

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS – UNISINOS
UNIDADE ACADÊMICA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA

MARIA APARECIDA ZAFFONATO ANTONINI

O PAPEL DA VITAMINA D NA SÍNDROME METABÓLICA

PORTO ALEGRE

2013

MARIA APARECIDA ZAFFONATO ANTONINI

O PAPEL DA VITAMINA D NA SÍNDROME METABÓLICA

Trabalho de Conclusão de Curso de Especialização apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Nutrição Clínica, pelo curso de Especialização em Nutrição Clínica da Universidade do Vale dos Sinos - UNISINOS

Orientadora: Prof.^a Dra. Ana Beatriz Cauduro Harb

PORTO ALEGRE

2013

Dedico este trabalho a toda minha família, especialmente a minha filha e esposo, pelo apoio, fé e confiança absolutos

Aos amigos pelo apoio incondicional

Aos Professores por repartir o conhecimento e experiência

A minha orientadora pela paciência, carinho e por seu imenso conhecimento e sabedoria compartilhados

Aos colegas pela convivência, trocas e bons momentos compartilhados

Enfim a todos que de alguma forma contribuíram para tornar esta jornada mais tangível.

Nós somos aquilo que fazemos repetidamente. Excelência, então, não é um modo de agir, mas um hábito.

Aristóteles

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. VITAMINA D: SÍNTESE, METABOLISMO E FUNÇÕES	7
3. VITAMINA D E OBESIDADE.....	11
4. VITAMINA D, INFLAMAÇÃO, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E DM2.....	15
5. VITAMINA D NAS DISLIPIDEMIAS, HIPERTENSÃO E DCV.....	19
6. DISCUSSÃO.....	24
7. CONCLUSÃO	29
REFERÊNCIAS.....	30

1 INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade tem crescido de forma assustadora em todo o mundo. A previsão da Organização Mundial da Saúde (OMS) é de que em 2015 serão 2,3 bilhões de adultos com sobrepeso e mais de 700 milhões de pessoas serão obesas em todo o mundo ^(1,2,3).

A obesidade é considerada uma doença multifatorial, caracterizada pelo aumento excessivo do tecido adiposo, onde a ingestão energética prolongada excede o gasto ⁽³⁾. Desta forma, bioquimicamente, também pode ser conceituada como uma inabilidade dos mecanismos de homeostase de energia manter o equilíbrio da ingestão e do dispêndio de energia ⁽⁴⁾.

Vários fatores são importantes na gênese da obesidade, como os genéticos, os fisiológicos e os metabólicos; no entanto, os que poderiam explicar este crescente aumento do número de indivíduos obesos parecem estar mais relacionados às mudanças no estilo de vida e aos hábitos alimentares ⁽⁵⁾.

Pela sua prevalência aumentada, de magnitude epidêmica e estar correlacionada ao aumento na incidência de outras doenças e alterações metabólicas importantes, a obesidade tem se tornado um dos maiores desafios de saúde pública nos últimos tempos. Suas complicações incluem a resistência à insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), a hipercolesterolemia, a hipertensão arterial (HAS), doenças cardiovasculares (DCV), apneia do sono, problemas psicossociais, doenças ortopédicas e diversos tipos de câncer, entre outras.

O sobrepeso e a obesidade, especialmente pelo acúmulo de gordura abdominal, estão associados a um baixo grau de inflamação sistêmica que se manifesta pelo aumento circulante de citocinas pró-inflamatórias e de ácidos graxos. Isto pode interferir na função normal da insulina, induzindo a RI e ainda estar associado à disfunção das células betas pancreáticas ⁽⁶⁾.

A RI é um fator patogênico para o desenvolvimento da DM2. Está associada a fatores de risco para DCV abrangendo a obesidade, a hipertensão e a dislipidemia. Além disto, a IR pode ser independentemente considerada preditiva de eventos cardiovasculares, câncer e todas as causas de morte, mesmo não estando associada à síndrome metabólica e seus componentes ⁽⁷⁾.

A função da vitamina D está amplamente relacionada com o desenvolvimento e manutenção do tecido ósseo pela preservação da homeostase normal do cálcio e

fósforo. Entretanto indícios sugerem a participação desta vitamina em outros processos celulares vitais como: diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (por exemplo: insulina), anormalidades lipídicas, bem como no sistema imune e em diversas doenças crônicas ^(8,9,10).

Em todas as fases da vida, o coeficiente adequado de Vitamina D é essencial. É consensual que o melhor indicador dos níveis desta vitamina é a concentração sérica do calcidiol (25(OH)D). A absorção de cálcio e a mineralização óssea encontram-se diretamente comprometidas quando os níveis sanguíneos de calcidiol estão baixos ⁽⁹⁾.

A homeostase alterada da Vitamina D tem sido relacionada com o desenvolvimento de obesidade, hipertensão, intolerância à glicose e síndrome metabólica. Por estes motivos tem sido avaliada como fator de risco no aumento de eventos cardiovasculares. A vitamina também foi relacionada de forma independente, a todas as causas de morte, com base da análise do National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) ^(8,11).

2 VITAMINA D: SÍNTESE, METABOLISMO E FUNÇÕES

A atividade da vitamina D em processos metabólicos vem sendo estudada desde o século 17. Hoje, são conhecidos aproximadamente 41 metabólitos e um hormônio principal a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que atua como ligante para o fator de transcrição nuclear através do receptor nuclear da vitamina D (VDR), fazendo a regulação da transcrição gênica e da função celular em vários tecidos. Há evidências de que a Vitamina D seja responsável pela regulação de 3% do genoma humano ⁽¹⁰⁾.

A função vitamina D está amplamente relacionada com o desenvolvimento e manutenção do tecido ósseo tal como, a preservação da homeostase normal do cálcio e fósforo. Entretanto, muitos estudos recentes evidenciam também, o envolvimento desta vitamina em diversos processos celulares vitais e ações não esqueléticas como diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (insulina, por exemplo), bem como no sistema imune e em várias doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Acredita-se que mais de 200 genes são controlados pela 1,25-hidroxivitamina D ^(8,9,10,12,13,14,15).

Estudos têm demonstrado que, além de ingestão de vitamina D, $25(\text{OH})\text{D}$, sua concentração está associada com a idade, o sexo, a adiposidade, a latitude de residência, a exposição solar, a pigmentação da pele, a atividade física e a época do ano em que foi realizada a coleta de sangue entre outros ^(13,16).

A síntese de 1,25-hidroxivitamina D é realizada a partir da exposição à luz solar ou através do consumo na dieta (alimentos fortificados) e suplementos dietéticos ^(8,10,12,15,17). A vitamina D que é obtida na dieta se apresenta na forma de Vitamina D₂ e vitamina D₃ sendo incorporadas pelos quilomícrons ⁽⁸⁾.

Quando a pele é exposta à radiação solar ultravioleta B (comprimento de onda 290-315 nm) o 7-dihidrocolesterol é convertido para pré-vitamina D, uma forma de vitamina instável, que é rapidamente convertida em vitamina D₃ (coleciferol) ^(8,10,12,15,17). A vitamina D entra na circulação e é transportada pela proteína de ligação da vitamina D (DBP, uma proteína de ligação específica para a vitamina D e seus metabólitos séricos) para o fígado e outros tecidos ⁽¹⁵⁾. No fígado onde é hidroxilada e convertida pela enzima 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilase (P450, CYP27A1) na 25-hidroxivitamina D ($25(\text{OH})\text{D}$), também chamada de calcidiol ^(8,10,12,15,17). Este metabólito tem uma vida média prolongada sendo utilizado como índice de estado nutricional da Vitamina D. Embora o calcidiol seja a principal forma

circulante da vitamina D, é biologicamente inativa necessitando de outra hidroxilação para ser ativada ⁽¹⁵⁾. No rim, uma outra enzima, a 25-hidroxivitamina D₃ 1 α -hidroxilase (P450, CYP27B1), adiciona um grupo hidroxila na posição C-1 da 25(OH)D, formando assim a 1,25(OH)₂D₃ ou também chamada de calcitriol. A atividade da enzima 1 α -hidroxilase (P450, CYP27B1) renal é estimulada pelo paratormônio e inibida pelos níveis aumentados de cálcio e fósforo. O fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23) é um fator fosfatúrico que promove a excreção renal do fosfato. A 1,25(OH)₂D₃ estimula a produção nos ossos e seus níveis aumentados vão suprimir a expressão da 1 α -hidroxilase nos rins ⁽⁸⁾. A atividade extrarrenal recebe estímulo das citocinas (interferon γ e TNF, preferencialmente) mais do que pelo paratormônio e é pouco inibida pelos níveis de cálcio ⁽¹⁵⁾. Pode-se afirmar então que a produção de 1,25(OH)₂D₃ é controlada principalmente pela concentração de paratormônio (PTH), cálcio e fósforo séricos ^(8,10,12,15,17) e pelo fator de crescimento de fibroblastos (FGF-23) (8). O PTH aumenta a atividade da enzima CYP27B1, resultando em aumento da produção de 1,25(OH)₂D₃ que em níveis mais elevados também podem inibir a secreção de PTH, completando o circuito de retroalimentação ⁽¹⁸⁾. Ambos, 25OHD e 1,25 (OH)₂D₃, são hidroxilados em C-24, pela enzima 24-hidroxilase (CYP24), que inicia a sua inativação e degradação metabólica. A enzima 24-hidroxilase (CYP24) é responsável pela hidroxilação na posição 24 da 25(OH)D e 1,25(OH)₂D₃ para formar a 24,25(OH)D e 1,24,25(OH)₂D₃ respectivamente. Esta enzima é expressa no túbulo renal, mas sua distribuição nos tecidos é muito mais ampla (geralmente onde há receptores de calcitriol). A afinidade pela 1,25(OH)₂D₃ é mais alta que pela 25(OH)D e por este motivo confere a esta enzima a função de um eficiente mecanismo para eliminar o excesso e a toxicidade da 1,25(OH)₂D₃ ⁽¹⁵⁾.

A vitamina D expressa suas funções biológicas em uma variedade de células, através VDR, que pertencem a família de receptores hormonais de esteróide/tireóide, que atua na ativação da transcrição de diversos genes. O VDR está amplamente distribuído em mais de 38 tecidos onde controla genes vitais relacionados com o metabolismo ósseo, danos oxidativos, doenças crônicas e inflamação ⁽⁸⁾. A interação do VDR ao seu ligante (1,25(OH)₂D₃,) cria duas superfícies de interação de proteínas independentes sobre a VDR, facilitando a heterodimerização com o receptor de ácido retinóico (RXR). Este é fundamental para a ligação do DNA necessária para o recrutamento de co-reguladores essenciais

na modulação do gene. Após a interação com 1,25 (OH) $2D_3$, o VDR se dimeriza com RXR e se transloca para o núcleo onde se liga a elementos de resposta vitamina D (VDRE), iniciando assim uma cascata de interações moleculares que modulam a transcrição dos genes ^(8,10,12,15).

Apesar do rim ser o principal sítio da produção da 1,25(OH) $2D_3$ através da conversão de 25(OH)D, recentemente foi demonstrado que muitos outros tecidos, como próstata, mama, cólon, pâncreas e células do sistema imune, não apenas expressam o RXR-VDR, como possuem a forma ativa da 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilase ^(8,10,12,15,17). Uma variedade de estudos *in vitro* tem indicado que este processo pode estar envolvido numa grande variedade de funções fisiológicas, incluindo a regulação das citocinas inflamatórias e / ou vias fibróticas, o sistema renina-angiotensina, a função das células vasculares e cardíacas, a modulação da resposta imune, o crescimento e a diferenciação celular, entre outros ⁽¹²⁾. Entretanto a produção nestes tecidos ainda não está bem explicada. Além disto, é possível que a hidroxilação extrarrenal possa ter apenas efeito autócrino e parácrino local e não faça parte da circulação ⁽¹⁰⁾.

O nível individual do status da vitamina D é mensurado através da 25(OH)D. A forma ativa da vitamina D, a 1,25(OH) $2D_3$ não é adequada para este fim pelas seguintes razões: a) os níveis plasmáticos da 1,25(OH) $2D_3$ são mantidos rigorosamente em concentrações normais; b) os níveis plasmáticos de 25(OH)D são aproximadamente cem (100) vezes maior do que os de 1,25(OH) $2D_3$; c) a hidroxilação da 25(OH)D em 1,25(OH) $2D_3$ ocorre em vários tecidos cobrindo as necessidades locais; d) a meia vida da 25(OH)D é de aproximadamente de 2 a 3 semanas enquanto a de 1,25(OH) $2D_3$ é de cerca de 6 horas apenas; e) o soro de 25-OH D reflete a produção total de vitamina D a partir de fontes endógenas e exógenas, incluindo a exposição a radiação ultravioleta B e ingestão de várias formas alimentares ^(10,19). Geralmente as concentrações de 25(OH)D são expressas em nmol/L ou ng/mL (1 ng/mL corresponde a 2,496 nmol/L). Os níveis séricos adequados ainda são bastante discutidos na literatura. Hollis (2005) relatou que um nível ótimo de vitamina D seria de 25(OH)D a 50 nmol/L. Estes níveis manteriam o PTH em níveis adequados, uma vez que o cálcio sérico diminuído poderia ser uma consequência da deficiência vitamina D, levando à estimulação das glândulas paratireoides para liberar o PTH, e assim, elevar a reabsorção renal e óssea do cálcio. Desta forma, alguns estudos têm constatado um platô de absorção de cálcio

e níveis adequados de PTH estando a vitamina D nos níveis adequados. Para Grant e Holick (2005), estudos de ponto de corte de Vitamina D indicaram que concentrações menores de 50 nmol/L fossem definidas como deficiência, enquanto que concentrações entre 50 e 80 nmol/L seriam consideradas insuficiência ⁽¹⁰⁾.

3 VITAMINA D E OBESIDADE

A projeção feita pela OMS relata que o mundo teria 1,6 bilhão de pessoas acima de 15 anos com excesso de peso ($IMC \geq 25\text{kg/m}^2$) e 400 milhões de obesos ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$). A projeção para 2015 indica um aumento de 75% nos casos de obesidade em 10 anos com a marca de 2,3 bilhões de pessoas com excesso de peso e 700 milhões com obesidade ^(1,2,3).

No Brasil, as estatísticas também são bastante preocupantes. Dados da Vigilância de Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) (2009), uma pesquisa feita por telefone nas 27 capitais do Brasil desde 2006, demonstram que a frequência do excesso de peso foi de 46,6%, sendo que 51% em homens e 42% entre as mulheres. Os resultados também demonstraram que há uma tendência de elevação com o aumento da idade. A frequência da obesidade em adultos aumentou em 13,9% sendo que no sexo masculino, quase triplicou entre os 18-24 e entre 55-64 anos de idade, declinando intensamente entre aqueles com 65 ou mais anos de idade. Já entre as mulheres, a frequência da obesidade mais do que triplicou entre 18-24 e 55-64 anos, declinando apenas ligeiramente entre aquelas com 65 ou mais anos de idade ⁽²⁰⁾.

Analisando os dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), é possível verificar um aumento contínuo no excesso de peso e na obesidade da população com mais de 20 anos de idade no decorrer de 35 anos de acompanhamento. O excesso de peso quase triplicou entre os homens onde passou de 18,5% em 1974-75 para 50,1% em 2008-09. O aumento entre as mulheres também foi significativo, passando de 28,7 para 48%, entretanto um pouco menos grave do que o aumento nos homens. Quando falamos de obesidade os percentuais para os homens aumentaram mais de quatro vezes de 2,8% para 12,4% e mais de duas vezes para as mulheres, de 8% para 16,9% no mesmo período ⁽²¹⁾.

Vários estudos demonstram que a obesidade está fortemente associada a um risco maior de ocorrências de doenças, sejam elas, cardiovasculares, câncer ou mortalidade. A obesidade é causa de incapacidade funcional com redução da qualidade de vida e da expectativa de vida com aumento da mortalidade. Condições crônicas, como doença renal, osteoartrose, câncer, DM2, apneia do sono, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e,

mais importante, DCVs, estão diretamente relacionadas com incapacidade funcional e com a obesidade. Além disso, muitas dessas comorbidades, de forma independente, também estão diretamente associadas à DCV ⁽²²⁾.

A obesidade pode ser definida como um acúmulo de excesso de gordura corporal. No entanto é o local de que o excesso de gordura corporal que determina se a obesidade leva, ou não, a aceleração de doenças crônicas. Se a gordura corporal extra ficasse restrita ao tecido adiposo e não ocorresse nenhum comprometimento das funções metabólicas, o indivíduo obeso seria considerado metabolicamente saudável. Aparentemente 1/3 dos norte-americanos obesos se enquadram nesta categoria. Por outro lado, se quantidades crescentes de excesso de gordura se depositam em outros órgãos (músculos, tecido cardíaco, do fígado, do pâncreas), isto é conhecido como lipotoxicidade, que vai determinar o aumento da prevalência das doenças crônicas associadas à obesidade ⁽²³⁾.

Torna-se cada mais evidente, que a inflamação desempenha um papel importante nas consequências metabólicas da obesidade e em outras condições degenerativas crônicas ^(6,23,24). Já é sabido que o processo inflamatório é uma complexa interação das fases pró e anti-inflamatória, onde a dor, o inchaço, a vermelhidão e o calor são indicadores que a destruição celular está acontecendo na fase pró-inflamatória. Todavia, existem mecanismos anti-inflamatórios que são vitais para que ocorra a reparação e regeneração celular. Somente quando houver um equilíbrio contínuo destas duas fases, (pró e anti-inflamatória), as células progenitoras endoteliais podem efetivamente reparar a lesão microtecidual que resultaram dos eventos inflamatórios e o bem-estar molecular será reestabelecido. No entanto se a fase pró-inflamatória continuar em níveis baixos, mas crônicos, abaixo da percepção da dor, onde apenas estarão atuando os mecanismos de reparação apropriados e o potencial regenerador/compensatório de tecidos e órgãos poderá assim prevenir e adiar uma condição crônico-degenerativa. Contudo, ao longo do tempo, a exaustão deste potencial reparador/regenerador poderá ocorrer. A subsequente lesão de órgãos, perda de função e o aparecimento de doenças crônicas, embora os eventos patogênicos possam ter iniciado décadas antes, irá desencadear-se pela oculta e silenciosa inflamação ⁽²³⁾. A inflamação crônica de baixo grau, não é somente caracterizada por um aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias e das adipocitoquinas pelo tecido adiposo, mas também por um componente celular. A composição do tecido adiposo é heterogênea, contendo

adipócitos maduros e imaturos (pré-adipócitos), células endoteliais, fibroblastos, macrófagos e outras células do sistema imunológico. Os macrófagos do tecido adiposo são derivados da medula óssea e, geralmente na obesidade, suas quantidades se encontram aumentadas. Assim, a produção local dos agentes quimioatrativos que melhoram a direção de monócitos para depósitos de tecido adiposo contribuem para a inflamação deste tecido. Os macrófagos no tecido adiposo estão em torno dos adipócitos mortos ou que estão em apoptose. Isto sugere que a necrose dos adipócitos pode ser à base da resposta pró-inflamatória e de atração de macrófagos. Neste momento a sua presença representa concomitantemente uma associação e uma relação causal direta ⁽⁶⁾.

O acúmulo de gordura abdominal pode induzir a inflamação através de vários mecanismos. Por exemplo, a ingestão calórica, em excesso levará a expansão do tecido adiposo e hipertrofia dos adipócitos, o que pode ser associado com hipóxia local e apoptose de adipócitos, que por sua vez geram sinais para recrutar macrófagos. Os adipócitos hipertróficos começam a secretar baixos níveis de TNF- α estimulando os pré-adipócitos e as células endoteliais a produzir proteínas quimiotáticas de monócitos (MCP1) (também conhecida como CCL2). Um estudo com gêmeos homozigóticos demonstrou que a obesidade adquirida tem como característica a hipertrofia do adipócito, o aumento da expressão do marcador do macrófago (CD68) e do TNF- α no tecido adiposo subcutâneo abdominal. Estas alterações pró-inflamatórias na obesidade adquirida foram relacionadas com um aumento da resistência à insulina. Além dos efeitos pró-inflamatórios induzidos pela hipóxia local a síntese elevada de proteínas ocorrida durante a expansão do tecido adiposo, podem conduzir a um acúmulo de proteínas desdobradas ou deformadas e ao estresse do retículo endoplasmático (ER). Estes fatores podem contribuir para a produção de sinais inflamatórios e quimiotáticos. Os macrófagos que estão no interior do tecido adiposo podem ser pró ou anti-inflamatórios, dependendo do status da sua ativação. Os macrófagos, classicamente ativados (M1) são considerados pró-inflamatórios e induzidos, entre outras, pelo TNF- α e lipopolissacarídeos (LPS). Os macrófagos ativados, alternativamente (M2), de outra forma atenuam a resposta inflamatória induzida pelo M1 sendo considerados anti-inflamatórios. O status de M2 é induzido, entre outros, por Interleucina 4 (IL4) e IL10. Os macrófagos presentes no tecido adiposo, na obesidade parecem ser predominantemente polarizados no sentido do fenótipo M1 ⁽⁶⁾.

Assim, é possível considerar que a obesidade corresponda a uma condição inflamatória subclínica, que promove a produção de fatores pró-inflamatórios envolvidos na patogênese da resistência à insulina ⁽²⁵⁾.

Foi demonstrado, em culturas de adipócitos, que o PTH e a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ podem elevar a concentração de cálcio intracelular. Este fato impede a lipólise induzida por catecolaminas e promove a expressão do ácido graxo sintase contribuindo para o acúmulo de gordura. Alguns estudos em culturas de pré-adipócitos de células de camundongos sugerem de que o papel da $25(\text{OH})\text{D}$ na inibição da adipogênese é mediado em nível molecular por meio da inibição do VDR e da expressão do regulador-mestre da adipogênese, o receptor ativado de proliferadores de peroxissoma α (PPAR α), reduzindo, conseqüentemente, sua atividade. No entanto, estudos realizados anteriormente, indicaram que culturas de pré-adipócitos tratados com $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tiveram sua diferenciação para o adipócito afetado. Esse estudo demonstrou que concentrações nanomolares de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ podem inibir a adipogênese e reduzir o acúmulo de triacilglicerol em até 50% quando comparados com as células-controle diferenciadas. Essas descobertas são condizentes com a ideia de que qualquer influência da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ na adipogênese poderia ser exercida antes da transição de pré-adipócito para o adipócito, quando existe maior disponibilidade de VDR. Essa importante observação sugere também que o papel principal da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a adipogênese parece ser a supressão de um evento chave molecular- primário ou anterior no processo de diferenciação do pré-adipócito ⁽¹⁰⁾.

4 VITAMINA D, INFLAMAÇÃO, RESISTÊNCIA INSULÍNICA E DM2

O diabetes Tipo 2 é uma das principais doenças não transmissíveis. Levando em consideração as suas complicações tem se tornado uma das principais causas de morbi mortalidade em todo o mundo. Estima-se que 285 milhões pessoas sejam portadoras de diabetes e a maioria deles de DM2 ⁽¹⁷⁾.

A epidemia de sobrepeso e de obesidade tem provocado um aumento dramático no número de indivíduos com distúrbios metabólicos e de DCV prematura. A prevalência de diabetes, especialmente de DM2, que compreende 80-90% de todos os indivíduos com diabetes, também se apresenta acentuadamente aumentada com a epidemia de obesidade. Um dos processos que contribuem para o desenvolvimento desta patologia é a prejudicada sinalização da insulina, também conhecida como RI que leva a um aumento da demanda por insulina. Este aumento deve ser satisfeito por um aumento da produção de insulina pelas células β pancreáticas, um processo conhecido como a função das células β compensatória. Assim a RI induzida pela obesidade levará inicialmente a maiores concentrações de insulina circulante, mas em caso de RI prolongada e / ou agravamento, as células β podem não ser mais capazes de atender a alta demanda. Isto acabará levando à utilização periférica de glicose hepática insuficiente e, posteriormente, a uma maior circulação dos níveis de glicose, contribuindo para o desenvolvimento da DM2 ⁽⁶⁾.

Nas últimas três décadas, tanto as DCV e o diabetes, em particular o DM2 induzido pela obesidade, têm sido reconhecidos como doenças inflamatórias. A resposta inflamatória sistêmica de baixo grau, que é frequentemente observada na obesidade, prejudicialmente afeta, tanto a sinalização da insulina como a função de células β , e assim, contribui para o desenvolvimento do DM2. Na população, o risco de desenvolvimento de DM2 aumenta drasticamente com o aumento do índice de massa corporal (IMC), como uma medida do excesso de gordura corporal. No entanto, os níveis de IMC, nos indivíduos podem variar enormemente com respeito à RI. Estas diferenças individuais têm sido atribuídas, em grande parte, a diferenças na distribuição da gordura no organismo, especialmente o acúmulo de gordura abdominal, estando associada à inflamação crônica de baixo grau. Esta se caracteriza, entre outras coisas, por maiores níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias e ácidos graxos, que podem interferir na função normal de insulina e,

consequentemente, induzir à RI, além de estar envolvidos na disfunção das células β ⁽⁶⁾.

Existem dois tipos distintos de inflamação. O primeiro considerado como inflamação clássica que resulta em dor aguda. Um segundo tipo pode ser descrita como uma inflamação crônica de baixo grau que tem por característica um baixo limiar de dor. Isto pode ser denominado “Inflamação Silenciosa”. Sem a presença de dor associada a este tipo de inflamação, não há nenhum método para impedi-la, podendo assim, durar anos ou décadas, causando continuos danos a vários órgãos. Entretanto, existem mecanismos de reparações apropriadas onde o potencial regenerador compensatório de órgãos e de tecidos, quando mantidos, impede ou atrasam o desenvolvimento de condições degenerativas crônicas. No entanto, eventualmente, a exaustão do potencial reparador / regeneração pode ocorrer, com subsequente lesão de órgãos e perda de funções manifestando assim a doença crônica. Os eventos patogênicos podem ter começado décadas antes e terem sido desencadeados pelo processo de inflamação silenciosa subjacente. Ambos os tipos de inflamação ocorrem, sobretudo, pela produção de eicosanóides pró-inflamatórios derivados do ácido araquidônico (AA). O AA é um ácido graxo ômega-6 (ω -6), cujos níveis são inteiramente controlados pela dieta. Recentemente novos marcadores clínicos de inflamação silenciosa surgiram. O primeiro desses marcadores clínicos é a proteína C-reativa de alta sensibilidade (hs-CRP). Não é um marcador muito seletivo uma vez que as infecções simples podem aumentá-lo. Um marcador muito mais seletivo da inflamação silenciosa é a relação de dois ácidos graxos essenciais no sangue. O primeiro é o ácido graxo ω -6 AA, que é o precursor para os eicosanóides pró-inflamatórios. O outro ácido graxo é o ácido eicosapentaenóico ácido graxo Omega-3 (ω -3) (EPA), o qual gera os eicosanóides anti-inflamatórios. Quanto maior a taxa de AA / EPA no sangue, maior é o nível de inflamação silenciosa sendo possível ser encontrada em vários órgãos ⁽²³⁾.

A primeira ligação entre obesidade, inflamação e ação da insulina veio de um estudo desenvolvido por Hotamisligil et al. em 1993, que demonstrou que o TNF- α expresso no RNAm no tecido adiposo de animais obesos estava aumentado e que a neutralização do TNF- α melhorou a ação da insulina sobre a absorção da glicose. Atualmente é sabido que não só o TNF- α , mas uma variedade de citocinas inflamatórias está elevada em tecido adiposo, incluindo IL-1 β , IL-6, proteína

quimiotática de monócitos (MCP-1), entre outros. Uma descoberta importante no avanço na compreensão da inflamação induzida pela obesidade foi a descoberta de que as células do sistema imunológico, em particular a dos macrófagos infiltrados no tecido adiposo, contribuem em grande parte para o aumento da produção de mediadores inflamatórios. Existem fortes evidências de que a ativação de vias inflamatórias interfere com o metabolismo normal e perturba a adequada sinalização da insulina. Resumidamente, a ligação da insulina ao seu receptor provoca a fosforilação da tirosina do receptor de substratos de insulina (IRS) levando à ativação de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)-Akt, que é responsável pela ação da insulina sobre a absorção de glicose e a supressão da gliconeogênese. Em resposta aos sinais inflamatórios o c-Jun N-terminal quinase (JNK) e o inibidor da $\kappa\beta$ -quinase (IKK) são ativados, podendo ter como alvo o IRS-1 para a fosforilação da serina, que inibe a cascata de sinalização do receptor de insulina. Não só o JNK e o IKK, mas também outras quinases, tais como a proteína quinase C (PKC)- θ , podem inibir o IRS-1 por meio de fosforilação da serina, o que implica que a ativação de diversas redes celulares podem antagonizar a sinalização de insulina., podem inibir o IRS-1 por meio de fosforilação da serina, o que implica que a ativação de diversas redes celulares podem antagonizar a sinalização de insulina. Além de inibir a ação da insulina através da segmentação de moléculas de sinalização de insulina, o JNK e o IKK também podem regular programas de transcrição através da transmissão de fatores ativadores da proteína (AP)-1 e fator nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$), respectivamente, resultando em aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, tais como, IL-1 β e TNF- α ⁽¹⁷⁾.

Outro fator sistêmico que influencia a sensibilidade à insulina é adiponectina. Os níveis de adiponectina no plasma em humanos são negativamente correlacionados com as concentrações de insulina em jejum e positivamente relacionada à sensibilidade a insulina, o que sugere que o hormônio é capaz de sensibilizar tecidos periféricos à ação da insulina. No entanto, certos mediadores inflamatórios, tais como TNF- α e IL-6, os quais se encontram elevados em indivíduos obesos e resistentes à insulina, são inibidores da expressão RNAm no tecido adiposo, adiponectina e secreção de proteínas. Além disso, a adiponectina prejudica a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como TNF- α e interferon-gamma (IFN- γ), em macrófagos humanos e reduz a sua capacidade fagocítica enquanto induz a produção dos mediadores anti-inflamatórios de IL-10 e IL-1

receptor antagonista (IL-1RA) em monócitos humanos e macrófagos derivados de células dendríticas e monócitos. A resistência à insulina também pode ser provocada pela presença de fatores de estresse metabólico, tais como níveis elevados de ácidos graxos não esterificados (NEFA), o que compromete a sensibilidade à insulina através da redução da ação desta hormônio, em tecidos periféricos, tais como o fígado, músculo esquelético e tecido adiposo ⁽¹⁷⁾.

Existem fortes evidências de que a ativação de vias inflamatórias interfere com o metabolismo normal e prejudica a sinalização da insulina adequada. Sabe-se que o receptor da Vitamina D, se encontra amplamente distribuído em mais de 38 tecidos, controlando genes vitais relacionados, entre outros, ao metabolismo ósseo, danos oxidativos, doenças crônicas e inflamações. A constituição do VDR é expressa por macrófagos e células dendríticas o que sugere que a vitamina D possa desempenhar um papel importante na modulação da resposta inflamatória. Em macrófagos e nas células dendríticas, a enzima 1 α -hidroxilase é principalmente regulada por mediadores inflamatórios como o interferon (IFN- γ) e LPS. Os macrófagos são células com uma grande capacidade de produção de citocinas, especialmente TNF- α que é um dos mais importantes produtos liberados a partir destas células ⁽¹⁷⁾.

5 VITAMINA D NAS DISLIPIDEMIAS, HIPERTENSÃO E DCV

A obesidade e, particularmente, a localização abdominal de gordura tem grande impacto sobre as doenças cardiovasculares por associar-se com grande frequência a condições tais como dislipidemias, hipertensão arterial, resistência à insulina e diabetes que favorecem a ocorrência de eventos cardiovasculares, particularmente os coronarianos. Independentemente do sobrepeso, a gordura abdominal é um importante fator de risco para essas condições ⁽²⁶⁾.

A hipertensão é uma doença cardiovascular que tem um papel relevante por sua alta prevalência e forte impacto na morbimortalidade da população. No mundo, segundo dados da OMS, esta patologia atingiu cerca de dois quintos dos adultos em 2008, sendo a causa 7,5 milhões de mortes, cerca de 12,8% do total de todas as mortes anuais ⁽²⁷⁾. No Brasil, observou-se aumento de 15% na prevalência de hipertensão em adultos entre 2003 e 2008 (12% para 14%) ⁽²⁸⁾ e, em São Paulo verificou-se a mesma tendência (17% e 22% de hipertensão em 2003 e 2008, respectivamente) ⁽²⁹⁾. Na região sul do Brasil em 2010 a prevalência de hipertensão em adultos foi de 23,8%, segundo os Indicadores e Dados Básicos - Brasil (IDB) 2011, contra 23,3% em todas as regiões brasileiras ⁽³⁰⁾.

Pressão arterial elevada é um importante fator de risco para doença coronariana e doença cerebrovascular. Os níveis de pressão têm sido citados por serem positivamente e progressivamente relacionados com o risco de acidente vascular cerebral e doença cardíaca coronária. Além disso, a hipertensão arterial descontrolada pode provocar insuficiência cardíaca, insuficiência renal, doença vascular periférica e danos aos vasos sanguíneos da retina e deficiência visual entre outras. Níveis séricos elevados de colesterol e triglicerídeos no sangue aumentam o risco de doença cardíaca e acidente vascular cerebral. No mundo, um terço da doença isquêmica do coração é consequência do colesterol elevado. Mundialmente, o colesterol elevado está envolvido com causa de mortes em 2,6 milhões de pessoas (4,5% do total). Em 2008, a prevalência de níveis elevados de colesterol total entre os adultos - definido como o colesterol total $\geq 240\text{mg/dL}$ (6,2 mmol/L) - foi de 9,7% (8,5% para homens e 10,7% para mulheres). A redução dos níveis séricos elevados de colesterol reduz o risco de doença cardíaca. Por exemplo, uma redução de 10% no colesterol sérico em homens de 40 anos de idade tem sido relatada com resultado de uma redução de 50% em doenças cardíacas dentro de cinco anos. A

mesma redução de colesterol para os homens de 70 anos de idade pode resultar em uma média de 20% de redução na ocorrência da doença cardíaca em cinco anos. O perfil de lipoproteínas inclui: low density lipoprotein cholesterol (LDL) também caracterizado como colesterol ruim, que pode se depositar nas paredes das artérias e causar aterosclerose; high density lipoprotein cholesterol (HDL), também chamado de colesterol bom, que protege contra a doença vascular ajudando a eliminar o “mau colesterol” das paredes das artérias; e os triglicerídeos que estão relacionados como a forma de armazenagem do excesso de calorias no organismo. A medida de colesterol total no sangue engloba o LDL, HDL e outros componentes lipídicos ⁽²⁷⁾.

Os níveis de colesterol no sangue são fortes preditores de risco cardiovascular. O LDL com níveis séricos elevados e diminuição sérica do HDL são fatores de risco independentes para eventos cardiovasculares adversos. Níveis de colesterol LDL normalmente não são medidos diretamente, mas sim calculados a partir da equação de Friedewald que reflete o colesterol que não é nem HDL colesterol e nem a lipoproteína de muito baixa densidade colesterol (VLDL-Very low density lipoprotein cholesterol) ⁽³¹⁾.

O endotélio sadio exerce funções anticoagulantes, vasodilatadoras e anti-inflamatórias que são essenciais para a manutenção da homeostase. Em várias doenças cardiovasculares, entre elas a hipertensão arterial, ocorre lesão endotelial. O endotélio normal tem função protetora contra o desenvolvimento de lesões mantendo a vasodilatação, inibindo a agregação plaquetária e adesão leucocitária e a proliferação das células musculares lisas. O endotélio controla o tônus da musculatura lisa vascular pela produção de mediadores que podem produzir vasodilatação ou vasoconstrição. Os principais fatores relaxantes derivados do endotélio são o óxido nítrico (NO), o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF) e a prostaciclina. Entre os fatores contráteis os principais são a prostaglandina H₂ (PGH₂), a tromboxana A₂, a angiotensina II (Ang II), a endotelina-1 (ET-1) e os ânions superóxido ou espécies reativas de oxigênio (ROS). Em condições fisiológicas há um equilíbrio preciso na liberação destes fatores, no entanto em várias situações patológicas, como na hipertensão arterial, esta constância é alterada com uma conseqüente diminuição dos efeitos vasodilatadores do endotélio. Esta aparente atenuação do relaxamento vascular, dependente dos fatores endoteliais, é chamada de disfunção endotelial. Os mecanismos envolvidos na disfunção endotelial, encontrados na hipertensão, são multifatoriais e aparentam

dependem do tipo de hipertensão desenvolvida, sua duração e do leito vascular estudado (32).

A disfunção endotelial é uma patologia vascular precoce e caracteriza-se por uma alteração nas propriedades do endotélio através de uma diminuição da vasodilatação e da criação de um estado pró-inflamatório e pró-trombótico. A função endotelial é um marcador valioso de risco cardiovascular. Ela desempenha um papel importante na patogênese da aterosclerose e contribui para a iniciação e progressão de placas, bem como o aumento da rigidez arterial (18). A aterogênese é um processo complexo, em que uma combinação de fatores patogênicos ativam vias moleculares comuns que levam ao desenvolvimento de placas ateroscleróticas (33).

Uma vez que o VDR também tem expressão na vasculatura, é tentador supor que a vitamina D pode também proteger contra doenças vasculares, incluindo aterosclerose e disfunção endotelial (34). Em adição aos tradicionais efeitos sobre a saúde dos ossos, existem fortes evidências sugerindo que o VDR tem um largo espectro de efeitos em vários tipos de células, incluindo o endotélio, o músculo liso vascular e os cardiomiócitos. Cerca de 3% do genoma humano está direta ou indiretamente regulado pelo sistema endócrino da vitamina D, que reforça a ideia de que a insuficiência de vitamina D tenha efeitos adversos generalizados para a saúde humana (18).

Alguns indícios mostram de que a vitamina D pode influenciar a função vascular e o desenvolvimento e/ou progressão da aterosclerose. Os receptores da vitamina D têm uma ampla distribuição nos tecidos, células de músculo liso vascular, macrófagos e linfócitos. O músculo liso vascular e células endoteliais possuem a enzima 25(OH)D-1 α -hidroxilase, que é responsável para a conversão de 25(OH)D para 1,25(OH)₂D₃. A vitamina D induz a síntese de prostaciclina, um vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária nas células do músculo liso vascular, o que impede a formação de trombos, adesão celular e da proliferação de células do músculo liso. Além disso, a vitamina D regula a expressão de uma série de outras proteínas importantes na parede arterial, incluindo o fator de crescimento do endotélio vascular, a metaloproteinase de matriz tipo 9, a miosina, a elastina, o tipo colágeno e γ -carboxiglutâmico, uma proteína que protege contra a calcificação arterial. A vitamina D suprime citocinas pró-inflamatórias, incluindo a interleucina-6 e TNF- α in vitro e in vivo (35).

Existem vários mecanismos que promovem um efeito da Vitamina D sobre a função endotelial. A vitamina D pode melhorar indiretamente a função endotelial, promovendo uma redução na pressão arterial através da supressão do sistema renina-angiotensina (RAS) e/ou por diminuir a resistência vascular. O músculo liso vascular e as células endoteliais expressam VDR e a enzima 25(OH)D-1 α -hidroxilase permitindo assim a produção autócrina de 1,25(OH)₂D₃. Esta age a nível local, modulando os efeitos das citocinas inflamatórias na vasculatura, bem como a redução de moléculas de adesão endoteliais. Outros importantes fatores da Vitamina D para proteção da saúde vascular incluem a diminuição do stress oxidativo, a atenuação da NF- κ B e a redução do PTH. Em contrapartida, a deficiência da Vitamina D está relacionada com níveis séricos mais elevados da metaloproteinase de matriz tipo 9, que controla o remodelamento da parede vascular ⁽¹⁸⁾.

A estimulação dos VDRs com a vitamina D tem demonstrado ter impacto direto no sistema cardiovascular. Vários mecanismos têm sido propostos para explicar o efeito protetor da vitamina D no sistema cardiovascular. Estes incluem a sua influência sobre a inflamação, na disfunção endotelial, na conformidade vascular, na proliferação e diferenciação de células vasculares bem como os seus efeitos relativos ao PTH e o RAS. Os dois últimos processos estão envolvidos na iniciação e desenvolvimento de danos endoteliais e aterosclerose ⁽³⁶⁾.

O efeito da vitamina D sobre a pressão sanguínea pode ser um dos mecanismos possíveis subjacentes à ligação entre a vitamina D e doenças cardiovasculares. A enzima 1 α -hidroxilase que converte 25(OH)D para 1,25 (OH)₂D₃ é expresso nas células humanas musculares lisas endoteliais vasculares e que têm uma especial importância na gênese da hipertensão. Estudos *in vitro* e experimentais mostraram que a vitamina D parece ter efeitos anti-hipertensivos e vasculoprotetores através de múltiplos caminhos. As propriedades anti-hipertensivas da vitamina D incluem o efeito renoprotetor, a supressão do RAS, os efeitos diretos sobre as células vasculares e os efeitos no metabolismo do cálcio, incluindo a prevenção do hiperparatireoidismo secundário e da hipocalcemia. A vitamina D pode também atuar também como um regulador negativo da expressão do gene da renina, e baixos níveis de vitamina D podem aumentar a expressão do RAS ⁽¹⁸⁾.

O sistema renina-angiotensina (RAS) é considerado um sistema endócrino cujos metabolitos ativos têm uma ampla variedade de funções em diferentes órgãos e tecidos. Na circulação, uma protease altamente específica chamada renina, é

capaz de converter o angiotensinogênio de fonte hepática em um decapeptídeo, a angiotensina I (Ang I), que por sua vez é convertida em angiotensina II (Ang II), pela ação da enzima conversora da angiotensina (ACE). Esta enzima tem uma expressão acentuada nas membranas das células endoteliais da circulação pulmonar, e é capaz de inativar o sistema das bradicininas. A angiotensina II é um potente vasoconstritor, capaz de aumentar a resistência vascular e conseqüentemente a pressão arterial ⁽³⁷⁾.

A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) pode contribuir para a aterogênese de maneiras diferentes. A maioria das pesquisas tem se concentrado nas ações pró-oxidantes e pró-inflamatórias de Ang II, que promove ativação dos monócitos e células endoteliais e finalmente também, da placa de acumulação. O aumento dos níveis de aldosterona associado com a ativação do sistema renina-angiotensina podem também ter efeitos aterogênicos diretos em ratos Apolipoproteína E “*knockout*” (apoE KO) ⁽³³⁾.

Vários mecanismos têm sido estudados sobre como a vitamina D pode estar envolvida na regulação da pressão arterial e na fisiopatologia da hipertensão arterial. Os efeitos da vitamina D sobre o RAAS têm sido investigados extensivamente em pesquisas experimentais. Os camundongos “knock-out” VDR (modelo animal que simula a deficiência de vitamina D) exibiu um aumento da expressão da renina, hipertensão arterial e hipertrofia do miocárdio. Estudos subseqüentes confirmaram os mecanismos moleculares pelos quais a ativação do VDR diminuiu a expressão de renina, mas não esclareceu se estes efeitos significativos observados *in vitro*, são também de relevância *in vivo*, ou seja, em um ambiente clínico ⁽³⁴⁾.

O PTH é um hormônio peptídico secretado pela glândula paratireóide em resposta ao baixo nível de cálcio circulante e concentrações de fósforo. O PTH estimula a reabsorção do cálcio no rim, a reabsorção de cálcio do esqueleto, e aumenta a produção renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ⁽¹⁰⁾. Os níveis elevados de PTH representam uma característica da deficiência de vitamina D e são conhecidas por serem associadas com a hipertrofia do miocárdio e níveis mais elevados de pressão sanguínea. Por outro lado, aumentam as evidências que sugerem que as interações mútuas entre a vitamina D, PTH e aldosterona mediam os danos cardiovasculares independentes do RAAS ⁽³⁸⁾.

6 DISCUSSÃO

Ainda não foi estabelecido um consenso universal relacionado ao nível sérico de 25(OH)D que refletiria a situação ideal de vitamina D, uma vez que, existem grandes diferenças interlaboratoriais e diferentes recomendações para a manutenção da saúde geral. As diretrizes atuais da Fundação de Osteoporose recomendam que valores ≤ 30 ng/mL (75nmol/L) estariam associados à supressão máxima do PTH, definindo assim, que a insuficiência de vitamina D estaria relacionada com níveis de 20ng/mL (50nmol/L) e que para deficiência os níveis seriam inferiores a 10ng/mL (25nmol/L). Entretanto, o relatório do Instituto de Medicina dos Estados Unidos da América (EUA) recomenda que níveis séricos de 25 (OH) D, de 20ng/mL (50nmol/L), são suficientes para assegurar a saúde óssea. O relatório deste instituto não suporta a recomendação de que todos os adultos devem ter níveis de 25 (OH) D acima de 30ng/mL (75nmol/L). Este documento também relata que maiores níveis de vitamina D podem levar a efeitos adversos à saúde, incluindo cálculos renais e insuficiência renal. Embora ainda não esteja claro como se deve classificar o status da vitamina D, está sendo aceito que os níveis de vitamina D de 10 e 30ng/mL de soro são os pontos de corte para a deficiência e insuficiência, respectivamente. Vários métodos comerciais estão disponíveis para medição dos níveis séricos da 25(OH)D, e segundo o órgão Internacional Scheme de avaliação de qualidade da vitamina D, as medições comerciais seriam capazes de produzir resultados confiáveis mas as variações entre os laboratórios poderia atingir níveis elevados de 30%. Alguns métodos como a cromatografia líquida - espectroscopia de massa (LC-MS) seria considerada padrão ouro, já em contrapartida outros métodos, como por exemplo, radioimunoensaio (RIA) e imunoensaio ligado à enzima (ELISA) e ensaio de quimioiluminiscência podem não conseguir medir todas as formas de vitamina D em circulação. O Instituto de Medicina dos EUA concluiu que níveis séricos de 25(OH)D de 20ng/mL ou mais são mantidos pela Recommended Dietary Allowance (RDA) a 600 UI por dia para pessoas com idades entre 1-70 anos e 800 UI por dia para adultos mais velhos, cobrindo assim as necessidades de 97,5% da população. Já a The US Endocrine Society's Clinical Practice Guideline, sugere que 600-1000 UI por dia para crianças de um ano ou mais, e 1500-2000 UI por dia para adultos com 19 anos ou mais para manter a 25(OH)D acima do nível ideal de 30ng/mL. A orientação também

recomenda a triagem para a deficiência de vitamina D em indivíduos em situação de risco para a deficiência e concluiu que não há provas suficientes para recomendar triagem de indivíduos que não estão em risco de deficiência ou prescrever vitamina D para alcançar o benefício não calcêmico para a proteção cardiovascular. Sendo assim as diferenças nas recomendações refletem diferentes objetivos e pontos de vista sobre as evidências atuais ⁽¹⁸⁾.

A deficiência de vitamina D é frequentemente encontrada na população em geral e é considerada como sendo um contribuinte potencial para o desenvolvimento de muitas doenças crônicas ⁽³⁹⁾. Entre estas doenças, está a síndrome metabólica, um conhecido precursor de eventos cardiovasculares, que tem sido inversamente associada aos níveis séricos de 25(OH)D. Alguns componentes da síndrome metabólica como a obesidade abdominal e a hipertensão também estão inversamente relacionados á deficiência de vitamina D ⁽⁴⁰⁾.

A ligação entre a hipovitaminose D e a obesidade tem sido amplamente demonstrada, em particular em pacientes extremamente obesos. Várias hipóteses têm sido propostas para explicar essa associação, entre elas, tem sido sugerido que na obesidade os indivíduos têm menor exposição à luz solar, uma ingestão inadequada de vitamina D e uma diminuição da biodisponibilidade da vitamina D devido à maior absorção e liberação pelo tecido adiposo. Minambres, et al. (2012) em um estudo transversal realizado em 343 pacientes caucasianos com sobrepeso ou obesidade do ambulatório de obesidade, em um hospital em Barcelona na Espanha, durante os meses de redução da exposição ao sol (de outubro a abril). Os autores encontraram pacientes com deficiência de vitamina D que apresentaram IMC mais elevados, bem como maior a prevalência de hipovitaminose D em pacientes com IMC >40kg/m². Estes achados são semelhantes a estudos anteriores, citados em seu estudo, como o de Botella - Carretero et al. (2007), que descobriu que obesos extremos com SM apresentaram maior prevalência de hipovitaminose D do que os pacientes sem SM (60,9 e 33,3% respectivamente). O estudo de Minambres, et al., referiu ainda que existem dados convincentes que relacionam a deficiência de vitamina D com a prevalência de SM em diferentes populações, por exemplo no NHANES III onde as médias das concentrações de 25(OH)D foram menores em indivíduos com SM do que em indivíduos sem SM (67,1 e 75,9 nmol/L respectivamente). Em resumo, foi confirmada a relação da vitamina D com

obesidade e SM, sugerindo ainda, que a associação da 25(OH)D e a SM é independente do grau de obesidade ⁽⁴¹⁾.

Estudos experimentais sugerem que a vitamina D modula a atividade dos adipócitos. Os autores examinaram os níveis séricos de 25(OH)D em relação ao nível incidente de obesidade, prevalente e cumulativa na Noruega. Uma coorte com 25.616 adultos, com idades entre 19-55 anos, onde os participantes estiveram na segunda e terceira pesquisas de base e acompanhamento do Nord-Trøndelag Health Study (HUNT 2 -1995-1997 e HUNT 3 - 2006-2008). Uma associação transversal entre níveis séricos de 25(OH)D e a prevalência de obesidade foi avaliada em uma amostra aleatória de 2.460 indivíduos. A prevalência de obesidade, definida pelo IMC, foi de 12% na amostra aleatória e a incidência cumulativa de obesidade durante o período de acompanhamento de 11 anos foi de 15% em 2.165 indivíduos sem obesidade. Confirmando assim uma associação inversa consistente entre 25(OH)D e obesidade incidente depois de 11 anos de acompanhamento ⁽⁴²⁾.

Em um estudo transversal foi realizado no leste da Finlândia onde participaram 850 homens e 906 mulheres com idades entre 53-73 anos. Os resultados demonstraram uma associação inversa entre 25(OH)D e níveis insulina em jejum, glicemia de jejum e teste de tolerância à glicose 2h após o ajuste para idade e sexo e exame anual. A análise multivariada demonstrou que a associação do teste de tolerância à glicose de 2h se manteve estatisticamente significativa após os ajustes acima citados ⁽⁵⁵⁾. Heaney et al. (2013) também encontraram uma relação inversa entre os níveis de 25(OH)D e resistência insulínica. Pittas et al. (2010), em um estudo caso-controle realizado entre 608 mulheres com diagnóstico recente de DM2, encontraram maiores concentrações plasmáticas de 25(OH)D que foram associadas com menor risco de desenvolvimento do diabetes tipo 2 em mulheres ⁽⁴³⁾.

Em um estudo retrospectivo entre 2009 e 2011, 316 pacientes de uma clínica de obesidade de um hospital espanhol (75,9% mulheres) participaram. As concentrações de PTH, 25(OH)D, cálcio e fosfatase alcalina foram determinadas. Os indivíduos foram classificados pelo grau de adiposidade, presença de SM e outras comorbidades. A prevalência de deficiência e insuficiência de 25(OH)D aumentou com a obesidade (<10% quando o IMC<45kg/m² e 26% quando > 50kg/m²). A prevalência de hiperparatireoidismo aumentou de 12% em não obesos para 47,5% em obesos mórbidos com IMC>50 kg/m². O achado mais importante deste estudo é

que ambos 25(OH)D e PTH foram fortemente associados à adiposidade, mas não com SM ou mais dos seus componentes. Vários outros estudos sugerem que baixos níveis de 25(OH)D estão associados com o desenvolvimento da SM e os seus componentes individuais. No entanto, neste estudo os dados não suportam a idéia que de uma contribuição independente de 25(OH)D e PTH para a patogênese da síndrome metabólica em uma população com uma ampla gama de adiposidade. Estes dados também são consistentes com os relatórios anteriores sobre a alta prevalência de alterações no metabolismo do cálcio em indivíduos obesos. A conclusão deste estudo foi que o IMC foi a variável que foi mais fortemente associada com a dosagem plasmática de 25(OH)D e as concentrações de PTH. Baixos níveis de Vitamina D e altas concentrações de PTH também foram associados com um aumento do risco de síndrome metabólica, mas estas associações não se mantiveram após o ajuste para o IMC. Entretanto, os dados também confirmaram uma possível contribuição de 25(OH)D plasmática para a patogênese da hipertrigliceridemia e dislipidemia aterogênica por inflamação, embora novos estudos sejam necessários para confirmar estes resultados ⁽⁴⁴⁾.

O estudo Coronary Artery Risk Development in Young Adults study (CARDIA), longitudinal de base populacional que examinou os fatores de risco na evolução para doença coronária arterial em jovens adultos negros e brancos. No início do estudo nos anos de 1985-1986, foram incluídos 5.115 participantes (54% mulheres, 52% negros, entre 18 e 30 anos. O recrutamento dos participantes ocorreu em quatro diferentes centros clínicos nos EUA. Com os dados de 4.727 destes participantes, foram feitas as relações da dieta, além da ingestão suplementar de vitamina D com a incidência de SM (definida pelas diretrizes do *Adult Treatment Panel III*) e a prevalência de seus componentes, incluindo a obesidade abdominal, pressão arterial elevada e glicemia elevada, HDL baixo e altas concentrações de triglicerídeos. A ingestão de vitamina D (fontes dietéticas e suplementar) foi inversamente relacionada com a prevalência de 20 anos de acompanhamento de obesidade cumulativa abdominal ($p = 0,05$) e alto teor de glicose ($p = 0,02$) e baixa HDL ($p = 0,004$) após ajuste para idade, sexo, raça, educação, centro, e consumo de energia. Fung, G. J., et al. (2012) também comparou seu estudo e seus resultados com o *Framingham Offspring Study*, onde níveis séricos aumentados de Vitamina D foram associados à diminuição do risco de morte por DCV em idosos brancos de ambos os sexos. Este estudo concluiu que o consumo total de vitamina D em adultos jovens

incluindo a ingestão de suplementos, pode reduzir o risco de desenvolver a síndrome metabólica na transição para a meia-idade. Esta pesquisa apoia as recomendações da Ingestão Dietética de Referência e 2010 Dietary Guidelines for Americans que consumir vitamina D de produtos ricos em vitamina D como o leite, alguns tipos de peixe, gema de ovo e outros alimentos que são enriquecidos, incluindo cereais matinais, bebidas, suco de laranja e margarina. Os resultados do estudo contribuem para demonstrar uma relação benéfica da vitamina D com as doenças crônicas e sugerem que o consumo de vitamina D pode ser uma estratégia potencial para prevenir o desenvolvimento de fatores de risco para as DCV ⁽⁴⁰⁾.

7 CONCLUSÃO

Clinicamente, já está bem estabelecido que a vitamina D desempenha um papel importante no metabolismo ósseo. Recentemente, a insuficiência / deficiência de vitamina D tem sido associada ao risco aumentado de desenvolvimento de DCNT e subsequente desenvolvimento de síndrome metabólica.

Estudos genéticos forneceram ferramentas para determinar quais as proteínas que fazem a associação da vitamina D à obesidade. De outra forma, os estudos contribuem ao elucidar os mecanismos de ação da vitamina D e de como ela é capaz de agir através de inúmeros mecanismos não genômicos, incluindo a expressão de proteínas, estresse oxidativo, inflamação e metabolismo celular, entre outros. Estes achados sugerem que a vitamina D desempenha um papel na obesidade, no entanto, outros estudos demonstraram resultados contrários e demonstram não haver nenhum efeito da vitamina D sobre a mudança de peso e o consumo de energia e pouca melhora no risco cardiovascular. Além disto, há demonstração de que há associação da deficiência de Vitamina D a ativação do RAA e como consequência o desenvolvimento de hipertensão e aterosclerose. Sobre o DM2, já foi demonstrado que a vitamina D reduz o risco para esta patologia, preservando a secreção de insulina e reduzindo a resistência insulínica. Desde modo a deficiência de vitamina D tem sido vinculada a um nível elevado de inflamação que tem sido relacionada a um risco aumentado de desenvolvimento de DCV, obesidade e SM.

Concluindo então, diversos estudos encontraram uma significativa associação inversa entre 25(OH)D e a síndrome metabólica. Os níveis séricos de vitamina D também foram independentemente associados a vários componentes tradicionais e não tradicionais de SM. Entretanto mais estudos são necessários a fim de associar, comprovar e estabelecer uma correta relação de causalidade, onde seja possível definir o uso terapêutico vitamina D e quais seriam as populações que teriam efeitos benéficos e menores efeitos adversos. Mais estudos com representatividade e confiabilidade, são necessários para que possam definir novas diretrizes que contemplem além dos efeitos esqueléticos da Vitamina D.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Global infobase. Geneva; 2011. Disponível em: <https://apps.who.int/infobase/> acesso jun.2013
2. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. March 2013. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> - acesso jun. 2013
3. Yu JH, Kim MS. "Molecular mechanisms of appetite regulation." *Diabetes Metab J.* 2012 December; 36(6):391–398.
4. Mehta R et al. "Expression of Inflammation-Related Genes Is Altered in Gastric Tissue of Patients with Advanced Stages of NAFLD." *Mediators Inflamm.* 2013:684237.
5. Oliveira CL de, Fisberg M. "Obesidade na infância e adolescência: uma verdadeira epidemia". *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003 Apr; 47(2):107-108.
6. Van Greevenbroek MMJ et al. "Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences." *Neth J Med.* 2013 May; 71(4):174-87.
7. Chang Y et al. "Weight change as a predictor of incidence and remission of insulin resistance." *PLoS One.* 2013 May 22;8(5):e63690.
8. Sung CC et al. "Role of vitamin D in insulin resistance." *J Biomed Biotechnol.* 2012:634195.
9. Oliveira RM et al. "Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents." *Public Health Nutr.* 2013 May 9:1-8.
10. Schuch NJ et al. "Vitamina D e doenças endocrinometabólicas." *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009 July; 53(5):625-633.
11. Yin X et al. "Serum 25(OH)D is inversely associated with metabolic syndrome risk profile among urban middle-aged Chinese population." *Nutr J.* 2012 Sep 9;11:68.
12. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. "Vitamin D and the cardiovascular system." *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Sep;4(9):1515-22.
13. Guasch A et al. "Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study." *Cardiovasc Diabetol.* 2012 Dec 11;11:149.
14. Ogan D, Pritchett K. "Vitamin d and the athlete: risks, recommendations, and benefits." *Nutrients.* 2013 June; 5(6): 1856–1868.
15. Querales MI et al. "Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de riesgo de síndrome metabólico?" *Rev. méd. Chile [revista en la Internet].* 2010 Oct; 138(10):1312-1318.

16. Liu E et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jun;91(6):1627-33.
17. Chagas CE et al. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients.* 2012 January; 4(1):52–67.
18. Liu ZM et al. The role of vitamin D in blood pressure, endothelial and renal function in postmenopausal women. *Nutrients.* 2013 July; 5(7): 2590–2610.
19. Wang TJ et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):503-11
20. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. *Vigitel Brasil 2009: Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa.* – Brasília: Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vigitel_2009_preliminar_web_20_8_10.pdf acesso jun. 2013
21. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE Diretoria de Pesquisas Coordenação de Trabalho e Rendimento Rio de Janeiro 2010 Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_e_ncaa/pof_20082009_encaa.pdf acesso jun. 2013
22. *Obesidade e Doenças associadas maio 2011.* Disponível em: <http://ebookbrowse.com/artigo-obesidade-e-doencas-associadas-maio-2011-pdf-d125657664>. Acesso em Jun.2013
23. Sears B, Ricordi C. Anti-inflammatory nutrition as a pharmacological approach to treat obesity. *J Obes* 2011.
24. De Pergola G et al. Possible role of hyperinsulinemia and insulin resistance in lower vitamin D levels in overweight and obese patients. *Biomed Res Int.* 2013:921348.
25. Bastard JP et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006 Mar;17(1):4-12.
26. Ferreira MG et al. Acurácia da circunferência da cintura e da relação cintura/quadril como preditores de dislipidemias em estudo transversal de doadores de sangue de Cuiabá, Mato Grosso, Brasil. *Cad. Saúde Pública* [serial on the Internet]. 2006; 22(2): 307-314.

27. World Health Organization (WHO). Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva; 2011.
28. Barros MB, Francisco PM, Zanchetta LM, César CL. Tendências e desigualdades sociais e demográficas na prevalência de doenças crônicas no Brasil, PNAD: 2003-2008. *Ciênc. saúde coletiva* 2011 Sep; 16(9):3755-3768.
29. Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo. Coordenação de Epidemiologia e Informação; CEInfo/SMS/PMSP. Boletim nº 1, set. 2010. (Boletins ISA - Capital 2008)
30. Ministério da Saúde. DATASUS. Indicadores e dados básicos - Brasil - 2010. Acesso em 2013 out 07. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2011/matriz.htm>
31. Ponda MP et al. The Short-Term Effects of Vitamin D Repletion on Cholesterol A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Oct;32(10):2510-5.
32. Carvalho MHC et al. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. *Rev. bras. Hipertens* 2001 jan-mar;8(1):76-88.
33. Tikellis C et al. Activation of the Renin-Angiotensin system mediates the effects of dietary salt intake on atherogenesis in the apolipoprotein E knockout mouse. *Hypertension.* 2012 Jul;60(1):98-105.
34. Kienreich K et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res.* 2013 Apr;137(4):669-79.
35. Reis JP et al. Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009 Dec;207(2):585-90.
36. Duplancic D et al. The influence of selective vitamin D receptor activator paricalcitol on cardiovascular system and cardiorenal protection. *Clin Interv Aging.* 2013; 8:149–156.
37. Lima MM et al. Sistema renina angiotensina y riesgo cardiometabólico. *Rev. venez. endocrinol. Metab* 2010 feb;8(1):3-10.
38. Kienreich K et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients,* 2013; 5(8): 3005-3021.
39. Lamendola CA et al. Relations between obesity, insulin resistance, and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2012 May;95(5):1055-9.
40. Fung GJ et al. Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 y: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Clin Nutr.* 2012 Jul;96(1):24-9.

41. Minambres I et al. The association of hypovitaminosis d with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. *ISRN Endocrinol* 2012: 691803.
42. Mai X M et al. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. *Am J Epidemiol*. 2012 May 15;175(10):1029-36.
43. Kostoglou-Athanassiou I et al. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013 Aug;4(4):122-8.
44. Guasch A et al. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Dec 11;11:149.