
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
(BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR)

NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D ASSOCIADOS COM INDICADORES DA SÍNDROME METABÓLICA NA POPULAÇÃO BRASILEIRA.

João Renato Pesarini

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, Campus de Rio Claro, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas (Biologia Celular e Molecular).

Rio Claro /SP
Abril – 2013

**NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D ASSOCIADOS COM
INDICADORES DA SÍNDROME METABÓLICA NA
POPULAÇÃO BRASILEIRA.**

João Renato Pesarini

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lucia Regina Ribeiro

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, Campus de Rio Claro, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas (Biologia Celular e Molecular).

Rio Claro
Estado de São Paulo - Brasil
Abril /2013

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, que abençoou minhas escolhas e me conduziu para que obtivesse sucesso neste trabalho, me dando forças para que eu pudesse superar todos os obstáculos. Aquele que crê no senhor, nada teme.

Aos meus pais Patrícia e Mário, estes que foram complacentes e verdadeiros companheiros, além de proporcionar enorme incentivo durante estes dois anos de aprendizado. Confiaram em meu trabalho e sem todo este apoio, eu não chegaria tão longe. Amo vocês e saibam que estão eternamente em meu coração.

A minha namorada Paula, que esteve presente em todos os momentos desta jornada sem poupar esforços, aguentou minha angústia e me consolou quando precisei. Para mim isto é amor verdadeiro. Tenho muito a agradecer.. saiba que amo-te de forma incondicional.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora e amiga Professora Dra. Lucia Regina Ribeiro.

Agradeço a paciência (e que paciência!) ao moldar meus conhecimentos. Trabalhar com a Lucia é de fato uma experiência única e desafiadora, pois ela procura extrair o máximo de seus alunos ao mesmo tempo em que deixa claro o fato de estar lá para dar o respaldo necessário. Só quem trabalha ou trabalhou com ela sabe do que estou falando, e o quanto isto nos fortalece. Muito obrigado!.

Ao meu coorientador, Professor Dr. Mário Sérgio Mantovani.

Mário, obrigado pelo incentivo e pela logística que me proporcionou. Agradeço o fato de sempre me receber de braços abertos em seu laboratório, sempre que precisei e sei que estará lá se eu precisar.

Ao Professor Dr. Rodrigo Juliano Oliveira.

Rodrigo, considero você meu mentor. Você me guiou durante a graduação, confiou em meu trabalho e me apresentou a Professora Lucia. Se não fosse sua insistência, eu teria tomado outro rumo em minha vida. Sei que posso contar com você sempre que necessário e espero continuar a colaborar com o grupo de pesquisa.

À Professora Dra. Clisia Mara Carreira.

Clisia agradeço o auxílio no trabalho de qualificação, proporcionado pelo seu vasto conhecimento na área da nutrigênomica além dos conselhos sobre meu futuro profissional.

Ao Dr. Carlos Roberto Audi Ayres e ao Laboratório Oswaldo Cruz.

Carlos, obrigado por ter proporcionado o ambiente para realização desta pesquisa, por ter acreditado na importância e ter colaborado com todas as informações necessárias. Sem sua ajuda logística com a *DiaSorin* e os outros exames bioquímicos, o trabalho permaneceria inviável. Pessoas bondosas e que abraçam a causa, como você hoje em dia são escassas.

À Professora Dra. Maria Izabel Souza Camargo.

Agradeço a oportunidade que me concedeu de realizar a pesquisa em outra cidade, e por sanar as minhas dúvidas sempre que necessário.

À toda família Zaninetti e Pesarini.

Pelas orações e pelo incentivo. Pelas palavras de sabedoria, pelas indicações, e principalmente pela participação como voluntários.

À Karla Ruas, Michelle Kobayashi, Geisa Beltrami e toda a equipe do Oswaldo Cruz.

Muito obrigado pessoal!. Seria uma loucura tentar fazer tamanha pesquisa sem tanta gente ajudando. O fruto de nossa interação profissional é nossa atual amizade. Os meses em que se passaram as coletas foram divertidos ao lado de vocês.

Aos meus amigos de Rio Claro, Joana Mantovani, Edmara Nico, Raquel Hara, Vlamir Bozzatto, Maria Pamplona, Ana Matraca e todos colegas inscritos no programa.

Por terem me acolhido em suas casas, ajudado com protocolos, formatação, modelos, exemplos, dicas, pelas risadas, caronas, almoços e até mesmo pelos roxos obtidos por causa de certos carros azuis, né Edmara?. Obrigado por terem aguentado as perguntas insistentes e por terem me recebido de braços abertos, sempre!. Não é fácil fazer o trabalho em uma cidade

que fica quilômetros de distância de onde é o programa, e vocês ajudaram a amenizar este obstáculo.

Aos meus amigos de Londrina, Daniel Castro, Conrado Oliveira, Marcus Fonseca, Gabriel Okuno, Lucas Corsaletti, Pedro Chammé, Rodolfo Gehring, Caio Massaro, Caio Terra, Thiago Maragno, Letícia Alvarenga, Daniela Santos, Ingrid Felicidade, Andrea Chaves, e todos da turma.

Que tiveram um tempo livre e que de alguma forma colaboraram com a pesquisa.

À Josiele Magri, Rosemary Cardoso e ao pessoal da Seção Técnica de Pós-graduação.
Por esclarecerem todas as minhas dúvidas que fazia insistentemente, referentes ao programa. Obrigado por serem tão pacientes e complacentes. Sem pessoas tão competentes, eu provavelmente estaria sem rumo nesta reta final.

À CAPES e ao CNPQ

Pela bolsa de mestrado e pela colaboração financeira para o desenvolvimento deste trabalho.

À DiaSorin

Pela doação de reagentes para determinação do nível sérico de vitamina D3.

À Roche Diagnostics

Pelo empréstimo do aparelho para dosagem de glicose rápida.

*"Quem não compreende um olhar,
tampouco compreenderá uma longa explicação."*

Mario Quintana

RESUMO

Atualmente reconhece-se um importante papel nutricional da vitamina D e acredita-se que a deficiência da mesma não seja uma realidade em países onde a incidência solar é alta em todas as estações do ano. No entanto, uma série de estudos recentes mostram que os níveis séricos de vitamina D na população destes países encontram-se abaixo do ideal e outros estudos levam a crer que o aumento dos níveis séricos de vitamina D está diretamente relacionado ao perfil lipídico de pessoas com baixa incidência de dislipidemia. Frente ao exposto, o presente estudo avaliou os níveis séricos de vitamina D, em uma amostra da população brasileira, e os correlacionou com os fatores de risco para a Síndrome Metabólica e outros efeitos relacionados. Por meio da correlação de *Pearsons*, os resultados mostraram que existe tendência que indica uma correlação inversamente proporcional entre níveis de vitamina D sérica e a circunferência abdominal ($r = -0,047$, $p = 0,403$), o colesterol HDL ($r = -0,082$, $p = 0,144$), o triglicérideo ($r = -0,080$, $p = 0,150$) e a glicose ($r = -0,005$, $p = 0,934$). Outros parâmetros que não são utilizados para o diagnóstico da Síndrome Metabólica como o colesterol LDL ($r = -0,159$, $p = 0,004$), os ácidos graxos livres ($r = -0,049$, $p = 0,384$) e a porcentagem de gordura corpórea ($r = -0,097$, $r = 0,083$), foram também avaliados e somente o colesterol LDL apresentou uma correlação inversamente proporcional significativa em relação à variável dependente. Apesar de não usados para o diagnóstico da Síndrome Metabólica, faz-se necessário salientar que esses parâmetros bioquímicos estão diretamente relacionados ao aumento do risco para o desenvolvimento da obesidade e da aterosclerose, enfermidades que acometem também pacientes com Síndrome Metabólica. Este estudo contribui para mostrar que não só a osteoporose, mas outros efeitos não clássicos da deficiência de vitamina D, como as doenças cardiovasculares, podem ser prevenidos e até mesmo tratados de forma eficaz, uma vez que o colesterol LDL, principal composto na formação das placas de ateroma, mostrou-se inversamente correlacionado de forma significativa com a vitamina D.

Palavras-chave: Dislipidemia, Hipovitaminose D, Calcitriol, Síndrome Metabólica.

ABSTRACT

Currently, an important nutritional role of vitamin D is recognized and infers that its deficiency is not a reality in countries where the solar incidence is high throughout the year. However, a series of recent studies show that vitamin D serum levels in these countries are less than ideal and other studies suggest that the increased of vitamin D serum levels is directly related to the lipid profile of people with low incidence of dyslipidemia. Based on these, the present study evaluated the serum levels of vitamin D in a sample of the Brazilian population, and correlated them with risk factors for metabolic syndrome and others. Through the *Pearsons* correlation, the results showed that there is tendency indicating an inverse correlation between serum levels of vitamin D and waist circumference ($r = -0.047$, $p = 0.403$), HDL cholesterol ($r = -0.082$, $p = 0.144$), triglycerides ($r = -0.080$, $p = 0.150$) and glucose ($r = -0.005$, $p = 0.934$). Other parameters that are not used for the diagnosis of Metabolic Syndrome as LDL cholesterol ($r = -0.159$, $p = 0.004$), free fatty acids ($r = -0.049$, $p = 0.384$) and body percentage fat ($r = -0.097$, $r = 0.083$), were also evaluated and only the LDL cholesterol showed a significant inverse correlation related to the dependent variable. Despite of not used for the Metabolic Syndrome diagnosis it is necessary point out that these biochemical parameters are directly related to the increased risk for the development of obesity and atherosclerosis that are also diseases that affect patients with Metabolic Syndrome. This study helps to demonstrate not only osteoporosis, but also other non-classical vitamin D deficiency such as how cardiovascular disease can be prevented and even treated effectively, since LDL-cholesterol, the main compound in plaque formation of atheroma, was inversely correlated in significant way with vitamin D.

Key-words: Dyslipidemia, Hypovitaminosis D, Calcitriol, Metabolic Syndrome.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	9
1.1 Vitamina D: aspectos gerais	9
1.2 Síntese da vitamina D.	9
1.3 Mecanismo de ação da vitamina D	11
1.4 Síndrome Metabólica, fatores ambientais/étnicos e vitamina D.....	12
1.5 Níveis séricos ideais de vitamina D.	15
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1 Divulgação do estudo e consentimento dos procedimentos	17
3.2 Critérios de inclusão	17
3.3 Critérios de exclusão.....	17
3.4 Informações sobre a amostragem inicial e final	18
3.5 Procedimentos gerais de obtenção de dados e amostras	18
3.6 Exames bioquímicos e parâmetros antropométricos.....	19
3.6.1 Determinação do nível sérico de vitamina D.....	19
3.6.2 Determinação de ácidos graxos livres	19
3.6.3 Determinação de HDL, LDL, triglicérides e glicose.....	20
3.6.4 Avaliação antropométrica.....	20
3.7 Análise estatística	20
3.7.1 Dados nominais	20
3.7.2 Dados não nominais	20
3.7.3 Modelos estatísticos.....	21
4. RESULTADOS	22
ARTIGO: Níveis séricos de vitamina D associados com indicadores da síndrome metabólica na população brasileira	23
5. CONCLUSÃO GERAL	51
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	52

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1 *Vitamina D: aspectos gerais*

A maioria dos estudos relacionados à vitamina D relata uma correlação entre os níveis séricos desta e a saúde óssea (BISCHOFF-FERRARI et al., 2009). Esse composto age principalmente na homeostase do cálcio, visto que a absorção deste nutriente (Ca^{+2}) pode aumentar consideravelmente em níveis normais de vitamina D sérica (HEANEY, 2004). Estudos *in vivo*, realizados na última década, mostram que a vitamina D e seus receptores estão diretamente ligados não só com alguns tipos de tumores (VUOLO et al., 2012), como por exemplo, o câncer de mama (HATSE et al., 2012), mas também com os processos que levam à Síndrome Metabólica, especialmente o metabolismo de lipídeos (MELAMED et al., 2008; JORDE et al., 2010).

Estudos realizados em diversos continentes relatam deficiência de vitamina D em indivíduos adultos, idosos e crianças. Dentre esses locais, destaca-se a Oceania (ROCKELL et al., 2006; DALY et al., 2011), a América do Norte (LOOKER et al., 2008; GOZDZIK et al., 2008), a América Latina (UNGER et al., 2010; FIGUIREDO-DIAS et al., 2011), a Ásia (VUPPUTURI et al., 2006; WOO et al., 2008), a África (PETTIFOR, 2004), o Oriente Médio (SIDDIQUI; KAMFAR, 2007) e a Europa (LIPS, 2001; SNIJDER et al., 2005). Nota-se que a deficiência de vitamina D não está centralizada em apenas uma região e, portanto, admite-se uma deficiência em proporções globais, sendo que a deficiência deste composto é mais frequente na população em geral do que se pensava. Assim, a relação hipovitaminose D e enfermidades que possuem risco elevado de incidência, em indivíduos diagnosticados com Síndrome Metabólica, ou com perfil lipídico alterado como o infarto, a hipertensão e a insuficiência cardíaca, devem ser intensamente investigados, considerando o grande número de pessoas diagnosticadas com valores séricos de vitamina D considerados não ideais (ZITTERMANN; GUMMERT, 2010; BEVERIDGE; WITHAM, 2013).

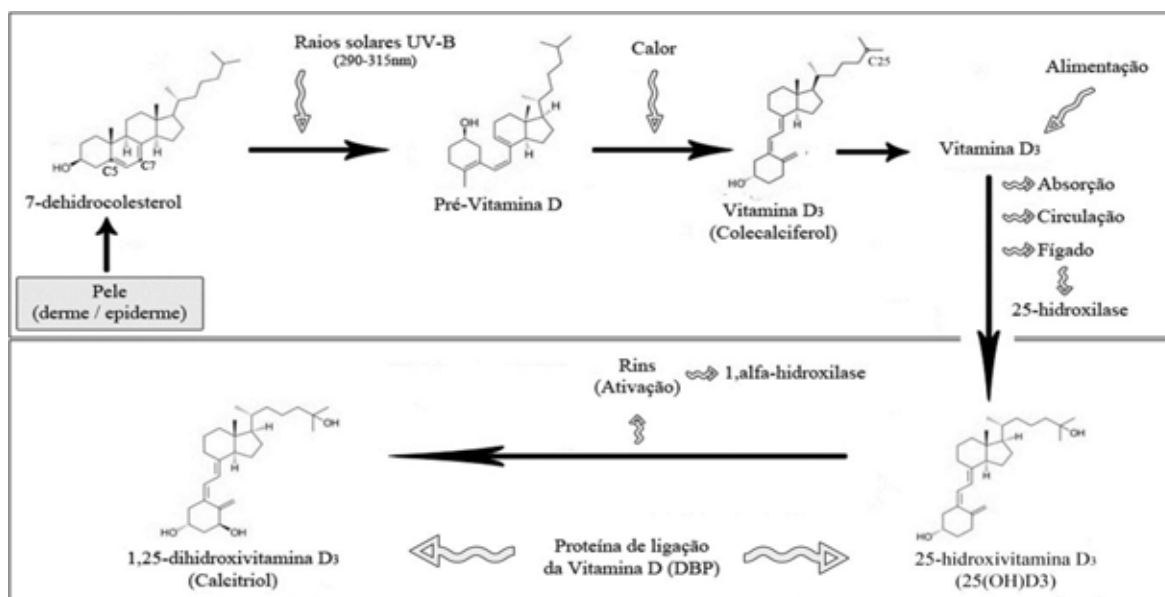
1.2 *Síntese da vitamina D.*

A vitamina D pode ser adquirida por suplementação e/ou pela ingestão de alimentos. No entanto, sua ingestão a partir de alimentos não aumenta consideravelmente os seus níveis no organismo, devido ao fato de que poucos alimentos possuem vitamina D naturalmente (HOLICK, 2007). Desta forma, sugere-se que para atingir níveis ideais se faça também a exposição do indivíduo ao sol matutino, evitando a utilização excessiva de bloqueadores solares, diariamente e em um período de 15 a 30 minutos, e/ou a suplementação

por meio de cápsulas ou outras formulações farmacêuticas (KIMLIN et al., 2003; HOLICK; CHEN, 2007). No entanto, mesmo com exposição solar, indivíduos com maior grau de pigmentação na pele tendem a produzir menos vitamina D, o que aparentemente ocorre em todas as estações do ano, sugerindo, assim, que indivíduos afrodescendentes tenham uma acentuada diferença na produção de vitamina D em comparação com indivíduos caucasianos e asiáticos (ARUNABH et al., 2003).

O processo de produção de vitamina D, que ocorre tanto na derme quanto na epiderme, determina a conversão do 7-deidrocolesterol em vitamina D, por meio de foto-reação. A luz ultravioleta (UV-B 290-315nm) conjuga a estrutura molecular do 7-deidrocolesterol (Carbonos C5 e C7) formando a pré-vitamina D. Essa, uma vez produzida, forma homodímeros em aproximadamente 24 horas, os quais se transformam mais tarde em vitamina D₃ (colecalfiferol). Se ingerido, grande parte da absorção deste micronutriente ocorre por difusão simples na membrana dos enterócitos localizados na região proximal do intestino delgado. Em ambas as situações, o colecalfiferol ingerido ou produzido por exposição solar, uma vez na circulação, é transportado ao fígado e convertido em 25-hidroxitamina D₃ (25(OH)D₃) pela hidroxilação em seu Carbono 25. Esta conversão é mediada pela enzima D₃-25-hidroxilase (25-OHase) e acontece no retículo endoplasmático das células hepáticas. A 25(OH)D₃ serve de substrato para a formação do hormônio verdadeiro, a 1,25-dihidroxitamina D₃ (calcitriol, 1,25(OH)₂D₃). Este último processo de conversão é mediado pela enzima 1,alfa-hidroxilase presente nas mitocôndrias dos túbulos contorcidos proximais dos rins (Figura 1) (HOLLANDER et al., 1978; OMDAHL et al., 2001; PREMAOR; FURLANETTO, 2006).

Figura 1 – Síntese da vitamina D



(Fonte: BERRY et al., 2012, com modificações).

1.3 Mecanismo de ação da vitamina D

A maior parte do transporte plasmático dos isômeros 25(OH)D e 1,25(OH)₂D₃ da vitamina D se dá pela ligação com uma proteína plasmática, mais conhecida como proteína de ligação da vitamina D (*Vitamin D Binding Protein* - DBP) (BIKLE et al., 1986). Porém, para exercer grande parte de seus efeitos, a vitamina D precisa estar presente em sua forma ativa, a 1,25(OH)₂D₃ ou calcitriol. A ação do calcitriol, por sua vez, dá-se por meio de uma ligação a um receptor nuclear específico e membro da superfamília de receptores nucleares para hormônios esteróides, o Receptor Nuclear de Vitamina D (*Vitamin D Receptor* – VDR), codificado por um gene de mesmo nome (HAUSSLER et al., 1998; ERBEN, 2001). Este receptor regula a transcrição gênica pela ligação aos elementos responsivos de vitamina D na região promotora dos genes alvos (HANNAH; NORMAN, 1994; HAUSSLER *et al.*, 1998; ERBEN, 2001). Maalouf et al. (2008) constataram a presença do receptor VDR em vários órgãos, tecidos e células, como, por exemplo, o ovário, a próstata, o músculo cardíaco, os neurônios, as células dos alvéolos pulmonares, os fibroblastos e as células do sistema imune. Este estudo confirma o importante e diversificado papel que a vitamina D, um composto lipossolúvel, desempenha no organismo humano.

Atualmente sabemos que a falta, ou alteração da função do receptor da vitamina D, inicia uma série de eventos que podem: (1) afetar a proliferação e a diferenciação celular levando ao aparecimento precoce de doenças relacionadas ao envelhecimento (TUOHIMAA, 2008; KEISALA et al., 2009); (2) alterar o processo de inflamação; (3) modificar a homeostase em função de alterações no sistema endócrino (sistema renina-angiotensina) que está relacionado ao desenvolvimento da hipertensão arterial (LI et al., 2002; XIANG et al., 2005); (4) promover resistência à insulina (BUYUKINAN et al., 2012) e (5) modificar o metabolismo lipídico. Em conjunto, estes eventos evidenciam que a vitamina D é um fator determinante no desenvolvimento de alguns dos maiores danos à saúde das populações destacando-se, especialmente, as doenças cardíacas, a insuficiência renal crônica, o diabetes, a obesidade e o câncer (ZITTERMANN; GUMMERT, 2010).

Sabe-se que todas as alterações relatadas anteriormente possuem um importante componente genético e, ao se tratar da vitamina D, nesse contexto, é preciso levar em consideração a atividade exercida pelo homodímero ativo, o calcitriol; já que este homodímero pode ser influenciado por variações do receptor de vitamina D (SANTONOCITO et al., 2007). Estas variações são formas de expressão genética derivadas

de mudanças ocorridas no gene VDR que, por sua vez, segundo Uitterlinden et al. (2004), são chamadas polimorfismos e relacionam-se com diversos tipos de doenças, incluindo a Síndrome Metabólica.

1.4 Síndrome Metabólica, fatores ambientais/étnicos e vitamina D.

A Síndrome Metabólica é considerada como um conjunto de sinais clássicos os quais incluem hiperglicemia, hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol lipoproteico de alta densidade (HDL), circunferência abdominal (CirA) aumentada e pressão arterial elevada. Assim, o conjunto de pelo menos 3 destes 5 fatores resultariam no diagnóstico de Síndrome Metabólica (NCEP, 2004; GRUNDY et al., 2005).

Botella-Carretero et al. (2007) relatam que a obesidade é um importante fator que determina o desenvolvimento da Síndrome Metabólica. Esses mesmos autores ainda demonstraram que existe associação entre as concentrações de vitamina D e o metabolismo de lipídeos e gorduras. Em um estudo que avaliou 73 indivíduos, de ambos os sexos, obesos, e que possuíam deficiência nas concentrações de 25(OH)D₃ ([25(OH)D₃] < 20ng/mL), foi demonstrado que os indivíduos tinham níveis baixos de HDL e altas concentrações de triglicérides. No mesmo artigo, os autores também reportaram uma prevalência de deficiência de vitamina D em indivíduos obesos com Síndrome Metabólica ([25(OH)D₃] = 13,3±3,8 ng/mL, n=37), quando comparados com aqueles que não possuíam os sintomas de tal síndrome ([25(OH)D₃] = 45,7±35,5 ng/mL, n=36). Relata-se ainda que não foi notada nenhuma diferença significativa no índice de massa corpórea (IMC) e CirA entre os pacientes dos dois grupos.

Yin et al. (2012b) estudaram uma amostra de 601 indivíduos adultos (de 35 a 60 anos), trabalhadores e residentes de Jinan (latitude 36,6), e relataram que a população chinesa possui um perfil insuficiente de [25(OH)D₃]. Nesse estudo, o critério de inclusão foi a não utilização de suplementos à base de vitamina D e cálcio. Já os critérios de exclusão foram hábitos de vida envolvendo tabagismo, etilismo crônico, diabetes; além de outros fatores que pudessem influenciar os índices de vitamina D. Os resultados mostraram que 226 indivíduos foram insuficientes (30 ng/mL < [25(OH)D₃] > 20 ng/mL) e 172 foram deficientes em [25(OH)D₃]. Foram ainda observadas correlações inversamente proporcionais para a glicose (r= -6,53, p > 0,001), o triglicérideo (r= -2,51, p > 0,001), a CirA (r= 0,63, p > 0,001), a pressão arterial diastólica (r= -0,07, p > 0,0001), a pressão arterial sistólica (r= -0,06, p > 0,001); e diretamente proporcional para o HDL (r= 8,67, p > 0,001). Assim, pode-se notar que os parâmetros anteriormente referidos indicam um efeito positivo da vitamina D sobre os

sinais da Síndrome Metabólica. Além disto, este estudo reforça a ideia de que a exposição solar é um fator determinante para produção de 25(OH)D₃, mesmo em países orientais onde a cultura leva ao consumo de alimentos com altos índices de vitamina D como, por exemplo, o salmão e outras espécies de peixes (EGAAS; LAMBERTSEN, 1979; NAKAMURA et al., 2002).

Em outro estudo, Boucher et al. (1998) observaram que a pressão sanguínea, as concentrações de fibrinogênio e, principalmente, os níveis de triglicerídeos da população do Reino Unido foram mais elevados no inverno, época em que há baixa exposição solar, conseqüentemente, baixa produção de vitamina D. Neste caso, as baixas concentrações de vitamina D podem atuar como fator complementar à diminuição das atividades físicas no inverno o que está associado ao aumento de distúrbios metabólicos.

No Brasil, Maeda et al. (2010) também mostraram que existe uma relação entre o aumento de vitamina D e as estações do ano. Porém, esta variação não é tão acentuada como em outros países como os da Europa ([25(OH)D] = 31,6 ng/mL no inverno e 36,1 ng/mL no verão). Nesse estudo, os autores não levaram em consideração a etnia dos sujeitos da pesquisa, o que pode alterar os resultados obtidos em uma análise geral. No entanto, em um quadro específico do estudo, os autores compararam e demonstraram que os níveis da vitamina D em indivíduos caucasianos e indivíduos afrodescendentes ou indígenas foram diferentes, e se apresentavam mais elevados nos indivíduos de origem caucasiana. Outro estudo também realizado no Brasil por Unger et al. (2010), avaliaram 603 indivíduos saudáveis e com idade entre 18 e 90 anos, indicou prevalência de deficiência de vitamina D. Neste estudo pode-se também observar efeito positivo na correlação de glicose ($r = -0,07$, $p = 0,07$) e IMC ($r = -0,09$, $p = 0,03$), quando comparados aos valores de 25(OH)D₃. Os autores relatam que a média de vitamina D foi de 21,4 ng/mL o que nos indica, mais uma vez, que mesmo em ambientes onde a incidência solar é alta pode-se verificar uma deficiência da conversão de 7-deidrocolesterol. Essa deficiência teve correlação com fatores antropométricos como o IMC e a etnia, e bioquímicos como o hormônio paratireoideano e a glicose. O IMC, quando elevado, indica obesidade, sendo assim, um aumento neste valor pode relacionar-se diretamente com o aumento de mortes por problemas cardiovasculares (UNGER et al., 2010). Esta suposição tem apoio em outro estudo que mostra que a vitamina D pode ser mais importante do que a temperatura local para determinar o risco de problemas circulatórios, visto que este tipo de enfermidade aumenta no inverno (SCRAGG, 1981).

Melamed et al. (2008) também comprovaram o aumento de mortalidade por complicações cardiovasculares em seres humanos com baixos níveis séricos de vitamina D.

Os dados bioquímicos deste estudo foram coletados durante o período de 1988 a 1994 e a mortalidade foi catalogada durante os seis anos seguintes. O estudo teve como base uma população de 13.331 indivíduos maiores que 20 anos e o aumento da mortalidade foi de aproximadamente 26% para indivíduos com média de $[25(\text{OH})\text{D}_3] = 17,8 \text{ ng/mL}$ (soro deficiente em vitamina D) na população, em geral. Em um estudo similar, realizado por Kim (2008), 8.351 indivíduos adultos foram avaliados e diagnosticados com hipovitaminose D (média de $[25(\text{OH})\text{D}_3] = 24,3 \text{ ng/mL}$). Neste grupo, houve uma maior incidência de complicações cardiovasculares, que estão diretamente ligadas à Síndrome Metabólica. O estudo de Jorde et al. (2010) também corrobora esses achados e ainda relata que há evidências importantes que relacionam o aumento dos níveis séricos de vitamina D e de colesterol lipoproteico de baixa densidade (LDL), o qual se correlaciona, por sua vez, também, a complicações cardiovasculares.

Outro fator importante a ser analisado é a idade dos voluntários. Sabe-se que idosos têm baixa capacidade de produção de vitamina D. Park et al. (2012) em seu estudo também demonstraram uma correlação entre baixos níveis de vitamina D e os fatores que levam à Síndrome Metabólica. De todos os 301 indivíduos, com idade superior a 60 anos, 76,6% eram deficientes e 16,9% insuficientes em vitamina D. As associações relacionadas ao aumento de triglicérides, pressão arterial e resistência à insulina e vitamina D estavam de acordo com os resultados citados anteriormente, demonstrando que o problema pode ser ainda mais grave em indivíduos idosos, uma vez que estes já possuem saúde fragilizada.

No que tange às discussões sobre os níveis séricos de vitamina D e as complicações decorrentes, a literatura apresenta dados contraditórios. Makariou et al. (2012), por exemplo, demonstram correlação entre níveis séricos de vitamina D e a Síndrome Metabólica. Esses autores ainda demonstraram correlação inversamente proporcional entre a vitamina D e o LDL “pequeno e denso”, à lipoproteína associada à fosfolipase A_2 e à proteína C reativa de alta sensibilidade, todos estes considerados marcadores de aterosclerose, mas que não são usados comumente para definição de Síndrome Metabólica (FRANCISCO et al., 2006). Dos 110 voluntários considerados saudáveis inicialmente no estudo (MAKARIOU et al., 2012), 52 deles foram diagnosticados com Síndrome Metabólica. Quando realizada a análise de correlação, algumas variáveis tiveram tendências não ideais como a glicose ($r=0,048$, $p=0,747$) e a CirA ($r=0,119$, $p=0,422$). Não houve relações significativas com a proteína C reativa e a lipoproteína associada à fosfolipase A_2 . Essas questões, ainda pouco compreendidas, devem-se, possivelmente, ao fato de que os estudos com vitamina D e lipídeos são recentes. Assim, o mecanismo de ação da vitamina D, sua correlação com o

metabolismo de lipídeos, bem como a sua modulação, diretamente influenciada por fatores genéticos, precisam ser melhor compreendidos. Recentemente, Shirts (2012) demonstrou que a vitamina D pode regular os fatores que estão ligados à síntese de HDL e Triglicérides e isso depende de variação de nucleotídeos de polimorfismo único (*Single Nucleotide Polymorphism* – SNPs) em genes alvo. Estes achados corroboram os resultados de estudos populacionais focados em níveis séricos de lipídeos e de vitamina D (JORDE et al., 2010). No entanto, apesar desse componente genético, é sabido que fatores ambientais também podem influenciar os níveis de lipídeo sérico (ORDOVAS, 2002).

Em relação aos fatores genéticos, Teslovic et al. (2010) demonstraram que pelo menos 95 genes estão associados com alterações no metabolismo de lipídeos, exemplificando o quão complexo é o processo de síntese de LDL, HDL e triglicérides.

1.5 Níveis séricos ideais de vitamina D.

A 25(OH)D₃ possui meia vida de algumas semanas e é considerada como o metabólito de vitamina D mais abundante presente na circulação sanguínea de seres humanos, sendo assim considerado como indicador válido de vitamina D no organismo (PARFITT et al., 1982; UTIGER, 1998; LANHAM-NEW et al., 2011). Atualmente, o soro humano que possui concentrações de 25(OH)D₃ inferiores a 10ng/mL é considerado um soro extremamente deficiente em vitamina D, e concentrações entre 10,1ng/mL e 20ng/mL resultam em deficiência de vitamina D. Concentrações que variam de 20,1ng/mL a 30ng/mL são consideradas concentrações insuficientes e valores de referência estão compreendidos no intervalo de 30,1ng/mL a 60ng/mL (LAMB et al., 2002; RUIZ-IRASTORZA et al., 2008; UNGER, et al., 2010; ADAMS; HEWISON, 2008). Concentrações que ultrapassam 80,1ng/mL de 25(OH)D₃ circulante são consideradas acima do limite seguro, portanto, tóxicas, e podem trazer riscos à saúde como, por exemplo, a hipercalcemia (RIZZOLI et al., 1994).

2. OBJETIVOS

Objetivo geral:

- 1) Avaliar os níveis séricos de vitamina D, em uma amostra da população brasileira, e os correlacionar com fatores de risco para a Síndrome Metabólica e outras doenças correlatas.

Objetivos Específicos:

- 1) Avaliar os níveis séricos de vitamina D em uma amostra da população brasileira, e correlacioná-los com parâmetros utilizados para o diagnóstico da Síndrome Metabólica, sendo três parâmetros bioquímicos (HDL, triglicérides e glicose) e um parâmetro antropométrico (CirA).
- 2) Avaliar os níveis séricos de vitamina D em uma amostra da população brasileira, e correlacioná-los com outros parâmetros não utilizados no diagnóstico da Síndrome Metabólica (LDL, ácidos graxos livres, peso, altura, porcentagem de gordura corpórea (%Gc) e IMC, mas que estão correlacionados com o aumento do risco para o desenvolvimento de outras doenças como é o caso da obesidade e da aterosclerose, doenças que por vezes associam-se à Síndrome Metabólica.
- 3) Criar uma base de dados de indivíduos selecionados de acordo com seu perfil metabólico, lipídico e de níveis de vitamina D, para posterior genotipagem dos VDR (*vitamin D receptors*) e seus polimorfismos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 *Divulgação do estudo e consentimento dos procedimentos*

Após a aprovação do presente projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina (parecer nº 116/2011) o estudo foi divulgado em meios de comunicação, como jornais e rádio, além da distribuição de panfletos descritivos. Ao tomar conhecimento do estudo, o voluntário entrou em contato com o pesquisador responsável para agendamento da coleta do material biológico. No primeiro contato, o pesquisador responsável informou dados adicionais sobre o estudo, realizou questionamentos fundamentais relacionados ao critério de inclusão/exclusão e explicou ao voluntário os benefícios da pesquisa para a comunidade médica. Voluntárias foram instruídas a agendar data para coleta sete dias antes ou depois da última menstruação. Os procedimentos antecedentes à coleta também foram informados, a saber: (1) não ingestão de alimentos e líquidos 12 horas antes dos procedimentos laboratoriais (com exceção ao consumo de água), (2) evitar a prática de exercícios físicos no dia anterior à coleta, (3) não consumir café, energéticos ou bebidas alcoólicas 24h antes dos procedimentos e (4) urinar, se possível, ao acordar. Todos estes procedimentos precedentes à coleta são necessários para que não haja influência nos dados que foram obtidos, tanto bioquímicos como antropométricos.

3.2 *Critérios de inclusão*

Foram incluídos na amostra indivíduos voluntários, adultos, saudáveis, de ambos os gêneros, com idade entre 18 – 55 anos e residentes por, no mínimo, três meses na cidade de Londrina, Paraná (Latitude: -23° 18' 37"). Seguindo os padrões de estudos similares, e para que não houvesse interferência na produção de vitamina D na pele, por excesso de pigmentação, apenas indivíduos caucasianos (BOTELLA-CARRETERO et al. 2007; DELVIN et al. 2010) participaram da pesquisa.

3.3 *Critérios de exclusão*

Foram excluídos os indivíduos portadores de doenças cardiovasculares, diabetes, hemofilia, anemia, doenças gastrointestinais, câncer, alterações tireoidianas e pacientes com alterações nefrológicas. Os voluntários que não estivessem trabalhando ou vivendo, por pelo menos três meses no município de Londrina, no Paraná, não foram selecionados para participar do estudo, bem como aqueles que não eram de descendência caucasiana. Indivíduos que informaram na pré-avaliação fazer uso crônico de medicamentos para tratamento de

diabetes, doenças dislipidêmicas ou polivitamínicos nos últimos seis meses não foram elegíveis para participar da pesquisa.

3.4 Informações sobre a amostragem inicial e final

Após a divulgação do estudo, 800 pessoas demonstraram interesse em participar da pesquisa. Dos voluntários selecionados, de acordo com os critérios de inclusão/exclusão, 370 compareceram na data e horário marcados para realização das coletas de material biológico e preenchimento dos questionários. Para a amostragem final, 48 voluntários foram excluídos por diferentes motivos, dentre eles, não informar a idade, não entregar o questionário alimentar, verbalizar a intenção de desistência durante ou após os procedimentos, ou por não estarem em jejum adequado. Assim, a amostra final desse estudo constitui-se de 322 indivíduos.

3.5 Procedimentos gerais de obtenção de dados e amostras

O sangue e a avaliação dos parâmetros antropométricos de cada indivíduo foram obtidos em um período de seis meses, com início no dia 06 de outubro de 2011, duas semanas após o início da primavera e final no dia 04 de abril de 2012, duas semanas após o término do verão. Na data e hora marcadas, e ao chegar ao local da coleta, o voluntário realizou seu cadastro em uma base de dados independente e recebeu um número identificador único (ID). Os voluntários foram referenciados apenas por seu ID e não pelo nome, para que não houvesse influência na análise e na seleção dos indivíduos para estudos posteriores. Cada voluntário recebeu um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) conforme resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) sobre diretrizes e normas envolvendo pesquisa em seres humanos, além de um questionário padrão de atendimento (Apêndice B) onde foram registradas as informações pessoais (nome, idade, sexo, endereço, etnia), hábitos alimentares, ambiente de trabalho (aberto/fechado), exposição solar, nível de atividade física e uso de medicamentos. Passadas estas etapas, o voluntário submeteu-se ao exame rápido de glicose (*Roche Diagnostics – Accu-check Active*®). Caso o resultado apontasse valores acima de 126 mg/dL, o indivíduo era automaticamente excluído do estudo e encaminhado para avaliação médica. Indivíduos com valores de glicose abaixo de 126 mg/dL foram encaminhados a uma sala reservada onde foi realizado o teste de bioimpedância para obtenção de %Gc e IMC. Em seguida, os dados como peso, altura e CirA foram obtidos. As amostras de sangue foram obtidas por via venosa, com seringa a vácuo (*Becton & Dickinson*,

BD – Vacutainer ®), procedimento este realizado pelo pesquisador responsável ou por um profissional capacitado da área de saúde, e em local apropriado, obedecendo aos critérios estabelecidos pela Resolução da Diretoria Colegiada n° 302 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2005) para evitar risco de hemorragia e contaminação. Os procedimentos anteriormente citados foram realizados no período da manhã, das 08h às 10h, para que fossem minimizadas as variações nas concentrações dos níveis de vitamina D.

3.6 Exames bioquímicos e parâmetros antropométricos

Os exames bioquímicos e os parâmetros antropométricos foram selecionados com base na literatura, sendo considerados importantes para a identificação de indivíduos que pudessem apresentar variações genéticas que correlacionam-se à expressão do gene/receptor VDR. Os exames para determinação de vitamina D, HDL/LDL, triglicérides e glicose foram realizados no Laboratório Oswaldo Cruz, Londrina, PR, Brasil. O exame de ácidos graxos livres foi realizado no Laboratório Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil, por meio de um serviço terceirizado e prestado ao Laboratório Oswaldo Cruz. Ambos os laboratórios possuem certificados de controle externo de qualidade como a Proficiência em Ensaio Laboratoriais (PELM) e o Programa Nacional de Controle de Qualidade (PNCQ), concedidos no ano de 2011.

3.6.1 Determinação do nível sérico de vitamina D

Os valores dos níveis séricos da concentração de Vitamina D foram obtidos por meio da quantificação do isotipo 25(OH)D₃, e os resultados foram apresentados em nanogramas por decilitro (ng/mL). O aparelho utilizado (*DiaSorin Diagnostics – LIAISON* ®) tem a quimioluminescência como princípio básico de operação, sendo necessária a coleta de sangue em tubo de soro sem gel separador. Após a coleta, o tubo contendo o material biológico foi envolto em alumínio para proteção contra luz, para a prevenção da degradação ou alteração dos resultados. A amostra foi centrifugada e analisada no período de no máximo 1 hora.

3.6.2 Determinação de ácidos graxos livres

Em um tubo de soro independente, as amostras coletadas foram centrifugadas para separação e armazenamento do soro, que foi refrigerado e encaminhado ao laboratório responsável para realização das quantificações. As concentrações de ácidos graxos livres foram determinadas por aparelho automatizado (*Siemens - ADVIA 1650*®), com princípio de

funcionamento enzimático-calorimétrico e os resultados foram emitidos em nanomol por mililitro (nmol/mL).

3.6.3 Determinação de HDL, LDL, triglicérides e glicose

Os exames de HDL, glicose e triglicérides foram realizados por um aparelho automatizado (*Siemens - ADVIA 1650®*) com metodologia enzimático-calorimétrica e o LDL foi calculado pela equação de *Friedwald*. A unidade dos resultados foi emitida em miligramas por decilitro (mg/dL). Com exceção da determinação da glicose, cujo sangue necessita de armazenamento em tubo revestido de fluoreto, que previne o metabolismo da glicose pela hemácia, todos os outros exames citados neste tópico foram armazenados em tubo de soro (sem anticoagulantes).

3.6.4 Avaliação antropométrica

O exame antropométrico que avaliou a altura, o peso e a CirA de cada voluntário foi realizado com o auxílio de um estadiômetro portátil, uma balança digital (*EKS - Triumph®*) calibrada e uma fita métrica inelástica (*Incoterm®*), respectivamente. A impedância bioelétrica foi realizada pelo Analisador de Composição Corporal *MALTRON® BF-906*, para obtenção da %Gc e do IMC.

3.7 Análise estatística

3.7.1 Dados nominais

Os dados nominais coletados foram tabulados e passaram por um processo de normalização, em que cada uma das variáveis (bioquímicas e antropométricas) foi transformada em uma variável logarítmica (*CIGOLINI et al., 2006; BOTELLA-CARRETERO et al., 2007*). Para avaliar a distribuição da amostra, modelos *Q-Q Plot* foram adotados.

3.7.2 Dados não nominais

Foi proposto para cada uma das variáveis não nominais um sistema de pontuação de acordo com parâmetros que a literatura indica com possibilidade maior de um perfil ideal de vitamina D. A pontuação adotada foi composta pela equivalência de um ponto para a opção considerada “Ideal”, dois pontos para a opção considerada “Limítrofe” e a equivalência de três pontos para a opção considerada “Não ideal”, como apresentado na Tabela 1. Assim,

os dados poderiam ser utilizados na correlação de *Pearsons*, onde uma correlação inversamente proporcional entre a variável dependente e um dado nominal estaria mais próximo de 1. Logo, uma correlação diretamente proporcional estaria mais próximo de 3.

3.7.3 Modelos estatísticos

As associações das variáveis nominais (idade, peso, altura, CirA, %Gc, IMC, HDL, LDL, triglicérides, ácidos graxos livres, e glicose) bem como as variáveis não nominais (nível de atividade física, nível de exposição solar e ambiente de trabalho) foram testadas por correlação no modelo de *Pearsons*, admitindo-se significância como $p < 0,005$, ou tendência como $p \geq 0,005$. Modelos com valores de média \pm desvio padrão foram realizados para os dados nominais, cuja significância foi considerada como $p < 0,005$, obtida através do teste t *Student*. Os modelos propostos, bem como a normalização dos dados foram realizados pelo programa estatístico SPSS® (Versão 17).

4. RESULTADOS

Os resultados estão apresentados sob a forma de artigo científico, o qual será traduzido para o inglês e submetido para publicação em revista internacional, a ser definida.

ARTIGO: Níveis séricos de vitamina D associados com indicadores da Síndrome Metabólica na população brasileira.

NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D ASSOCIADOS COM INDICADORES DA SÍNDROME METABÓLICA NA POPULAÇÃO BRASILEIRA

João Renato Pesarini^{1*}, Ingrid Felicidade², Lars Eijssen³, Mário Sérgio Mantovani⁴, Lucia Regina Ribeiro^{1,2}

¹Univ Estadual Paulista - UNESP, Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular. Rio Claro/SP, Brasil.

²Univ Estadual Paulista - UNESP, Programa de Pós-graduação em Patologia. Botucatu/SP, Brasil.

³Maastricht University, Department of Bioinformatics - BiGCaT. Maastricht, The Netherlands.

⁴Universidade Estadual de Londrina - UEL, Departamento de Biologia - Centro de Ciências Biológicas. Londrina/PR, Brasil.

*Autor correspondente: João Renato Pesarini. Tel.: +55 43 99334204.

Endereço de E-mail: joao_rpe@hotmail.com

Revista a ser definida.

RESUMO

Atualmente reconhece-se um importante papel nutricional da vitamina D e acredita-se que a deficiência da mesma não seja uma realidade em países onde a incidência solar é alta durante todo o ano. No entanto, uma série de estudos recentes mostram que os níveis séricos de vitamina D nestes países encontram-se abaixo do ideal e outros estudos levam a crer que o aumento dos níveis séricos de vitamina D está diretamente relacionado ao perfil lipídico de pessoas com baixa incidência de dislipidemia. Frente ao exposto, o presente estudo avaliou os níveis séricos de vitamina D, em uma amostra da população brasileira, e os correlacionou com os fatores de risco para a Síndrome Metabólica e outros relacionados. Por meio da correlação de *Pearsons*, os resultados mostraram que existe tendência que indica uma correlação inversamente proporcional entre níveis de vitamina D sérica e a circunferência abdominal ($r = -0,047$, $p = 0,403$), o colesterol HDL ($r = -0,082$, $p = 0,144$), o triglicérides ($r = -0,080$, $p = 0,150$) e a glicose ($r = -0,005$, $p = 0,934$). Outros parâmetros que não são utilizados para o diagnóstico da Síndrome Metabólica como o colesterol LDL ($r = -0,159$, $p = 0,004$), os ácidos graxos livres ($r = -0,049$, $p = 0,384$) e a porcentagem de gordura corpórea ($r = -0,097$, $r = 0,083$), foram também avaliados e somente o colesterol LDL apresentou uma correlação inversamente proporcional significativa em relação à variável dependente. Apesar de não usados para o diagnóstico da Síndrome Metabólica, faz-se necessário salientar que esses parâmetros bioquímicos estão diretamente relacionados ao aumento do risco para o desenvolvimento da obesidade e da aterosclerose, enfermidades que acometem também pacientes com Síndrome Metabólica. Este estudo contribui para mostrar que não só a osteoporose, mas outros efeitos não clássicos da deficiência de vitamina D, como as doenças cardiovasculares, podem ser prevenidos e até mesmo tratados de forma eficaz, uma vez que o colesterol LDL, principal composto na formação das placas de ateroma, mostrou-se inversamente correlacionado de forma significativa com a vitamina D.

Palavras-chave: Dislipidemia, Hipovitaminose D, Calcitriol, Síndrome Metabólica.

ABSTRACT

Currently, an important nutritional role of vitamin D is recognized and infers that its deficiency is not a reality in countries where the solar incidence is high throughout the year. However, a serie of recent studies show that vitamin D serum levels in these countries are less than ideal and other studies suggest that the increased of vitamin D serum levels is directly related to the lipid profile of people with low incidence of dyslipidemia. Based on these, the present study evaluated the serum levels of vitamin D in a sample of the Brazilian population, and correlated them with risk factors for metabolic syndrome and others. Through the *Pearsons* correlation, the results showed that there is tendency indicating an inverse correlation between serum levels of vitamin D and waist circumference ($r = -0.047$, $p = 0.403$), HDL cholesterol ($r = -0.082$, $p = 0.144$), triglycerides ($r = -0.080$, $p = 0.150$) and glucose ($r = -0.005$, $p = 0.934$). Other parameters that are not used for the diagnosis of Metabolic Syndrome as LDL cholesterol ($r = -0.159$, $p = 0.004$), free fatty acids ($r = -0.049$, $p = 0.384$) and body percentage fat ($r = -0.097$, $r = 0.083$), were also evaluated and only the LDL cholesterol showed a significant inverse correlation related to the dependent variable. Despite of not used for the Metabolic Syndrome diagnosis it is necessary point out that these biochemical parameters are directly related to the increased risk for the development of obesity and atherosclerosis that are also diseases that affect patients with Metabolic Syndrome. This study helps to demonstrate not only osteoporosis, but also other non-classical vitamin D deficiency such as how cardiovascular disease can be prevented and even treated effectively, since LDL-cholesterol, the main compound in plaque formation of atheroma, was inversely correlated in significant way with vitamin D.

Key-words: Dyslipidemia, Hypovitaminosis D, Calcitriol, Metabolic Syndrome.

1. Introdução

No atual cenário científico, a correlação entre os níveis séricos da vitamina D com a saúde óssea é clara e bem estabelecida (BISCHOFF-FERRARI et al., 2009). Recentemente, estudos *in vivo* mostram que a vitamina D e seus receptores estão diretamente ligados não só com alguns tipos de tumores (VUOLO et al., 2012), como por exemplo, o câncer de mama (HATSE et al., 2012) e o câncer de próstata (GEE et al., 2013); mas também com os processos que levam à Síndrome Metabólica, especialmente o metabolismo de lipídeos (MELAMED et al., 2008; JORDE et al., 2010).

A vitamina D pode ser adquirida por suplementação e/ou pela ingestão de alimentos. No entanto, sua ingestão a partir de alimentos não aumenta consideravelmente os seus níveis no organismo, devido ao fato de que poucos alimentos possuem vitamina D naturalmente (HOLICK, 2007). Desta forma, sugere-se que para atingir níveis ideais se faça também a exposição do indivíduo ao sol matutino, diariamente e em um período de 15 a 30 minutos, e/ou a suplementação por meio de cápsulas ou outras formulações farmacêuticas (KIMLIN et al., 2003; HOLICK; CHEN, 2007). Mas, mesmo com exposição solar, indivíduos com maior grau de pigmentação na pele tendem a produzir menos vitamina D, o que aparentemente ocorre em todas as estações do ano, sugerindo, assim, que indivíduos afrodescendentes tenham uma acentuada diferença na produção de 25(OH)D₃ em comparação com indivíduos caucasianos e asiáticos (ARUNABH et al., 2003).

O processo de produção de vitamina D, que ocorre tanto na derme quanto na epiderme, determina a conversão do 7-deidrocolesterol, em vitamina D por meio de foto-reação. A luz ultravioleta (UV-B 290-315nm) conjuga à estrutura molecular do 7-deidrocolesterol (Carbonos C5 e C7) formando a pré-vitamina D. Essa, uma vez produzida, forma homodímeros em aproximadamente 24 horas que se transformam mais tarde em vitamina D₃ (coleciferol). Se ingerido, grande parte da absorção deste micronutriente ocorre por difusão simples na membrana dos enterócitos localizados na região proximal do intestino delgado. Em ambas as situações, o coleciferol ingerido ou produzido por exposição solar, uma vez na circulação é transportado ao fígado e convertido em 25-hidroxitamina D₃ (25(OH)D₃) pela hidroxilação em seu Carbono 25. Esta conversão é mediada pela enzima D3-25-hidroxilase (25-OHase) e acontece no retículo endoplasmático das células hepáticas. A 25(OH)D₃ serve de substrato para a formação do hormônio 1,25-dihidroxitamina D₃ (calcitriol, 1,25(OH)₂D₃). Este último processo de conversão é mediado pela enzima 1,alfa-hidroxilase presente nas mitocôndrias dos túbulos contorcidos proximais

dos rins (HOLLANDER et al., 1978; OMDAHL et al., 2001; PREMAOR; FURLANETTO, 2006).

A maior parte do transporte plasmático dos isômeros 25(OH)D e 1,25(OH)₂D₃ da vitamina D se dá pela ligação com uma proteína plasmática mais conhecida como proteína de ligação da vitamina D (*Vitamin D Binding Protein* - DBP) (BIKLE et al., 1986). Porém, para exercer grande parte de seus efeitos, a vitamina D precisa estar presente em sua forma ativa, a 1,25(OH)₂D₃ ou calcitriol. A ação do calcitriol, por sua vez, dá-se por meio de uma ligação a um receptor nuclear específico e membro da superfamília de receptores nucleares para hormônios esteróides, o Receptor Nuclear de Vitamina D (*Vitamin D Receptor* – VDR), codificado por um gene de mesmo nome (HAUSSLER et al., 1998; ERBEN, 2001). Este receptor regula a transcrição gênica pela ligação aos elementos responsivos de vitamina D na região promotora dos genes alvos (HANNAH; NORMAN, 1994; HAUSSLER et al., 1998; ERBEN, 2001). Maalouf et al. (2008) constataram a presença do receptor VDR em vários órgãos, tecidos e células, como por exemplo, o ovário, a próstata, o músculo cardíaco, os neurônios, as células alveolares, os fibroblastos e as células do sistema imune.

Estudos realizados em diversos continentes relatam a deficiência de vitamina D em indivíduos adultos, idosos e criança. Nota-se que esta deficiência não está centralizada em apenas uma região e, portanto, admite-se uma deficiência em proporções globais. Sendo assim, a deficiência deste composto é mais frequente na população em geral do que se pensava. Logo estes efeitos não clássicos provocados pela deficiência de vitamina D devem ser mais intensamente investigados, mesmo em países onde a exposição solar anual é considerada alta. O presente estudo objetivou correlacionar os níveis séricos de 25(OH)D₃ com variáveis que levam a Síndrome Metabólica e enfermidades relacionadas, bem como, a criação de um banco de dados para posterior análise de SNPs do gene VDR.

2. Materiais e Métodos

2.1. Critérios de inclusão

Foram incluídos na amostra indivíduos voluntários, adultos, saudáveis, de ambos os gêneros, com idade entre 18 – 55 anos e residentes por, no mínimo, três meses na cidade de Londrina, Paraná, Brasil (Latitude: -23° 18' 37"). Seguindo os padrões de estudos similares, e para que não houvesse interferência na produção de vitamina D na pele, por excesso de pigmentação, apenas indivíduos caucasianos (BOTELLA-CARRETERO et al. 2007; DELVIN et al. 2010) participaram da pesquisa.

2.2. Critérios de exclusão

Foram excluídos os indivíduos portadores de doenças cardiovasculares, diabetes, hemofilia, anemia, doenças gastrointestinais, câncer, alterações tireoidianas e pacientes com alterações nefrológicas. Os voluntários que não estivessem trabalhando ou vivendo, por pelo menos três meses no município de Londrina, não foram selecionados para participar do estudo, bem como aqueles que não eram de descendência caucasiana. Indivíduos que informaram na pré-avaliação fazer uso crônico de medicamentos para tratamento de diabetes, doenças dislipidêmicas ou polivitamínicos nos últimos seis meses não foram elegíveis para participar da pesquisa.

2.3. Informações sobre a amostragem inicial e final

Após a divulgação do estudo, 800 pessoas demonstraram interesse em participar da pesquisa. Dos voluntários selecionados, de acordo com os critérios de inclusão/exclusão, 370 compareceram na data e horário marcados para realização das coletas de material biológico e preenchimento dos questionários. Para a amostragem final, 48 voluntários foram excluídos por diferentes motivos, dentre eles, não informar a idade, não entregar o questionário alimentar, verbalizar a intenção de desistência durante ou após os procedimentos, ou por não estarem em jejum adequado. Assim, a amostra final desse estudo constitui-se de 322 indivíduos.

2.4. Procedimentos gerais de obtenção de dados e amostras

O material biológico e os dados relacionados aos parâmetros antropométricos de cada indivíduo foram obtidos em um período de seis meses, com início no dia 06 de outubro de 2011, duas semanas após o início da primavera e final no dia 04 de abril de 2012, duas semanas após o término do verão. O experimento foi realizado em duplo cego, pois os voluntários foram referenciados apenas pelo seu Identificador Único (ID). Cada voluntário recebeu um questionário padrão de atendimento onde foram registradas as informações pessoais (nome, idade, sexo, endereço, etnia), hábitos alimentares, ambiente de trabalho (aberto/fechado), exposição solar, nível de atividade física e uso de medicamentos. Passadas estas etapas, o voluntário foi submetido ao exame rápido de glicose (*Roche Diagnostics* – *Accu-check Active*®). Caso o resultado apontasse valores acima de 126 mg/dL, o indivíduo era automaticamente excluído do estudo e encaminhado para avaliação médica. Após esta avaliação inicial, os indivíduos foram encaminhados para a coleta de material biológico e para a coleta de dados antropométricos. Os procedimentos anteriormente citados foram realizados

no período da manhã, das 08h às 10h, para que fossem minimizadas as variações nas concentrações dos níveis de vitamina D. O projeto do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, e aprovado sob parecer nº 116/2011.

2.5. Determinação das variáveis bioquímicas

Os níveis séricos de vitamina D foram avaliados pelo princípio da quimioluminescência de forma automatizada (*DiaSorin Diagnostics* – LIAISON®). A determinação de HDL; triglicérides e glicose basearam-se em método enzimático-calorimétrico automatizado (*Siemens* - ADVIA 1650®). O LDL foi calculado pela equação de *Friedwald*. Já os ácidos graxos livres foram coletados em um tubo de soro independente, centrifugados e encaminhados ao laboratório responsável, onde foram realizados por método automatizado (*Siemens* - ADVIA 1650®).

2.6. Avaliação antropométrica

O exame antropométrico que avaliou a altura, o peso e a CirA de cada voluntário foi realizado com o auxílio de um estadiômetro portátil, uma balança digital (*EKS* - Triumph®) calibrada e uma fita métrica inelástica (*Incoterm*®), respectivamente. A impedância bioelétrica foi realizada pelo Analisador de Composição Corporal MALTRON® BF-906, para obtenção da %Gc e do IMC.

2.7. Análise estatística

Os dados antropométricos e bioquímicos foram normalizados por meio de uma transformação logarítmica (CIGOLINI et al., 2006; BOTELLA-CARRETERO et al., 2007). As associações das variáveis nominais e não nominais foram testadas por correlação no modelo de *Pearsons* admitindo significância quando $p < 0,005$ e tendência quando $p \geq 0,005$. As variáveis nominais foram também expressas em média \pm desvio padrão e analisadas por teste *t Student* ($p > 0,005$). As análises estatísticas foram realizadas pelo programa SPSS® (Versão 17).

3. Resultados

As características bioquímicas e antropométricas dos 322 voluntários do estudo estão apresentadas na Tabela 2 onde houve separação dos dados de acordo com os níveis séricos de vitamina D, sendo que 100 voluntários foram classificados como deficientes ou

extremamente deficientes em vitamina D ($25(\text{OH})\text{D}_3 \leq 20 \text{ ng/mL}$) e 222 voluntários foram classificados com soro limítrofe ou ideal ($20\text{ng/mL} > 25(\text{OH})\text{D}_3 < 60\text{ng/mL}$). A média das concentrações de vitamina D para o grupo deficiente/extremamente deficiente foi de $15,55 \pm 3,76 \text{ ng/mL}$, em que 10% dos indivíduos possuíam concentrações inferiores a 10ng/mL . Para o grupo limítrofe/ideal a média foi de $28,27 \pm 6,41 \text{ ng/mL}$ e apenas 29% dos indivíduos possuíam um soro com níveis ideais de $25(\text{OH})\text{D}_3$. Pela classificação de Síndrome Metabólica estabelecida pela conferência norte-americana *National Cholesterol Education Program* – NCEP (2002) e com os dados ajustados pelas Diretrizes Brasileiras de Obesidade ABESO (2010), seis mulheres foram identificadas como tendo Síndrome Metabólica, dentre elas cinco possuíam níveis deficientes ou limítrofes em vitamina D e apenas uma níveis suficientes, como apresentado na Tabela 3.

A Tabela 4 mostra as correlações de regressão linear no modelo de *Pearsons*, sendo a variável dependente a vitamina D. A análise estatística indicou correlações inversamente proporcionais significativas para as variáveis LDL ($r = -0,159$, $p = 0,004$) e ambiente de trabalho ($r = -0,186$, $p = >0,001$). O teste ainda apresentou outras correlações inversamente proporcionais, porém, essas identificadas como tendências, visto que não apresentaram um $p < 0,005$; e nesse contexto cita-se as variáveis idade ($r = -0,107$, $p = 0,550$), peso ($r = -0,350$, $p = 0,533$), CirA ($r = -0,047$, $p = 0,403$), %Gc ($r = -0,097$, $p = 0,083$), IMC ($r = -0,063$, $p = 0,262$), HDL ($r = -0,082$, $p = 0,144$), triglicérides ($r = -0,080$, $p = 0,150$), ácidos graxos livres ($r = -0,049$, $p = 0,384$), glicose ($r = -0,005$, $p = 0,934$) atividade física ($r = -0,048$, $p = 0,387$) e a exposição solar ($r = -0,158$, $p = 0,005$). Apenas a altura ($r = 0,047$, $p = 0,401$) foi observada como correlação diretamente proporcional, e esta sugere uma tendência.

Na Tabela 5, são apresentados os dados dos 10 indivíduos com perfil metabólico considerado interessante em relação aos níveis extremos de vitamina D (muito altos ou muito baixos), que serão avaliados para a genotipagem do gene VDR, em um estudo posterior. A escolha desses indivíduos foi baseada no seu perfil metabólico e antropométrico. Para os indivíduos selecionados com soro deficiente, os de ID 202 e 41 foram selecionados devido aos seus baixos níveis séricos de vitamina D e altos níveis de HDL. O indivíduo de ID 75 e 124 apresentaram níveis lipídicos ideais, porém, seu nível sérico de vitamina D é extremamente deficiente. O indivíduo de ID 196 possui uma CirA considerada de baixo risco para doenças cardiovasculares, porém, seu nível de %Gc é considerado alto. Já para os indivíduos com soro suficiente, os de ID 115 e 184 foram selecionados devido aos seus baixos níveis de HDL, contrário ao indivíduo de ID 222 que possui HDL em um nível elevado. Por

fim, os indivíduos 361 e 357 possuem soro com concentrações elevadas de vitamina D e uma %Gc elevada.

A Tabela 6 apresenta o resultado da investigação da frequência e qualidade alimentar.

A Tabela 7 representa a classificação da população de acordo com os níveis séricos de vitamina D.

O gráfico 1 mostra a variação dos níveis de vitamina D por gênero. Para as mulheres, o valor da média de vitamina D foi de 24,2 ng/mL. Já para os homens, a média foi de 24,9 ng/mL.

Tabela 1 - Modelo estatístico proposto para as variáveis não nominais na amostra estudada.

Variável	Perfil ideal	Perfil limítrofe	Perfil menos ideal
Atividade física	Pratica 5 ou mais sessões por semana	Equivalência de 2 pontos	Equivalência de 3 pontos
Exposição solar diária	20 a 60 minutos	Pratica 3 sessões por semana	Não pratica
Ambiente de trabalho	Aberto	Menor que 20 minutos	Evita completamente
		Fechado e aberto	Fechado

Foi proposto para cada uma das variáveis não nominais um sistema de pontuação de acordo com parâmetros que a literatura indica com possibilidade maior de um perfil ideal de vitamina D. A pontuação adotada foi composta pela equivalência de 1 ponto para a opção considerada “Ideal”, 2 pontos para a opção considerada “Limítrofe” e a equivalência de 3 pontos para a opção considerada “Não ideal”.

Tabela 2 - Média \pm desvio padrão das variáveis nominais de acordo com os níveis séricos de vitamina D (ng/mL), na amostra estudada.

Variável	Vitamina D \leq 20 (n=100)		60 > Vitamina D > 20 (n=222)		p
	Média \pm desvio padrão		Média \pm desvio padrão		
Idade (anos)	33,79 \pm 10,54		32,43 \pm 10,79		0,244*
Peso (kg)	71,08 \pm 15,02		69,75 \pm 14,36		0,468*
Altura (m)	1,65 \pm 0,08		1,67 \pm 0,08		0,104*
CirA (cm)	84,30 \pm 12,59		83,34 \pm 12,44		0,529*
%Gc (%)	33,66 \pm 8,90		30,17 \pm 8,56		0,002**
IMC (kg/m ²)	25,88 \pm 4,82		24,94 \pm 4,50		0,098*
HDL (mg/dL)	58,83 \pm 12,54		53,31 \pm 11,44		0,001**
LDL (mg/dL)	117,02 \pm 30,02		107,56 \pm 32,04		0,004**
Triglicérides (mg/dL)	101,04 \pm 56,07		99,31 \pm 65,79		0,500*
Ácidos graxos livres (nmol/mL)	0,54 \pm 0,18		0,54 \pm 0,19		0,852*
Glicose (mg/dL)	89,08 \pm 7,35		89,87 \pm 8,69		0,481*
25(OH)D3 (ng/mL)	15,55 \pm 3,76		28,27 \pm 6,41		0,001**

Legenda: CirA: Circunferência abdominal; %Gc: Porcentagem de gordura corpórea; IMC: Índice de massa corporal; HDL: Colesterol HDL; LDL: Colesterol LDL. * tendência $p \geq 0,005$ e ** significativo $p < 0,005$. Valores para Vitamina D são expressos em ng/mL.

Tabela 3 - Indivíduos diagnosticados com Síndrome Metabólica na amostra estudada.

ID único	Gênero (F)	25(OH)D3 (ng/mL)	CirA (cm)	HDL (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	IMC
65	F	13,2	91	45	183	27,6
313	F	16,0	91	42	290	26,8
121	F	20,7	98	47	280	26,5
61	F	24,4	96	43	180	29,7
198	F	24,7	109	44	239	38,1
325	F	34,7	95	43	185	32,5

Legenda: F: Feminino; CirA: Circunferência abdominal; HDL: Colesterol HDL.

Tabela 4 - Correlação no modelo de *Pearsons* para as variáveis nominais e não nominais, considerando os níveis de vitamina D como variável dependente.

Variável	<i>r</i>	<i>p</i>
Idade	-0,107	0,550*
Peso	-0,350	0,533*
Altura	0,047	0,401*
CirA	-0,047	0,403*
%Gc	-0,097	0,083*
IMC	-0,063	0,262*
HDL	-0,082	0,144*
LDL	-0,159	0,004**
Triglicérides	-0,080	0,150*
Ácidos graxos livres	-0,049	0,384*
Glicose	-0,005	0,934*
Atividade física	-0,048	0,387*
Exposição solar	-0,158	0,005*
Ambiente de trabalho	-0,186	0,001**

Legenda: CirA: Circunferência abdominal; %Gc: Porcentagem de gordura corpórea; IMC: Índice de massa corpórea; HDL: Colesterol HDL; LDL: Colesterol LDL. * tendências $p \geq 0,005$ e ** significativo $p < 0,005$.

Tabela 5 - Indivíduos selecionados de acordo com valores extremos de vitamina D (muito baixos ou muito altos) e seu perfil metabólico.

ID único	Gênero (M/F)	25(OH)D3 (ng/mL)	CirA (cm)	%Gc	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	Glicose (mg/dL)
124	F	5,2	74	31,1	48	97,0	30	85
196	F	7,0	78	37,7	58	192,4	83	92
202	F	7,6	83	35,4	93	102,4	58	80
75	M	8,2	70	15,4	65	87,8	51	75
41	F	9,0	67	19,6	91	81,8	191	82
184	M	43,3	95	22,1	33	186,8	101	83
222	F	44,2	68	22,8	104	99,4	78	90
115	F	46,1	70	26,5	47	56,8	41	75
361	F	50,0	83	31,8	51	106,4	108	93
357	F	52,7	81	32,3	54	75,6	127	87

Legenda: ID: Identificador único; M/F: Masculino/Feminino; CirA: Circunferência abdominal %Gc: Porcentagem de gordura corpórea; HDL: Colesterol HDL; LDL: Colesterol LDL.

Tabela 6 - Tabela informativa dos hábitos alimentares dos voluntários, de acordo com os níveis séricos de vitamina D.

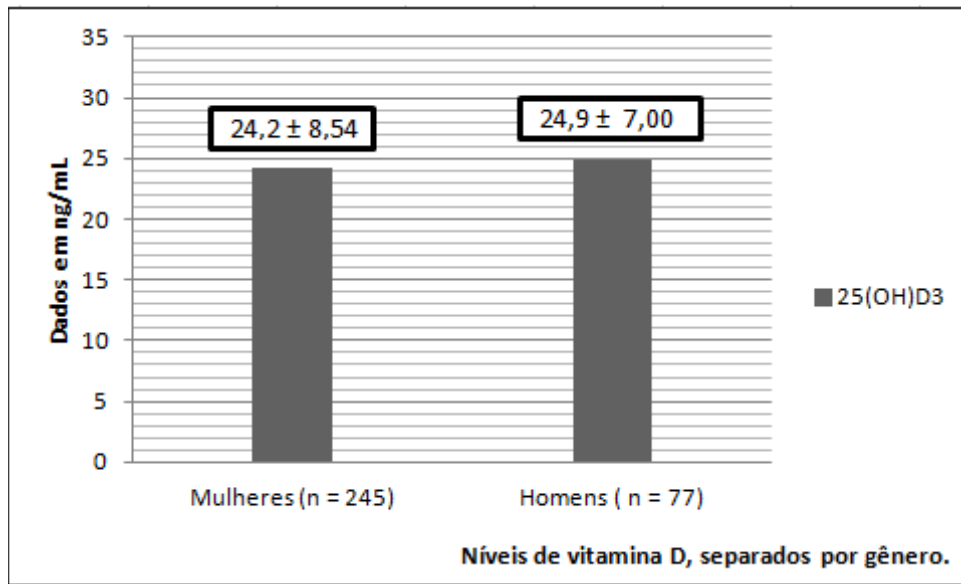
Variável	Vitamina D ≤ 20 (n=100)	60 > Vitamina D > 20 (n=222)
	Indivíduos (%)	Indivíduos (%)
Consumo de vegetais:		
1 porção por dia	32%	27%
2 porções por dia	35%	37%
3 porções por dia	33%	36%
Consumo de frutas:		
1 porção por dia	43%	37%
2 porções por dia	30%	32%
3 porções por dia	27%	31%
Preparo de carnes:		
Grelhados	17%	14%
Assados ou cozidos	27%	31%
Fritos	56%	55%

Considera-se 1 porção igual a 80 gramas de alimento (Organização Mundial da Saúde, 2005). Valores para Vitamina D são expressos em ng/mL.

Tabela 7 - Tabela classificatória da população estudada, de acordo com seus níveis séricos de vitamina D.

Indivíduos (n=322)	Níveis Séricos (Classificados em:)
10 (3%)	Extremamente deficientes
90 (28%)	Deficientes
158 (50%)	Suficientes/Limítrofe
64 (19%)	Ideais

Valores para Vitamina D são expressos em ng/mL.

Gráfico 1 - Níveis de 25(OH)D3, separados por gênero, na amostra estudada.

4. Discussão

4.1. Hipovitaminose D: Realidade no Brasil.

Os resultados do presente estudo permitem inferir que a hipovitaminose D, em indivíduos adultos da população do sul do Brasil, é de fato uma realidade. Ainda, os achados são corroborados por outros estudos populacionais realizados na região sudeste (MAEDA et al., 2007; UNGER et al., 2010), e, assim, podemos inferir que a deficiência de vitamina D não é um problema de saúde pública relacionado a apenas uma região demográfica brasileira.

Londrina é uma cidade do norte paranaense, onde a radiação solar média em 2011 foi de 193,3w/m² (SIMEPAR) o que é suficiente para a produção normal de vitamina D diária (TURNBULL; PARISI, 2008). Sabe-se, também, que no Brasil o consumo dietético de fontes de vitamina D é considerado muito baixo (PETERS et al., 2009). Somando-se essas realidades, pode-se ainda relatar que o fato da amostra estudada na presente pesquisa apresentar mais da metade dos indivíduos com insuficiência em vitamina D, pode ser explicado pelas suas características, ou seja, trabalhar em locais fechados e se exercitarem pouco, evitando assim o fator chave para a produção de vitamina D, a exposição solar (MACLAUGHLIN; HOLICK, 1985; FLICKER et al., 2003). Outro fator que poderia influenciar na insuficiência de vitamina D observada nesse estudo, seria a poluição do ar. Assim, assume-se que grandes centros urbanos, como São Paulo, tendem a possuir uma poluição atmosférica considerada muito alta (AGARWAL et al., 2002) e isso impede, mesmo que parcialmente, a população de se expor à radiação solar. O estudo de Unger et al. (2010), realizado na cidade de São Paulo, relata uma média de 21,4 ng/mL de vitamina D para os voluntários. Logo, observa-se que resultado similar foi encontrado no presente estudo em que a média de vitamina D foi de 24,4ng/mL se considerado todos os indivíduos participantes da pesquisa. Mesmo com dados recentes de infraestrutura apontando que a cidade de Londrina possui poucas áreas verdes nos centros urbanizados (POLIDORO et al., 2011), não é viável a comparação direta entre as duas cidades por seus níveis de poluição. Logo, isso permite inferir que a deficiência deve ser um fato decorrente do estilo de vida das pessoas e não em função da baixa exposição à radiação solar que seria causada pela poluição. Essa hipótese pode ser melhor compreendida quando se observa as correlações inversamente proporcionais obtidas para variáveis como a exposição solar, o ambiente de trabalho e a atividade física.

A idade dos voluntários, outro fator que poderia ter influenciado nos níveis baixos de vitamina D, pela capacidade reduzida de conversão do 7-deidrocolesterol (BOLLAND et al., 2006; FORD et al., 2012), foi descartada uma vez que se verificou uma média de 33 anos quando analisados todos os voluntários da pesquisa. Porém, a afirmação que indivíduos mais

velhos tendem a produzir menos vitamina D é corroborada pela tendência da correlação inversamente proporcional verificada para os níveis de vitamina D e a idade. Os estudos como o de Janssen et al. (2013) relatam que indivíduos do sexo feminino, geralmente, possuem níveis séricos de vitamina D mais baixos do que indivíduos do sexo masculino. Isso pode ocorrer, principalmente, pela variação de hormônios como o estradiol. A escolha da amostra do presente estudo foi aleatória, envolvendo tanto homens quanto mulheres. Dos voluntários, 24% eram homens e 76% mulheres. No entanto, apesar do que está descrito da literatura, para o presente estudo as médias de vitamina D, entre ambos os grupos, variaram em apenas 0,7ng/mL, ambas as médias classificadas como insuficientes, como visto no Gráfico 1.

4.2. Correlações entre vitamina D e a Síndrome Metabólica.

As correlações Síndrome Metabólica, vitamina D e lipídeos em níveis alterados no organismo são discutidas em alguns artigos (PEREIRA et al., 2002; BOUCHER, 2012; THOMAS et al., 2012). O fato de a Síndrome Metabólica envolver fatores diretamente relacionados a doenças cardiovasculares, e de a vitamina D ser lipossolúvel, leva a crer que outros fatores como a %Gc e o IMC possam também estar alterados. O presente estudo observou correlações inversamente proporcionais e que indicam tendências para a CirA, a %Gc e o IMC. Suportando esta ideia, dados clínicos demonstram que pessoas acima do peso ou obesas possuem níveis séricos menores de vitamina D do que indivíduos com peso ideal (SNIJDER et al., 2007; CHENG et al., 2010; MUSCOGIURI et al., 2010) o que revela uma possível ação da vitamina D na inibição de proliferação do tecido adiposo (AWAD et al., 2012).

No nosso estudo, quando analisamos os fatores bioquímicos que levam à Síndrome Metabólica, observamos correlações inversamente proporcionais que indicaram tendências para a redução de triglicérides, glicose e HDL enquanto acontece o aumento de vitamina D. A associação inversamente proporcional entre vitamina D e triglicérides é compatível com dados encontrados na literatura (HYPPÖNEN et al., 2008; MOY; BULGIBA, 2011; GAGNOM et al., 2012) e esta correlação pode ser explicada pelo processo de ativação da lipoproteína lipase (LPL) pela vitamina D nos adipócitos. Os adipócitos são as células com maior quantidade de LPL presente no organismo, sendo que sua síntese e controle dependem de hormônios metabólicos. As LPL têm como função a remoção de partículas de triglicérides, por meio de hidrolização (ECKEL, 1989; SIMSOLO et al., 1992; QUERFELD et al., 1999). A relação LPL e vitamina D, descrita *in vitro* por Querfeld (1999) envolve ação do calcitriol diretamente sobre os adipócitos, conseqüentemente, sobre a LPL. Os autores

confirmaram a expressão do receptor de vitamina D nos adipócitos testados e, após um período de incubação de calcitriol no adipócito, a atividade da LPL aumentou significativamente em 48, 72 e 96 horas. Outro mecanismo que explicaria esta correlação seria oxidação lipídica, descrita por Yin et al. (2012a), atenuando a esteatose hepática bem como o acúmulo de triglicérides pela ação do calcitriol.

Ao correlacionarmos o HDL com a vitamina D, obtivemos resultado divergente daquele encontrado na literatura (SCHNATZ et al., 2011; YIN et al., 2012b), ou seja, uma correlação inversamente proporcional que indica uma tendência de diminuição do HDL ao mesmo tempo em que ocorre o aumento da vitamina D. A variação do HDL pode ter ocorrido pelo fato da população estudada possuir hábitos alimentares similares e não saudáveis, onde a ingestão necessária de 400g diárias de frutas e vegetais recomendada pela Organização Mundial da Saúde (2005) não foi atingida, como visto na Tabela 6. Somam-se a isto os hábitos sedentários dos indivíduos da amostra estudada. Adicionalmente, pode-se supor a presença de variantes genéticas incomuns, características da população estudada por nós. Auwerx et al. (1992) mostraram a existência de uma forte correlação entre vitamina D e a apolipoproteína ApoA1, o maior componente proteico do HDL. Assim, alterações nos genes para esta proteína podem levar à alteração da síntese do HDL. Esta observação encoraja uma pesquisa em busca de SNP's por genotipagem nos indivíduos com valores extremos de vitamina D selecionados por nós. Ainda, estudos que procuram detectar um aumento nos níveis de HDL pela suplementação de vitamina D continuam apresentando resultados inconsistentes sugerindo que este efeito, apesar de comum, pode ser um efeito indireto (GRIMNES et al., 2011; WANG et al., 2012).

A correlação inversamente proporcional observada para os níveis séricos de glicose e vitamina D, indica uma tendência de redução da glicose frente ao aumento da vitamina D, e esse fato é corroborado por outros estudos (FORD et al., 2005; UNGER et al., 2010). Acredita-se que a vitamina D faça parte da homeostase da glicose, resultando em um efeito indireto do colecalciferol pela manutenção da normocalcemia intracelular (PITAS et al., 2007). Este efeito na homeostase da glicose leva a crer que a vitamina D pode, de alguma maneira, prevenir a diabetes. Porém, Pittas et al. (2010) concluíram, em uma extensa revisão da literatura, que ainda não está claro se um indivíduo com deficiência sérica de vitamina D possui riscos elevados para o desenvolvimento de diabetes, pois os dados apresentados permanecem contraditórios.

Para a detecção de indivíduos com Síndrome Metabólica avaliamos a CirA, as concentrações de HDL, triglicérides e glicose. Da amostra estudada, foram identificados 6

indivíduos, e destes, apenas 1 possuía níveis séricos considerados suficientes em vitamina D. Apesar de fortes indícios indicando a relação inversamente proporcional entre Síndrome Metabólica e níveis séricos de vitamina, levando em consideração a interpretação estatística, ainda existe a incerteza de que a Síndrome Metabólica possa prever os valores séricos de vitamina D do indivíduo, e vice versa. (GAGNON et al., 2012).

4.3. Correlações com lipídeos relacionados a doenças cardiovasculares.

Além dos fatores bioquímicos relacionados à Síndrome Metabólica, a correlação da vitamina D com os níveis séricos de LDL e de ácidos graxos livres também foram testadas. Diversos estudos relatam que, apesar do LDL não ser um fator bioquímico para caracterizar a Síndrome Metabólica, talvez esta lipoproteína seja o composto mais importante dentre os que elevam o risco de doenças cardiovasculares, e este deve ser intensamente investigado (YIN et al., 2012b), uma vez que existe correlação entre hipovitaminose D e a saúde cardiovascular (ANDERSON et al., 2010).

O LDL, na circulação, é ocasionalmente oxidado por radicais livres, o que desencadeia uma espécie de processo inflamatório sobre o vaso sanguíneo, gerando um recrutamento de macrófagos que absorvem a partícula de LDL. Pelo fato dos macrófagos não serem capazes de hidrolisar o LDL, acabam se transformando em uma espécie de “célula-espuma” (*foam-cell*) que se deposita e se aglomera na parede dos vasos sanguíneos (TEDGUI; MALLAT, 1999). A correlação observada para vitamina D e LDL foi inversamente proporcional e significativa tanto na análise do conjunto de todos os indivíduos da pesquisa quanto na análise por grupo em função dos níveis de vitamina D. Na tentativa de elucidar os achados, deve-se manter em foco o principal mecanismo da excreção do LDL, o transporte reverso do colesterol. Este tipo de transporte envolve a remoção e excreção do colesterol endógeno das células periféricas e dos macrófagos pelas partículas de HDL, por um mecanismo chamado efluxo do colesterol. A Tabela 2 mostra que os níveis de vitamina D foram significativos quando comparados os grupos. Dados experimentais mostram que a vitamina D pode regular a função dos macrófagos, uma vez que estes possuem o receptor VDR. Logo, a vitamina D tem um papel importante na regulação do transporte reverso do colesterol e na prevenção da formação de placas de aterosclerose (COSTET et al., 2000; MATSUURA et al., 2006; OH et al., 2009; RYE et al., 2009; CHUN et al., 2010). Essas informações contribuem para explicar os níveis de LDL, inversamente proporcionais com a vitamina D, que apresentamos em nossos resultados.

O último parâmetro bioquímico a ser discutido são os ácidos graxos livres. Palou et al. (2010) descreveram que os efeitos causados pelo excesso desses podem ser a hiperglicemia e hiperinsulinemia, além de aumento do triglicérides e diminuição do colesterol HDL; e é essa última biotransformação, que ocorre no fígado, que determina o aparecimento da esteatose hepática. O fato dos ácidos graxos serem armazenados no tecido adiposo (NAPAL, 2005) permite inferir que a vitamina D contribuiria para a redução da quantidade de ácidos graxos na circulação. Porém, isto não foi constatado no presente estudo, ainda que as médias para os níveis de ácidos graxos livres, para ambos os grupos (Tabela 2), tenham se mantido abaixo dos níveis considerados normais. Assim, acredita-se que estudos futuros de correlação com parâmetros de ácidos graxos livres, incluindo indivíduos diabéticos ou obesos, devem produzir resultados satisfatórios uma vez que, para estes indivíduos, os valores séricos de ácidos graxos livres podem dobrar (BODEN, 2011).

5. Considerações finais

O presente estudo mostrou que existe uma correlação entre os níveis de vitamina D e o perfil lipídico desfavorável. A literatura ainda apresenta dados contraditórios sobre este assunto, e nossos resultados indicam que uma análise mais aprofundada e com técnicas moleculares são necessárias, antes que se possa considerar a vitamina D como um adjuvante no tratamento e prevenção de doenças cardiovasculares e da Síndrome Metabólica. Ainda, este estudo contribui para esclarecer que não só a osteoporose, mas outros efeitos não clássicos da deficiência de vitamina D, como as doenças cardiovasculares, podem ser prevenidos e até mesmo tratados de forma eficaz, uma vez que o LDL, principal composto na formação das placas de ateroma, mostrou-se inversamente correlacionado, de forma significativa, com a vitamina D.

6. Agradecimentos

Agradecemos a cooperação do Laboratório Oswaldo Cruz de Londrina, no Paraná, que cedeu o espaço e material para as coletas; a *DiaSorin* e a *ROCHE Diagnostics* pelo apoio logístico e financeiro.

7. Referências

ABESO, DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, ABESO 2010. Disponível em <<http://tinyurl.com/ao8b9ev>> Acesso em Janeiro de 2013.

AGARWAL, K.S.; MUGHAL, M.Z.; UPADHYAY, P.; BERRY, J.L.; MAWER, E.B.; PULIYEL, J.M. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. **Arch. Dis. Child.**, v. 87, n. 2, p. 111-113, 2002.

ANDERSON, J.L.; MAY, H.T.; HORNE, B.D.; BAIR, T.L.; HALL, N.L.; CARLQUIST, J.F.; LAPPE, D.L.; MUHLESTEIN, J.B. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. **Am. J. Cardiol.**, v. 106, p. 963-968, 2010.

ARAI, H.; MIYAMOTO, K.I.; YOSHIDA, M.; YAMAMOTO, H.; TAKETANI, Y.; MORITA, K.; KUBOTA, M.; YOSHIDA, S.; IKEDA, M.; WATABE, F.; KANEMASA, Y.; TAKEDA, E. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. **J. Bone Miner. Res.**, v. 16, n. 7, p. 1256-1264, 2001.

ARUNABH, S.; POLLACK, S.; YEH, J.; ALOIA, J.F. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 1, p. 157-161, 2003.

AUWERX, J.; BOUILLON, R.; KESTELOOT, H. Relation between 25-hydroxyvitamin D3, apolipoprotein A-I, and high density lipoprotein cholesterol. **Arterioscler. Thromb.**, v. 12, p. 671-674, 1992.

AWAD, A.B.; ALAPPAT, L.; VALERIO, M. Vitamin d and metabolic syndrome risk factors: evidence and mechanisms. **Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.**, v. 52, n. 2, p. 103-112, 2012.

BIKLE, D.D.; GEE, E.; HALLORAN, B.; KOWALSKI, M.A.; RYZEN, E.; HADDAD, J.G. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 63, n. 4, p. 954-959, 1986.

BISCHOFF-FERRARI, H.A.; WILLETT, W.C.; WONG, J.B.; STUCK, A.E.; STAEHELIN, H.B.; ORAV EJ, T.H.; OMA, A.; KIEL, D.P.; HENSCHKOWSKI, J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch. Intern. Med.**, v. 196, p. 551-561, 2009.

BODEN, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. **Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.**, v. 18, p. 139-43, 2011.

BOLLAND, M.J.; GREY, A.B.; AMES, R.W.; MASON, B.H.; HORNE, A.M.; GAMBLE, G.D.; REID, I.R. Determinants of vitamin D status in older men living in a subtropical climate. **Osteoporosis Int.**, v. 17, n. 12, p. 1742-1748, 2006.

BOTELLA-CARRETERO, J.I.; ALVAREZ-BLASCO, F.; VILLAFRUELA, J.J.; BALSÀ, J.A.; VÁZQUEZ, C.; ESCOBAR-MORREALE, H.F. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. **Clin. Nutr.**, v. 26, n. 5, p. 573-580, 2007.

BOUCHER, B.J. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome?. **Dermatoendocrinol.**, v. 4, n. 2, p. 212-224, 2012.

CALLEGARI-JACQUES, S.M.; GRATTAPAGLIA, D.; SALZANO, F.M. SALAMONI, S.P.; CROSSETTI, S.G.; FERREIRA, M.E.; HUTZ, M.H. Historical genetics: Spatiotemporal analysis of the formation of the Brazilian population. **Am. J. Hum. Biol.**, v. 15, p. 824-834, 2003.

CHENG, S.; MASSARO, J.M.; FOX, C.S.; LARSON, M.G.; KEYES, M.J.; MCCABE, E.L.; ROBINS, S.J.; O'DONNELL, C.J.; HOFFMANN, U.; JACQUES, P.F.; BOOTH, S.L.; VASAN, R.S.; WOLF, M.; WANG, T.J. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. **Diabetes**, v. 59, p. 242-248, 2010.

CHUN, R.F.; LAURIDSEN, A.L.; SUON, L.; ZELLA, L.A.; PIKE, J.W.; MODLIN, R.L.; MARTINEAU, A.R.; WILKINSON, R.J.; ADAMS, J.; HEWISON, M. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, p. 3368–3376, 2010.

CIGOLINI, M.; LAQUILLI, M.P.; MICONI, V.; GALIOTTO M.; LOMBARDI, S.; TARGHER, G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 3, n. 1, p. 722-724, 2006.

COSTET, P.; LUO, Y.; WANG, N.; TALL, A.R. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. **J. Biol. Chem.**, v. 275, p. 28240-28245, 2000.

DELVIN, E.E.; LAMBERT, M.; LEVY, E.; O'LOUGHLIN, J.; MARK, S.; GRAY-DONALD, K.; PARADIS, G. Vitamin D status is modestly associated with glycemia and indicators of lipid metabolism in French-Canadian children and adolescents. **J. Nutr.**, v. 140, p. 987-991, 2010.

ECKEL, R.H. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. **N. Engl. J. Med.**, v. 320, n. 16, p. 1060-1068, 1989.

ERBEN, R.G. Vitamin D analogs and bone. **J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.**, v. 2, n. 1, p. 59-69, 2001.

FANG, Y.; VAN MEURS, J.B.; D'ALESIO, A.; JHAMAI, M.; ZHAO, H.; RIVADENEIRA, F.; HOFMAN, A.; VAN LEEUWEN, J.P.; JEHAN, F.; POLS, H.A.; UITTERLINDEN, A.G. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin d receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the rotterdam study. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 77, n. 5, p. 807-823, 2005.

FARACO, J.H.; MORRISON, N.A.; BAKER, A.; SHINE, J.; FROSSARD, P.M. ApaI dimorphism at the human vitamin D receptor gene locus. **Nucleic Acids Res.**, v. 17, p. 2150, 1989.

FILUS, A.; TRZMIEL, A.; KULICZKOWSKA-PAKSEJ, J.; TWOROWSKA, U.; MILEWICZ, A. The BsmI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene in relation to anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. **Endocrine Abstracts**, v. 11, p. 327, 2006.

FILUS, A.; TRZMIEL, A.; KULICZKOWSKA-PŁAKSEJ, J.; TWOROWSKA, U.; JEDRZEJUK, D.; MILEWICZ, A.; MEDRAŚ, M. Relationship between VDR BsmI and FokI polymorphism and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. **Aging Male**, v. 11, p. 134-139, 2008.

FLICKER, L.; MEAD, K.; MACINNIS, R.J.; NOWSON, C.; SCHERER, S.; STEIN, M.S.; THOMASX, J.; HOPPER, J.L.; WARK, J.D. Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 51, n. 11, p. 1533-1538, 2003.

FORD, E.S.; AJANI, U.A.; MCGUIRE, L.C.; LUI, S. Concentration of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. **Diab. Care.**, v. 28, n. 5, p. 1128-1230, 2005.

FORD, J.; HATEGAN, A.; BOURGEOIS, J.A.; TISI, D.K. Hypovitaminosis D: a contributor to psychiatric disorders in elderly?. **Can. Geriatr. J.**, v. 15, n. 3, p. 80-84, 2012.

GAGNON, C.; LU, Z.X.; MAGLIANO, D.J.; DUNSTAN, D.W.; SHAW, J.E.; ZIMMET, P.Z.; SIKARIS, K.; EBELING, P.R.; DALY, R.M. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 97, n. 6, p. 1953-1961, 2012.

GEE, J.; BAILEY, H.; KIM, K.; KOLESAR, J.; HAVIGHURST, T.; TUTSCH, K.D.; SEE, W.; COHEN, M.B.; STREET, N.; LEVAN, L.; JARRARD, D.; WILDING, G. Phase II open label, multi-center clinical trial of modulation of intermediate endpoint biomarkers by 1 α -hydroxyvitamin D2 in patients with clinically localized prostate cancer and high grade pin. **Prostate**, *in press*, 2013.

GRIMNES, G.; FIGENSCHAU, Y.; ALMÅS, B.; JORDE, R. Vitamin D, insulin secretion, sensitivity, and lipids: results from a case-control study and a randomized controlled trial using hyperglycemic clamp technique. **Diabetes**, v. 60, n. 11, p. 2748-2757, 2011.

GUO, Y.J.; SHI, Z.M.; LIU, J.D.; LEI, N.; CHEN, Q.H.; TANG, Y. Meta-analysis of the relation between the VDR gene TaqI polymorphism and genetic susceptibility to prostate cancer in Asian populations. **Asian Pac. J. Cancer Prev.**, v. 13, n. 9, p. 4441-4444, 2012.

HANNAH, S.S.; NORMAN, A.W. 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ -regulated expression of the eukaryotic genome. **Nutr. Rev.**, v. 52, n. 11, p. 376-382, 1994.

HATSE, S.; LAMBRECHTS, D.; VERSTUYF, A.; SMEETS, A.; BROUWERS, B.; VANDORPE, T.; BROUCKAERT, O.; PEUTEMAN, G.; LAENEN, A.; VERLINDEN, L.; KRIEBITZSCH, C.; DIEUDONNÉ, A.S.; PARIDAENS, R.; NEVEN, P.; CHRISTIAENS, M.R.; BOUILLON, R.; WILDIERS, H. Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. **Carcinogenesis**, v. 33, p. 1319-1326, 2012.

HAUSSLER, M.R.; WHITFIELD, G.K.; HAUSSLER, C.A.; HSIEH, J.C.; THOMPSON, P.D.; SELZNICK, S.H.; DOMINGUEZ, C.E.; JURUTKA, P.W. The nuclear vitamin D

receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. **J. Bone Miner. Res.**, v. 13, n. 3, p. 325-349, 1998.

HOLLANDER, D.; MURALIDHARA, K.S.; ZIMMERMAN, A. Vitamin D-3 intestinal absorption in vivo: influence of fatty acids, bile salts, and perfusate pH on absorption. **Gut.**, v. 19, n. 4, p. 267-272, 1978.

HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency. **N. Eng. J. Med.**, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.

HOLICK, M.F.; CHEN T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 87, n. 4, p. 1080S-1086S, 2008.

HYPPÖNEN, E.; BOUCHER, B.J.; BERRY, D.J.; POWER, C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. **Diabetes**, v. 57, p. 298-305, 2008.

JANSSEN, H.C.; EMMELLOT-VONK, M.H.; VERHAAR, H.J.; VAN DER SCHOUW, Y.T. Determinants of vitamin D status in healthy men and women aged 40-80 years. v. 74, n. 1, p. 79-83, 2013.

JORDE, R.; FIGENSCHAU, Y.; HUTCHINSON, M.; EMAUS, N.; GRIMNES, G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 64, n. 12, p. 1457-1464, 2010.

KIMLIN, M.G.; DOWNS, N.J.; PARISI, A.V. Comparison of human facial UV exposure at high and low latitudes and the potential impact on dermal vitamin D production. **Photochem. Photobiol. Sci.**, v. 4, n. 1, p. 370-375, 2003.

LINS, T.C.; VIEIRA, R.G.; GRATAPAGLIA, D.; PEREIRA, R.W. Population analysis of vitamin D receptor polymorphisms and the role of genetic ancestry in an admixed population. **Genet. Mol. Biol.**, v. 34, n. 3, p. 377-385, 2011.

MACLAUGHLIN, J.; HOLICK, M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. **J. Clin. Invest.**, v. 76, n. 4, p. 1536-1538, 1985.

MAEDA, S.S.; KUNII, I.S.; HAYASHI, L.; LAZARETTI-CASTRO, M. The effect 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.**, v. 40, n. 12, p. 1653-1659, 2007.

MATSUURA, F.; NAN, W.; WENGEN, C.; XIAN-CHENG, J.; TALL, A.R. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoE and ABCG1-dependent pathway. **J. Clin. Invest.**, v. 116, p. 1435-1442, 2006.

MELAMED, M.L.; MICHOS, E.D.; POST, W.; ASTOR, B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. **Arch. Intern. Med.**, v. 168, p. 1629-1637, 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Governo Federal, Taxa de mortalidade por doenças crônicas em 2010. Disponível em: <<http://tinyurl.com/b2olcar>>. Acesso em Janeiro de 2013.

MOY, F.M.; BULGIBA, A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among Malay adults in Kuala Lumpur, Malaysia. **BMC Public Health**, v. 27, n. 11, p. 1-7, 2011.

MURAY, S.; PARISI, E.; CARDÚS, A.; CRAVER, L.; FERNÁNDEZ, E. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. **J. Hypertens.**, v. 21, n. 11, p. 2069-2075, 2003.

MUSCOGIURI, G.; SORICE, G.P.; PRIOLETTA, A.; POLICOLA, C.; DELLA CASA, S.; PONTECORVI, A.; GIACCARI, A. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. **Obesity**, v. 18, n. 10, p. 1906-1910, 2010.

NAPAL, L.; MARRERO, P.F.; HARO, D. An intronic peroxisome proliferator-activated receptor-binding sequence mediates fatty acids induction of the human carnitine palmitoyltransferase 1A. **J. Mol. Biol.**, v. 354, n. 4, p. 751-759, 2005.

NCEP - National Cholesterol Education Program, Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation.**, v. 106, p. 3143-3421, 2002.

NEJENTSEV, S.; GODFREY, L.; SNOOK, H.; RANCE, H.; NUTLAND, S.; WALKER, N.M.; LAM, A.C.; GUJA, C.; IONESCU-TIRGOVISTE, C.; UNDLIEN, D.E.; RØNNINGEN, K.S.; TUOMILEHTO-WOLF, E.; TUOMILEHTO, J.; NEWPORT, M.J.; CLAYTON, D.G.; TODD, J.A. Comparative high-resolution analysis of linkage disequilibrium and tag single nucleotide polymorphisms between populations in the vitamin D receptor gene. **Hum. Mol. Genet.**, v. 13, n. 15, p. 1633-1639, 2004.

NEYESTANI, T.R.; DJAZAYERY, A.; SHAB-BIDAR, S.; ESHRAGHIAN, M.R.; KALAYI, A.; SHARIÁTZADEH, N.; KHALAJI, N.; ZAHEDIRAD, M.; GHARAVI, A.; HOUSHIARRAD, A.; CHAMARI, M.; ASADZADEH, S. Vitamin D Receptor Fok-I Polymorphism Modulates Diabetic Host Response to Vitamin D Intake: Need for a nutrigenetic approach. **Diabetes Care**, *in press*, 2012.

OCHS-BALCOM, H.M.; CHENNAMANENI, R.; MILLEN, A.E.; SHIELDS, P.G.; MARIAN, C.; TREVISAN, M.; FREUDENHEIM, J.L. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with adiposity phenotypes. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 93, n. 1, p. 5-10, 2011.

OH, J.; WENG, S.; FELTON, S.K.; BHANDARE, S.; RIEK, A.; BUTLER, B.; PROCTOR, B.M.; PETTY, M.; CHEN, Z.; SCHECHTMAN, K.B.; BERNAL-MIZRACHI, L.; BERNAL-MIZRACHI, C. 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. **Circulation**, v. 120, n. 8, p. 687-698, 2009.

OMDAHL, J.L.; BOBROVNIKOVA, E.A.; CHOE, S.; DWIVEDI, P.P.; MAY BK. Overview of regulatory cytochrome P450 enzymes of the vitamin D pathway. **Steroids**, v. 66, p. 381-389, 2001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (*World Health Organization - WHO*) e Organização sobre Alimentos e Agricultura das Nações Unidas (*Food and Agriculture*

Organization - FAO). Report for the WHO/FAO joint workshop on Fruit and Vegetables for health. Kobe, Japan, 2004.

PALOU, M.; SANCHEZ, J.; PRIEGO, T.; RODRIGUEZ, A.M.; PICO, C.; PALOU, A. Regional differences in the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue in response to short- and medium-term fasting and refeeding. **J. Nutr. Biochem.**, v. 21, n. 1, p. 23-33, 2010.

PEREIRA, M.A.; JACOBS, D.R. JR.; VAN HORN, L.; SLATTERY, M.L.; KARTASHOV, A.I.; LUDWIG, D.S. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. **JAMA**, v. 287, p. 2081-2089, 2002.

PETERS, B.S.E.; SANTOS, L.C.; FISBERG, M.; WOOD, R.J.; MARTINI, L.A. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. **Ann. Nutr. Metab.**, v. 54, p. 15-21, 2009.

PINHEIRO, M.M.; CICONELLI, R.M.; MARTINI, L.A.; FERRAZ, M.B. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Osteoporos. Int.**, v. 20, n. 3, p. 399-408, 2009.

PITTAS, A.G.; LAU, J.; HU, F.B.; DAWSON-HUGHES, B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, p. 2017-2029, 2007.

PITTAS, A.G.; CHUNG, M.; TRIKALINOS, T.; MITRI, J.; BRENDEL, M.; PATEL K.; LICHTENSTEIN, A.H.; LAU, J.; BALK, E.M. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. **Ann. Intern. Med.**, v. 15, p. 307-314, 2010.

POLIDORO, M.; DE LOLLO, J.A.; BARROS, M.V.F. Environmental impacts of urban sprawl in Londrina, Paraná, Brazil. **JUEE**, v. 5, n. 2, p. 73-83, 2011.

PREMAOR, M.O.; FURLANETTO TW. Vitamin D deficiency in adults: to better stand a new presentation of an old disease. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 50, n. 1, p. 25-37, 2006.

PURCELL, S.; DALY, M.J.; SHAM, P.C. WHAP: Haplotypebased association analysis. **Bioinformatics** v. 23, p. 255-256, 2007.

QUERFELD, U.; HOFFMANN, M.M.; KLAUS, G.; EIFINGER, F.; ACKERSCHOTT, M.; MICHALK, D.; KERN, P.A. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 10, n. 10, p. 2158-2164, 1999.

RYE, K.A.; BURSILL, C.A.; LAMBERT, G.; TABEL, F.; BARTER, P.J. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. **J. Lipid. Res.**, v. 50, p. S195-S200, 2009.

SCHNATZ, P.F.; NUDY, M.; O'SULLIVAN, D.M.; ETHUN, K.; APPT, S.E.; CLARKSON, T.B. Identification of a mechanism for increased cardiovascular risk among individuals with low vitamin D concentrations. **Menopause**, v. 18, n. 9, p. 994-1000, 2011.

SHI, H.; HALVORSEN, Y.D.; ELLIS, P.N.; WILKISON, W.O.; ZEMEL, M.B. Role of intracellular calcium in human adipocyte differentiation. **Physiol. Genomics**, v. 3, n. 2, p. 75-82, 2000.

SIMEPAR, INSTITUTO TECNOLÓGICO. Dados anuais de incidência solar, região de Londrina - PR. Disponível em <www.simepar.br> Acesso em Janeiro de 2013.

SIMSOLO, R.B.; ONG, J.M.; KERN, P.A. Characterization of lipoprotein lipase activity, secretion, and degradation at different sites of post-translational processing in primary cultures of rat adipocytes. **J. Lipid Res.**, v. 33, n. 12, p. 1777-1784, 1992.

SNIJDER, M.B.; LIPS, P.; SEIDELL, J.C.; VISSER, M.; DEEG, D.J.; DEKKER, J.M.; VAN DAM, R.M. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. **J. Intern. Med.**, v. 261, p. 558-565, 2007.

TEDGUI, A.; MALLAT, Z. Atherosclerotic plaque formation. **Rev. Prat.**, v. 49, n. 19, p. 2081-2086, 1999.

THOMAS, G.N.; Ó HARTAIGH, B.; BOSCH, J.A.; PILZ, S.; LOERBROKS, A.; KLEBER, M.E.; FISCHER, J.E.; GRAMMER, T.B.; BÖHM, B.O.; MÄRZ, W. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 5, p. 1158-1164, 2012.

TOUVIER, M.; CHAN, D.S.; LAU, R.; AUNE, D.; VIEIRA, R.; GREENWOOD, D.C.; KAMPMAN, E.; RIBOLI, E.; HERCBERG, S.; NORAT, T. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 20, n. 5, p. 1003-1006, 2011.

TURNBULL, D.J.; PARISI, A.V. Optimizing solar UV-radiation exposures for vitamin D3: comparing global and diffuse spectral UV radiation. **Radiat. Res.**, v. 169, n. 3, p. 344-349, 2008.

UNGER, M.D.; CUPPARI, L.; TITAN, S.M.; MAGALHÃES, M.C.; SASSAKI, A.L.; DOS REIS, L.M.; JORGETTI, V.; MOYSÉS, R.M. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone?. **Clin. Nutr.**, v. 29, n. 6, p. 784-788, 2010.

VALDIVIELSO, J.M.; FERNANDEZ, E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. **Clin. Chim. Acta.**, v. 371, p. 1-12, 2006.

VUOLO, L.; DI SOMMA, C.; FAGGIANO, A.; COLAO, A. Vitamin D and cancer. **Front. Endocrinol.**, v. 3, n. 58, p. 1-13, 2012.

WANG, H.; XIA, N.; YANG, Y.; PENG, D.Q. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. **lipids Health Dis.**, v. 11, n. 42, p. 1-9, 2012.

YIN, Y.; YU, Z.; XIA, M.; LUO, X.; LU, X.; LING, W. Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 42, n. 11, p. 1189-1196, 2012a.

YIN, X.; SUN, Q.; ZHANG, X.; LU, Y.; SUN, C.; CUI, Y.; WANG, S. Serum 25(OH)D is inversely associated with metabolic syndrome risk profile among urban middle-aged Chinese population. **Nutr. J.**, v. 11, n. 68, p. 1-7, 2012b.

5. CONCLUSÃO GERAL

A hipovitaminose D é uma realidade que se alastra pelo nosso país, e atinge indivíduos caucasianos, adultos e saudáveis. Este fato já reflete, em dados, sobre a incidência de osteoporose no Brasil, um sintoma clássico da deficiência de vitamina D, e que é monitorado por diversos estudos epidemiológicos nacionais em que é representado como um importante problema de saúde pública (PINHEIRO et al., 2009). O presente estudo contribui para mostrar que não só a osteoporose, mas outros efeitos não clássicos da deficiência de vitamina D, como as doenças cardiovasculares, podem ser prevenidos e até mesmo tratados de forma eficaz, uma vez que o LDL, principal composto na formação das placas de ateroma, mostrou-se inversamente correlacionado de forma significativa com a vitamina D. De acordo com dados do Ministério da Saúde (2010), as doenças cardiovasculares continuam sendo a maior causa de óbitos dentre as doenças crônicas não transmissíveis, e estes óbitos também estão diretamente relacionados com a síndrome metabólica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABESO, DIRETRIZES BRASILEIRAS DE OBESIDADE. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica, ABESO 2010. Disponível em <<http://tinyurl.com/ao8b9ev>> Acesso em Janeiro de 2013.

ADAMS, J.S.; HEWISON, M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. **Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.**, v. 4, p. 80-90, 2008.

ADAMS, J.S.; HEWISON, M. Update in vitamin D. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, n. 2, p. 471-478, 2010.

AGARWAL, K.S.; MUGHAL, M.Z.; UPADHYAY, P.; BERRY, J.L.; MAWER, E.B.; PULIYEL, J.M. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. **Arch. Dis. Child.**, v. 87, n. 2, p. 111-113, 2002.

ANDERSON, J.L.; MAY, H.T.; HORNE, B.D.; BAIR, T.L.; HALL, N.L.; CARLQUIST, J.F.; LAPPE, D.L.; MUHLESTEIN, J.B. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. **Am. J. Cardiol.**, v. 106, p. 963-968, 2010.

ARAI, H.; MIYAMOTO, K.I.; YOSHIDA, M.; YAMAMOTO, H.; TAKETANI, Y.; MORITA, K.; KUBOTA, M.; YOSHIDA, S.; IKEDA, M.; WATABE, F.; KANEMASA, Y.; TAKEDA, E. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. **J. Bone Miner. Res.**, v. 16, n. 7, p. 1256-1264, 2001.

ARUNABH, S.; POLLACK, S.; YEH, J.; ALOIA, J.F. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 1, p. 157-161, 2003.

AUWERX, J.; BOUILLON, R.; KESTELOOT, H. Relation between 25-hydroxyvitamin D3, apolipoprotein A-I, and high density lipoprotein cholesterol. **Arterioscler. Thromb.**, v. 12, p. 671-674, 1992.

AWAD, A.B.; ALAPPAT, L.; VALERIO, M. Vitamin d and metabolic syndrome risk factors: evidence and mechanisms. **Crit. Rev. Food. Sci. Nutr.**, v. 52, n. 2, p. 103-112, 2012.

BERRY, D.J.; VIMALESWARAN, K.S.; WHITTAKER, J.C.; HINGORANI, A.D.; HYPPÖNEN, E. Evaluation of genetic markers as instruments for mendelian randomization studies on vitamin D. **PLoS One**, v. 7, n. 5, p. e37465, 2012.

BEVERIDGE, L.A.; WITHAM, M.D. Vitamin D and the cardiovascular system. **Osteoporos. Int.**, *in press*, 2013.

BIKLE, D.D.; GEE, E.; HALLORAN, B.; KOWALSKI, M.A.; RYZEN, E.; HADDAD, J.G. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 63, n. 4, p. 954-959, 1986.

BISCHOFF-FERRARI, H.A.; WILLETT, W.C.; WONG, J.B.; STUCK, A.E.; STAEHELIN, H.B.; ORAV EJ, T.H.; OMA, A.; KIEL, D.P.; HENSCHKOWSKI, J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Arch. Intern. Med.**, v. 196, p. 551-561, 2009.

BODEN, G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. **Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.**, v. 18, p. 139-43, 2011.

BOLLAND, M.J.; GREY, A.B.; AMES, R.W.; MASON, B.H.; HORNE, A.M.; GAMBLE, G.D.; REID, I.R. Determinants of vitamin D status in older men living in a subtropical climate. **Osteoporos. Int.**, v. 17, n. 12, p. 1742-1748, 2006.

BOTELLA-CARRETERO, J.I.; ALVAREZ-BLASCO, F.; VILLAFRUELA, J.J.; BALSÀ, J.A.; VÁZQUEZ, C.; ESCOBAR-MORREALE, H.F. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. **Clin. Nutr.**, v. 26, n. 5, p. 573-580, 2007.

BOUCHER, B.J. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? **Br. J. Nutr.**, v. 79, n. 4, p. 315-327, 1998.

BOUCHER, B.J. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome?. **Dermatoendocrinol.**, v. 4, n. 2, p. 212-224, 2012.

BUYUKINAN, M.; OZEN, S.; KOKKUN, S.; SAZ, E.U. The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents. **J. Pediatr. Endocrinol. Metab.**, v. 25, p. 83-87, 2012.

CALLEGARI-JACQUES, S.M.; GRATTAPAGLIA, D.; SALZANO, F.M. SALAMONI, S.P.; CROSSETTI, S.G.; FERREIRA, M.E.; HUTZ, M.H. Historical genetics: Spatiotemporal analysis of the formation of the Brazilian population. **Am. J. Hum. Biol.**, v. 15, p. 824-834, 2003.

CHUN, R.F.; LAURIDSEN, A.L.; SUON, L.; ZELLA, L.A.; PIKE, J.W.; MODLIN, R.L.; MARTINEAU, A.R.; WILKINSON, R.J.; ADAMS, J.; HEWISON, M. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, p. 3368-3376, 2010.

CIGOLINI, M.; LAQUILLI, M.P.; MICONI, V.; GALIOTTO M.; LOMBARDI, S.; TARGHER, G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. **Diabetes Care**, v. 3, n. 1, p. 722-724, 2006.

COSTET, P.; LUO, Y.; WANG, N.; TALL, A.R. Sterol-dependent transactivation of the ABC1 promoter by the liver X receptor/retinoid X receptor. **J. Biol. Chem.**, v. 275, p. 28240-28245, 2000.

DALY, R.M.; GAGNON, C.; LU, Z.X.; MAGLIANO, D.J.; DUNSTAN, D.W.; SIKARIS, K.A.; ZIMMET, P.Z.; EBELING, P.R.; SHAW, J.E. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. **Clin. Endocrinol.**, v. 77, p. 26-35, 2012.

DELVIN, E.E.; LAMBERT, M.; LEVY, E.; O'LOUGHLIN, J.; MARK, S.; GRAY-DONALD, K.; PARADIS, G. Vitamin D status is modestly associated with glycemia and

indicators of lipid metabolism in French-Canadian children and adolescents. **J. Nutr.**, v. 140, p. 987-991, 2010.

ECKEL, R.H. Lipoprotein lipase. A multifunctional enzyme relevant to common metabolic diseases. **N. Engl. J. Med.**, v. 320, n. 16, p. 1060-1068, 1989.

ERBEN, R.G. Vitamin D analogs and bone. **J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.**, v. 2, n. 1, p. 59-69, 2001.

EGAAS, E.; LAMBERTSEN G. Naturally occurring vitamin D3 in fish products analysed by HPLC, using vitamin D2 as an international standard. **Int. J. Vitam. Nutr. Res.**, v. 49, n. 1, p. 35-42, 1979.

FANG, Y.; VAN MEURS, J.B.; D'ALESIO, A.; JHAMAI, M.; ZHAO, H.; RIVADENEIRA, F.; HOFMAN, A.; VAN LEEUWEN, J.P.; JEHAN, F.; POLS, H.A.; UITTERLINDEN, A.G. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the vitamin d receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the rotterdam study. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 77, n. 5, p. 807-823, 2005.

FARACO, J.H.; MORRISON, N.A.; BAKER, A.; SHINE, J.; FROSSARD, P.M. ApaI dimorphism at the human vitamin D receptor gene locus. **Nucleic Acids Res.**, v. 17, p. 2150, 1989.

FIGUIREDO-DIAS, V.; CUPPARI, L.; GARCIA-LOPES, M.G.; DE CARVALHO, A.B.; DRAIBE, S.A.; KAMIMURA, M.A. Risk factors for hypovitaminosis D in nondialyzed chronic kidney disease patients. **J. Ren. Nutr.**, v. 22, n. 1, p. 4-11, 2012.

FILUS, A.; TRZMIEL, A.; KULICZKOWSKA-PAKSEJ, J.; TWOROWSKA, U.; MILEWICZ, A. The BsmI and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene in relation to anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. **Endocrine Abstracts**, v. 11, p. 327, 2006.

FILUS, A.; TRZMIEL, A.; KULICZKOWSKA-PŁAKSEJ, J.; TWOROWSKA, U.; JEDRZEJUK, D.; MILEWICZ, A.; MEDRAŚ, M. Relationship between VDR BsmI and FokI polymorphism and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. **Ageing Male**, v. 11, p. 134-139, 2008.

FLICKER, L.; MEAD, K.; MACINNIS, R.J.; NOWSON, C.; SCHERER, S.; STEIN, M.S.; THOMASX, J.; HOPPER, J.L.; WARK, J.D. Serum vitamin D and falls in older women in residential care in Australia. **J. Am. Geriatr. Soc.**, v. 51, n. 11, p. 1533-1538, 2003.

FORD, J.; HATEGAN, A.; BOURGEOIS, J.A.; TISI, D.K. Hypovitaminosis D: a contributor to psychiatric disorders in elderly?. **Can. Geriatr. J.**, v. 15, n. 3, p. 80-84, 2012.

FORD, E.S.; AJANI, U.A.; MCGUIRE, L.C.; LUI, S. Concentration of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. **Diab. Care.**, v. 28, n. 5, p. 1128-1230, 2005.

FRANCISCO, G.; HERNÁNDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Clin. Chim. Acta.**, v. 369, n. 1, p. 1-16, 2006.

GAGNON, C.; LU, Z.X.; MAGLIANO, D.J.; DUNSTAN, D.W.; SHAW, J.E.; ZIMMET, P.Z.; SIKARIS, K.; EBELING, P.R.; DALY, R.M. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years:

results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 97, n. 6, p. 1953-1961, 2012.

GEE, J.; BAILEY, H.; KIM, K.; KOLESAR, J.; HAVIGHURST, T.; TUTSCH, K.D.; SEE, W.; COHEN, M.B.; STREET, N.; LEVAN, L.; JARRARD, D.; WILDING, G. Phase II open label, multi-center clinical trial of modulation of intermediate endpoint biomarkers by 1 α -hydroxyvitamin D2 in patients with clinically localized prostate cancer and high grade pin. **Prostate**, *in press*, 2013.

GOZDZIK, A.; BARTA, J.L.; WU, H.; WAGNER, D.; COLE, D.E.; VIETH, R.; WHITING, S.; PARRA, E.J. Low wintertime vitamin D levels in a sample of healthy young adults of diverse ancestry living in the Toronto area: associations with vitamin D intake and skin pigmentation. **BMC Public Health**, v. 8, n. 336, p. 1-9, 2008.

GRIMNES, G.; FIGENSCHAU, Y.; ALMÅS, B.; JORDE, R. Vitamin D, insulin secretion, sensitivity, and lipids: results from a case-control study and a randomized controlled trial using hyperglycemic clamp technique. **Diabetes**, v. 60, n. 11, p. 2748-2757, 2011.

GRUNDY, S.M.; CLEEMAN, J.I.; DANIELS, S.R.; DONATO, K.A.; ECKEL, R.H.; FRANKLIN, B.A.; GORDON, D.J.; KRAUSS, R.M.; SAVAGE, P.J.; SMITH, S.C.; SPERTUS, J.A.; COSTA, F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2005.

GUO, Y.J.; SHI, Z.M.; LIU, J.D.; LEI, N.; CHEN, Q.H.; TANG, Y. Meta-analysis of the relation between the VDR gene TaqI polymorphism and genetic susceptibility to prostate cancer in Asian populations. **Asian Pac. J. Cancer Prev.**, v. 13, n. 9, p. 4441-4444, 2012.

HANNAH, S.S.; NORMAN, A.W. 1 alpha,25(OH)₂ vitamin D₃-regulated expression of the eukaryotic genome. **Nutr. Rev.**, v. 52, n. 11, p. 376-382, 1994.

HATSE, S.; LAMBRECHTS, D.; VERSTUYF, A.; SMEETS, A.; BROUWERS, B.; VANDORPE, T.; BROUCKAERT, O.; PEUTEMAN, G.; LAENEN, A.; VERLINDEN, L.; KRIEBITZSCH, C.; DIEUDONNÉ, A.S.; PARIDAENS, R.; NEVEN, P.; CHRISTIAENS, M.R.; BOUILLON, R.; WILDIERS, H. Vitamin D status at breast cancer diagnosis: correlation with tumor characteristics, disease outcome, and genetic determinants of vitamin D insufficiency. **Carcinogenesis**, v. 33, p. 1319-1326, 2012.

HAUSSLER, M.R.; WHITFIELD, G.K.; HAUSSLER, C.A.; HSIEH, J.C.; THOMPSON, P.D.; SELZNICK, S.H.; DOMINGUEZ, C.E.; JURUTKA, P.W. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. **J. Bone Miner. Res.**, v. 13, n. 3, p. 325-349, 1998.

HEANEY, R.P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 80, p. 1706S-1709S, 2004.

HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency. **N. Eng. J. Med.**, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.

HOLICK, M.F.; CHEN T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 87, n. 4, p. 1080S-1086S, 2008.

HOLLANDER, D.; MURALIDHARA, K.S.; ZIMMERMAN, A. Vitamin D-3 intestinal absorption in vivo: influence of fatty acids, bile salts, and perfusate pH on absorption. **Gut.**, v. 19, n. 4, p. 267-272, 1978.

HYPPÖNEN, E.; BOUCHER, B.J.; BERRY, D.J.; POWER, C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. **Diabetes**, v. 57, p. 298-305, 2008.

JANSSEN, H.C.; EMMELLOT-VONK, M.H.; VERHAAR, H.J.; VAN DER SCHOUW, Y.T. Determinants of vitamin D status in healthy men and women aged 40-80 years. v. 74, n. 1, p. 79-83, 2013.

JORDE, R.; FIGENSCHAU, Y.; HUTCHINSON, M.; EMAUS, N.; GRIMNES, G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 64, n. 12, p. 1457-1464, 2010.

KEISALA, T.; MINASYAN, A.; LOU, Y.R.; ZOU, J.; KALUEFF, A.V.; PYYKKÖ, I.; TUOHIMAA, P. Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v.115, p. 91-97, 2009.

KIM, D.H.; SABOUR, S.; SAGAR, U.N.; ADAMS, S.; WHELLAN, D.J. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). **Am. J. Cardiol.**, v. 102, n. 11, p. 1540-1544, 2008.

LAMB, E.J.; WONG, T.; SMITH, D.J.; SIMPSON, D.E.; COAKLEY, A.J.; MONIZ, C.; MULLER, A.F. Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 16, n. 11, p. 1895-1902, 2002.

LANHAM-NEW, S.A.; BUTTRISS, J.L.; MILES, L.M.; ASHWELL, M.; BERRY, J.L.; BOUCHER, B.J.; CASHMAN, K.D.; COOPER, C.; DARLING, A.L.; FRANCIS, R.M.; FRASER, W.D.; DE GROOT, C.P.; HYPPÖNEN, E.; KIELY, M.; LAMBERG-ALLARDT, C.; MACDONALD, H.M.; MARTINEAU, A.R.; MASUD, T.; MAVROEIDI, A.; NOWSON, C.; PRENTICE, A.; STONE, E.M.; REDDY, S.; VIETH, R.; WILLIAMS, C.M. Proceedings of the Rank Forum on Vitamin D. **Br. J. Nutr.**, v. 105, n. 1, p. 144-156, 2011.

LI, Y.C.; KONG, J.; WEI, M.; CHEN, Z.F.; LIU, S.Q.; CAO, L.P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. **J. Clin. Invest.**, v. 11, p. 229-238, 2002.

LINS, T.C.; VIEIRA, R.G.; GRATTAPAGLIA, D.; PEREIRA, R.W. Population analysis of vitamin D receptor polymorphisms and the role of genetic ancestry in an admixed population. **Genet. Mol. Biol.**, v. 34, n. 3, p. 377-385, 2011.

LIPS, P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. **Endocr. Rev.**, v. 22, p. 477-501, 2001.

LIPS, P.; HOSKING, D.; LIPPUNER, K.; NORQUIST, J.M.; WEHREN, L.; MAALOUF, G.; RAGI-EIS, S.; CHANDLER, J. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. **J. Intern. Med.**, v. 260, n. 3, p. 245-254, 2006.

- LOOKER, A.C.; PFEIFFER, C.M.; LACHER, D.A.; SCHLEICHER, R.L.; PICCIANO, M.F.; YETLEY, E.A. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 88, p. 1519-1527, 2008.
- MAALOUF, N.M. The noncalcitropic actions of vitamin D: recent clinical developments. **Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.**, v. 17, n. 4, p. 408-415, 2008.
- MACLAUGHLIN, J.; HOLICK, M.F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. **J. Clin. Invest.**, v. 76, n. 4, p. 1536-1538, 1985.
- MAEDA, S.S.; KUNII, I.S.; HAYASHI, L.; LAZARETTI-CASTRO, M. The effect 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.**, v. 40, n. 12, p. 1653-1659, 2007.
- MAKARIOU, S.; LIBEROPOULOS, E.; FLORENTIN, M.; LAGOS, K.; GAZI, I.; CHALLA, A.; ELISAF, M. The relationship of vitamin D with non-traditional risk factors for cardiovascular disease in subjects with metabolic syndrome. **Arch. Med. Sci.**, v. 8, n. 3, p. 437-443, 2012.
- MATSUURA, F.; NAN, W.; WENGEN, C.; XIAN-CHENG, J.; TALL, A.R. HDL from CETP-deficient subjects shows enhanced ability to promote cholesterol efflux from macrophages in an apoEand ABCG1-dependent pathway. **J. Clin. Invest.**, v. 116, p. 1435-1442, 2006.
- MELAMED, M.L.; MICHOS, E.D.; POST, W.; ASTOR, B. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. **Arch. Intern. Med.**, v. 168, p. 1629-1637, 2008.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Governo Federal, Taxa de mortalidade por doenças crônicas em 2010. Disponível em: <<http://tinyurl.com/b2olcar>>. Acesso em Janeiro de 2013.
- MOY, F.M.; BULGIBA, A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among Malay adults in Kuala Lumpur, Malaysia. **BMC Public Health**, v. 27, n. 11, p. 1-7, 2011.
- MURAY, S.; PARISI, E.; CARDÚS, A.; CRAVER, L.; FERNÁNDEZ, E. Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. **J. Hypertens.**, v. 21, n. 11, p. 2069-2075, 2003.
- NAKAMURA, K.; NASHIMOTO, M.; OKUDA, Y.; OTA, T.; YAMAMOTO, M. Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. **Nutrition**, v. 18, n. 5, p. 415-416, 2002.
- NAPAL, L.; MARRERO, P.F.; HARO, D. An intronic peroxisome proliferator-activated receptor-binding sequence mediates fatty acids induction of the human carnitine palmitoyltransferase 1A. **J. Mol. Biol.**, v. 354, n. 4, p. 751-759, 2005.
- NCEP - National Cholesterol Education Program, Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation.**, v. 106, p. 3143-3421, 2002.

- NEJENTSEV, S.; GODFREY, L.; SNOOK, H.; RANCE, H.; NUTLAND, S.; WALKER, N.M.; LAM, A.C.; GUJA, C.; IONESCU-TIRGOVISTE, C.; UNDLIEN, D.E.; RØNNINGEN, K.S.; TUOMILEHTO-WOLF, E.; TUOMILEHTO, J.; NEWPORT, M.J.; CLAYTON, D.G.; TODD, J.A. Comparative high-resolution analysis of linkage disequilibrium and tag single nucleotide polymorphisms between populations in the vitamin D receptor gene. **Hum. Mol. Genet.**, v. 13, n. 15, p. 1633-1639, 2004.
- OCHS-BALCOM, H.M.; CHENNAMANENI, R.; MILLEN, A.E.; SHIELDS, P.G.; MARIAN, C.; TREVISAN, M.; FREUDENHEIM, J.L. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with adiposity phenotypes. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 93, n. 1, p. 5-10, 2011.
- OH, J.; WENG, S.; FELTON, S.K.; BHANDARE, S.; RIEK, A.; BUTLER, B.; PROCTOR, B.M.; PETTY, M.; CHEN, Z.; SCHECHTMAN, K.B.; BERNAL-MIZRACHI, L.; BERNAL-MIZRACHI, C. 1,25(OH)₂ vitamin d inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. **Circulation**, v. 120, n. 8, p. 687-698, 2009.
- OMDAHL, J.L.; BOBROVNIKOVA, E.A.; CHOE, S.; DWIVEDI, P.P.; MAY BK. Overview of regulatory cytochrome P450 enzymes of the vitamin D pathway. **Steroids**, v. 66, p. 381-389, 2001.
- ORDOVAS, J.M. HDL genetics: candidate genes, genome wide scans and gene-environment interactions. **Cardiovasc. Drugs Ther.**, v. 16, n. 4, p. 273-281, 2002.
- PALOU, M.; SANCHEZ, J.; PRIEGO, T.; RODRIGUEZ, A.M.; PICO, C.; PALOU, A. Regional differences in the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue in response to short- and medium-term fasting and refeeding. **J. Nutr. Biochem.**, v. 21, n. 1, p. 23-33, 2010.
- PARFITT, A.M.; GALLAGHER, J.C.; HEANEY, R.P.; JOHNSTON, C.C.; NEER, R.; WHEDON, G.D. Vitamin D and bone health in the elderly. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 36, n. 5, p. 1014-1031, 1982.
- PARK, H.Y.; LIM, Y.H.; KIM, J.H.; BAE, S.; OH, S.Y.; HONG Y.C. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with markers for metabolic syndrome in the elderly: a repeated measure analysis. **J. Korean Med. Sci.**, v. 27, n. 6, p. 653-660, 2012.
- PEREIRA, M.A.; JACOBS, D.R. JR.; VAN HORN, L.; SLATTERY, M.L.; KARTASHOV, A.I.; LUDWIG, D.S. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. **JAMA**, v. 287, p. 2081-2089, 2002.
- PETERS, B.S.E.; SANTOS, L.C.; FISBERG, M.; WOOD, R.J.; MARTINI, L.A. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. **Ann. Nutr. Metab.**, v. 54, p. 15-21, 2009.
- PETTIFOR, J.M. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both?. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 80, n. 6, p. 1725S-1729S, 2004.
- PINHEIRO, M.M.; CICONELLI, R.M.; MARTINI, L.A.; FERRAZ, M.B. Clinical risk factors for osteoporotic fractures in Brazilian women and men: the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Osteoporos. Int.**, v. 20, n. 3, p. 399-408, 2009.

- PITTAS, A.G.; LAU, J.; HU, F.B.; DAWSON-HUGHES, B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, p. 2017-2029, 2007.
- PITTAS, A.G.; CHUNG, M.; TRIKALINOS, T.; MITRI, J.; BRENDEL, M.; PATEL K.; LICHTENSTEIN, A.H.; LAU, J.; BALK, E.M. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. **Ann. Intern. Med.**, v. 15, p. 307-314, 2010.
- POLIDORO, M.; DE LOLLO, J.A.; BARROS, M.V.F. Environmental impacts of urban sprawl in Londrina, Paraná, Brazil. **JUEE**, v. 5, n. 2, p. 73-83, 2011.
- PREMAOR, M.O.; FURLANETTO TW. Vitamin D deficiency in adults: to better stand a new presentation of an old disease. **Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.**, v. 50, n. 1, p. 25-37, 2006.
- PURCELL, S.; DALY, M.J.; SHAM, P.C. WHAP: Haplotypebased association analysis. **Bioinformatics** v. 23, p. 255-256, 2007.
- QUERFELD, U.; HOFFMANN, M.M.; KLAUS, G.; EIFINGER, F.; ACKERSCHOTT, M.; MICHALK, D.; KERN, P.A. Antagonistic effects of vitamin D and parathyroid hormone on lipoprotein lipase in cultured adipocytes. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 10, n. 10, p. 2158-2164, 1999.
- RIZZOLI, R.; STOERMANN, C.; AMMANN, P.; BONJOUR, J.P. Hypercalcemia and hyperosteolysis in vitamin D intoxication: effects of clodronate therapy. **Bone**, v. 15, n. 2, p. 193-198, 1994.
- ROCKELL, J.E.; SKEAFF, C.M.; WILLIAMS, S.M.; GREEN, T.J. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. **Osteoporos. Int.**, v. 17, n. 9, p. 1382-1389, 2006.
- RUIZ-IRASTORZA, G.; EGURBIDE, M.V.; OLIVARES, N.; MARTINEZ-BERRIOTXOA, A.; AGUIRRE, C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. **Rheumatology**, v. 47, n. 6, p. 920-923, 2008.
- RYE, K.A.; BURSILL, C.A.; LAMBERT, G.; TABET, F.; BARTER, P.J. The metabolism and anti-atherogenic properties of HDL. **J. Lipid. Res.**, v. 50, p. S195-S200, 2009.
- SANTONOCITO, C.; CAPIZZI, R.; CONCOLINO, P.; LAVIERI, M.M.; PARADISI, A.; GENTILESCHI, S.; TORTI, E.; RUTELLA, S.; ROCCHETTI, S.; DI CARLO, A.; DI STASIO, E.; AMEGLIO, F.; ZUPPI, C.; CAPOLUONGO, E. Association between cutaneous melanoma, Breslow thickness and vitamin D receptor BsmI polymorphism. **Br. J. Dermatol.**, v. 156, n. 2, p. 277-282, 2007.
- SCHNATZ, P.F.; NUDY, M.; O'SULLIVAN, D.M.; ETHUN, K.; APPT, S.E.; CLARKSON, T.B. Identification of a mechanism for increased cardiovascular risk among individuals with low vitamin D concentrations. **Menopause**, v. 18, n. 9, p. 994-1000, 2011.
- SCRAGG, R. Seasonality of cardiovascular disease mortality and the possible protective effect of ultra-violet radiation. **Int. J. Epidemiol.**, v. 10, n. 4, p. 337-341, 1981.

SHI, H.; HALVORSEN, Y.D.; ELLIS, P.N.; WILKISON, W.O.; ZEMEL, M.B. Role of intracellular calcium in human adipocyte differentiation. **Physiol. Genomics**, v. 3, n. 2, p. 75-82, 2000.

SHIRTS, B.H.; HOWARD, M.T.; HASSTEDT, S.J.; NANJEE, M.N.; KNIGHT, S.; CARLQUIST, J.F.; ANDERSON, J.L.; HOPKINS, P.N.; HUNT, S.C. Vitamin D dependent effects of APOA5 polymorphisms on HDL cholesterol. **Atherosclerosis**, v. 222, n. 1, p. 167-174, 2012.

SIDDIQUI, A.M.; KAMFAR, H.Z. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in adolescent school girls in Western region, Saudi Arabia. **Saudi Med. J.**, v. 28, n. 3, p. 441-444, 2007.

SIMEPAR, INSTITUTO TECNOLÓGICO. Dados anuais de incidência solar, região de Londrina - PR. Disponível em <www.simepar.br> Acesso em Janeiro de 2013.

SIMSOLO, R.B.; ONG, J.M.; KERN, P.A. Characterization of lipoprotein lipase activity, secretion, and degradation at different sites of post-translational processing in primary cultures of rat adipocytes. **J. Lipid Res.**, v. 33, n. 12, p. 1777-1784, 1992.

SNIJDER, M.B.; VAN DAM, R.M.; VISSER, M.; DEEG, D.J.; DEKKER, J.M.; BOUTER, L.M.; SEIDELL, J.C.; LIPS, P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 90, p. 4119-4123, 2005.

SNIJDER, M.B.; LIPS, P.; SEIDELL, J.C.; VISSER, M.; DEEG, D.J.; DEKKER, J.M.; VAN DAM, R.M. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. **J. Intern. Med.**, v. 261, p. 558-565, 2007.

TEDGUI, A.; MALLAT, Z. Atherosclerotic plaque formation. **Rev. Prat.**, v. 49, n. 19, p. 2081-2086, 1999.

TESLOVICH, T.M.; MUSUNURU, K.; SMITH, A.V.; EDMONDSON, A.C.; STYLIANOU, I.M.; KOSEKI, M.; PIRRUCCELLO, J.P.; RIPATTI, S.; CHASMAN, D.I.; WILLER, C.J.; JOHANSEN, C.T.; FOUCHIER, S.W.; ISAACS, A.; PELOSO, G.M.; BARBALIC, M.; RICKETTS, S.L.; BIS, J.C.; AULCHENKO, Y.S.; THORLEIFSSON, G.; FEITOSA, M.F.; CHAMBERS, J.; ORHO-MELANDER, M.; MELANDER, O.; JOHNSON, T.; LI, X.; GUO, X.; LI, M.; SHIN CHO, Y.; JIN GO, M.; JIN KIM, Y.; LEE, J.Y.; PARK, T.; KIM, K.; SIM, X.; TWEE-HEE ONG, R.; CROTEAU-CHONKA, D.C.; LANGE, L.A.; SMITH, J.D.; SONG, K.; HUA ZHAO, J.; YUAN, X.; LUAN, J.; LAMINA, C.; ZIEGLER, A.; ZHANG, W.; ZEE, R.Y.; WRIGHT, A.F.; WITTEMAN, J.C.; WILSON, J.F.; WILLEMSSEN, G.; WICHMANN, H.E.; WHITFIELD, J.B.; WATERWORTH, D.M.; WAREHAM, N.J.; WAEBER, G.; VOLLENWEIDER, P.; VOIGHT, B.F.; VITART, V.; UITTERLINDEN, A.G.; UDA, M.; TUOMILEHTO, J.; THOMPSON, J.R.; TANAKA, T.; SURAKKA, I.; STRINGHAM, H.M.; SPECTOR, T.D.; SORANZO, N.; SMIT, J.H.; SINISALO, J.; SILANDER, K.; SIJBRANDS, E.J.; SCUTERI, A.; SCOTT, J.; SCHLESSINGER, D.; SANNA, S.; SALOMAA, V.; SAHARINEN, J.; SABATTI, C.; RUOKONEN, A.; RUDAN, I.; ROSE, L.M.; ROBERTS, R.; RIEDER, M.; PSATY, B.M.; PRAMSTALLER, P.P.; PICHLER, I.; PEROLA, M.; PENNINX, B.W.; PEDERSEN, N.L.; PATTARO, C.; PARKER, A.N.; PARE, G.; OOSTRA, B.A.; O'DONNELL, C.J.; NIEMINEN, M.S.; NICKERSON, D.A.; MONTGOMERY, G.W.; MEITINGER, T.; MCPHERSON, R.; MCCARTHY, M.I.; MCARDLE, W.; MASSON, D.; MARTIN, N.G.; MARRONI, F.;

MANGINO, M.; MAGNUSSON, P.K.; LUCAS, G.; LUBEN, R.; LOOS, R.J.; LOKKI, M.L.; LETTRE, G.; LANGENBERG, C.; LAUNER, L.J.; LAKATTA, E.G.; LAAKSONEN, R.; KYVIK, K.O.; KRONENBERG, F.; KÖNIG, I.R.; KHAW, K.T.; KAPRIO, J.; KAPLAN, L.M.; JOHANSSON, A.; JARVELIN, M.R.; JANSSENS, A.C.; INGELSSON, E.; IGL, W.; KEES HOVINGH, G.; HOTTENGA, J.J.; HOFMAN, A.; HICKS, A.A.; HENGSTENBERG, C.; HEID, I.M.; HAYWARD, C.; HAVULINNA, A.S.; HASTIE, N.D.; HARRIS, T.B.; HARITUNIAN, T.; HALL, A.S.; GYLLENSTEN, U.; GUIDUCCI, C.; GROOP, L.C.; GONZALEZ, E.; GIEGER, C.; FREIMER, N.B.; FERRUCCI, L.; ERDMANN, J.; ELLIOTT, P.; EJEBE, K.G.; DÖRING, A.; DOMINICZAK, A.F.; DEMISSIE, S.; DELOUKAS, P.; DE GEUS, E.J.; DE FAIRE, U.; CRAWFORD, G.; COLLINS, F.S.; CHEN, Y.D.; CAULFIELD, M.J.; CAMPBELL, H.; BURTT, N.P.; BONNYCASTLE, L.L.; BOOMSMA, D.I.; BOEKHOLDT, S.M.; BERGMAN, R.N.; BARROSO, I.; BANDINELLI, S.; BALLANTYNE, C.M.; ASSIMES, T.L.; QUERTERMOUS, T.; ALTSHULER, D.; SEIELSTAD, M.; WONG, T.Y.; TAI, E.S.; FERANIL, A.B.; KUZAWA, C.W.; ADAIR, L.S.; TAYLOR, H.A. JR.; BORECKI, I.B.; GABRIEL, S.B.; WILSON, J.G.; HOLM, H.; THORSTEINSDOTTIR, U.; GUDNASON, V.; KRAUSS, R.M.; MOHLKE, K.L.; ORDOVAS, J.M.; MUNROE, P.B.; KOONER, J.S.; TALL, A.R.; HEGELE, R.A.; KASTELEIN, J.J.; SCHADT, E.E.; ROTTER, J.I.; BOERWINKLE, E.; STRACHAN, D.P.; MOOSER, V.; STEFANSSON, K.; REILLY, M.P.; SAMANI, N.J.; SCHUNKERT, H.; CUPPLES, L.A.; SANDHU, M.S.; RIDKER, P.M.; RADER, D.J.; VAN DUJN, C.M.; PELTONEN, L.; ABECASIS, G.R.; BOEHNKE, M.; KATHIRESAN, S. Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. **Nature**, v. 466, p. 707-713, 2010.

THOMAS, G.N.; Ó HARTAIGH, B.; BOSCH, J.A.; PILZ, S.; LOERBROKS, A.; KLEBER, M.E.; FISCHER, J.E.; GRAMMER, T.B.; BÖHM, B.O.; MÄRZ, W. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 5, p. 1158-1164, 2012.

TOUVIER, M.; CHAN, D.S.; LAU, R.; AUNE, D.; VIEIRA, R.; GREENWOOD, D.C.; KAMPMAN, E.; RIBOLI, E.; HERCBERG, S.; NORAT, T. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.**, v. 20, n. 5, p. 1003-1006, 2011.

TUOHIMAA, P. Vitamin D, aging, and cancer. **Nutr. Rev.**, v. 66, p. S147-S152, 2008.

TURNBULL, D.J.; PARISI, A.V. Optimizing solar UV-radiation exposures for vitamin D3: comparing global and diffuse spectral UV radiation. **Radiat. Res.**, v. 169, n. 3, p. 344-349, 2008.

UITTERLINDEN, A.G.; FANG, Y.; VAN MEURS, J.B.; VAN LEEUWEN, H.; POLS, H.A. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.**, v. 89-90, n. 1-5, p. 187-193, 2004.

UNGER, M.D.; CUPPARI, L.; TITAN, S.M.; MAGALHÃES, M.C.; SASSAKI, A.L.; DOS REIS, L.M.; JORGETTI, V.; MOYSÉS, R.M. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone?. **Clin. Nutr.**, v. 29, n. 6, p. 784-788, 2010.

UTIGER, R.D. The need for more vitamin D. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, n. 12, p. 828-829, 1998.

VALDIVIELSO, J.M.; FERNANDEZ, E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. **Clin. Chim. Acta.**, v. 371, p. 1-12, 2006.

VIGILÂNCIA SANITÁRIA. RDC n.º 302/2005, Ministério da Saúde. Disponível em <<http://tinyurl.com/ayashmj>> Acesso em Janeiro de 2013.

VUOLO, L.; DI SOMMA, C.; FAGGIANO, A.; COLAO, A. Vitamin D and cancer. **Front. Endocrinol.**, v. 3, n. 58, p. 1-13, 2012.

VUPPUTURI, M.R.; GOSWAMI, R.; GUPTA, N.; RAY, D.; TANDON, N.; KUMAR, N. Prevalence and functional significance of 25-hydroxyvitamin D deficiency and vitamin D receptor gene polymorphisms in Asian Indians. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 83, p. 1411-1419, 2006.

XIANG, W.; KONG, J.; CHEN, S.; CAO, L.P.; QIAO, G.; ZHENG, W.; LIU, W.; LI, X.; GARDNER, D.G.; LI, Y.C. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 288, p. E125-E132, 2005.

WANG, H.; XIA, N.; YANG, Y.; PENG, D.Q. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. **lipids Health Dis.**, v. 11, n. 42, p. 1-9, 2012.

WATERWORTH, D.M.; RICKETTS, S.L.; SONG, K.; CHEN, L.; ZHAO, J.H.; RIPATTI, S.; AULCHENKO, Y.S.; ZHANG, W.; YUAN, X.; LIM, N.; LUAN, J.; ASHFORD, S.; WHEELER, E.; YOUNG, E.H.; HADLEY, D.; THOMPSON, J.R.; BRAUND, P.S.; JOHNSON, T.; STRUCHALIN, M.; SURAKKA, I.; LUBEN, R.; KHAW, K.T.; RODWELL, S.A.; LOOS, R.J.; BOEKHOLDT, S.M.; INOUYE, M.; DELOUKAS, P.; ELLIOTT, P.; SCHLESSINGER, D.; SANNA, S.; SCUTERI, A.; JACKSON, A.; MOHLKE, K.L.; TUOMILEHTO, J.; ROBERTS, R.; STEWART, A.; KESÄNIEMI, Y.A.; MAHLEY, R.W.; GRUNDY, S.M.; WELLCOME TRUST CASE CONTROL CONSORTIUM; MCARDLE, W.; CARDON, L.; WAEBER, G.; VOLLENWEIDER, P.; CHAMBERS, J.C.; BOEHNKE, M.; ABECASIS, G.R.; SALOMAA, V.; JÄRVELIN, M.R.; RUOKONEN, A.; BARROSO, I.; EPSTEIN, S.E.; HAKONARSON, H.H.; RADER, D.J.; REILLY, M.P.; WITTEMAN, J.C.; HALL, A.S.; SAMANI, N.J.; STRACHAN, D.P.; BARTER, P.; VAN DUIJN, C.M.; KOONER, J.S.; PELTONEN, L.; WAREHAM, N.J.; MCPHERSON, R.; MOOSER, V.; SANDHU, M.S. Genetic variants influencing circulating lipid levels and risk of coronary artery disease. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 30, n. 11, p. 2264-2276, 2010.

WOO, J.; LAM, C.W.; LEUNG, J.; LAU, W.Y.; LAU, E.; LING, X.; XING, X.; ZHAO, X.H.; SKEAFF, C.M.; BACON, C.J.; ROCKELL, J.E.; LAMBERT, A.; WHITING, S.J.; GREEN, T.J. Very high rates of vitamin D insufficiency in women of child-bearing age living in Beijing and Hong Kong. **Br. J. Nutr.**, v. 99, p. 1330-1334, 2008.

YIN, Y.; YU, Z.; XIA, M.; LUO, X.; LU, X.; LING, W. Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism. **Eur. J. Clin. Invest.**, v. 42, n. 11, p. 1189-1196, 2012a.

YIN, X.; SUN, Q.; ZHANG, X.; LU, Y.; SUN, C.; CUI, Y.; WANG, S. Serum 25(OH)D is inversely associated with metabolic syndrome risk profile among urban middle-aged Chinese population. **Nutr. J.**, v. 11, n. 68, p. 1-7, 2012b.

ZITTERMANN, A; GUMMERT, J.F. Nonclassical vitamin D action. **Nutrients**, v. 4, n. 1, p. 408-425, 2010.

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**Título da pesquisa:****“NÍVEIS SÉRICOS DE VITAMINA D ASSOCIADOS COM INDICADORES DA SÍNDROME METABÓLICA NA POPULAÇÃO BRASILEIRA.”****Prezado(a) Senhor(a):**

Gostaríamos de convidá-lo(a) a participar da pesquisa “Investigação da associação de níveis de vitamina D [25(OH)D3] com indicadores de Síndrome Metabólica na população brasileira” a ser realizada no “Laboratório Oswaldo Cruz – Unidade Catuaí Shopping, Londrina/PR”. Esse trabalho visa comparar os níveis séricos de vitamina D no organismo com dislipidemias para futura associação com alterações de expressão gênica. A sua participação se daria da seguinte forma: No dia da coleta, você passará por uma pré-avaliação, onde mediremos seus níveis de glicose (onde uma lanceta descartável perfurará seu dedo para obtermos uma quantidade mínima de sangue que o aparelho analisador necessita). Passado esta etapa, obteremos seu peso, altura, impedância bioelétrica e medida da circunferência abdominal. Em seguida realizaremos coleta sanguínea composta de dois tubos de sangue (um de 4mL e outro de 10mL). Para que se proceda a coleta, é muito importante que você não tenha ingerido bebida alcoólica nas 24 horas precedentes a coleta, e esteja em jejum de 12 horas, não consuma grandes quantidades de água, bebida contendo cafeína, ou pratique exercício 12 horas precedentes a coleta. Mulheres deverão agendar a coleta precedente a sua menstruação. Caso o grupo de pesquisa decida dar continuidade ao estudo e caso você tenha o perfil lipêmico que estamos procurando, você será informado(a), e dará um novo consentimento para utilizarmos seus dados além de realizar novas coletas sanguíneas. Aproximadamente 500 pessoas participarão do projeto, e dentre estas, de 5 a 15 com níveis de vitamina D e perfil lipêmico que procuramos serão selecionadas. Todo esse procedimento acontecerá em local adequado para coleta de sangue e com profissional capacitado. Os questionários e os resultados dos exames de pré-avaliação serão armazenados até a conclusão da pesquisa. Qualquer queixa durante o período de coleta poderá ser feita ao pesquisador responsável ou ao agente responsável pela coleta, eles darão o suporte necessário. Você poderá desistir do estudo a qualquer momento sem prejuízos médicos, nutricionais ou pessoais. Os resultados obtidos nesse estudo poderão ser armazenados e publicados em revistas, jornais, eventos, teses, porém em nenhum momento serão divulgados nomes, mantendo-se sempre o total sigilo, como no caso dos questionários e dos resultados de pré-avaliação. A benevolência do estudo visa proporcionar à comunidade científica dados sobre os efeitos da vitamina D no organismo dos seres humanos, instruindo médicos a proporcionarem uma melhor qualidade

de vida a seus pacientes. Informamos que o senhor não pagará nem será remunerado por sua participação, porém receberá gratuitamente os resultados dos exames bioquímicos: Colesterol HDL, Colesterol LDL, Triglicérides, Glicose, Ác. Graxos Livres e Vitamina D circulante (25(OH)D3) - Exames estes que se feitos em laboratório particular e somados seus valores ultrapassariam a quantia de R\$400,00. Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contatar (João Renato Pesarini – Biomédico. Rua: Espírito Santo,1833 – tel. (43)9933-4204, email: joao_rpe@hotmail.com), ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Avenida Robert Kock, nº 60, ou no telefone 3371 – 2490. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Pesquisador Responsável: João Renato Pesarini – Biomédico.

Mestrando pela Universidade Estadual Paulista – Julio de Mesquita Filho “UNESP” – Instituto de Biociências, Programa de Pós-graduação em Biologia Celular e Molecular, Rio Claro/SP.

RG: 6077527-3

Parecer CEP/UUEL: 116/2011. (Universidade Estadual de Londrina - Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, Registro CONEP 268).

Consentimento Pós-informado.

Eu, _____ **abaixo assinado, declaro que fui esclarecido sobre o presente estudo e concordo, portanto, em participar na qualidade de voluntário do referido projeto de pesquisa, sob livre e espontânea vontade. Comprometo-me em respeitar a data e regras estabelecidas com o pesquisador, para que se proceda a coleta.**

Londrina, ____ de _____ de _____.

Voluntário

João Renato Pesarini
Pesquisador responsável
Profa. Dra. Lúcia Regina Ribeiro
Orientadora

APÊNDICE B – Questionário de Atendimento

Questionário Padrão de Atendimento

I. Informações pessoais:

Nome do voluntário:		Idade:
Endereço:		
Cidade:		
Bairro:	CEP:	Estado:
Telefone:	Escolaridade:	

II. Hábitos alimentares (assinale com um x):

1. Normalmente você come carnes:

- a) Fritos
- b) Assados ou cozidos
- c) Grelhados

2. Com qual frequência você come frutas:

- a) 1 porção por dia
 - b) 2 porções por dia
 - c) 3 porções por dia
- *Porção: 80g de alimento.

3. Com qual frequência você come vegetais:

- a) 1 porção por dia
 - b) 2 porções por dia
 - c) 3 porções por dia
- *Porção: 80g de alimento.

III. Você considera-se:

- a) Caucasiano
- b) Afro-descendente

IV. Histórico de doenças crônicas (assinale com um X, caso haja uma resposta, e especifique o tipo da doença):

- a) Diabetes
- b) Hemofilia
- c) Doença renal
- d) Anemia
- e) Doenças gastrointestinais

Qual? _____

*Voluntários diabéticos e pré-diabéticos serão automaticamente excluídos do estudo.

f) Doenças da Tireóide

Qual? _____

g) Câncer

Qual? _____

V. Diariamente, você se expõe diretamente aos raios solares (qualquer parte do corpo) por:

a) Evita, sempre que possível

a) Menos de 20 minutos

b) De 20 a 60 minutos

VI. Uso de medicamentos

a) Faz uso crônico de medicamento ou polivitamínico? Se sim, Qual(is)?

Expediente de trabalho:

VII. Ao ar livre, em ambiente fechado ou ambos? _____

VIII. Necessidade especial? _____

IX. (QUESTÃO PARA RESPONDER NO MOMENTO DA COLETA)

Ingeriu bebida alcoólica nas ultimas 24 Horas? : _____

Ingeriu bebida com cafeína, grande quantidade de água ou praticou exercício nas ultimas 12 Horas? : _____

Eu, _____ abaixo assinado, declaro serem verdadeiras todas as informações aqui contidas.

_____, _____ de _____ de _____.

Voluntário

João Renato Pesarini

Pesquisador responsável

Profa. Dra. Lúcia Regina Ribeiro

Orientadora