

Obesidade e nível sérico de vitamina D: como compreender essa relação?

Obesity and serum vitamin D level: how to understand this relationship?

Mariana Preto¹, Nayara Costa Lipolis¹, Amanda Aparecida das Virgens¹, Vera Frangella¹, Thais de Campos Cardenas¹

¹Centro Universitário São Camilo

E-mail: Mariana Preto – maripreto14@hotmail.com

Resumo

A obesidade é considerada uma desordem nutricional globalmente prevalente, com consequentes efeitos econômicos, psicossociais e clínicos. Obesidade e baixo nível de vitamina D alcançaram patamares elevados ao redor do mundo e pesquisas ligando esses dois problemas de saúde pública aumentaram nos últimos anos. Essa revisão bibliográfica integrativa visa compreender as possíveis causas de baixos níveis de vitamina D em obesos. A busca de artigos científicos foi realizada nos idiomas português, espanhol, italiano e inglês, com estudos publicados de 2011 a 2021. Os dados sugerem que a obesidade e os baixos níveis de vitamina D estão mais relacionados ao fato de a vitamina D ser sequestrada pelo tecido adiposo. Assim, quanto mais adipócito, mais vitamina D estocada, reduzindo a sua biodisponibilidade sérica. Outra hipótese é a diluição volumétrica, onde uma quantidade maior de vitamina D deve ser depositada para saturar a grande massa de tecido adiposo que acaba servindo como reservatório de vitamina D. A perda de peso poderia ser uma aliada no aumento dos níveis de vitamina D sérica, mas ainda não se sabe se a suplementação de vitamina D seria capaz de aumentar seus níveis séricos. Os resultados dessa revisão indicam que o manejo nutricional para obesidade, incluindo melhoria de parâmetros hormonais, resposta à glicemia, modulação de microbiota intestinal, mudança na composição corporal com redução da gordura corporal, parece ser a principal estratégia para o alcance de níveis adequados de vitamina D.

Palavras-chave: Vitamina D. Obesidade. Absorção. Deficiência de vitamina D.

Abstract

Obesity is considered a globally prevalent nutritional disorder, with consequent economic, psychosocial and clinical effects. Obesity and low vitamin D levels have reached high levels around the world, and research linking these two public health problems has increased in recent years. This integrative literature review aims to understand the possible causes of low levels of vitamin D in obese people. The search for scientific articles was carried out in Portuguese, Spanish, Italian and English, with studies published from 2011 to 2021. The data suggest that obesity and low vitamin D levels are more related to the fact that vitamin D is sequestered by adipose tissue. Thus, the more adipocytes, the more vitamin D stored, reducing its serum bioavailability. Another hypothesis is volumetric

dilution, where a greater amount of vitamin D must be deposited to saturate the large mass of adipose tissue that ends up serving as a vitamin D reservoir. Weight loss could be an ally in increasing serum vitamin D levels, but it is not yet known whether vitamin D supplementation would be able to increase its serum levels. The results of this review indicate that nutritional management for obesity, including improvement of hormonal parameters, response to glycemia, modulation of intestinal microbiota, change in body composition with reduction of body fat, seems to be the main strategy for achieving adequate levels of vitamin D.

Keywords: Vitamin D. Obesity. Absorption. Vitamin D Deficiency.

INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada uma desordem nutricional globalmente prevalente, com consequentes efeitos econômicos, psicossociais e clínicos¹. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a prevalência de obesidade aumentou expressivamente nos últimos anos, sendo que 600 milhões de adultos são considerados obesos com projeção de que, em 2030, 2,16 bilhões de adultos terão excesso de peso e 1,12 bilhões serão obesos². No Brasil, a obesidade teve um aumento de 72% entre 2006 e 2019 passando de 11,8% para 20,3%³. Em 2020, a frequência de adultos obesos no Brasil foi de 21,5%, semelhante entre mulheres (22,6%) e homens (20,3%). A escala de obesidade aumentou conforme a idade até os 64 anos para homens e até os 54 anos para mulheres⁴.

A obesidade é determinada como uma doença de etiologia multifatorial, podendo ser ocasionada por fatores genéticos, alimentação inadequada, fatores ambientais e comportamentais, duração e qualidade do sono e fatores emocionais como estresse⁵, o que aumenta o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, câncer e diabetes. A obesidade em adultos é diagnosticada pelo IMC (Índice de Massa Corporal) acima de 30 kg/m² ⁶. A OMS define a gravidade da obesidade em: classe I, quando o IMC se situa entre 30 e 34,9 kg/m²; a obesidade classe II, com IMC entre 35 e 39,9kg/m² e, por fim, obesidade classe III, com IMC ultrapassando 40 kg/m² ⁶.

Outro fato importante é que, apesar de muitas vezes negligenciada ou não diagnosticada, a deficiência de vitaminas e minerais é comum entre os indivíduos obesos⁷, sendo a insuficiência de vitamina D um bom exemplo de relação direta com o que poderia trazer como hipótese a deficiência de vitamina D na gênese da obesidade.

A vitamina D (calciferol ou [25(OH)D]) é um pró-hormônio produzido na pele através da exposição solar^{8,9}, mas também obtida pela alimentação¹⁰. O termo vitamina D refere-se a um grupo de moléculas derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DCH), interligadas por uma cascata de reações enzimáticas, que abrangem tanto o seu metabólito ativo (calcitriol) quanto seus precursores (vitamina D₃ ou colecalciferol, vitamina D₂ ou ergosterol e a 25 - hidroxivitamina D ou calcidiol), bem como seus produtos de degradação, que também podem exercer alguma atividade metabólica no organismo⁹.

Estudos mostram que a obesidade, especificamente o teor de gordura corporal, estão inversamente associadas à concentração plasmática de 25-hidroxivitamina D (25OHD) e positivamente associada às concentrações de paratormônio (PTH)¹¹. A vitamina D também tem relação com outros hormônios como a insulina, hormônio anabólico primordial para promoção de energia¹². Muitos estudos identificaram receptores de vitamina D nas células β pancreáticas e os possíveis efeitos do calcitriol na regulação da produção de insulina¹³.

A distribuição de vitamina D em um organismo que tenha maior volume de tecido é um dos mecanismos pressupostos à deficiência de vitamina D em pacientes obesos¹⁴.

Concomitantemente, a obesidade e o baixo nível de vitamina D alcançaram níveis elevados ao redor do mundo, sendo que pesquisas ligando esses dois problemas de saúde pública aumentaram nos últimos anos.

O estilo de vida moderno e ocidentalizado é considerado um dos principais responsáveis pelo aumento da obesidade e pela diminuição nos níveis de vitamina D¹⁵. Algumas hipóteses são estudadas para explicar a baixa concentração de vitamina D, entre elas, menor ingestão de alimentos fontes, menor exposição à luz solar ou síntese prejudicada de vitamina D através: da pele, diluição volumétrica e sequestro de vitamina D pelo tecido adiposo. Contudo, ainda não há consenso quanto ao papel da absorção da vitamina D na obesidade. Assim, este trabalho propõe apresentar o resultado de um rastreamento bibliográfico atualizado visando compreender as possíveis causas de baixos níveis de vitamina D em pacientes obesos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, sem metanálise, do tipo narrativa. A consulta da literatura foi realizada em maio de 2021, utilizando a base de dados PubMed. Os artigos selecionados foram os que abordaram a relação da absorção de vitamina D em

indivíduos obesos, adultos ou idosos, publicados de 2011 a 2021, nos idiomas português, espanhol, italiano e inglês e apenas estudos realizados em humanos.

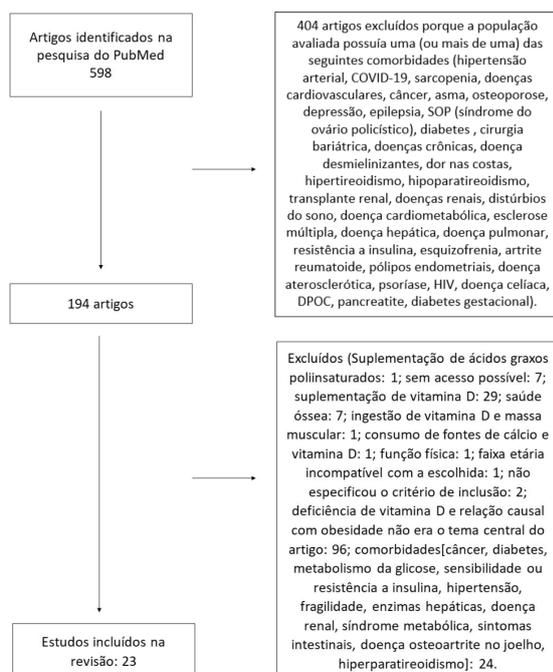
Foram excluídos trabalhos com crianças, gestantes, lactantes, estudos em animais, relatos de caso, publicações de protocolos de estudo e artigos em que a presença de comorbidades poderia atrapalhar a interpretação da relação da deficiência de vitamina D e a obesidade.

Os descritores utilizados para a busca foram: “*vitamin D*”; “*obesity*”; “*absorption*”, utilizando o operador booleano “AND” entre os termos e estando presentes no título e/ou resumo do artigo. A pesquisa resultou em 598 artigos, avaliados segundo leitura de título e resumo, e incluídos para uma leitura completa após triagem realizada pelo critério de concordância entre, pelo menos, dois dos autores desse artigo.

RESULTADOS

Posteriormente à primeira seleção, 404 artigos foram excluídos e 194 artigos foram selecionados para uma leitura completa. Em seguida se realizou uma análise criteriosa da metodologia e dos resultados explorados e da concordância entre 2 dos autores. Assim, 169 artigos foram excluídos, restando 23 para composição da revisão integrativa apresentada (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma que demonstra as etapas da análise sobre a inclusão e exclusão dos artigos da metodologia utilizada nesta pesquisa.



Os 23 artigos foram organizados e descritos conforme autor, ano, tipo de estudo, desfechos, população, grupos e/ou descrição da intervenção e principais resultados (Quadro 1).

Quadro 1 - Descrição dos artigos selecionados para revisão bibliográfica

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
Al-Sultan et al. (2011) – caso controle (16)	Vitamina D sérica (determinada usando HLPC - Cromatografia líquida de alta eficiência); Hormônio da paratireoide intacto (iPTH); Sensibilidade à insulina: glicemia de jejum e HOMA-IR (<i>Homeostatic Model Assessment</i>); Índice de massa corporal (IMC).	18 a 25 anos Grupo 1 (grupo caso): 76 indivíduos obesos com IMC $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$. Grupo 2 (grupo controle): 84 indivíduos magros (IMC $< 30\text{kg}/\text{m}^2$). Arábia Saudita	Os níveis de vitamina D sérica foram significativamente maiores nos controles magros e apresentaram declínio significativo em relação às classes de obesidade. O hormônio da paratireoide intacto foi significativamente maior em indivíduos obesos. A análise de regressão mostrou que o IMC, os níveis séricos de cálcio e creatinina foram os principais preditores do nível de vitamina D. Baixos níveis de vitamina D estavam associados com aumento na glicemia de jejum ($r = -0,133$, $p = 0,09$) e aumento do HOMA-IR ($r = -0,122$, $p = 0,34$), mas este sem significância estatística após controle de possíveis fatores de confusão.
Caron-Jobin et al. (2011) – transversal (17)	Vitamina D sérica (por radioimunoensaio, no dia da cirurgia); Ingestão de cálcio e vitamina D (questionário de frequência alimentar, 2 semanas antes ou 2 semanas após a cirurgia); Sazonalidade (2 grupos: de maio a outubro e de novembro a abril); Adiposidade (tecido visceral ou subcutâneo coletados no momento da cirurgia); Tamanho dos adipócitos (suspensão de adipócitos do tecido adiposo digeridos com colagenase); Composição corporal avaliada 2 semanas antes da cirurgia e por DEXA (absortometria de raio-X de dupla energia) e tomografia computadorizada no nível L4-L5.	43 mulheres (37,6 – 54,3 anos) submetidas a cirurgias ginecológicas Amostras de tecido adiposo visceral e subcutâneo foram obtidas durante as cirurgias. Canadá	A maior ingestão dietética de produtos lácteos (2 ou mais porções/dia), de alimentos fontes de vitamina D e cálcio, bem como as concentrações séricas de vitamina D, estavam associadas ao menor tamanho dos adipócitos no tecido visceral, mas não no tecido subcutâneo. As concentrações séricas de vitamina D não se correlacionaram com o consumo de vitamina D. Vitamina D sérica foi negativamente associada com peso, IMC, circunferência da cintura e total de gordura corporal medida pela DEXA. E maiores níveis séricos estavam associados com menor área de ambos: gordura visceral e subcutânea. A sazonalidade não influenciou as associações entre consumo de vitamina D, adiposidade e tamanho dos adipócitos, mesmo quando excluídas as pacientes em menopausa ou tomando suplementos dietéticos (2 pacientes tomavam suplementos de vitamina D e 1 usava multivitamínicos). A ingestão dietética de vitamina D foi um preditor independente e significativo do tamanho dos adipócitos viscerais.

Continua

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
Vaidya et al. (2012) – coorte (18)	Vitamina D sérica (medida por radioimunoensaio); Adiponectina plasmática; Índice de Massa Corporal (IMC); Questionários subsequentes enviados a cada 2 anos para atualizar informações sobre comportamentos relacionados à saúde, dieta e eventos clínicos de saúde.	1206 mulheres (30 a 55 anos) e 439 homens (40 a 75 anos) Estados Unidos	O IMC não modificou significativamente a relação entre vitamina D e adiponectina em nenhuma das populações. Concentrações mais altas de vitamina D foram independentemente associadas a concentrações mais altas de adiponectina, tanto nas mulheres quanto nos homens.
Drincic et al. (2012) – transversal (19)	Modelo estatístico para avaliar a diluição volumétrica; Vitamina D sérica medida por radioimunoensaio no Grupo 1 e por quimioluminescência no Grupo 2; Índice de Massa Corporal (IMC); Análise do tamanho corporal: peso, altura e massa gorda (por DEXA).	686 pessoas de ambos os sexos Duas coortes avaliadas: Grupo 1 - coorte de base populacional 1: 651 mulheres de uma cidade pequena do centro-oeste, foram excluídas mulheres com obesidade mórbida; a média (desvio padrão) de idade foi de 66,8 (7,3) anos e o IMC 26,1 (7,3) kg/m ² . Grupo 2 - coorte de obesidade: 32 mulheres e 3 homens, todos com valores de IMC > 30kg/m ² . A média de idade foi de 45 (10,2) anos e o IMC, 36,9 (5,8) kg/m ² . Estados Unidos	Na modelagem linear múltipla, enquanto todas as variáveis de tamanho corporal (exceto altura) foram significativamente e inversamente correlacionadas com níveis séricos de vitamina D, o melhor ajuste foi obtido por uma combinação de peso corporal e massa de gordura corporal, que juntos explicaram 10,4% da variação total. O IMC, por si só, também foi significativamente, inversamente, relacionado à vitamina D sérica, mas o ajuste não foi tão bom quanto o peso corporal ou quanto ao peso mais a massa gorda. Mas o modelo linear não traz uma explicação da variação da vitamina D sérica relacionada ao tamanho corporal, por isso os autores optaram por um modelo hiperbólico (que matematicamente é a expressão da diluição), que explicou 13% da variação total. Assim, existe uma relação inversa entre valores mais baixos de vitamina D em pesos corporais mais elevados, e vice-versa, sendo o peso um preditor levemente melhor que a massa gordurosa para explicar as concentrações séricas de vitamina D.
Vimaleswaran et al. (2013) – metanálise de 21 estudos de coorte (20)	Obesidade, segundo IMC (Índice de Massa Corporal); Status de vitamina D usando marcadores genéticos.	21 estudos = 42.024 indivíduos ≤ 40 anos, 41–60 e ≥ 61. População europeia	Através da genotipagem de 12 polimorfismos de nucleotídeo único, foi observado que IMC mais alto leva a um menor status de vitamina D, mas não foram fornecidas evidências de um papel causal da vitamina D no desenvolvimento da obesidade, nem tampouco da redução da biodisponibilidade através do aumento do sequestro de vitamina D no tecido adiposo.

Continua

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
Wamberg et al. (2013) – 3 estudos (1 estudo transversal, 1 estudo de intervenção e 1 estudo transversal) (21)	<p>Expressão de enzimas metabolizadoras de vitamina D (CYP24A1) [principal enzima catabólica da vitamina D];</p> <p>Tecido adiposo humano visceral (VAT) e subcutâneo (SAT), obtidos durante a cirurgia bariátrica;</p> <p>Perda de peso induzida por dieta (800 Kcal/dia);</p> <p>Tecido adiposo subcutâneo obtido por lipoaspiração para fins cosméticos;</p> <p>Vitamina - D - 24 - hidroxilase: enzima que cataboliza 25(OH)D e a 1,25(OH)2D em formas inativas.</p>	<p>Estudo 1: 20 mulheres magras submetidas à cirurgia ginecológica e 20 mulheres obesas submetidas à cirurgia bariátrica. Dosagem de sangue para determinação de vitamina D.</p> <p>Estudo 2: 17 indivíduos obesos sem doenças (9 homens e 8 mulheres) que seguiram uma dieta muito baixa em calorias e programa de manutenção de peso por 4 semanas</p> <p>Estudo 3: 6 mulheres eutróficas, que fizeram lipoaspiração para fins estéticos.</p> <p>Dinamarca</p>	<p>A enzima CYP24A1 catabólica, expressa no tecido subcutâneo (vitamina-D-24-hidroxilase) não difere entre mulheres magras e obesas</p> <p>A expressão de CYP24A1 (vitamina-D-24-hidroxilase) aumenta após a perda de peso.</p>
Piccolo et al. (2013) – ensaio clínico controlado (22)	<p>Biópsias de Tecido adiposo branco subcutâneo (glúteo);</p> <p>Metabólitos séricos de vitamina D [25(OH)D e 1,25(OH)2D] analisados por radioimuniensaio (RIA) [os níveis séricos de 25(OH)D representam concentrações cumulativas de 25(OH)D2 e 25(OH)D3];</p> <p>Vitamina D no tecido adiposo branco subcutâneo (espectrometria de massa por cromatografia em fase líquida - LC-MS/MS);</p> <p>Composição corporal avaliada por absorciometria de raios X de dupla energia (DEXA).</p>	<p>Mulheres saudáveis (20 a 45 anos) e homens saudáveis (20 a 50 anos) que participaram de uma intervenção de 3 semanas para perda de peso.</p> <p>15 mulheres e 5 homens</p> <p>Califórnia</p>	<p>Houve uma associação positiva significativa entre a concentração de vitamina D no tecido adiposo branco subcutâneo e a concentração sérica de vitamina D ($p < 0,01$). As concentrações de vitamina D no tecido adiposo branco subcutâneo e vitamina D sérica não mudaram significativamente após um período de 12 semanas de restrição energética com aproximadamente 5 kg de perda de gordura.</p> <p>Não houve alteração significativa da concentração de vitamina D3 em tecido adiposo branco subcutâneo ou de vitamina D sérica após uma perda de 6% do peso corporal total.</p> <p>A redução de 13% na gordura total fornece a primeira evidência humana de que a vitamina D presente no tecido adiposo provavelmente não contribui para aumentar a vitamina D sérica, mesmo com perda de peso moderada.</p>

Continua

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
Clemente-Postigo et al. (2015) – transversal (23)	<p>Vitamina D sérica medida por ensaio de imunoabsorção enzimática na corte 1 e por radioimunoensaio na corte 2;</p> <p>Expressão do gene do receptor de vitamina D (VDR) no tecido adiposo através da análise de pré-adipócitos humanos isolados, viscerais e subcutâneos de doadores obesos (Índice de Massa Corporal - IMC 30 kg/m²) e magros (IMC 25 kg/m²);</p> <p>IMC (magro IMC < 25kg/m², sobrepeso (IMC 25 –30 kg/m²), obeso ou obeso mórbido IMC > 40 kg/m²);</p> <p>Status de glicemia: normoglicêmico (NG: glicemia de jejum 100 mg/dL e modelo de avaliação da homeostase para resistência à insulina ([HOMA-IR] {<i>Homeostatic Model Assessment</i>} < 3.5) ou pré-diabético/diabético (P&D: glicemia de jejum 100 mg/dL).</p>	<p>Coorte 1: 118 participantes de ambos os sexos com e sem obesidade, recrutados em um hospital universitário na Espanha classificados de acordo com o IMC e ao seu perfil glicêmico como normoglicêmico (ou pré-diabéticos e diabéticos.</p> <p>Coorte 2: 30 indivíduos obesos e normoglicêmicos e pré-diabético e diabéticos recrutados de outro hospital universitário, em outra cidade da Espanha.</p> <p>Espanha</p>	<p>Os níveis de vitamina D sérica foram mais baixos em pré-diabéticos/diabéticos (P&D) do que em indivíduos normoglicêmicos (NG), mas essa diferença foi significativa nos grupos magro e obeso mórbido ($p < 0,05$).</p> <p>Os níveis de vitamina D sérica correlacionaram-se negativamente com o HOMA-IR ($r = -0,200$; $p = 0,032$) e glicose ($r = -0,295$; $p = 0,001$), mas não com IMC. Não havia diferença entre os níveis de vitamina D sérica entre os grupos de IMC com o mesmo status de glicemia.</p> <p>Análise de regressão linear múltipla mostrou que a glicemia foi a única variável independentemente associada com os níveis de vitamina D sérica. E a única variável que permaneceu significativamente associada com a expressão do gene VDR no tecido adiposo visceral foi o IMC.</p> <p>A expressão do gene VDR foi significativamente mais alta, em experimentos in vitro, em pré adipócitos viscerais de pacientes obesos comparados a indivíduos magros ($p < 0,05$).</p>
Heller et al. (2015) – transversal (24)	<p>Status de vitamina D sérica (medida por radioimunoensaio);</p> <p>Composição corporal: peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC) e massa corporal total, massa gorda total, massa livre de gordura total e percentual de gordura analisados por absorptometria de energia dupla (DEXA).</p>	<p>42 atletas universitários (24 homens e 18 mulheres) com idade média (\pm desvio padrão) de $20,7 \pm 1,6$ anos durante os anos letivos de 2009 a 2012.</p> <p>Estados Unidos</p>	<p>A concentração sérica de vitamina D foi negativamente associada à altura, massa corporal total, IMC, percentual de gordura corporal, massa gorda e massa magra.</p> <p>A associação significativa entre a concentração sérica de vitamina D e a massa gorda no modelo misto de regressão linear, permaneceu após o controle do sexo, o que apoia a hipótese do sequestro de vitamina D em vez da diluição do volume como explicação para tal associação.</p>

Continua

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
Stokić et al. (2015) – transversal (25)	Vitamina D sérica: medida a partir de uma enzima imunoteste; Tecido adiposo disfuncional; Obesidade; Pressão arterial; Peso corporal; Índice de Massa Corporal (IMC); Percentual de gordura corporal (GC%) e massa gorda do tronco (medidos por bioimpedância elétrica); Medidas bioquímicas de adipocitocinas (leptina, resistina e adiponectina).	50 obesos adultos (34 mulheres e 16 homens) com idade média de 38,2 anos e IMC \geq 30 kg/m ² . Sérvia	Níveis séricos de leptina estavam inversamente associados com vitamina D, predominantemente, para o subgrupo de pacientes obesos com IMC > 38,4 kg/m ² . Houve também correlação negativa de vitamina D com níveis séricos de resistina, que é uma citocina pró-inflamatória. A adiponectina exerce ações protetoras contra as complicações metabólicas da obesidade, mas está reduzida na obesidade.
Gangloff et al. (2015) – coorte (26)	Estilo de vida alterado através de mudanças progressivas em hábitos nutricionais (redução de 500 kcal/dia durante o primeiro ano) e atividade física 160 min/semana, de moderada intensidade; Ingestão alimentar avaliada por Registro Alimentar de 3 dias, incluindo um dia não útil; Modificação da qualidade da dieta (a partir da implementação da dieta DASH - <i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>); Pedômetro para contagem de passos diários; Vitamina D sérica.	103 homens franco-canadenses (caucasianos), sedentários, com obesidade abdominal e dislipidêmicos, entre 30 e 65 anos acompanhados a cada 2 semanas nos primeiros 4 meses e, posteriormente, mensalmente Canadá	A intervenção de 1 ano resultou em um aumento de 26% nos níveis de vitamina D ($p < 0,0001$), juntamente com uma diminuição de 26% no volume da adiposidade visceral, ocasionada por alterações no estilo de vida. O compartimento do tecido adiposo que teve o maior impacto nos níveis circulantes de vitamina D foi o tecido adiposo visceral. Uma maior perda de peso/gordura foi acompanhada de um maior aumento nos níveis de vitamina D sérica. Há uma relação linear dos níveis de vitamina D sérica como função da perda de volume de tecido adiposo, sugerindo um papel da redução da adiposidade no manejo da insuficiência de vitamina D relacionada à obesidade. No entanto, as mudanças no escore de qualidade da dieta derivada da dieta DASH, no consumo de peixes gordurosos e no consumo de produtos lácteos não foram significativamente associadas ao aumento, em 1 ano, nos níveis de vitamina D (dados não mostrados no artigo), assim, as mudanças na dieta não foram capazes de explicar as alterações nos níveis de vitamina D.

Continua

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
<p>Fatima et al. (2015) - transversal (27)</p>	<p>Vitamina D sérica medida por ensaio imunoenzimático;</p> <p>Leptina sérica medida por ensaio imunoenzimático;</p> <p>Cálcio sérico estimado por analisadores clínicos automatizados;</p> <p>Massa óssea estimada pela densitometria óssea do osso do calcânhar medida por densitômetro ósseo ultrassonográfico.</p> <p>Percentual de gordura corporal (por bioimpedância elétrica).</p> <p>Altura, peso, circunferência da cintura e do quadril.</p>	<p>132 adultos saudáveis do sexo masculino, entre 18 e 60 anos.</p> <p>Divididos segundo percentual de gordura corporal:</p> <p>Grupo A: 15 a 21,9%</p> <p>Grupo B: 22 a 27,9%</p> <p>Grupo C: > 28%</p> <p>Paquistão</p>	<p>Em todos os grupos, os valores de densitometria mineral óssea estavam no limiar inferior. Todos os grupos apresentaram níveis normais de cálcio total (mg/dl) ($p > 0,05$).</p> <p>Todos os grupos apresentaram baixos níveis de vitamina D sérica. Observou-se uma diminuição acentuada de vitamina D no Grupo C ($7,2 \pm 1,4$) em relação aos grupos A ($12,8 \pm 2,1$) e B ($9,4 \pm 2,10$), [$p = 0,018$].</p> <p>Os baixos níveis de vitamina D, no entanto, não tiveram efeito sobre os níveis de cálcio ou a massa óssea desses indivíduos.</p> <p>A concentração sérica de leptina foi significativamente aumentada no Grupo C em relação aos grupos A e B ($p = 0,03$).</p> <p>O %GC (percentual de gordura corporal) total foi associado negativamente com concentrações de vitamina D sérica provavelmente devido ao seu sequestro nos adipócitos, e ao mesmo tempo, se correlacionou positivamente com os níveis de leptina.</p> <p>Os autores chegaram à conclusão de que outros fatores podem ter desempenhado um papel na manutenção da massa óssea em indivíduos obesos, como a leptina.</p>
<p>Mallard et al. (2016) - revisão sistemática e meta-análise de 4 ensaios controlados randomizados (2.554 indivíduos) e 11 estudos controlados não randomizados (917 indivíduos) (28)</p>	<p>Vitamina D sérica;</p> <p>Mudanças no peso corporal.</p>	<p>Estudos publicados até 31 de março de 2016</p> <p>Participantes de qualquer idade</p> <p>Canadá e Estados Unidos</p>	<p>Houve aumento significativo da vitamina D sérica em $4,85 \text{ nmol/L}$ nos grupos randomizados que tiveram perda de peso em comparação ao grupo que manteve o peso ($p < 0.001$).</p> <p>Nos grupos não randomizados, observou-se um aumento ainda maior da vitamina D sérica para quem perdeu peso ($p < 0.001$).</p> <p>Mas nenhuma evidência de um efeito dose-resposta da perda de peso sobre a alteração da vitamina D sérica foi encontrada.</p>

Continua

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
<p>Carrelli et al. (2017) – coorte (29)</p> <p>Orces (2018) – transversal (30)</p>	<p>Vitamina D sérica;</p> <p>Vitaminas D2 e D3 no tecido adiposo;</p> <p>Composição corporal no pré-operatório (peso, altura, Índice de Massa Corporal (IMC) e percentual de gordura);</p> <p>Biópsias de gordura subcutânea e gordura omental obtidas no intra-operatório.</p> <p>Obesidade;</p> <p>Vitamina D sérica;</p> <p>Medidas antropométricas (altura, peso, IMC -Índice de Massa Corporal).</p>	<p>36 mulheres (18 a 70 anos), sendo 21 mulheres gravemente obesas encaminhadas para cirurgia bariátrica (IMC>35 kg/m²) e 15 pacientes com IMC adequado (IMC <25 kg/m²).</p> <p>Amostra de domicílios de uma Pesquisa Nacional de Saúde, Bem-estar e Envelhecimento -</p> <p>2.270 idosos com 60 anos ou mais</p> <p>Equador</p>	<p>A vitamina D sérica foi diretamente relacionada à vitamina D adiposa em ambos os grupos.</p> <p>As reservas corporais totais de vitamina D (níveis de vitamina D2 e vitamina D3 medidas no tecido adiposo) foram significativamente maiores em obesos que em pessoas com peso normal (2,3±0,6 mg vs 0,4±0,8 mg, respectivamente, p<0,01).</p> <p>As concentrações adiposas de vitamina D2 e D3 não foram significativamente diferentes nos compartimentos de gordura subcutânea entre obesos e pacientes com peso normal (34±9 vs 26±12 ng/g, respectivamente; p=0,63) e nem diferentes na gordura visceral entre obesos e pacientes com peso normal (51±13 vs 30±18 ng/g, respectivamente; p=0,37).</p> <p>38,1% da população do estudo possuía sobrepeso e 19,2%, obesidade e 25,4% de toda população incluída na análise possuía insuficiência de vitamina D.</p> <p>Idosos obesos apresentavam, significativamente, menores concentrações de vitamina D comparado com idosos não obesos. E a prevalência de obesidade era mais alta entre idosos com insuficiência de vitamina D comparado àqueles sem insuficiência.</p> <p>A proporção de mulheres com insuficiência de vitamina D permaneceu estável em todas as categorias de IMC. Em contraste, as taxas de prevalência de insuficiência de vitamina D em homens aumentaram progressivamente à medida que as categorias de IMC também aumentaram.</p> <p>Homens obesos (OR 2,04; IC 95%: 1,99-2,09) tiveram duas vezes mais chances de ter insuficiência de vitamina D em comparação com aqueles com peso ideal, mesmo após ajuste para características sociodemográficas, comportamentais e de saúde dos participantes. Nas mulheres, a obesidade foi fracamente associada com insuficiência de vitamina D, provavelmente pelo fato da alta prevalência de insuficiência de vitamina D em todas as faixas de IMC, mas particularmente entre aquelas com IMC considerado normal.</p>

Continua

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
<p>Pramono et al. (2019) – transversal (31)</p> <p>Yuzbashian et al. (2019) – transversal (32)</p>	<p>Vitamina D3 [25(OH)D3] e 1,25(OH)2D3 (calcitriol) séricos medidos por cromatografia líquida-espectrofotometria de massa;</p> <p>Índice de Massa Corporal (IMC);</p> <p>Sensibilidade à insulina estimada através de insulina plasmática medida por radioimunoensaio de anticorpo duplo;</p> <p>Expressão do RNA mensageiro do receptor de vitamina D (VDR) no tecido adiposo subcutâneo (SAT);</p> <p>Avaliação da enzima CYP (RT-PCR [Real time - PCR]: quantidade de PCR em tempo real).</p> <p>Expressão gênica do receptor de vitamina D (VDR) no tecido adiposo visceral e subcutâneo;</p> <p>Coleta de tecidos adiposos viscerais e subcutâneos durante uma cirurgia abdominal;</p> <p>Antes da cirurgia: registro da ingestão alimentar habitual (para avaliar ingestão de cálcio), atividade física, vitamina D sérica, Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC) e HOMA-IR (<i>Homeostatic Model Assessment</i>).</p>	<p>92 indivíduos com idades entre 19 e 69 anos, com sobrepeso e obesidade (IMC acima de 25kg/m²) com etnia caucasiana recrutados no Centro Médico da Universidade de Maastricht</p> <p>Holanda</p> <p>91 participantes sem diabetes com idade ≥ 20 anos, submetidos à cirurgia abdominal, de ambos os gêneros.</p> <p>Os participantes foram classificados de acordo com seu grau de obesidade:</p> <p>Grupo 1: 33 obesos mórbidos (IMC > 40 kg/m²)</p> <p>Grupo 2: 23 participantes obesos (IMC 30 a 40 kg/m²)</p> <p>Grupo 3: 35 não obesos (IMC < 30kg/m²)</p>	<p>O IMC foi inversamente associado às concentrações de vitamina D3, o que não pôde ser explicado por alterações na expressão das enzimas CYP, no receptor de vitamina D e no tecido adiposo subcutâneo.</p> <p>Os metabólitos da vitamina D no plasma não foram relacionados à sensibilidade à insulina do tecido. A expressão do gene do receptor de vitamina D no tecido adiposo subcutâneo foi negativamente associada à sensibilidade à insulina.</p> <p>Os participantes não obesos apresentaram expressão significativamente menor do gene receptor de vitamina D nos tecidos adiposos viscerais do que os obesos (p <0,001) e obesos mórbidos (p < 001). E tiveram expressão menor nos tecidos adiposos subcutâneos do que os participantes obesos mórbidos (p = 0,049).</p> <p>Em modelos de regressão linear múltipla, IMC e HOMA-IR foram os preditores positivos independentes da expressão do gene VDR na gordura subcutânea. Entre os indivíduos não obesos, CC e vitamina D sérica foram os preditores independentes positivos e negativos da expressão do gene receptor de vitamina D (VDR) no tecido adiposo visceral, respectivamente.</p> <p>Entre os participantes obesos, a vitamina D sérica foi negativa, e IMC e HOMA-IR foram positivamente associados com níveis de mRNA de receptor de vitamina D (VDR) no tecido adiposo visceral. Em participantes com obesidade mórbida, os preditores positivos independentes da expressão do gene VDR na gordura visceral foram IMC e HOMA-IR, e os preditores negativos foram vitamina D e ingestão de cálcio.</p>

Continua

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
De Pergola et al. (2019) – coorte (33)	Vitamina D sérica medido por quantificada por um método de quimioluminescência; Exames bioquímicos: níveis séricos de vitamina D, insulina, glicose, ácido úrico e lipídios (triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL); Análise de HOMA-IR (<i>Homeostatic Model Assessment</i>); Composição corporal: peso, Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC). Massa gorda (FM) medida através de bioimpedância elétrica); Parâmetros demográficos e clínicos (idade, pressão arterial sistólica [PAS] e diastólica [PAD]).	147 indivíduos (106 mulheres e 41 homens) com idade entre 18 e 69 anos e com sobrepeso ou obesidade (IMC > 25kg/m ²).	Os níveis de vitamina D foram significativamente e negativamente correlacionados com IMC (p <0,001), CC (p <0,01), PAD (p <0,05), insulina (p <0,001), HOMA-IR (p <0,01), triglicerídeos (p <0,01) e massa gorda (p <0,001). Na análise de regressão multivariada, considerando os níveis de vitamina D como variável dependente e sexo, circunferência da cintura, massa gorda, PAD, triglicerídeos e insulina (ou HOMA IR) como variáveis independentes, os níveis de vitamina D mantiveram uma relação significativa e independente apenas com a massa gorda (negativa) (p<0,01).
Barrea et al. (2019) – transversal (34)	Medidas bioquímicas: Vitamina D e N-óxido de trimetilamina (TMAO); Medidas antropométricas: peso, altura e circunferência de cintura; Pressão arterial; Índice de fígado gorduroso; Índice de Massa Corporal (IMC).	104 participantes (50 homens e 54 mulheres) caucasianos de 21-56 anos. Nápoles (Itália)	A deficiência de vitamina D foi encontrada em 65 participantes (62,5%) enquanto 33 sujeitos (31,7%) tinham níveis insuficientes. Indivíduos com deficiência de vitamina D e fígado gorduroso (doença hepática gordurosa não alcoólica) apresentaram os níveis mais altos de TMAO, principalmente em obesidade grau III (IMC ≥ 40kg/m ²).
Pantovic et al. (2019) – transversal (35)	Adiposidade abdominal (central): medindo-se a circunferência da cintura e do quadril e calculando-se a relação cintura/ altura e cintura/quadril; Peso e o percentual de gordura corporal (% de gordura corporal) medidos por bioimpedância elétrica (BIA); IMC (Índice de Massa Corporal); Exames bioquímicos: vitamina D, glicemia.	87 adultos com idades entre 28 e 56 anos, aparentemente saudáveis e com baixo risco de doenças cardiovasculares. Sérvia	A ingestão média de vitamina D de 3,85 ± 4,71 g ficou abaixo do recomendado. 60,58% dos adultos eram deficientes em vitamina D (< 50 nmol/L), sendo a maioria, mulheres com excesso de peso. Após ajuste para idade e sexo, o status de vitamina D foi significativamente relacionado à circunferência da cintura, razão cintura/altura e razão cintura/quadril. Essas associações permaneceram apenas entre as mulheres. Finalmente, observa-se a maior variabilidade na vitamina D sérica entre os participantes com sobrepeso (coeficiente de variabilidade de 45%), seguido por uma variabilidade semelhante entre aqueles que eram magros e obesos (39,2% e 39,6%, respectivamente).

Continua

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
<p>Cembranel et al. (2019) – coorte (36)</p>	<p>Composição corporal: mudanças de peso (em kg), IMC (Índice de Massa Corporal) e circunferência de cintura (CC);</p> <p>Ingestão de vitamina D avaliada em 2012 por meio de 2 questionários de recordatórios de 24 horas;</p> <p>Indicadores do estado nutricional;</p> <p>Consumo de vitamina D foi obtido em 2012 através da média de 2 Recordatórios de 24h;</p> <p>Vitamina D sérica (de amostras sanguíneas dos participantes em 2014);</p> <p>Alterações em peso, Índice de Massa Corporal (IMC) e CC foram consideradas entre 2012 e 2014.</p>	<p>572 indivíduos obesos e não obesos de 25 a 65 anos com dados completos para o estudo nas análises feitas em 2012 e 2014 da coorte original iniciada em 2009.</p> <p>Deficiência de vitamina D sérica foi considerada como < 20 ng/mL</p> <p>Florianópolis (Santa Catarina, Brasil)</p>	<p>A ingestão de vitamina D foi analisada como variável contínua e categórica (tercis de ingestão, sendo tercil inferior, tercil médio e tercil superior).</p> <p>A análise de regressão foi realizada para estimar a associação do consumo de vitamina D (2012) e concentração sérica de vitamina D (2014) com as mudanças das variáveis antropométricas (entre 2012 e 2014). O consumo de vitamina D não foi associado com qualquer mudança de parâmetro. A concentração sérica de vitamina D foi inversamente associada com mudanças nos 3 parâmetros nutricionais antropométricos (peso, IMC e CC), mas a associação foi muito pequena dentro do modelo desenhado (o mais alto coeficiente foi de 1%).</p> <p>A correlação entre ingestão de vitamina D em 2012 e concentração sérica medida em 2014 foi fraca ($r=0,1$; IC 95% -0,02, 2,82).</p> <p>Entre os não obesos, peso e IMC não mudaram em relação ao consumo de vitamina D em 2012, mas a CC apresentou uma média de redução de 2 cm, independentemente do consumo da vitamina D.</p> <p>Entre os obesos, observou-se que aqueles nas categorias extremas (tercil inferior e superior) de ingestão de vitamina D tiveram comportamento semelhante (curva U de ingestão) em ganho médio de 3,0 kg de peso corporal, um aumento de 0,9 kg/m² de IMC e 1,7 a 2,7 cm de circunferência de cintura entre 2012 e 2014.</p> <p>Quando a concentração sérica de vitamina D foi incorporada às análises, observou-se uma mudança no padrão de associação: indivíduos não obesos em 2009 e sem deficiência de vitamina D (121 indivíduos no tercil inferior, 113 indivíduos no tercil médio e 111 indivíduos no tercil superior), independentemente do consumo de vitamina D, não apresentaram mudança no peso (resultados não significativos). Mas indivíduos obesos e com deficiência de vitamina D no baseline, apresentaram ganho de peso maior ou igual a 3,9 kg no primeiro e segundo quartis de ingestão de vitamina D e um ganho de 6 kg no terceiro quartil. Padrão similar aconteceu para mudança de IMC. Já com relação à CC, independentemente do consumo de vitamina D nos tercís, indivíduos não obesos e sem deficiência de vitamina D tiveram redução média de 2,3 cm na circunferência de cintura, enquanto os obesos que tinham deficiência, mostraram um aumento médio de 3,5 a 4,7 cm (resultados significativos para mudanças na CC).</p>

Continua

Estudo/ Desenho	Desfechos	População	Principais resultados
<p>Li et al. (2020) – coorte (37)</p> <p>Yu et al. (2020) – transversal (38)</p>	<p>Amostras de células estromais da medula humana (hMSCs) óssea de tecidos femorais durante artroplastia;</p> <p>Níveis de leptina;</p> <p>Obesidade categorizada como IMC (Índice de Massa Corporal) > 30kg/m²;</p> <p>Expressão de CYP27A1 (que converte a vitamina D em seu metabólito ativo) e receptor de vitamina D;</p> <p>Expressão de CYP27B1 (a citocromo P 450 ou A-25-hidroxivitamina D 1-alfa-hidroxilase);</p> <p>Expressão de CYP24A1 (principal enzima catabólica da vitamina D).</p> <p>Vitamina D sérica;</p> <p>CYP27B1 [citocromo P 450] (genotipagem de SNP -polimorfismos de nucleotídeo único);</p> <p>Associações de base familiar foram investigadas com o software FBAT;</p> <p>Obesidade (Índice de Massa Corporal - IMC ≥ 28 kg/m²).</p>	<p>29 mulheres submetidas a artroplastia primária do quadril para osteoartrite com idades de 41 a 83 anos.</p> <p>1505 indivíduos chineses rurais de ambos os gêneros, com idades entre 18 e 79 anos</p> <p>Deficiência de vitamina D definida como <20 µg/L</p>	<p>Os níveis séricos de vitamina D nas mulheres obesas foram 71% mais baixos que em não obesas (p = 0,001).</p> <p>Células estromais da medula de mulheres obesas apresentaram maior expressão de CYP27A1 e receptor de vitamina D.</p> <p>A leptina alterou a expressão de genes relacionados à vitamina D: a leptina afetou negativamente a expressão de CYP24A1 (principal enzima catabólica da vitamina D) e regulou positivamente CYP27B1 (a citocromo P 450 ou A-25-hidroxivitamina D 1-alfa-hidroxilase), que aumenta a síntese de vitamina D nos osteoblastos. Além disso, os autores demonstraram que a leptina regula positivamente outra enzima, a CYP27A1 (que converte a vitamina D em seu metabólito ativo e pode, assim, aumentar os níveis de vitamina D e do receptor de vitamina D), que interfere positivamente na diferenciação osteoblástica.</p> <p>A leptina, então, interfere no metabolismo da vitamina D e na diferenciação osteoblástica em células estromais da medula humana (hMSCs), protegendo o osso da baixa concentração de vitamina D em indivíduos obesos.</p> <p>Quem apresentava deficiência de vitamina D possuía mais alto IMC do que aqueles sem deficiência (p=0,021).</p> <p>Associações de base familiar para ambos os alelos T rs10877012 e alelo T de rs4646536 foram encontradas tanto nas famílias deficientes de vitamina D, quanto nas famílias obesas.</p> <p>Genótipo CC e genótipo GT do rs10877012 foram comparados entre irmãos. Genótipo GG tinha mais altos níveis de vitamina D que o genótipo GT (p=0,028).</p> <p>Genótipo GG e genótipo GT do rs4646536 foram comparados entre irmãos. Genótipo CC tinha mais altos níveis de vitamina D que o genótipo GT (p=0,028).</p> <p>Mas nenhuma diferença no IMC foi encontrada entre irmãos para ambos os alelos investigados no estudo.</p>

DISCUSSÃO

No estudo de Gangloff e colaboradores²⁶, uma intervenção com a dieta DASH, com consumo de peixes gordurosos e de produtos lácteos, por um período de um ano, não foi associada ao aumento dos níveis de vitamina D sérica. Outro estudo¹⁷ também observou que o consumo de produtos lácteos e vitamina D via oral não estiveram correlacionados com níveis séricos de vitamina D. Cembranel e seus colaboradores³⁶ também mostraram que o consumo de vitamina D não foi associado com qualquer mudança de parâmetro sérico. Mas Caron-Jobin e seus colaboradores¹⁷ destacam que a ingestão de mais de duas porções de produtos lácteos/dia e de alimentos fontes de vitamina D e cálcio, bem como a concentração sérica de vitamina D, estavam associadas a um menor tamanho de adipócitos no tecido visceral, o que também pôde ser notado em outro estudo²⁶, mostrando que a intervenção nutricional por um ano reduziu o volume do tecido adiposo visceral.

A influência das estações do ano e mudanças em parâmetros de vitamina D foi abordada em um único estudo¹⁷, que mostrou que a sazonalidade não teve relação com consumo de vitamina D, adiposidade e tamanho dos adipócitos.

Muitos estudos analisaram a relação entre IMC (Índice de Massa Corporal) e os níveis de vitamina D. Al-Sultan e seus colaboradores¹⁶ encontraram que os níveis de vitamina D sérica foram significativamente maiores no grupo de magros e apresentaram declínio significativo conforme as classes de obesidade. O mesmo resultado foi encontrado em outros estudos com vitamina D sérica^{17,19,20,24,31,33,38}. Em outro artigo³⁶, o IMC não mudou em função do consumo de vitamina D para aqueles não obesos, mas entre os obesos observou-se que aqueles nas categorias extremas de ingestão de vitamina D tiveram comportamento semelhante: um aumento de 0,9 kg/m² de IMC. No estudo de Li e seus colaboradores³⁷ os níveis séricos de vitamina D nas mulheres obesas foram 71% mais baixos que em não obesas ($p = 0,001$). Já em outro artigo³⁰ a proporção de mulheres com insuficiência de vitamina D permaneceu estável em todas as categorias de IMC. Em contraste, as taxas de prevalência de insuficiência de vitamina D em homens aumentaram progressivamente à medida que as categorias de IMC também aumentaram. A razão pela qual o IMC geralmente se correlaciona inversamente com o status de vitamina D é que, em nível populacional, o peso é uma fonte muito maior de variação interindividual no tamanho do corpo versus a estatura, o que justifica a afirmação de que não é

interessante usar o IMC, pois dois indivíduos com o mesmo IMC podem ter pesos bem diferentes¹⁹.

Outras variáveis de composição corporal como circunferência de cintura (CC), massa gorda, relação cintura quadril e tamanho dos adipócitos no tecido gorduroso visceral também foram estudadas para compreensão da relação com níveis de vitamina D. Nos estudos^{17,33} a vitamina D sérica foi negativamente associada com a circunferência de cintura. Em outro estudo³⁶ indivíduos não obesos e que não possuíam deficiência de vitamina D sérica apresentaram significativa redução na CC ao longo do tempo (redução média de 2,3cm), independentemente do consumo de vitamina D, enquanto os obesos que tinham deficiência, mostraram um aumento de 3,5 a 4,7 cm. Em relação à massa gorda, todos os estudos que avaliaram essa relação^{17,19,24,27,33,35} encontraram que a vitamina D sérica foi negativamente associada com a gordura corporal total.

A relação inversa de vitamina D sérica e gordura corporal também foi observada quando os parâmetros avaliados eram relação cintura/quadril e cintura/altura³⁵. Mas curiosamente, essas relações foram observadas apenas nas mulheres.

As reservas corporais totais de vitamina D (níveis de vitamina D2 e vitamina D3 no tecido adiposo) são maiores em obesos que em pessoas com peso normal, mas a diferença não existe se os tecidos gordurosos subcutâneo e visceral são analisados. Nesses compartimentos, as concentrações são semelhantes para obesos e não obesos. Os estudos^{22,29} mostraram que houve uma associação positiva entre a concentração de vitamina D no tecido adiposo branco subcutâneo e a concentração sérica de vitamina D ($p < 0,01$).

Se a quantidade de gordura parece ter relação com os níveis séricos de vitamina D, há de se supor que uma perda de peso poderia também trazer impactos nesse parâmetro. O trabalho²² mostrou que as concentrações de vitamina D no tecido adiposo e também de vitamina D sérica não mudaram significativamente após um período de 12 semanas de restrição energética com aproximadamente 5 kg de perda de gordura e 13% na gordura total, porém os autores não sabem se este comportamento se mantém com grandes quantidades de perda de peso ou se, de fato, o que contribuiria para essa alteração sérica seria a ingestão dietética e a síntese dérmica. A revisão sistemática²⁸ mostrou aumento significativo da vitamina D sérica em quem apresentou perda de peso, mas nenhuma evidência de um efeito dose-resposta da perda de peso sobre a alteração da vitamina D sérica foi encontrada. Em

outro estudo³⁶ nas categorias extremas de ingestão de vitamina D, os obesos tiveram comportamento de ganho médio de 3,0 kg de peso corporal. Mas obesos com deficiência de vitamina D no início do estudo apresentaram ganho de peso maior ou igual a 3,9 kg. Outro artigo¹⁹ mostrou uma relação inversa entre valores mais baixos de vitamina D em pesos corporais mais elevados. Diferente de outros estudos, as pesquisas^{22,26} concluíram que uma maior perda de peso foi acompanhada de um maior aumento nos níveis de vitamina D sérica.

O maior volume de adiposidade entre obesos parece reduzir a biodisponibilidade de vitamina D (colecalfiferol e ergocalciferol) via sequestro ou diluição volumétrica e essas hipóteses poderiam explicar a diferença encontrada em muitas pesquisas quanto à relação da vitamina D sérica e obesidade. Alguns estudos dessa revisão bibliográfica abordaram essas hipóteses sugerindo que o sequestro de vitamina D pelo tecido adiposo parece atingir um nível de estabilidade, apontando para um maior sequestro em indivíduos obesos³⁵. Os autores indicam que indivíduos acima do peso e com excesso de peso, mas ainda sem obesidade, têm uma variabilidade maior no status de vitamina D sérica, talvez apontando para um grupo que pode ser mais suscetível a regimes de intervenção para modificação dos níveis da vitamina D sérica. Em um estudo²⁷ analisando indivíduos saudáveis, se encontrou a mesma relação inversa entre gordura corporal total e vitamina D sérica, corroborando com a hipótese do sequestro nos adipócitos, confirmada por dois estudos^{24,30}, respectivamente, trabalhando com atletas e considerando a população de idosos obesos e não obesos. Ou seja, os níveis mais baixos de vitamina D no sangue podem ser devido ao sequestro de vitamina D no tecido adiposo. Já na metanálise²⁰, percebeu-se que, a partir de uma genotipagem, um IMC mais alto leva a um menor status de vitamina D, mas sem evidências de relação causal da vitamina D no desenvolvimento da obesidade, nem tampouco da redução da biodisponibilidade através do aumento do sequestro de vitamina D no tecido adiposo.

Por outro prisma de análise, uma pesquisa²⁹ encontrou relação de reservas corporais totais de vitamina D maiores em obesos do que em pessoas com peso normal. Esses achados apoiam a hipótese da diluição volumétrica como causa da deficiência de vitamina D em obesos, ou seja, uma quantidade maior de vitamina D deve ser depositada para saturar a grande massa de tecido adiposo que acaba servindo como reservatório de vitamina D, e no cenário de ingestão inadequada, leva a níveis séricos inadequados de vitamina D.

Em outro artigo¹⁹ tentou-se usar um modelo estatístico para melhor compreensão das duas hipóteses aqui relatadas e encontraram que um modelo de diluição explicaria melhor a relação da gordura com níveis séricos de vitamina D, sendo responsável essencialmente por toda a variabilidade na concentração sérica de vitamina D atribuível à obesidade. A hipótese do sequestro não se restringe apenas à conclusão de que o colecalciferol é armazenado na gordura, mas que ele está ligado, de alguma forma a ela, de tal modo que, mesmo que a ingestão de vitamina D seja adequada, a pessoa obesa não consegue utilizar prontamente suas reservas. Ou seja, seria esperado encontrar níveis desproporcionalmente altos de colecalciferol em amostras de gordura de obesos. Em um modelo dilucional proposto pelos autores, qualquer incremento de colecalciferol seria distribuído não apenas no soro, ligado à proteína ligadora de vitamina D, mas na totalidade da gordura corporal.

No sentido de entender o papel da absorção da vitamina D, é importante considerar o metabolismo dos seus compostos ativos. Para se tornar biologicamente ativo, o colecalciferol (vitamina D₃) sofre duas etapas sequenciais de hidroxilação, no fígado, por 25-hidroxilases (codificadas pelas enzimas CYP2R1 e CYP27A1) e no rim, por 1 α -hidroxilase (codificada pela CYP27B1), resultando em 1 α ,25-dihidroxitamina D [1,25(OH)₂D]³⁹. O metabólito ativo pode entrar na célula, ligar-se ao VDR (receptor de vitamina D) e, subsequentemente, a um gene responsivo, como o da proteína de ligação ao cálcio, por exemplo⁹. Na revisão da literatura aqui levantada, o estudo³⁸ apontou a deficiência de vitamina D como um fator de risco para obesidade, principalmente associada com o metabolismo de calcitriol, já que o gene CYP27B1 desempenha um papel direto na concentração de 25(OH)D circulante. Após a análise para os polimorfismos do CYP27B1, houve associações em famílias com deficiência de vitamina D e famílias obesas (p <0,05), o que sugere que a deficiência de vitamina D pode ser um fator causal da obesidade.

Muito provavelmente a expressão de enzimas envolvidas no metabolismo da vitamina D poderia ser uma outra hipótese para explicar as diferenças em níveis séricos. Resta compreender como essa expressão poderia ser diferente em função da presença ou não da obesidade. A expressão da enzima catabólica CYP24A1 não difere entre mulheres magras e obesas, mas como indivíduos obesos têm várias vezes mais tecido adiposo do que indivíduos magros, é plausível que eles degradem mais vitamina D. É interessante notar que a expressão de CYP24A1 aumentou após a perda de peso²¹.

A enzima CYP24A1 é responsável pela inativação de vitamina D [25(OH)D] e calcitriol em produtos de excreção, convertendo vitamina D em 25,24(OH)₂D e calcitriol, em ácido calcitroico e 1,25(OH)₂D-26-23-lactona⁹.

Os estudos^{32,37} aqui avaliados, encontraram maior expressão de CYP27A1 e de receptor de vitamina D em mulheres obesas e menor expressão nos tecidos adiposos viscerais de não obesos, da mesma que o estudo²³, realizado em obesos mórbidos comparativamente a outros grupos de IMC. Esses autores pontuam, no entanto, que nenhum efeito nos níveis de mRNA relacionando à expressão de VDR foram observados em pré adipócitos de mulheres magras.

A vitamina D sérica baixa é determinante do aumento dos níveis séricos de paratormônio (PTH), e o aumento do PTH promove influxo de cálcio para os adipócitos. Assim, a produção de 1,25(OH)₂D é estimulada pelo PTH e diminuída pelo cálcio sérico, visto que elevados níveis de cálcio em circulação são capazes de suprimir diretamente a atividade da 1- α -hidroxilase renal, através da regulação da transcrição do gene da hidroxilase- α e, indiretamente, através da supressão de PTH. Nos adipócitos, o cálcio intracelular aumenta a lipogênese e, portanto, o excesso de PTH pode promover ganho de peso⁴⁰. Em nossa revisão, apenas um estudo¹⁶ abordou a relação PTH e obesidade, encontrando maiores níveis de PTH em indivíduos obesos.

Olhando para a relação com a glicemia, o estudo²³ observou que os níveis de vitamina D sérica foram mais baixos em pré-diabéticos/diabéticos do que em indivíduos euglicêmicos, independentemente do IMC. Os níveis de vitamina D sérica correlacionaram-se negativamente com o HOMA-IR e glicemia e não havia diferença entre obesos e não obesos, quando o status de glicemia era igual. Em outro artigo³³ os níveis de vitamina D também foram negativamente correlacionados ao HOMA-IR e também com a insulina. Já em outro artigo¹⁶ a relação foi diferente: a vitamina D sérica foi positivamente associada à glicemia em jejum.

A expressão do gene do receptor de vitamina D no tecido adiposo subcutâneo foi negativamente associada à sensibilidade à insulina³¹. Já em outro artigo³² os preditores positivos independentes da expressão do gene VDR na gordura visceral foram IMC e HOMA-IR, e os preditores negativos foram vitamina D e ingestão de cálcio.

Como obesos têm níveis séricos de leptina mais elevados que não obesos e se sabendo que os adipócitos secretam leptina em proporção direta à massa de tecido

adiposo, o estudo²⁵ mostrou que os níveis séricos de leptina estavam inversamente associados com níveis de vitamina D, principalmente em obesos. A leptina também tem ação comprovada na expressão de genes relacionados à vitamina D, afetando negativamente a expressão genética de enzimas envolvidas no metabolismo, na síntese e também em receptores da vitamina D, e interferindo na diferenciação osteoblástica na medula protegendo, assim, a saúde óssea da baixa concentração de vitamina D em indivíduos obesos³⁷. Mas, em outro artigo²⁷ baixos níveis de vitamina D não tiveram efeito sobre os níveis de cálcio ou massa óssea, mas se apontou que a leptina pode ter desempenhado um papel na manutenção da massa óssea nos indivíduos obesos.

Outra relação importante para explorar é o fato de os níveis de vitamina D estarem ligados com os níveis de adiponectina, que exerce ações protetoras contra as complicações metabólicas e cardiovasculares, porém encontra-se reduzida na obesidade. Concentrações mais altas de vitamina D foram independentemente associadas a concentrações mais altas de adiponectina, tanto nas mulheres quanto nos homens, sendo o IMC um fator não modificante dessa relação¹⁸. Mas uma correlação positiva entre vitamina D e adiponectina foi observada no subgrupo de pacientes com maior grau de obesidade em outro estudo²⁵. Portanto, níveis mais baixos de vitamina D e adiponectina poderiam estar associados a maior risco cardiometabólico, sendo a suplementação de vitamina D benéfica na obesidade por atuar na modulação das secreções de adipocitocinas. Da mesma forma que a adiponectina e os níveis de vitamina D estarem diretamente ligadas, a resistina, uma citocina pró-inflamatória, também possui uma associação, porém, negativa²⁵.

Uma relação interessante é o papel emergente das alterações relacionadas à obesidade na microbiota intestinal e nos metabólitos derivados do intestino, como a Trimetilamina N-óxido (TMAO), que ganhou atenção como possível mecanismo para explicar a complexa interação entre obesidade e vitamina D. O estudo³⁴ mostrou essa relação, onde altos níveis de TMAO estão associados à deficiência de vitamina D e doença hepática gordurosa não alcoólica, principalmente em obesidade grau III (IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$).

A presente revisão traz como limitações principais: a diversidade de populações, intervenções e definições de desfechos abordados nos estudos selecionados, o que gera dificuldade para conclusões mais robustas a respeito de determinadas hipóteses

explicativas. Além disso, a maioria dos artigos da revisão bibliográfica era composta por estudos transversais, que impedem inferências para relação causal.

Como pontos fortes da pesquisa, primeiramente, se aponta a metodologia do levantamento de artigos que passou por rigorosa análise dos critérios de inclusão, sempre acordada por 2 autores do trabalho.

Além de se tratar de um tema importante, visto a prevalência da obesidade no país, pôde-se conhecer a relação complexa da obesidade com os níveis de vitamina D, apontando para a importância de uma abordagem multidisciplinar. Ademais, esta revisão incluiu um ensaio clínico controlado, uma revisão sistemática (revisão sistemática e meta-análise de quatro ensaios controlados randomizados e onze estudos controlados não randomizados), e 7 estudos de coorte.

CONCLUSÕES

Os dados que investigam possíveis causas de deficiência de vitamina D em adultos obesos ainda são controversos, mas apontam para a hipótese da diluição volumétrica da vitamina D e do sequestro no tecido de adiposo justificando, assim, os baixos níveis de vitamina D sérica. A intervenção nutricional envolvendo o consumo de alimentos fontes de vitamina D e cálcio parece não ser capaz de aumentar níveis séricos de vitamina D, mas está relacionada à redução no tecido adiposo visceral. Assim, parece que a intervenção nutricional deve auxiliar na obtenção de menor tamanho de adipócitos para, conseqüentemente, haver a melhora indireta nos níveis séricos de vitamina D. Contudo, medidas antropométricas que reflitam a quantidade de gordura estão negativamente associadas com a vitamina D sérica. Além disso, perder peso simplesmente não se mostra totalmente eficaz para aumentar os níveis séricos de vitamina D em obesos, o que parece fundamental é a necessidade de redução da gordura corporal, visto que o tecido adiposo tem relação direta com o metabolismo de vitamina D. E a perda de peso ainda pode gerar maior expressão de CYP24A1 nos adipócitos, principal enzima catabólica da vitamina D, ou seja, mesmo com a redução do peso, ainda há maior degradação da vitamina D em obesos em virtude de o obeso ter mais tecido adiposo que indivíduos magros.

Outros fatores importantes que devem ser destacados é que níveis alterados de PTH, HOMA-IR, glicose, resistina e adiponectina também são encontrados em obesos, o que também justificaria a redução da produção de vitamina D, e estariam

relacionados até mesmo a maior risco cardiometabólico, já que a adiponectina exerce ações protetoras contra as complicações metabólicas da obesidade. Além disso, níveis de leptina mais elevados foram observados e associados com menores níveis de vitamina D, interferindo na expressão genética de enzimas, na síntese e também nos receptores da própria vitamina D.

Todos esses fatores indicam que o manejo nutricional para obesidade, incluindo melhoria de parâmetros hormonais, resposta à glicemia, modulação de microbiota intestinal, mudança na composição corporal com redução da gordura corporal, deve ser a principal estratégia para o alcance de níveis adequados de vitamina D.

REFERÊNCIAS

1. Chan RSM, Woo J. Prevention of Overweight and Obesity: How Effective is the Current Public Health Approach. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2010; 26; 7(3):765–83.
2. Barata Cavalcanti O, Barquera S, Baur L, Busch V, Buse K, Dietz B, et al. Compiled by Tim Lobstein, Hannah Brinsden and Margot Neveux, with input and review from Acknowledgments 2022. Disponível em: www.worldobesity.org#worldobesityatlas
3. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográficas de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados. 2019. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2019_vigilancia_fatores_risco.pdf
4. Ministério da Saúde. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográficas de fatores de risco e proteção. 2020. Disponível em: www.saude.gov.br/svs
5. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut Microbiota and Its Possible Relationship With Obesity. *Mayo Clinic Proceedings*. 2008;83(4):460–9.
6. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.
7. Cândido F, Bressan J. Vitamin D: Link between Osteoporosis, Obesity, and Diabetes? *International Journal of Molecular Sciences*. 2014; 17;15(4):6569–91.
8. Silvia Maria Franciscato Cozzolino. Biodisponibilidade de Nutrientes. 4th ed. Manole, editor. Baurueri; 2005.
9. Castro LCG de. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2011;55(8):566–75.
10. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(5):411–33.

11. Shapses SA, Lee EJ, Sukumar D, Durazo-Arvizu R, Schneider SH. The Effect of Obesity on the Relationship Between Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 1;98(5):E886–90.
12. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *Journal of Cell Biology*. 2018; 2;217(7):2273–89.
13. Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, Belyaeva O, and Nikitina. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging*. 2013; 22;5(7):575–81.
14. Bronzeado RPF, Tavares RL. Insuficiência de vitamina D no desenvolvimento da obesidade. *Rev. Diálogos em Saúde*. 2019; 2 (1): 117 – 133.
15. Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, Nappi F, di Somma C, Orio F, et al. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017; 23;18(2):215–25.
16. Al-Sultan AI, Amin TT, Abou-Seif MA, al Naboli MR. Vitamin D, parathyroid hormone levels and insulin sensitivity among obese young adult Saudis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011 ;15(2):135–47.
17. Caron-Jobin M, Morisset AS, Tremblay A, Huot C, Légaré D, Tchernof A. Elevated serum 25(OH)D concentrations, vitamin D, and calcium intakes are associated with reduced adipocyte size in women. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(7):1335–41.
18. Vaidya A, Williams JS, Forman JP. The independent association between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin and its relation with BMI in two large cohorts: the NHS and the HPFS. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(1):186–91.
19. Drincic AT, Armas LAG, van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(7):1444–8.
20. Vimalaewaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383.
21. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue - the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):651–7.
22. Piccolo BD, Dolnikowski G, Seyoum E, Thomas AP, Gertz ER, Souza EC, et al. Association between subcutaneous white adipose tissue and serum 25-hydroxyvitamin D in overweight and obese adults. *Nutrients*. 2013; 26;5(9):3352–66.
23. Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, Garrido-Sánchez L, Bernal-López MR, Fernández-García D, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: relationship with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):E591–5.
24. Heller JE, Thomas JJ, Hollis BW, Larson-Meyer DE. Relation between vitamin D status and body composition in collegiate athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2015;25(2):128–35.

25. Stokić E, Kupusinac A, Tomic-Nagic D, Smiljenic D, Kovacev-Zaviscic B, Srdic-Galic B, et al. Vitamin D and Dysfunctional Adipose Tissue in Obesity. *Angiology*. 2015;66(7):613–8.
26. Gangloff A, Bergeron J, Pelletier-Beaumont E, Nazare JA, Smith J, Borel AL, et al. Effect of adipose tissue volume loss on circulating 25-hydroxyvitamin D levels: results from a 1-year lifestyle intervention in viscerally obese men. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(11):1638–43.
27. Fatima SS, Farooq S, Tauni MA, Irfan O, Alam F. Effect of raised body fat on vitamin D, leptin and bone mass. *J Pak Med Assoc*. 2015;65(12):1315–9.
28. Mallard SR, Howe AS, Houghton LA. Vitamin D status and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled weight-loss trials. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(4):1151–9.
29. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, Cremers S, Zhang C, Bessler M, et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J Bone Miner Res*. 2017;32(2):237–42.
30. Orces CH. The association between obesity and vitamin D status among older adults in Ecuador: analysis of the SABE survey. *Nutricion hospitalaria*. 2018; 5;35(5):1066–71.
31. Pramono A, Jocken JWE, Essers YPG, Goossens GH, Blaak EE. Vitamin D and Tissue-Specific Insulin Sensitivity in Humans With Overweight/Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(1):49–56.
32. Yuzbashian E, Asghari G, Hedayati M, Zarkesh M, Mirmiran P, Khalaj A. Determinants of vitamin D receptor gene expression in visceral and subcutaneous adipose tissue in non-obese, obese, and morbidly obese subjects. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;187:82–7.
33. de Pergola G, Martino T, Zupo R, Caccavo D, Pecorella C, Paradiso S, et al. 25 Hydroxyvitamin D Levels are Negatively and Independently Associated with Fat Mass in a Cohort of Healthy Overweight and Obese Subjects. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(6):838–44.
34. Barrea L, Muscogiuri G, Annunziata G, Laudisio D, de Alteriis G, Tenore GC, et al. A New Light on Vitamin D in Obesity: A Novel Association with Trimethylamine-N-Oxide (TMAO). *Nutrients*. 2019; 10;11(6).
35. Pantovic A, Zec M, Zekovic M, Obrenovic R, Stankovic S, Glibetic M. Vitamin D Is Inversely Related to Obesity: Cross-Sectional Study in a Small Cohort of Serbian Adults. *J Am Coll Nutr*. 2019;38(5):405–14.
36. Cembranel F, d'Orsi E, Jakovljevic Pudla Wagner K, Weber Corseuil Giehl M, Moreno YMF, González-Chica DA. Obesity and 25(OH)D Serum Concentration Are More Important than Vitamin D Intake for Changes in Nutritional Status Indicators: A Population-Based Longitudinal Study in a State Capital City in Southern Brazil. *Nutrients*. 2019; 4;11(10).
37. Li J, Gao Y, Yu T, Lange JK, LeBoff MS, Gorska A, et al. Obesity and leptin influence vitamin D metabolism and action in human marrow stromal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;198:105564.
38. Yu S, Feng Y, Qu C, Huo W, Mao Z, Wang C, et al. CYP27B1 as an instrument gene to investigate the causal relationship between vitamin D deficiency and obesity: a family-based study. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(5):806–10.

39. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006; 92(1):4–8.
40. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in Relation to Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels: A Population-Based Study in Older Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005; 90 (7):4119–23.

Submissão: 15/07/2022

Aprovação: 28/03/2023