

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO

**SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D EM
PACIENTE COM SÍNDROME METABÓLICA:
UM ESTUDO DE CASO**

CÍNTIA REGINA MENDES FERINO

NATAL-RN
2016

CÍNTIA REGINA MENDES FERINO

**SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D EM
PACIENTE COM SÍNDROME METABÓLICA:
UM ESTUDO DE CASO**

*Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento de
Nutrição da Universidade Federal do
Rio Grande do Norte para obtenção do
grau de Nutricionista.*

Orientadora: Prof.^a Lucia de Fátima Campos Pedrosa.

NATAL-RN
2016

CÍNTHIA REGINA MENDES FERINO

**SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D EM
PACIENTE COM SÍNDROME METABÓLICA:
UM ESTUDO DE CASO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Nutrição da
Universidade Federal do Rio Grande do Norte para obtenção do grau de Nutricionista.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Lucia de Fátima Campos Pedrosa

Prof.^a Severina Carla Vieira Cunha Lima

Mestranda Séphora Louyse Silva de Aquino

Natal, 10 de junho de 2016.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da vida e por iluminar meu caminho, guiando meus passos.

A minha família, por todo apoio e por tudo o que fizeram para que eu estivesse aqui hoje.

A Renato, por me apoiar sempre e estar ao meu lado nos momentos mais difíceis e compartilhar comigo a felicidade das minhas vitórias.

A Prof.^a Lucia, pela orientação e por todo conhecimento transmitido ao longo desses anos de pesquisa.

A Mariana Pontes, minha dupla dinâmica de laboratório, companheira de iniciação científica e amiga, por tanto contribuir para o meu aprendizado, ter me ajudado na realização deste trabalho e me apoiar nas dificuldades do caminho.

A Aline, Séphora e Hermilla, pessoas que se tornaram especiais para além do mundo acadêmico, por tudo que me foi ensinado, cada aprendizado da ciência da saúde e da vida.

Aos meus amigos, em especial, Jéssica Juliana, por ter sempre uma palavra de incentivo e me fazer perceber a solução mesmo quando tudo parecia muito difícil.

A todos que contribuíram para realização deste trabalho e para minha formação pessoal e profissional, muito obrigada!

FERINO, C. R. M. **Suplementação com vitamina D em paciente com Síndrome Metabólica: um estudo de caso.** 2016. 40 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Curso de Nutrição, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2016.

RESUMO

Vários estudos indicam prevalência da deficiência de 25OHD em indivíduos com SM, no entanto, os resultados dos estudos com a suplementação desta vitamina em indivíduos com SM são controversos. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito da suplementação com vitamina D sobre a deficiência em um paciente com síndrome metabólica, bem como sobre as condições clínicas. Consistiu em um estudo de caso realizado com um indivíduo com SM, deficiente em 25OHD, participante de um estudo mais amplo intitulado “*Status* de vitamina D em pacientes com síndrome metabólica: diagnóstico e estratégias para suplementação na deficiência”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes (HUOL). O estudo foi realizado no Ambulatório de Endocrinologia do HUOL, seguindo duas etapas: avaliação do *status* de 25OHD dos pacientes com SM diagnosticados segundo NCEP-ATP III, e, quando identificada a deficiência, desenvolvimento de um protocolo de suplementação. As medidas incluíram avaliação antropométrica, consumo alimentar e dietético, escore de exposição à luz solar, cor da pele, pressão arterial, exames bioquímicos e questionários sobre hábitos de vida. O caso estudado foi de um indivíduo do sexo masculino, 48 anos, branco, sedentário e com diagnóstico de SM. O protocolo de suplementação com medicamento usual ocorreu em duas fases: a primeira, fase emergencial de 50.000 UI/semana durante 8 semanas; e a segunda, fase de manutenção, 7.000 UI/semana durante 12 semanas. Ao final de cada fase, as análises e coleta dos dados foram repetidas. O paciente recuperou a deficiência de 25OHD temporariamente, mas ao fim do tratamento retornou ao status insuficiente de 25OHD; apresentou também redução das concentrações de hemoglobina glicada, triglicerídeos, HDL-c e do PTH; e aumento do colesterol total e LDL-c. O paciente não modificou o hábito alimentar durante o tratamento, continuou com uma dieta que não favorece a saúde cardiovascular: baixo consumo de fibras e antioxidantes; alto consumo de gordura saturada, colesterol e sódio; além de vitamina D e cálcio aquém das necessidades. A exposição à luz solar aumentou durante a suplementação. Esses achados podem subsidiar adequações no protocolo de suplementação do estudo original.

Descritores: síndrome X metabólica, vitamina D, deficiência, suplementação nutricional.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	8
2.1 OBJETIVO GERAL.....	8
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
3. REVISÃO DA LITERATURA	9
3.1 SÍNDROME METABÓLICA	9
3.1.1 Componentes da Síndrome Metabólica.....	11
3.1.2 Fatores associados à Síndrome Metabólica.....	13
3.2 VITAMINA D E SM.....	14
3.3 SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D E SM.....	17
4. METODOLOGIA.....	21
4.1. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA	22
4.2 CONSUMO ALIMENTAR E DIETÉTICO	23
4.3 EXPOSIÇÃO À LUZ SOLAR E COR DA PELE	23
4.4 PRESSÃO ARTERIAL.....	23
4.5 ANÁLISES BIOQUÍMICAS	24
4.6 HÁBITOS DE VIDA	24
5. RELATO DO CASO	25
6. DISCUSSÃO	28
7. CONCLUSÕES.....	33
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina (SBC, 2005). A definição do NCEP-ATP III, originalmente publicada em 2001 e modificada em 2004, caracteriza a SM nos casos em que o indivíduo apresenta três ou mais dos seguintes critérios: circunferência da cintura ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 para mulheres; triglicédeos ≥ 150 mg/dL ou uso de medicamento para redução das concentrações; HDL-c < 40 mg/dL para homens e < 50 para mulheres ou uso de medicamento para tratar dislipidemia; elevada pressão arterial, ≥ 130 mmHg (sistólica) e/ou ≥ 85 (diastólica) ou uso de medicamento anti-hipertensivo; elevada glicemia de jejum, ≥ 110 mg/dl (na versão original) e ≥ 100 mg/dL (na modificada) ou uso de medicamento hipoglicemiante, não excluindo indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (NCEP-ATP III, 2002; GRUNDY et al., 2005; SBC, 2005).

A prevalência relativamente alta da SM é um fenômeno mundial e evidências, no ano de 2008, indicavam que 20 a 30% da população adulta do mundo era caracterizada com SM. Esse aumento está claramente associado à crescente obesidade, ao estilo de vida sedentário e a diversos fatores associados, que intensificam os riscos metabólicos. A genética, a inatividade física, o baixo *status* socioeconômico, o tabagismo, o elevado consumo de álcool e a idade também estão associados à SM (GRUNDY, 2008; ALBERTI et al., 2009; HAN; LEAN, 2011).

Dentre os fatores de risco para SM, têm-se os maus hábitos alimentares e a deficiência de alguns nutrientes tem sido estudada. A vitamina D parece ter um papel na etiologia da SM. Trata-se de uma vitamina lipossolúvel, considerada um hormônio, que possui como principal fonte a síntese endógena, pela exposição à luz solar. As principais fontes alimentares de vitamina D são o óleo de fígado de bacalhau; os peixes salmão, cavala, sardinha e atum; a margarina, os ovos, o leite e os derivados e alimentos fortificados (HOLICK, 2008; GRIZ, 2013; KAYANIYIL et al., 2014; VARSAVSKY; ALONSO; GARCÍA-MARTIN, 2014).

A deficiência de vitamina D ocorre quando as concentrações de hidroxivitamina D3 (25OHD) estão abaixo de 20 ng/mL; a insuficiência quando estão entre 21 e 29 ng/mL; e níveis suficientes, quando acima de 30 ng/mL. A 25OHD constitui um marcador útil das concentrações de vitamina D, visto que representa a

síntese endógena, a vitamina D proveniente da dieta, além de fontes exógenas, como suplementos (HOLICK; CHEN, 2008; HOLICK et al., 2011; GONZÁLEZ-PARRA; EGIDO, 2014).

O *status* deficiente de 25OHD tem sido frequentemente associado à presença de fatores de risco cardiovascular e à SM. Vários estudos têm sido realizados para avaliar os efeitos da suplementação com vitamina D sobre diversas doenças e situações clínicas, dentre elas, as DCV. Muitos autores têm ressaltado a importância da realização desses estudos, a fim de esclarecer o papel da vitamina D nos fatores de risco para DCV, pois os dados de estudos clínicos e randomizados são escassos e pouco claros, e mesmo os epidemiológicos são ainda inconclusivos (ANDERSON et al., 2010; PILZ et al., 2011; PLUDOWSKI et al., 2013; GONZÁLEZ-MOLERO et al., 2014; PRASAD; KOCHHAR, 2015).

Para adultos deficientes, a *The Endocrine Society* recomenda uma dose de carga de 50.000 UI/semana durante 8 semanas, para atingir valores séricos >30 ng/mL e, posteriormente, uma dose terapêutica de manutenção de 1.500-2.000 UI/dia. Estudos demonstram efeitos positivos na suplementação com vitamina D, tais como: redução da pressão arterial; diminuição da gordura visceral; aumento da secreção e sensibilidade à insulina, redução da glicemia de jejum e da incidência de diabetes mellitus tipo 1; melhoras no perfil lipídico, sobretudo, triglicerídeos e diminuição da mortalidade por DCV pós suplementação (KELISHADI et al., 2014; PRASAD; KOCCHAR, 2015; ASEMI et al., 2015).

Contudo, vários estudos demonstram não haver efeitos da suplementação com vitamina D sobre os fatores de risco cardiometabólicos (PILZ et al., 2011; GONZÁLEZ-PARRA; EGIDO, 2014; PRASAD; KOCCHAR, 2015). Devido a isso, é importante realizar estudos para avaliar o efeito da suplementação com vitamina D nos indivíduos que possuem tais fatores, além de ser relevante realizar essa análise individualmente, por meio de um estudo de caso, que é útil na exploração de novos processos ou comportamentos e novas descobertas, porque têm a importante função de gerar hipóteses e construir teorias (VENTURA, 2007).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da suplementação com vitamina D sobre a deficiência em um paciente com síndrome metabólica, bem como sobre as condições clínicas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diagnosticar a deficiência de 25OHD no paciente com síndrome metabólica;
- Realizar avaliação antropométrica, consumo alimentar e dietético, exposição à luz solar, cor da pele, pressão arterial, bioquímica e hábitos de vida do paciente;
- Acompanhar o paciente durante o esquema de suplementação com vitamina D.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 SÍNDROME METABÓLICA

A Síndrome Metabólica (SM) é um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular usualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina. A SM representa tanto um problema de saúde pública, pois torna necessário estimular modificações no estilo de vida da população em geral, para reduzir a obesidade e aumentar o nível de atividade física; quanto clínico, visto que precisa ter seus múltiplos fatores de risco identificados, a fim de alterar os que são modificáveis (SBC, 2005; ALBERTI et al., 2009).

A hipótese inicial do fator causal da SM, proposta por Reaven em 1988, era a resistência à insulina (RI). Há evidências de que a obesidade associa-se fortemente a distúrbios metabólicos, o que torna plausível o papel dessa doença na etiologia da SM. O consumo de energia em excesso e a obesidade se relacionam com a dislipidemia aterogênica, RI e hiperinsulinemia, elevada pressão arterial, bem como o estado pró-inflamatório e pró-trombótico (GRUNDY, 2016).

A SM é frequentemente associada a outras condições clínicas, como esteatose hepática, cálculos biliares, síndrome dos ovários policísticos, apneia do sono, gota e doenças musculoesqueléticas. Ocorre mais comumente em populações que apresentam dieta inadequada e sedentarismo, além da influência da suscetibilidade genética e metabólica (GRUNDY et al., 2005; ALBERTI et al., 2009; GRUNDY, 2016).

Existem diversos critérios diagnósticos para SM, como os da *World Health Organization* (WHO), *International Diabetes Federation* (IDF), *American Heart Association /National Heart, Lung and Blood Institute* (AHA/NHLBI) e do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), a qual é recomendada pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica e mais comumente aceita na atualidade (SBC, 2005; GRUNDY, 2016).

A definição do NCEP-ATP III, originalmente publicada em 2001 e modificada em 2004, caracteriza a SM em situações que o indivíduo apresenta três ou mais dos seguintes critérios: circunferência da cintura ≥ 102 cm para homens e ≥ 88 para mulheres; triglicerídeos ≥ 150 mg/dL ou uso de medicamento para redução das concentrações; HDL-c < 40 mg/dL para homens e < 50 para mulheres ou uso de medicamento para dislipidemia; elevada pressão arterial, ≥ 130 mmHg (sistólica) e/ou

≥ 85 (diastólica) ou uso de medicamento anti-hipertensivo; elevada glicemia de jejum, ≥ 110 mg/dl (na versão original) e ≥ 100 mg/dL (na modificada) ou uso de medicamento hipoglicemiante, não excluindo indivíduos com DM2 (NCEP-ATP III, 2002; GRUNDY et al., 2005; SBC, 2005).

A prevalência relativamente alta da SM é um fenômeno mundial e evidências, no ano de 2008, indicavam que 20 a 30% da população adulta do mundo era caracterizada com SM (GRUNDY, 2008). As estimativas são dificultadas em virtude das diferentes definições, contudo, mesmo com critérios distintos, elas fornecem uma noção da grandeza do problema.

Estudo realizado por van Vliet-Ostaptchouk et al. (2014) analisou 10 coortes de 7 países europeus. A prevalência de SM, segundo o NCEP-ATP III (2002), em mulheres variou de 24% na Itália a 65% na Finlândia; já nos homens, foi de 43% na Itália e 78% na Finlândia, sendo a pressão arterial aumentada o critério mais frequente.

Outros estudos compararam critérios, como um realizado em Portugal, no qual a prevalência de SM segundo NCEP-ATP III original foi 28,4%; NCEP-ATP III modificada foi 38,8%; IDF, 65,5%; e AHA/NHLBI, 69,4%; 60,3% dos participantes cumpriam critérios para ambas as definições (CORTEZ-DIAS et al., 2011).

Nos Estados Unidos, 68% dos adultos apresentam excesso de peso, 35% possuem obesidade e quase 40% preenchem critérios de SM (KONES, 2011). Rojas et al. (2010) avaliaram adultos mexicanos e obtiveram resultado de 36,8% de SM (NCEP-ATP III), 41,6% (AHA-NHBLI) e 49,8% (IDF). A predominância de casos foi do sexo feminino, devido a maior percentagem de mulheres com obesidade. A SM aumentou com a idade, foi inversamente proporcional à escolaridade e mais frequente em regiões metropolitanas.

É notável que a SM está cada vez mais frequente no mundo e, no Brasil, a situação não é diferente. Em 2007, estudo realizado por Nakazone et al. com pacientes em acompanhamento cardiológico notou prevalência de 35,5% (NCEP-ATP III) e 46% (IDF). Schmitt (2009) estudou 515 mulheres na pós-menopausa, em São Paulo, e obteve 42,6% de prevalência de SM (NCEP-ATP III) e 51,9% (IDF). O componente mais prevalente foi a circunferência da cintura aumentada e a frequência da síndrome aumentou com a idade, ao passo que a escolaridade acima de 5 anos se configurou um fator de proteção.

As condições de trabalho também podem estar relacionadas à SM. Estudo realizado com trabalhadores bancários demonstrou uma prevalência de 17,2% de

SM, segundo NCEP-ATP III, e 22,6%, segundo IDF. A chance de desenvolver a síndrome aumentou quando o indivíduo teve o 2º grau completo e foi 12,6 vezes maior para quem tem sobrepeso e 43,6 vezes para quem tem obesidade (SALAROLI, 2011). Já no estudo de Ewald (2011), a autora observou uma prevalência de 21,9% de SM em mulheres trabalhadoras em turnos. A obesidade abdominal foi o componente mais frequente e houve uma associação significativa entre as variáveis da síndrome e o setor de produção.

Trabalho realizado com funcionários de uma universidade pública em Belo Horizonte/MG obteve prevalência de 27% de SM (NCEP-ATP III), 33,2% (IDF) e 28,4% (AHA/NHBLI) (LEÃO, 2013). Já no estudo de Vidigal et al. (2015), com profissionais de saúde e estudantes da área da saúde em Viçosa/MG, a prevalência de SM (IDF/AHA/NHBLI) aumentou em função da idade: 20-29 anos: 1,3%; 30-29 anos: 5,6%; e ≥ 40 anos: 26,3%.

As prevalências de SM demonstradas no mundo e no Brasil são consideradas altas na maioria dos países. Isso prova que é preciso desenvolver estudos acerca dos fatores que predisõem à síndrome e aqueles que estão relacionados à mesma, a fim de determinar melhor o tratamento, visto que envolve diversos componentes e doenças com particularidades.

3.1.1 Componentes da Síndrome Metabólica

A obesidade abdominal é influenciada pela idade, sexo, genética e etnia, e está fortemente associado à SM. Em função da obesidade, grande quantidade de ácidos graxos livres é liberada contribuindo para a dislipidemia aterogênica. Nessa condição, ocorre o aumento da síntese e secreção da fração de muito baixa densidade do colesterol (VLDL-c) pelo estímulo da esterificação no fígado; da hipertrigliceridemia plasmática; do aumento da quantidade de partículas pequenas e densas de colesterol de baixa densidade (LDL-c); e da diminuição do HDL-c (TCHERNOF; DESPRÉS, 2013).

Além disso, os adipócitos secretam citocinas que podem influenciar outros fatores de risco metabólicos, como adiponectina, interleucina-6 e o fator de necrose tumoral α , resistina, leptina, angiotensinogênio, e o inibidor do ativador de plasminogênio do tipo 1 (GRUNDY, 2016).

Os problemas se evidenciam quando a gordura intra-abdominal começa a ser utilizada pelo organismo como armazenamento de gordura. Os ácidos graxos livres,

provavelmente, contribuem mais para a RI do que a hiperinsulinemia e a exaustão das células β pancreáticas (HAN; LEAN, 2011).

A dislipidemia é caracterizada pelo aumento das concentrações séricas de triglicerídeos e a diminuição do HDL-c, com a formação de partículas de LDL-c pequenas e densas. Os principais componentes desse distúrbio são as apolipoproteínas B presentes nas lipoproteínas LDL-c e VLDL-c. A concentração dessas lipoproteínas aumenta em função da quantidade de gordura abdominal e a presença das mesmas em níveis aumentados potencializa o risco cardiovascular (HAN; LEAN, 2011).

Os ácidos graxos livres provenientes do tecido adiposo excessivo são transportados para serem metabolizados no fígado e músculos. No fígado, existe um limite de oxidação desses ácidos, portanto, os restantes são esterificados em VLDL-c, aumentando a concentração de triglicerídeos plasmáticos. Em contra partida, o HDL-c e o LDL-c ficam ricos em triglicerídeos, e posteriormente, sofrem o processo de lipólise. A concentração de HDL-c diminui, visto que é eliminado mais rapidamente, enquanto as moléculas de LDL-c se tornam muito menores e mais densas. Este processo é potencializado pela resistência à insulina, já que a hiperglicemia estimula a síntese hepática de triglicerídeos (MIRANDA et al., 2005).

O aumento da pressão arterial está inter-relacionado a outros componentes da síndrome por diversos mecanismos. Estes incluem a reabsorção de sódio (que pode ser intensificada pela RI), a expansão de volume intravascular, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático, a secreção de angiotensinogênio pelo tecido adiposo e a própria RI (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; GRUNDY, 2016).

A RI, considerada o ponto chave da SM, é caracterizada quando a ação da insulina não é mais suficiente para manter os níveis glicêmicos normais. Em situação de hiperglicemia, o pâncreas secreta grande quantidade de insulina como mecanismo compensatório para alcançar a homeostase. A RI varia entre tecidos e órgãos, sendo a mais importante manifestação clínica o defeito das células β pancreáticas e a diminuição da secreção da insulina. Ademais, a RI potencializa a lipólise dos triglicerídeos armazenados no tecido adiposo, aumentando os ácidos graxos livres, que por sua vez, inibe o efeito antilipolítico da insulina, resultando no estímulo à lipólise (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; GRUNDY, 2016).

Todos os componentes da SM estão ligados entre si formando esse complexo metabólico. Existem diversos fatores que podem influenciar na fisiopatologia

da SM, como hábitos de vida, consumo alimentar, atividade física, genética e fatores socioeconômicos.

3.1.2 Fatores associados à Síndrome Metabólica

O aumento da prevalência de SM no mundo está claramente associado ao aumento da obesidade e do estilo de vida sedentário. Ademais, diversos fatores agregam-se a esses, intensificando os riscos metabólicos. A genética, a inatividade física, o baixo *status* socioeconômico, o tabagismo, o consumo de álcool e a idade estão associados à SM. A obesidade infantil representa um importante fator de risco para SM na vida adulta; e o estresse psicossocial também influencia no desenvolvimento e manutenção da síndrome (ALBERTI et al., 2009; HAN; LEAN, 2011).

Um dos fatores ambientais que mais influenciam no desenvolvimento de doenças metabólicas é o nutricional; a obesidade, o alto índice glicêmico da dieta, a baixa ingestão de frutas e vegetais, alto consumo de gordura total e má distribuição das frações, além do baixo consumo de nutrientes antioxidantes e de vitaminas, estão relacionados a SM. O consumo de frutas, de fibras de cereais e de leguminosas está inversamente associado à SM, enquanto a ingestão excessiva de carboidratos refinados relaciona-se diretamente à síndrome (SEMPÉRTEGUI et al., 2010; HOSSEINPOUR-NIAZI et al., 2011; SONG et al., 2014).

Estudo realizado por Park, Ahn e Lee (2015) com coreanos concluiu que o consumo muito baixo de gordura (<15% do valor energético total) pode estar associado a um maior risco de desenvolver SM. Este resultado demonstra que, provavelmente, não é apenas a redução da quantidade de gordura consumida que pode influenciar na SM, mas a qualidade. Apesar das frações lipídicas não terem sido avaliadas, estes resultados sugerem que a baixa ingestão de gordura não permite o consumo das concentrações de ácidos graxos insaturados que são recomendadas para prevenção do risco de SM e outras doenças crônicas.

Nos últimos anos, estudos têm ressaltado a importância de alguns nutrientes na SM. A vitamina D é um micronutriente que tem sido estudado devido às funções não clássicas que possui, além de estudos que sugerem que esta vitamina pode ter algum papel na etiologia da SM, daí a importância de estudá-la no contexto da síndrome (KAYANIYIL et al., 2014).

3.2 VITAMINA D E SM

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, considerada um hormônio, que possui como sua principal fonte a síntese endógena. Essa síntese ocorre mediante a exposição à luz solar, fazendo com que a radiação ultravioleta B (UVB) seja absorvida pelas ligações duplas do 7-deidrocolesterol, presente na pele. Uma reação não enzimática é desencadeada, a fim de formar a pré-vitamina D₃, que é, posteriormente, convertida em vitamina D₃, colecalciferol (HOLICK, 2008; VARSAVSKY; ALONSO; GARCÍA-MARTIN, 2014).

A vitamina D₃ liga-se à proteína ligante de vitamina D₃ e é transportada até o fígado, onde sofre uma hidroxilação no parênquima hepático, pela enzima D-25-hidroxilase, transformando-se na forma circulante, 25-hidroxivitamina D (25OHD), calcidiol. O mesmo acontece com a vitamina D₂ – ergocalciferol – e D₃ provenientes da dieta, as quais são incorporadas aos quilomícrons e levadas ao fígado para transformarem-se em 25OHD (HOLICK, 2008; ADAMS; HEWISON, 2010).

A 25OHD é biologicamente inativa e para ativar-se, precisa sofrer outra hidroxilação, desta vez em nível renal, na posição 1 da molécula, pela 25-hidroxivitamina D₃ 1 α hidroxilase, tornando-se 1,25-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), calcitriol. A forma ativa é então liberada na corrente sanguínea, ligando-se à proteína ligadora de vitamina D, até chegar aos tecidos-alvo e alcançar os receptores de vitamina D (VDR). Os níveis séricos de fósforo, cálcio, paratormônio (PTH) e fator de crescimento de fibroblastos regulam a produção renal de 1,25(OH)₂D (HOLICK, 2008; GRIZ, 2013).

Alguns fatores interferem na síntese de vitamina D, como: a cor da pele, quanto mais pigmentada for, mais exposição à luz será necessária para iniciar a conversão; o uso de protetor solar, pois o mesmo se configura uma barreira para os raios UVB; a estação do ano; e a localização geográfica, visto que quanto maior a latitude, menor a incidência de raios solares e, conseqüentemente, a síntese endógena da vitamina D (HOLICK, 2008).

A vitamina D proveniente da dieta, apesar de representar cerca de 20% da vitamina circulante, não deixa de ser importante. Contudo, poucos são os alimentos fonte de vitamina D e alguns deles não são de consumo habitual. Os principais são óleo de fígado de bacalhau, salmão, cavala, sardinha, atum, margarina, ovos, leite e derivados. Em alguns países, como os Estados Unidos, muitos alimentos são

fortificados com essa vitamina: leite, suco de laranja, cereais e iogurte. Já em outros, como alguns na Europa, ainda proibem essa fortificação. No Brasil, a fortificação de alimentos com vitamina D não é frequente (HOLICK, 2008; GILABERTE et al., 2011).

A vitamina D atua nas células de diversos tecidos, através dos VDR, de modo semelhante aos hormônios esteroides. Quando as concentrações séricas de cálcio ionizado estão baixas, o PTH é secretado e estimula a produção de 1,25(OH₂)D em nível renal. A 1,25(OH₂)D interage com seus receptores nos osteoblastos, estimulando a expressão do ligante do fator ativador do receptor nuclear kappa β (RANK ligante); posteriormente, este interage com os receptores nos osteoclastos para induzir mastócitos imaturos a tornarem-se osteoclastos maduros, dissolvendo a matriz óssea e liberando cálcio e outros minerais para o sangue. Já no rim, a 1,25(OH₂)D estimula a reabsorção de cálcio no filtrado glomerular (GRIZ, 2013; PLUDOWSKI et al., 2013).

A função mais bem estabelecida da vitamina D é a absorção intestinal de cálcio, potencializando-a 30 a 40%, e de fósforo, 80%; a homeostase de cálcio e fósforo séricos; e a formação e reabsorção óssea. Contudo, num estudo de revisão baseado em ensaios controlados e randomizados, meta-análises e outras evidências, percebeu-se que o *status* adequado 25OHD é um fator protetor para: doenças musculoesqueléticas (fraqueza muscular, quedas e fraturas), infecciosas, autoimunes, cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 1 e 2, vários tipos de câncer, disfunção cognitiva e deficiência mental, além de infertilidade e adversidades na gravidez e em recém-nascidos (LINCHTENSTEIN et al., 2013; PLUDOWSKI et al., 2013).

Uma revisão sistemática acerca da prevalência da deficiência de 25OHD em indivíduos aparentemente saudáveis em todo o mundo constatou que existem altas prevalências mesmo em países de baixa latitude, onde haveria radiação UVB suficiente e durante todo o ano, e em países industrializados, onde há fortificação de alimentos (PALACIOS; GONZALES, 2014). De acordo com o estudo, foram observadas altas prevalências da deficiência de 25OHD em diversos países: EUA (34-37%), Canadá (20%), Austrália (31%), Espanha (34%), Dinamarca (52%); e dados de estudos individuais também apontam para os mesmos resultados: Irã (51%), Paquistão (58%), Índia (66%) e Brasil (77%). Os autores ainda ressaltaram a dificuldade de realizar um estudo desse porte, devido à escassez de dados e diferentes metodologias para análise de vitamina D.

As causas para o déficit de 25OHD podem ser extrínsecas ou intrínsecas. As extrínsecas estão relacionadas à baixa ingestão de alimentos fontes, à baixa

exposição à luz solar, ao uso de protetor solar e à alta pigmentação da pele. Já as intrínsecas podem ser: idade avançada, má-absorção, aumento do catabolismo de vitamina D (uso de medicamentos anticonvulsivantes, antirretrovirais, agentes tuberculostáticos e hiperparatireodismo), doença hepática grave ou doença/insuficiência renal crônica, entre outros (VARSAVSKY; ALONSO; GARCÍA-MARTIN, 2014).

A deficiência de vitamina D provoca danos ao sistema musculoesquelético, aumentando o risco de fraturas, como o raquitismo, a osteomalácia e a osteoporose, numa situação mais crítica da deficiência. Os estudos mais recentes têm demonstrado que essa deficiência pode causar outras consequências à saúde, como distúrbios neurológicos, na imunidade e na gravidez; aumento da incidência de diversas neoplasias; infertilidade; e DCV, além de estar relacionada à mortalidade por todas as causas (VARSAVSKY; ALONSO; GARCÍA-MARTIN, 2014; PLUDOWSKI et al., 2013).

Estudo realizado com base de dados de pacientes com SM detectou 63,6% de prevalência da deficiência de 25OHD, que esteve altamente associada à prevalência de DM2, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), hiperlipidemia e DCV (ANDERSON et al., 2010).

Em estudo coorte de González-Molero et al. (2014) realizado com 1.226 indivíduos, observou uma maior frequência de deficiência de 25OHD em pacientes com SM; contudo, não encontraram, ao longo do seguimento, maior risco de desenvolver SM naqueles que eram deficientes em 25OHD. Em estudo transversal realizado na Espanha, a prevalência de deficiência de 25OHD foi 56,3% e SM foi mais comum no grupo deficiente (GRADILLAS-GARCIA et al., 2014).

Estudo com mulheres na pós-menopausa obteve resultados de concentrações de 25OHD inversamente associadas aos níveis de triglicérides, à razão triglicérides/HDL-c, às medidas de adiposidade (circunferência da cintura e razão cintura-quadril) e à prevalência de SM (CHACKO et al., 2011).

A alta prevalência, tanto da deficiência de 25OHD quanto da SM, dificultam a obtenção de dados consistentes da relação entre elas. Estudos em animais demonstraram que a deficiência de 25OHD inibe a secreção de insulina pancreática; já em humanos, ocorre uma disfunção das células β , diminuindo a secreção da insulina e aumentando a resistência à mesma. Além disso, existem polimorfismos no VDR que podem estar associados à patogênese do DM2. Há mais evidências da influência da

deficiência no DM2 do que no tipo 1, apesar dessa também estar relacionada à imunidade (GONZÁLEZ-PARRA; EGIDO, 2014).

Existe uma estreita relação entre a vitamina D e a obesidade. Quanto maior a quantidade de adipócitos, menor a concentração de 25OHD, em função da retenção da mesma nas células adiposas. Em contrapartida, baixos níveis de 25OHD indicam maior quantidade de cálcio intracelular, o que estimula a lipogênese, contribuindo ainda mais para a obesidade e, conseqüentemente, para a dislipidemia. Ademais, a deficiência da 25OHD é um fator de risco independente para HAS (BURGAZ et al., 2011; GONZÁLEZ-PARRA; EGIDO, 2014).

3.3 SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D E SM

Vários estudos têm sido realizados para avaliar os efeitos da suplementação com vitamina D sobre diversas doenças e situações clínicas, dentre elas, as DCV. A suplementação da vitamina D é indicada na deficiência (<20 ng/mL) sendo frequentemente realizada tanto com a vitamina D2 (calcidiol) quanto com a D3 (colecalciferol). Os achados sobre as diferenças dos efeitos entre as duas formas ainda são inconsistentes. A 25OHD representa o melhor parâmetro, tanto para detectar a deficiência, quanto para acompanhar o resultado do tratamento, visto que tem uma meia-vida de 2-3 semanas e a realização da sua análise é mais simples do que a 1,25(OH₂)D (PILZ et al., 2011; HOLICK et al., 2011).

As doses recomendadas para tratamento da deficiência de 25OHD variam conforme a idade e algumas condições clínicas. Pode ser realizado em regimes diários, semanais ou mensais. Para adultos deficientes, *The Endocrine Society* recomenda uma dose de carga de 50.000 UI/semana durante 8 semanas, para atingir valores séricos >30 ng/mL e, posteriormente, uma dose terapêutica de manutenção de 1.500-2.000 UI/dia. Pacientes com obesidade, com síndrome de má-absorção, que fazem uso de medicamentos que afetam o metabolismo da vitamina D e doenças que o comprometem, como a doença renal crônica, devem necessitar de doses mais elevadas. Os dados são insuficientes na literatura para avaliar doses maiores que 100.000 UI e alguns autores acreditam que os resultados efetivos da suplementação só são perceptíveis ao fim de 3 meses (PILZ et al., 2011; HOLICK et al., 2011).

A correção da deficiência por meio da via exógena é a mais indicada, devido à preocupação com a exposição ao sol em relação ao surgimento de melanomas e outros tipos de câncer de pele. Além disso, apenas a exposição e o aumento do

consumo de alimentos fontes, por vezes, não são suficientes para corrigir a deficiência (HOLICK et al., 2011; PILZ et al., 2011). Estudo realizado por Al-Daghri et al. (2012) consistiu em uma intervenção com exposição regular à luz solar e o consumo de alimentos fontes de vitamina D. Os resultados foram promissores, com melhora no perfil metabólico, diminuição da pressão arterial e aumento do HDL-c e, assim, com uma discreta diminuição da prevalência de SM segundo NCEP-ATP III (24,6 para 23,0%); porém, estudos com esse tipo de intervenção são escassos.

A toxicidade e os efeitos adversos da suplementação com vitamina D são eventos muito raros, mas podem ocorrer devido à ingestão inadvertida ou intencional de doses muito elevadas dessa vitamina. Destacam-se como efeitos colaterais a hipercalcemia, calcificações nos vasos e nos rins, hipercalciúria com desidratação e insuficiência renal (HOLICK et al., 2011; PILZ et al., 2011).

Os resultados do tratamento da deficiência de 25OHD dependem das doses, da duração, da metodologia utilizada, de antecedentes genéticos e do *status* pré-suplementação. É possível que quanto mais baixo o *status* antes do tratamento maior seja o efeito obtido (PILZ et al., 2011; GONZÁLEZ-PARRA; EGIDO, 2014).

Os resultados de uma revisão sistemática demonstraram que a suplementação da vitamina D propiciou: redução da pressão arterial sistólica; diminuição da gordura visceral e melhora no desempenho físico; aumento da secreção e sensibilidade à insulina, redução da glicemia de jejum e da incidência de diabetes *mellitus* tipo 1; melhoras no perfil lipídico e diminuição da mortalidade por DCV. Porém, existem estudos que não apresentaram efeito em relação à melhoria desses fatores de risco cardiovascular. Dados dos estudos epidemiológicos e de intervenção não são consistentes sobre o efeito da suplementação com vitamina D na SM, embora exista plausibilidade biológica (PRASAD; KOCCHAR, 2015).

A elevada pressão arterial pode ser reduzida em função da suplementação com vitamina D pelo mecanismo de supressão do PTH, já que este, quando aumentado, influencia o desenvolvimento de vários efeitos cardíacos, como hipertrofia do miocárdio e ações pró-arrítmicas. Além disso, a HAS pode também ser amenizada pelas propriedades reno e vasculoprotetoras da vitamina D, as anti-inflamatórias, antidiabéticas e a supressão da transcrição de renina (PILZ et al., 2011).

O *status* de 25OHD influencia no desenvolvimento de DM2 e na prevenção do tipo 1. A suplementação poderia melhorar o metabolismo da glicose, por exemplo, pela diminuição da resistência à insulina. Alguns estudos não apresentam

efeitos do ponto de vista da tolerância à glicose ou DM2 (PILZ et al., 2011; GONZÁLEZ-PARRA; EGIDO, 2014). Estudo duplo-cego, randomizado e controlado, foi realizado com indivíduos com DM2, divididos em 2 grupos; um suplementado durante 12 semanas, sendo 2 semanas com 11.200 UI e 10 semanas com 5.600 UI; e outro recebendo placebo. Não houve significância estatística para mudanças na sensibilidade à insulina, inflamação, pressão arterial, perfil lipídico nem hemoglobina glicada (KAMPMANN et al., 2014).

Kelishadi et al. (2014) realizaram um ensaio clínico triplo-cego com 43 crianças e adolescentes com obesidade e que atendiam critérios para SM. Um grupo foi suplementado com 300.000 UI também durante 12 semanas e o outro recebeu o placebo. A suplementação com vitamina D resultou na diminuição dos níveis de insulina, de triglicérides e HOMA-IR, atenuando a SM.

A influência da suplementação com vitamina D na obesidade também foi investigada no estudo de Wamberg et al. (2013), no qual, 52 indivíduos adultos com obesidade e deficientes em 25OHD receberam suplementação diária de 7.000 UI por 26 semanas, sem observação de resposta significativa. Os autores ressaltaram que isso pode ter ocorrido devido ao curto período da intervenção, dose, tamanho da amostra e desproporção entre os sexos. Já em outro estudo, 79 homens saudáveis (25-65 anos), deficientes em 25OHD, que receberam 100.000 UI durante dois meses, não houve associação com a idade, exposição à luz solar, colesterol sérico, atividade física ou sazonalidade. No entanto, o modelo de regressão apontou o IMC como o principal preditor da 25OHD, explicando 21,6% da variação da mesma (TEPPER et al., 2014).

Estudo com mulheres com DM2 na pós-menopausa durante 6 meses que receberam suplemento de 4.000 UI/dia ou placebo demonstrou diferença estatística apenas para os valores de triglicérides (MUÑOZ-AGUIRE et al., 2015). Outro recente estudo realizado com mulheres com obesidade ou sobrepeso, com da síndrome de ovários policísticos, dividiu a amostra em 4 grupos para a administração de suplementos de vitamina D e cálcio: (1) cálcio (1.000mg/dia) + placebo; (2) vitamina D (50.000 UI/semana) + placebo; (3) vitamina D (50.000 UI/semana) + cálcio (1.000mg/dia); e (4) apenas placebo, todos por 8 semanas. O grupo 3 foi o que apresentou resultados significativos para diminuição da insulina de jejum, do HOMA-IR, dos níveis de triglicérides e o VLDL-colesterol (ASEMI et al., 2015).

Existe uma grande necessidade da realização de mais estudos de intervenção com a suplementação com vitamina D em pacientes com SM, pois os dados

de estudos clínicos e randomizados são escassos e pouco claros, e os epidemiológicos são também inconclusivos (PLUDOWSKI et al., 2013; PRASAD; KOCHHAR, 2015). Devido a isso, destaca-se a importância de realizar este estudo de caso, a fim de avaliar o efeito da suplementação e verificar a necessidade de implementação ou mudança.

4. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em um estudo de caso realizado com o primeiro paciente com SM que concluiu o processo da suplementação com vitamina D de um estudo mais amplo intitulado “*Status* de vitamina D em pacientes com síndrome metabólica: diagnóstico e estratégias para suplementação na deficiência”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes – HUOL, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), CAAE nº 13699913.7.0000.5292. Esse estudo mais amplo foi realizado no Ambulatório de Endocrinologia do HUOL, com indivíduos de 18-80 anos, diagnosticados com SM segundo critérios do NCEP-ATP III (2002). Os critérios de exclusão foram ter diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2 com uso de insulina, uso de glicocorticoides nos últimos 3 meses, alterações da função renal e hepática, insuficiência cardíaca descompensada, estado de gravidez ou lactação, uso de suplemento de cálcio, vitamina D e derivados e tratamento com fármacos antiepilépticos ou rifampicina. Os indivíduos que aceitaram participar assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

A coleta de dados consistiu em questionários sobre hábitos de vida e saúde, inquérito alimentar, escore de exposição ao sol, cor da pele, avaliação antropométrica e bioquímica. Uma vez detectada a deficiência de vitamina D, o paciente foi convidado a participar de um protocolo de suplementação que funcionou em duas fases, como descrito na Figura 1.

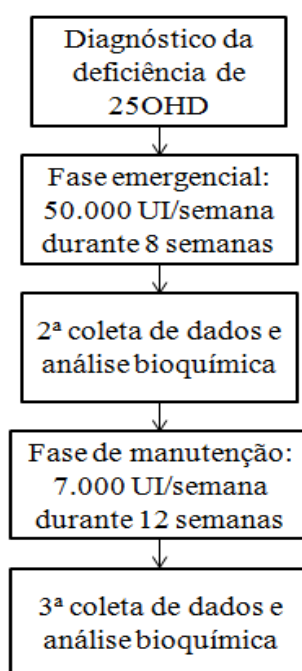


Figura 1 – Fluxograma do protocolo de suplementação com vitamina D3 no paciente com SM.

O suplemento utilizado foi na forma de vitamina D3 medicamentosa, fórmula comercial, tipo comprimido revestido com dose correspondente à do protocolo, de modo que o indivíduo tomou apenas um comprimido em um dia da semana e o repetiu no mesmo dia da próxima semana e assim por diante. Os resultados foram avaliados e interpretados do ponto de vista da correção da deficiência, bem como seus efeitos sobre os componentes da SM.

Em função da natureza do estudo, informações adicionais foram necessárias para melhor compreensão dos resultados, como: nível de instrução, ocupação, renda familiar, estado civil, número de moradores da residência, dados relativos ao local de moradia (coleta de lixo, saneamento básico, abastecimento de água e de energia), participação em programas sociais e uso de serviço de saúde. História clínica, doenças pregressas, tempo de diagnóstico e tipos de tratamento efetuados também foram questionados. Além disso, os hábitos alimentares foram avaliados detalhadamente, investigando também a existência de alergias ou intolerâncias alimentares.

O paciente foi acompanhado de junho de 2015 a fevereiro de 2016. Ao final, algumas informações foram questionadas acerca do processo da intervenção, como: horário em que o paciente costumava tomar o suplemento; se houve alguma intercorrência que impediu/modificou a suplementação; se sentiu alguma reação adversa após o início do uso do suplemento; se houve alguma modificação no estilo de vida, no consumo alimentar e na exposição à luz solar; e se o paciente teve alguma queixa ou observação a fazer.

4.1. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

A avaliação antropométrica foi feita por meio do Índice de Massa Corporal (IMC), que corresponde à razão do peso pela altura ao quadrado ($\text{peso}/\text{altura}^2$). A massa corporal foi mensurada utilizando balança digital com capacidade para 150 kg e precisão de 0,1 kg (Tanita®, modelo MEA-03140). A estatura foi aferida com auxílio de estadiômetro portátil Sanny®. A classificação do IMC foi considerada de acordo com os pontos de corte da *World Health Organization* (WHO, 2000), que considera baixo peso: $< 18,5 \text{ kg/m}^2$; peso normal: entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 ; sobrepeso: entre 25 e 29,9 kg/m^2 e obesidade: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. A Circunferência Abdominal (CA) foi mensurada em duplicata com fita métrica inextensível. A medida foi obtida na metade da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior. Foram utilizados para classificação os

padrões de referência sugeridos pela NCEP-ATP III (2002). A Circunferência da Cintura (CC) foi mensurada na cicatriz umbilical e também foi mensurada a Circunferência do Quadril (CQ). A Razão cintura-quadril foi calculada utilizando como ponto de corte o ponto de corte para homens: $>0,9$ (WHO, 2000).

4.2 CONSUMO ALIMENTAR E DIETÉTICO

O consumo de alimentos foi obtido por meio do método Recordatório de 24 horas (R24h), aplicado duas vezes, entre 30-45 dias. Para auxiliar na quantificação dos alimentos consumidos em medidas caseiras, foram adotados modelos fotográficos que ajudaram aos entrevistados na identificação dos utensílios que utilizam no seu dia a dia, bem como, a quantificar o tamanho das porções em pequena, média ou grande dos alimentos e bebidas consumidas. Após a obtenção dos dados em medidas caseiras, realizou-se conversão em gramas e mililitros. A análise das dietas foi feita utilizando o software Virtual Nutri Plus®. Alimentos que não foram encontrados no banco de dados do software foram adicionados a partir da composição das diversas tabelas e rótulos dos produtos; assim como as preparações, as quais foram determinadas por meio de fichas dietéticas. As Dietary References Intakes – DRIs serão os valores de referência de ingestão usados para interpretar o consumo de cálcio e vitamina D na dieta (IOM, 2011).

4.3 EXPOSIÇÃO À LUZ SOLAR E COR DA PELE

A avaliação da exposição ao sol foi realizada por meio de escores diários (produto da quantidade de tempo despendido ao ar livre *versus* quantidade de pele exposta) e semanal (somatório dos escores diários de exposição ao sol) quantificados em relação ao tempo de exposição ao ar livre, a quantidade de pele exposta à luz solar e o uso de bloqueadores solares, como proposto por Hanwell et al. (2010). A classificação da cor da pele foi obtida por autoclassificação dentro das cinco categorias adotadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: preto, pardo, branco, amarelo e indígena (IBGE, 2011).

4.4 PRESSÃO ARTERIAL

A pressão arterial sistólica e diastólica foi medida durante consulta clínica, e seguiu os procedimentos descritos na V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. Valores para pressão sistólica ≥ 130 mmHg e/ou pressão distólica ≥ 85 mmHg foram considerados elevados (SBC; SBH; SBN, 2006).

4.5 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

Para realização das análises bioquímicas, foram coletadas amostras de sangue dos indivíduos após jejum noturno (8 a 12 horas) por punção venosa padrão, utilizando-se seringas e agulhas de inox estéreis e descartáveis. O sangue foi distribuído em tubos com e sem anticoagulantes, de acordo com os procedimentos específicos para cada análise. Foram realizadas as seguintes análises: glicemia de jejum, insulina, colesterol total, triglicerídeos, HDL-c e LDL-c, cálcio total, vitamina 25OHD, PTH, fosfatase alcalina, fósforo e albumina plasmática. As análises foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do HUOL, com exceção da dosagem sérica de 25OHD foi realizada em um laboratório de rede privada.

As determinações das concentrações séricas de glicemia de jejum, colesterol total, HDL-c e triglicerídeos foram realizadas por ensaio colorimétrico com equipamento automatizado. As concentrações de LDL-c foram obtidas pela aplicação da fórmula de Friedewald, com os valores de referência (VR): <100 mg/dL (ótimo), 100 a 129 (desejável), 130 a 159 (limítrofe), 160 a 189 (elevado) e >189 (muito elevado) (FRIEDEWALD; LEVY; FREDERICKSON, 1972). As demais classificações do perfil lipídico e glicemia de jejum obedeceram aos critérios do NCEP-ATP III (2002).

A análise de hemoglobina glicada foi realizada pelo método da imunoturbidimetria (VR: até 7,0%). A concentração sérica de cálcio total (VR: 8,8 a 11,0 mg/dL), albumina plasmática (VR: 3,5 a 5,5 g/dL) e fosfatase alcalina (VR: 65 a 300 U/L) foram realizadas também por ensaio colorimétrico. A dosagem de fósforo foi realizada por fotometria em ultravioleta por reação de ponto final (VR: 2,5 a 4,8 mg/dL).

As dosagens de PTH intacto (VR: 11 a 67 pg/dL), insulina (VR: 2,0 a 16,0 μ IU/mL) e 25OHD foram realizadas por ensaio quimioluminescente. O valor do índice HOMA-IR foi considerado normal até 3,0. A deficiência de vitamina D foi definida quando o *status* de 25OHD era <20ng/mL e a insuficiência quando o *status* de 25OHD estivesse entre 21 e 29 ng/mL (HOLICK et al., 2011).

4.6 HÁBITOS DE VIDA

Foram coletadas informações acerca dos hábitos de vida do indivíduo, abrangendo antecedentes pessoais e familiares de doenças, consumo de álcool, atividade física, tabagismo, ingestão diária de água, horas de sono e uso de medicamentos.

5. RELATO DO CASO

D. P. A., 48 anos, sexo masculino, branco, casado, dois filhos, possui nível técnico e é autônomo no setor de construção civil, com renda familiar de três salários-mínimos. O participante reside em casa própria, com a esposa, um filho, nora e neta; no bairro de Ponta Negra, Natal/RN, onde existe saneamento básico. Utiliza serviço de saúde público e não recebe auxílio de programas sociais. Nega tabagismo e etilismo, sedentário, dorme seis horas por noite e bebe cerca de 2,5 litros de líquidos por dia.

Há seis anos, relata ter sofrido um infarto do miocárdio, quando descobriu possuir HAS, DM2 e dislipidemia, e realizou cateterismo após o infarto. Começou o tratamento com captopril, cloridrato de metformina e sinvastatina, sendo este utilizado apenas por alguns meses e suspenso pelo médico. Referiu não ir com frequência ao médico antes do evento e atualmente realiza acompanhamento com endocrinologista. Relata ter apresentado osteofitose (“bico de papagaio”) e nenhuma outra doença durante a vida. Possui antecedentes familiares de HAS, DM, DCV, obesidade e dislipidemia.

O diagnóstico de SM foi caracterizado por três componentes, os quais foram: HAS em uso de medicamento, glicemia de jejum elevada, e a presença de DM em uso de hipoglicemiante oral, e hipertrigliceridemia.

Na avaliação antropométrica realizada na primeira coleta, o paciente apresentava peso de 69,2 kg, altura de 1,62 m, IMC de 26,37 kg/m² (sobrepeso), CA de 90 cm, CC de 89 cm, CQ de 93 cm e a RCQ de 0,96. A pressão arterial foi medida e resultou em 120 x 80 mmHg, contudo o paciente faz uso de medicamento anti-hipertensivo.

Na avaliação qualitativa do consumo alimentar, pode-se notar uma monotonia alimentar, com um consumo predominante de cereais refinados; industrializados, tais como: hambúrguer, refrigerante, sucos de caixa, embutidos e enlatados; e de alimentos ricos em gordura saturada (salgados fritos, queijos gordurosos, manteiga da terra e margarina), baixo consumo de frutas (uma unidade de banana/dia), ausente de vegetais e uso de adoçante artificial. Possui alergia a crustáceos e flatulência quando consome leite, porém não deixa de consumi-lo.

As médias do consumo de macro e micronutrientes calculadas a partir dos dois recordatórios aplicados no primeiro momento foram: valor calórico total

(VCT) de 3417 kcal (49 kcal/kg de peso); 18% do VCT composto por proteínas; 57% de carboidratos; 25% de lipídeos, não atingindo as quantidades recomendadas de monoinsaturados e poli-insaturados; 18,3 g de fibra total; 679 mg de colesterol; 171 UI de vitamina D; 510 mg de cálcio; 1673 mg de fósforo; e 4603 mg de sódio. O escore de exposição à luz do sol foi 18, o paciente não faz uso de filtro solar e se declarou branco.

Na avaliação bioquímica, o paciente apresentou os seguintes parâmetros: glicemia de jejum de 137 mg/dL, colesterol total de 146 mg/dL, HDL-c de 41 mg/dL, LDL-c de 72 mg/dL, triglicérides de 166 mg/dL, cálcio total de 9,6 mg/dL, fósforo de 2,8 mg/dL, albumina plasmática de 4,4 g/dL, insulina de jejum de 4,97 μ IU/mL, PTH de 81,5 pg/mL, hemoglobina glicada de 8,2% e fosfatase alcalina de 262 mg/dL. A análise de 25OHD resultou em 19,56 ng/dL, caracterizando assim paciente deficiente em 25OHD (HOLICK et al., 2011). Na Figura 2 estão descritas as etapas da suplementação.

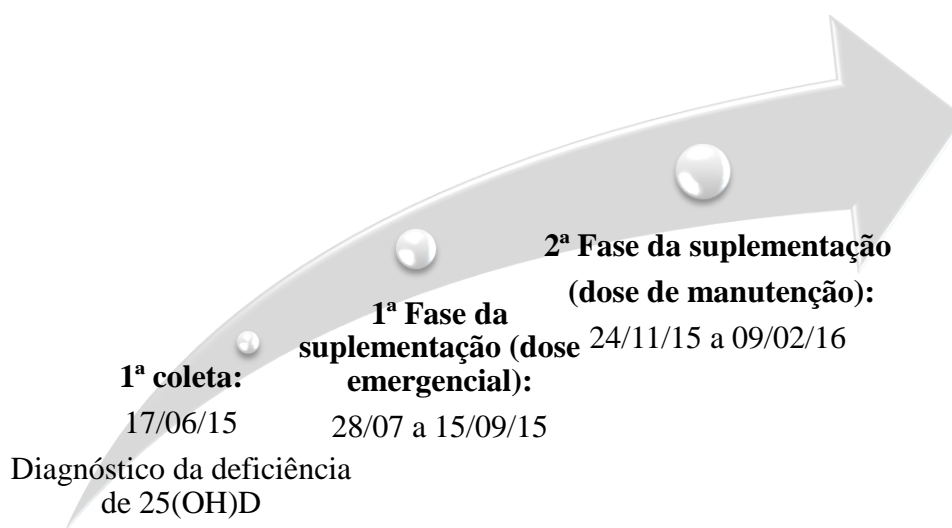


Figura 2 - Etapas da suplementação com vitamina D3 medicamentosa em paciente deficiente com síndrome metabólica.

O paciente seguiu o protocolo da suplementação, contudo, houve um intervalo maior do que o esperado entre a dose emergencial e a dose de manutenção, devido a trâmites relativos à aquisição dos suplementos. A seguir, serão descritas as mudanças que ocorreram após as fases da suplementação.

A exposição à luz solar variou de um escore de 18 para 42 ao fim tanto da primeira quanto da segunda etapa da suplementação, e permaneceu sem uso de filtro solar. A primeira análise de 25OHD foi realizada durante o outono e a suplementação com vitamina D foi desenvolvida do inverno ao verão. O paciente não relatou nenhum

efeito colateral, nem mudança relevante nos hábitos de vida, consumo alimentar ou uso de medicamentos.

A evolução dos parâmetros antropométricos está descrita na Tabela 1.

Tabela 1 – Avaliação antropométrica do paciente durante as etapas da suplementação com vitamina D3.

Medidas antropométricas	1ª coleta 17/06/15	2ª coleta (Pós dose emergencial) 17/09/15	3ª coleta (Pós dose de manutenção) 18/02/16
Peso (kg)	69,2	71,4	71,4
Altura (m)	1,62	1,62	1,62
IMC (kg/m ²)	26,37	27,21	27,21
CA (cm)	90,0	91,9	88,0
CC (cm)	89,0	91,9	88,0
CQ (cm)	93,0	97,0	95,5
RCQ	0,96	0,95	0,92

Antes da suplementação a pressão arterial foi medida e resultou em 120 x 80 mmHg; ao término da 1ª fase, o resultado foi 140 x 88 mmHg. A medida não foi realizada ao fim da 2ª fase. A evolução dos parâmetros bioquímicos está demonstrada na Tabela 2.

Tabela 2 – Parâmetros bioquímicos do paciente avaliados durante as etapas da suplementação com vitamina D3.

Dados bioquímicos	1ª coleta 17/06/15	2ª coleta (Pós dose emergencial) 17/09/15	3ª coleta (Pós dose de manutenção) 18/02/16
25OHD (ng/dL)	19,56	40,16	24,00
Glicemia de jejum (mg/dL)	137	213	155
Insulina (µIU/mL)	4,97	5,38	5,09
Hemoglobina glicada (%)	8,2	10,5	7,5
HOMA-IR	1,68	2,83	1,95
Colesterol total (mg/dL)	146	163	170
HDL-colesterol (mg/dL)	41	38	43
LDL-colesterol (mg/dL)	72	96	93
Triglicerídeos (mg/dL)	166	142	171
Fosfatase alcalina (mg/dL)	262	230	225
Cálcio (mg/dL)	9,6	9,8	9,4
Fósforo (mg/dL)	2,8	3,1	-
PTH (pg/mL)	81,5	-	66,9
Albumina (g/dL)	4,4	-	4,3

6. DISCUSSÃO

Vários estudos de intervenção têm sido realizados a fim de elucidar os efeitos da suplementação com vitamina D em pacientes deficientes com SM. No caso em questão, ocorreram mudanças durante o período da suplementação que devem ser avaliadas para levantar a possibilidade de serem ou não associadas à correção da deficiência.

O indivíduo estudado apresentou um ganho de peso de 2,2 kg em relação à avaliação antropométrica da 1ª coleta, mantendo-o até o fim da suplementação e, houve um consequente aumento do IMC. Em contrapartida, houve uma redução tanto de CA quanto de CC e CQ, bem como RCQ; contudo, foram diferenças diminutas. Estudo de Tepper et al. (2014) com suplementação com 100.000 UI bimestral, durante 12 meses, em homens adultos saudáveis obteve o IMC como um fator preditor do valor sérico de 25OHD, o que, talvez, tenha influenciado a queda do valor sérico de 25OHD ao final da suplementação ocorrido neste caso. Já em estudo com indivíduos com obesidade e DM2 suplementados por 1 ano, sendo 3 meses de 6.000 UI/dia, 3 meses de 3.000 UI/dia e 6 meses de 2.200 UI/dia, não houve significância para nenhum parâmetro antropométrico utilizado (SADYIA et al., 2016). Chacko et al. (2011) encontrou associações em estudo caso-controle em mulheres pós-menopausa com medidas de adiposidade.

A pressão arterial aumentou da 1ª para a 2ª coleta e não foi possível obter o resultado da mesma na terceira coleta. A suplementação com vitamina D pode não ter influenciado nesses valores, como a maioria dos resultados de estudos de intervenção encontrados. Em estudo realizado por Pilz et al. (2015) com 200 indivíduos com HAS, deficientes em 25OHD, submetidos à suplementação com 2.800 UI/dia durante 8 semanas, não foram encontradas diferenças significativas nos valores de pressão arterial. Uma meta-análise incluindo 46 ensaios clínicos randomizados e controlados não demonstrou nenhuma evidência de redução da pressão arterial em virtude da suplementação (BEVERIDGE et al., 2015). Conforme esses resultados, Gepner et al. (2015) não encontrou diferenças significativas na melhora da pressão e rigidez arterial de mulheres nativas americanas na pós-menopausa.

O consumo alimentar do paciente não favoreceu a saúde cardiovascular, baixo consumo de frutas e vegetais, consequentemente, de fibras; alto consumo de carboidratos refinados; e alimentos ricos em gordura saturada, colesterol e sódio. Além

disso, possui uma ingestão de vitamina D e cálcio aquém das necessidades específicas para seu estágio de vida, 400 UI e 800 mg, respectivamente (SEMPÉRTEGUI et al., 2010; IOM, 2010; HOSSEINPOUR-NIAZI et al., 2011; SONG et al., 2014). O fato do indivíduo não ter modificado seu hábito alimentar, nem intensificado o consumo de fontes importantes de vitamina D, enfatiza a probabilidade dos níveis de 25OHD apresentados serem responsivos, preferencialmente, à fonte de suplementação e de exposição à luz solar.

A exposição ao sol pode ter constituído um viés durante o processo da suplementação, visto que ao início, o paciente tinha uma menor (18) e passou a ter maior exposição (42). Em entrevista, o mesmo relatou que a exposição ao sol é constantemente variada, visto que sua atividade laboral possibilita isso e não tem dia nem horário fixo. O paciente declarou-se branco; logo, a cor da sua pele não constitui um fator limitante à síntese de vitamina D. Além disso, a cidade em que foi realizado o estudo, Natal/RN, tem uma das intensidades de RUV mais altas do mundo, possibilitando, portanto, a síntese deste hormônio (MARINHO; SILVA, 2013). É importante destacar que a 1ª fase da suplementação ocorreu durante o inverno, logo, a suficiência encontrada depois desse período pode estar mais relacionada ao tratamento da correção que a exposição ao sol, visto que nessa estação a incidência de raios é menor, apesar de ainda ser alta. O esperado era que os valores da 2ª análise de 25OHD fossem maiores devido esta ter sido desenvolvida nas estações de maior incidência de radiação, o que não ocorreu.

Após a fase emergencial, o valor sérico de 25OHD modificou-se de deficiente para normal; e, posteriormente, para insuficiente, depois da fase de manutenção. Na maioria dos estudos encontrados a deficiência foi corrigida, mesmo com diferentes doses; contudo, estudo de Sadyia et al. (2016) não obteve níveis suficientes de 25OHD ao final da suplementação, o que assemelhou-se ao caso em questão. Vários fatores podem ter influenciado essa mudança: a metodologia, suficiência ou não das doses e da duração; os fatores individuais, como a biodisponibilidade da forma medicamentosa, a exposição ao sol, o ganho de peso, a idade, ingestão dietética, etnia e antecedentes genéticos; fatores ambientais, como a estação do ano e a radiação UVB; e os distúrbios metabólicos inerentes da SM. Além disso, alguns autores acreditam que a suplementação com vitamina D somente é responsiva após 3 meses e outros, após 6 meses (PILZ et al., 2011; PALACIOS;

GONZÁLEZ, 2014; GONZÁLEZ-PARRA; EGIDO, 2014; OOSTERWERFF et al., 2014).

Em relação à RI, tem-se que a glicemia de jejum permaneceu alterada, a insulina de jejum continuou com os valores dentro da referência, bem como o HOMA-IR, e a hemoglobina glicada apresentou uma redução importante ao final do protocolo da suplementação. Os valores da última podem ter sido influenciados pela suplementação, visto que o consumo alimentar do indivíduo não mudou. Estudo de Al-Sofiani et al. (2015) realizado com 20 adultos e idosos com DM2, recebendo 5.000 UI/dia durante 12 semanas, resultou em uma melhora significativa da atividade das células β pancreáticas, porém, não houve associação com a hemoglobina glicada nem com a RI. Observou-se um aumento na secreção de insulina que os autores afirmaram que não foi estatisticamente, mas foi clinicamente significativo. Já no estudo de Oosterwerff et al. (2014), com 130 adultos com $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$, com intolerância à glicose, recebendo 1.200 UI/dia de vitamina D3 e 500 mg de cálcio por 16 semanas, não houve significância. Quando os pacientes com DM2 foram excluídos, o índice insulínogênico foi significativo. Segundo os autores, os resultados de ensaios randomizados sobre os efeitos da suplementação com vitamina D na glicemia têm sido inconclusivos.

O paciente apresentou variações no perfil lipídico durante a suplementação. As concentrações de colesterol total aumentaram nesse período, bem como as de LDL-c, essas tendo uma diminuição discreta ao final da suplementação, mas isso não modificou a classificação que foi ótima desde o início. Já o HDL-c tinha concentrações suficientes ao início, diminuiu quando os níveis de 25OHD aumentaram e, posteriormente, tornaram-se suficientes novamente ao fim da intervenção, quando se caracterizava com níveis insuficientes de 25OHD. Uma meta-análise realizada por Wang et al. (2012) analisou estudos clínicos randomizados e controlados para verificar a influência da suplementação com vitamina D nos lipídeos plasmáticos. Houve significância estatística para um aumento nas concentrações de LDL-c nos indivíduos suplementados. Além disso, os autores verificaram que quando a suplementação ocorria em longo prazo o valor de HDL-c diminuía.

As concentrações de TGL diminuiram quando a 25OHD foi suficiente. Esse resultado corrobora com resultados encontrados em outros estudos, como o de Kelishadi et al. (2014), Muñoz-Aguirre et al. (2015) e Asemi et al. (2015). A análise estatística realizada no primeiro momento com a amostra total da qual foi extraído este

estudo demonstrou significância estatística para baixos níveis de 25OHD e altas concentrações de TGL, o que foi observado no caso em questão, reforçando a associação inversamente proporcional. No entanto, o estudo de Pilz et al. (2015) obteve associação direta significativa entre o *status* de 25OHD e TGL. Os autores levantaram a possibilidade de existir uma confusão entre os níveis de 25OHD e o perfil lipídico adverso, podendo o último estar verdadeiramente associado ao estilo de vida inadequado, obesidade e inflamação, e não à deficiência em si.

Diversos estudos de intervenção têm obtido resultados sem significância estatística, contrariando a ideia dos estudos observacionais, os quais trazem indícios de associações entre vitamina D e o perfil lipídico. Muitos estudos transversais concordam que altos níveis séricos de 25OHD estão associados a níveis semelhantes de HDL-c e diminuídos de TGL; entretanto, os resultados dos estudos de intervenção permanecem divergentes (JORDE; GRIMNES, 2011; PRASAD; KOCHHAR, 2015).

O paciente não apresentou nenhuma alteração quanto à fosfatase alcalina e albumina. O cálcio total, como esperado, manteve-se em concentrações normais. Já o PTH apresentou uma queda quando a 25OHD aumentou, o que também era provável, devido ao mecanismo de regulação, concordando com outros estudos (WAMBERG et al., 2013; OOSTERWERFF et al., 2014; YIN et al., 2016).

Uma coorte realizada por Yin et al. (2016) com 126 chineses de meia-idade com SM, suplementados com 700 UI/dia de vitamina D3, por 12 meses, não obteve significância estatística para nenhum dos componentes da síndrome. É importante ressaltar que os estudos de intervenção citados utilizam diferentes metodologias para a suplementação, além das características específicas de cada população estudada, e esses fatores influenciam os resultados. Uma meta-regressão chegou à conclusão de que se obtém um aumento maior dos níveis de 25OHD com doses ≥ 800 UI/dia durante 6 a 12 meses, porém, mais estudos precisam ser realizados para confirmar esses achados (SHAB-BIDAR et al., 2014).

A influência de diferentes doses (20.000 ou 40.000 UI/semana durante 8 semanas) foi testada em indivíduos com SM deficientes em 25OHD. Ambas as doses corrigiram a deficiência, sendo a maior mais eficaz; contudo, não foi observada influência nos componentes da SM (SANSANAYUDH et al., 2014). Já em outro estudo com mulheres na pré-menopausa, as quais receberam 50.000 UI/semana durante 8 semanas ou 50.000 UI/mês durante 10 meses, além de corrigir a deficiência em ambos os grupos, houve significância para as concentrações de HDL, estando mais altos

naqueles com 25OHD maior, em 28% da amostra que tinha SM. Segundo os autores, não se pode descartar a possibilidade da dose estudada ter sido suficiente apenas para corrigir a deficiência, e não para demonstrar influência em outros fatores cardiometabólicos (RAMLY et al., 2014).

Destaca-se que poderiam existir efeitos de toxicidade no caso discutido. Com a metodologia utilizada, só foi possível avaliar que a hipercalcemia não esteve presente ao final da suplementação com vitamina D3, porém, outros efeitos não puderam ser avaliados, como hipercalciúria, e efeitos em longo prazo não poderiam ser percebidos ao fim do protocolo, como insuficiência renal e calcificação nos vasos e rins (HOLICK et al., 2011; PILZ et al., 2011).

Existe uma discrepância notável entre estudos observacionais e de intervenção tratando-se da suplementação com vitamina D na SM e componentes isolados. Os primeiros têm resultados promissores, enquanto os últimos, desanimadores. Talvez os níveis de 25OHD abaixo do normal sejam mais uma expressão dos problemas de saúde do que uma possível causa deles (KRUL-POEL et al., 2015; PILZ et al., 2015; BEVERIDGE et al., 2015).

Alguns fatores podem ter se constituído limitações neste estudo. O estudo de caso não permite inferir certezas ou inverdades no efeito que a suplementação teve neste caso; do mesmo modo, o que ocorreu neste caso não pode ser extrapolado para a população. O intervalo que houve entre a fase emergencial e de manutenção foi maior que o planejado, o que pode ter prejudicado o andamento do tratamento da deficiência. Além disso, a ausência de alguns dados pode ter limitado a avaliação do efeito da suplementação, como as análises de cálcio iônico, de PTH pós-dose emergencial e de fósforo pós-dose de manutenção. Entretanto, os pontos fortes deste estudo devem ser considerados. Um estudo de caso permite analisar um caso em profundidade, configura-se um instrumento importante de investigação e permite estimular novas descobertas através da geração de hipóteses, auxiliando na construção de novos protocolos de suplementação (VENTURA, 2007).

7. CONCLUSÕES

Os efeitos observados durante o acompanhamento do protocolo da suplementação com vitamina D3 realizado no paciente com SM foram: a mudança de deficiência para insuficiência, demonstrando o efeito do tratamento; a redução das concentrações de hemoglobina glicada, triglicerídeos, HDL-c e do PTH; e o aumento do colesterol total e LDL-c. Esses achados podem ou não ter sido resultado da correção da deficiência. Muitos fatores estão envolvidos em um tratamento de suplementação com micronutrientes e se tornam mais evidentes quando se analisa um relato de caso. Este estudo possibilitou avaliar o efeito da suplementação com vitamina D3 em um paciente com SM sob o olhar dos componentes da SM, o que pode subsidiar mudanças na construção do protocolo dos próximos pacientes a serem suplementados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, J. S.; HEWISON, M. Update in Vitamin D. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 2, p. 471-478, 2010.

ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. **Circulation**, v. 120, p. 1640-1645, 2009.

AL-DAGHRI, N. M. et al. Modest reversal of metabolic syndrome manifestations with vitamin D status correction: a 12-month prospective study. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 61, p. 661-666, 2012.

AL-SOFIANI, M. E. et al. Effect of vitamin D supplementation on glucose control and inflammatory response in type II diabetes: a Double blind, randomized clinical Trial. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 13, n. 1, p. 1-5 (e22604), 2015.

ANDERSON, J. L. et al. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factor, disease status, and incident events in a general healthcare population. **American Journal of Cardiology**, v. 106, p. 963-968, 2010.

ASEMI, Z. et al. Calcium plus vitamin D supplementation affects glucose metabolism and lipid concentrations in overweight and obese vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome. **Clinical Nutrition**, v. 34, p. 586-592, 2015.

BEVERIDGE, L. A. et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure – A systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. **JAMA International Medicine**, v. 175, n. 5, p. 745-754, 2015.

BURGAZ, A. et al. Blood 25-hydrovitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. **Journal of Hypertension**, v. 29, n. 4, p. 636-645, 2011.

CHACKO, S. A. et al. Serum 25-hydrovitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, p. 180-187, 2011.

CORTEZ-DIAS, N. et al. Comparação de diferentes definições de síndrome metabólica: implicações no risco de doença coronária e acidente vascular cerebral. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, v. 30, n. 2, p. 139-169, 2011.

ECKEL, R. H.; GRUNDY, S. M.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome. **Lancet**, v. 365, n. 9468, p. 1415-1428, 2005.

EWALD, D. **Prevalência da síndrome metabólica e dos principais fatores de risco e de proteção para doenças crônicas não transmissíveis em mulheres trabalhadoras em turnos**. 2011. 99 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Gestão do Trabalho) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Vale do Itajaí, Itajaí.

FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDERICKSON, D. S. Estimation of the concentration of LDL cholesterol in plasma without use the preparative ultracentrifuge. **Clinical Chemistry**, v. 18, p. 499-504, 1972.

GEPNER, A. D. et al. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on arterial stiffness and aortic blood pressure in Native American women. **Atherosclerosis**, v. 240, n. 2, p. 526-528, 2015.

GILABERTE, Y. et al. La vitamina D: evidencias y controversias. **Actas Dermo-Sifiliográficas**, v. 102, n. 8, p. 572-588, 2011.

GONZÁLEZ-MOLERO, I. et al. Relación entre déficit de vitamina D y síndrome metabólico. **Medicina Clínica**, v. 142, n. 11, p. 473-477, 2014.

GONZÁLEZ-PARRA, E.; EGIDO, J. Vitamina D, síndrome metabólico y diabetes mellitus. **Medicina Clínica**, v. 142, n. 11, p. 493-496, 2014.

GRADILLAS-GARCÍA, A. et al. Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in adult population of the Community of Madrid. **Endocrinology and Nutrition**, v. 62, n. 4, p. 180-187, 2014.

GRIZ, L. H. M. **Deficiência de vitamina D em mulheres portadoras de diabetes mellitus tipo 2 na pós-menopausa**. 2013. 76 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz, Recife.

GRUNDY, S. M. Diagnosis and management of metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. **Circulation**, v. 112, p. 2735-2752, 2005.

GRUNDY, S. M. Metabolic syndrome pandemic. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 28, p. 629-636, 2008.

GRUNDY, S. M. Metabolic Syndrome Update. **Trends in Cardiovascular Medicine**, v. 26, n. 4, p. 364-373, 2016.

HAN, T. S.; LEAN, M. E. J. Metabolic syndrome. **Medicine**, v. 39, n. 1, p. 24-31, 2011.

HANWELL, H. E. et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in caucasian hospital workers in southern Italy. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 121, n. 1-2, p. 334-337, 2010.

HOLICK, M. F. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. **Nutrition Reviews**, v. 66, supl. 2, p. S182-194, 2008.

HOLICK, M. F.; CHEN, T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **The American Journal of Clinical Nutrition**, supl. 87, p. 1080-1086, 2008.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.**, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, 2011.

HOUSSEINPOUR-NIAZI, S. et al. Inverse association between fruit, legume, and cereal fiber and the risk of metabolic syndrome: Tehrn Lipid and Glucose study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 94, n. 2, p. 276-283, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Características étnico-raciais da população: um estudo das categorias de classificação de cor ou raça**. Rio de Janeiro, 2011.

IOM. Institute of Medicine. **Food and Nutrition Board. Dietary References Intakes for Calcium and Vitamin D**. Report Brief, Washington, D.C., 2010.

JORDE, R.; GRIMNES, G. Vitamin D and metabolic health health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. **Progress in Lipid Research**, v. 50, n. 4, p. 303-312, 2011.

KAMPMANN, U. et al. Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency – a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Metabolism Clinical and Experimental**, v. 63, p. 1115-1124, 2014.

KAYANIYIL, S. et al. Prospective association of 25OHD with metabolic syndrome. **Clinical Endocrinology**, v. 80, n. 4, p. 502-507, 2014.

KELISHADI, R. et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. **Journal of Pediatrics**, v. 90, n. 1, p. 28-34, 2014.

KONES, R. Is prevention a fantasy, or the future of medicine? A panoramic view of recent data, status, and direction in cardiovascular prevention. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, v. 5, n. 1, p. 61-81, 2011.

KRUL-POEL, Y. H. M. et al. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY Trial): A randomized placebo-controlled trial. **Diabetes Care**, v. 38, n. 8, p. 1420-1426, 2015.

LEÃO, A. L. M. **Síndrome Metabólica em funcionários de uma universidade pública: fatores associados e concordância entre critérios de diagnóstico**. 2013. 112 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais.

LICHTENSTEIN, A. et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 495-506, 2013.

LIPSCHITZ, D. A. Screening for nutritional status in the elderly. **Primary Care: Clinics in Office Practice**, v. 21, n. 1, p. 55-67, 1994.

MARINHO, G. S.; SILVA, F. R. Aspectos da radiação ultravioleta solar em Natal/RN. **Sociedade e Território**, v. 25, n. 2, p. 29-42, 2013.

MIRANDA, P. J. et al. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanisms. **American Heart Journal**, v. 149, n. 1, p. 34-45, 2005.

MUÑOZ-AGUIRRE, P. et al. The effect of vitamin D supplementation on serum lipids in postmenopausal women with diabetes: A randomized controlled trial. **Clinical Nutrition**, v. 34, p. 799-804, 2015.

NAKAZONE, M. A. et al. Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios de NCEP-ATP III e IDF. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 5, p. 407-413, 2007.

NCEP-ATP III. NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) 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 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. **Circulation**, v. 106, p.3143-421, 2002.

OOSTERWERFF, M. M. et al. Effect of moderate-dose vitamin D supplementation on insulin sensitivity in vitamin D-deficient non-Western immigrants in the Netherlands: a randomized placebo-controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.100, p. 152-160, 2014.

PALACIOS, C.; GONZALES, L. Is vitamin D deficiency a major global public health problema? **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 144, p. 134-145, 2014.

PARK, S.; AHN, J.; LEE, B. K. Very-low-fat diets may be associated with increased risk of metabolic syndrome in the adult population. **Clinical Nutrition**, 2015 (in press).

PILZ, S. et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors – A randomized controlled trial. **Hypertension**, v. 65, n. 6, p. 1195-1201, 2015.

PILZ, S. et al. Vitamin D, cardiovascular disease and metabolic syndrome. **Clinical Endocrinology**, v. 75, p. 575-584, 2011.

PLUDOWSKI, P. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – A review of recent evidence. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, p. 976-989, 2013.

PRASAD, P.; KOCHHAR, A. A interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. **Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews**, 2015 (in press).

RAMLY, M. et al. Effect of vitamin D supplementation on cardiometabolic risks and health-related quality of life among urban premenopausal women in a tropical country – A randomized controlled trial. **Plos One**, v. 9., n. 10, p. 1-12 (e110476), 2014.

ROJAS, R. et al. Metabolic syndrome in Mexican adults: Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. **Salud Publica de México**, v. 52, supl. 1, S11-S18, 2010.

SADIYA, A. et al. Vitamin D3 supplementation and body composition in persons with obesity and type 2 diabetes in the UAE: A randomized controlled double-blinded clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 35, n. 1, p. 77-82, 2016.

SALAROLI, L. B. **Síndrome metabólica, resistência à insulina e fatores associados: um estudo em funcionários de uma rede bancária da grande Vitória/ES, Brasil**. 2011. 100 f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória.

SANSANAYUDH, N. et al. Comparative efficacy and safety of different doses of ergocalciferol supplementation in patient with metabolic syndrome. **International Journal of Clinical Pharmacy**, n. 36, n. 4, p. 771-778, 2014.

SBC. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, supl. I, 2005, 28 p.

SCHMITT, A. C. B. **Prevalência de síndrome metabólica e fatores associados na transição e após a menopausa**. 2008. 150 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo.

SEMPÉRTEGUI, F. et al. Metabolic syndrome in elderly living in marginal peri-urban communities in Quito, Ecuador. **Public Health Nutrition**, v. 14, n. 5, p. 758-767, 2011.

SHAB-BIDAR, S. et al. Serum 25OHD response to vitamin D3 supplementation: A meta-regression analysis. **Nutrition**, v. 30, n. 9, p. 975-985, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC); SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO (SBH); SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN). **V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial**. 2006. 48p.

SONG, S. et al. Carbohydrate intake and refined-grain consumption in the Korean adult population. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 114, n. 1, p. 54-62, jan., 2014.

TABAS, I.; WILLIAMS, K. J.; BÖREN, J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. **Circulation**, v. 116, n. 16, p. 1832-1844, 2007.

TCHERNOF, A.; DESPRÉS, J. P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. **Physiological Reviews**, v. 93, n. 1, p. 359-404, 2013.

TEPPER, S. et al. Predictors of serum 25OHD increase following bimonthly supplementation with 100,000 IU vitamin D in healthy, men aged 25-65 years. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 144, p. 163-166, 2014.

van VLIET-OSTAPTCHOUK, J. V. et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. **BMC Endocrine Disorders**, v. 14, n. 9, p. 1-13, 2014.

VARSAVSKY, M.; ALONSO, G.; GARCÍA-MARTIN, A. Vitamin D: present and future. **Revista Clínica Española**, v. 214, n. 7, p. 396-402, 2014.

VENTURA, M. M. O estudo de caso como modalidade de pesquisa. **Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado do Rio de Janeiro**, v. 20, n. 5, p. 383-386, 2007.

VIDIGAL, F. C. et al. Prevalence of metabolic syndrome and pre-metabolic syndrome in health professionals: LATINMETS Brazil study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 7, n. 6, p. 1-9, 2015.

WAMBERG, L. et al. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels – Results from randomized trial. **European Journal of Internal Medicine**, v. 94, p. 644-649, 2013.

WANG, H. et al. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Lipids in Health Disease**, v. 11, n. 42, p. 1-9, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Obesity: preventing and managing the global epidemic**. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva, 2000. 265p.

YIN, X. et al. Correction of hypovitaminosis D does not improve the metabolic syndrome risk profile in a Chinese population: a randomized controlled trial for 1 year. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 25, n. 1, p. 71-77, 2016.