

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Efeitos da suplementação da Vitamina D em
adultas obesas**

**Fabricia Faustino da Silva
Marina de Haro Miguel Leandro**

**Trabalho de conclusão apresentado ao 70º
Curso de Graduação em Nutrição da Faculdade
de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.
Orientador: Prof. Dr. Ligia Araújo Martini**

**São Paulo
2016**

Efeitos da suplementação da Vitamina D em adultas obesas

**Fabricia Faustino da Silva
Marina de Haro Miguel Leandro**

**Trabalho de conclusão apresentado ao 70º
Curso de Graduação em Nutrição da Faculdade
de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.
Orientador: Profa. Associada Ligia Araújo Martini**

**São Paulo
2016**

Agradecimentos

À Bruna Pieira Oliveira Alves, pela contribuição na coleta de dados do estudo. Colaborações: Silva FF; contribuiu na concepção, análise e interpretação dos dados, elaboração do trabalho e revisão do conteúdo e aprovou a versão final; Leandro MHM contribuiu na concepção, análise e interpretação dos dados, auxiliou na elaboração do trabalho e aprovou a versão final; à Professora Doutora Lígia Araújo Martini que contribuiu na interpretação dos dados, elaboração do trabalho e revisão crítica do conteúdo e aprovou a versão final.

Silva FF; Leandro MHM. Efeitos da suplementação da Vitamina D em adultas obesas. [Trabalho de Conclusão de Curso-Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP;2016.

RESUMO

Introdução. Um dos grupos onde a deficiência de vitamina D é elevada, é o de indivíduos obesos, devido a um conjunto de fatores como menor realização de atividade física ou atividades ao ar livre e uso de vestuários que com menor exposição cutânea. Evidencia-se alta prevalência de indivíduos obesos portadores de diabetes tipos II (DM2) com deficiência de vitamina D além da relação desta vitamina com o metabolismo dos lipídeos. **Metodologia.** Estudo prospectivo intervencional, do tipo ensaio clínico randomizado e controlado com grupo de Suplementação e Sem suplementação de vitamina D composta por adultos com mais de 25 anos e excesso de peso. Estes foram acompanhados durante 4 meses. As entrevistas foram realizadas da seguinte forma: – antes da intervenção – tempo 0, após 45 dias, após 90 e ao final do estudo, totalizando 4 entrevistas com cada participante. Foram coletados três recordatórios (início, durante e após a intervenção) para avaliar a ingestão, sangue para avaliar marcadores bioquímicos e dados antropométricos. A construção do banco de dados e a análise estatística foram realizadas no Programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 18.0. Nas análises de dados, como os todos os biomarcadores de interesse apresentaram distribuição normal foram utilizados testes paramétricos. A comparação entre as médias foi realizada ou pelo teste “t” de Student (duas médias). Para analisar as diferenças entre a suplementação de vitamina D, o tempo de suplementação e os efeitos sobre os biomarcadores foi realizado o teste T pareado (amostras dependentes). Foi adotado um nível de significância de 5% para rejeição da hipótese de nulidade e um intervalo de confiança de 95%. Para a análise de adequação de micronutrientes (*cálcio e vitamina D*), utilizaram-se os valores de *necessidade média estimada* (*Estimated Average Requirement - EAR*) e foram avaliadas a adequação de ingestão conforme o preconizado pelo *Institute of Medicine*. **Resultados.** Finalizaram o estudo apenas 6 participantes. A média de idade foi de 39,6 ($\pm$ 9,29) anos, o peso inicial médio foi de 94,4 ($\pm$ 4,92) kg e a média do IMC (índice de massa corporal) foi de 37,6 ($\pm$ 3,65) kg/m². Houve correlação significativa entre o tempo de suplementação de vitamina D e 25(OH)D ($r = 0,661$ $p = 0,002$). Em relação aos efeitos da suplementação de vitamina D, foram observados diminuição estatisticamente significativa da glicemia ($p = 0,0024$), e tendência a redução no LDL-c ($p = 0,057$). **Conclusões.** A suplementação da vitamina D atuou de maneira positiva nos marcadores bioquímicos comparados antes e após a suplementação, destacando a diminuição da glicemia e do LDL-c. Esses achados apontam para a necessidade de mais estudos sobre os efeitos da suplementação de vitamina D, bem como a realização de estratégias de promoção à saúde, focadas na prevenção de doenças como Diabetes Mellitus tipo 2 e Dislipidemias.

Descritores: Vitamina D, Suplementação, Doenças crônicas, Inflamação.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Concentração de glicemia ao início e após a suplementação de vitamina D.....	200
Gráfico 2: Concentração de 25(OH)D ao início e após a suplementação de Vitamina D.....	211

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Média, mediana e desvio padrão das características antropométricas mulheres das obesas atendidas no Ambulatório de Hipertensão e Doença Cardiovascular da UNIFESP.....	155
Tabela 2: Dados dietéticos com T0 e T1: média e DP, de mulheres obesas atendidas no Ambulatório de Hipertensão e Doença Cardiovascular da UNIFESP.	166
Tabela 3: Diferenças entre os tempos de suplementação de vitamina D e os biomarcadores metabólicos de em mulheres obesas atendidas no Ambulatório de Hipertensão e Doença Cardiovascular da UNIFESP.	188

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
1.1	Objetivos e metas.....	10
1.1.1	Objetivo geral.....	10
1.1.2	Objetivos específicos.....	10
1.2	Metas	10
2	METODOLOGIA	10
2.1	Delineamento do estudo	10
2.3	Coleta de dados	12
2.4	Coleta sanguínea e análise de biomarcadores	13
2.5	Suplementação de Vitamina D.....	14
3	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	15
4	RESULTADOS	15
4.1	Caracterização da amostra	15
4.2	Consumo Alimentar.....	16
5	DISCUSSÃO.....	21
6	CONCLUSÕES.....	23
	REFERÊNCIAS.....	24

1 INTRODUÇÃO

Há duas formas de vitamina D, sendo elas, vitamina D2 e vitamina D3. A vitamina D2 é sintetizada na epiderme quando há exposição de radiação ultravioleta da luz solar (UVB 290-315 nm) e a vitamina D3 é sintetizada a partir do colesterol (Barral et al, 2007) . Após a síntese cutânea, a vitamina D entra em circulação, sendo transportada para o fígado unida a uma proteína ligante da vitamina D (DBP). No fígado ocorre uma primeira hidroxilação para 25 (OH)D, não sendo essa sua forma ativa, que é secretada no plasma. Para se tornar ativa, a 25(OH)D é metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilase (CYP27B1) nos rins formando 1,25(OH)2D3 (Binkley et al 2010; Schuch et al 2009).

A principal função da vitamina D é regular as concentrações séricas do cálcio, facilitando a absorção desse mineral pelo intestino e a ação deste na mineralização, remodelação e manutenção óssea (Lewis et al 2010; Cherniack et al, 2008; Pittas et al, 2007). Desta maneira, sua deficiência pode ocasionar osteomalacia, hiperparatireoidismo secundário, perda óssea e osteoporose, devido a diminuição da mineralização óssea e redução da calcemia. (Premaor et al, 2006; Holick et al, 2006; Vieth et al, 2006).

Evidências científicas sugerem o envolvimento da vitamina D em diversos processos celulares vitais, como: diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (por exemplo: insulina), assim como no sistema imune (Champe et al, 2006; Moreira et al, 2004; Mayo et al, 2000). Além disso, também há associação com doenças crônicas não transmissíveis como hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 1 e alguns tipos de cânceres. (Wang et al, 2008; Zipitis CS, 2008; Garland CF, 2007). Logo, sua inadequação é considerada um problema de saúde pública no mundo (James WP, 2008).

Segundo Grineva et al. (2013), estima-se que um bilhão de pessoas no mundo possuam deficiência de vitamina D, relacionada, por sua vez, à fatores como baixa exposição solar, uso de protetor solar, idade e baixo consumo de alimentos que contenham ergocalciferol. Um dos grupos onde a deficiência de vitamina D é elevada, é o de indivíduos obesos, devido a conjunto de fatores como menor realização de atividade física ou atividades ao ar livre e uso de vestuários que com menor exposição cutânea, dificultando a síntese da vitamina D2, maior captação da

vitamina D nos tecidos adiposos pelo fato da vitamina D ser uma vitamina lipossolúvel, entre outros fatores (Nakamura et al,2015; Schimdt et al,2015; Blum et al,2008).

A obesidade é uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal (WHO, 1998) Junto a ela, há consequências nocivas a saúde como alterações metabólicas, dificuldades respiratórias e do aparelho locomotor (Wanderley et al,2010). Sendo também, fator de risco para doenças crônicas não transmissíveis como a dislipidemias, doenças cardiovasculares, diabetes melito tipo II e alguns tipos de câncer(Toh et al,2009; Melamed et al,2008).

Evidencia-se alta prevalência de indivíduos obesos portadores de diabetes tipos II (DM2) com deficiência de vitamina D (Su et al,2008) Estudos mostram que a deficiência de 25(OH)D altera a síntese e a secreção de insulina tanto em modelos animais quanto em humanos.(Danescu et al,2009; Flores M,2005); Pitta et al, 2006 demonstrou efeito protetor de dietas com alto conteúdo de derivados de leite e de vitamina D no risco de desenvolvimento de DM2. Nesse mesmo estudo observaram em 20 anos a incidência de DM2 em 84.000 mulheres. Entre as participantes que submeteram a suplementação de 800 UI/dia de vitamina D, a incidência foi 13% menor em relação às participantes que tinham ingestão de 400 UI/dia.

Além da vitamina D ter relação direta com o metabolismo da glicose e com a obesidade, a concentração de vitamina D também está relacionada ao perfil lipídico (Jord et al,2010; Carbone et al,2008; Bansal et al,2007). Garanty-Bogacka et al. (2011) observaram, em obesos, que a deficiência\insuficiência de vitamina D era associada ao aumento de colesterol total, LDL-c e triglicérides. Entretanto, outros estudos de intervenção possuem resultados divergentes, mostrando que o efeito pode ser tanto positivo quanto negativo e está relacionado à dose utilizada (Mitri et al,2011). Portanto a correlação de vitamina D com o perfil lipídico ainda é contraditória, necessitando mais estudos de intervenção para uma melhor conclusão sobre esses efeitos.

De acordo com as relações da deficiência\insuficiência da vitamina D em obesos, metabolismo da glicose e perfil lipídico e a pouca quantidade de estudos relacionados a esses temas, o objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos da suplementação de 25(OH) no perfil lipídico, no metabolismo da glicose e no marcadores inflamatório PCR em mulheres obesas.

1.1 Objetivos e metas

1.1.1 Objetivo geral

- Avaliar os efeitos da suplementação de vitamina D no perfil lipídico e metabolismo da glicose em mulheres obesas.

1.1.2 Objetivos específicos

- Quantificar a resposta hormonal, as alterações na secreção e resistência a insulina e o perfil lipídico após a suplementação de vitamina D;
- Avaliar a correlação entre a suplementação de vitamina D, o perfil lipídico e o metabolismo da glicose;

1.2 Metas

Ao final do estudo pretende-se comprovar que a suplementação da vitamina D pode:

- Contribuir para adequação do perfil glicídico inflamatório e lipídico
- Fornecer subsídios para tomada de decisões perante profissionais da saúde quanto à necessidade de suplementação de vitamina D em situações especiais.

2 METODOLOGIA

2.1 Delineamento do estudo

Será realizada uma análise, com os resultados obtidos de estudo prospectivo intervencional, do tipo ensaio clínico randomizado e controlado. Foram selecionados 100 participantes, sendo 50 em cada grupo – Suplementação e Sem suplementação. O cálculo do tamanho amostral teve como base a variância dos

desfechos principais a saber: 25(OH)D, HOMA-IR ou HOMA- β e colesterol total, considerando 10% das prováveis perdas.

Para o cálculo amostral foi realizada uma consultoria com o Centro de Estatística Aplicada (CEA/USP), onde era apresentado o delineamento do estudo, com as variáveis de interesse, objetivos e possíveis resultados. No CEA/USP foi realizado o cálculo da amostra utilizando o software Minitab® 16.1.0.

Quando fornecido o poder do teste e a máxima diferença aceitável para a variável de interesse ($\mu_1 - \mu_2$), o programa calcula o valor do tamanho da amostra através de um algoritmo que utiliza a equação do poder:

$$\lambda = n \sum_i [2(\mu_1 - \mu_2)] / \sigma^2 \quad \text{onde:}$$

$$\text{Poder} = 1 - F(f_\alpha; k-1, v, \lambda)$$

k = número de níveis do fator

n = tamanho da amostra a cada nível

α = nível de significância

σ = desvio padrão

$v = k(n - 1)$ = graus de liberdade para erro

f_α = valor crítico(ponto α da distribuição F com v graus de liberdade)

μ_1 = a média da resposta no i -ésimo nível

$F(f_\alpha; , v, \lambda)$ = CDF(função de distribuição cumulativa) da distribuição F com v graus de liberdade, valor crítico f_α e parâmetro de não-centralidade λ .

2.2 População do estudo

A amostra do estudo foi composta por adultos com mais de 25 anos e com excesso de peso atendidos no ambulatório de Hipertensão e Metabolismo Cardiovascular da Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP. Estes indivíduos foram acompanhados durante quatro meses. Foram incluídos indivíduos que não possuíssem história de doença renal (litíase, insuficiência renal crônica) e antecedentes de doenças gastrointestinais (doença celíaca, hepatopatia crônica, síndromes de má absorção e gastrectomia) ou ainda

história de doença endócrina (hiperparatireoidismo e hiper ou hipotireoidismo). Não foram incluídos os indivíduos que faziam uso de suplemento alimentar, medicamentos que alterassem o metabolismo da glicose e da vitamina D ou que praticassem atividade física moderada ou intensa (> 2 horas/dia, totalizando mais de três horas por semana, segundo critérios da OMS. Diabéticos, gestantes e lactantes também não foram incluídos, assim como mulheres na menopausa.

Os participantes foram randomizados em dois grupos: **Grupo Suplementação**-com suplementação de vitamina D e **Grupo Sem Suplementação** (sem intervenção). Estes foram acompanhados durante 4 meses. As entrevistas foram realizadas da seguinte forma: – antes da intervenção – tempo 0, após 45 dias, após 90 e ao final do estudo, totalizando 4 entrevistas com cada participante. No tempo 0 foram realizados os questionários, a coleta de sangue, e dadas as instruções para participação no estudo. Após realizados os exames aproximadamente 15 dias após a primeira entrevista, foi oferecida a vitamina D com todas as instruções de uso. Nos dias 45 e 90, foi realizado o acompanhamento para verificação a aderência, reforçadas as instruções e ofertados os frascos de vitamina D para o próximo período. Ao final do estudo, foram realizados novos exames laboratoriais, e os demais questionários. Neste momento foram oferecidas instruções para manutenção da concentração sérica da vitamina D adequada, assim como instruções para dieta saudável.

2.3 Coleta de dados

Para a coleta de dados acerca da ingestão de nutrientes das pacientes foi utilizado o recordatório alimentar de 24h (R24H), foram coletados três recordatórios (início, durante e após a intervenção). Além do baixo custo, principal vantagem do R24H é que permite conhecer a distribuição da ingestão habitual de nutrientes na população, a observação da dieta da população por vários dias, semanas ou meses torna-se de alto custo e sobrecarrega os entrevistados.

Os dados do R24H foram transformados em energia e nutrientes (macronutrientes, cálcio e vitamina D, pelo programa NDSR – *Nutrition Data System for Research* (Universidade de Minnnessotta, 2007). Este software foi escolhido por ser o único software para cálculo de inquérito alimentares com valores de vitamina D

atualizado com unidades propostas pelas DRIs e validados pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (*USDA- United States Department of Agriculture*).

Na avaliação antropométrica foram aferidas medidas de peso, altura, circunferência da cintura e do quadril.

As medidas antropométricas foram avaliadas usando uma balança eletrônica do tipo plataforma com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg, da marca TANITA®. A estatura foi aferida com o auxílio de um estadiômetro com escalas milimétricas, fixado na parede, da marca Seca®, modelo *Bodimeter* 208. E as medidas de circunferência da cintura e do quadril foram avaliadas por uma fita métrica flexível não-extensível da cardiomed®. Para todas essas coletas, foi realizado um treinamento prévio.

2.3 Coleta sanguínea e análise de biomarcadores

A coleta de sangue foi realizada por profissional de enfermagem, seguindo todos os cuidados de higiene e assepsia. A coleta de sangue foi realizada com os indivíduos em jejum mínimo de 12 horas, foram coletados 20 mL de sangue venoso. As amostras foram estocadas a -80 °C. As coletas bioquímicas foram realizadas no ambulatório de Hipertensão e Metabolismo Cardiovascular da Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP, por técnicas de enfermagem, e ocorreram antes da suplementação, durante a suplementação e no final da intervenção,

Foram analisadas as concentrações séricas de:

Vitamina D (25 [OH]D)- Foi realizado através da Cromatografia líquida de alta eficiência, considerando os seguintes valores: deficiente ≤ 20 ng / mL, insuficiente entre 21 a 29 ng / mL e suficiente em concentrações ≥ 30 ng / mL;

PTH- Foi avaliado através do método de Imunoquimioluminescência, os valores de referência adotado como adequado para a faixa etária referida foi de 15 a 60 pg/ml.

Cálcio sérico- Foi analisado através do método colorimétrico, os valores do ponto de corte referente a adequação das concentrações séricas de cálcio foram de 8,9 a 10,6 mg/dL.

HDL-c- Foi analisado através de método enzimático colorimétrico. O valor de corte adotado foi de ≥ 40 mg/dL.

LDL-c- Foi realizado o método enzimático colorimétrico e os valores de referência utilizados foram: ótimo inferior a 100 mg/dL.

Triglicérides- Analisado através de método enzimático colorimétrico, os valores de referência adotados como adequados foram: ideal inferior a 200 mg/dL.

Colesterol total- Foi analisado através de método enzimático colorimétrico, foi considerado valores desejáveis quando a inferior a 200 mg/dL e elevado quando superior a 239 mg/ dL.

Glicose em jejum- Também analisada, através do método enzimático, os valores de referência utilizados foram: de 75 a 99 mg/dL.

Hemoglobina glicada- Foi analisada através da Cromatografia líquida de alta eficiência em coluna de troca iônica. Os valores de referência adotados foram de 4,3 a 6,1 %HbA1c

Proteína C reativa ultra-sensível- Através do método de Imunoturbidimetria, ultra sensível. Os valores de referência que serão utilizados < 0.50mg/dL para avaliar processos inflamatórios.

Todos os valores de referência adotados foram os fornecidos pelo Laboratório Central do Hospital do Rim, onde foram realizadas as análises bioquímicas.

2.4 Suplementação de Vitamina D

Os participantes elegíveis foram randomizados em 2 grupos: Grupo Sem Suplementação e Grupo Suplementação. O grupo suplementação recebeu vitamina D (fornecida pela farmacêutica SANOFI®), a suplementação ocorreu durante um período de quatro meses, a mesma foi de 2000 UI ao dia nos dois primeiros meses e de 4000UI nos dois últimos meses.

2.5 Análise de Dados:

A construção do banco de dados e a análise estatística foram realizadas no Programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS), versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Como os todos os biomarcadores de interesse apresentaram distribuição normal foram utilizados testes paramétricos. A comparação entre as médias foi realizada ou pelo teste “t” de Student (duas médias). Para analisar as diferenças entre a suplementação de vitamina D, o tempo de suplementação e os

efeitos sobre os biomarcadores foi realizada a análise de variância (ANOVA). Foi adotado um nível de significância de 5% para rejeição da hipótese de nulidade e um intervalo de confiança de 95%.

Para a análise de adequação de micronutrientes (cálcio e vitamina D), utilizaram-se os valores de necessidade média estimada (*Estimated Average Requirement* - EAR) (DRI,1997) foram avaliadas as ingestões conforme a probabilidade de adequação (Fisberg et al,2003).

3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo é parte integrante de um estudo principal sobre suplementação de vitamina D que foi aprovado pelo Comitê de ética da Faculdade de Saúde Pública sob o protocolo (05300512.0.0000.5421) em 30 de Agosto de 2012.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da amostra

Entre todas as participantes, apenas 6 finalizaram o estudo. A média de idade foi de 39,6 ($\pm 9,29$) anos, o peso inicial médio foi de 94,4 ($\pm 4,92$) kg e a média do IMC (índice de massa corporal) foi de 37,6 ($\pm 3,65$) kg/m², conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1: Média, mediana e desvio padrão das características antropométricas mulheres das obesas atendidas no Ambulatório de Hipertensão e Doença Cardiovascular da UNIFESP.

	Média	Mediana	DP
Idade (anos)	39,6	38	9,29
Peso Inicial (Kg)	94,46	92,8	4,92
Peso Final (Kg)*	95,97	91,8	7,65
Altura (cm)	158,72	158	3,67

IMC (Kg/m²)	37,602	36,65	3,65
-------------------------------	--------	-------	------

* Dados de apenas 3 indivíduos

O aparente aumento na média do peso final (95,97 Kg) comparando-o à média do peso inicial (94,46 Kg) pode estar relacionado ao absenteísmo da amostra. Ao final do estudo apenas uma mulher do estudo apresentou ganho de peso, fator que alterou o quadro geral do peso final (Kg).

4.2 Consumo Alimentar

Os dados de ingestão de nutrientes estão representados na Tabela 2. Estão apresentadas as médias de ingestão dos nutrientes no início do estudo e após um mês. Devido à não devolutiva do recordatório de 24 horas após 3 meses, não foram encontradas diferenças significativas nos nutrientes avaliados. Observa-se, porém, que ocorreu diminuição gradativa das médias de gordura saturada, e insaturada, bem como cálcio e vitamina D.

Tabela 2: Dados dietéticos com T0 e T1: média e DP, de mulheres obesas atendidas no Ambulatório de Hipertensão e Doença Cardiovascular da UNIFESP..

Variáveis	Tempo 0	Tempo 1	Teste T Student
	Média ±DP	Média ±DP	
Calorias Totais(Kcal)	1270,2 ±457,3	1360,8 ±361,34	NS
Lipídios(g/d)	41,71 ±16,36	44 ±17,23	NS
Gordura Saturada(g/d)	17,36 ±10,7	11,92 ±5,61	NS
Gordura Insaturada(g/d)	32,3 ±20,96	28,7 ±15,27	NS
Cálcio(mg/d)	411 ±96,6	342,2 ±152,08	NS
Vitamina D(UI)	105,6 ±40,6	1073,6 ±21,5	NS

NS= não significante

Houve correlação entre o tempo de suplementação e 25(OH)D, $p= 0,002$ e $r= 0,661$. Porém não houve correlação significativa entre a suplementação de vitamina D com marcadores bioquímicos.

O intervalo recomendado por Acceptable Macronutrient Distribution Ranges (AMDR) de distribuição aceitável para Lipídios é de 20% a 35%. No Tempo 0, todas as participantes (100%) apresentaram ingestão dentro do parâmetro recomendado, no Tempo 1, 60% apresentaram ingestão adequada, dentro do recomendado, 20% abaixo do parâmetro e 20% acima do intervalo preconizado.

A recomendação da ingestão diária (DRI) de Cálcio para grupos é de 800 mg/d enquanto que Vitamina D o valor é de 400 UI. De acordo com os valores de ingestão apresentados na Tabela 2, antes da suplementação no Tempo 0 a ingestão média de cálcio foi de 411 mg/d, abaixo da recomendação de ingestão diária. Observando o Tempo 1, um mês após o início da suplementação a ingestão foi de 342,2 mg/d também abaixo da recomendação citada.

Para o cálculo de adequação da ingestão do nutriente foi utilizado a equação abaixo:

$$Z = \frac{EAR - MÉDIA}{DP}$$

Na equação, Z é o valor na tabela de escore-Z que corresponde à probabilidade da ingestão de um dado nutriente estar adequada para um indivíduo; Média da ingestão de Cálcio é o valor apresentado na tabela 2, EAR é a necessidade média estimada do nutriente; DP é o desvio padrão do nutriente .

Antes da suplementação de vitaminas(T0), têm-se

Média de Ingestão= 411 mg/dl

EAR= 800 mg/dl

DP= 325 mg/dl

Então,

$Z = \frac{800 - 411}{325}$

$Z = 1,19$

Na tabela de distribuição normal padrão p é 0,8849

Dessa forma, a probabilidade da ingestão de 411 mg/dl ser inadequada de acordo com a referência EAR, é de 88,5%. O mesmo cálculo foi feito para a ingestão no Tempo 1, de 342 mg/dl, apresentando 92,6% de inadequação.

Para a vitamina D, a média de ingestão foi de 105,6,UI antes da suplementação no Tempo 0, enquanto que no Tempo 1 o valor médio de ingestão foi de 1073,6 UI; apenas antes da suplementação a média de ingestão está abaixo da recomendação de 400 UI. De acordo com o cálculo de adequação, no Tempo 0 a ingestão de vitamina D está abaixo da referência na probabilidade > 99,9%, contudo após a suplementação (T1), a ingestão de vitamina D ultrapassou a recomendação, e a probabilidade de inadequação foi < 0%, considerado, portanto ingestão adequada segundo a referência, estando abaixo limite superior *tolerável* de maior ingestão (UL) de 4000 UI.

Vitamina D e perfil metabólico

Houve uma diminuição na média comparado o tempo inicial (T0) 0 ao tempo final (T4) 4 da glicemia, LDL-c, colesterol total, cálcio e PTH. Entretanto, houve um aumento na média comparando o mesmo período da hemoglobina glicada, HDL-c, VLDL, triglicérides, 25(OH)D e PCR, conforme apresentado na tabela 3.

Tabela 3: Diferenças entre os tempos de suplementação de vitamina D e os biomarcadores metabólicos de em mulheres obesas atendidas no Ambulatório de Hipertensão e Doença Cardiovascular da UNIFESP.

Variáveis	Tempo 0	Tempo 1	Tempo 4	ANOVA
	Média ±DP	Média ±DP	Média ±DP	
Glicemia (mg/dL)	87,2 ± 2,39	92,8 ±5,81	84,3 ±6,11	<i>p</i> < 0,05
HbA1c (%)	5,54 ±0,29	5,64 ±0,40	5,63 ±0,21	NS
HDL-c (mg/dL)	45,4 ± 12,26	45,8 ± 11,73	46,6 ± 13,58	NS
LDL-c (mg/dL)	98,2± 10,99	94 ±13,36	87,67± 5,13	<i>p</i> < 0,057
VLDL (mg/dL)	29,8± 10,28	30,4 ±14,55	30,67 ±7,37	NS
CT (mg/dL)	173,4 ±21,98	170,2 ±23,94	165± 23,39	NS
TG (mg/dL)	148,40 ±50,8	143 ±82,6	155,67 ±38,1	NS
Cálcio (mg/dL)	9,18 ±0,24	9,20 ±0,38	9,10 ±0,36	NS
PTH (pg/ml)	73,4±36,54	82,8 ±45,7	65,67 ±18,9	NS
25(OH)D(ng/mL)	20,54 ±9,70	26,38 ±5,68	40,10 ±12,26	<i>p</i> < 0,051
PCR (mg/dL)	0,52 ±0,30	0,49 ±0,29	0,55 ±0,57	NS

HbA1c= Hemoglobina Glicada; TG= triglicérides; CT= Colesterol total; PTH= paratormônio; PCR= proteína C reativa. Tempo 0= Baseline, antes da suplementação; Tempo 1= um mês após o início da suplementação; Tempo 4= no término do quarto mês de suplementação.

O valor de 25 [OH]D no Tempo 0, foi de 20,54 ng / mL, considerado insuficiente segundo o ponto de corte proposto. No Tempo 1 houve aumento para 26,38 ng / mL, ainda considerado insuficiente. No Tempo 4, ao final do estudo, o valor de 25 [OH]D foi de 40,10 pertencendo à classificação de concentração suficiente (≥ 30 ng / mL). Houve correlação entre o tempo de suplementação de vitamina D e 25(OH)D sendo $p = 0,002$

Os valores de referência para PTH adotados como adequados para a faixa etária foi 15 a 60 pg/ml. Entre os tempos 0, 1 e 4, houve diminuição na média de 8 pg/ml, no início do estudo a concentração chegou a 73,4 pg/ml e ao final 65,67 pg/ml, excedendo em aproximadamente 5 pg/ml à referência.

Não houve aumento nos valores de cálcio sérico, ao final do estudo foi encontrado 9,10 mg/dL, tal concentração classificada adequada de acordo com o referido de 8,9 a 10,6 mg/dL. As concentrações encontradas de cálcio antes da suplementação de vitamina D (9,18 mg/dL) e um mês após o início de suplementação (9,20 mg/dL), também estão adequadas ao ponto de corte.

As concentrações de HDL-c encontradas estão adequadas para o valor de corte adotado ≥ 40 mg/dL, e apresentou aumento de 1 mg/dL desde o T0 até o T4, chegando ao final o valor de 46,6 mg/dL.

As concentrações LDL-c diminuiram em 10,5 mg/dL ao decorrer da suplementação, e ao final do estudo (T4), o valor chegou à 87,67 mg/dL que de acordo com o ponto de corte é classificado em ótimo, sendo inferior a 100 mg/dL. Houve correlação significativa entre o tempo de suplementação de vitamina D e LDL-c sendo $p = 0,057$.

Os valores de referência adotados como adequados para Triglicérides foram: ideal inferior a 200 mg/dL. Na tabela 3, em todos os tempos, antes da suplementação, durante e depois, as concentrações séricas não ultrapassaram 160 mg/dL. Ao final do estudo o valor de triglicérides foi de 155,67 mg/dL.

As concentrações de colesterol total no delineamento do estudo apresentaram diminuição de 8 mg/ dL. Ao final do estudo a concentração 165 mg/dL, é classificada como desejável (inferior a 200 mg/dL).

A concentração sérica de glicose ao final da suplementação foi de 84,3 mg/dL, dentro dos valores referidos: 75 a 99 mg/dL. Entre o Tempo 0 e o Tempo 4 houve diminuição da glicemia em 2 mg/dL, além disso em todos os períodos do

estudo as concentrações estiveram dentro do intervalo preconizado pela referência. Em relação aos efeitos da suplementação de vitamina D, foram observados diminuição estatisticamente significativa da glicemia sendo $p = 0,025$. Os gráficos 1 e 2 ilustram os efeitos da suplementação da vitamina D, na redução da glicemia e no aumento da concentração de 25(OH) D.

Durante o estudo, não foram observadas alterações significativas nos valores de Hemoglobina glicada, contudo em todos os tempos as concentrações mantiveram-se dentro do intervalo de referência: 4,3 a 6, 1 %HbA1c. De igual forma, as concentrações de Proteína C reativa ultrasensível não tiveram alterações significantes, no Tempo 1 o valor mensurado 0,49 mg/dL está adequado de acordo com o ponto de corte $< 0.50\text{mg/dL}$.

Gráfico 1: Concentração de glicemia ao início e após a suplementação de vitamina D.

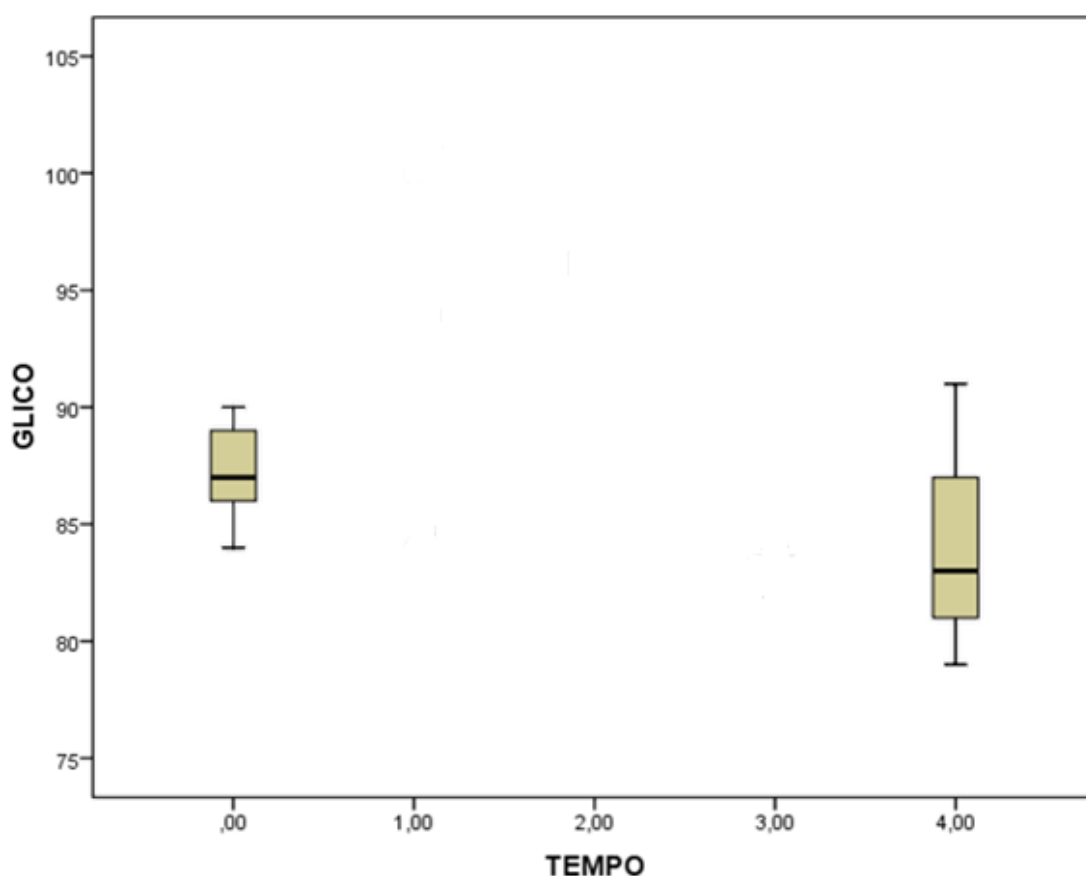
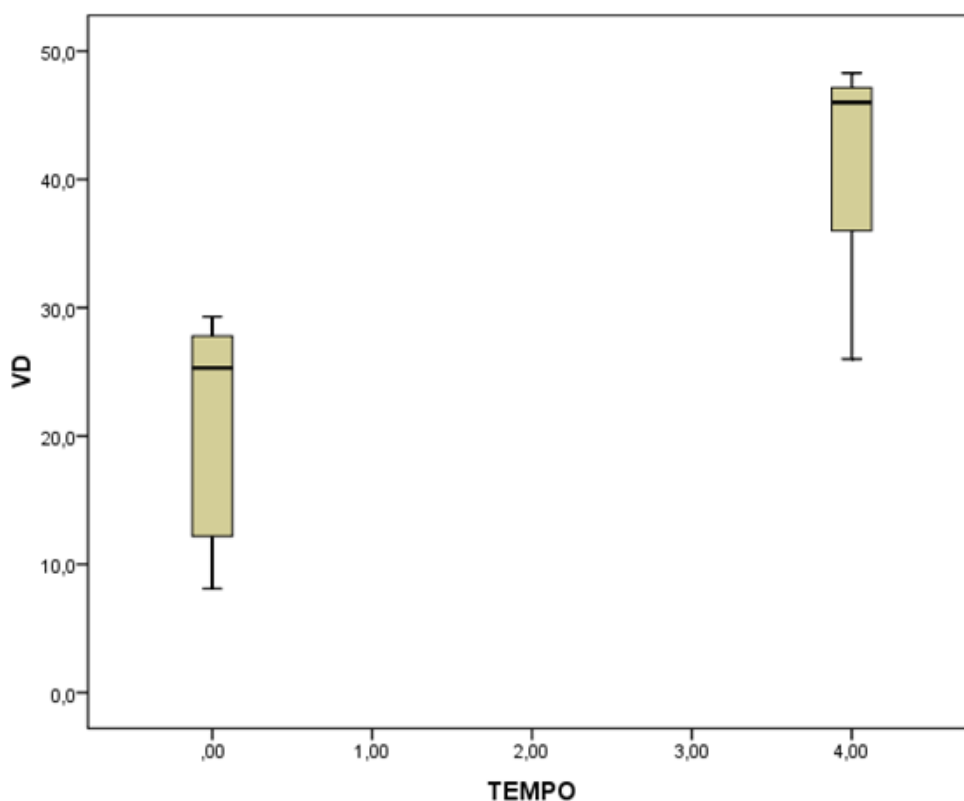


Gráfico 2: Concentração de 25(OH)D ao início e após a suplementação de Vitamina D.



5 DISCUSSÃO

Como já apresentado nos resultados, obtive diferença estatisticamente significativa com o aumento das 25(OH)D comparado antes e depois da suplementação da vitamina D, mostrando a eficiência da suplementação da vitamina D quando se pretende aumentar os níveis de 25(OH)D. Outros estudos obtiveram resultados semelhantes com a suplementação da vitamina D. Salehpour et al, 2013 analisaram o efeito da suplementação da vitamina D (25 mg/dia durante 12 semanas) na composição corporal de adultas obesas. Houve um grande aumento na concentração sérica de vitamina D comparado ao grupo placebo, além de uma correlação inversa dos níveis de 25(OH)D com a gordura corporal. Resultados semelhantes foram encontrados por Shapses et al (2013), onde ocorreu diferença estatisticamente significativa com o aumento da 25(OH)D após a suplementação de Vitamina D (375 µg/semana durante 6 semanas) em mulheres adultas.

Importante também foi a diminuição da glicemia após a suplementação da vitamina D. Outros estudos também mostram a relação inversa da vitamina D com a glicemia (Fung et al,2012; Boer et al,2008; Matilla et al,2007). Liu e cols. et al (2009), ao analisar a relação da 25 (OH)D e a resistência à insulina em 808 participantes *Framingham Offspring Study*, observaram que as concentrações séricas de 25(OH)D foram inversamente associadas às concentrações de glicemia de jejum e insulina de jejum.

A fração LDL do colesterol, também reduziu após a suplementação. Dados semelhantes são encontrados na literatura em relação a suplementação da Vitamina D e o LDL-c (Bonakdaran et al,2012; Al-Daghri et al,2012).

Embora não tenha apresentado diferença estatisticamente significativa, houve uma diminuição no colesterol total após a suplementação da vitamina D. Essa não significância pode ser explicado pelo pequeno número de mulheres que finalizaram o estudo. Dados da literatura mostram que o aumento da vitamina D diminui o colesterol total, como também a deficiência da vitamina D está relacionada com o aumento do colesterol total (Garanty-Bogacka et al, 2011; Jorde et al, 2011).

Outro dado que não apresentou diferença estatisticamente significativa foi a relação da suplementação da vitamina D com as triglicérides, onde ocorreu um aumento comparado antes da suplementação. Diferente desse resultado, Kelishadi et al, (2013) ao investigar os efeitos da suplementação da vitamina D sobre a resistência à insulina e sobre os fatores de risco cardiometabólicos em crianças e adolescentes, observaram que houve uma redução significativa dos triglicérides após a suplementação da vitamina D. Outros estudos também obtiveram resultados da relação inversa da vitamina D com o triglicérides. (Chacko et al,2011; Jorde et al,2010; Bensal et al,2007).

Como apresentado nos resultados, devido a diminuição da amostra e um indivíduo ter aumentado de peso corporal, ocorreu um aumento na média de pesos após a suplementação da vitamina D, o que difere com dados encontrados na literatura. Kelishadi et al (2014) ao investigar os efeitos da suplementação oral de vitamina D sobre a resistência à insulina, observaram uma diminuição do peso corporal dos participantes comparado antes e depois da suplementação. Um outro dado semelhante foi encontrado por Caan et al (2007), ao analisar dados de mais de

36.000 mulheres que suplementaram vitamina D, observaram que houve menor ganho de peso durante a suplementação.

Foi apresentado o baixo consumo de cálcio entre os indivíduos participantes, com uma ingestão de 342 mg dia após a suplementação de vitamina D. Estudos mostram resultados semelhantes em relação à ingestão de cálcio em mulheres obesas. (Gallon et al,2012; Ayres et al,2007). Lopes et al (2012) ao identificar os fatores associados ao aumento do índice de massa corporal em Serviço de Promoção à Saúde em 300 mulheres obesas, observaram que 96,5% das participantes, possuíam um consumo insuficiente de cálcio.

Algumas limitações surgiram durante o estudo, o que refletiu nos resultados encontrados. Por ser um estudo prospectivo intervencional do tipo ensaio clínico randomizado e controlado, foi necessário a participação voluntária das pacientes obesas resultando em pequeno tamanho amostral. Além disso, entre as participantes, nem todas continuaram no estudo até o final, deixando uma defasagem nas coletas finais dos dados antropométricos e na coleta do último recordatório de 24 horas. Entretanto, mesmo com reduzido número de participantes o presente estudo mostrou melhora em alguns parâmetros metabólicos, sugerindo efeito positivo da adequação da vitamina D.

6 CONCLUSÕES

A suplementação da vitamina D atuou de maneira positiva nos marcadores bioquímicos comparados antes e após a suplementação, destacando a diminuição da glicemia e do LDL-c. Esses achados apontam para a necessidade de mais estudos sobre os efeitos da suplementação de vitamina D, bem como a realização de estratégias de promoção à saúde, focadas na prevenção de doenças como Diabetes Mellitus tipo 2 e Dislipidemias.

REFERÊNCIAS

1. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Othman A, El-Kholie E, Moharram O, Alokail MS, et al. Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: an 18-month prospective interventional study. *Cardiovasc. Diabetol.* [Internet]. ???; 2012 Jan [cited 2013 Nov 19];11(1):85. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3461474&tool=pmcentrez&render_type=abstract
2. Ayres AG; Burgos RE; Perfil dietético das mulheres obesas atendidas em ambulatórios de nutrição no município do Rio de Janeiro. *Rev Bra de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*,2007;1(3): 72-78.
3. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298:309–16.
4. Barral D, Barros A.D. Araújo, RP.C, Vitamina D: Uma Abordagem Molecular .*Pesq Bras Odontoped Clin Integr*, 2007.7(3):309-315;
5. Baynes J, Dominiczak MH. *Bioquímica médica*. São Paulo: Manole,2000. 566p.
6. Binkley N. Low vitamin D status: Definition, prevalence, consequences and correction. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010;39:287–301.
7. Blum M.; Dolnikowski G.; Seyoum E.; Vitamin D3 in fat tissue. *Endocrine*, 2008; 33(1):90-94;
8. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, Larson JC, Manson JE, Margolis KL, Siscovick DS, Weiss Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*. 2008;31(4):701-7.
9. Bonakdaran S, Hami M, Hatefi A. The Effects of Calcitriol on Albuminuria in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus. 2012;23(6):1215–20.
10. Caan B, Neuhouser M, Aragaki A, Lewis CB, Jackson R, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of post menopausal weight gain. *Arch Intern Med*. 2007; 14;167(9):893-902.
11. Carbone LD, Rosenberg EW, Tolley EA, Holick MF, Hughes TA, Watsky MA, et al. 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. *Metabolism* 2008; 57:741–748
12. Chacko SA, Song Y, Manson JE, Van Horn L, Eaton C, Martin LW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:209.
13. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. *Bioquímica ilustrada*. Porto Alegre: Artmed, 2006. 533p.
14. Cherniack E. P., Florez H., Roos B. A., Troen B. R., Levis S Hypovitaminosis D in the elderly: from bone to brain. *J Nutr Health Aging*. 2008; 12(6): 366–373
15. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and Diabetes Mellitus. *Endocrine*; 2009; 35:11-7
16. Dietary Reference Intakes. *Nutr Rev* 1997; 55(9):332-4.
17. Fisberg RM, Slater B, Marchioni DML. Como estimar a probabilidade de adequação e inadequação da ingestão de nutrientes? *Revista Nutrição em Pauta* 2003; 58: 29-33.
18. Flores M. A role of vitamin D in low-intensity chronic inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus? *Nutr Res Rev*. 2005;18:175-82.

19. Fung GJ; Sttefen LM; Zhou X; Harnack L; Tang W; Lutsey PL; Loria CM; Reis JP; Horn LVV; Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 y: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Clin Nutr.*2012; 96 (1): 24-29.
20. Gallon CW, Wender MCO; Estado nutricional e qualidade de vida da mulher climatérica. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2012; 34(4):175-83.
21. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents. *Endokrynol Pol.* 2011; 62(6):506-11.
22. Garland CF. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103:708–11.
23. Grineva, E.N.; Karonova, T.; Micheeva, E.; Bel,Y. O.; Nikitina, I.L.Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in wome at late reproductive age. *AGING.* Vol. 5. Núm.7. 2013.
24. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353-73
25. James WP. 22nd Marabou Symposium: the changing faces of vi-tamin D. *Nut Rev.* 2008;66(5):286-90.
26. Jorde R, Figenschau Y, Moira Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with favourable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr* 2010; 305:309-3.
27. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res* 2011; 50:303–312.
28. Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90:28-34..
29. Lewis S, Lucas RM, Halliday J, et al. Vitamin D deficiency and pregnancy: from preconception to birth. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(8):1092–102;
30. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr.*2009;139(2):329-34.
31. Lopes ACS, Reyes ANL, César CC, Menezes MC, Santos LC.Fatores associados ao excesso de peso entre mulheres. *Esc Anna Nery* 2012; 16 (3):451-458
32. Mattila C, Knekt P, Männistö S, Rissanen H, Laaksonen MA, Montonen J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(10):2569-70.
33. Melamed ML, Michos ED, Post W et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med,* 2008; 168:1629–1637;
34. Mitri, J.; Murau, M.D.; Pittas, A.G. Vitamin D and type 2 diabetes: A systematic review. *Eur. J.Clin. Nutr.* 2011, 65, 1005–1015;
35. Moreira RO, Balduino A, Martins H, Reis J, Duarte M, Farias M, Borojevic R. Ribavirin, but not Interferon-a, is associated with impaired osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(2):160-8.
36. Nakamura, K.; Kitamura K.; Takachi R.; Impact of demographic, evironmental, and lifestyle factos on vitamin D sufficiency in 9084 Japoneses adults. *Bone,*2015; 75: 10-15;
37. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29:650-6.

38. Pittas AG., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:2017–2029;
39. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(1):25-37.
40. Salepour A; Hosseipanah F; Shidfar F; Vafa M; Razaghi M; Dehghani S; Hoshiarrad A; Gohari M. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D₃ supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutri J.* 2012; 11(78);
41. Shapses SA. et al. Vitamin D supplementation and calcium absorption during caloric restriction: a randomized doubleblind trial. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(3):637-45. Março, 2013.
42. Schmidt, A. Relação entre a deficiência de vitamina D e obesidade: uma revisão atual. 2015; 9(53):207-212.
43. Schuch, N.J., Garcia, V.C., Martini, L.A., Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;(53):625-633;
44. Su X, Zemel MB. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D and corticosteroid regulate adipocyte nuclear vitamin D receptor. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(8):1305-11.
45. Toh SY, Zarshenas N e Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition*, 2009; 25: 1150–1156.
46. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:26-32
47. Wanderley EN., Ferreira VA.; Obesidade: uma perspectiva plural. *Ciência & Saúde Coletiva*, 15(1):185-194, 2010.
48. Wang TJ. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117:503–11.
49. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO; 1998.
50. Zipitis CS. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2008;93: 512–7.