

# Vitamina D e doenças endocrinometabólicas

## Vitamin D and endocrine diseases

Natielen Jacques Schuch<sup>1</sup>, Vivian Cristina Garcia<sup>1</sup>, Ligia Araújo Martini<sup>1</sup>

### RESUMO

Atualmente, a insuficiência/deficiência de vitamina D tem sido considerada um problema de saúde pública no mundo todo, em razão de suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças, entre elas, o diabetes melito tipo 2 (DMT2), a obesidade e a hipertensão arterial. A deficiência de vitamina D pode predispor à intolerância à glicose, a alterações na secreção de insulina e, assim, ao desenvolvimento do DMT2. Esse possível mecanismo ocorre em razão da presença do receptor de vitamina D em diversas células e tecidos, incluindo células-β do pâncreas, no adipócito e no tecido muscular. Em indivíduos obesos, as alterações do sistema endócrino da vitamina D, caracterizada por elevados níveis de PTH e da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> são responsáveis pelo *feedback* negativo da síntese hepática de 25-OHD<sub>3</sub> e também pelo maior influxo de cálcio para o meio intracelular, que pode prejudicar a secreção e a sensibilidade à insulina. Na hipertensão, a vitamina D pode atuar via sistema renina-angiotensina e também na função vascular. Há evidências de que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inibe a expressão da renina e bloqueia a proliferação da célula vascular muscular lisa. Entretanto, estudos prospectivos e de intervenção em humanos que comprovem a efetividade da adequação do *status* da vitamina D sob o aspecto “prevenção e tratamento de doenças endocrinometabólicas” são ainda escassos. Mais pesquisas são necessárias para se garantir o benefício máximo da vitamina D nessas situações. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(5):625-33.

### Descritores

Vitamina D; diabetes melito; obesidade; hipertensão

### ABSTRACT

Vitamin D insufficiency/deficiency has been worldwide reported in all age groups in recent years. It has been considered a Public Health matter since decreased levels of vitamin D has been related to several chronic diseases, as type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity and hypertension. Glucose intolerance and insulin secretion has been observed during vitamin D deficiency, both in animals and humans resulting in T2DM. The supposed mechanism underlying these findings is presence of vitamin D receptor in several tissues and cells, including pancreatic β-cells, adipocyte and muscle cells. In obese individuals, the impaired vitamin D endocrine system, characterized by high levels of PTH and 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> could induce a negative feedback for the hepatic synthesis of 25(OH)D and also contribute to a higher intracellular calcium, which in turn secrete less insulin and deteriorate insulin sensitivity. In hypertension, vitamin D could act on renin-angiotensin system and also in vascular function. Administration of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> could decrease renin gene expression and inhibit vascular smooth muscle cell proliferation. However, prospective and intervention human studies that clearly demonstrates the benefits of vitamin D status adequacy in the prevention and treatment of endocrine metabolic diseases are lacking. Further research still necessary to assure the maximum benefit of vitamin D in such situations. Arq Bras Endocrinol Metab. 2009;53(5):625-33.

### Keywords

Vitamin D; diabetes mellitus; obesity; hypertension

<sup>1</sup> Departamento de Nutrição, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo (FSP/USP), São Paulo, SP, Brasil

### Correspondência para:

Ligia Araújo Martini  
Departamento de Nutrição,  
Faculdade de saúde pública da  
Universidade de São Paulo  
Av. Doutor Arnaldo, 715, 2º andar  
01246-904 – São Paulo, SP, Brasil  
lmartini@usp.br

Recebido em 14/Abr/2009

Aceito em 26/Abr/2009

## VITAMINA D, NOVOS HORIZONTES

A atuação da vitamina D em processos metabólicos é pesquisada desde o século 17 e foi objeto de prêmio Nobel em 1938 (1). Atualmente, são conhecidos aproximadamente 41 metabólitos da vitamina D e um hormônio principal, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , que atua como ligante para o fator de transcrição nuclear VDR (do inglês vitamin D receptor, receptor da vitamina D), regulando a transcrição gênica e a função celular em diversos tecidos. Há evidências de que 3% do genoma humano seja regulado pela  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (1).

A vitamina D é bastante conhecida pela sua função no desenvolvimento e na manutenção do tecido ósseo, bem como pela manutenção da homeostase normal do cálcio e do fósforo. Porém, evidências recentes sugerem o envolvimento dessa vitamina em diversos processos celulares vitais, como: diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (por exemplo: insulina), assim como no sistema imune e em diversas doenças crônicas não transmissíveis (1-5).

Na maioria dos indivíduos, a síntese cutânea é a principal fonte de vitamina D, sendo o restante obtido pela alimentação e pelo uso de suplementos (2). Após a síntese cutânea, a vitamina D entra na circulação e é transportada para o fígado, unida à proteína ligante da vitamina D (DBP). No fígado, ocorre a primeira hidroxilação para a  $25(\text{OH})\text{D}$ , que será secretada no plasma. Para se tornar ativa, a  $25(\text{OH})\text{D}$  é metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D  $1\alpha$ -hidroxilase (CYP27B1) nos rins, formando  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . A produção desse metabólito é controlada principalmente pela concentração de paratormônio (PTH), cálcio e fósforo séricos.

Os efeitos biológicos da forma ativa da vitamina D são mediados pelo VDR, presente nos principais sítios de ação da vitamina D, como rim, glândulas paratireoides, intestino e osso. No núcleo das células-alvo, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  se associa ao VDR. Esse complexo se liga ao receptor de ácido retinoico (RXR), formando heterodímeros que atuam nos elementos-resposta da vitamina D (VDRE), iniciando, assim, a cascata de interações moleculares que modulam a transcrição de genes específicos (3).

Apesar de o rim ser o principal sítio de hidroxilação para a forma ativa da vitamina D, a presença de CYP27B1 e do VDR foi identificada em outros tecidos, como próstata, mama, cólon, pâncreas e células do sistema imune. Acredita-se, porém, que a hidroxilação extrarrenal tenha efeito autócrino e parácrino local e não faça parte da circulação (6).

O nível individual do *status* da vitamina D é mensurado por meio dos níveis plasmáticos da  $25(\text{OH})\text{D}$ . A forma biologicamente ativa da vitamina D,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , não é indicada para esse propósito devido a razões como: a) os níveis plasmáticos da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  são rigidamente mantidos em concentração normais; b) os níveis plasmáticos de  $25(\text{OH})\text{D}$  são aproximadamente cem vezes maiores do que os de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ; c) a hidroxilação da  $25(\text{OH})\text{D}$  a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ocorre em diversos tecidos, cobrindo as necessidades locais; e d) a meia-vida da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  é de aproximadamente seis horas, enquanto a da  $25(\text{OH})\text{D}$ , de duas a três semanas (7).

Os níveis séricos tidos como adequados ou não ainda são muito discutidos na literatura. Hollis (8) considera que o nível ótimo de vitamina D seria aquele necessário para manter o PTH em níveis adequados, visto que a deficiência de vitamina D leva à diminuição do cálcio sérico, o qual, em consequência, estimula as glândulas paratireoides a liberar o PTH, a fim de elevar a reabsorção renal e óssea do cálcio (8). Neste sentido, vários estudos têm encontrado um platô de absorção de cálcio e níveis adequados de PTH, com níveis de  $25(\text{OH})\text{D}$  próximos a 50 nmol/L (9-11).

Revisando estudos sobre os pontos de corte da vitamina D, Grant e Holick, em 2005 (12), propuseram que a concentração abaixo de 50 nmol/L seja considerada como deficiência de vitamina D; as concentrações entre 50 e 80 nmol/L seriam indicadoras de insuficiência. Os valores de  $25(\text{OH})\text{D}$  normalmente são expressos em nmol/L ou ng/mL (1 ng/mL corresponde a 2,496 nmol/L). Os pontos de corte estão ilustrados na tabela 1.

**Tabela 1.** Indicadores de saúde para vários níveis séricos da  $25\text{-OHD}_3$

$25\text{-OHD}_3$ (ng/mL)	$25\text{-OHD}_3$ (nmol/L)	Indicador de saúde
< 20	> 50	Deficiência
20-32	50-80	Insuficiência
32-100	80-250	Suficiência
54-90	135-225	Normal em países ensolarados
> 100	> 250	Excesso
> 150	> 325	Intoxicação

Adaptado de Grant e Holick (12).

Atualmente, a insuficiência/deficiência de vitamina D tem sido considerada um problema de saúde pública no mundo todo, em razão de suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças (3). Em 2008, a publicação referente ao 22<sup>nd</sup> *Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D* relatou insuficiência de vitamina D em 1 bilhão de indivíduos ao redor do mundo (4).

Apesar da suposta maior exposição solar em nosso meio, concentrações insuficientes de 25(OH)D sérica são também reportadas. Saraiva e cols. (13) e de Souza Genaro e cols. (14) encontraram concentrações inadequadas em 42% de idosos na cidade de São Paulo e em 24% de mulheres com osteoporose. Em adolescentes saudáveis e adultos jovens, a prevalência foi de 60% e 50%, respectivamente (15,16).

O marcante número de publicações que identificam uma inadequação na concentração sérica de vitamina D em todo o mundo tem despertado o interesse de pesquisadores, que frequentemente identificam a relação dessa vitamina não somente com a osteoporose, mas também com o desenvolvimento de doenças endocrinometabólicas (5,6,17). Este artigo revisou as evidências sobre a participação da vitamina D nessas doenças, assim como elucidou os prováveis mecanismos de ação.

## DIABETES MELITO

É bem conhecida a relação do cálcio sérico e do PTH com o desenvolvimento do diabetes melito tipo 2 (DMT2) (18); entretanto, atualmente, estudos em humanos sugerem que a 25(OH)D pode atuar como potente agente modificador do risco para o aparecimento dessa doença (19,20). Estudos clínicos e epidemiológicos confirmam essa hipótese, pois demonstram que indivíduos com redução na concentração de 25(OH)D sérica apresentam maior risco para desenvolver DMT2 (21,23).

O desenvolvimento de DMT2 envolve alterações na função das células- $\beta$  do pâncreas e resistência periférica à ação da insulina. A 25(OH)D pode atuar nesses mecanismos em virtude da presença (VDR) nas células- $\beta$  e de proteínas ligadoras de cálcio dependente de vitamina D (DBP) no tecido pancreático (24).

A vitamina D pode afetar a resposta insulínica ao estímulo da glicose direta ou indiretamente (25). O efeito direto parece ser mediado pela ligação da  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ao VDR da célula- $\beta$ . Alternativamente, a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro das células- $\beta$  pela enzima  $1\alpha$ -hidroxilase, expressa nessas células (26).

O efeito indireto é mediado pelo fluxo de cálcio intra e extracelular nas células- $\beta$ . Zemel (17) demonstrou que o aumento na  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e no PTH induz maior influxo de cálcio para o interior das células. Como a secreção de insulina é um processo cálcio-dependente mediado pela  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e pelo PTH, o aumento nas concentrações destes, devido à insuficiência de 25(OH)D, pode reduzir a capacidade secretora

dessas células (25,27). Adicionalmente, a deficiência de 25(OH)D parece dificultar a capacidade das células- $\beta$  na conversão da pró-insulina à insulina (28,29).

Com relação à ação da 25(OH)D na resistência à insulina, os efeitos podem também ser diretos (via estímulo da vitamina D para expressão do receptor da insulina, aumentando, assim, a resposta insulínica ao estímulo da glicose) ou indiretos (via concentração de cálcio intracelular) (30). O cálcio intracelular é essencial para mediar a resposta insulínica nos tecidos muscular e adiposo; desse modo, alterações na concentração de cálcio nesses tecidos podem contribuir para elevar a resistência periférica à ação da insulina, via redução da transdução de sinal e redução na atividade do transportador de glicose 4 (GLUT-4) (23). De fato, alguns autores (22,31), mas não todos (32), encontraram associação inversa entre o *status* da vitamina D e/ou do cálcio à resistência à insulina.

## Evidências em estudos *in vivo* e em humanos

Ismail e Namala (27) demonstraram em ratos Wistar que uma dieta deficiente em vitamina D prejudica a tolerância à glicose, causando a alteração da sensibilidade à insulina. Em camundongos com VDR inativo nas ilhotas pancreáticas, observou-se diminuição na tolerância à glicose, quando eles eram submetidos à sobrecarga oral ou subcutânea de glicose. Adicionalmente, os autores observaram diminuição no mRNA da insulina (25). Por outro lado, Mathieu e cols. (33) não encontraram o mesmo efeito. Esses resultados controversos podem ser atribuídos às diferentes linhagens genéticas usadas para gerar esses animais sem VDR.

Em humanos, há também evidências da associação inversa entre resistência à insulina e 25(OH)D. Alguns autores (34,35) observaram reduzidas concentrações séricas de 25(OH)D em indivíduos com intolerância à glicose e/ou com diabetes. Chiu e cols. (22) avaliaram a associação entre 25(OH)D sérica e sensibilidade à insulina e função das células- $\beta$ , por meio da técnica do *clamp* de insulina em indivíduos saudáveis, além de demonstrar correlação positiva entre 25(OH)D e o índice de sensibilidade à insulina. Liu e cols. (36), analisando a existência de relação entre 25(OH)D e resistência à insulina representada pelo modelo de avaliação da homeostase da sensibilidade à insulina (HOMA-IR) e o índice de sensibilidade à insulina ( $\text{ISI}_{0-120}$ ) em 808 participantes não diabéticos do Framingham Offspring Study, encontraram que as concentrações séricas de 25(OH)D foram inversamente associadas às concentrações de

glicemia de jejum, insulina de jejum e HOMA-IR. A concentração de 25(OH)D foi positivamente associada com  $ISI_{0-120}$ , adiponectina e colesterol de alta densidade (HDL) e inversamente associada a triacilgliceróis.

Corroborando esses dados, estudo de coorte realizado na Finlândia comprovou associação inversa entre 25(OH)D e o risco de desenvolvimento de DMT2. Matilla e cols. (37), avaliando 4.423 indivíduos de ambos os sexos e idade média entre 40 e 69 anos, com o objetivo de determinar a incidência de DMT2, encontraram risco relativo para desenvolver diabetes melito de 0,7 (IC 95% 0,42-1,16;  $P_{trend} = 0,07$ ), ajustado para índice de massa corpórea (IMC), exercício nas horas de lazer, fumo e nível educacional, quando comparados o maior e o menor quintil de concentrações de 25(OH)D.

### Evidências de estudos de intervenção

Resultados de estudos referentes à suplementação com 25(OH)D sugerem melhora na secreção de insulina em indivíduos com DMT2. Borissova e cols. (38) observaram que o aumento na 25(OH)D sérica de 10 para 30 ng/mL pode melhorar a sensibilidade à insulina em 60%. Outros pesquisadores confirmam que a suplementação de 25(OH)D em humanos pode aumentar a secreção de insulina estimulada em resposta à carga de glicose oral em pacientes com DMT2 (sem glicemia de jejum alterada) em adultos saudáveis não diabéticos e em indivíduos com deficiência de vitamina D sem DMT2 estabelecida (22,32).

Pittas e cols. (39), analisando a população do *Nurses' Health Study*, com 84 mil mulheres sem história de DMT2 no início do estudo, encontraram incidência de 4.843 casos de diabetes decorridos 20 anos nessa população. O risco relativo para DMT2 foi de 0,87 (IC 95% 0,75-1,00;  $P_{trend} = 0,04$ ), quando comparada a maior (800UI) com a menor (400UI) concentração de suplementação de 25(OH)D.

De fato, a suplementação de vitamina D em concentração de 400UI também não mostrou efeito positivo na prevenção de DMT2 no Women's Health Initiative, estudo prospectivo placebo-controlado com 33.951 mulheres, durante sete anos (40).

Em 2007, uma metanálise de estudos clínicos e observacionais sobre o papel da 25(OH)D e do cálcio em relação ao DMT2 foi realizada. Os estudos observacionais demonstram que o baixo *status* de 25(OH)D, cálcio e derivados do leite está relacionado à maior prevalência de DMT2 e síndrome metabólica. Nos indivíduos com

maiores concentrações de 25(OH)D, a razão de chance para desenvolver DMT2 foi de 0,36 (IC95% = 0,16-0,80), quando estes foram comparados aos indivíduos com menores concentrações. O mesmo fator protetor esteve presente para a incidência de DMT2, em que a razão de chance foi 0,82 (IC95% = 0,72-0,93). Além disso, os estudos de intervenção sugerem que a suplementação de 25(OH)D e/ou cálcio parece ser importante para a prevenção de DMT2, particularmente em indivíduos com intolerância à glicose (23).

### Comparação dos efeitos da vitamina D com mudanças no estilo de vida e medicamentos no controle glicêmico

Utilizando dados de estudo de suplementação com 700UI de vitamina D<sub>3</sub> e 500 mg de cálcio, durante três anos, em mulheres com mais de 65 anos, Pittas e cols. (41) demonstraram redução na glicemia de jejum semelhante à observada no estudo de prevenção de diabetes do Diabetes Prevention Program (DPP) por meio de mudanças do estilo de vida e também pelo uso da metformina (42). Esses dados estão ilustrados na figura 1.

Apesar da semelhança na concentração da glicemia de jejum, ainda são necessários estudos futuros que comparem o efeito da adequação do *status* da vitamina D somado às mudanças no estilo de vida na prevenção do DMT2.

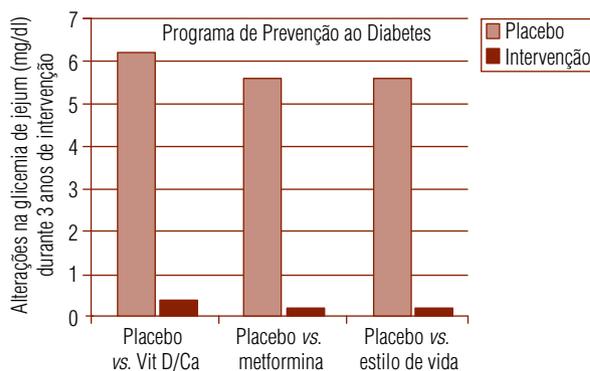


Figura 1. Vitamina D – Cálcio vs. intervenção para prevenção do diabetes tipo 2. (Adaptado de Pittas e cols. (23).

Em resumo, os resultados dos estudos sobre os efeitos da vitamina D no diabetes melito evidenciam que a deficiência de 25(OH)D altera a síntese e a secreção de insulina, tanto em modelos animais como em humanos. Além disso, a deficiência dessa vitamina parece acarretar a intolerância à glicose e a secreção de insulina prejudicada e contribuir para o maior risco de DMT2. Entretanto, o diabetes melito é uma doença multifatorial,

cuja prevenção envolve alterações significantes no estilo de vida, como adequação na alimentação e na prática de atividade física. As recentes evidências da participação da vitamina D nos processos de secreção e ação da insulina e no controle glicêmico sugerem que a vitamina D deve ser mais um fator considerado tanto na prevenção como no tratamento do diabetes melito.

## OBESIDADE

Reduzidas concentrações de 25(OH)D são frequentemente observadas em indivíduos obesos (43-47). Especula-se que a insuficiência de vitamina D não seja apenas consequência da menor exposição solar em obesos, mas também um dos fatores que desencadeia o acúmulo de gordura corporal.

Evidências sugerem que uma das causas da deficiência de 25(OH)D em indivíduos obesos e com DMT2 possa estar ligada ao depósito de vitamina D nos adipócitos, diminuindo a sua biodisponibilidade e acionando o hipotálamo para desenvolver uma cascata de reações que resulta no aumento da sensação de fome e na diminuição do gasto energético (48). Tal situação também gera aumento nos níveis de PTH, consequente diminuição da sensibilidade à insulina e aumento desproporcional na concentração de cálcio intracelular (44,49-52).

### Evidências em estudos epidemiológicos

Correlação negativa entre gordura corporal total com concentração sérica de 25(OH)D foi demonstrada em estudos de base populacional. Tal correlação permaneceu significativa, mesmo após o ajuste para idade, estação do ano, ingestão de vitamina D e raça (43,44).

Snidjer e cols. (44), no *Longitudinal Aging Study Amsterdam* (LASA), observaram que a soma das dobras cutâneas e o percentual de gordura corporal estiveram fortemente associados à baixa concentração de 25(OH)D e à maior concentração de PTH.

A hipótese de que indivíduos obesos apresentam maiores concentrações de PTH foi confirmada por Bell e cols. (45). Maior secreção de PTH é sinal para hidroxilação da forma ativa da vitamina D. Os autores sugerem que, devido à elevação na  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ocorra *feedback* negativo à síntese hepática de 25(OH)D.

Posteriormente, estudo avaliando as concentrações de micronutrientes em homens e mulheres que participaram do *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) demonstrou que somente nas mulheres pré e pós-menopausadas ( $n = 8.137$ )

houve associação negativa da vitamina D com o IMC (46). Entretanto, associação da relação entre obesidade e PTH não foi demonstrada.

### Evidências *in vivo* e *in vitro*

Foi demonstrado que, em culturas de adipócitos, o PTH (47) e a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  podem elevar a concentração de cálcio intracelular, fato que impede a lipólise induzida por catecolaminas e promove a expressão do ácido graxo sintase, contribuindo para o acúmulo de gordura (48).

Recentes estudos feitos com modelos de culturas de pré-adipócitos de camundongos levantaram a hipótese de que o papel da 25(OH)D na inibição da adipogênese é mediado em nível molecular por meio da inibição do VDR e da expressão do regulador-mestre da adipogênese (PPAR $\gamma$ ), reduzindo, conseqüentemente, sua atividade (49). No entanto, estudos realizados há mais de 20 anos indicaram que culturas de pré-adipócitos tratados com  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  tiveram sua diferenciação para adipócito afetada. Esse estudo mostrou 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%, em comparação com as células-controle diferenciadas (24). 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  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  na adipogênese parece ser a supressão de um evento molecular-chave primário ou anterior no processo de diferenciação do pré-adipócito (49).

De fato, Blumberg e cols. (50), utilizando uma linhagem de células de pré-adipócitos 3T3-L15B2, demonstraram que o tratamento com a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  inibiu parcialmente a formação endógena de ligantes de PPAR $\gamma$ . Assim, com a redução da expressão do PPAR $\gamma$  e consequente diminuição de sua atividade na presença de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , ocorre inibição da adipogênese. Contudo, pesquisas adicionais são necessárias para melhor esclarecer o decréscimo de PPAR $\gamma$  na presença de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  e investigar a extensão da interação entre VDR e PPAR $\gamma$  em pré-adipócitos *in vivo* (49).

### Evidências em estudo de suplementação

Caan e cols. (51), analisando dados de 36.282 mulheres na pós-menopausa com idade entre 50 e 79 anos

participantes do Women's Health Initiative (WHI), encontraram menor ganho de peso durante o uso de suplementação (1.000 mg de cálcio e 400UI de colecalciferol) quando comparadas ao grupo controle.

Estudo duplo-cego placebo-controlado, realizado com 445 indivíduos de 21 a 70 anos e IMC entre 28 e 47 kg/m<sup>2</sup>, utilizou suplementação de colecalciferol em três grupos:

- 1) 20.000UI duas vezes por semana;
- 2) 20.000UI uma vez por semana + placebo uma vez por semana;
- 3) placebo duas vezes por semana.

Todos os participantes receberam 500 mg de cálcio. Houve aumento significativo na concentração de 25(OH)D e redução no PTH, mas não houve mudanças significativas em peso, relação cintura-quadril e percentual de gordura corporal intragrupo e intergrupo, mesmo quando avaliados a partir das concentrações séricas basais de 25(OH)D (52). Entretanto, estudos que avaliem os efeitos da suplementação da vitamina D na prevenção da obesidade ainda são necessários.

## HIPERTENSÃO

Dados do *Intersalt Study*, importante trabalho sobre fatores de risco e controle de hipertensão com mais de 10.000 indivíduos de diversos países, mostram pressão arterial sistólica e diastólica positivamente associada à distância do equador, elucidando que a exposição solar e, supostamente, a menor concentração de 25(OH)D estariam relacionadas à pressão arterial (53).

Adicionalmente, em estudo realizado por Krause e cols. (54) com pacientes hipertensos submetidos à radiação ultravioleta três vezes por semana, durante três meses, foi demonstrado aumento de 180% nos níveis séricos de 25(OH)D e redução de 6 mmHg na pressão arterial sistólica e diastólica.

A hipertensão ocorre principalmente pela ativação inadequada do sistema renina-angiotensina. São vários os estudos que apontam níveis séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inversamente associados à pressão arterial ou à atividade da renina plasmática em normotensos e hipertensos (55-57). A ação da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> influenciando a expressão gênica ocorre por meio do receptor de vitamina D (VDR) presente em vários tecidos/células, como no aparelho justaglomerular (58). Em 2008, Kong e cols. (59) demonstraram que a supressão da expressão de renina pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> *in vivo* é independente do PTH e do cálcio.

Estudos experimentais demonstraram que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inibe a expressão da renina no aparelho justaglomerular (60) e bloqueia a proliferação de célula vascular muscular lisa (VSMC) (61). Assim, a relação vitamina D/hipertensão pode ocorrer via sistema renina-angiotensina e função vascular. Além disso, a 1- $\alpha$  hidroxilase, enzima de conversão da 25(OH)D em 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, tem expressão em diversos tecidos, como células endoteliais, VSMC, além das células renais (62,63), sugerindo um efeito parácrino da 25(OH)D independente dos níveis circulantes de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

## Evidências em estudos epidemiológicos

Analisando a população com mais de 20 anos que participou do NHANES III, Scragg e cols. (64) encontraram pressão arterial sistólica e diastólica (3,0 e 1,6 mmHg, respectivamente) menor no maior quintil (25(OH)D  $\geq$  85,7 nmol/L), em comparação ao menor quintil de vitamina D (25(OH)D  $\leq$  40 nmol/L). Adicionalmente, Martins e cols. (65) encontraram em adultos americanos prevalência de hipertensão 30% maior no menor quartil, quando comparada ao maior quartil de vitamina D.

Recentemente, a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D e o risco de doença coronariana nos indivíduos que participaram do Health Professionals Follow-up Study (HPFS) foi avaliada. Homens com deficiência de vitamina D ( $\leq$  15 ng/mL ou 37 nmol/L) apresentam risco significativamente maior de desenvolver infarto do miocárdio quando comparados àqueles com níveis suficientes de vitamina D ( $\geq$  30 ng/mL ou 75 nmol/L) (RR = 2,09; IC95% = 1,24-3,54) (66). Resultados semelhantes foram observados por Kendrick e cols. (67) ao avaliarem a população acima de 18 anos do NHANES III, na qual indivíduos com deficiência de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/mL) apresentaram maior risco de doença cardiovascular (OR = 1,2; IC95% = 1,01-1,36) após os ajustes por potenciais fatores de confusão.

Utilizando ainda os dados do HPFS e do *Nurses' Health Study*, a relação negativa entre níveis séricos de vitamina D e hipertensão foi também demonstrada (68). Aos quatro anos de seguimento, o risco relativo, para homens com reduzidos níveis de 25(OH)D sérica desenvolverem hipertensão, foi de 6,13 (IC95% = 1,00-37,80), enquanto, nas mulheres, foi de 2,67 (IC95% = 1,05-6,97). Após oito anos de seguimento, nos homens, o risco relativo foi de 3,53 (IC95% = 1,02-12,3) e, nas mulheres, 1,7 (IC95% = 0,92-3,16).

Em outra análise, esta com 1.484 mulheres participantes do *Nurses' Health Study* que foram divididas em 742 casos que desenvolveram hipertensão e em 742 controles que não desenvolveram hipertensão, foi observado que a concentração de 25(OH)D era menor nos casos (25,6 ng/mL) do que nos controles (27,3 ng/mL;  $p = 0,001$ ). As mulheres que se encontravam no menor quartil de vitamina D apresentaram maior risco de desenvolver hipertensão do que as mulheres no maior quartil (razão de chance ajustada de 1,66; IC95% = 1,11-2,48;  $p = 0,01$ ). O mesmo foi observado quando comparadas mulheres com níveis suficientes e deficientes de vitamina D (razão de chance ajustada de 1,47; IC95% = 1,10-1,97) (69).

### Evidências *in vivo*

Zhou e cols. (70) demonstraram regulação do sistema renina-angiotensina por meio da suplementação de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> em ratos isentos da enzima 1- $\alpha$  hidroxilase. Entretanto, Thierry-Palmer e cols. (71) aumentaram a oferta de vitamina D pela dieta em ratos sal-sensíveis com alimentação salgada e, apesar do aumento dos níveis séricos de 25(OH)D, a hipertensão não foi atenuada.

### Evidências em estudos de suplementação

Em estudo duplo-cego placebo-controlado, foi observada a redução na pressão arterial de 39 indivíduos hipertensos com a suplementação de vitamina D (72). Essa redução também foi ressaltada em mulheres idosas suplementadas com cálcio e vitamina D (73).

Em outro ensaio clínico, foi observado que administração de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reduziu a pressão arterial, além da atividade da renina plasmática e dos níveis de angiotensina II (74).

No entanto, ainda é preciso avaliar os efeitos da suplementação de 25(OH)D em estudos de base populacional e também em subgrupos específicos na prevenção da hipertensão arterial, além de analisar o *status* da vitamina D necessário em diferentes populações para garantir o benefício máximo desta na pressão arterial.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidências recentes demonstram que a insuficiência da vitamina D pode estar relacionada ao diabetes melito, à obesidade e à hipertensão. Entretanto, estudos prospectivos e de intervenção em humanos que comprovem a efetividade da adequação do *status* da vitamina D,

tanto na prevenção como no tratamento dessas doenças, ainda são escassos. Mais ainda, a compreensão dos mecanismos exatos pelos quais a 25(OH)D ou a forma ativa 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> promovem melhor funcionamento das células- $\beta$ , do sistema renina-angiotensina e da regulação da quantidade de gordura corporal são também incompletos.

Contudo, considerando que a insuficiência de vitamina D é comumente observada e que há importantes lacunas no conhecimento sobre a ação dessa vitamina em relação à prevenção e ao tratamento de doenças endocrinometabólicas, a investigação da adequação do *status* da vitamina D nessas situações deve ser objeto de futuras pesquisas.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-76.
2. Heaney RP, Armas LAG, Shary JR, Bell NH, Binkley N, Hollis BW. 25-hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nut.* 2008; 87(6):1738-42.
3. Kimball S, Fuleihan Gel-H, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45(4):339-414.
4. James WP. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vitamin D. *Nut Rev.* 2008;66(5):286-90.
5. Peterlick M, Cross HS. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(5):290-304.
6. Prentice A, Goldberg G, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nut.* 2008;88(2):500S-506S.
7. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol.* 2005; 62(3):265-81.
8. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr.* 2005;135(2):317-22.
9. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439-43.
10. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112(8):659-62.
11. Vieth R, Ladak Y, Walsh PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):185-91.
12. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev.* 2005;10(2):94-111.
13. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 o 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54.
14. de Souza Genaro P, de Paiva Pereira GA, de Medeiros Pinheiro M, Szejnfeld VL, Araújo Martini L. Relationship between nutrient

- intake and vitamin D status in osteoporotic women. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007;77(6):376-81.
15. Peters BSE, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(1):15-21.
  16. Maeda SS, Kuni IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effects of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(12):1653-9.
  17. Zemel MB. Mechanisms of dairy modulation of adiposity. *J Nutr.* 2003;133:252S-256S.
  18. Levy J. Abnormal cell calcium homeostasis in type 2 diabetes mellitus: a new look on old disease. *Endocrine.* 1999;10(1):1-6.
  19. Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 2002;51(5):1367-74.
  20. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93(6):512-7.
  21. Hyppönen E, Lärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001;358(9292):1500-3.
  22. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(5):820-5.
  23. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017-29.
  24. Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas. *Moll Cell Endocrinol.* 1988;60(2-3):109-17.
  25. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003;17(3):509-11.
  26. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3- $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):121-5.
  27. Ismail A, Namala R. Impaired glucose tolerance in vitamin D deficiency can be corrected by calcium. *J Nutr Biochem.* 2000;11(3):170-5.
  28. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol.* 1999;160(1):87-95.
  29. Ayesha I, Bala TS, Reddy CV, Raghuramulu N. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. *Diabetes Nutr Metab.* 2001;14(2):78-84.
  30. Maestro B, Campión J, Dávila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000;47(4):383-91.
  31. Scragg R, Sowers M, Bell C; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27(12):2813-8.
  32. Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr.* 1994;59(5):1083-7.
  33. Mathieu C, Van Etten E, Gysemans C, Decallonne B, Kato S, Laureys J, et al. In vitro and in vivo analysis of the immune system of vitamin D receptor knockout mice. *J Bone Miner Res.* 2001;16(11):2057-65.
  34. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia.* 1995;38(10):1239-45.
  35. Morris KL, Zemel MB. 1,25-dihydroxyvitamin D3 modulation of adipocyte glucocorticoid function. *Obes Res.* 2005;13(4):670-9.
  36. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr.* 2009;139(2):329-34.
  37. Mattila C, Knekt P, Männistö S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2569-70.
  38. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003;57(4):258-61.
  39. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006; 29(3):650-6.
  40. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss NS; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care.* 2008;31(4):701-7.
  41. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care.* 2007;30(4):980-6.
  42. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. 2002;346(6):393-403.
  43. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(1):157-61.
  44. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4119-23.
  45. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest.* 1985;76(1):370-3.
  46. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *Med Gen Med.* 2006;8(4):59.
  47. Ni Z, Smogorjewski M, Massry SG. Effects of parathyroid hormone on cytosolic calcium of rat adipocytes. *Endocrinology.* 1994;135(5):1837-44.
  48. Su X, Zemel MB. 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D and corticosteroid regulate adipocyte nuclear vitamin D receptor. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(8):1305-11.
  49. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev.* 2007; 66(1):40-6.
  50. Blumberg JM, Tzameli I, Astapova I, Lam FS, Flier JS, Hollenberg AN. Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem.* 2006;281(16):11205-13.
  51. Caan B, Neuhauser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of postmenopausal weight gain. *Arch Intern Med.* 2007; 14;167(9):893-902.
  52. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(6):675-84.

53. INTERSALT Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *BMJ*. 1988;297(6644):319-28.
54. Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, Holick MF, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*. 1998;352(9129):709-10.
55. Resnick LM, Nicholson JP, Laragh JH. Calcium metabolism in essential hypertension: relationship to altered renin system activity. *Fed Proc*. 1986;45(12):2739-45.
56. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens*. 1990;3(12 Pt 1):903-5.
57. Imaoka M, Morimoto S, Kitano S, Fukuo F, Ogihara T. Calcium metabolism in elderly hypertensive patients: possible participation of exaggerated sodium, calcium and phosphate excretion. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1991;18(9):631-41.
58. Li YC. Vitamin D regulation of the rennin-angiotensin system. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):327-31.
59. Kong J, Qiao G, Zhang Z, Liu SQ, Li YC. Targeted vitamin D receptor expression in juxtaglomerular cells suppresses renin expression independent of parathyroid hormone and calcium. *Kidney Int*. 2008;74(12):1577-81.
60. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002;110(2):229-38.
61. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension*. 1989;13(6 Pt 2):954-9.
62. Merke J, Milde P, Lewicka S, Hügel U, Klaus G, Mangelsdorf DJ, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Studies in cultured bovine aortic endothelial cells and human dermal capillaries. *J Clin Invest*. 1989;83(6):1903-15.
63. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(12):2465-73.
64. Scragg R, Sowers MF, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Healthy and Nutrition Examination Survey. *J Am Hyper*. 2007;20(7):713-9.
65. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Healthy and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1159-65.
66. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1174-80.
67. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2008;1-6.
68. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willet WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1063-9.
69. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension*. 2008;52(5):828-32.
70. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int*. 2008;74(2):170-9.
71. Thierry-Palmer M, Cephas S, Muttardy FF, Al-Mahmoud A. High dietary cholecalciferol increases plasma 25-hydroxycholecalciferol concentration, but does not attenuate the hypertension of Dahl salt-sensitive rats fed a high salt diet. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;111(1-2):7-12.
72. Lind L, Wengle B, Ljunghall S. Blood pressure is lowered by vitamin D (alphacalcidol) during long-term treatment of patients with intermittent hypercalcemia. A double-blind, placebo-controlled study. *Acta Med Scand*. 1987;222(5):423-7.
73. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1633-7.
74. Kimura Y, Kawamura M, Owada M, Oshima T, Murooka M, Fujiwara T, et al. Effectiveness of 1,25-dihydroxyvitamin D supplementation on blood pressure reduction in pseudohypoparathyroidism patient with high renin activity. *Intern Med*. 1999;38(1):31-5.