15927090.
27. Lin C, Yang HY, Wu CC, Lee HS, Lin YF, Lu KC, Chu CM, Lin FH, Kao SY, Su SL. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism contributes high risk for chronic kidney disease in Asian male with hypertension-a meta-regression analysis of 98 observational studies. *PLoS One*. 2014 Jan 31;9(1):e87604. doi: 10.1371/journal.pone.0087604. PMID: 24498151; PMCID: PMC3909221.
28. Rajput C, Makhijani K, Norboo T, Afrin F, Sharma M, Pasha ST, Pasha MA. CYP11B2 gene polymorphisms and hypertension in highlanders accustomed to high salt intake. *J Hypertens*. 2005 Jan;23(1):79-86. doi: 10.1097/00004872-200501000-00016. PMID: 15643128.
29. Orenes-Piñero E, Hernández-Romero D, Jover E, Valdés M, Lip GY, Marín F. Impact of polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system on hypertrophic cardiomyopathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011 Dec;12(4):521-30. doi: 10.1177/1470320311405247. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21507890.
30. Kim KW, Zhao L, Donato J Jr, Kohno D, Xu Y, Elias CF, Lee C, Parker KL, Elmquist JK. Steroidogenic factor 1 directs programs regulating diet-induced thermogenesis and leptin action in the ventral medial hypothalamic nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A*.

2011 Jun 28;108(26):10673-8. doi: 10.1073/pnas.1102364108. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21636788; PMCID: PMC3127910.

31. Konoshita T; Genomic Disease Outcome Consortium (G-DOC) Study Investigators. Do genetic variants of the Renin-Angiotensin system predict blood pressure response to Renin-Angiotensin system-blocking drugs?: a systematic review of pharmacogenomics in the Renin-Angiotensin system. *Curr Hypertens Rep.* 2011 Oct;13(5):356-61. doi: 10.1007/s11906-011-0212-0. PMID: 21562941; PMCID: PMC3179582.
32. He J, Gu D, Kelly TN, Hixson JE, Rao DC, Jaquish CE, Chen J, Zhao Q, Gu C, Huang J, Shimmin LC, Chen JC, Mu J, Ji X, Liu DP, Whelton PK; GenSalt Collaborative Research Group. Genetic variants in the renin-angiotensin-aldosterone system and blood pressure responses to potassium intake. *J Hypertens.* 2011 Sep;29(9):1719-30. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834a4d1f. PMID: 21799445.
33. Ji L, Cai X, Zhang L, Fei L, Wang L, Su J, Lazar L, Xu J, Zhang Y. Association between polymorphisms in the renin-angiotensin-aldosterone system genes and essential hypertension in the Han Chinese population. *PLoS One.* 2013 Aug 28;8(8):e72701. doi: 10.1371/journal.pone.0072701. PMID: 24015270; PMCID: PMC3756014.
34. Wang L, Zhang Z, Liu D, Yuan K, Zhu G, Qi X. Association of -344C/T polymorphism in the aldosterone synthase (CYP11B2) gene with cardiac and cerebrovascular events in Chinese patients with hypertension. *J Int Med Res.* 2020 Sep;48(9):300060520949409. doi: 10.1177/0300060520949409. PMID: 32938270; PMCID: PMC7503017.
35. Obi Y, Hamano T, Ichimaru N, Tomida K, Matsui I, Fujii N, Okumi M, Kaimori JY, Yazawa K, Kokado Y, Nonomura N, Rakugi H, Takahara S, Isaka Y, Tsubakihara Y. Vitamin D deficiency predicts decline in kidney allograft function: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Feb;99(2):527-35. doi: 10.1210/jc.2013-2421. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24285688.
36. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(1):31-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002009. PMID: 17091124.
37. Teumer A, Gambaro G, Corre T, Bochud M, Vollenweider P, Guessous I, Kleber ME, Delgado GE, Pilz S, März W, Barnes CLK, Joshi PK, Wilson JF, de Borst MH, Navis G, van der Harst P, Heerspink HJL, Homuth G, Endlich K, Nauck M, Köttgen A, Pattaro C, Ferraro PM. Negative effect of vitamin D on kidney function: a Mendelian randomization study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 Dec 1;33(12):2139-2145. doi: 10.1093/ndt/gfy074. PMID: 29718335; PMCID: PMC6275146.
38. 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 Sep;6(9):2141-9. doi: 10.2215/CJN.02640311. Epub 2011 Aug 11. PMID: 21836148; PMCID: PMC3359004.

39. 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. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.03.010. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23623574.
40. Guessous I, McClellan W, Kleinbaum D, Vaccarino V, Hugues H, Boulat O, Marques-Vidal P, Paccaud F, Theler JM, Gaspoz JM, Burnier M, Waeber G, Vollenweider P, Bochud M. Serum 25-hydroxyvitamin D level and kidney function decline in a Swiss general adult population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Jul 7;10(7):1162-9. doi: 10.2215/CJN.04960514. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25901090; PMCID: PMC4491284.
41. Keyzer CA, Lambers-Heerspink HJ, Joosten MM, Deetman PE, Gansevoort RT, Navis G, Kema IP, de Zeeuw D, Bakker SJ, de Borst MH; PREVEND Study Group. Plasma Vitamin D Level and Change in Albuminuria and eGFR According to Sodium Intake. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 Dec 7;10(12):2119-27. doi: 10.2215/CJN.03830415. Epub 2015 Oct 8. PMID: 26450935; PMCID: PMC4670768.
42. O'Seaghdha CM, Hwang SJ, Holden R, Booth SL, Fox CS. Phylloquinone and vitamin D status: associations with incident chronic kidney disease in the Framingham Offspring cohort. *Am J Nephrol.* 2012;36(1):68-77. doi: 10.1159/000339005. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22722822; PMCID: PMC3435876.
43. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, Jacobs EJ, Ascherio A, Helzlsouer K, Jacobs KB, Li Q, Weinstein SJ, Purdue M, Virtamo J, Horst R, Wheeler W, Chanock S, Hunter DJ, Hayes RB, Kraft P, Albanes D. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet.* 2010 Jul 1;19(13):2739-45. doi: 10.1093/hmg/ddq155. Epub 2010 Apr 23. PMID: 20418485; PMCID: PMC2883344.
44. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta.* 2006 Sep;371(1-2):1-12. doi: 10.1016/j.cca.2006.02.016. Epub 2006 Mar 6. PMID: 16563362.
45. Patel JB, Patel KD, Patel SR, Shah FD, Shukla SN, Patel PS. Recent candidate molecular markers: vitamin D signaling and apoptosis specific regulator of p53 (ASPP) in breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(5):1727-35. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.5.1727. PMID: 22901112.
46. Yang L, Ma J, Zhang X, Fan Y, Wang L. Protective role of the vitamin D receptor. *Cell Immunol.* 2012 Oct;279(2):160-6. doi: 10.1016/j.cellimm.2012.10.002. Epub 2012 Oct 29. PMID: 23246677.
47. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, Stevens H, Burren OS, Wallace C, Greissl C, Ramos-Lopez E, Hyppönen E, Dunger DB, Spector TD, Ouwehand WH, Wang TJ, Badenhoop K, Todd JA. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011 May;60(5):1624-

31. doi: 10.2337/db10-1656. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21441443; PMCID: PMC3292339.
48. Elkama A, Karahalil B. Role of gene polymorphisms in vitamin D metabolism and in multiple sclerosis. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2018 Mar 1;69(1):25-31. doi: 10.2478/aiht-2018-69-3065. PMID: 29604195.
49. Karonova T, Grineva E, Belyaeva O, Bystrova A, Jude EB, Andreeva A, Kostareva A, Pludowski P. Relationship Between Vitamin D Status and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms With Markers of Metabolic Syndrome Among Adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Aug 16;9:448. doi: 10.3389/fendo.2018.00448. PMID: 30166978; PMCID: PMC6106967.
50. Lin L, Zhang L, Li C, Gai Z, Li Y. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Curr Protein Pept Sci.* 2019;20(10):984-995. doi: 10.2174/1389203720666190807130504. PMID: 31389312.
51. Rivera-Leon EA, Palmeros-Sanchez B, Llamas-Covarrubias IM, Fernandez S, Armendariz-Borunda J, Gonzalez-Hita M, Bastidas-Ramirez BE, Zepeda-Moreno A, Sanchez-Enriquez S. Vitamin-D receptor gene polymorphisms (TaqI and ApaI) and circulating osteocalcin in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *Endokrynol Pol.* 2015;66(4):329-33. doi: 10.5603/EP.2015.0042. PMID: 26323470.
52. Schuch NJ, Garcia VC, Vívoló SR, Martini LA. Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutr J.* 2013 Jul 15;12:96. doi: 10.1186/1475-2891-12-96. PMID: 23855914; PMCID: PMC3726454.
53. Yang S, Li A, Wang J, Liu J, Han Y, Zhang W, Li YC, Zhang H. Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. *Curr Med Chem.* 2018;25(27):3256-3271. doi: 10.2174/0929867325666180214122352. PMID: 29446731; PMCID: PMC6142412.
54. Hussain, T., Naushad, S.M., Ahmed, A. et al. Association of vitamin D receptor TaqI and ApaI genetic polymorphisms with nephrolithiasis and end stage renal disease: a meta-analysis. *BMC Med Genet* 20, 193 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0932-6>.
55. Xu N, Yang M, Liu J, Li X. Association of Vitamin D Receptor Genetic Polymorphisms With Nephrolithiasis and End-Stage Renal Disease: A Meta-Analysis. *Transplant Proc.* 2022 Sep;54(7):1773-1780. doi: 10.1016/j.transproceed.2022.04.022. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35918192.
56. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004 Sep 1;338(2):143-56. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014. PMID: 15315818.

57. Lopes JB, Fernandes GH, Takayama L, Figueiredo CP, Pereira RMR. A predictive model of vitamin D insufficiency in older community people: From the São Paulo Aging & Health Study (SPAH). *Maturitas*. 2014;78(4):335–40.
58. Arango HG. *Bioestatística-Teórica e Computacional*. 3rd. São Paulo: Guanabara Koogan; 2009.
59. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee height for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc*. 1985 Feb;33(2):116-20. doi: 10.1111/j.1532-5415.1985.tb02276.x. PMID: 3968366.
60. World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. World Health Organization. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44583>.
61. Organização Pan-Americana – OPAS. XXXVI Meeting of the Health Research Advisory Committee – Multicenter Survey – Health, Wellbeing and Aging (SABE) in Latin America and the Caribbean – preliminary report. 2002.
62. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem*. 1972 Jun;18(6):499-502. PMID: 4337382.
63. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, Soares LM, Borba VZC, Moreira CA. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D. Atualização 2018. Available from: [https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamentooficial_sbpcml_sbem_-_final_\(1\).pdf](https://www.endocrino.org.br/media/uploads/PDFs/posicionamentooficial_sbpcml_sbem_-_final_(1).pdf)
64. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009, Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil. Rio de Janeiro, Brasil; 2011. 351 p.
65. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Avalle. HB Del, editors. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium [Internet]. Washington: National Academies Press (US); 2011 [cited 2023 Apr 07]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
66. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486. PMID: 11368702.

67. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Dec;74(12):5463-7. doi: 10.1073/pnas.74.12.5463. PMID: 271968; PMCID: PMC431765.
68. Hall TA. BioEdit: a user-friendly biological sequence alignment editor and analysis program for windows 95/98/NT. *Nucleic Acids Symp Ser*. 1999 Jan 1;41:95–8.
69. Homo sapiens isolate 9 aldosterone synthase (CYP11B2) gene, promoter r - Nucleotide - NCBI [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/EU555297.1>
70. Homo sapiens vitamin D receptor gene, exon 2 and partial cds - Nucleotide - NCBI [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/MH064431.1>
71. Homo sapiens H1 VDR gene, vitamin D receptor, partial sequence - Nucleotide - NCBI [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/LC371281.1>
72. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, Rodier M, Chatellier G, Sert C, Dusselier L, Kahal Z, Chaillous L, Halimi S, Muller A, Sackmann H, Bauduceau B, Bled F, Passa P, Alhenc-Gelas F. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. *J Clin Invest*. 1997 Apr 1;99(7):1585-95. doi: 10.1172/JCI119321. PMID: 9120002; PMCID: PMC507978.
73. Davies E, Holloway CD, Ingram MC, Inglis GC, Friel EC, Morrison C, Anderson NH, Fraser R, Connell JM. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension*. 1999 Feb;33(2):703-7. doi: 10.1161/01.hyp.33.2.703. PMID: 10024332.
74. Liu CC, Huang CH, Wu WJ, Huang SP, Chou YH, Li CC, Chai CY, Wu MT. Association of vitamin D receptor (Fok-I) polymorphism with the clinical presentation of calcium urolithiasis. *BJU Int*. 2007 Jun;99(6):1534-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06792.x. Epub 2007 Apr 5. PMID: 17419705.
75. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature*. 1994 Jan 20;367(6460):284-7. doi: 10.1038/367284a0. Erratum in: *Nature* 1997 May 1;387(6628):106. PMID: 8161378.
76. Brazil. Ministry of Health (BR). National Health Council. Resolution No. 466, of December 12, 2012. Approves the regulatory guidelines and standards for research involving human beings. Brasilia, Diário da República 2012.
77. Carrero JJ, Hecking M, Chesnaye NC, Jager KJ. Sex and gender disparities in the epidemiology and outcomes of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018

- Mar;14(3):151-164. doi: 10.1038/nrneph.2017.181. Epub 2018 Jan 22. PMID: 29355169.
78. Hawkins M, Newman AB, Madero M, Patel KV, Shlipak MG, Cooper J, Johansen KL, Navaneethan SD, Shorr RI, Simonsick EM, et al. TV watching, but not physical activity, is associated with change in kidney function in older adults. *J Phys Act Health*. 2015;12(4):561–568. doi: 10.1123/jpah.2013-0289.
 79. Osaki K, Tanahashi K, Matsui M, Akazawa N, Osuka Y, Tanaka K, Dunstan DW, Owen N, Shibata A, Oka K, Maeda S. Sedentary behaviour, physical activity, and renal function in older adults: isotemporal substitution modelling. *BMC Nephrol*. 2020 Jun 3;21(1):211. doi: 10.1186/s12882-020-01869-8. PMID: 32493450; PMCID: PMC7268521.
 80. Inda Filho AJ, Melamed ML. Vitamin D and Kidney disease: what we know and what we do not know. *Braz. J. Nephrol*. 2013;35(4):323-31. doi: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130051>.
 81. Harris RC, Zhang MZ. The role of gender disparities in kidney injury. *Ann Transl Med*. 2020 Apr;8(7):514. doi: 10.21037/atm.2020.01.23. PMID: 32395558; PMCID: PMC7210165.
 82. Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, Dekker FW, Aasarød K, Holmen J. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis*. 2006 Mar;47(3):396-405. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.11.027. PMID: 16490617.
 83. Bharakhada N, Yates T, Davies MJ, Wilmot EG, Edwardson C, Henson J, Webb D, Khunti K. Association of sitting time and physical activity with CKD: a cross-sectional study in family practices. *Am J Kidney Dis*. 2012 Oct;60(4):583-90. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.04.024. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22717340.
 84. Glavinovic T, Ferguson T, Komenda P, Rigatto C, Duhamel TA, Tangri N, Bohm C. CKD and Sedentary Time: Results From the Canadian Health Measures Survey. *Am J Kidney Dis*. 2018 Oct;72(4):529-537. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.03.031. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29909935.
 85. Michishita R, Matsuda T, Kawakami S, Tanaka S, Kiyonaga A, Tanaka H, Morito N, Higaki Y. The association between changes in lifestyle behaviors and the incidence of chronic kidney disease (CKD) in middle-aged and older men. *J Epidemiol*. 2017 Aug;27(8):389-397. doi: 10.1016/j.je.2016.08.013. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28385348; PMCID: PMC5549247.
 86. Oh W, Cho M, Jung SW, Moon JY, Lee SH, Hwang YC, Kim YG. High physical activity alleviates the adverse effect of higher sedentary time on the incidence of chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2023 Feb;14(1):622-631. doi: 10.1002/jcsm.13167. Epub 2022 Dec 25. PMID: 36567072; PMCID: PMC9891972.

87. Zhou C, Ye Z, Yang S, Gan X, Zhang Y, Liu M, He P, Zhang Y, Wu Q, Nie J, Qin X. Associations between Serum 25-hydroxyvitamin D, Sun Exposure Time, Dietary Vitamin D Intake, and New-Onset Acute Kidney Injury among 413,169 UK Adults. *J Nutr*. 2023 Mar;153(3):713-722. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.01.006. Epub 2023 Jan 10. PMID: 36931750.
88. Navise NH, Mokwatsi GG, Gafane-Matemane LF, Fabian J, Lammertyn L. Kidney dysfunction: prevalence and associated risk factors in a community-based study from the North West Province of South Africa. *BMC Nephrol*. 2023 Jan 30;24(1):23. doi: 10.1186/s12882-023-03068-7. PMID: 36717778; PMCID: PMC9887915.
89. Liang X, Ye M, Tao M, et al. The association between dyslipidemia and the incidence of chronic kidney disease in the general Zhejiang population: a retrospective study. *BMC Nephrol*. 2020; 21(1):252. doi:10.1186/s12882-020-01907-5.
90. Stefansson VTN, Schei J, Solbu MD, Jenssen TG, Melsom T, Eriksen BO. Metabolic syndrome but not obesity measures are risk factors for accelerated age-related glomerular filtration rate decline in the general population. *Kidney Int*. 2018 May;93(5):1183-1190. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.012. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29395334.
91. Soohoo M, Moradi H, Obi Y, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Streja E. Serum triglycerides and mortality risk across stages of chronic kidney disease in 2 million U.S. veterans. *J Clin Lipidol*. 2019 Sep-Oct;13(5):744-753.e15. doi: 10.1016/j.jacl.2019.08.001. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31562050.
92. Zhang YB, Sheng LT, Wei W, Guo H, Yang H, Min X, Guo K, Yang K, Zhang X, He M, Wu T, Pan A. Association of blood lipid profile with incident chronic kidney disease: A Mendelian randomization study. *Atherosclerosis*. 2020 May;300:19-25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.020. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32276134.
93. McMahon GM, Preis SR, Hwang SJ, Fox CS. Mid-adulthood risk factor profiles for CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Nov;25(11):2633-41. doi: 10.1681/ASN.2013070750. Epub 2014 Jun 26. PMID: 24970884; PMCID: PMC4214518.
94. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;6(10):2364-73. doi: 10.2215/CJN.02180311. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21852664; PMCID: PMC3186450.
95. Lee HS. Mechanisms and consequences of hypertriglyceridemia and cellular lipid accumulation in chronic kidney disease and metabolic syndrome. *Histol Histopathol*. 2011 Dec;26(12):1599-610. doi: 10.14670/HH-26.1599. PMID: 21972098.
96. Vaziri ND, Norris K. Lipid disorders and their relevance to outcomes in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2011;31(1-3):189-96. doi: 10.1159/000321845. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21228589.

97. Soohoo M, Hashemi L, Hsiung JT, Moradi H, Budoff MJ, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K, Streja E. Association of Serum Triglycerides and Renal Outcomes among 1.6 Million US Veterans. *Nephron*. 2022;146(5):457-468. doi: 10.1159/000522388. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35354153; PMCID: PMC9533458.
98. Joles JA, Kunter U, Janssen U, Kriz W, Rabelink TJ, Koomans HA, Floege J. Early mechanisms of renal injury in hypercholesterolemic or hypertriglyceridemic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Apr;11(4):669-683. doi: 10.1681/ASN.V114669. PMID: 10752526.
99. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Borén J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Jul;28(7):1225-36. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160192. PMID: 18565848.
100. Lynn EG, Siow YL, O K. Very low-density lipoprotein stimulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in mesangial cells. *Kidney Int*. 2000 Apr;57(4):1472-83. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00992.x. PMID: 10760083.
101. Gai Z, Wang T, Visentin M, Kullak-Ublick GA, Fu X, Wang Z. Lipid Accumulation and Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2019 Mar 28;11(4):722. doi: 10.3390/nu11040722. PMID: 30925738; PMCID: PMC6520701.
102. Park Y, Lee SJ. Analysis of the Association between Metabolic Syndrome and Renal Function in Middle-Aged Patients with Diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 19;19(18):11832. doi: 10.3390/ijerph191811832. PMID: 36142104; PMCID: PMC9517400.
103. Liu P, Tang L, Fang J, Chen C, Liu X. Association between recovery/occurrence of metabolic syndrome and rapid estimated glomerular filtration rate decline in middle-aged and older populations: evidence from the China Health and Retirement Longitudinal Study. *BMJ Open*. 2022 Oct 19;12(10):e059504. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059504. PMID: 36261237; PMCID: PMC9582318.
104. Chen D, Sun H, Lu C, Chen W, Guo VY. The association between hypertriglyceridemic-waist phenotype and chronic kidney disease: A cohort study and meta-analysis. *Sci Rep* 2022; 12(1): 1935. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-05806-7> PMID: 35121773.
105. Madero M, Katz R, Murphy R, et al. Comparison between different measures of body fat with kidney function decline and incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(6): 893-903. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.07010716> PMID: 28522656.
106. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ* 2019; 364: k5301. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.k5301> PMID: 30630856.

107. Zhang X, Lerman LO. The metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Transl Res* 2017; 183: 14-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2016.12.004> PMID: 28025032.
108. Kwakernaak AJ, Zelle DM, Bakker SJL, Navis G. Central body fat distribution associates with unfavorable renal hemodynamics independent of body mass index. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:987–994. doi:10.1681/ASN.2012050460.
109. Burton JO, Gray LJ, Webb DR, et al. Association of anthropometric obesity measures with chronic kidney disease risk in a non-diabetic patient population. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1860–1866.
110. Wang PC, Wu YF, Lin MS, Lin CL, Chang ML, Chang ST, Weng TC, Chen MY. The Impact of Hepatitis C Virus, Metabolic Disturbance, and Unhealthy Behavior on Chronic Kidney Disease: A Secondary Cross-Sectional Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 17;19(6):3558. doi: 10.3390/ijerph19063558. PMID: 35329244; PMCID: PMC8952695.
111. DeBoer M.D., Filipp S.L., Musani S.K., Sims M., Okusa M.D., Gurka M.J. Metabolic Syndrome Severity and Risk of CKD and Worsened GFR: The Jackson Heart Study. *Kidney Blood Press. Res.* 2018;43:555–567. doi: 10.1159/000488829.
112. Alizadeh S., Ahmadi M., Nejad B.G., Djazayeri A., Shab-Bidar S. Metabolic syndrome and its components are associated with increased chronic kidney disease risk: Evidence from a meta-analysis on 11 109 003 participants from 66 studies. *Int. J. Clin. Pract.* 2018;72:e13201. doi: 10.1111/ijcp.13201.
113. Wen J, Guo CX, Lu MG, Lu Y, Huang Y, Liu X, Li Y, Huang ZJ, Zhang YP, Yuan H. Gender-specific association between metabolic syndrome and decreased glomerular filtration rate in elderly population. *Int Urol Nephrol*. 2016 Mar;48(3):389-97. doi: 10.1007/s11255-015-1172-0. Epub 2016 Jan 2. PMID: 26725076.
114. Lee JY, Park JT, Joo YS, Lee C, Yun HR, Yoo TH, Kang SW, Choi KH, Ahn C, Oh KH, Sung S, Kim SW, Lee J, Han SH; KNOW-CKD (Korean Cohort Study for Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease) Investigators. Association of Blood Pressure With the Progression of CKD: Findings From KNOW-CKD Study. *Am J Kidney Dis*. 2021 Aug;78(2):236-245. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.12.013. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33444666.
115. Fawwaz S, Balbaa M, Fakhoury H, Borjac J, Fakhoury R. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease in lebanese patients with diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017 Mar-Apr;28(2):325-329. doi: 10.4103/1319-2442.202789. PMID: 28352015.
116. Mansouri M, Zniber A, Boualla L, El Badaoui G, Benkacem M, Rifai K, Chraibi A, Benamar L, Sefiani A, Bayahia R. Associations between clinical characteristics and angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Moroccan

- population with Type-2 diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017 Mar-Apr;28(2):261-267. doi: 10.4103/1319-2442.202792. PMID: 28352005.
117. Shaikh R, Shahid SM, Mansoor Q, Ismail M, Azhar A. Genetic variants of ACE (Insertion/Deletion) and AGT (M268T) genes in patients with diabetes and nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014 Jun;15(2):124-30. doi: 10.1177/1470320313512390. Epub 2014 Apr 15. PMID: 24737640.
118. Slowinski T, Diehr P, Kleemann P, Fritsche L, Renders L, Budde K, Hauser IA, Neumayer HH, Hoher B. No association between renin-angiotensin system gene polymorphisms and early and long-term allograft dysfunction in kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Nov;19(11):2846-51. doi: 10.1093/ndt/gfh483. Epub 2004 Sep 7. PMID: 15353577.
119. Tamaki S, Iwai N, Tsujita Y, Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension.* 1999 Jan;33(1 Pt 2):266-70. doi: 10.1161/01.hyp.33.1.266. PMID: 9931115.
120. Sydorчук L, Dzhuryak V, Sydorчук A, Levytska S, Petrynych V, Knut R, Kshanovska A, Iftoda O, Tkachuk O, Kyfiak P, Popovich A, Khomko O, Sydorчук R. The cytochrome 11B2 aldosterone synthase gene rs1799998 single nucleotide polymorphism determines elevated aldosterone, higher blood pressure, and reduced glomerular filtration, especially in diabetic female patients. *Endocr Regul.* 2020 Jul 1;54(3):217-226. doi: 10.2478/enr-2020-0024. PMID: 32857720.
121. Mo MQ, Pan L, Tan L, Jiang L, Pan YQ, Li FJ, Yang ZH, Liao YH. Association between VDR gene FokI polymorphism and renal function in patients with IgA nephropathy. *PeerJ.* 2019 Jun 10;7:e7092. doi: 10.7717/peerj.7092. PMID: 31218132; PMCID: PMC6563792.
122. Li L, Wan Q, Yang S, Zhao S. Impact of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism on Chronic Renal Failure Susceptibility. *Ther Apher Dial.* 2018 Dec;22(6):575-587. doi: 10.1111/1744-9987.12714. Epub 2018 Jul 30. PMID: 30058766.
123. 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 vitamin D levels and vitamin D receptor gene FokI polymorphisms for renal function in patients with type 2 diabetes. *PLoS One.* 2012;7(12):e51171. doi: 10.1371/journal.pone.0051171. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23226566; PMCID: PMC3514263.
124. Nugroho P, Lydia A, Suhardjono S, Harimurti K. Association of BsmI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene Among Indonesian Population with Diabetic Kidney Disease. *Acta Med Indones.* 2021 Apr;53(2):149-155. PMID: 34251342.

APÊNDICES E ANEXOS

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO PARA CARACTERIZAÇÃO DA PESSOA IDOSA

IDENTIFICAÇÃO:

NOME: _____
DATA DE NASCIMENTO ___/___/___ IDADE: _____
ENDEREÇO: _____
TELEFONE: _____
PONTO DE REFERÊNCIA: _____
UNIDADE DE SAÚDE/EQUIPE/AGENTE: _____

1. DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS:

1.1 Sexo: [] 1. Masculino 2. Feminino

1.2 Etnia: [] 1. Caucasiana 2. Não caucasiana

1.3 Estado civil: [] 1. Solteiro (a) 2. Viúvo (a) 3. Casado (a) 4. Divorciado (a)

1.4 Escolaridade? [] 1. Analfabeto (a) 2. Ensino fundamental incompleto 3. Ensino fundamental completo 4. Ensino médio incompleto 5. Ensino médio completo 6. Ensino superior incompleto 7. Ensino superior completo

1.5. Quanto é a renda da sua família? [] 1. < 1 salário mínimo 2. De 1 a 2 salários mínimos 3. > 2 a 5 salários mínimos 4. > 5 salários mínimos.

2. VARIÁVEIS CLÍNICAS E HÁBITOS DE VIDA

2.1 O (a) Sr. (a) tem doença(s) diagnosticada(s) por médicos? [] 1. Sim 2. Não

Se SIM, quais? [] 1. Hipertensão arterial 2. Diabetes melito 3. Doença cardiovascular 4. Dislipidemia 5. Osteoporose

2.2 O (a) Sr. (a) utiliza medicamento(s) no momento? [] 1. Sim 2. Não

2.2.1 Quantos medicamentos o (a) Sr. (a) utiliza no momento? [] 1. Um 2. Dois 3. Três 4. Mais de 03

2.3 O Sr. (a) pratica exercício físico? [] 1. Sim 2. Não

2.3.1 Se SIM, qual tipo de exercício físico o(a) Sr. (a) pratica? [] 1. Caminhada 2. Hidroginástica 3. Musculação 4. Ginástica

2.3.2 Qual a modalidade do exercício físico praticado? [] 1. Aeróbico 2. Anaeróbico

2.3.3 Com que frequência? [] 1. 1 a 2 vezes na semana 2. 3 a 4 vezes na semana 3. Mais de 4 vezes na semana

2.3.4 Qual a duração do exercício físico? [] 1. Até 20 minutos 2. Mais de 20 e menos de 40 minutos 3. De 40 a 60 minutos 4. Mais de 60 minutos

2.4 O (a) Sr. (a) ingere bebida alcoólica? [] 1. Sim 2. Não

2.5 O (a) Sr. (a) fuma? [] 1. Sim 2. Não

2.6 O (a) Sr. (a) se expõe ao sol? [] 1. Sim 2. Não

2.6.1 Se SIM, qual a frequência? [] 1. 1 a 2 vezes na semana 2. 3 a 4 vezes na semana 3. 5 a 6 vezes na semana 4. 7 vezes na semana

2.6.2 Qual é a duração da exposição solar? [] 1. Até 15 minutos 2. Mais de 15 e menos de 30 minutos 3. De 30 a 60 minutos 4. Mais de 60 minutos

2.7 O (a) Sr. (a) usa filtro solar? [] 1. Sim 2. Não

2.7.1 Se SIM, qual é a frequência? [] 1. 1 a 2 vezes na semana 2. 3 a 4 vezes na semana 3. 5 a 6 vezes na semana 4. 7 vezes na semana

2.7.2 Qual o fator de proteção solar (FPS)? [] 1. 15 2. 30 3. 50 4. > 50 2.7.3

Qual o local de aplicação? [] 1. Rosto 2. Braços 3. Rosto e braços

APÊNDICE B – RECORDATÓRIO DE 24 HORAS

Horário	Refeições	Alimentos	Quantidades

APÊNDICE C – QUESTIONÁRIO DE FREQUÊNCIA ALIMENTAR SEMIQUANTITATIVO

Alimentos	Porção Média (mL/g)	Medida caseira	Frequência semanal							Frequência diária		Frequência mensal	Observação	
LEITE E DERIVADOS														
1. Leite em pó integral	38	2 colheres de sopa cheias	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
2. Leite líquido integral	150	01 copo americano cheio	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
3. Leite em pó desnatado	22	02 colheres de sopa	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
4. Leite líquido desnatado	180	01 copo americano cheio	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
5. Iogurte natural integral	68	½ pote médio	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
6. Iogurte natural desnatado	165	01 pote médio	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
7. Iogurte integral com sabor	90	01 pote médio	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
8. Queijo mussarela	20	01 fatia média	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
9. Queijo (outros tipos)	40	01 fatia grande	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
CARNES														
10. Carne de gado cozida (moída)	102	01 colher de servir cheia	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
11. Carne de gado cozida (bifes)	128	02 porções grandes	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
12. Frango assado	161	02 porções pequenas	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
13. Frango ao molho	168	(sobrecoxa) 02 porções grandes (coxa)	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
14. Bode cozido	120	02 porções pequenas	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
15. Carneiro cozido	145	03 porções pequenas	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
16. Peixe cozido (postas)	367	1 ½ posta média	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
17. Peixe cozido (filé)	113	01 filé pequeno	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
18. Peixe assado (postas)	400	02 postas médias	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
19. Sardinha enlatada	42	01 unidade média	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
OVOS														
20. Ovo cozido	60	01 unidade média	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
21. Ovo frito	71	1 ½ unidade média	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
VEGETAL A - Abóbora, Acelga, Agrião, Aipo, Alface, Berinjela, Brócolis, Chicória, Couve, Couve-flor, Maxixe, Mostarda, Pepino, Repolho, Tomate.														
22. Vegetal A	73	01 pires pequeno raso	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
VEGETAL B – Abobrinha, Alcachofra, Alho poro, Beterraba, Cenoura, Chuchu, Ervilha, Palmito, Quiabo, Vagem														
23. Vegetal B	52	01 colher de servir cheia	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
FRUTAS														
24. Banana	75	01 unidade média	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3
25. Mamão picado	143	02 colheres de	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3

		servir cheia																
26. Melancia	666	03 fatias médias	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
27. Laranja	240	01 unidade grande	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
28. Manga	105	½ unidade grande	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
29. Maçã	141	01 unidade média	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
30. Abacate	158	½ unidade pequena	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
31. Suco natural	154	01 copo americano cheio	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
32. Suco artificial	186	01 copo americano cheio	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
LEGUMINOSAS																		
33. Feijão cozido	53	½ concha cheia	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
CEREAIS																		
34. Arroz branco (cozido)	97	03 colheres de servir rasas	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
35. Arroz c/ feijão/fava (cozido)	123	03 colheres de servir cheias	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
36. Arroz c/ carne de sol	146	03 colheres de servir cheias	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
37. Arroz com frango	140	03 colheres de servir cheias	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
38. Pão francês	56	01 unidade média	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
39. Pão Bahia	50	01 unidade média	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
40. Biscoito cream cracker	21	03 unidades	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
41. Bolo de goma	41	01 fatia pequena	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
42. Cuscuz	134	01 pedaço médio	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
43. Beijú	106	01 unidade média	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
44. Peta	35	01 xícara cheia	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
45. Macarrão cozido	52	01 colher de servir cheia	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
RAÍZES E TUBÉRCULOS																		
46. Batata inglesa cozida (picada)	83	01 escumadeira média cheia	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
ÓLEOS																		
47. Margarina	2	1 colher de chá nivelada	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
48. Azeite de oliva	4	2 colheres de chá	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
49. Óleo de soja	13	1 colher de sopa	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
AÇÚCARES																		
50. Açúcar cristal	59	2 ½ colheres de sopa	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
51. Adoçante	0,2	4 gotas	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
52. Refrigerante	110	½ copo duplo	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
OUTROS ALIMENTOS																		
53. Coalhada integral		1 pote médio	N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
			N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
			N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
			N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
			N	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	1 a 3				
Sal			pacote(s) por mês										pessoas na casa					

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

O Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), em uma pesquisa. O Sr. (a) precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo sobre qualquer dúvida que tiver. Este estudo está sendo conduzido pela Profa. Dra. Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho - Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição-UFPI. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine este documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa, você não será prejudicado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida, você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí pelo telefone 3237-2332.

Esclarecimentos sobre a pesquisa:

Título do Projeto: “Polimorfismos do receptor da vitamina D e sua associação com marcadores bioquímicos e antropométricos em idosos com e sem hipertensão arterial”.

Orientadora e Pesquisadora Responsável: Profa. Dra. Cecília Maria Resende G. de Carvalho.

Telefone para contato: (86) 3237-2062.

DESCRIÇÃO DA PESQUISA

Esta pesquisa tem por objetivo realizar a análise dos “Polimorfismos do receptor da vitamina D e sua associação com marcadores bioquímicos e antropométricos em idosos com e sem hipertensão arterial” sob orientação da Profa. Dra. Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho. O Sr. (a) será submetido (a) à avaliação por meio de exame de sangue (bioquímica e genotipagem do DNA), antropometria (peso, altura do joelho, prega cutânea tricipital e circunferência da cintura) e dieta (energia, carboidratos, proteínas, lipídios, cálcio e vitamina D). Ao participar da pesquisa, o Sr. (a) não sofrerá nenhum prejuízo, poderá, no entanto, sentir algum desconforto durante o exame de sangue. Mas os benefícios da pesquisa são superiores a esses acontecimentos, pois será possível analisar seu estado de saúde. Essa pesquisa apresenta riscos mínimos, pois o sr (a), não será submetido (a) a procedimentos que possam causar danos físicos ou morais. Contudo, em qualquer etapa do estudo, o Sr. (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os principais investigadores são a Profa. Dra. Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho e Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes (orientanda de doutorado), que pode ser encontrada no Programa de Pós-Graduação em Alimentos e Nutrição da Universidade Federal do Piauí, Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga. Teresina-Piauí. Telefone: 86 3237-2062. Se o Sr. (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Este projeto terá duração de três anos, com

término previsto para o primeiro semestre de 2019. O senhor (a) terá o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem que passe por qualquer tipo de constrangimento por parte do pesquisador. Além disso, os dados coletados poderão ser utilizados em outras pesquisas futuras, pois parte das amostras de sangue serão armazenadas a -80°C no Laboratório de Nutrição Experimental do Departamento de Nutrição da UFPI, para construção de um biorrepositório.

Profa. Dra. Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA NA PESQUISA

Eu, _____,
RG _____, CPF _____, telefone _____,
abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Polimorfismos do receptor da vitamina D e sua associação com marcadores bioquímicos e antropométricos em idosos com e sem hipertensão arterial”. Tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Discuti com a Profa. Dra. Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho e com a Doutoranda Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes. Ficaram claros para mim quais são os benefícios, os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos, riscos e a garantia de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação não gera despesas. Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo. A retirada do consentimento da participação no estudo não acarretará prejuízos ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido.

Teresina, Piauí: ____/____/____.

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do sujeito em participar. Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: _____

Assinatura: _____

Nome: _____

Assinatura: _____

Observações Complementares: _____

Endereço Comitê de Ética em Pesquisa-UFPI:
Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga.
Pró- Reitoria de Pesquisa-PROPESQ. CEP 64.049-550.
Teresina-Piauí Brasil
Telefones: (86)3237 2332.
E-mail: cep.ufpi@ufpi.br

APÊNDICE E - OUTRAS PRODUÇÕES REALIZADAS DURANTE O PERÍODO DO DOUTORADO

Produto	Título	Local da Publicação
Artigo Científico	Association between Renal Function and Individual and Combined Components of Metabolic Syndrome in Elderly People in Brazil.	Current Nutrition & Food Science
	Effects of Vitamin D Levels on Cardiovascular Diseases: A Systematic Review.	Current Nutrition & Food Science
	Concentração sérica de vitamina D e características sociodemográficas de uma população idosa do nordeste brasileiro.	Research, Society and Development
	Percepção da identidade alimentar: uma análise sob a ótica do consumidor em um mercado público de Teresina, PI.	Brazilian Journal of Development
	A influência da modernidade no comportamento alimentar: Uma revisão.	Research, Society and Development
	Aproveitamento integral do coco babaçu como estratégia de educação e desenvolvimento social sustentável.	Extensão em Foco
	Síndrome metabólica e estado nutricional de idosos residentes em capital do nordeste brasileiro.	Research, Society and Development
	Conselhos de alimentação escolar e sua atuação no âmbito da agricultura familiar e programa nacional de alimentação escolar em territórios piauienses.	Research, Society and Development
	Segurança sanitária na produção de refeições em restaurantes de um mercado público no nordeste brasileiro.	Research, Society and Development
	Avaliação da fragilidade e sua relação com a deficiência de vitamina B12 em idosos.	Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento
Livro	Agricultura Familiar e PNAE: desafios e conquistas na comercialização de alimentos saudáveis no Piauí.	Teresina: Edufpi
Trabalho completo em anais de congresso	Oficinas com atores da agricultura familiar e programa nacional de alimentação escolar: relato de experiências.	I Congresso Norte-Nordeste de Saúde Pública
Resumo simples em anais de congresso	Oficinas com atores da agricultura familiar e programa nacional de alimentação escolar: relato de experiências.	Congresso Brasileiro Online de Nutrição da Criança e do Adolescente
	Contribuição da agricultura familiar na qualidade da alimentação escolar.	

Capítulos de Livro	Consumo de frutas, legumes e verduras por escolares de uma escola pública do município Altos/PI.	VIDA SAUDÁVEL: da Teoria à Prática. 1ed. Parnaíba: Editora Acadêmica
	O desafio: “3 porções por dia” uma intervenção educativa com escolares da rede pública para aumentar o consumo de frutas e vegetais.	
	Vitamina D e covid-19.	Diálogos em tempo de pandemia. 1ed. Teresina: Edufpi
	Qualidade da dieta e síndrome respiratória aguda grave: uma revisão com foco na covid-19.	
	A importância do consumo de carne: foco em doenças crônicas não transmissíveis, covid-19 e sustentabilidade.	
	Capacitação de merendeiras na perspectiva de boas práticas e promoção da alimentação saudável e segura na escola: Relato de Experiência	Trocas que somam: vivências e desafios do Programa de Educação Tutorial. 1ed. Parnaíba: Editora Acadêmica
	Construção de uma cartilha educativa sobre boas práticas de manipulação de alimentos para a alimentação escolar	Experiências de Extensão e Pesquisa do Programa de Educação Tutorial PET Integração, volume 2. Teresina: Edufpi
	Conexões entre o trabalho informal, a escolaridade e a renda de famílias de uma comunidade popular de Teresina-PI.	
Suporte digital para a pessoa idosa: experiências e contribuições do Programa de Educação Tutorial		
E-book	Boas práticas em serviços de <i>buffet</i>	1ed. Parnaíba: Editora Acadêmica
	Boas práticas na manipulação de alimentos: um foco na alimentação escolar	1ed. Parnaíba: Editora Acadêmica

APÊNDICE F - POTENCIALIDADES DO ESTUDO

População:

- Planejamento de ações para promoção da saúde.
- Auxiliem na qualidade de vida.

Sistema de saúde:

- Identificação precoce dos fatores de risco.
- Atenção integral da população idosa.

Pós-graduação:

- Desenvolvimento de pesquisa na área da genética e nutrição (padronização do método).
- Formação de recursos humanos nesta área.

Acadêmico:

- Produção de trabalhos para divulgação em revistas indexadas e eventos nacionais e internacionais, além de materiais educativos para a população.

ANEXO A- PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
UNIVERSITÁRIO MINISTRO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Polimorfismos do receptor da vitamina D e sua associação com marcadores bioquímicos e antropométricos em idosos com e sem hipertensão arterial.

Pesquisador: Cecília Maria Resende Gonçalves de Carvalho

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 3

CAAE: 60364016.3.0000.5214

Instituição Proponente: Universidade Federal do Piauí - UFPI

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.216.538

Apresentação do Projeto:

Estudo transversal tem como objetivo verificar a frequência alélica e genotípica dos polimorfismos do receptor da vitamina D (FokI e BsmI) em idosos e associá-los com variáveis bioquímicas e antropométricas. O estudo envolverá 52 idosos hipertensos e 48 idosos sem hipertensão arterial assistidos pela Estratégia Saúde da Família no município de Teresina, Piauí. A presença dos polimorfismos será investigada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) e a genotipagem acontecerá por Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) e por sequenciamento, usando primers e enzimas de restrição para FokI e BsmI. Do banco de dados serão utilizadas as informações sobre as concentrações séricas de vitamina D e paratormônio (Quimioluminescência), as de cálcio iônico (Eletrodo seletivo), as de glicose, colesterol total, HDL, triglicerídeos, albumina, creatinina e fósforo (Colorimetria), as de ureia (Colorimetria-cinético UV) e as de LDL (Fórmula de Friedawald), bem como também, peso, altura do joelho, dobra cutânea tricipital e circunferência da cintura (ANVISA, 2004). O índice de massa corporal calculado será classificado de acordo com a Organização Pan-americana de Saúde (2002). Os dados secundários (variáveis antropométricas e bioquímicas) estão em banco de dados. E os dados primários (análise dos polimorfismo FokI e BsmI) serão avaliados em amostras de sangue que estão armazenadas em

Endereço: Campus Universitário Ministro Petronio Portella - Pró-Reitoria de Pesquisa
Bairro: Ininga **Município:** TERESINA **CEP:** 64.049-550
UF: PI
Telefone: (86)3237-2332 **Fax:** (86)3237-2332 **E-mail:** cep.ufpi@ufpi.edu.br

no Laboratório de Sanidade Animal da Universidade Federal do Piauí. O uso das amostras dos idosos e dos dados em banco de dados, tiveram o uso autorizado pelos participantes, durante a realização da pesquisa intitulada "Relação entre Estado Nutricional da Vitamina D e Composição Corporal da Pessoa Idosa", onde todos os participantes foram informados e tiveram ciência do uso de seus dados (secundários) e também do uso de suas amostras biológicas em pesquisas que possam contribuir para o avanço científico. Serão coletados dados socioeconômicos, variáveis clínicas e hábitos de vida, aferição de medidas antropométricas (peso, altura do joelho, estatura, circunferência da cintura, prega cutânea tricipital) e avaliação da dieta (energia, macronutrientes, cálcio e vitamina D), por meio de questionário semiquantitativo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os polimorfismos do receptor da vitamina D (FokI e BsmI) e sua associação com os marcadores bioquímicos e antropométricos em idosos com e sem hipertensão arterial.

Objetivo Secundário:

1. Identificar a frequência dos polimorfismos BsmI e FokI do gene VDR;
2. Investigar a existência de associação entre os polimorfismos citados e as variáveis bioquímicas [25(OH)D, PTH, cálcio iônico, glicose, fósforo, albumina, creatinina, ureia, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos] e antropométricas (IMC, Dobra Cutânea Tricipital e Circunferência da Cintura);
3. Identificar a frequência alélica e genotípica dos polimorfismos BsmI, FokI, ACE e CYP11B2;
4. Investigar a associação da combinação dos polimorfismos no aumento do risco de hipertensão arterial e de deficiência de vitamina D.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Desconforto na realização dos exames de sangue.

Benefícios:

Com o desenvolvimento das ações desse projeto, espera-se contribuir com novos conhecimentos sobre vitamina D e hipertensão arterial, especialmente quanto ao papel dos polimorfismos do receptor VDR em idosos hipertensos e não hipertensos. Além disso, este estudo também estimulará mais pesquisas na área impactando de modo positivo no avanço científico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos anexados e conferidos pelo secretário do CEP durante a validação documental. Foi anexada a emenda: "Para melhor efetivação da pesquisa intitulada "Polimorfismos do receptor da vitamina D e sua associação com marcadores bioquímicos e antropométricos em idosos com e sem hipertensão arterial" já aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal do Piauí (CAAE: 60364016.3.0000.5214; nº do parecer: 1.962.213), que previa apenas utilização de dados secundários em banco de dados e amostras de sangue de 100 indivíduos armazenado a -80° C para genotipagem, será imprescindível uma nova coleta para complementar as informações do presente estudo. Nesse sentido, será necessário a coleta de dados socioeconômicos, variáveis clínicas e hábitos de vida, aferição de medidas antropométricas (peso, altura do joelho, estatura, circunferência da cintura, prega cutânea tricípital) (Apêndice A) e avaliação da dieta (energia, macronutrientes, cálcio e vitamina D), por meio de questionário semiquantitativo (Anexo A). Nessa avaliação primária, em amostra correspondente a 160 indivíduos, ocorrerá também a realização de exames de sangue [25(OH)D, PTH, cálcio iônico, glicemia, fósforo, ureia, creatinina, albumina, colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos], em um Laboratório Particular de Teresina, Piauí (Anexo B) e para além da genotipagem dos polimorfismo do receptor da vitamina D, outros polimorfismos genéticos diretamente relacionados com a hipertensão arterial também serão analisados: INDEL da ECA e SNP CYP11B2 C344T no Laboratório de Sanidade Animal (LASAN) no Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Piauí (Anexo C) e também será aferida a pressão arterial dos idosos."

Recomendações:

Descrever no TCLE os métodos que serão utilizados para minimizar os riscos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de pesquisa apto a ser desenvolvido.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_959056_E2.pdf	17/07/2017 18:54:25		Aceito
Outros	emenda.docx	17/07/2017	IVONE FREIRES DE	Aceito

Outros	emenda.docx	18:49:39	OLIVEIRA COSTA NUNES	Aceito
Outros	QFA.docx	17/07/2017 18:48:13	IVONE FREIRES DE OLIVEIRA COSTA NUNES	Aceito
Outros	QUEST.docx	17/07/2017 18:47:34	IVONE FREIRES DE OLIVEIRA COSTA NUNES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizainstitucional.pdf	17/07/2017 18:46:14	IVONE FREIRES DE OLIVEIRA COSTA NUNES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	17/07/2017 18:45:03	IVONE FREIRES DE OLIVEIRA COSTA NUNES	Aceito
Folha de Rosto	Folharosto.pdf	17/07/2017 18:44:07	IVONE FREIRES DE OLIVEIRA COSTA NUNES	Aceito
Outros	CURRICULO.pdf	26/09/2016 12:48:56	IVONE FREIRES DE OLIVEIRA COSTA NUNES	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AUTORIZISNTITUC.pdf	26/09/2016 12:47:23	IVONE FREIRES DE OLIVEIRA COSTA NUNES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.docx	15/09/2016 00:40:22	Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	DECLARMANUSEIO.pdf	15/09/2016 00:30:51	Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho	Aceito
Orçamento	ORCAMENTO.docx	14/09/2016 22:39:40	Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	14/09/2016 22:38:50	Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho	Aceito
Outros	TERMOCOMP.pdf	14/09/2016 22:25:55	Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho	Aceito
Outros	Carta.pdf	14/09/2016 22:24:38	Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho	Aceito
Outros	TERMCONF.pdf	14/09/2016 22:23:55	Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho	Aceito

Declaração de Pesquisadores	DECPESQ.pdf	14/09/2016 22:22:17	Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho	Aceito
-----------------------------	-------------	------------------------	---	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

TERESINA, 14 de Agosto de 2017

Assinado por:
Herbert de Sousa Barbosa
(Coordenador)

ANEXO B – COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net

Current Nutrition & Food Science, 2023, 19, 723-731

723

RESEARCH ARTICLE

Association between Renal Function and Individual and Combined Components of Metabolic Syndrome in Elderly People in Brazil

Gleyson Moura dos Santos^{1*}, Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes², Francisco Erasmo de Oliveira³, Thaís Rodrigues Nogueira¹, Paulo Vítor de Lima Sousa¹, Maisa Guimarães Silva Primo¹, Suzana Maria Rebêlo Sampaio da Paz⁴ and Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho²

¹Department of Food and Nutrition, Federal University of Piauí, UFPI, Piauí State, Teresina, Brazil; ²Department of Nutrition, Federal University of Piauí, UFPI, Piauí State, Teresina, Brazil; ³Med Imagem Laboratory Technician, Piauí State, Teresina, Brazil; ⁴Department of Public Health, University of Sao Paulo, USP, State São Paulo, São Paulo, Brazil

Abstract: Background: Current literature highlights that chronic kidney disease (CKD) is a public health problem and that metabolic syndrome (MS) is a potential risk factor, especially among the elderly population, since aging seems to create metabolic disorders such as hypertension, hypertriglyceridemia, and glycemic decompensation. Despite this, some mechanisms/events of the relationship between kidney damage and MS remain controversial.

Objective: The objective of this study is to investigate the association of compromised glomerular filtration rate with metabolic syndrome and its components in a population of Brazilian elderly.

Methods: This is a cross-sectional study carried out in Northeast Brazil with 273 elderly men and women aged between 60 and 93 years. Clinical, sociodemographic, anthropometric, and lifestyle data, as well as biochemical, blood pressure, and glomerular filtration rate variables, were evaluated. Data were analyzed using Stata® (Statacorp, College Station, Texas, USA), version 14, adopting a significance level of $p < 0.05$. The research has ethical approval (no. 2.216.538).

Results: There was a significant difference between impaired renal function and adequate values of WC ($p = 0.044$), triglycerides ($p = 0.018$), LDL-c ($p = 0.015$), and the presence of more than three components of MS ($p = 0.036$). High values of triglycerides (PR 1.48; $p = 0.025$) and LDL-c (PR 1.44; $p = 0.017$) and presence of more than three components of MS (PR 1.45; $p = 0.023$) increase the chance of kidney damage.

Conclusion: The presence of individual and combined components of MS (high triglycerides, cholesterol and LDL-c, and low HDL-c) promotes the impairment of renal function among the elderly studied. It is noteworthy that MS does not represent a significant independent factor to generate losses to GFR.

ARTICLE HISTORY

Received: June 12, 2022
Revised: August 21, 2022
Accepted: November 11, 2022

DOI:
[10.2174/15734013196662212161601838](https://doi.org/10.2174/15734013196662212161601838)

Keywords: Population surveys, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, kidney disease, glomerular filtration rate, cardiometabolic syndrome.

1. INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by the presence of structural lesions or loss of kidney function for three or more months. It is responsible for generating serious health complications and currently stands out as a serious public health problem [1]. Data from the International Society of Nephrology show that the global prevalence of CKD may range from approximately 8 to 16% [2] depending on ethnic and socioeconomic factors. The greatest impact is on

populations with low purchasing power, which leads to negative effects on the overall quality of life [3]. In Brazil, such estimates are still unknown; however, population surveys show that 3 to 6 million Brazilians are affected by CKD [4]. Etiologically, CKD's stimuli are beyond the genetic condition since an unhealthy lifestyle (alcoholism, sedentary lifestyle, and smoking) and the presence of comorbidities such as diabetes, hypertension, obesity, and metabolic syndrome represent the main risk factors for its development and a justification for its impact on world health [5-9]. Metabolic syndrome (MS) is the presence of three or more factors such as central obesity, hypertension, insulin resistance, and atherogenic dyslipidemia (high triglycerides and low high-density lipoproteins) [10]. It has been stressed as a potential

*Address correspondence to this author at the Department of Food and Nutrition, Federal University of Piauí, UFPI, Piauí State, Teresina, Brazil; E-mail: g_leyson_moura@hotmail.com

ANEXO C - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 2

The American Journal of Clinical Nutrition Kidney function and association with vitamin D, hypertension and ACE INDEL, CYP11B2-C344T, FokI and BsmI genetic polymorphisms in Brazilian elderly citizens --Manuscript Draft--	
Manuscript Number:	AJCN-D-23-00517
Full Title:	Kidney function and association with vitamin D, hypertension and ACE INDEL, CYP11B2-C344T, FokI and BsmI genetic polymorphisms in Brazilian elderly citizens
Short Title:	Kidney function and risk associations in old age
Article Type:	Original Research Article
Section/Category:	Aging
Keywords:	Population Surveys; Kidney Diseases; Glomerular Filtration Rate; Renin-Angiotensin-Aldosterone System; Genetic Variants; Vitamin D Receptor
Manuscript Classifications:	1.45: Renal diseases; 2.12: Genetics: polymorphisms
Corresponding Author:	Gleyson Moura dos Santos, MD UFPI: Universidade Federal do Piauí Teresina, BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	UFPI: Universidade Federal do Piauí
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Gleyson Moura dos Santos, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Gleyson Moura dos Santos, MD
	Ivone Freires de Oliveira Costa Nunes
	Francisco Erasmo de Oliveira
	Flaviane Alves de Pinho
	Maria do Socorro Pires e Cruz
	Leopoldo Fabrício Marçal do Nascimento
	Maria Claudene de Barros
	Elmary da Costa Fraga
	Rafael Melo Santos de Serpa Brandão
	Suzana Maria Rebêlo Sampaio da Paz
	Marcelo Macedo Rogero
	Cecilia Maria Resende Gonçalves de Carvalho