

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 03/05/2020.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

PRISCILA FERREIRA POLONI

**O efeito da suplementação isolada de vitamina D
sobre os marcadores cardiometabólicos em mulheres
na pós-menopausa**

TESE

Orientadora: Profa. Livre Docente Eliana Aguiar Petri Nahas

Botucatu

2018

PRISCILA FERREIRA POLONI

**O efeito da suplementação isolada de vitamina D
sobre os marcadores cardiometabólicos em
mulheres na pós-menopausa**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Botucatu, Universidade Estadual Paulista
“Julio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu
para obtenção do Título de Doutor no
Programa de Pós-Graduação em Ginecologia,
Obstetrícia e Mastologia.**

Orientadora: Profa. Livre Docente Eliana Aguiar Petri Nahas

**Botucatu
2018**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Poloni, Priscila Ferreira.

O efeito da suplementação isolada de vitamina D sobre os marcadores cardiometabólicos em mulheres na pós-menopausa / Priscila Ferreira Poloni. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahás
Capes: 40101150

1. Menopausa. 2. Pós-menopausa. 3. Vitamina D. 4. Síndrome metabólica. 5. Sistema cardiovascular - Doenças.

Palavras-chave: menopausa; síndrome metabólica; vitamina D.

DEDICATÓRIA

À Deus,

Pelo dom da vida e por me permitir vivenciar tantas experiências únicas.

Ao meu marido,

Marcelo Jesus Poloni, pelo companheirismo e paciência. Pelo homem exemplar que é e pelo amor pleno com que guia nossa família.

Aos meus pais,

Erenice e Luiz Candido Ferreira (*in memoriam*), por sonharem juntos comigo ainda que o sonho parecesse algo inatingível. Por todos os ensinamentos baseados no amor e na honrades. Meus exemplos de seres humanos íntegros.

Às minhas filhas,

Luiza e Isabela, minhas maiores inspirações para seguir em frente e acreditar nos sonhos.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Às pacientes do ambulatório de Climatério e Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, que tornaram possível este trabalho.

À minha orientadora Prof^a. Livre-Docente Eliana Aguiar Petri Nahás, pela maneira exemplar e inspiradora com que realiza seu trabalho, pelo respeito com que nos ensina e orienta.

Ao meu orientador no Mestrado Prof. Dr. Jorge Nahás Neto pela amizade e cuidado sempre. E ao meu co-orientador do Mestrado Dr Gilberto Uemura (*in memoriam*) que tanta saudade nos deixou. Meu agradecimento pelos primeiros ensinamentos.

Aos colegas da equipe Climatério e Menopausa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela verdadeira parceria em todo e qualquer momento tornando possível o “chegar mais longe”.

Ao meu irmão, André Luiz Ferreira, por seu apoio sempre incondicional.

Á todos os meus familiares, pelos votos de confiança e incentivo.

AGRADECIMENTOS

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, por todos os conhecimentos compartilhados.

Às enfermeiras e funcionárias do Ambulatório e Enfermaria de Ginecologia do HC-UNESP, por cuidarem com dedicação de nossas pacientes.

Aos funcionários da Seção Técnica de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, em especial a Solange Sako Cagliari, pela competência com que nos auxilia na resolução de problemas institucionais.

Ao escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, em especial a José Eduardo Corrente, pela assessoria estatística e análise dos resultados do estudo.

Às funcionárias da secretaria do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP sempre atenciosas e prestativas.

Às bibliotecárias da Biblioteca Central do Campus de Botucatu – UNESP pela elaboração da ficha catalográfica.

Esta pesquisa contou com o apoio financeiro:

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP

Auxílio à Pesquisa- Processo nº 2014/19382-3

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas	9
Resumo	12
Abstract	14
1. Introdução	16
2. Objetivo	25
3. Métodos	26
4. Resultados	
4.1. Artigo Original	
<i>“Isolated vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial”</i>	36
5. Conclusões	68
6. Referências	69
7. Anexos	
7.1. Anexo I - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.	83
7.2. Anexo II- Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMB	85
7.3. Anexo III- <i>Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) 2010</i>	91

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)₂D - 1,25-diidroxitamina D

25(OH)D – 25-hidroxitamina D

AVC - Acidente vascular cerebral

CC – Circunferência da cintura

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CONSORT - *Consolidated Standards of Reporting Trials*

CT – Colesterol total

DAC - Doença arterial coronariana

DCV - Doença cardiovascular

EAP - Escritório de Apoio à Pesquisa

EUA - Estados Unidos da América

FMB - Faculdade de Medicina de Botucatu

HDL - Lipoproteína de alta densidade

HPLC - *High-performance liquid chromatography*

IAM - Infarto agudo do miocárdio

IMC – Índice de massa corpórea

IOF - *International Osteoporosis Foundation*

ITT - *Intention-to-treat*

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

NCEP/ATP III - *National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III*

NHANES - *National Health and Nutrition Examination Survey*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PAD - Pressão arterial diastólica

PAS - Pressão arterial sistólica

PCR - Proteína C-reativa

PTH – Paratormônio

RCQ- Relação cintura/quadril

REBEC - Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos

RI - Resistência insulínica

SM – Síndrome metabólica

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TG – Triglicerídeos

TH - Terapia hormonal

UNESP - Universidade Estadual Paulista

UVB- Raios ultravioletas do tipo B

VD - Vitamina D

VDBP - Proteína de ligação à vitamina D

VDR – Receptor de vitamina D

WHI - *Women's Health Initiative*

WHO - *World Health Organization*

WOMAN - *Woman On the Move through Activity and Nutrition*

Resumo

Objetivo: Avaliar o efeito da suplementação isolada de vitamina D (VD) sobre os marcadores cardiometabólicos em mulheres na pós-menopausa.

Métodos: Foi conduzido ensaio clínico, duplo-cego, placebo-controlado envolvendo 160 mulheres com idade entre 50-65 anos e amenorréia ≥ 12 meses. Foram excluídas mulheres com histórico de doença cardiovascular, diabetes insulino dependente, doença renal crônica, doença hepática, disfunção da paratireóide e usuárias de suplementação de VD. As participantes foram randomizadas em dois grupos: grupo VD, ingestão de colicalciferol 1.000 UI/dia via oral (n=80) ou grupo placebo (n=80). O tempo de intervenção foi de nove meses, com avaliações nos momentos inicial e final. Foram consideradas com síndrome metabólica (SM) as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos: circunferência da cintura (CC) > 88 cm; TG ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicose ≥ 100 mg/dL. Foram coletados dados clínicos, antropométricos e bioquímicos (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, glicose e insulina. Os valores séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] foram mensurados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). A análise estatística foi por Intenção de Tratamento (ITT), empregando-se o Teste *t-student*, a Distribuição Gama (variáveis assimétricas), teste do Qui-quadrado, ANOVA e a regressão logística (odds ratio-OR).

Resultados: Após nove meses, valores médios de 25(OH)D aumentaram de $15,0 \pm 7,5$ ng/ml para $27,5 \pm 10,4$ ng/ml (+45,4%, $p < .001$) no grupo VD, e diminuíram de $16,9 \pm 6,7$ ng/ml para $13,8 \pm 6,0$ ng/ml (-18,5%, $p = 0.049$) no placebo. No grupo VD, observou-se redução significativa nos triglicerídeos (-12,2%, $p = 0,001$), insulina (-13,7%, $p = 0,008$) e

HOMA-IR (-17,9%, $p=0,007$). No grupo placebo, houve aumento nos valores séricos de glicose (+6,2%, $p=0,009$). Não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros antropométricos entre os grupos ($p > 0,05$). Na análise de risco ajustado para idade, tempo de menopausa e índice de massa corpórea, as mulheres suplementadas com VD apresentaram menor risco para SM (OR 0,42; IC 95%: 0,21-0,83), hipertrigliceridemia (OR 0,43; IC 95%: 0,22-0,85) e hiperglicemia (OR 0,23; IC 95%: 0,10-0,52) em comparação com ao grupo placebo ($p < 0,05$).

Conclusões: Em mulheres na pós-menopausa, a suplementação isolada de 1.000 UI de vitamina D3 por nove meses associou-se a menor risco cardiometabólico. As mulheres submetidas à suplementação de VD apresentaram menor risco de síndrome metabólica, hipertrigliceridemia e hiperglicemia que as mulheres no grupo placebo.

Abstract

Objective: To evaluate the effect of isolated vitamin D (VD) supplementation on cardiometabolic markers in postmenopausal women.

Methods: This is a double-blind, placebo-controlled trial. A total of 160 postmenopausal women with amenorrhea \geq 12 months and age 50-65 years were included. Those with established cardiovascular disease, insulin dependent diabetes, primary hyperparathyroidism, chronic renal failure, liver disorders, and previous use of VD supplementation were excluded. The participants were randomized into two groups: VD group, vitamin D₃ supplementation 1,000 IU / day/ orally (n=80) or placebo group (n=80). The intervention time was 9 months, with assessments at baseline and endpoint. Clinical and anthropometric data were collected. Diagnostic criteria for metabolic syndrome (MetS): waist circumference $>$ 88cm; triglycerides \geq 150mg/dL; HDL $<$ 50mg/dL; blood pressure \geq 130/85mmHg; glucose \geq 100mg/dL. The plasma concentration of 25-hydroxyvitamin D [25(OH) D] was measured by HPLC. Biochemical parameters, including total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, glucose, and insulin were measured. Statistical analysis was by intention-to-treat (ITT), using the Student's *t* test, the Gamma distribution (asymmetric), the chi-square test, ANOVA and the logistic regression (OR-odds ratio).

Results: After 9 months, there was a significant increase in the plasma 25(OH)D levels for VD group (+45.4%, $p < .001$), and a decrease (-18.5%, $p = 0.049$) in the placebo group. In the VD group, a significant reduction was observed in triglycerides (-12.2%, $p = 0.001$), insulin (-13.7%, $p = 0.008$) and HOMA-IR (-17.9%, $p = 0.007$). In the placebo group, there was an increase in glucose (+6.2%, $p = 0.009$). No significant differences were observed

in anthropometric parameters between groups ($p > 0.05$). Analysis of the risk adjusted for age, time since menopause, and BMI showed that women supplemented with VD had a lower risk of MetS (OR 0.42; 95% CI 0.21-0.83), hypertriglyceridemia (OR 0.43; 95% CI 0.22-0.85) and impaired glucose (OR 0.23; 95% CI 0.10-0.52) compared to the placebo group ($p < 0.05$).

Conclusions: In postmenopausal women, isolated supplementation with 1,000 IU of vitamin D3 for 9 months was associated with lower cardiometabolic risk. Women undergoing VD supplementation had a lower risk of MetS, hypertriglyceridemia and dysglycemia than women in the placebo group.

1. Introdução

1.1. Menopausa e Doença Cardiovascular

A expectativa de vida está aumentando em todo o mundo, assim como no Brasil. Dados recentes mostram média de vida para mulheres e homens de 79,4 e 72,9 anos de idade, respectivamente, em comparação com 72,6 e 64,8 anos, apenas uma década atrás¹. Este processo de envelhecimento da população apresenta importante impacto sobre a saúde e as políticas sociais. De acordo com dados do Ministério da Saúde, o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC) são as principais causas de morte em mulheres acima de 50 anos de idade. No Brasil, IAM e AVC foram responsáveis por 189.191 mortes, sendo que 87.703 destas ocorreram em mulheres. Apesar do risco de câncer de mama ser a principal preocupação das mulheres, a incidência de morte relacionada à doença cardiovascular (DCV) é maior, com um índice de 34% comparado a 3% do câncer de mama². Em mulheres, o envelhecimento e a menopausa podem ser considerados fatores de risco cardiovascular pela privação estrogênica decorrente da falência ovariana^{3,4}. Além disso, estudos têm mostrado que o diabetes, o tabagismo, a hipertensão, a obesidade e a dislipidemia estão associados com o aumento do risco da doença arterial coronariana (DAC)⁵⁻¹⁵.

O conceito de fator de risco cardiovascular é de fundamental importância no desenvolvimento de estratégias para prevenção da DAC. A estimativa do risco de doença aterosclerótica resulta da somatória de cada um dos fatores de risco mais a potencialização causada por sinergismos entre alguns desses fatores⁸. A ocorrência de um evento coronariano agudo pode ser a primeira manifestação da DAC em pelo menos metade das pessoas. Em mulheres, a DAC é frequentemente fatal, sendo que mais da

metade não apresenta sintomas prévios³. A identificação dos indivíduos assintomáticos, que estão mais predispostos, é crucial na prevenção efetiva com a correta definição de metas terapêuticas.

Na atualidade, grande parte das mulheres das sociedades urbanas apresenta fatores de risco para DCV. Esta “epidemia” deve-se ao aumento na proporção de mulheres acima dos 50 anos, na obesidade abdominal, no sedentarismo e no padrão alimentar moderno, caracterizado pelo elevado consumo de alimentos de maior densidade energética com baixos índices de alimentação saudável¹⁶⁻¹⁸. Em 2010, Tardivo *et al.*, avaliando a qualidade da dieta em 273 mulheres na pós-menopausa atendidas no Ambulatório de Climatério da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), demonstraram que apenas 3% destas apresentavam dieta de boa qualidade, 49% necessitavam melhorar o padrão alimentar e 48% apresentavam dieta de má qualidade, sendo que 75,7% estavam sobrepeso ou obesas e 73,2% com deposição abdominal aumentada de gordura¹⁹.

A prevalência de sobrepeso e obesidade em mulheres na pós-menopausa é superior a 80% em países desenvolvidos⁷. No Brasil, em mulheres na faixa etária de 35 a 44 anos a prevalência do excesso de peso (63,6%) ultrapassa a dos homens (62,3%), chegando a mais de 70,0% na faixa de 55 a 64 anos¹. O excesso de peso e o acúmulo de gordura abdominal estão associados ao maior risco de DAC⁹. O *Nurses' Health Study* demonstrou que elevada medida da circunferência da cintura esteve significativamente associada com aumento na mortalidade por DAC em mulheres com peso normal²⁰. A obesidade abdominal contribui para o desenvolvimento da resistência a insulina (RI), diabetes, dislipidemia, e conseqüentemente a síndrome metabólica^{21,22}.

A síndrome metabólica (SM) é definida por um conjunto de fatores de riscos metabólicos que incluem obesidade abdominal, dislipidemia, hipertensão arterial e hiperglicemia²³. Primeiramente, essa síndrome foi descrita por Gerald Reaven em 1988, e denominada de síndrome X, depois de quarteto da morte, síndrome plurimetabólica e síndrome dismetabólica. Acomete aproximadamente 30% da população de mulheres acima dos 50 anos, com aumento de três vezes o risco de morbimortalidade por DCV^{7,14,24}. Essa síndrome associa-se a desordem metabólica denominada resistência à insulina (RI) em que a ação normal da insulina está prejudicada. Fatores ambientais, particularmente dieta inadequada e inatividade física, estão amplamente implicados, mas alguns indivíduos são geneticamente predispostos à RI^{7,25,26}.

Várias organizações têm proposto classificações e definindo critérios para o diagnóstico da SM²⁷. Em 1999, a *World Health Organization (WHO) Diabetes Group* propôs a primeira definição para a SM, considerando o conjunto de fatores de risco para DCV, entre três ou mais dos seguintes critérios: elevação da pressão arterial (PA), aumento de triglicérides, redução do HDL, obesidade (índice de massa corpórea, IMC \geq 30kg/m²) ou aumento da relação cintura/quadril (RCQ) e RI, definida pela presença de diabetes ou intolerância a glicose ou hiperinsulinemia²⁸. Em 2001, o *National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III)* desenvolveu outra definição diagnóstica, que incluiu alguns dos critérios propostos pela WHO e excluiu o IMC e a RCQ²⁶. A identificação clínica da SM proposta pelo NCEP/ATP III considera três dos seguintes critérios diagnósticos: obesidade abdominal (aumento da circunferência da cintura), elevação da pressão arterial (PA), redução de HDL-colesterol, aumento de triglicérides e intolerância à glicose²⁵. A *International Diabetes Federation (IDF)* propôs nova definição em 2006 tendo a obesidade abdominal como essencial, associada a mais

dois critérios como aumento dos triglicérides, redução do HDL, elevação da PA ou aumento da glicemia de jejum²⁹. Apesar das várias classificações propostas, alguns consideram o critério utilizado pela NCEP/ATPIII mais útil e de fácil aplicação clínica²². É fundamental salientar que todos os critérios têm como foco o papel da RI no aumento de risco para DCV³⁰.

A obesidade abdominal reconhecidamente é uma característica importante no diagnóstico da SM²¹. Em 2009, Nahas *et al.*, avaliando 368 mulheres na pós-menopausa acompanhadas no Ambulatório de Climatério da FMB com idade entre 45-75 anos, observaram a ocorrência de SM em 39,6% das participantes, sendo a obesidade abdominal (cintura \geq 88cm) o principal critério diagnóstico, encontrado em 62,5% dos casos³¹. A obesidade é um estado pro-inflamatório que contribui para RI, condição sugerida como fator causal da dislipidemia, da intolerância à glicose e aumento da PA^{32,33}. Os fatores inflamatórios produzidos pelo tecido adiposo (adipocitocinas) induzem a RI por interferirem com o sinal de transcrição da insulina e, portanto, o transporte de glicose³⁴. O acúmulo central de gordura está associado ao aparecimento de outras alterações envolvidas com a SM: aumento da concentração de triglicérides e redução dos valores de HDL, além da elevação da glicemia e da insulinemia^{21,35}. A SM sabidamente associa-se com o aumento no risco de desenvolvimento de DCV em mulheres na pós-menopausa.^{36,37}

5. Conclusão

Em mulheres na pós-menopausa, a suplementação isolada de 1.000 UI de vitamina D3 por 9 meses associou-se a menor risco cardiometabólico. As mulheres submetidas à suplementação de vitamina D apresentaram menor risco de síndrome metabólica, hipertrigliceridemia e hiperglicemia que as mulheres no grupo placebo.

6. Referências

1. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Brasil: tábua completa de mortalidade - 2016. Coordenação de População e Indicadores Sociais - COPIS, editor. Gerência de Estudos e Análises da Dinâmica Demográfica - GEADD.
2. DATASUS. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. IBGE Dados do Censo 2010 Rio de Janeiro: IBGE; 2010. Disponível em: www.censo2010.ibge.gov.br.
3. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *Circulation* 2007;115(11):1481-501.
4. He L, Tang X, Li N, Wu YQ, Wang JW, Li JR, et al. Menopause with cardiovascular disease and its risk factors among rural Chinese women in Beijing: a population-based study. *Maturitas* 2012;72(2):132-8.
5. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
6. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Speizer FE, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001;161(14):1717-23.
7. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US Adults. *Diabetes Care* 2004;27(10):2444-9.

8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937-52.
9. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366(9497):1640-9.
10. Ezzati M, Oza S, Danaei G, Murray CJ. Trends and cardiovascular mortality effects of state-level blood pressure and uncontrolled hypertension in the United States. *Circulation* 2008;117(7):905-14.
11. Correa PC, Barreto SM, Passos VM. Smoking-attributable mortality and years of potential life lost in 16 Brazilian capitals, 2003: a prevalence-based study. *BMC public health* 2009;9:206.
12. Orsatti FL, Nahas EA, Orsatti CL, de Oliveira EP, Nahas-Neto J, da Mota GR, et al. Muscle mass gain after resistance training is inversely correlated with trunk adiposity gain in postmenopausal women. *J Strength Conditioning Res* 2012;26(8):2130-9.
13. Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care* 2012;35(9):1835-44.
14. Nahas EA, Andrade AM, Jorge MC, Orsatti CL, Dias FB, Nahas-Neto J. Different tools for estimating cardiovascular risk in Brazilian postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(10):921-5.

15. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Tardivo AP, Uemura G, Peracoli MT, et al. The 60- and 70-kDa heat-shock proteins and their correlation with cardiovascular risk factors in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Cell Stress Chaperon* 2014;19(4):559-68.
16. Drewnowski A. Nutrition transition and global dietary trends. *Nutrition* 2000;16(7-8):486-7.
17. De Caterina R, Zampolli A, Del Turco S, Madonna R, Massaro M. Nutritional mechanisms that influence cardiovascular disease. *Am J Clin Nutrition* 2006;83(2):421S-6S.
18. Pines A. Lifestyle and diet in postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12 Suppl 1:62-5.
19. Tardivo AP, Nahas-Neto J, Nahas EA, Maesta N, Rodrigues MA, Orsatti FL. Associations between healthy eating patterns and indicators of metabolic risk in postmenopausal women. *Nutrition J* 2010;9:64.
20. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation* 2008;117(13):1658-67.
21. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C, American Heart A, et al. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-8.
22. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-28

23. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. *Cardiol Res* 2006;14(6):286-91.
24. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Sobreira ML, Tardivo AP, Witkin SS. Evaluation of clinical and inflammatory markers of subclinical carotid atherosclerosis in postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21(9):982-9.
25. NCEP - Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
26. Millen BE, Pencina MJ, Kimokoti RW, Zhu L, Meigs JB, Ordovas JM, et al. Nutritional risk and the metabolic syndrome in women: opportunities for preventive intervention from the Framingham Nutrition Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84(2):434-41.
27. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol* 2008;61(6):697-706.
28. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Med* 1998;15(7):539-53.
29. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, et al. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diabetes Care* 2006;29(4):901-7.
30. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chemistry* 2005;51(6):931-8.

31. Nahas EAP, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12(5):431-8.
32. Sell H, Eckel J. Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13(4):366-70.
33. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic Syndrome and Menopause: Pathophysiology, Clinical and Diagnostic Significance. *Adv Clin Chem* 2015;72:1-75.
34. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation* 2005;111(11):1448-54.
35. Berg G, Mesch V, Boero L, Sayegh F, Prada M, Royer M, et al. Lipid and lipoprotein profile in menopausal transition. Effects of hormones, age and fat distribution. *Hormone Metab Research* 2004;36(4):215-20.
36. Vannice GK. n-3s from fish and the risk of metabolic syndrome. *J Am Diet Ass* 2010;110(7):1014-7.
37. Gurka MJ, Vishnu A, Santen RJ, DeBoer MD. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003609.
38. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364(3):248-54.
39. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
40. Heaney RP, Recker RR, Grote J, et. al. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;96(3):447-52.

41. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *OsteoporosInt* 2005;16:713–716.
42. Holick MF. The D-lemma: to screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clin Chem* 2010;56(5):729-31.
43. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
44. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporosis Intern* 2010;21(7):1151-4.
45. Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010;182(12):E610-8.
46. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370(9588):657-66.
47. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111(1):23-45.
48. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260(3):245-54.
49. Russo LA, Gregorio LH, Lacativa PG, Marinheiro LP. [Concentration of 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal women with low bone mineral density]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53(9):1079-87.

50. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhaes MC, Sasaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr* 2010;29(6):784-8.
51. Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of Sao Paulo, Brazil: the Sao Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocrine Disorders* 2013;13(1):14.
52. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
53. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1146-52.
54. Mason RS. Vitamin D: a hormone for all seasons. *Climacteric* 2011;14(2):197-203.
55. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et. al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18–28.
56. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
57. Zuk A, Fitzpatrick T, Rosella LC. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Inflammatory Markers and Glycemic Measures among Overweight or Obese Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *PloS one*. 2016;11(4):e0154215.
58. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1196-9.

59. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690-3.
60. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-11.
61. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008;57(10):2619-25
62. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr* 2012;108(11):1915-23.
63. Forman JP, Curhan GC, Taylor EN. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension* 2008;52(5):828-32.
64. Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol* 2012;109(3):359-63.
65. Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes* 2015;6(7):896-911.
66. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(1):157-61.
67. McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, Strik CM, Poppitt SD. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008;7:4.

68. Taheri E, Saedisomeolia A, Djalali M, Qorbani M, Madani Civi M. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D concentration and obesity in type 2 diabetic patients and healthy subjects. *J Diabetes Metab Dis* 2012;11(1):16.
69. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 2008;33(1):90-4.
70. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65(3):225-36.
71. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-5.
72. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813-18.
73. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 1228-1230.
74. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinol* 2006;147(12):5542-8.
75. Oh JY, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabol Clin Exper* 2002;51(3):356-9.
76. Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes Care* 2010;33(2):344-7.

77. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Inter J Clin Prac* 2003;57(4):258-61.
78. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2010;103(4):549-55.
79. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Glucose tolerance and vitamin D: effects of treating vitamin D deficiency. *Nutrition* 2008;24(10):950-6.
80. Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetol* 2010;53(10):2112-9.
81. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010;59(1):242-8.
82. Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL, Rasgon SA, Kujubu DA, Tom TY, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertension* 2011;13(3):170-7.
83. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):307-14.
84. Wang C. Role of vitamin d in cardiometabolic diseases. *J Diabetes Res* 2013;2013:243934.
85. De Pergola G, Nitti A, Bartolomeo N, Gesuita A, Giagulli VA, Triggiani V, et al. Possible role of hyperinsulinemia and insulin resistance in lower vitamin D levels in overweight and obese patients. *Bio Med Res Inter* 2013;2013:921348.

86. Schottker B, Herder C, Rothenbacher D, Perna L, Muller H, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident diabetes mellitus type 2: a competing risk analysis in a large population-based cohort of older adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(3):267-75.
87. Ford ES, Zhao G, Li C, Pearson WS. Serum concentrations of vitamin D and parathyroid hormone and prevalent metabolic syndrome among adults in the United States. *J Diabetes* 2009;1(4):296-303.
88. Maki KC, Fulgoni VL, 3rd, Keast DR, Rains TM, Park KM, Rubin MR. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2006. *Metabolic Syndrome Relat Dis* 2012;10(5):363-72.
89. Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ, 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* 2008;57(2):298-305.
90. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. 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 Metabolism* 2012;97(6):1953-61.
91. Barchetta I, De Bernardinis M, Capoccia D, Baroni MG, Fontana M, Fraioli A, et al. Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients. *PloS one* 2013;8(7):e68689.
92. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc* 2013;72(1):89-97.

93. Kayaniyil S, Harris SB, Retnakaran R, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Prospective association of 25(OH)D with metabolic syndrome. *Clin Endocrinol* 2014;80(4):502-7.
94. Chacko SA, Song Y, Manson JE, Van Horn L, Eaton C, Martin LW, McTiernan A, Curb JD, Wylie-Rosett J, Phillips LS, Plodkowski RA, Liu S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011;94(1):209–17.
95. Song HR, Park CH. Low serum vitamin D level is associated with high risk of metabolic syndrome in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013;36(10):791-6.
96. Chon SJ, Yun BH, Jung YS, Cho SH, Choi YS, Kim SY, et al. Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women. *PLoS one* 2014;9(2):e89721.
97. Andreozzi P, Verrusio W, Viscogliosi G, Summa ML, Gueli N, Cacciafesta M, Albanese CV. Relationship between vitamin D and body fat distribution evaluated by DXA in postmenopausal women. *Nutrition* 2016;32(6):687–92.
98. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular risk. *Curr Hypertension Reports* 2012;14(3):209-18.
99. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-9.
100. Katsiki N, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Vitamin D deficiency, statin-related myopathy and other links with vascular risk. *Curr Med Res Opin* 2011;27(9):1691-2.

101. Siadat ZD, Kiani K, Sadeghi M, Shariat AS, Farajzadegan Z, Kheirmand M. Association of vitamin D deficiency and coronary artery disease with cardiovascular risk factors. *J Res Med Sciences* 2012;17(11):1052-5.
102. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber T, Gaksch M, Grubler MR, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients* 2013;5(8):3005-21.
103. Wang C. Role of vitamin d in cardiometabolic diseases. *J Diabetes Res* 2013;2013:243934.
104. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourechi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1931-42.
105. Brondum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin d levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vascular Biol* 2012;32(11):2794-802.
106. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1321-7.
107. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Inter Med* 2010;152(11):726-32.
108. CDC- Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/physical/pdf/PAFact_Sheet_OlderAdults.pdf

109. Blumel JE, Legorreta D, Chedraui P, Ayala F, Bencosme A, Danckers L, et al. Optimal waist circumference cutoff value for defining the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Menopause* 2012;19:433-437.
110. Kiebzak GM, Leamy LJ, Pierson LM, et. al. Measurement precision of body composition variabels using the lunar DPX-L densitometer. *J Clin Densitom* 2000;3:35-41.
111. Rech, CR; Lima, LRA; Cordeiro, BA, et. al. Validade de equações antropométricas para a estimativa da gordura corporal em idosos do sul do Brasil. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum* 2010;12(1):1-7
112. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chemistry* 1972;18(6):499-502.
113. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixture population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72(2):219-20.