



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
NUTRIÇÃO

CHAHIRA TAHA MAHD IBRAHIM ISSA

RELAÇÃO ENTRE PERFIL CARDIOMETABÓLICO, STATUS
DE VITAMINA D E POLIMORFISMO BSMI DO GENE VDR
EM IDOSOS.

JOÃO PESSOA - PB

2014

CHAHIRA TAHA MAHD IBRAHIM ISSA

RELAÇÃO ENTRE PERFIL CARDIOMETABÓLICO, STATUS DE
VITAMINA D E POLIMORFISMO BSMI DO GENE VDR EM
IDOSOS.

JOÃO PESSOA - PB

2014

CHAHIRA TAHA MAHD IBRAHIM ISSA

RELAÇÃO ENTRE PERFIL CARDIOMETABÓLICO, STATUS DE
VITAMINA D E POLIMORFISMO BSMI DO GENE VDR EM
IDOSOS.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba em cumprimento aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Nutrição.

Área de concentração em Ciências da Nutrição.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves

Coorientador: Prof^o. Dr^o. Alcides da Silva Diniz

JOÃO PESSOA – PB

2014

CHAHIRA TAHA MAHD IBRAHIM ISSA

**RELAÇÃO ENTRE PERFIL CARDIOMETABÓLICO, STATUS DE VITAMINA D E
POLIMORFISMO BSMI DO GENE VDR EM IDOSOS.**

Dissertação _____ em ____ / ____ /2014.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves
Orientadora e Coordenadora da Banca Examinadora
(UFPB/Centro de Ciências da Saúde/Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição)

Prof^o. Dr^o. Alcides da Silva Diniz
Coorientador
(UFPE/ Centro de Ciências da Saúde/ Departamento de Nutrição)

Prof^o. Dr^o. Alexandre Sérgio Silva
Examinador Interno - Titular
(UFPB/Centro de Ciências da Saúde/Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição)

Prof^a. Dra. Maria José de Carvalho Costa
Examinador Interno - Suplente
(UFPB/Centro de Ciências da Saúde/Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição)

Prof^a. Dr^a. Darlene Camati Persuhn
Examinador Externo - Titular
(UFPB/ Centro de Ciências Exatas e da Natureza/ Departamento de Biologia Molecular)

Prof^a. Dr^a. Luiza Sônia Rios Asciutti
Examinador Suplente
(Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba/ Departamento de Nutrição)

AGRADECIMENTOS

Inicialmente e sempre, ao meu Pai Maior, fonte de toda sabedoria e amor, por me fortalecer a cada dia e me permitir alcançar mais esse objetivo na vida.

À minha mãe amada e guerreira, Yolanda Chalfun, pela batalha de uma vida inteira dedicada aos filhos e a quem devo a minha formação pessoal e profissional. Ao meu irmão Gabriel Chalfun, pelo apoio e companheirismo, que mesmo à distância, tem me proporcionado. Que Deus os abençoe a todo instante.

À minha amiga Juliana Ribeiro Barros pela ajuda no preparo prévio às coletas de dados, paciência e apoio enquanto me dediquei a esse trabalho. Também à sua família por sempre me incentivar à vida acadêmica.

À minha querida Hena Moraes, que como uma mãe tem me amparado nesses últimos anos sempre guiada pelo amor e pela tolerância. Sou imensamente grata por suas preces e orientações espirituais. À sua neta e minha querida amiga Daniele Gomes Lyra, por despertar em mim o interesse por esse mestrado e ser a primeira pessoa a me estimular a seguir a carreira acadêmica.

Expresso também minha gratidão aos queridos orientadores Prof^a. Dr^a. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves, Prof^o. Dr^o. Alcides da Silva Diniz, e colaboradores Prof^a. Dr^a. Darlene Camati Persuhn e Prof^o. Dr^o. Alexandre Sérgio Silva, que me guiaram e orientaram com paciência, carinho e dedicação nessa jornada.

À professora Prof^a Dr^a Maria José de Carvalho por me aceitar como aluna especial em sua disciplina, por ter acreditado no meu potencial e me incentivado no processo de seleção do mestrado.

Às colegas Marcia Silva Medeiros, Cássia Surama Oliveira da Silva, Lydiane Tavares Toscano e Luciana Tavares Toscano que colaboraram grandemente com esse trabalho e sem as quais, não seria viável realizá-lo no prazo previsto.

À professora doutora Luiza Sônia Rios Asciutti por ter aceitado compor esta banca examinadora e pela valiosa colaboração.

Ao Prof^o Dr^o Evandro Leite pela colaboração financeira, fundamental para a conclusão desse trabalho.

Aos funcionários do curso de Pós-graduação em Ciências da Nutrição pela colaboração e prontidão durante todo curso.

À Diretoria de Regulação da Secretaria Municipal de Saúde de João Pessoa por disponibilizar parte dos exames de laboratório realizados nos idosos voluntários dessa pesquisa.

À Secretaria de Desenvolvimento Social (SEDES) da Prefeitura de João Pessoa por consentir a realização deste estudo com os grupos do PAPI. Aos coordenadores dos grupos pela receptividade e colaboração durante toda coleta de dados.

Com muito carinho, aos idosos dos grupos, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

RESUMO

A alta prevalência de hipovitaminose D em idosos é identificada como um fator de risco potencial para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O receptor de vitamina D (VDR) está presente em diversas células do corpo e polimorfismos no gene que o codifica podem influenciar nas respostas celulares à vit. D. Portanto esse estudo teve como objetivo avaliar a relação entre perfil cardiometabólico, status de vitamina D e polimorfismo BSMI do gene VDR em idosos não institucionalizados. Foi realizado um estudo transversal observacional com amostra aleatória e representativa de 142 idosos, selecionada por conglomerado e recrutada em um programa assistencial municipal. Foram avaliados: perfis clínico-nutricional, bioquímico e inflamatório, estresse oxidativo e genotipagem para o polimorfismo BsmI. Para análise estatística dos dados, foi considerado nível de significância $p < 0,05$. Os participantes tinham idade média de 69,9 (7,0) anos, de IMC 28,3(4,4) Kg/m² e 80,3% eram mulheres. A prevalência de níveis de 25(OH)D < 30 ng/mL foi de 40,8% (n= 58), estando três deles deficientes (25(OH)D <20 ng/mL) e 55 com insuficiência (25(OH)D entre 21-29 ng/mL). A média de 25(OH)D foi 36,5(5,8) ng/dL entre os SUF e 25,7 ± 3,3ng/dL nos INSUF/DEF. Indivíduos brancos tiveram percentual significativamente maior de inadequação de níveis de vit. D em relação aos pardos e negros ($p = 0,024$). Entre o consumo dos principais alimentos fonte de vit. D foi encontrada relação positiva entre consumo de peixe e níveis de vit. D ($p = 0,000$). O grupo INSUF/DEF apresentou valores de glicemia de jejum significativamente mais elevados ($p = 0,022$) comparado ao SUF. O estresse oxidativo foi significativamente mais elevado no grupo INSUF/DEF em relação ao grupo SUF ($p = 0,003$). Os resultados da análise do polimorfismo BsmI do gene do VDR mostraram frequência alélica para o grupo SUF: B= 0,49 e b=0,51 e INSUF/DEF: B=0,38 e b=0,62 com $p=0,051$. A frequência de homozigoto bb foi significativamente associada com menores concentrações séricas de colesterol total e colesterol LDL, em relação ao BB e Bb, tanto na população em geral como no grupo SUF, associação não observada no grupo INSUF/DEF. Conclui-se que glicemia e estresse oxidativo estão aumentados em idosos com hipovitaminose D. A presença do genótipo bb, em condições adequadas de vit D sérica, resultou em níveis menores de colesterol total e LDL, este benefício se perde quando há insuficiência/deficiência de D. Portanto, baixo nível sérico de 25(OH)D pode ser considerado fator de risco cardiovascular.

Palavras-chave: Idosos. Vitamina D. Estresse oxidativo. Hiperglicemia. Polimorfismo.

ABSTRACT

The high prevalence of hypovitaminosis D in the elderly population is identified as a potential risk factor for the development of cardiovascular diseases. The vitamin D receptor (VDR) is present in various body cells and polymorphisms of the gene encoding it can affect the cell responses to vitamin D. Therefore, this study aimed to evaluate the relationship between cardiometabolic profile, vitamin D status and BsmI polymorphism of the VDR gene in non-institutionalized elderly subjects. An observational cross-sectional study was conducted with a random and representative sample of 142 elderly subjects selected by conglomerate and recruited from a municipal assistance program. Clinical and nutritional, biochemical and inflammatory profiles, oxidative stress and genotyping for BsmI polymorphism were evaluated. For statistical analysis of data, significance level of $p < 0.05$ was adopted. Participants had mean age of 69.9 (7.0) years, BMI of 28.3 (4.4) kg / m² and 80.3 % were women. The prevalence of levels of 25 (OH) D < 30 ng / ml was 40.8 % (n = 58), three of them were deficient (25(OH) D < 20 ng / ml) and 55 were insufficient (25(OH) D between 21-29 ng/mL). The influencing factors associated with hypovitaminosis D were gender and fish consumption. The INSUF/DEF group showed fasting blood glucose and MDA values significantly higher when compared to the SUF group. The BsmI polymorphism analysis results showed allelic frequency for the SUF group of B = 0.49 and b = 0.51 and for INSUF/DEF group of B = 0.38 and b = 0.62. The frequency of homozygous bb was significantly associated with lower serum total cholesterol and LDL cholesterol concentrations compared to Bb both in the general population as in the SUF group, whose association was not observed in the INSUF/DEF group. Among individuals with bb, INSUF/DEF group showed higher levels of triglycerides and VLDL cholesterol. It was concluded that blood glucose levels and oxidative stress are increased in elderly subjects with hypovitaminosis D. The presence of genotype bb with adequate vitamin D levels resulted in lower total and LDL cholesterol levels, which benefit is lost when hypovitaminosis D is present. Therefore, low levels of vitamin D can be considered a risk factor for the development of cardiovascular diseases.

Keywords: Elderly. Vitamin D. Oxidative stress. Hyperglycemia. Polymorphism.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA DA DISSERTAÇÃO

Figura 1	Papel da vitamina D na expressão gênica	13
Figura 2	Fatores envolvidos no processo de envelhecimento	16
Figura 3	Representação esquemática da sequência de eventos envolvidos na síntese da 1,25(OH) ₂ D ₃	18
Figura 4	Formação de radicais livres e mecanismos antioxidantes biológicos	24
Figura 5	Desenho do estudo	35

QUADROS DA DISSERTAÇÃO

Quadro 1	Conteúdo de vitamina D em alimentos	19
Quadro 2	Definição da amostra	33
Quadro 3	Classificação do Índice de Massa Corporal	35
Quadro 4	Circunferência abdominal e risco de complicações metabólicas	36
Quadro 5	Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos)	37

TABELAS DO ARTIGO

Tabela 1	Caracterização da amostra	83
Tabela 2	Consumo de alimentos fonte de vit. D	84
Tabela 3	Glicemia de jejum, perfil lipídico, pressão arterial e atividade nervosa autonômica	85
Tabela 4	Distribuição dos genótipos e frequência alélica do gene VDR	85
Tabela 5	Relação entre genótipos na amostra em geral	86
Tabela 6	Relação entre os genótipos em cada grupo e entre médias dos grupos para cada genótipo	87

FIGURAS DO ARTIGO

Figura 1	Biomarcadores da atividade inflamatória e do estresse oxidativo	88
----------	---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1GPA	Alfa 1 Glicoproteína Ácida
AMP cíclico	Adenosina Monofosfato Cíclico
AVE	Acidente Vascular Encefálico
Ca	Cálcio
CC	Circunferência da Cintura
CPT-1	Carnitina-palmitoil transferase-1
CQ	Circunferência do Quadril
DCNT	Doença Crônica Não Transmissível
DCV	Doença Cardiovascular
7 – DHC	7 - Desidrocolesterol
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DRI	Dietary Reference Intakes
EROs	Espécies Reativa de Oxigênio
EUA	Estados Unidos da América
FAS	Ácido graxo sintase
HDL	High Density Lipoprotein
H2O	Água
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL6	Interleucina 6
IM	Intra Muscular
IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	Institute Of Medicine
KCl	Cloreto de Potássio
LDL	Low Density Lipoprotein
MDA	Malondialdeído
NAD (P) Oxidase	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato Oxidase

NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
1,25 (OH)D	1,25 Hidroxivitamina D
25(OH)D	25 Hidroxivitamina D
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAPI	Programa de Atenção Básica à Pessoa Idosa
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCR-us	Proteína C Reativa ultrassensível
PPARα	Peroxisomeproliferator-activated receptor
PTH	Paratormônio
QQFCA	Questionário Quantitativo de Frequência do Consumo Alimentar
RCA	Relação Cintura Altura
RCQ	Relação Cintura Quadril
SEDES	Secretaria de Desenvolvimento Social
SNP	Single Nucleotide Polymorfism
SOD	Superóxido Dismutase
SREBP-1c	Proteína de ligação do elemento de regulação do esterol
TBARS	Ácido Tiobarbitúrico
TGO	Transaminase Glutâmico Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico Pirúvica
UI	Unidade Internacional
UV	Ultravioleta
VDD	Deficiência de Vitamina D
VDES	Sistema Endócrino da Vitamina D
Vit. D	Vitamina D
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
VDR	Receptor de Vitamina D
VDRE	Elementos Resposta da Vitamina D
WHO	World Health Organization
XO	Xantina Oxidase

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 ENVELHECIMENTO	16
2.2 VITAMINA D	17
2.3 ESTRESSE OXIDATIVO	24
2.3.1 Relação entre estresse oxidativo e inflamação	27
2.3.2 Interação entre estresse oxidativo, inflamação e vit.D	28
2.4 POLIMORFISMO	30
3 METODOLOGIA	32
3.1 DESENHO DO ESTUDO	32
3.2 QUESTÕES ÉTICAS	32
3.3 CASUÍSTICA	32
3.4 MÉTODOS E TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO	34
3.4.1 Avaliação Nutricional	35
3.4.2 Inquérito alimentar	36
3.4.3 Avaliação da Pressão Arterial	37
3.4.4 Coleta e Avaliação do Material Bioquímico	37
3.4.5 Avaliação do colesterol total, lipoproteína HDL-c, lipoproteína LDL-c, Triglicerídeo e glicose	38
3.4.6 Paratormônio (PTH)	39
3.4.7 Vitamina D	39
3.4.8 Avaliação do estresse oxidativo (MDA)	39
3.4.9 Avaliação do estado inflamatório (PCRus AGPA)	40
3.4.10 Determinação do Polimorfismo BsmI do gene VDR	40
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	40
REFERÊNCIAS	42
APÊNDICE A	51
APÊNDICE B	53
ANEXO A	57
ANEXO B	58
ARTIGO	62

1 INTRODUÇÃO

A epidemiologia do envelhecimento no Brasil e no mundo vem passando por processo de transição, que tem como uma de suas consequências, a transição demográfica, caracterizada pelo estreitamento na base da pirâmide populacional (crianças e adolescentes) e alargamento no topo, com o aumento do número de idosos e da expectativa de vida (CARMO et al., 2003). Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) confirmam essas informações. No ano 2000 o Brasil tinha 8,6% de sua população representada por indivíduos com mais de 60 anos de idade, comparado a 2010 com 11%.

A Paraíba acompanha essa curva. No ano 2000, 10,1% da população era idosa e em 2010 essa porcentagem aumentou para 11,9% (IBGE, 2010). O crescimento dessa população tem sido em média 3,37% a cada 10 anos, entre 1980 e 2010. Observou-se nesse período aumento na expectativa de vida ao nascimento, de 62,6 anos em 1980 para 73,4 anos em 2010. A projeção para 2050 é de que a porcentagem de idosos ultrapasse 22,71% do número total de brasileiros (IBGE, 2008).

O envelhecimento envolve mudanças fisiológicas, entre elas, redução na absorção pelo trato gastrointestinal de nutrientes específicos incluindo a vitamina D (vit. D) (FREITAS et al., 2006). Estudos mostram a alta prevalência dessa carência nutricional entre indivíduos idosos (BHUTTO; MORLEY, 2008; OOSTERWERFF et al., 2011). Alguns autores, a consideram epidemia mundial (HOLICK, 2006; HYPPÖNEN et al., 2010), identificada em idosos como um fator de risco potencial para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, possivelmente através de sua associação com outros fatores de risco, como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipercolesterolemia e hipertensão arterial.

Com base nessa observação pesquisadores avaliaram idosos com DM2 em relação aos níveis sanguíneos de vit. D e estresse oxidativo. Em idosos com metabolismo da glicose alterado, o nível de vit. D é inversamente associado com níveis de circulação de marcadores do estresse oxidativo e disfunção endotelial.

Por tanto, a hipovitaminose D [$25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/mL}$] acentua marcadamente o estresse oxidativo e o risco de doença cardiovascular em sujeitos hiperglicêmicos comparados com os indivíduos que apresentam níveis de vit. D suficientes [$25(\text{OH})\text{D} \geq 30 \text{ ng/mL}$] (GRADINARU et al., 2012). Outro achado importante em sujeitos diabéticos do mesmo estudo foi à associação inversa entre nível de vit. D e LDL-colesterol e associação positiva com HDL-colesterol.

Estudo com animais investigando a influência da hipovitaminose D no metabolismo cardíaco evidenciou que a deficiência de vit. D está associada à inflamação cardíaca e ao estresse oxidativo (ASSALIN et al., 2013).

Recentemente vem sendo descrita a participação da vit. D em diversos processos fisiológicos no organismo, entre eles diferenciação, proliferação e crescimento celular (HOLICK, 2006), estado oxidativo, inflamação, metabolismo insulínico (SHAB-BIDAR et al., 2011), imunidade (FU; VENDER, 2011), pressão arterial (ALMIRALL et al., 2010), e manutenção do peso corporal (SHAHAR et al., 2010). A base dessas ações está em mecanismos que envolvem a transcrição do DNA e expressão gênica.

Acredita-se que a forma ativa da vit. D exerça seus efeitos principais interagindo com o receptor de alta afinidade dessa vitamina, chamado receptor da vitamina D (VDR), um fator de transcrição ligante-dependente que regula a transcrição genética e a função celular em diversos tecidos (LANSKE; RAZZAQUE, 2007). Uma vez no interior da célula o calcitriol se une ao VDR e juntos migram para o interior do núcleo onde por afinidade, encontram nos genes, proteínas promotoras específicas, os elementos de resposta de vitamina D (VDRE) e exercem seus efeitos regulatórios ligando-se a sequências específicas do DNA (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010).

Podem reprimir ou ativar um determinado número de genes implicados nas mais diversas funções biológicas (FELDMAN; PIKE; GLORIEUX, 2005). Estima-se que o VDRE seja parte da região promotora de 200 a 300 genes (DOBNIG, 2011). A expressão de VDR no núcleo de células em diferentes órgãos como pele, cólon, próstata, mama, cérebro, coração, músculo esquelético, monócitos e linfócitos T e B (HOLICK, 2006), permite que a vit. D atue na transcrição gênica em qualquer um desses tecidos (Fig. 1).

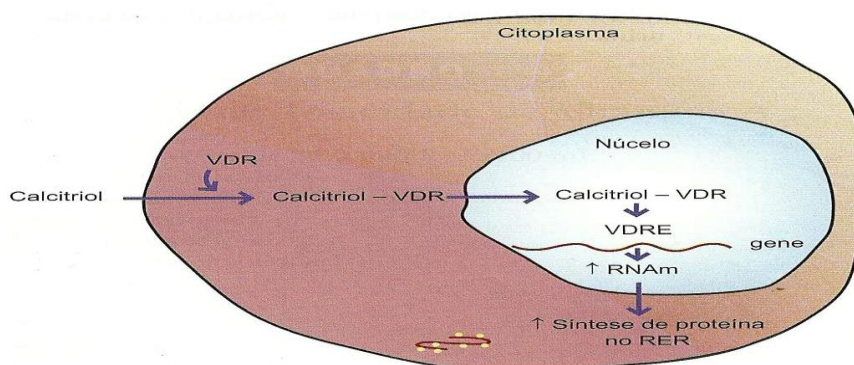


Figura 1-Papel da vitamina D na expressão gênica. VDR-proteína receptora de vitamina D; RER-retículo endoplasmático rugoso.

Fonte: MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010.

Por seu processo evolutivo os seres humanos ao longo de milhões de anos, como outras espécies animais, desenvolveram um mecanismo fotossintético na sua pele para produzir grandes quantidades de vit. D₃, representando a principal fonte. Estima-se que sob as atuais condições de vida na maioria dos países da Europa e EUA, aproximadamente 90% das necessidades de vit. D devem ser sintetizadas na pele e apenas cerca de 10%, absorvidas pela dieta (REICHRATH, 2012).

Assim, a nossa pele é parte do sistema endócrino e a vit. D é considerada atualmente um pré-pró-hormônio (HOLLIS, 2005) em função de suas ações no organismo que tem se mostrado cada vez mais complexas e importantes para o equilíbrio fisiológico de vários tecidos.

A pele é o único tecido do corpo humano, que representa tanto um tecido alvo para os compostos biologicamente ativos da vit. D, incluindo a 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25(OH) D] como tem a capacidade de síntese desse composto a partir 7-deidrocolesterol (7-DHC). Dados recentes indicam que o sistema endócrino da vitamina D (VDES), além de múltiplas outras importantes funções, regula o envelhecimento em muitos tecidos, incluindo a pele.

O VDES influencia o envelhecimento da pele através uma ampla variedade de mecanismos diferentes, que incluem a proteção contra os danos celulares UV-induzidos, desintoxicação, e regulação de genes importantes para o envelhecimento celular (REICHRATH, 2012).

O novo aspecto da fisiologia da vit. D mostra que a 1,25(OH)D não só interage com VDR, mas também quase todos os tecidos possuem maquinaria enzimática para converter localmente 25(OH)D em 1,25(OH)D, a forma biologicamente ativa (DOBNIG, 2011), processo que até então se pensava ser realizado apenas pelos rins.

Em pacientes com DM2, polimorfismos nos genes que codificam a proteína do VDR podem justificar diferentes respostas à suplementação com vit. D, incluindo melhora nos marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios (SHAB-BIDAR et al., 2011). Pesquisadores tem demonstrado relação negativa e significativa entre vit. D e marcadores da inflamação (SHAB-BIDAR et al., 2012) e do estresse oxidativo (SHEA et al., 2008), bem como, a relação positiva entre esses dois grupos de marcadores (BONDIA-PONS; RYAN; MARTINEZ, 2012).

Após análise sistemática da literatura atual, observou-se ausência de estudos que avaliassem em idosos, a relação da vit. D com o malondialdeído, marcador do estresse oxidativo, bem como, com a alfa glicoproteína ácida, marcador inflamatório. Outra lacuna

também encontrada, foi a falta de estudos que avaliassem nessa população, a relação entre o polimorfismo BsmI e perfil lipídico.

Nesse contexto, com base nas constatações citadas, este estudo teve como objetivo geral avaliar a relação entre perfil cardiometabólico, status de vitamina D e polimorfismo BsmI do gene VDR em idosos não institucionalizados. E como objetivos específicos:

- a) verificar e relacionar os níveis séricos de PCR us, AGPA, MDA e vit. D;
- b) avaliar e relacionar níveis de PTH e vit. D;
- c) avaliar perfil lipídico e glicêmico e suas relações com a vit. D;
- d) avaliar a distribuição do polimorfismo BsmI do VDR na população estudada e sua possível relação com a hipovitaminose D;
- e) analisar consumo dietético para identificar a qualidade e a quantidade de alimentos fonte de vitamina D ingeridos na dieta dos participantes;
- f) mensurar e avaliar pressão arterial sistêmica e atividade nervosa autonômica e suas relações com a vit. D.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ENVELHECIMENTO

A Organização Mundial de Saúde – OMS definiu como idoso um limite de 65 anos ou mais de idade para os indivíduos de países desenvolvidos e 60 anos ou mais de idade para indivíduos de países subdesenvolvidos (MENDES et al., 2005).

Dentro de uma visão biogerontológica, o envelhecimento é conceituado como um processo dinâmico e progressivo, no qual há modificações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicossociais, que determinam perda da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade e maior incidência de processos patológicos que terminam por levá-lo à morte (Fig.2). Sob uma perspectiva funcional, essa fase é caracterizada como redução da capacidade de adaptação homeostática perante situações de sobrecarga funcional do organismo (FREITAS et al., 2006).

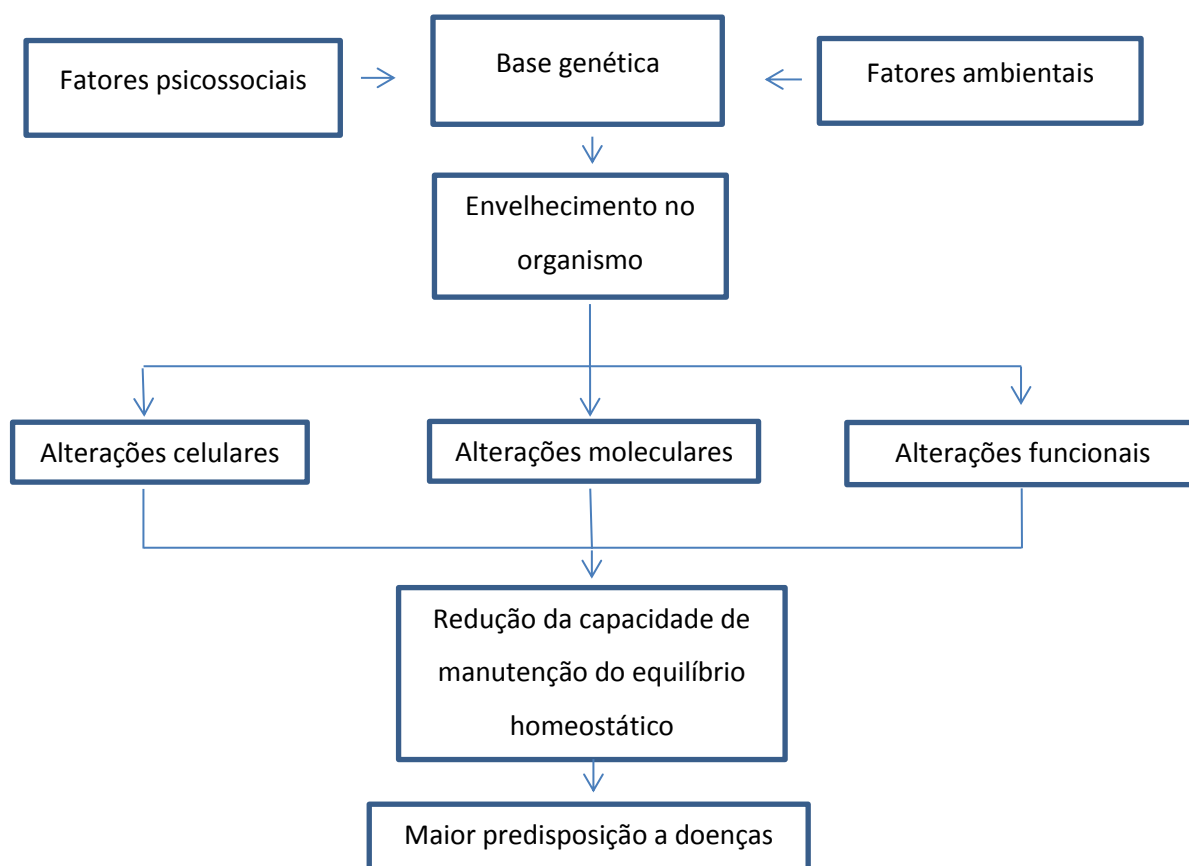


Figura 2- Fatores envolvidos no processo de envelhecimento.
Fonte: Freitas et al., 2006.

Fisiologicamente o período de crescimento humano chega ao final por volta dos 30 anos, quando inicia a senescência, processo orgânico natural do envelhecimento. Por volta dos 60 anos de idade essas mudanças já estão bem estabelecidas. Entre elas encontramos as alterações gastrintestinais que compreendem: perda dentária e uso de próteses; xerostomia (boca seca); disgeusia (perda do paladar); hiposmia (diminuição do olfato); disfagia devido ao enfraquecimento da língua e dos músculos da bochecha; acloridria; constipação (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010) e redução na absorção intestinal de alguns nutrientes entre eles a vit. D (FREITAS et al., 2006).

Como consequência essa população tende a adotar dieta monótona com pouca variedade e quantidade de nutrientes, portanto com maior probabilidade de desenvolver carências nutricionais, incluindo a hipovitaminose D.

Na sociedade atual, capitalista e ocidental, qualquer valoração fundamenta-se na ideia básica de produtividade, fato que aliado às mudanças físicas, levam os indivíduos idosos ao isolamento (MENDES et al., 2005). Resultando entre outras coisas na menor exposição deles à irradiação solar, prejudicando mais uma vez o metabolismo da vit. D, condição já deficiente pelo processo natural do envelhecimento cutâneo.

2.2 VITAMINA D

A vit. D ou calcitriol enquanto vitamina lipossolúvel tem capacidade de depósito no organismo especialmente fígado e tecido adiposo. A síntese cutânea a partir do precursor 7-deidrocolesterol (precursor no tecido animal) atende à maior parte das necessidades diárias, complementada pela ingestão dietética de fontes animais e vegetais que tem como precursor, o ergosterol.

Em ambos precursores da vit. D, quando expostos a irradiação solar, os raios ultravioleta promovem a abertura do anel fotolítico, dando origem respectivamente a vit. D3 ou colecalciferol e vit. D2 ou ergocalciferol que ainda não são metabolicamente ativas. Para tanto são necessárias duas hidroxilações, a primeira no fígado produz 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e a segunda nos rins pela α 1hidroxilase, resultando em 1,25(OH)D ou calcitriol, finalmente a forma ativa (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010). A 25(OH)D é a forma circulante em maior quantidade e é armazenada, portanto seus níveis séricos refletem a reserva corporal e constitui um bom indicador do status de vit. D (HOLICK, 2006).

As fontes da vit. D em plantas assim como as fontes animais (D3), necessitam de luz solar para que ocorra o processo de transformação do ergosterol em ergocalciferol (D2). Ambas participam dos mesmos processos biológicos e das mesmas vias de metabolização, com potências biológicas equivalentes (PEDROSA; CASTRO, 2005) (Fig. 3).

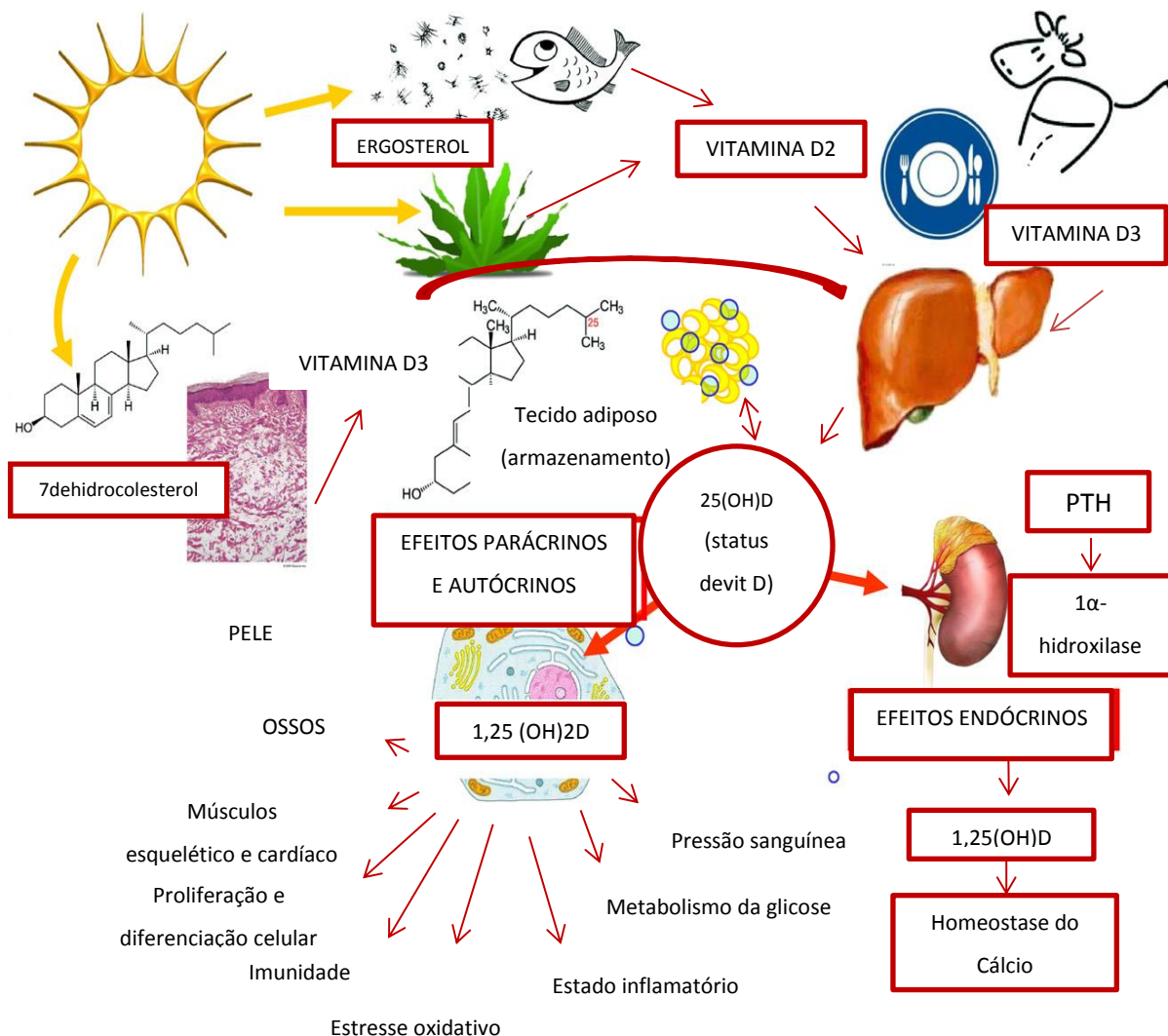


Figura 3-A via cutânea produz aproximadamente 80-90% do total de vit. D, complementada através da ingestão de vit. D na alimentação. Parte da vit. D3 é armazenada no tecido adiposo e muscular e parte dele é hidroxilado no fígado a 25(OH)D que é transportada na circulação através da ligação à vit. D proteína de ligação. O PTH é o regulador principal da atividade 1α-hidroxilase renal que converte 25(OH)D em 1,25(OH)D. Esta por sua vez entra na circulação sanguínea como um hormônio e estimula a expressão duodenal de transportadores de cálcio aumentando assim a absorção de cálcio intestinal. 25(OH)D circula em 1000 vezes maior concentração do que 1,25(OH)D. Vários outros tecidos em todo o corpo, que expressam a mesma enzima e o receptor de vit. D, também podem converter a 25(OH)D em 1,25(OH)D, responsável pelos muitos outros efeitos extra-esqueléticos da vit. D.
Fonte: DOBNIG, 2011.

Fatores que dificultam a absorção e a síntese dessa vitamina tornam seus portadores especialmente propensos às formas mais graves de hipovitaminose D, entre eles: pele escura, obesidade, má absorção de gorduras, síndrome nefrótica, uso de alguns

medicamentos (anticonvulsivantes e aqueles usados para tratamento de HIV/AIDS) (CHAN; JACELDO; FRASER, 2010) e envelhecimento da pele.

A penetração da luz ultravioleta (UV) na pele depende da sua quantidade de melanina, e bloqueadores físicos (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010). Portanto, situações que limitem a exposição da pele à luz solar como uso de roupa que cubram grande extensão de pele, bloqueio por vidros de janelas e uso de filtro solar bem como algumas enfermidades cutâneas, também podem interferir negativamente nos níveis de vit. D no organismo.

Existe uma divergência quanto à recomendação de exposição solar com a finalidade de aumentar a síntese de vit. D cutânea, pois a radiação UV é ao mesmo tempo responsável pela síntese de vit. D e um conhecido agente cancerígeno (BARYSCH, 2010). A exposição solar pode ser um método insuficiente e perigoso para aumentar a síntese de vit. D especialmente em idosos, enfatizando a necessidade da suplementação oral como medida para prevenir e curar a deficiência dessa vitamina, principalmente durante o inverno.

A alimentação é fonte complementar, onde a vit. D está presente em quantidades significativas apenas em alguns alimentos. Suas maiores concentrações são encontradas em óleos de fígado de peixes, seguidos pela carne dos mesmos (arenque, salmão, atum, cavala e sardinha). Em concentração menor e variável, é encontrada também em leites, queijos, manteigas, nata, gema de ovo, carnes e fígado (OVESEN; BROT; JAKOBSEN, 2003) (Quadro 1).

Quadro 1 Conteúdo de vitamina D em alimentos

Fonte	Porção	Quantidade vit. D
Salmão fresco	100g	600 – 1.000UI vit. D3
Salmão fresco (viveiro)	100g	100 – 250UI vit. D3ou D2
Salmão em conserva	100g	300 – 600UI vit. D3
Sardinha em lata	100g	300UI vit. D3
Atum em lata	100g	230UI vit. D3
Óleo de fígado de bacalhau	1 colher chá	400 – 1.000UI vit. D3
Cogumelo shiitake fresco	100g	100UI vit. D2
Cogumelo shiitake seco	100g	1.600UI vit. D2
Gema de ovo	1 gema	20UI vit. D2 ou D3
Leite fortificado	244g	100UI vit. D3

Fonte: Adaptado de Holick (2007) / Cozzolino (2009)

Como medida para reduzir a deficiência desta vitamina são desenvolvidos programas de fortificação de alimentos, incluindo leites, manteigas, margarinas e certos cereais. A vit. D é bastante estável, resistindo a altas temperaturas e longos períodos de armazenamento (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010), o que favorece tais medidas. Apesar da disponibilidade desses produtos, é difícil para a maioria da população, manter a 25(OH)D em níveis suficientemente elevados (CHAN; JACELDO; FRASER, 2010).

Entre os vitâmeros D, a vit. D₃ é um composto de absorção mais rápida e menos dependente de bile (MOURÃO et al., 2005). Ácidos graxos de cadeia longa provenientes do óleo de amendoim facilitaram a absorção de vit. D presente, quando comparada a doses farmacológicas dessa vitamina (HOLMBERG et al., 1990). Já a ingestão de etanol e de fibras leva à diminuição da biodisponibilidade de vit. D, pois promove respectivamente, a perda biliar de 25(OH)D e a eliminação rápida dos metabólitos do corpo (BATCHELOR; COMPSTON, 1983).

Para avaliar as reservas corporais de vit. D os níveis séricos de 25(OH)D, forma metabolicamente inativa, estão mais indicados como medida que os de 1,25(OH)D, forma ativa (DOBNIG, 2011). Essa conclusão parte de características particulares de ambas: a primeira tem meia vida mais longa, em média três semanas, comparada à segunda, que dura de quatro a seis horas (FREITAS, 2006; HOLICK, 2009); a conversão periférica de 25(OH)D em 1,25(OH)D para atender às necessidades locais (DOBNIG, 2011; HOLICK 2007); e em resposta ao paratormônio, níveis de 1,25(OH)D podem estar normais ou elevados em pacientes com insuficiência/deficiência de vit. D.

Tais características tornam a dosagem sérica de 1,25(OH)D inútil como uma medida da vit. D (HOLICK 2009). Um estudo epidemiológico realizado em 2010 com 1779 pacientes reforça essa indicação, encontrou acentuada relação mostrando que o nível sérico de 25(OH)D é um forte preditor dos níveis séricos de 1,25(OH)D (LAGUNOVA et al., 2011). Os valores de 25(OH)D normalmente são expressos em nmol/L ou ng/mL (1ng/mL corresponde a 2,496nmol/L) (NEVES, 2012).

Quando um indivíduo se torna deficiente de vit. D há uma diminuição na absorção intestinal de cálcio (Ca), que reduz o Ca ionizado transitoriamente. Este sinal é reconhecido pelo sensor de Ca nas glândulas paratireoides para aumentar a produção e secreção de hormônio paratireoide (PTH), que por sua vez regula o metabolismo do Ca, aumentando sua reabsorção tubular no rim, a mobilização de Ca do esqueleto e a produção renal de 1,25(OH)D (HOLICK, 2009).

Portanto é considerado nível ótimo de vit. D, aquele necessário para manter o PTH em níveis adequados (HOLLIS, 2005). Schuch, Garcia e Martini (2009) encontraram um platô de absorção de Ca e níveis adequados de PTH, com níveis de 25(OH)D próximos a 50nmol/L.

O PTH controla os níveis de vit. D pela ativação da enzima 1-alfa hidroxilase renal, responsável pela conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)D, evitando seu declínio. Aliado a isso, a conversão local que ocorre em outros tecidos, ainda é uma questão importante, uma vez que a atividade da 1-alfa hidroxilase em tecido extrarrenal não é ativada pelo paratormônio.

Sua ativação está relacionada ao AMP cíclico nefrogênico, aos estrógenos, à prolactina e ao hormônio de crescimento (BASTOS; SILVEIRA, 2003; LEHNINGER; NELSON; COX, 2002). Logo, não há parâmetro disponível que seja facilmente medido e que reflita a eficiência da geração local de 1,25(OH)D (DOBNIG, 2011).

Ainda não há um consenso sobre os níveis, bem como da ingestão diária de vit. D ideais. Holick (2009) propôs nova recomendação para status de vit. D, que considera deficiência de vit. D valores ≤ 20 ng /mL (ou 50 nmol /L); insuficiência, valores entre 20 e 30 ng/mL (50 e 75nmol/L); e suficiência, concentrações > 30 ng/mL (75nmol/L).

Por outro lado em 2010 os EUA Institute of Medicine (IOM), declarou que níveis de 25(OH)D acima de 20 ng /mL são suficientes para a saúde óssea. Dobnig (2011) trás como limiar sérico aceito atualmente, nível sérico de "20 ng /mL" ou 50 nmol /L que deve ser alcançado ao longo do ano em todos os indivíduos.

Em seu estudo, Schiling (2012), reafirma essa controvérsia mostrando que a deficiência grave com níveis abaixo de 10 ng /mL representa risco de osteomalacia e que um nível de pelo menos 20 ng /mL é necessário para o metabolismo ósseo fisiológico.

No entanto, a completa resolução do hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vit. D e das alterações ósseas típicas da osteomalacia, não ocorre até que se alcance níveis acima de 30ng /mL. Com base nesses dados o autor adotou para seu estudo intervalo entre 30 e 60 ng/mL como níveis ótimos para vit. D.

Quanto aos níveis séricos máximos, o mesmo estudo relata que toxicidade foi vista com valores de vit.D acima de 150 ng/mL, portanto, levando em consideração uma margem de segurança, valores até 100 ng/mL são aceitos. A exposição solar prolongada aparentemente não causa intoxicação, pois a pré-vit. D3convertida a partir do precursor 7-deidrocolesterol pela ação dos raios UV, é isomerizada para fotoprodutos inertes durante exposição prolongada à luz solar (MED CORSO, 2004).

Reforçando essa afirmação, salva-vidas que são expostos a uma grande quantidade de luz solar, têm relatado níveis de 100-125ng/mL sem apresentarem sinais de intoxicação, dando margem a questionamentos quanto à referência de níveis máximos aceitáveis de 55ng/mL (HOLICK, 2009). A toxicidade é observada pela hipercalcemia (FREITAS et al., 2006), hipercalcúria e muitas vezes hiperfosfatemia (HOLICK, 2009).

Como sintomas da intoxicação destacam-se: inapetência, náuseas, vômitos, aumento da micção, fraqueza, nervosismo, hipertensão arterial, sede, prurido cutâneo, desmineralização óssea, litíase renal e até mesmo insuficiência renal (CHAMPE; HARVEY; FERRIER, 2006).

A IOM (2010) definiu novos parâmetros quanto às recomendações para ingestão diária de vit. D com base em requerimento diário de 400UI para indivíduos com mais de 01 ano de idade: a DRI (Dietary Reference Intakes) recomenda ingestão diária de 600 UI para indivíduos entre 01 e 70 anos e de 800 UI para aqueles com mais de 70 anos, o que corresponde a 20 minutos de exposição diária de 5% da superfície corpórea (SARAIVA et al., 2007).

Estudo foi realizado envolvendo dois grupos, com objetivo de investigar a praticidade, tolerabilidade e eficácia bioquímica de doses elevadas por via intramuscular (IM) da vit. D2 e oral da vit. D3 em pacientes com vit. D insuficiente [25(OH)D <40 nmol/L]: no grupo I, 50 pacientes receberam 300.000 UI (IM) da vitamina D2 (ergocalciferol) e no grupo II, 19 pacientes receberam 300.000 UI de vitamina D3 oral (colecalciferol). A resposta bioquímica foi medida no início e após 6, 12 e 24 semanas. Como resultados, ambos foram bem toleradas.

No grupo I, um aumento modesto na média de 25(OH)D no soro foi observado em 6, 12 e 24 semanas, mas nenhum paciente atingiu uma concentração > 50 nmol/L. O PTH permaneceu elevado em 42% nos pacientes com hiperparatireoidismo secundário às 12 semanas. No grupo II, 100% dos pacientes na 6ª semana tinham níveis séricos de 25(OH)D > 50 nmol/L e na 12ª semana, 89% deles mantinham esses valores de vitamina.

Todos os pacientes com PTH basais mais elevados foram totalmente suprimidos após 12 semanas. Não houve casos de hipercalcemia em ambos os grupos. O autor recomenda ainda para tratar adequadamente a insuficiência de vit. D, a administração de 300.000 UI de vitamina D3 oral, aproximadamente três vezes por ano (LEVENTIS; KIELY, 2009).

Brinkley et al. (2011) compararam a suplementação com os dois tipos de vit. D agora em pacientes idosos. Obtiveram como resultado que a vit. D3 produziu um aumento

mais acentuado de 25(OH)D no soro que a vit. D2. Os autores atribuem às diferenças no metabolismo.

Estudo duplo-cego randomizado comparou respostas a três doses elevadas e diferentes de vit. D3 e avaliou as estimativas de níveis ótimos de 25(OH)D a partir de mudanças no PTH, entre outros marcadores, em relação a 25(OH)D no soro. Sessenta e três idosos foram randomizados para três esquemas de suplementação de vit. D: uma dose de carregamento 500.000 UI; a dose de carregamento mais 50.000 UI / mês, ou 50.000 UI / mês.

Os autores encontraram como resultado, que doses de carga elevadas de vit. D3 normalizam com rapidez e segurança os níveis de 25(OH)D em idosos frágeis e que a administração de menor dose mensal é igualmente eficaz e segura, mas leva três a cinco meses para que os níveis de 25(OH)D alcancem um platô (BACON et al., 2009).

Hipovitaminose D em idosos causa quedas e fraturas como resultado de deficiências nas funções neuromusculares e também pode ser uma razão para a dor musculoesquelética inespecífica. Com base nisso, em 2011 um estudo realizado com sujeitos idosos residentes na comunidade, teve como objetivo: investigar os benefícios de uma dose única de vit. D administrada por via oral ou parenteral sobre o aumento da qualidade de vida e mobilidade funcional, e para diminuir a dor nesses indivíduos.

Os participantes foram divididos em quatro grupos (cada via de administração com seu controle) com 30 sujeitos cada. Receberam dose de 300.000UI de vit. D por via oral ou parenteral, e foram avaliados bioquimicamente após quatro semanas. Ambas as vias foram eficientes. Houve aumento significativo na excreção urinária de cálcio (SAKALLI et al., 2011).

Um total de 116 indivíduos com idades entre 65 anos ou mais e residentes em um lar de idosos, foram avaliados a fim de analisar e comparar os efeitos de segurança de alta dose (600.000 UI) de colecalciferol IM ou oral nos níveis de 25(OH)D na força muscular e desempenho físico em idosos com deficiência/insuficiência de vit. D. Os 66 pacientes elegíveis com níveis de 25(OH)D <30ng/ml foram randomizados para os grupos de acordo com a via de administração de 600.000 IU de colecalciferol.

A resposta bioquímica foi medida no início do estudo, 6ª e 12ª semanas. Os resultados mostraram que em idosos com vit. D deficiente/insuficiente, uma única megadose de colecalciferol aumenta os níveis de vit. D significativamente, e a maioria dos pacientes atingiram níveis ótimos. Embora ambas as vias de administração sejam eficazes

e aparentemente seguras, a via IM é mais eficaz no aumento de níveis de 25(OH)D e balanço de desempenho (TELLIOGLU et al., 2012).

2.3 ESTRESSE OXIDATIVO

O estresse oxidativo é caracterizado por um estado de desequilíbrio onde a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) supera a capacidade antioxidante endógena (TANIYAMA; GRIENDLING, 2003).

EROs são átomos, íons ou moléculas que contêm oxigênio com um elétron não pareado em sua órbita externa. São caracterizadas por grande instabilidade e elevada reatividade e tendem a ligar o elétron não pareado com outros presentes em estruturas próximas de sua formação, comportando-se como receptores (oxidantes) ou doadores (redutores) de elétrons. Os radicais livres podem reagir com as principais classes de biomoléculas, sendo os lipídeos os mais suscetíveis (BANDEIRA et al., 2006; REIS et al., 2008) (Fig. 4).

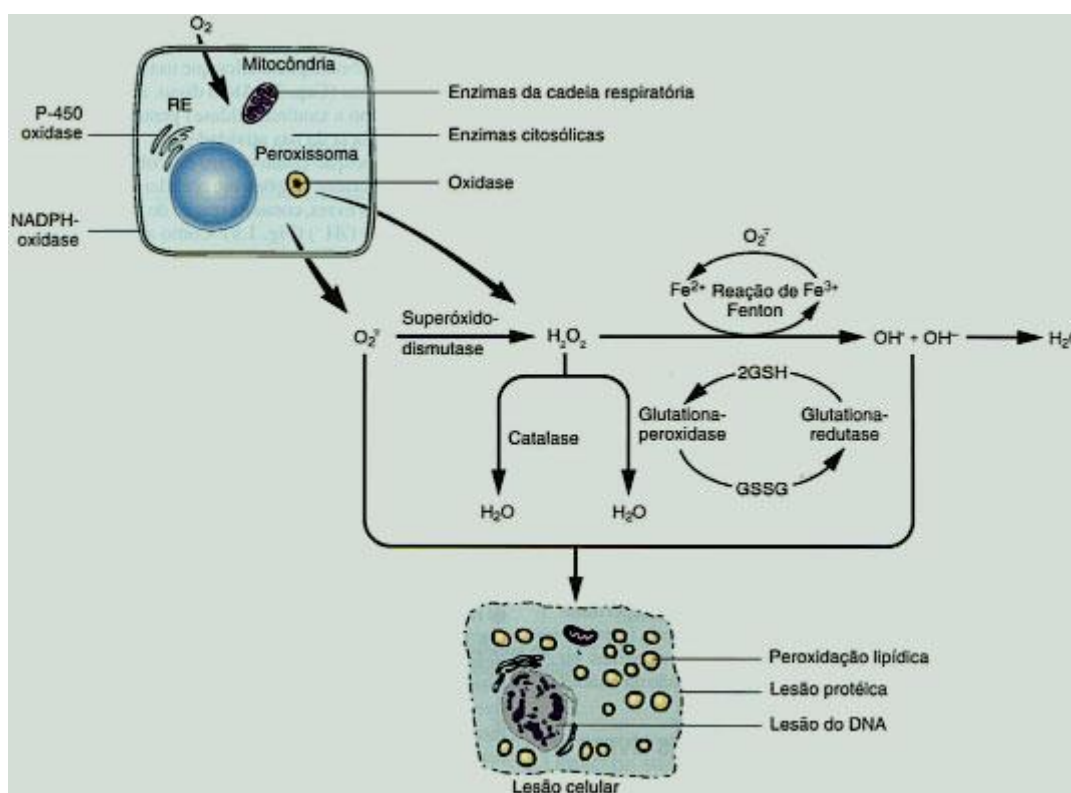


Figura 4-Formação de radicais livres (espécies reativas do oxigênio) e mecanismos antioxidantes biológicos.
Fonte: www.sistemanervoso.com/Patologia geral e citopatologia. Liga de neurocirurgia.

Conforme classificação citada por Reis et al. (2008), EROs podem ser divididos em radicais (superóxido, hidroxila, peroxila, alkoxila, hidroxiperoxila) e não radicais (Peróxido de hidrogênio, Ácido hipocloroso, Ozônio, Oxigênio singlet, Peróxidos lipídicos).

Radicais livres e seus derivados existem em tecidos vivos em baixas, mas mensuráveis concentrações, que são determinadas pelo balanço entre as taxas de produção de radicais e suas correspondentes taxas de depuração. As concentrações intracelulares relativamente elevadas de compostos antioxidantes fornecem uma forte capacidade basal de limpeza (DRÖGE, 2002).

Uma das EROs mais importante é o superóxido, formado pela redução univalente de O_2 . Esta reação é mediada por vários sistemas enzimáticos, incluindo NAD (P) H-oxidases, xantina-oxidase e óxido nítrico sintetase. Como todas as EROs, o superóxido é também fundamental na geração de outras espécies reativas. A reação deste com o óxido nítrico gera peroxinitrito, uma das EROs potencialmente deletéria (TANIYAMA; GRIENDLING, 2003).

A dismutação do superóxido pela enzima superóxido dismutase (SOD), importante enzima antioxidante, produz uma substância mais estável, o peróxido de hidrogênio, que é então convertido enzimaticamente em H_2O pelas enzimas catalase e glutathione peroxidase (TANIYAMA; GRIENDLING, 2003).

A enzima xantina oxidase (XO) gera superóxido por conversão da hipoxantina em xantina e xantina em ácido úrico. Sob condições normais, a XO é responsável por apenas uma proporção pequena da produção de EROs total (DRÖGE, 2002). ANAD(P)H-oxidase é a maior fonte de produção de EROs em muitas células, incluindo fibroblastos, células musculares lisas, endoteliais, mesangiais renais e tubulares renais (EARTHMAN et al., 2012).

Embora a produção de EROs seja difícil de medir em tecidos biológicos, há várias manifestações indiretas do estresse oxidativo, incluindo a peroxidação lipídica, oxidação do DNA, a oxidação da proteína e uma mudança no estado de oxidação de pares redox tiol / dissulfureto, tais como glutathione, cisteína e albumina (BECKMAN; AMES, 1998).

Entre os compostos envolvidos com o estresse oxidativo, encontramos os seus marcadores, substâncias que podem ser dosadas a fim de quantificar os danos celulares causados pelos radicais livres. Entre elas: vitaminas antioxidantes (tocoferóis e ácido ascórbico); minerais com papéis antioxidantes (selênio); fitoquímicos dietéticos com propriedades antioxidantes (carotenoides); compostos e enzimas antioxidantes endógenos

(superóxido dismutase, glutationa) e produtos de reações com radicais livres como LDL modificado, isoprostano e o malondialdeído, produto final da peroxidação lipídica (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010). Essas substâncias, com exceção dos produtos de reação com radicais livres constituem o sistema de defesa antioxidante do organismo.

Em condições patológicas, em que a produção excessiva de ERO ultrapassa a defesa antioxidante, o estresse oxidativo pode modificar irreversivelmente macromoléculas biológicas, como DNA, proteínas, carboidratos e lipídeos (DU et al., 2000). Em uma proteína de sinalização, o ataque oxidativo pode induzir perda, ganho ou mudança da função. Em concentrações moderadas, no entanto, óxido nítrico (NO), ânion superóxido e outras EROs, desempenham um papel importante como reguladores e mediadores nos processos de sinalização (DRÖGE, 2002).

Um aumento excessivo e/ou sustentado na produção de EROs tem sido implicado na patogênese de muitas doenças incluindo diabetes mellitus, aterosclerose, doenças neurodegenerativas, artrite reumatoide, entre outras. Além disso, os radicais livres têm sido associados ao mecanismo da senescência.

Há uma evidência crescente de que o envelhecimento envolve, em adição, alterações progressivas nos processos reguladores mediados por radicais livres que resultam em expressão gênica alterada (DRÖGE, 2002). A “teoria do envelhecimento pelos radicais livres” afirma que o processo degenerativo relacionado com a idade, é em grande medida consequência de danos causados por radicais livres (HARMAN, 1956).

Em estudos com animais de diferentes espécies, pesquisadores encontraram evidências genéticas ligando estresse oxidativo a expectativa de vida (DRÖGE, 2002). Camundongos portadores de uma mutação na proteína p66shc apresentaram maior tempo de vida associado à resistência aumentada ao estresse oxidativo (MIGLIACCIO et al., 1999).

Analisando amostras de tecido muscular esquelético de macacos Rhesus, pesquisadores encontraram maciças manifestações de dano oxidativo relacionado à idade (ZAINAL et al, 2000), avanço importante para elucidar mecanismos envolvidos nesse processo, tendo em vista que a perda de massa muscular esquelética é uma das marcas de desgaste relacionadas a idade e uma das causas mais importantes de estresse psicológico e perda de funções sociais em humanos idosos (CAMPION, 1994).

Hack et al. (1998), observaram uma notável mudança no estado pró-oxidante plasmático em indivíduos humanos, entre a 3ª e 10ª décadas de vida. O envolvimento do estresse oxidativo na patogênese de algumas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT)

sugere que ele seja um acontecimento precoce na patologia dessas doenças (CERIELLO; MOTZ, 2004).

2.3.1 Relação entre estresse oxidativo e inflamação

A inflamação é uma resposta fisiológica do organismo a estímulos nocivos, sejam eles físicos, químicos, ou biológicos, que geralmente resulta no restabelecimento da homeostase metabólica sistêmica (BONDIA-PONS; RYAN; MARTINEZ, 2012).

Um aumento no estresse oxidativo derivado da inflamação tem sido hipotetizado como o principal mecanismo na patogênese e progressão de doenças como obesidade, DM2 e doenças cardiovasculares (DCV). Aparentemente ocorre um círculo vicioso de ativação entre ambos os mecanismos, o que dificulta estabelecer a sequência temporal dessa relação (NUNN; BELL; GUY, 2009; ELMARAKBY; SULLIVAN, 2010).

Enfatizando essa relação, Bondia-Pons; Ryan; Martinez (2012) afirmam que a sinalização mediada pela ativação de marcadores inflamatórios e outros fatores de transcrição como reguladores centrais da inflamação, são questões fundamentais para a compreensão das respostas de estresse oxidativo na obesidade.

A inflamação pode diminuir as concentrações de antioxidantes uma vez que estes são usados para neutralizar os radicais superóxidos produzidos durante o próprio processo inflamatório. As EROs e a peroxidação lipídica podem promover a produção de citocinas pró-inflamatórias. Logo, neutralizando o excesso de EROs, bem como a peroxidação lipídica, poderia ser reduzido o estímulo para a ativação da cascata de citocinas pró-inflamatórias (FORD et al., 2003).

Entre os marcadores da inflamação encontra-se a Proteína C Reativa (PCR), uma proteína de fase aguda (SILVA; MORESCO, 2011), sintetizada pelo fígado, adipócitos e tecido endotelial vascular e tem sua expressão/secreção regulada por citocinas, predominantemente a IL-6, TNF- α e IL-14,17-18. A PCR é considerada um biomarcador do processo inflamatório e oxidativo (VOLP et al., 2010), mas não específico para qualquer desfecho.

A PCR está envolvida na patogênese de várias doenças especialmente as DCNT. Mostra correlação positiva com estados patológicos associados à nutrição como sobrepeso, obesidade generalizada e central, diabetes e dislipidemias. Frequentemente elevada, também em indivíduos com DCV e mesmo em pessoas aparentemente saudáveis (PIERONI, 2003; MOURA et al., 2006).

Através do desenvolvimento de técnicas com sensibilidade aumentada, surgiu o ensaio de PCR ultrasensível (PCR-us) que detecta níveis de PCR muito baixos, podendo servir como um forte preditor de eventos cardíacos futuros, mesmo em pacientes com resultados negativos de troponina (DE FERRANTI; RIFAI, 2002; CLEARFIELD, 2005). Permitindo assim, diagnóstico e intervenção precoces dessas doenças.

Níveis de PCR-us altos constituem fator de risco para doença cardiovascular independente do estado lipídico (MAHAN; ESCOTT-STUMP, 2010). Por outro lado, as estimativas de que mais de 30% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio grave não apresentam níveis elevados de PCR-us, juntamente com a sua natureza inespecífica, representam uma limitação ao seu uso (SILVA; MORESCO, 2011).

Outro biomarcador que vem ganhando espaço na avaliação clínica da atividade inflamatória no organismo é a Alfa-1-Glicoproteína Ácida (AGPA), uma proteína de fase aguda e, como tal, tem a propriedade de aumentar a sua concentração plasmática em resposta ao estado inflamatório. A maior síntese da AGPA é no fígado, também pode ser sintetizada pelos leucócitos e por células tumorais.

O nível dessa proteína no sangue varia de acordo com o sexo e a idade. Eleva-se após o infarto do miocárdio, em doenças autoimunes, nas neoplasias malignas, na obesidade, na artrite reumatoide, glicocorticoides (endógenos e exógenos), nos exercícios físicos e nas anormalidades hematológicas. A sua elevação é observada também em doenças hepáticas crônicas, na síndrome nefrótica, na gravidez, na administração de estrógenos, nas perdas proteicas gastrointestinais e na infância (FERREIRA; PAIVA; ANDRADE, 2006).

2.3.2 Interação entre estresse oxidativo, inflamação e vit. D

Nair-Shalliker, Armstrong, Fenech (2012), afirmam que a vit. D pode prevenir o dano oxidativo ao DNA bem como regular o crescimento e a apoptose celular. Estudos com animais e diferentes tipos de células tem mostrado redução nos marcadores do dano pelo estresse oxidativo e aberrações cromossomais com a suplementação com vit. D.

Em experimento com pacientes hipertensos, pesquisadores observaram prejuízo no relaxamento endotelial e aumento do estresse oxidativo na artéria renal, situação melhorada significativamente com exposição ao calcitriol por 12 horas. A conclusão foi que a ativação do VDR com calcitriol melhora a função endotelial, reduz enzimas

geradoras de radicais e aumenta as de limpeza incluindo a superóxido dismutase, evitando assim, o excesso de produção de EROs (DONG et al., 2012).

Ao avaliar os efeitos da deficiência de vit. D (VDD) na expressão genética e no estresse oxidativo do sistema cardiovascular de ratos em crescimento, pesquisadores encontraram aumento da pressão arterial sistólica e do ânion superóxido na parede vascular quando comparados ao grupo controle. Os animais com VDD apresentaram expressão diferente em 51 genes, entre eles, vários envolvidos na regulação do estresse oxidativo e hipertrofia do miocárdio. Concluíram então que VDD no início da vida aumenta a pressão sanguínea arterial, promove o estresse oxidativo vascular, e induz alterações na expressão do gene cardíaco (ARGACHA et al., 2011).

Em pacientes submetidos à hemodiálise com hiperparatireoidismo secundário que, em geral, apresentam aumento do estresse oxidativo e da atividade inflamatória, a terapia com vit. D pode efetivamente suprimir a secreção de PTH e reduzir níveis de biomarcadores da inflamação (PCR e IL-6) e do estresse oxidativo (WU et al., 2011).

Em outro estudo com amostra de características similares, pesquisadores suplementaram os voluntários com vit. D por via intravenosa. Os resultados mostraram redução dos níveis de albumina sérica na forma oxidada e aumento da forma não oxidada, bem como aumento na atividade do radical scavenging da albumina, mecanismo de defesa antioxidante (TANAKA et al., 2011).

Ambos os estudos reforçam a hipótese da ação antioxidante da vit. D. Além desta ação, outro efeito não clássico com resultados benéficos para a saúde é a redução da inflamação sistêmica, renal ou cardiovascular (DUSSO; TOKUMOTO, 2011; MARTIN; GONZÁLEZ, 2011).

Indivíduos com mais de 45 anos foram envolvidos em um estudo de base populacional, mais de 6500 participantes foram avaliados quanto à relação entre vit. D e biomarcadores inflamatórios e hemostáticos, levando em consideração variações sazonais. Os resultados mostraram forte associação com o ativador tissular de plasminogênio, sugerindo um papel da vit. D na determinação do perfil trombolítico antes da progressão para doença cardiovascular. Por outro lado os níveis de PCR não apresentaram alterações significativas (HYPPÖNEN et al., 2010), resultado também encontrado por outros pesquisadores (PITTAS et al., 2007; SHEA et al., 2008).

Em contrapartida, um estudo anterior realizado em Bangladesh com adultos entre 30 e 65 anos de idade, ao avaliar a administração intramuscular de 50.000 UI ou 500UI de vit. D trimestralmente por 1 ano, encontrou aumento dos níveis de 25(OH)D em ambos os

grupos, sendo de 5.0 ± 2.0 ng/mL no grupo que recebeu altas doses. Nesse caso, a PCR correlacionou-se negativamente com 25(OH)D sérica e diretamente com níveis de paratormônio no soro (TIMMS et al., 2002).

Estudo recente realizado com crianças obesas evidenciou níveis de vit. D insuficientes (< 20 ng/mL) em 5 % das crianças normais do grupo controle e em 30% das obesas, nas quais foi presente o aumento de marcadores do estresse oxidativo (incluindo malondialdeído) e da inflamação (CODONER-FRANCH et al., 2012).

Pesquisadores com o objetivo de buscar associações entre 25(OH)D e indicadores de inflamação, observaram que a covariação foi afetada pela adiposidade, sugerindo que a obesidade é um fator determinante para as concentrações de 25(OH)D circulantes (HYPPÖNEN et al., 2010).

2.4 POLIMORFISMO

O Projeto Genoma Humano permitiu a identificação de diferenças na sequência dos genes que resultam nas variadas respostas individuais diante de fatores ambientais, incluindo a dieta. Entre essas diferenças genéticas encontram-se os polimorfismos de nucleotídeo único (single nucleotide polymorphism - SNPs), que constituem um dos elementos-chave da genética emergente. (FAIRWEATHER-TAIT, 2003; FOGG-JOHNSON; KAPUT, 2003).

A expressão de genes é dependente e regulada, entre outros fatores, por nutrientes e compostos bioativos encontrados em alimentos (CURTI et al., 2011). Uma variedade de componentes dietéticos pode alterar a expressão do gene (nutrigenômica), bem como a composição genética de um indivíduo pode coordenar a sua resposta à dieta (nutrigenética) (MARTI; GOYENECHEA; MARTÍNEZ, 2010).

Pesquisas em interações gene-ambiente identificaram polimorfismos genéticos associados com a susceptibilidade individual à obesidade, inflamação e estresse oxidativo. A relação entre dieta e polimorfismos e o impacto no estado de inflamação e oxidação foi recentemente revisada por Curti et al. (2011).

O polimorfismo BsmI (rs1544410) está localizado na ponta 3' do gene do VDR, não relacionado à codificação da proteína e sua estrutura, mas envolvido possivelmente na estabilidade do RNAm devido à proximidade da cauda poli A (YIN et al., 2012). O sítio de restrição BsmI está faltando no alelo B e está presente no alelo b (SPEER et al., 2001). Os

indivíduos bb são portadores de ambos alelos com taxa de expressão mais elevada de VDR do que BB e Bb (CHINETTI et al., 2003).

Mulheres com média de idade de 51,99 anos portadoras do genótipo BB polimorfismo BsmI apresentaram maiores valores de IMC e circunferência da cintura comparados ao bb (FILUS et al., 2008). Correlação com massa gorda e peso corporal também foram identificadas em mulheres suecas com idades entre 20 e 39 anos na pré-menopausa, tais parâmetros foram maiores naquelas que transportavam o genótipo BB (GRUDBERGER et al., 2004). O genótipo BB, foi também associado ao DM tipo 2 e níveis glicêmicos mais elevados em indivíduos alemães (ORTLEPP et al., 2001; 2003).

Por outro lado, estudos não encontraram associação ente o BsmI e IMC (TWOROWSKA-BARDZIŃSKA et al., 2008; SANTOS et al., 2012). Em pacientes diabéticos do Caribe, a prevalência de hipovitaminose D (<20ng/mL) foi 42.6%, porém o SNP BsmI não apresentou relação com esse estado nem com o risco cardiovascular (VÉLAYOUDOM-CÉPHISE et al., 2011).

Nesse contexto o polimorfismo BsmI localizado no gene VDR vem sendo associado a diferentes repostas à suplementação com vit. D. Um experimento avaliando pacientes com baixa densidade mineral óssea que “respondiam” e que “não respondiam” à suplementação com vit. D, encontrou alta frequência do polimorfismo BsmI nos indivíduos não responsivos (ELNENAEI et al., 2011). Em outro estudo envolvendo o gene VDR, os autores encontraram, em garotas saudáveis, influência do polimorfismo BsmI na resposta esquelética à suplementação com vit. D. Os incrementos mínimos na densidade mineral óssea, foram observados em portadores do genótipo BB (ARABIA et al., 2009).

Em estudo iraniano, foi constatado que SNPs do receptor de vit. D influenciam na resposta dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo à suplementação de vit. D em pacientes diabéticos e não diabéticos, sugerindo que até 1000 IU / d de vit. D podem não ser suficientes para melhorar a resistência à insulina e morbidades relacionadas, entre elas o estresse oxidativo e a atividade inflamatória aumentada. Por isso, eles devem, idealmente, receber suporte nutricional de acordo com o seu genótipo.

Concluíram que pelo menos em parte, seus resultados elucidam as discrepâncias nos resultados de estudos envolvendo vit. D e diabetes em relação às variações genéticas da população (SHAB-BIDAR et al., 2011). Percebe-se então a importância das características genéticas para avaliação e conduta, cada vez de forma mais individualizada, no manejo de doenças ligadas à nutrição.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico observacional do tipo transversal, no qual fator e efeito são observados num mesmo momento histórico. Onde investigações produzem “instantâneos” da situação de saúde de uma população ou comunidade com base na avaliação individual do estado de saúde dos membros do grupo, e daí produzindo indicadores globais de saúde para o grupo investigado.

3.2 QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde- CEP/CCS da Universidade Federal da Paraíba de acordo com a Resolução nº466/12 CNS/MS que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos. Sendo aprovado (Protocolo nº0374/12) (Anexo A) e desta forma, todos os sujeitos envolvidos na seleção da amostra, foram esclarecidos quanto aos propósitos do estudo e solicitados a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), atendendo a esta Resolução.

3.3 CASUÍSTICA

Foram avaliados 142 idosos com idade igual ou acima de 60 anos, sem distinção de raça e de ambos os sexos, cadastrados no Programa de Atenção à Pessoa Idosa - PAPI da Secretaria do Desenvolvimento Social (SEDES), da Prefeitura do Município de João Pessoa-PB. O PAPI trabalha com 51 grupos de idosos distribuídos pela cidade de João Pessoa, apresentados em uma lista fornecida no dia 21/08/2012 pela SEDES através da coordenadora do programa.

Antes de selecionar os grupos através de sorteio, foram excluídos: 11 grupos por terem um número pequeno de integrantes (<15 sujeitos); 01 grupo por impossibilidade de contato e 02 que foram extintos. Restando 37 grupos para o sorteio.

Como resultado da seleção foram formados 09 grupos (Quadro 2) com número de indivíduos variável segundo a disponibilidade de cada núcleo e triagem. Os critérios de

exclusão compreenderam fatores capazes de alterar os níveis séricos de vit. D e/ou dos marcadores inflamatórios, listados a seguir:

- a) uso de suplementos que contenham a vit. D;
- b) uso de medicamentos anticonvulsivantes ou para tratamento de HIV/AIDS;
- c) portadores de síndrome nefrótica, insuficiência renal aguda ou crônica;
- d) portadores de hepatopatias;
- e) portadores de hipotireoidismo ou hipertireoidismo;
- f) história de acidente vascular encefálico ou infarto agudo do miocárdio nos últimos 06 meses;
- g) doenças consumptivas crônicas;
- h) Etilismo ou tabagismo crônico.

Foram incluídos no estudo os idosos que aceitaram participar da pesquisa, tinham estado cognitivo preservado e não estiveram incluídos em nenhum dos critérios de exclusão citados.

Quadro 2 Definição da amostra segundo os grupos de idosos dos Centros de Referência e Cidadania do Programa de Atenção à Pessoa Idosa - PAPI da Secretaria do Desenvolvimento Social, da Prefeitura do Município de João Pessoa-PB.

Nome do grupo	Bairro	Idosos triados para amostra
Alegria de Viver	Costa e Silva	18
Boa Sorte	Jardim Veneza	19
Grupo Girassol	Cristo Redentor	12
Arco Íris	Mangabeira II	18
Grupo Vida Nova	Bancários	08
Alegria de viver	São José	17
Caminhando com Jesus	Mangabeira I	16
Grupo Nova Esperança	Varadouro	09
Querer é poder	Geisel II	25
Total Amostra		142

Fonte: pesquisa de campo (2012 a 2013)

O cálculo amostral foi feito com base em testes que determinam o poder estatístico de amostras, conforme proposto por Eng (2003). Prevalência estimada de hipovitaminose D de 33% (NEVES et al., 2012), com uma margem de erro de 11%, uma confiabilidade de 95% e um fator de correção do efeito do desenho de 2,0, uma vez que não se trata de amostra aleatória simples mas por conglomerado. A amostra mínima a ser estudada foi de 141 indivíduos. No sentido de corrigir eventuais perdas, a amostra foi corrigida em 5%. Então foi trabalhado com amostra de 148, destes, 6 sujeitos foram excluídos da pesquisa por uso de vit. D durante o estudo, alteração dietética importante envolvendo alimentos fonte de vit. D, e que não tiveram todos os dados coletados, restando para o estudo 142 indivíduos.

Fórmula da correção: $100/(100-5) = 148$

3.4 MÉTODOS E TÉCNICAS DE AVALIAÇÃO

Após a seleção dos grupos teve início a coleta dos dados que ocorreu nos seguintes momentos (Figura 5):

- a) Avaliação nutricional incluindo antropometria e inquérito alimentar e avaliação clínica incluindo história de patologias crônicas, histórico cirúrgico, uso contínuos de medicamentos, uso de roupas compridas que limitem a exposição solar, uso de protetor solar, tempo médio diário de exposição solar, aferição de pressão arterial (PA) e registro da atividade nervosa autonômica (ANA).
- b) Coleta sanguínea para os exames bioquímicos para determinar os níveis séricos de 25(OH)D, PCR-us, AGPA, MDA, glicemia, triglicerídeos, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, TGO, TGP, ureia, creatinina, ácido úrico, PTH, cálcio e hemograma completo.
- c) O diagnóstico de hipovitaminose D foi realizado com base nos valores de referência usados pela Endocrine Society, (2011) que considera: deficiente nível sérico de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L), insuficiente entre 21-29 ng/mL (52,5-72,5 nmol/L) e suficiente entre 30-100 ng/mL (75-250 nmol/L).
- d) Foi colhida uma amostra da mucosa oral, com sujeitos sem escovação dos dentes, para análise do material genético.

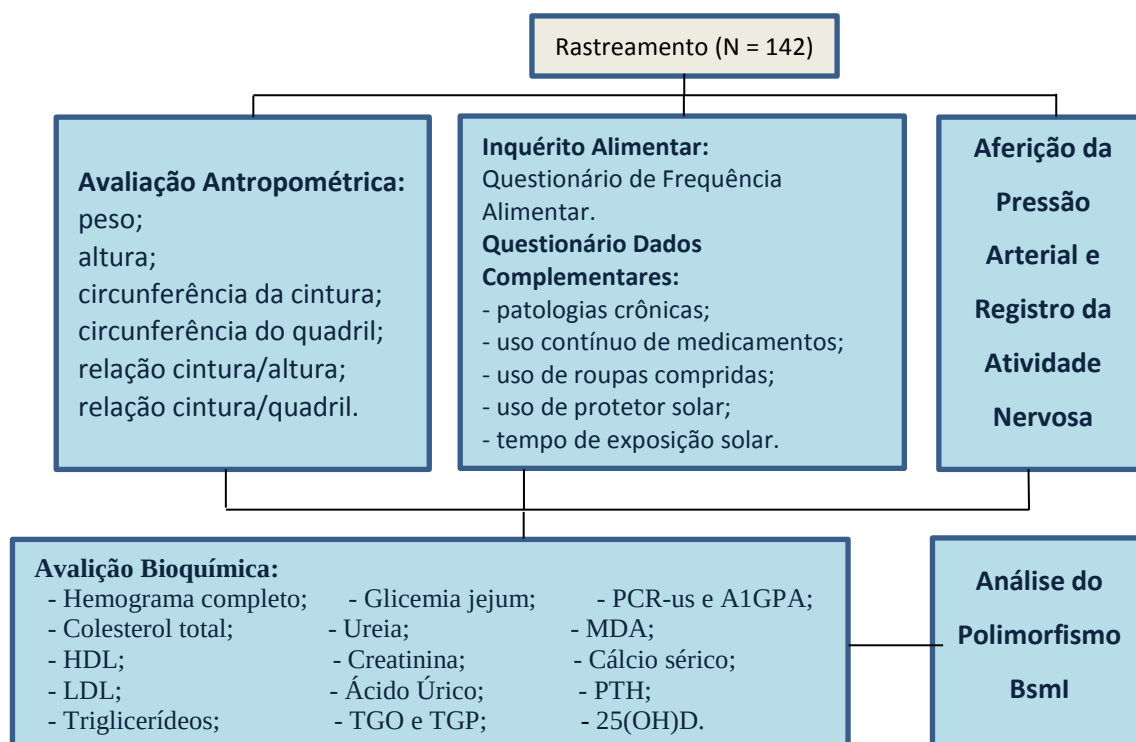


Figura 5 – Desenho do estudo

3.4.1. Avaliação Nutricional

Durante a realização da consulta, na avaliação nutricional os pacientes foram pesados usando-se uma balança filizola com capacidade de 150kg, sem sapatos, em posição ereta e a estatura foi avaliada com uso do estadiômetro, graduado em centímetros, com esquadro móvel para posicionamento sobre a cabeça. A fita métrica inelástica foi utilizada para a avaliação da relação cintura/quadril e cintura/altura.

O índice de Massa Corporal (IMC) ou Índice de Quetelet foi obtido através da relação peso/altura do indivíduo com a massa corporal expressa em quilogramas e a estatura em metros quadrados. Para a classificação do IMC foram utilizados os valores propostos pela World Health Organization (WHO, 1998) (Quadro 3).

Quadro 3 Classificação do Índice de Massa Corporal.

Classificação	IMC (Kg/m ²)
Baixo Peso	< 18,5
Peso normal	18,5 a 24,9
Sobrepeso	25,0 a 29,9
Obesidade	≥ 30,0

Fonte: WHO, 1998.

Em relação à circunferência da cintura, usou-se como ponto de corte de 94 cm para homens e 80 cm para mulheres, como medida de risco metabólico aumentado (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000) (Quadro 4).

Quadro 4 - Circunferência abdominal e risco de complicações metabólicas associadas com obesidade em homens e mulheres caucasianos

Risco de Complicações Metabólicas	Circunferência abdominal (cm)	
	Homens	Mulheres
Aumentado	≥ 94	≥ 80
Aumentado Substancialmente	≥ 102	≥ 88

Fonte: WHO, 2000

A medida da circunferência da cintura e do quadril foi realizada em duplicata, obedecendo à padronização de Callaway et al. (1988). A aferição foi feita com o indivíduo em pé, em posição ereta, utilizando-se uma fita métrica flexível e inextensível de 200 cm de comprimento, com precisão de uma casa decimal. Para obtenção dos valores das circunferências, circunda-se com a fita o local do corpo que se desejava medir, sendo a mesma colocada com firmeza, sem esticar excessivamente, evitando-se assim a compressão do tecido subcutâneo.

A determinação da relação cintura/quadril (RCQ), sendo a aferição da cintura/quadril obtida utilizando-se fita métrica inelástica, foi avaliada considerando como pontos de corte 0,90 para homens e 0,85 para mulheres segundo a OMS, 2000.

A relação cintura/altura (RCA) vem sendo apontada, entre os parâmetros antropométricos, como o melhor índice preditor de fatores de risco cardiovascular (SCHNEIDER et al., 2007), portanto, foi usada como medida antropométrica para avaliar os sujeitos deste estudo. A RCA consiste na circunferência da cintura dividida pela altura em centímetros. O ponto de corte adotado foi 0,5, segundo Ho; Lam; Janus (2003). Mostrando que a circunferência da cintura não deve exceder a metade da estatura. Todas as medidas antropométricas foram realizadas em triplicata.

3.4.2 Inquérito Alimentar

Foi aplicado um questionário quantitativo de frequência de consumo alimentar (QQFCA) validado por Lima et al. (2007), contendo 68 itens alimentares que contemplam fontes dietéticas de vit. D (ANEXO B).

3.4.3 Avaliação da Pressão Arterial e atividade nervosa autonômica

Realizada de acordo com as recomendações da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (2010), por meio do método indireto, técnica auscultatória com uso de esfigmomanômetro aneroide novo e devidamente calibrado, comprado exclusivamente para a pesquisa. Foram considerados hipertensos os sujeitos que relataram HAS já diagnosticada em uso ou não de medicamentos e aqueles que apresentaram PA $\geq$ 140/90 mmHg no momento da avaliação clínica. A classificação da PA foi feita de acordo com a referência das diretrizes citadas acima (Quadro 5). A atividade nervosa autonômica foi avaliada com o Monitor Cardíaco Polar - RS800CX com os sujeitos em repouso. Ambos os equipamentos foram comprados exclusivamente para a pesquisa. Tanto a aferição da pressão arterial quanto o registro da atividade nervosa autonômica foram realizados em duplicata.

Quadro 5 Classificação da pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório (> 18 anos)

Classificação	Pressão Sistólica (mmHg)	Pressão Diastólica (mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Limítrofe*	130 – 139	85 – 89
Hipertensão Estágio I	140 – 159	90 – 99
Hipertensão Estágio II	160 – 179	100 – 109
Hipertensão Estágio III	$\geq$ 180	$\geq$ 110
Hipertensão Sistólica Isolada	$\geq$ 140	< 90
Quando as pressões sistólica e diastólica situam-se em categorias diferentes, a maior deve ser utilizada para classificação da pressão arterial.		

* Pressão normal-alta ou pré-hipertensão são termos que se equivalem na literatura.

Fonte: VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, 2010.

3.4.4 Coleta e Avaliação de Material Bioquímico

Todas as análises sanguíneas foram realizadas em duplicata e com os sujeitos em jejum de 12 horas. As amostras de sangue coletadas para avaliação bioquímica foram analisadas no Laboratório de Estudos do Treinamento Físico Aplicado ao Desempenho e Saúde - LETFADS, sob a coordenação do professor doutor Alexandre Sérgio Silva. Onde

foram feitas análise de parâmetros essenciais para avaliar glicemia, perfil lipídico, ferro sérico, TGO, TGP, ureia, creatinina, ácido úrico e MDA dos indivíduos que compõem a amostra da pesquisa. Todas as análises, exceto MDA, foram realizadas através de kits comerciais da marca Labtest (Minas Gerais, Brasil), seguindo as recomendações do fabricante.

3.4.5 Avaliação do colesterol total, lipoproteína HDL-c, lipoproteína LDL-c, triglicerídeos e glicose

Para análise do colesterol total, um volume de 10 µl de amostra foi adicionado a 01 ml do reagente de trabalho utilizando-se tubos ependorfs. Em seguida, os tubos foram colocados em banho Maria por 10 minutos. Finalmente foi feita a leitura em espectrofotômetro Biospectro modelo SP-220, 250 µl da substância precipitante fornecida com kit será adicionado a 250 µl de amostra em tubos de ensaio.

Em seguida, este preparo foi centrifugado a 3.500 rpm por 20 minutos. Imediatamente após a centrifugação, o soro contendo apenas HDL foi retirado e colocado em tubos ependorf. A partir deste momento, o mesmo procedimento e reagente já descrito para análise do colesterol total foram utilizados. As leituras foram feitas em comprimento de onda de 500 nm.

Para determinação homogênea direta do colesterol LDL em soro de plasma, foi utilizada a metodologia do surfactante seletivo. Para isto, foi adicionada 750µl de um reagente a 10µl de amostra, homogeneizada e incubado a 37° por 5 minutos. Em seguida foi adicionado 250 µl de um segundo reagente, homogeneizado e incubado por mais 5 minutos. A leitura foi feita em comprimento de onda de 546nm.

Para avaliação dos triglicerídeos, 10 µl de amostra foram adicionados a 01ml do reagente de trabalho e encubados em banho Maria a 37 ° C por 10 minutos. Em seguida, feita a leitura em comprimento de onda de 505 nm.

Para determinação da concentração de glicose, 10 µl de amostra foram adicionados a 01 ml de reagente de trabalho e incubados a 37 ° C por 5 minutos. A leitura foi feita em espectrofotômetro, m comprimento de onda de 340 nm.

O perfil lipídico foi avaliado segundo a IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia, (2007). A glicemia foi avaliada com base na Diretriz de Sociedade Brasileira de Diabetes (2012-2013).

3.4.6 Paratormônio (PTH) e Cálcio (Ca)

A amostra de sangue para análise do PTH e do Ca foi encaminhada ao Laboratório de Análises Clínicas Valdevino, essas análises foram realizadas para avaliar resposta à vit. D e ter a certeza que o sujeito não tem hiperparatireoidismo para não gerar viés na pesquisa.

A dosagem de PTH foi realizada pelo método Quimiluminescência e teve como valores de referência 7 a 53 pg/ml segundo Silva et al. (2008). Enquanto o Ca foi mensurado por método Colorimétrico e teve como valores de referência 8,5-10,5 mg/dL, segundo o laboratório onde foram realizadas as análises.

3.4.7 Vitamina D [25(OH)D]

A dosagem de 25(OH)D segundo Sackrison et al. (2002) foi realizada pelo método Quimiluminescência no Laboratório de Análises Clínicas Valdevino.

A classificação dos níveis de vit. D foi realizada com base nos valores de referência usados pela Endocrine Society, (2011) que considera: deficiente nível sérico de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L), insuficiente entre 21-29 ng/mL (52,5-72,5 nmol/L) e suficiente entre 30-100 ng/mL (75-250 nmol/L).

3.4.8 Avaliação do estresse oxidativo

O estresse oxidativo foi avaliado por meio da determinação de um marcador de atividade oxidante, produto final da peroxidação lipídica, o malondialdeído (MDA), conforme método descrito por Ohkawa, Ohishi e Yagi (1979). A atividade oxidante foi quantificada por meio da reação do ácido tiobarbitúrico (TBARS) com os produtos de decomposição dos hidroperóxidos. Para isto, 250 µl de amostra foi adicionado ao cloreto de potássio (KCl) e incubado em banho Maria a 37° C por 60 minutos.

Em seguida, a mistura foi precipitada com ácido perclórico AA 35% e centrifugado a 1400 rpm por 10 minutos a 4°C. O sobrenadante foi transferido para novos ependorfs e adicionado 400 µl de ácido tiobarbitúrico a 0,6% e incubado a 95-100° C por 60 minutos. Após o resfriamento, o material foi lido em espectrofotômetro ultravioleta (Bioespectro, modelo SP 22, Brasil) a um comprimento de onda de 532nm, em temperatura ambiente.

3.4.9 Avaliação do estado inflamatório (PCR-us e A1GPA)

A PCR-us e a α 1 glicoproteína ácida foram mensuradas no Laboratório de Análises Clínicas Valdevino, pelo método Nefelometria, sendo para a PCR, ultrasensível. Considerados valores de referência, PCR-us entre 1 e 3mg/L com base a IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), que considera fator de risco para DCV Proteína C reativa de alta sensibilidade > 3mg/L (na ausência de etiologia não esclerótica). Valores normais adotados para a A1GPA foram de 40 a 150 mg/dL (FERREIRA; PAIVA; ANDRADE, 2006).

3.4.10 Determinação do Polimorfismo BsmI do Gene VDR por PCR/RFLP

A fim de obter material biológico para isolamento de DNA genômico, amostras de células da mucosa oral foram coletadas através de bochecho com solução de sacarose 3%. O DNA foi isolado conforme descrito (ADAIR; LINE, 2007).

Para genotipar os pacientes quanto ao polimorfismo BsmI do VDR a região de interesse foi inicialmente amplificada pela reação em cadeia da polimerase utilizando os iniciadores 5'-CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA-3' e 5'-ACCAGCGGGAAGTCAAGGG-3'. O ciclo de amplificação foi composto por uma etapa de desnaturação de inicial de 5 minutos a 94° C, seguida de 30 ciclos de 94° C (60 segundos), 58° C (60 segundos) e 72° C (3 minutos).

A reação foi finalizada por uma etapa de extensão de 5 minutos a 72° C. O fragmento esperado apresenta 870 pares de base. Foi realizada uma etapa de digestão com a enzima BsmI, a 37° C por 12 horas. O resultado da digestão foi verificado por eletroforese em gel de agarose 1,5%. O alelo B não é clivado, permanecendo com 870pb. A presença do sítio de restrição gerou dois fragmentos, 640 e 230pb (alelo b).

A análise do polimorfismo BsmI foi realizada com 126 indivíduos, 16 amostras foram perdidas por problemas na extração ou amplificação do DNA.

3.5 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Os dados são apresentados como medidas descritiva e percentual, média e desvio padrão da média. Os dados foram previamente testados para normalidade e homogeneidade

por meio dos testes de Kolmogorov e Smirnov e Shapiro wilk, respectivamente. Diferenças entre grupos foram testadas por meio do teste T independente ou seu corresponde não paramétrico Mann-Whitney. Quando mais de dois grupos foram comparados, usou-se ANOVA One Way ou seu correspondente não paramétrico Kruskal-Wallis. Para resultados significativos foi aplicado post-hoc, sendo o teste de Tukey-Kamer para dados paramétricos e teste de Dunn's para dados não paramétricos. Na comparação entre proporções foi utilizado o teste do Qui quadrado de Pearson. Adotou-se nível de significância 5%. Os testes foram realizados no software GraphPadInstat 3.0 (San Diego, CA).

REFERÊNCIAS

- AIDAR M.; LINE S. R. P. A Simple and Cost-Effective Protocol for DNA Isolation from Buccal Epithelial Cells. *Braz Dent J*, v. 18, n. 2, p. 148-152, 2007.
- ALMIRALL, J. et al. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant*, v.25, p. 503–509, 2010.
- ARABI, A. et al. Vitamin D receptor gene polymorphism modulate the skeletal response to vitamin D supplementation in healthy girls. *Bone*, v.45, n.6, p. 1091-7, 2009.
- ARGACHA, J. F. et al. Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, v.58, n.1, p.65-71 jul. 2011.
- ASSALIN, H. B. Impact of the Length of Vitamin D Deficiency on Cardiac Remodeling. *Circ. Heart Fail.*, 24 may 2013.
- BACON, C. J. et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporose Int.*, v. 20, n.8, p. 1407-15, dec. 2009.
- BANDEIRA, F. et al. Vitamin D Deficiency: A global perspective. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, v. 50, n. 4, ago. 2006.
- BARYSCH, M. J. et al. Vitamin D, ultraviolet rays and skin cancer. *Rev. Med. Suisse*, v.6, n.246, p. 884-5, 2010.
- BASTOS, M.D.; SILVEIRA, T.R. Níveis plasmáticos de vitamina D em crianças e adolescentes com colestase. *J. Pediatr.*, v. 79, n. 3, p. 245-52, 2003.
- BATCHELOR, A. J.; COMPSTON, J. E. Reduced plasma half-life of radio-labelled 25-hydroxyvitamin 3 in subjects receiving a high-fiber diet. *J.Nutr.*, v. 49, n. 2, p. 213-6, 1983.
- BECKMAN, K. B.; AMES, B.N. The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev.*, v.78, p. 547–581, 1998.
- BHUTTO, A, MORLEY, J. E. The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.*, v. 11, n. 5, p. 651-60, sep. 2008.
- BINKLEY, N. et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 96, n. 4, p. 981–988, apr.2011.
- BONDIA-PONS, I.; RYAN, L.; MARTINEZ, J. A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J. Physiol. Biochem.*, v. 68, n. 4, p. 701-11, dec. 2012.

CALLAWAY, C.W. et al. Circumferences. in: LOHMANT.G., ROCHEA.F., MARTORELL R., editors. Anthropometric standardization reference manual. **Champaign: Human Kinetics Books.**, p. 39-54, 1988.

CAMPION, E. W. The oldest old. **N. Engl. J. Med.**, v.30, p. 1819–1820, 1994.

CARMO E.H., BARRETO M.L., SILVAJ. B. J. Mudanças nos padrões de morbimortalidade da população brasileira: os desafios para um novo século. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 12, n. 2, p. 63 – 75, 2003.

CERIELLO, A.; MOTZ, E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 24, p. 816–823, 2004.

CHAMPE, P.C.; HARVEY, R.A.; FERRIER, D.R. **Bioquímica ilustrada**, Porto Alegre, Artmed, p. 533, 2006.

CHINETTI G., et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Reduces Cholesterol Esterification in Macrophages. *Circ Res.* 92:212-217, 2003.

CHAN, J.; SIEGE, J. K.; FRASER, G. E. Determinants of serum 25 hydroxyvitamin D levels in a nationwide cohort of blacks and non-hispanic whites. **Cancer Causes Control**, v. 21, p. 501-11, 2010.

CLEARFIELD, M. B. C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. **J. Am. Osteopath. Assoc.**, v. 105, p. 409-19, 2005.

CODONER-FRANCH P. et al. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. **The Journal of Pediatrics**, v. 161, n. 5, p. 848-54, nov. 2012.

COZZOLINO, S. M. F. Biodisponibilidade de Nutrientes. 3 ed. São Paulo: Manole, 2009.

CURTI, M. L. et al. Studies of gene variants related to inflammation, oxidative stress, dyslipidemia, and obesity: implications for a nutrigenetic approach. **J. Obes.**, v. 2011, 2011.

DE FERRANTI, S.; RIFAI, N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. **Clin. Chem. Acta**, v. 307, p. 1-15, 2002.

DOBNIG, H. A review of the health consequences of the vitamin D deficiency pandemic. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 311, p. 15–18, 2011.

DONG, J. et al. Calcitriol protects renovascular function in hypertension by down-regulating angiotensin II type 1 receptors and reducing oxidative stress. **Eur. Heart J.**, 19 jan. 2012.

DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiol. Rev.**, v. 82, p. 47–95, 2002.

- DU, X.L. et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide over production activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. **Proc. Natl. Acad. Sci., U S A**, v. 97, n.22, p.12222-6, 2000.
- DUSSO, A.S.; TOKUMOTO, M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. **Kidney Int**; v. 79, n. 7, p. 715-29, 2011.
- EARTHMAN, C. P. et al. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. **International Journal of Obesity**, v. 36, n. 3, p.387-396, mar. 2012.
- ELMARAKBY, A. A.; SULLIVAN, J. C. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. **Cardiovasc. Ther.**, v.00, p. 1-11, 2010.
- ELNENAEI, M. O. et al. Genomic and metabolic patterns segregate with responses to calcium and vitamin D supplementation. **British Journal of Nutrition**, v. 105, p. 71-79, 2011.
- ENG, M. D. J. Sample size estimation: how many individuals should be studied? **Radiology**, v. 227, n. 2, p. 309–13, 2003.
- FAIRWEATHER-TAIT, F. S. J. Human nutrition and food research: opportunities and challenges in the post-genomic era. **Phil Trans. S. Royal Lond. B.**, v. 358, n. 1438, p. 1709-27, 2003.
- FELDMAN, D.; PIKE, J. W.; GLORIEUX, F. H. Vitamin D. **Academic Press**, p. 1892, 2005.
- FERREIRA, B. M., PAIVA, L. V., ANDRADE, A. Validação do reagente alfa-1-glicoproteína ácida turbidimétrico: Biotécnica, 13 jun. 2006.
- FILUS et al. Relationship between vitamin D receptor BsmI and Fok I polymorphism and anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome. **The aging Male**, v. 11, n.3, p. 134-139, 2008.
- FOGG-JOHNSON, N.; KAPUT J. Nutrigenomics: an emerging scientific discipline. **Food Technology Feature**, v.57, n.4, p.60-67, apr.2003.
- FORD, E. S. et al. C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 57, n.9, p. 1157-63, 2003.
- FREITAS, E. V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**, 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- FU, L. W.; VENDER, R. Systemic role for vitamin D in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. **Dermatology Research and Practice**, article ID 276079, p. 4 , 2011.

GRADINARU, D. Vitamin D Status and Oxidative Stress Markers in Elderly with Impaired Fasting Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus. **Aging Clin. Exp. Res.**, 10 set. 2012.

GRUNDBERG E.; HELENA BRÄNDSTRÖM H.; RIBOM E. L.; LJUNGGREN O.; MALLMIN H.; KINDMARK A. Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol*, v.150, p. 323–328, 2004.

HACK, V. et al. The redox state as a correlate of senescence and wasting and as a target for therapeutic intervention. **Blood**, v.92, p. 59-67, 1998.

HARMAN, D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. **J. Gerontol.**, v. 11, p. 298-300, 1956.

HO, S. Y.; LAM, T.H.; JANUS, E. D. Waist to stature ratio is more strongly associated with cardiovascular risk factors than other simple anthropometric indices. **Ann. Epidemiol.**, v. 13, n. 10, p.683-91, nov. 2003.

HOLICK, M. F. Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment. **Progress in Biophysics and Molecular Biology**, v. 92, p. 49–59, 2006.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N.Eng. J. Med.**, n. 357, p. 266-81, 2007.

HOLICK, M. F. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. **Ann. Epidemiol.**, v. 19, n. 2, p. 73–78, fev. 2009.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 96, p. 1911–1930, 2011.

HOLLIS, B. W. Circulating 25-Hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for Vitamin D. **The Journal of Nutrition**, v. 135, p. 317-322, 2005.

HOLMBERG, I. et al. Absorption of a pharmacological dose of vitamin D₃ from two different lipid vehicles in man: comparison of peanut oil and a medium chain triglyceride. **Biopharm. Drug Dispos.**, v. 11, n. 9, p. 807-15, 1990.

HYPPÖNEN, E. et al. 25-Hydroxyvitamin D and pre-clinical alterations in inflammatory and hemostatic markers: a cross sectional analysis in the 1958 british birth cohort. **PLoS ONE**, v. 5, n. 5: e10801, 24 may 2010.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo 2010**, tabela 2.6- População residente, por grupo de idade, segundo os municípios e o sexo. Disponível em: <<http://www.censoibge.gov.br/sipopse/index.php?ufedados=26>>. Acesso em: 30 maio 2012.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Estudos e Pesquisas, Informação Demográfica e Socioeconômica**. Projeção da População do Brasil por Sexo e Idade-1980-2050. Rio de Janeiro, 2008. Disponível em:

<<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao/populacao/2008/projecao.pdf>>. Acesso em: 30 maio 2012.

IOM. INSTITUTE OF MEDICINE. **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**, p.2, nov. 2010.

JONES, G. Assay of vitamins D2 and D3, and 25-hydroxyvitamins D2 and D3 in human plasma by high-performance liquid chromatography. **Clin.Chem.**, v. 24, n. 2, p. 287-98, 1978.

LAGUNOVA, Z. et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D is a predictor of serum 1,25-Dihydroxyvitamin D in overweight and obese patients. **Journal of Nutrition**, v. 141, p. 112-117, jan. 2011.

LANZKE, B.; RAZZAQUE, M. S. Vitamin and aging: old concepts and new insights. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 18, n. 12, p. 771-777, 2007.

LEHNINGER, A.L; NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de bioquímica**, São Paulo: Sarvier, p. 839, 2002.

LEVENTIS, P.; KIELY, P. D. The tolerability and biochemical effects of high dose bolus vitamin D2 and D3 supplementation in patients with vitamin D insufficiency. **Scand J. Rheumatol.**, v. 38, n. 2, p. 149-53, 2009.

LIMA, F. E. L. et al. Validade de um questionário quantitativo de frequência alimentar desenvolvido para população feminina no nordeste do Brasil. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v.10, n.4, p. 483-90, 2007.

MAHAN L. K.; ESCOTT-STUMP S. Krause, Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. Tradução Natália Rodrigues Pereira et al. 12 ed, Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

MARTI, A.; GOYENECHEA, E.; MARTÍNEZ, J. A. Nutrigenetics: a tool to provide personalized nutritional therapy to the obese. **J. Nutrigenet Nutrigenomics**, v.3, p. 157–169, 2010.

MARTIN, K.J.; GONZÁLEZ, E.A. Vitamin D supplementation in CKD. **Clin. Nephrol.**, v. 75, p. 286-93, 2011.

MEDCURSO, **Pediatrics** v. 3, p. 19, Rio de Janeiro: Frattari, 2004.

MENDES, M. R.S.S. B. et al. A situação social do idoso no Brasil: uma breve consideração. **Acta Paul. Enferm.**, v. 18, n. 4, p. 422-6, 2005.

MIGLIACCIO, E. et al. The p66 adaptor protein controls oxidative stress response and life span in mammals. **Nature**, v.402, p. 309-313, 1999.

MOURA, P. A. et al. Concentrações séricas de fibrinogênio e de proteína C reativa como biomarcadores inflamatórios na predição de risco da doença aterosclerótica em pacientes com sobrepeso. **Ver. Bras. Nutr. Clin.**, v. 21, n. 4, p. 290-5, 2006.

MOURÃO, D. M. et al. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. **Rev. Nutr.**, v. 18, n. 4, p. 529-539, 2005.

NAIR-SHALLIKER, V.; ARMSTRONG, B. K.; FENECH, M. Does vitamin D protect against DNA damage? **Mutat. Res.**, v. 733, n. 1-2, p. 50-7, 1 may 2012.

NEVES, J.P.R. et al. Concentrações de 25-hidroxivitamina D: fatores associados e relação com níveis pressóricos em idosos hipertensos. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 56, n. 7, 2012.

NUNN, A. V; BELL, J. D.; GUY, G. W. Life style-induced metabolic inflexibility and accelerated ageing syndrome: insulin resistance, friend or foe? **Nutr. Metab.**, v. 6, p. 16, 2009.

OHKAWA, H.; OHISHI, N.; YAGI, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analyt Biochem.*, v. 95, p. 351-358, 1979.

OOSTERWERFF, M. M. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. **Clin. Endocrinol. (Oxf.)**, v. 75, n. 5, p. 608-13, nov.2011.

ORTLEPP J. R.; HOFFMANN L. R.; HANRATH P.; JOOST H. G. The vitamin D receptor gene variant is associated with the prevalence of type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Diabet Med*, v.18, n.10, p.842-5, out., 2001.

ORTLEPP J. R.; METRIKAT J.; ALBRECHT M.; KORFF A.V.; HANRATH P.; HOFFMANN R. The vitamin D receptor gene variant and physical activity predicts fasting glucose levels in healthy young men. *Diabet Med*, v.20, n.6, p. 451-4, jun., 2003.

OVESEN, L.; BRAT C.; JAKOBSEN, L. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin metabolite to be reckoned with? **Annals of Nutrition Metabolism**, v. 47, n. 34, p. 107-113, 2003.

PEDROSA, M. A. C.; CASTRO, M. L. Papel da vitamina D na função neuromuscular- Revisão. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v.49, n. 4, ago. 2005.

PIERONI, I. Níveis de proteína C reativa circulante em adultos e relação com o índice de massa corporal. **Rev. Nut.**, v. 29, p.133, 2003.

PITTAS, A. G. et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non diabetic adults. **Diabetes Care**, v. 30, n.4, p. 980-6, 2 fev. 2007.

REICHRATH, J. Unravelling of hidden secrets The role of vitamin D in skin aging. **Dermato-Endocrinology**, v. 4, n. 3, p. 241–244, Jul.–Dez., 2012.

REIS, J. S. et al. Estresse Oxidativo: Revisão da Sinalização Metabólica no Diabetes Tipo 1. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52, n. 7, p. 1096-1105, 2008.

ROUQUAYROL, M. Z.; FILHO, N. A. **Epidemiologia e Saúde**. 6 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003.

SAKALLI, H.; ARSLAN, D.; YUCEL, A. E. The effect of oral and parenteral vitamin D supplementation in the elderly: a prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled study. **Rheumatol. Int.**, v. 32, n. 8, p. 2279-83, ago. 2012.

SARAIVA, G. L. et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51 n. 3, p. 437-442, 2007.

SCHILLING, S. Epidemic Vitamin D Deficiency Among Patients in an Elderly Care Rehabilitation Facility. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 109, n.3, p. XXX-XX, 2012.

SCHNEIDER, H. J. et al. Accuracy of anthropometric indicators of obesity to predict cardiovascular risk. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 92, n.2, p. 589-594, fev. 2007.

SCHUCH, N. J.; GARCIA V. C.; MARTINI L. A. Vitamina D e Doenças Endocrinometabólicas. **Arq. Bras. de Endocrinol. Metab.**, v. 53, n. 5, p. 625-33, 2009.

SHAB-BIDAR, S.; NEYESTANI, T. R.; DJAZAYERY. Efficacy of vitamin D3-fortified-yogurt drink on anthropometric, metabolic, inflammatory and oxidative stress biomarkers according to vitamin D receptor gene polymorphisms in diabetic patients: a study protocol for a randomized controlled clinical trial. **BMC Endocrine Disorders**, v. 11, p. 12, 2011.

SHAB-BIDAR, S. et al. Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. **Diabetes Metab. Res. Rev.**, v. 28, n. 5, p. 424-430, 2012.

SHAHAR D. R. et al. Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 92, p. 17-22, 2010.

SHEA, M. K. et al. Vitamin K and Vitamin D Status: Associations with Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study. **American Journal of Epidemiology**, v.167, n. 3, p. 313-320, 2008.

SILVA B. C. C. et al. Prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D e sua correlação com PTH, marcadores de remodelação óssea e densidade mineral óssea, em pacientes ambulatoriais. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 52/3, p. 482-488, 2008.

SILVA, S. H.; MORESCO, R. N. Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 21, n. 3, p. 132-142, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.88, suplemento I, abr. 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. **Rev. Brasileira de Hipertensão**, v. 17, n.1, jan/mar 2010.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretriz, 2012 - 2013.

SPEER G., et al. Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. *European Journal of Endocrinology*, v. 144, p. 385-389, 2001.

TANAKA, M. et al. Vitamin D receptor activator reduces oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Therapeutic Apheresis and dialysis**, v. 15, n.2, p. 161-168, 2011.

TANIYAMA, Y.; GRIENDLING, K. K. Reactive oxygen species in the vasculature: molecular and cellular mechanisms. **Hypertension**, v. 42, p. 1075-1081, 2003.

TELLIOGLU, A. et al. Efficacy and safety of high dose intramuscular or oral cholecalciferol in vitamin D deficient/insufficient elderly. **Maturitas**, v. 72, n. 4, p. 332-8, aug. 2012.

TWOROWSKA-BARDZIŃSKA U., et al. The vitamin D receptor gene BsmI polymorphism is not associated with anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.*, v. 24, n. 9, p. 514-8, 2008. doi: 10.1080/09513590802302985

VÉLAYOUDOM-CÉPHISE F. L., et al. Vitamin D deficiency, vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk factors in Caribbean patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.*, v.37, n. 6, p. 540-5, 2011. doi: 10.1016/j.diabet.2011.05.005

VOLP, A. C. P. et al. Efeitos antioxidantes do selênio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. **Ver. Nut. Campinas**, v. 23, n. 4, p. 581-590, jul - ago 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1998. (WHO Technical Report Series, 894).

WORLD HEALT ORGANIZATION. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a who consultation, Geneva, 2000.

WU, C. C. et al. Calcitriol treatment attenuates inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. **Tohoku J. Exp. Med.**, v. 223, p. 153-159, 2011.

YIN Y., et al. Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism. *Eur J Clin Invest.*, v. 42, n. 11, p. 1189-96, 2012. doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02706.x.

ZAINAL, T. A. et al. Caloric restriction of rhesus monkeys lowers oxidative damage in skeletal muscle. **FASEB J.**, v. 14, p.1825–1836, 2000.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

Título da pesquisa: Efeito da suplementação de vitamina D e influência do polimorfismo Bsm1 do gene VDR no estresse oxidativo de idosos obesos.

TERMO DE COMPROMISSO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezada Senhora (o),

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar o efeito os níveis sanguíneos de vitamina D, paratormônio, PCR us e marcadores do estresse oxidativo de indivíduos idosos, avaliar o estado nutricional, consumo alimentar, pressão arterial e exames bioquímicos dos pacientes e está sendo desenvolvida por Chahira Taha Mahd Ibrahim Issa, médica e mestranda do Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição – Nutrição Clínica – da UFPB, sob a orientação da Prof. Dra. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves.

Solicitamos sua colaboração para participar dos procedimentos necessários para realização do estudo, durante a pesquisa será realizado o preenchimento de um questionário de inquérito alimentar e consumo alimentar; realização de avaliação antropométrica (peso, altura e circunferência da cintura), aferição e análise da pressão arterial, realização de exames bioquímicos (glicemia, colesterol total, frações e triglicerídeo, TGO, TGO, ureia, creatinina, ácido úrico e hemograma) e investigação do DNA para estudar sua relação com os níveis de vitamina D no sangue. Para a realização dos exames bioquímicos o (a) senhor (a) será submetido(a) a coleta de sangue com procedimentos e profissional adequados quanto à biossegurança.

Estes procedimentos não trarão riscos previsíveis para os participantes. Sua participação é voluntária e você pode se recusar a participar desta pesquisa. Para isto, basta que não assine o termo de consentimento, devolvendo ao pesquisador. Se você aceitar participar e durante o experimento sentir que não quer prosseguir, basta informar ao pesquisador o seu desejo.

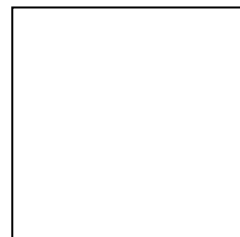
Sua participação é de fundamental importância, pois contribuirá muito para a realização do nosso trabalho. Os resultados desta pesquisa podem ser publicados em

artigos, congressos e em outros eventos científicos, onde sua identidade permanecerá anônima.

Tendo sido esclarecido (a) sobre os objetivos do estudo e do segredo em relação a minha participação, onde inclusive ressalta o meu direito de dispensa a qualquer momento sem qualquer prejuízo ou ônus, aceito participar desta pesquisa.

Assinatura do Participante da Pesquisa

Assinatura de Testemunha



Atenciosamente,

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura do Pesquisador Participante

Contato da Pesquisadora Responsável: Chahira Taha Mahd Ibrahim Issa.

Telefones: (83) 87179786

Comitê de Ética em Pesquisa Centro de Ciências da Saúde- CCS: ((83) 3216 7791

APÊNDICE B- Formulário de Inquérito Alimentar

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

Nº DE ORDEM: _____

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: (____) _____

Sexo () Masculino Data de Nascimento: ____/____/____

() Feminino Idade: ____ anos

Cor da pele _____ Religião _____

Uso de veste específica que limite exposição solar _____

2- HISTÓRICO CLÍNICO

a) Apresenta alguma patologia crônica? () Sim () Não

Especifique: _____.

b) Já fez alguma cirurgia? () Sim () Não

Especifique: _____.

c) Faz uso de medicamentos? () Sim () Não

Especifique: _____.

Se for mulher: Faz uso de reposição hormonal? _____.

d) Seu intestino funciona normalmente? () Sim () Não

_____.

e) Apresenta dor ou dificuldade ao deglutir? () Sim () Não

Se sim: Refere-se a algum alimento específico? Qual?

_____.

f) Apresenta dor ou dificuldade na digestão após alimentação? () Sim () Não

Se sim: Refere-se a algum alimento específico? Qual?

_____.

g) Você pratica atividade física ? () Sim () Não

Se sim, qual a frequência e modalidade? _____.

h) Qual a frequência e duração média da exposição ao sol por dia? _____.

3. HISTÓRIA DIETÉTICA:

a) Você esta fazendo dieta? () Sim () Não

Se sim, a quanto tempo? _____

b) Local onde habitualmente faz as refeições?

() casa () trabalho () restaurante () outro _____

c) Observa regularidade nos horários das refeições? () Sim () Não () raramente

d) Tem aversão por algum alimento? () Sim () Não

Se sim, qual? _____

e) Algum alimento lhe faz mal? () Sim () Não

Se sim, qual? _____

f) Quais são as preferências alimentares: Cite 03 por ordem de preferência:

g) Consome melancia? () Sim () Não

Se sim, qual a frequência? _____

4. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA:

Peso (Kg): _____ Altura (m): _____ IMC (kg/m²): _____

Diagnóstico Nutricional: _____

Cintura (cm) _____ RCQ: _____ RCA _____

Quadril (cm) _____ Diagnóstico: _____

5. AFERIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL : _____

6. ATIVIDADE NERVOSA AUTONÔMICA: _____

7. AVALIAÇÃO BIOQUÍMICA:

Variável	Resultado	Valor Normalidade
Hemograma completo		
Colesterol total		
HDL-C		
VLDL-C		
LDL-C		
Triglicerídeos		
Glicemia de jejum		
TGO		
TGP		
Ureia		
Creatinina		
Ácidoúrico		
25(OH)D		
PTH		
Cálcio sérico		
PCR us		
A1GPA		
MDA		

Data: ____/____/____.

ANEXOS

ANEXO A Certidão Comitê

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 10ª Reunião realizada no dia 30/10/2012, o projeto de pesquisa intitulado: “EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D E INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO BSM1 DO GENE VDR NO ESTRESSE OXIDATIVO DE IDOSOS COM SOBREPESO OU OBESIDADE”, da Pesquisadora Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves. Prot. nº 0374/12, CAAE: 06088112.5.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.


Andrea Márcia da C. Lima.
Mat. SIAPE 1117510
Secretária do CEP-CCS-UFPA

ANEXO B - INQUÉRITO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR

Caso Nº: _____ DS: _____ USF: _____

Nº do membro da família: _____

3. INQUÉRITO DE FREQUÊNCIA DE CONSUMO ALIMENTAR (Dietsys): [] [] [] []

(Assinalar com X, N = nas refeições e E = entre as refeições (lanches, onde existir).

SOPAS e MASSAS	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE				PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO				Não escrever aqui	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	2	3		4	1	2	3		4
Sopas (de legumes, canja, cremes etc.).	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	2 conchas médias (260ml)	P	M	G	E	
Macarronada, lasanha.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 escumadeira rasa ou 1/2 prato (75 g)	P	M	G	E	
Pizza.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 pedaço médio (130g)	P	M	G	E	
Pastelaria, empada, esfiha, pastel, kibe, coxinha.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 unidade ou 1 pedaço médio (60g)	P	M	G	E	
CARNES e PEIXES	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE				PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO				Não escrever aqui	
Peixe cozido, assado ou grelhado.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 unidade grande ou 3 pedaços (100g)	P	M	G	E	
Peixe frito.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 posta média ou 1 filé médio (120 g)	P	M	G	E	
Carne de boi cozida, assada, grelhada, churrasco.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	3 fatias/pedaços ou 1 bife médio (100 g)	P	M	G	E	
Bife.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 unidade grande (150g)	P	M	G	E	
Carne de charque, carne de sol.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 pedaço grande (60g)	P	M	G	E	
Lingüiça, salsicha, presunto, outros frios.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 unidade, 1 gomo ou 2 fatias (40g)	P	M	G	E	
Frango frito, à milanesa, nuggets.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	2 pedaços ou 1 filé médio (90g)	P	M	G	E	
Frango guisado, grelhado, assado, espeto.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	3-4 pedaços médios (120g)	P	M	G	E	
Miúdos de frango.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	3 pedaços (60g)	P	M	G	E	
Fígado bovino.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 filé médio (60 g)	P	M	G	E	
LEGUMINOSAS e OVOS	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE				PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO				Não escrever aqui	
Feijão roxo, carioca, preto, verde.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 concha média ou 4 colheres de sopa (90g)	P	M	G	E	
Ovos (cozido, cru, frito).	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 unidade média (60g)	P	M	G	E	
Milho verde, ervilha, vagem (fresco, cong. ou enlatado).	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	2 colheres de sopa (60g)	P	M	G	E	
ARROZ e TUBERCULOS	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE				PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO				Não escrever aqui	
Arroz branco cozido com óleo e temperos.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	3-4 colheres de sopa (90g)	P	M	G	E	
Batata frita ou mandioca frita.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	2 colheres de sopa (50g)	P	M	G	E	
Batata, mandioca, inhame - assado/cozido.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	3 pedaços médios (180g)	P	M	G	E	
Salada de maionese com legumes.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	3 colheres de sopa (90g)	P	M	G	E	
Batata doce ou abóbora.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	3 pedaços médios ou 1 unidade média (90g)	P	M	G	E	
Farofa, farinha de mandioca.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	2 colheres de sopa (30g)	P	M	G	E	
Cuscuz de milho ou com leite, angu, pirão, canjica.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D	S	M	A	1 pedaço médio (135g)	P	M	G	E	

Caso Nº: _____ DS: _____ USF: _____ [] [] []

Nº do membro da família: _____

LEITE E DERIVADOS, CEREAIS MATINAIS	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	Não escrever aqui	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1 2 3 4	1 2 3 4		
Leite. Tipo: () integral () desnat. () semidesnat.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 copo (150 ml)	P M G E	
Açúcar adicionado ao leite. () N () E	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Neston, aveia.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1,5 colher de sopa (18g)	P M G E	
Iogurte ou coalhada tipo: () natural. () com frutas	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Vitamina de leite ou leite batido com fruta.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 copo americano (165ml)	P M G E	
Queijo minas ou ricota, requeijão light. () N () E	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Queijo coalho, mant. prato, mussa, requeijão. () N () E	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 fatia peq. ou 1 colher de sopa rasa (20g)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
2 fatias médias ou 1 colher de sopa (30g)	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A		P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
VEGETAIS	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	Não escrever aqui	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1 2 3 4	1 2 3 4		
Alface.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	3 folhas médias (30g)	P M G E	
Tomate cru.	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Couve, espinafre, cozido.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 unidade pequena ou 4 fatias (70g)	P M G E	
Beterraba, crua ou cozida.	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Cenoura crua ou cozida.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	3 colheres de sopa (60g)	P M G E	
Pepino, pimentão.	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	4 fatias ou 2,5 colheres de sopa (50g)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	2 fatias ou 2 colheres de sopa (30g)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	2 colheres de sopa (20g)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
MOLHOS	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	Não escrever aqui	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1 2 3 4	1 2 3 4		
Óleo, azeite ou vinagre em saladas.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	3 colheres de sobremesa (15g)	P M G E	
Catchup ou mostarda.	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Maionese, molho rosé (também em pães).	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 colher de sopa (10g)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 colher de sopa (15g)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
FRUTAS E SUCOS	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO	Não escrever aqui	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1 2 3 4	1 2 3 4		
Laranja, mexerica.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	2 unid. pequenas (180g)	P M G E	
Banana.	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Mamão.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 unidade média (60g)	P M G E	
Maçã.	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Melancia, melão.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 fatia grande ou meio papaya (180g)	P M G E	
Manga (na época).	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Abacaxi.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 unidade média (130g)	P M G E	
Gojaba (na época).	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Suco de caju (na época). () N () E	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 fatia média (150 g)	P M G E	
Suco de acerola. () N () E	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
Suco de laranja natural. () N () E	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 unidade grande (220g)	P M G E	
Suco natural de outras frutas.	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	2,5 fatias médias (260g)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 unidade pequena (60g)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 copo (200ml)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 copo (200ml)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 copo (200ml)	P M G E	
	O	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	O O O O		O O O O	

Caso Nº: _____ DS: _____ USF: _____ [] [] []

Nº do membro da família: _____

PÃES E BISCOITOS	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE 1 2 3 4	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO				Não escrever aqui	
	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9			10	1	2	3		4
Pão francês, pão de forma, integral, pão doce, torrada.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 unidade ou 2 fatias (50g)	P	M	G	E	
Biscoito salgado, Biscoito doce <i>sem recheio</i> .	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	5 a 6 unidades (30g)	P	M	G	E	
Biscoito doce <i>recheado, amanteigado</i> .	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	3 unidades (40g)	P	M	G	E	
Margarina passada no pão () comum () <i>light</i> .	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	2 pontas de faca (5g)	P	M	G	E	
Manteiga passada no pão.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	2 pontas de faca (5g)	P	M	G	E	
BEBIDAS	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE 1 2 3 4	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO				Não escrever aqui	
Cerveja.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 lata (350 ml) ou 2 copos americanos	P	M	G	E	
Cachaça, whisky, vodka.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	2 doses (60 ml)	P	M	G	E	
Vinho.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	2 cálices de vinho ou um copo (120 ml)	P	M	G	E	
Café com açúcar. () N () E	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 xícara de chá grande (200 ml)	P	M	G	E	
Café sem açúcar.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 xícara de chá grande (200 ml)	P	M	G	E	
Adoçante artificial.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	3 a 4 gotas ou 1 envelope (0,8g)	P	M	G	E	
DOCES, SOBREMESAS E APERITIVOS	QUANTAS VEZES VOCE COME										UNIDADE 1 2 3 4	PORÇÃO MÉDIA (M)	SUA PORÇÃO				Não escrever aqui	
Chocolates, bombons, brigadeiro. () N () E	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	2 unidades ou 1 barra (30g)	P	M	G	E	
Doces de frutas. () N () E	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 pedaço médio (60g)	P	M	G	E	
Bolos e tortas. () N () E	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 fatia média (50g)	P	M	G	E	
Sorvete. () N () E	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	2 picolés ou 1 taça (2 bolas) (120g)	P	M	G	E	
Doce de abóbora ou goiabada (em lata ou caseiro. () N () E)	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 pedaço pequeno (35g)	P	M	G	E	
Pipoca, salgadinhos, <i>chips</i> , torresmo.	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 porção (45g)	P	M	G	E	
Refrigerantes. Tipo: () não-dietéticos () dietéticos () N () E. Usa canudo ()	N	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	D S M A	1 copo de 200 ml	P	M	G	E	

Quando você come carne bovina ou de porco, você costuma comer a gordura visível?

(1) nunca ou raramente

(2) algumas vezes

(3) sempre

(9) não sabe

☐

Quando você come carne de frango ou peru, você costuma comer a pele?

(1) nunca ou raramente

(2) algumas vezes

(3) sempre

(9) não sabe

☐

Condimentos comprados por mês (quantidade):

Óleo de soja (ml)

Vinagre (ml)

Sal (kg)

Açúcar (kg)

Não escrever aqui

Por favor, liste qualquer outro alimento ou preparação importante que você costuma comer ou beber pelo menos UMA VEZ POR SEMANA que não foram citados aqui (por exemplo: fibrax, leite-de-coco, outros tipos de carnes, receitas caseiras, creme de leite, leite condensado, gelatina e outros doces etc.).

ALIMENTO	FREQUÊNCIA POR SEMANA	QUANTIDADE CONSUMIDA	COD	CONS

ARTIGO

RELAÇÃO ENTRE PERFIL CARDIOMETABÓLICO, STATUS DE VITAMINA D E POLIMORFISMO BSMI DO GENE VDR EM IDOSOS.

Perfil cardiometabólico, vitamina D e polimorfismo BsmI em idosos

Autores: Chahira Taha Mahd Ibrahim Issa¹, Alexandre Sérgio Silva², Luciana Tavares Toscano³, Marcia Silva Medeiros⁴, Darlene Camati Persuhn⁵, Alcides da Silva Diniz⁶, Maria José de Carvalho Costa⁷, Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves⁸.

Universidade Federal da Paraíba / Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição

^{1,3}Pós-graduação em Ciências da Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba

^{2,7,8}Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição, Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba

⁵UFPB/ Centro de Ciências Exatas e da Natureza/ Departamento de Biologia Molecular

⁶Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Pernambuco

⁴Graduação em Ciências da Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba

Artigo Submetido:

TÍTULO DA REVISTA: British Journal of Nutrition

ÁREA: Nutrição

QUALIS: A1 ISSN: 0007-1145

FATOR DE IMPACTO 2012: 3.302

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação entre perfil cardiometabólico, status de vitamina D e polimorfismo BsmI do gene VDR em idosos não institucionalizados. **Materiais e Métodos:** Foi realizado um estudo transversal observacional com amostra aleatória e representativa de 142 idosos, selecionada por conglomerado e recrutada em um programa assistencial municipal. Foram avaliados: perfis clínico-nutricional, bioquímico e inflamatório, estresse oxidativo e genotipagem para o polimorfismo BsmI. **Resultados:** Os participantes tinham média de idade 69,9(7,0) anos, de IMC 28,3(4,4) Kg/m² e 80,3% eram mulheres. A prevalência de níveis de 25 (OH) D < 75nmol/L foi de 40,8%. Os fatores influenciadores que se associaram com a hipovitaminose D foram sexo e consumo de peixes. O grupo INSUF/DEF [25(OH)D < 75nmol/L (30 ng/mL)] apresentou valores de glicemia de jejum e MDA significativamente mais elevados quando comparado ao SUF [25(OH)D ≥ 75nmol/L (30 ng/mL)]. O polimorfismo BsmI apresentou frequência alélica para o grupo SUF: B= 0,49 e b=0,51 e INSUF/DEF: B=0,38 e b=0,62. A frequência de homozigoto bb foi significativamente associada com menores concentrações séricas de colesterol total e colesterol LDL, em relação ao Bb, tanto na população em geral como no grupo SUF. Entre portadores de bb, no grupo INSUF/DEF observou-se valores mais altos de triglicerídeos e colesterol VLDL. **Conclusão:** Glicemia e estresse oxidativo estão aumentados em idosos com hipovitaminose D. A presença do genótipo bb, em condições adequadas de vit D sérica, resultou em níveis menores de colesterol total e LDL, este benefício se perde quando há hipovitaminose D. Portanto, baixos níveis de vitamina D podem ser considerados fator de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Palavras-chave: Idosos. Vitamina D. Estresse oxidativo. Hiperglicemia. Polimorfismo.

ABSTRACT

Aim: Evaluate the relationship between cardiometabolic profile, vitamin D status and BsmI polymorphism of the VDR gene in non-institutionalized elderly subjects. **Materials and Methods:** An observational cross-sectional study was conducted with a random and representative sample of 142 elderly subjects selected by conglomerate and recruited from a municipal assistance program. Clinical and nutritional, biochemical and inflammatory profiles, oxidative stress and genotyping for BsmI polymorphism were evaluated. **Results:** Participants had mean age of 69.9 (7.0) years, BMI of 28.3 (4.4) kg / m² and 80.3 % were women. The prevalence of levels of 25 (OH) D < 75nmol/L was 40.8 % (n = 58). The influencing factors associated with hypovitaminosis D were gender and fish consumption. The INSUF/DEF group [25(OH)D < 75nmol/L] showed fasting blood glucose and MDA values significantly higher when compared to the SUF group [25(OH)D ≥ 75nmol/L]. The BsmI polymorphism analysis results showed allelic frequency for the SUF group of B = 0.49 and b = 0.51 and for INSUF/DEF group of B = 0.38 and b = 0.62. The frequency of homozygous bb was significantly associated with lower serum total cholesterol and LDL cholesterol concentrations compared to Bb both in the general population as in the SUF group. Among individuals with bb, INSUF/DEF group showed higher levels of triglycerides and VLDL cholesterol. **Conclusions:** Blood glucose levels and oxidative stress are increased in elderly subjects with hypovitaminosis D. The presence of genotype bb with adequate vitamin D levels resulted in lower total and LDL cholesterol levels, which benefit is lost when hypovitaminosis D is present. Therefore, low levels of vitamin D can be considered a risk factor for the development of cardiovascular diseases.

Keywords: Elderly. Vitamin D. Oxidative stress. Hyperglycemia. Polymorphism.

INTRODUÇÃO

Estudos evidenciam a alta prevalência de hipovitaminose D entre indivíduos idosos ^(1, 2) com números que configuram epidemia em escala mundial ^(3, 4).

Recentemente vem sendo descrita a participação dessa vitamina em diversos processos fisiológicos no organismo, entre eles diferenciação, proliferação e crescimento celular ⁽³⁾, estado oxidativo, inflamação, metabolismo insulínico ⁽⁵⁾, imunidade ⁽⁶⁾, pressão arterial ⁽⁷⁾, e manutenção do peso corporal ⁽⁸⁾. A hipovitaminose D [25(OH)D < 75nmol/L (30 ng/mL)] acentua marcadamente o estresse oxidativo e o risco de doença cardiovascular (DCV) em sujeitos hiperglicêmicos comparados com os indivíduos que apresentam níveis de vit. D suficientes [25(OH)D ≥ 75nmol/L (30 ng/mL)] ⁽⁹⁾. O aumento no estresse oxidativo derivado da inflamação tem sido hipotetizado como o principal mecanismo na patogênese e progressão de doenças como obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV) ^(10,11).

Acredita-se que a forma ativa da vit. D exerça seus efeitos principais interagindo com o receptor de alta afinidade dessa vitamina, chamado receptor da vitamina D (VDR), um fator de transcrição ligante-dependente que regula a transcrição genética e a função celular em diversos tecidos ⁽¹²⁾. O polimorfismo BsmI localizado no gene VDR vem sendo associado a diferentes repostas à suplementação com vit. D, incluindo melhora nos marcadores de estresse oxidativo e inflamatórios em pacientes com DM2 ⁽⁵⁾ e influência negativa na resposta esquelética em garotas saudáveis ⁽¹³⁾. Entre mulheres na pós-menopausa com baixa densidade mineral óssea, alta frequência do polimorfismo BsmI foi encontrada nos indivíduos não responsivos à suplementação ⁽¹⁴⁾.

Apesar dos estudos citados, ainda não está bem estabelecida a relação entre hipovitaminose D e situações relacionadas à DCV, entre elas, estresse oxidativo, atividade inflamatória, diabetes e hipertensão arterial, bem com, a influência do polimorfismo BsmI nesses processos. Pesquisadores têm avaliado esses desfechos com estudos experimentais e pouco se sabe sobre os mecanismos que levam a eles, como também ainda é pequena a quantidade de estudos que avaliam essas relações em idosos. Tornando-se inédito avaliar a relação da vit. D com o malondialdeído e alfa glicoproteína ácida, bem como, a relação entre o polimorfismo BsmI e perfil lipídico em idosos. Portanto, encontrou-se a necessidade de realizar um estudo epidemiológico e com amostra representativa para investigar o estado cardiometabólico nesses indivíduos. Assim, o objetivo do presente

estudo foi avaliar a influência da vit. D no perfil cardiometabólico e sua relação com o polimorfismo BsmI do gene VDR em idosos não institucionalizados.

MATERIAIS E MÉTODOS

Desenho do estudo

Foi realizado um estudo epidemiológico observacional do tipo transversal, envolvendo amostra aleatória e representativa de 142 idosos com idade igual ou acima de 60 anos, selecionada por conglomerado e recrutada do Programa de Assistência a Pessoa Idosa (PAPI) da Secretaria de Desenvolvimento Social (SEDES) do município de João Pessoa-PB. A coleta de dados foi realizada no período entre outubro de 2012 a setembro de 2013.

O PAPI trabalha com 51 grupos de idosos distribuídos pela cidade de João Pessoa, uma capital da região nordeste do Brasil, destes, foram sorteados 09 grupos para seleção da amostra. Os critérios de inclusão compreenderam ausência de fatores capazes de alterar os níveis séricos de vit. D e/ou dos marcadores inflamatórios, são eles: não uso de suplementos que contenham a vit. D ou de medicamentos anticonvulsivantes ou para tratamento de HIV/AIDS; não ser portador de síndrome nefrótica, insuficiência renal aguda ou crônica, hepatopatias, hipotireoidismo, hipertireoidismo, doenças consumptivas crônicas, etilismo ou tabagismo crônico; não relatar história de acidente vascular encefálico (AVE) ou infarto agudo do miocárdio (IAM) nos últimos 06 meses e ter estado cognitivo preservado.

Os idosos que aceitaram participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CCS/UFPB (Protocolo nº0374/12).

O cálculo amostral foi feito com base em testes que determinam o poder estatístico de amostras, conforme proposto por Eng⁽¹⁵⁾. Foi usada como base, prevalência estimada de hipovitaminose D de 33%⁽¹⁶⁾, com uma margem de erro de 11%, uma confiabilidade de 95% e um fator de correção do efeito do desenho de 2,0, uma vez que não se trata de amostra aleatória simples, mas por conglomerado. A amostra mínima a ser estudada foi de 141 indivíduos. No sentido de corrigir eventuais perdas, a amostra foi corrigida em 5%. Então foi trabalhado com amostra de 148, dos quais seis sujeitos foram excluídos da pesquisa por uso de vit. D durante o estudo, alteração dietética importante envolvendo

alimentos fonte de vit. D, e que não tiveram todos os dados coletados, restando para o estudo 142 indivíduos.

Métodos e técnicas

A coleta de dados foi realizada nos locais de reuniões dos grupos por profissionais capacitados, médico e nutricionista. Tinha como instrumentos, um questionário para avaliar o estado clínico e nutricional e outro para avaliar o consumo alimentar. Além disso, os idosos foram submetidos a uma avaliação bioquímica, a coleta sanguínea foi realizada por profissional de enfermagem devidamente capacitado, para determinar os níveis séricos de 25(OH)D, PTH, cálcio, PCR-us, AGPA, MDA, glicemia e perfil lipídico. A fim de obter material biológico para isolamento de DNA genômico, amostras de células da mucosa oral foram coletadas através de bochecho com solução de sacarose 3%.

O diagnóstico de hipovitaminose D foi realizado com base nos valores de referência usados pela Endocrine Society ⁽¹⁷⁾, que considera: deficiente nível sérico de 25(OH)D abaixo de 50 nmol/L (20 ng/mL), insuficiente entre 52,5 - 72,5 nmol/L (21-29 ng/mL) e suficiente entre 75 - 250 (30-100 ng/mL).

Foram considerados hipertensos os indivíduos que tivessem tido diagnóstico médico com ou sem uso de medicamento e aqueles que apresentaram pressão arterial $\geq$ 140/90 mmHg, segundo a VI Diretriz de Hipertensão Arterial ⁽¹⁸⁾. A pressão arterial foi aferida por meio do método indireto, técnica auscultatória com uso de esfigmomanômetro aneróide novo e devidamente calibrado. A atividade nervosa autonômica foi avaliada com o Monitor Cardíaco Polar - RS800CX, com os sujeitos em repouso. Ambos os equipamentos foram comprados exclusivamente para a pesquisa. Tanto a aferição da pressão arterial quanto o registro da atividade nervosa autonômica foram realizados em duplicata.

Com relação aos diabéticos, foram contabilizados aqueles sujeitos com diagnóstico prévio com ou sem uso de medicamento, segundo a Diretriz de Sociedade Brasileira de Diabetes ⁽¹⁹⁾. Portanto não foram considerados diabéticos aqueles indivíduos que apresentaram níveis glicêmicos > 126 mg/dL em uma única ocasião.

Avaliação nutricional

O índice de Massa Corporal (IMC) ou Índice de Quetelet foi obtido através da relação peso/altura do indivíduo com a massa corporal expressa em quilogramas e a estatura em metros quadrados. Valores propostos pela World Health Organization ^(20, 21), foram usados para classificar o IMC e para definir os pontos de corte na avaliação da circunferência da cintura, respectivamente. Todas as medidas antropométricas foram realizadas em triplicata.

Avaliação do consumo de alimentos fontes de vitamina D

Foi aplicado um “Questionário Quantitativo de Frequência de Consumo Alimentar” (QQFCA), validado por Lima et al. ⁽²²⁾, contendo 68 itens alimentares que contemplam fontes dietéticas de vit. D.

Com base nesse questionário quantificamos a frequência do consumo de ovos, peixes, leite desnatado e leite integral. A classificação do consumo foi: nunca, raramente (1x ano a 3x/mês), às vezes (1-3x/semana) e frequentemente ($\geq 4x/semana$), sendo que, para o leite, o consumo era também classificado como diário.

Avaliação Bioquímica

Para a coleta sanguínea, os sujeitos foram orientados para estarem em jejum de 12 horas e todas as análises foram realizadas em duplicata. As análises de glicemia e perfil lipídico foram realizadas através de kits comerciais da marca Labtest (Minas Gerais, Brasil), seguindo as recomendações do fabricante.

A dosagem de 25(OH)D segundo Sackrison et al. ⁽²³⁾ e PTH foram realizadas pelo método Quimiluminescência e o cálcio, por método Colorimétrico. Para melhor análise dos dados, os sujeitos com níveis séricos de 25(OH)D insuficientes e deficientes, conforme a Diretriz da Endocrine Society (17), foram reunidos em um único grupo aqui chamado de INSUF/DEF [25(OH) < 75nmol/L (30 ng/mL)] e o grupo suficiente foi chamado SUF [25(OH)D $\geq$ 75nmol/L (30 ng/mL)].

O estresse oxidativo foi avaliado por meio da determinação de um marcador de atividade (MDA), através da reação do ácido tiobarbitúrico (TBARS) com os produtos de decomposição dos hidroperóxidos, conforme método descrito por Ohkawa, Ohishi e Yagi

⁽²⁴⁾ com leitura em espectrofotômetro manual (Biospectro, modelo SP 22, Brasil) a um comprimento de onda de 532nm.

Os marcadores da atividade inflamatória foram dosados pelo método Nefelometria. Foram considerados para a PCR-us valores de referência entre 1 e 3mg/L com base na IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia ⁽²⁵⁾. Valores normais adotados para a A1GPA foram de 40 a 150 mg/dL.

Determinação do genótipo BsmI do gene VDR por PCR/RFLP

Amostras de células de epitélio bucal foram obtidas com bochecho de sacarose 3%. A extração de DNA genômico foi realizada conforme metodologia descrita ⁽²⁶⁾.

O genótipo BsmI do gene VDR foi determinado por PCR/RFLP utilizando os iniciadores 5'-CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA-3' e 5'-AACCAGCGGGAAGTCAAGGG-3'. A temperatura de anelamento utilizada foi 58oC . O fragmento de 870 pares de base resultante foi digerido com BsmI, a 37oC por 12 horas. A visualização foi realizada em gel de agarose 1,5%. O alelo B não é clivado, permanecendo com 870pb. A presença do sítio de restrição gerará dois fragmentos, 640 e 230pb (alelo b).

A análise do polimorfismo BsmI foi realizada em 126 indivíduos, 16 amostras foram perdidas por problemas na extração ou amplificação do DNA.

Análises Estatísticas

Os dados são apresentados como medidas descritiva, percentual, média e desvio padrão da média. Os dados foram previamente testados para normalidade e homogeneidade por meio dos testes de Kolmogorov e Smirnov e Shapiro wilk, respectivamente. Diferenças entre grupos foram testadas por meio do teste T independente ou seu corresponde não paramétrico Mann-Whitney. Quando mais de dois grupos foram comparados, usou-se ANOVA One Way ou seu correspondente não paramétrico Kruskal-Wallis. Para resultados significativos foi aplicado post-hoc, sendo o teste de Tukey-Kamer para dados paramétricos e teste de Dunn's para dados não paramétricos. Na comparação entre proporções foi utilizado o teste do Qui quadrado de Pearson. Adotou-se nível de significância 5%. Os testes foram realizados no software Graph Pad Instat 3.0 (San Diego, CA).

RESULTADOS

A prevalência de níveis de 25(OH)D < 75nmol/L (30 ng/mL) foi de 40,84% (n= 58), estando três deles deficientes e 55 com insuficiência. Entre os homens, cerca de 14% apresentava níveis de 25(OH)D < 375nmol/L (30 ng/mL), enquanto entre as mulheres o percentual sobe para 47%.

Na tabela 1 estão apresentados dados sócio-demográficos e bioquímicos dos voluntários do estudo. A amostra foi constituída principalmente de mulheres. Considerando a amostra em geral e com base no índice de massa corporal (IMC), 34,5% tinha obesidade, 42,3% sobrepeso, 22,5% peso normal e 0,7% estavam abaixo do peso, segundo a WHO ⁽²⁰⁾. Em relação à circunferência da cintura (CC), entre as mulheres, 76,7% apresentaram risco cardiometabólico aumentado substancialmente, 13,8% apenas aumentado e apenas 9,5% estavam dentro do limite desejável. Enquanto entre os homens, 34,6% tinham risco substancialmente aumentado, 19,2%, aumentado e 46,2% estavam dentro do limite recomendado, segundo a WHO ⁽²¹⁾. IMC e CC em mulheres não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos, enquanto CC em homens foi significativamente mais alta no grupo SUF.

Hipertensão arterial esteve presente em 83% da amostra. Analisando os grupos, o percentual foi maior no grupo SUF (88,1%) quando comparado ao INSUF/DEF (77,6%). Com relação ao DM2, observou-se o contrário, o percentual foi menor entre os SUF (14,3%) versus INSUF/DEF (20,7%). Considerando toda a amostra, 16,9% eram diabéticos.

Como mostrado na tabela 1, os SUF relataram uma média ao redor de 58 min. de exposição ao sol por dia, contra apenas 44 min. dos INSUF/DEF. No entanto, não foram observadas diferenças estatísticas entre essas médias. Segundo a observação dos pesquisadores, os negros representavam menos de 20% da amostra e apresentaram a menor porcentagem de 25(OH)D < 75nmol/L (30 ng/mL), enquanto os brancos tiveram percentual significativamente maior desta condição. O uso de protetor solar foi similar entre os grupos SUF e INSUF/DEF.

Os níveis de paratormônio não diferiram entre os grupos, assim como, os níveis de cálcio, embora os valores séricos de Ca tenham se apresentado próximo aos limites inferiores de normalidade no grupo INSUF/DEF.

Observou-se relação positiva entre consumo de peixe e níveis de vit. D, fato não encontrado na análise do consumo de ovo e leite. Este último também foi analisado

separando os que consumiam leite integral e desnatado, mas também não se encontrou diferença entre os grupos (tabela 2).

O grupo INSUF/DEF apresentou valores séricos de glicemia de jejum significativamente mais elevados, comparado ao SUF. Por outro lado, perfil lipídico, pressão arterial e atividade nervosa autonômica não foram alterados em função dos níveis séricos de 25(OH)D.

Na avaliação da atividade inflamatória sistêmica observou-se aumento nas médias de PCR-us e A1GPA no grupo INSUF/DEF, porém não houve diferença estatística em relação ao grupo SUF, mostrado na figura 1. Por outro lado, a concentração sérica de MDA foi significativamente elevada no grupo INSUF/DEF em relação ao grupo SUF, apresentado na figura 2.

Os resultados da análise do polimorfismo BsmI do gene do VDR mostraram frequência alélica para o grupo SUF: B= 0,49 e b=0,51 e INSUF/DEF: B=0,38 e b=0,62 com $p=0,051$. A distribuição dos genótipos não foi significante com $p= 0,225$. Estes dados estão expressos na tabela 4. Por outro lado, a frequência de homozigoto bb foi significativamente associada com menores concentrações séricas de colesterol total e colesterol LDL em relação ao Bb, independente da estratificação por níveis de 25(OH)D. Estes dados podem ser visualizados na tabela 5.

Quando a análise foi feita estratificando os voluntários por níveis de 25(OH)D, os indivíduos do grupo SUF portadores do genótipo bb mantiveram o mesmo comportamento da amostra em geral, apresentaram médias de colesterol total e LDL significativamente menores quando comparados com Bb (tabela 6). No entanto, entre os INSUF/DEF a relação do genótipo bb para estas variáveis do perfil lipídico não mais se apresentam.

Em outra análise, os sujeitos possuidores do mesmo genótipo dos grupos SUF e INSUF/DEF foram comparados. No subgrupo bb foram encontrados níveis séricos maiores de triglicerídeos e VLDL-colesterol no grupo INSUF/DEF com relação ao SUF (tabela 6).

DISCUSSÃO

Foi encontrada alta prevalência de níveis séricos de 25(OH)D $<75\text{nmol/L}$ (30 ng/mL) entre idosos não institucionalizados. Esta condição se mostrou acompanhada de maiores valores de glicemia e maior estresse oxidativo. Apesar da falta de significado estatístico, concentração sérica 25(OH)D $< 75\text{nmol/L}$ (30 ng/mL) foi mais prevalente em portadores do genótipo bb do polimorfismo BsmI do gene VDR. Adicionalmente, os níveis

séricos de colesterol total e LDL foram significativamente menores em portadores do genótipo bb na amostra em geral. Este comportamento se manteve entre os sujeitos com níveis séricos adequados de 25(OH)D, mas não se repetiu entre aqueles com níveis séricos de 25(OH)D < 75nmol/L (30 ng/mL). Indivíduos bb com níveis 25(OH)D < 75nmol/L (30 ng/mL) apresentaram maiores níveis séricos de triglicerídeos e fração VLDL do colesterol quando comparados aos adequados com o mesmo genótipo.

O percentual total de níveis de 25(OH)D < 75nmol/L (30 ng/mL) encontrado nos sujeitos do presente estudo representou quase a metade da amostra (cerca de 40%), com média de níveis séricos de 25(OH)D de 64,1 (8,2) nmol/L [25,7 (3,3) ng/mL]. Resultados semelhantes foram encontrados entre pacientes diabéticos no Caribe com prevalência de 42,6% ⁽²⁷⁾ e em 114 mulheres na pós-menopausa (idade média 63,9 ± 3,0 anos), onde níveis de 25(OH)D < 75nmol/L (30 ng / mL) estiveram presentes em 47% da amostra ⁽²⁸⁾. Em estudo realizado com 91 indivíduos hipertensos pertencentes ao mesmo programa assistencial de onde recrutamos nossos sujeitos, a prevalência de 25(OH)D < 75nmol/L (30 ng/mL) foi 33% ⁽¹⁶⁾.

Os fatores influenciadores que se associaram com a hipovitaminose D no presente estudo foram sexo, fototipo de pele e consumo de peixes. Enquanto isso, a literatura prévia associa a hipovitaminose com os parâmetros antropométricos IMC, CC e RCA ^(29, 30), tempo de exposição solar ⁽³¹⁾, uso de protetor solar ⁽³²⁾ e consumo de ovo ⁽³³⁾, relações analisadas e não encontradas nesse estudo.

A deficiência de vit. D foi identificada em idosos como um fator de risco potencial para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, possivelmente através de sua associação com outros fatores de risco, como DM2, hipercolesterolemia e hipertensão. Idosos portadores de DM2 e nível sérico de 25(OH)D < 75nmol/L (30 ng/mL), apresentam marcado aumento do estresse oxidativo e do risco de doença cardiovascular em sujeitos hiperglicêmicos comparados com indivíduos que apresentam níveis de 25(OH)D ≥ 75nmol/L (30 ng/mL) ⁽⁹⁾. Por causa destes dados prévios, nós procuramos avaliar estes marcadores nos idosos do nosso estudo, considerando que estudos com esta população são escassos, especialmente nesta relação de associação da hipovitaminose D com distúrbios metabólicos. Além disso, nós incrementamos algumas variáveis relacionadas à inflamação (PCR-us e A1GPA, que ainda não haviam sido investigadas simultaneamente em portadores de hipovitaminose D até o momento).

Os maiores níveis glicêmicos encontrados no grupo INSUF/DEF corroboram com diversos estudos. Em 1984, um estudo entre ingleses com 45 anos ou mais mostrou a

ocorrência de variação sazonal significativa na glicose pós-prandial, sendo os valores mais elevados durante o inverno ⁽³⁴⁾. Maiores níveis de glicemia em sujeitos com níveis 25(OH)D < 75nmol/L (30 ng/mL) foram demonstrados em obesos adultos ⁽³⁵⁾, numa coorte de base populacional na Espanha ⁽³⁶⁾ e entre indivíduos não diabéticos com fatores de risco pré-existent para síndrome metabólica com idade $49,2 \pm 9,3$ anos ⁽³⁷⁾.

Enquanto a hipovitaminose D se associa com hiperglicemia, a suplementação de 25(OH)D em idosos com glicemia de jejum alterada foi capaz de reduzir significativamente os níveis glicêmicos ⁽³⁸⁾. Idosos europeus participantes do estudo SENECA apresentaram relação inversa com diminuição de 1% na glicemia de jejum para um aumento de 10nmol/L (4ng/mL) no nível de 25(OH)D. Essa relação desapareceu após ajustes para fatores demográficos, estilo de vida e ingestão de cálcio, mas manteve ainda uma forte tendência ($p = 0,07$) ⁽³⁹⁾. Por outro lado, em dois estudos, sendo um deles com idosos e outro com crianças portadoras de síndrome metabólica, a suplementação de vit. D não foi capaz de reduzir a glicemia ^(28,40).

Os mecanismos envolvidos na hiperglicemia não foram investigados no presente estudo. No entanto, tem sido reportada presença do VDR nas células β pancreáticas ⁽⁴¹⁻⁴²⁾, identificação da enzima alfa1hidroxilase em tecidos pancreáticos humanos, além da capacidade demonstrada das ilhotas pancreáticas de ratos em produzirem e responderem a essa enzima convertendo localmente 25(OH)D em 1,25(OH)D ⁽⁴³⁾.

O maior estresse oxidativo encontrado entre os sujeitos do grupo INSUF/DEF, corrobora com a maioria dos estudos prévios, entretanto, Asemi et al. ⁽⁴⁴⁾ não encontraram essa relação em portadoras de diabetes gestacional. Por outro lado, Shea et al. ⁽⁴⁵⁾ encontraram relação inversa entre 25(OH)D e isoprostanos urinários (subprodutos da peroxidação de ácidos graxos essenciais), um marcador do estresse oxidativo, enquanto Codoñer-Franch et al. ⁽⁴⁶⁾ e Doğan et al. ⁽⁴⁷⁾ usaram, em crianças, o mesmo marcador analisado no presente estudo e ambos encontraram maiores níveis de MDA sérico em indivíduos com baixas concentrações séricas de vit. D. Produtos da oxidação avançada de proteínas e da via metabólica do óxido nítrico também estiveram mais elevados em sujeitos com hipovitaminose D ⁽⁹⁾.

Portanto, nosso estudo evidenciou pela primeira vez na população idosa, a relação entre vit. D e MDA e reforça a premissa de que a vit. D tem ação antioxidante, de modo que a hipovitaminose pode provocar prejuízos, uma vez que o estresse oxidativo está envolvido no desenvolvimento das doenças cardiovasculares. Pela primeira vez, mostrou-se um suposto mecanismo da ação da vit. D contra células cancerígenas envolvendo a

formação de radicais livres, gerados pela interação entre cobre e calcitriol, que fragmentam o DNA levando a apoptose, evidenciando a ação citotóxica seletiva do calcitriol contra as células malignas⁽⁴⁸⁾.

A despeito da possibilidade de a hipovitaminose D levar ao aumento da inflamação sistêmica, tal como fez para a glicemia e estresse oxidativo, não foram encontradas alterações dos marcadores inflamatórios quando comparados os sujeitos hipovitamínicos com os normovitamínicos. A relação entre hipovitaminose D e perfil inflamatório tem sido algo controverso. Enquanto alguns estudos encontram relação inversa entre ambos⁽⁴⁹⁻⁵⁰⁾, outros, corroborando com os dados desse estudo, apresentam resultados que a negam^(45, 51, 52).

A PCR é considerada um biomarcador do processo inflamatório e oxidativo⁽⁵³⁾, mas não específico para qualquer desfecho. Mais de 30% dos pacientes com infarto agudo do miocárdio grave não apresentam níveis elevados de PCR-us, juntamente com a sua natureza inespecífica, representam uma limitação ao seu uso⁽⁵⁴⁾. A PCR tem meia-vida circulante curta (4-6 horas)⁽⁵⁵⁾, enquanto a AGPA é uma proteína de fase aguda de reação relativamente lenta, de modo que o seu aumento no soro reflete doença de duração mais longa⁽⁵⁶⁾.

Ao contrário dos resultados encontrados nessa pesquisa, no único estudo encontrado, que avaliou a AGPA sérica em relação a níveis séricos de vit. D, a AGPA elevada apresentou forte correlação positiva com 25(OH)D sérica elevada em pacientes portadores de tuberculose pulmonar⁽⁵⁶⁾. Apesar da ausência de relação entre hipovitaminose D e marcadores inflamatórios, foi encontrada forte correlação entre PCR-us e AGPA, independente dos níveis séricos de 25(OH)D, com $p = 0,000$, $r = 0,469$ e IC95%: 0,326 a 0,592(dados não mostrados). Correlação também encontrada por Piccirillo et al.⁽⁵⁷⁾.

Tendo em vista que a hiperatividade nervosa simpática é um dos principais mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela hipertensão arterial primária⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾, no presente estudo, foi hipotetizado que a atividade nervosa simpática estivesse elevada, juntamente com maiores valores de pressão arterial, no entanto, essa hipótese não foi confirmada. Uma explicação é o fato de que a hipertensão não se mostrou associada com hipovitaminose, a despeito de existirem estudos em que a hipertensão arterial mostrou-se associada com hipovitaminose D⁽⁷⁻¹⁶⁾. Nestes dois estudos a atividade simpática não foi avaliada.

Considerando a amostra em geral, a prevalência de 38,1% do genótipo bb (presença do sítio de restrição) do polimorfismo BsmI encontrada no presente estudo, corrobora com outros estudos que apresentaram resultados similares. Na Polônia, em mulheres na pós-menopausa a prevalência deste genótipo foi 37,3% ⁽⁶⁰⁾, enquanto na França, estudo envolvendo pacientes diabéticos e sujeitos do grupo controle saudáveis, o percentual foi de 38,9% e 37,8% respectivamente ⁽⁶¹⁾. Outro estudo que comparou três grupos distintos, A: diabéticos, B: portadores de obesidade androide e C: controle com indivíduos saudáveis, encontrou prevalência do genótipo bb de 40%, 27% e 33% respectivamente ⁽⁶²⁾.

Quando classificamos os sujeitos quanto aos níveis séricos de 25(OH)D o percentual do genótipo bb subiu de 38,1% na amostra em geral, para 47% entre aqueles que tem níveis de 25(OH)D < 75nmol/L (30ng/mL). Inclusive os três indivíduos que apresentaram níveis séricos de vit. D < 20ng/dL eram portadores de genótipo bb. Apesar dos níveis de 25(OH)D mais baixos nos portadores do genótipo bb, essa associação não foi significativa. Outros estudos já havia demonstrado a ausência de relação entre polimorfismo BsmI e hipovitaminose D ^(63, 27).

Por outro lado, os estudos descritos na literatura encontrando associação entre a presença do polimorfismo BsmI e baixa concentração sérica de vit. D, em geral, ao contrário do presente estudo, a relacionam com o genótipo BB ou com o alelo B ^(64 - 67).

O polimorfismo BsmI exerceu influencia sobre os níveis plasmáticos de colesterol total (p=0,029) e LDL colesterol (p=0,004), com menores valores no grupo portador do genótipo bb. Quando a análise foi realizada separadamente utilizando a variável concentração de 25(OH)D, a relação entre menores concentrações de ambos os parâmetros bioquímicos e o genótipo bb permaneceu em condições de suficiência da vitamina (CT; p=0,007; LDL; p=0,007) e não foi observado sob condições de insuficiência/deficiência (CT; p=0,674; LDL; p=0,481). Sendo assim, parece existir uma ativação do metabolismo do colesterol nos indivíduos homozigotos bb, o que supostamente levaria à menores níveis plasmáticos.

O polimorfismo BsmI (rs1544410) está localizado na ponta 3' do gene, não relacionado à codificação da proteína e sua estrutura, mas envolvido possivelmente na estabilidade do RNAm devido à proximidade da cauda poli A ⁽⁶⁸⁾. Os indivíduos bb são portadores de ambos alelos com taxa de expressão mais elevada de VDR do que BB e Bb. A forma dihidroxilada 1,25(OH)(2) D(3) inibe a lipogênese e promove a oxidação de ácidos graxos hepático em modelo experimental animal através da diminuição da expressão da proteína de ligação do elemento de regulação do esterol - SREBP-1c, acetil

CoA carboxilase e ácido graxo sintase (FAS) e aumento de Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) e da carnitina-palmitoil transferase-1 (CPT-1) ⁽⁶⁹⁾. PPARs facilitam o transporte reverso do colesterol induzido pela apolipoproteína A-I ⁽⁷⁰⁾ e diminuem a síntese de ésteres de colesterol através da indução da CPT-1, envolvida na etapa inicial da oxidação de ácidos graxos ⁽⁷¹⁾.

Para exercer papel de controlador da transcrição gênica, a vit. D precisa estar ligada ao receptor VDR ⁽¹²⁾. Desta forma, em suficiência, os homozigotos bb são favorecidos por possuírem maior disponibilidade do receptor, e se beneficiarem dos efeitos redutores dos níveis de colesterol citados. Na presença do alelo B, ocorre diminuição da expressão de VDR, tornando a vit. D menos disponível para exercer o efeito modulador. Em situação de insuficiência de vit. D, a vantagem conferida pelo alelo b desaparece, assim como a diferença dos níveis de colesterol total e LDL colesterol.

Corroborando com o presente estudo, valores mais altos de LDL-colesterol foram encontrados em mulheres com idade média de 55.4 (2.8), portadoras do genótipo BB ⁽⁶⁰⁾. Enquanto, a suplementação com bebida de soja suplementada com 25(OH)D, reduziu significativamente os níveis séricos de colesterol total e LDL em portadores do genótipo bb, quando comparados ao portadores de BB e Bb ⁽⁷²⁾. Laczmanski et al. ⁽⁷³⁾ encontraram relação do alelo B com fatores de risco bioquímicos para DCV, índice HOMA e nível de insulina, em homens e mulheres caucasianas idosos.

Em outra análise, quando um mesmo genótipo foi comparado entre os grupos SUF e INSUF/DEF, valores séricos de triglicerídeos e VLDL-colesterol foram significativamente mais elevados em portadores do genótipo bb com níveis de 25(OH)D < 75nmol/L (30ng/mL). Dados, que reafirmam a influência inédita, citada anteriormente, da vit. D no metabolismo lipídico em idosos.

Conclui-se, que em idosos, nível sérico adequado de vit. D tem importância fundamental para a homeostase do metabolismo glicêmico, bem como, para a redução do estresse oxidativo. Dessa forma, a carência dessa vitamina pode ser considerada fator de risco cardiovascular. O polimorfismo BsmI mostrou influencia significativa no perfil lipídico de idosos, onde adequação no nível sérico de vit. D é essencial para manutenção do equilíbrio no metabolismo dos ácidos graxos, constituindo, portanto, fator de proteção cardiovascular.

REFERÊNCIAS

1. Bhutto A, Morley JE (2008) The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*.11(5):651-60.
2. Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Heymans MW, Lips P, Van Schoor NM (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 75(5):608-13
3. Holick MF (2006) Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment. *Prog Biophys Mol Biol* 92:49–59.
4. Hyppönen E, Berry D, Cortina-Borja M, Power C (2010) 25-Hydroxyvitamin D and Pre-Clinical Alterations in Inflammatory and Hemostatic Markers: A Cross Sectional Analysis in the 1958 British Birth Cohort. *PLoS ONE* 5(5): e10801. doi:10.1371/journal.pone.0010801
5. Shab-Bidar, S, Neyestani, TR, Djazayeri A (2011) Efficacy of vitamin D3-fortified-yogurt drink on anthropometric, metabolic, inflammatory and oxidative stress biomarkers according to vitamin D receptor gene polymorphisms in diabetic patients: a study protocol for a randomized controlled clinical trial. *BMC Endocr Disord* 11:12.
6. Fu LW, Vender R (2011) Systemic role for vitamin D in the treatment of psoriasis and metabolic syndrome. *Dermatol Res Pract* 2011. Article ID 276079
7. Almirall J, Vaqueiro M, Baré ML, Anton E (2010) Association of low serum 25 hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant*, 25: 503–509.
8. Shahar DR, Schwarzfuchs D, Fraser D, Vardi H, Thiery J, Fiedler GM et al (2010) Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss. *Am J Clin Nutr*. 92:1017–22.
9. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Margina D, Prada GI, Jansen E (2012) Vitamin D status and oxidative stress markers in the elderly with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res*. 24(6):595-602. doi: 10.3275/8591
10. Nunn AVW, Bell JD, Guy GW (2009) Life style-induced metabolic inflexibility and accelerated ageing syndrome: insulin resistance, friend or foe? *Nutr Metab*. 6:16. doi:10.1186/1743-7075-6-16.
11. Elmarakby AA, Sullivan JC (2010) Relationship between Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines in Diabetic Nephropathy. *Cardiovasc Ther* 00:1–11 doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00218.x
12. Lanzke B, Razzaque MS (2007) Vitamin and aging: old concepts and news insights. *J Nutr Biochem* 18(12): 771-777. Doi:10.1016/j.jnutbio.2007.02.002
13. Arabi A, Zahed L, Mahfoud Z, El-Onsi L, Nabulsi M, Maalouf J, Gel-H F (2009) Vitamin D receptor gene polymorphism modulate the skeletal response to vitamin D supplementation in healthy girls. *Bone* 45(6):1091-7. doi: 10.1016/j.bone.2009.07.074

14. Elnenaei MO, Chandra R, Mangion T, Moniz C (2011) Genomic and metabolomic patterns segregate with responses to calcium and vitamin D supplementation. *Br J Nutr* 105: 71–79. doi:10.1017/S0007114510003065
15. Eng MDJ (2003) Sample size estimation: how many individuals should be studied? *Radiology* 227:309–313
16. Neves JPR, Silva AS, Morais LCSL, Diniz AS, Costa MJC, Asciutti LSR, Gonçalves MCR (2012) Concentrações de 25-hidroxivitamina D e níveis pressóricos em idosos hipertensos. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 56(7).
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM (2011) Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 96(7):1911–1930.
18. Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010) VI Diretrizes brasileiras de hipertensão. *Rev. Bras Hipertens* 17(1).
19. Sociedade Brasileira de Diabetes: Diretriz, 2012 – 2013
20. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1998. (WHO Technical Report Series, 894).
21. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a Who consultation. Geneva: WHO; 2000.
22. Lima FEL, Slater B, Latorre MRDO, Fisberg RM (2007) Validade de um questionário quantitativo de frequência alimentar desenvolvido para população feminina no nordeste do Brasil. *Rev. Bras. Epidemiol.* 10(4): 483-90.
23. Sackrison JL, Ersfield DL, Miller AB, Olson GT, MacFarlane GD (2002) Development of a sensitive automated non-extracted direct Liaisonimmunoassay for 25 OH vitamin. *Clin Chem* 48: A122.
24. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analyt Biochem.* 95: 351-358.
25. Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007) IV Diretriz brasileira sobre dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol suplemento I*, 88 v.
26. Aidar M; Line SRP (2007) A Simple and Cost-Effective Protocol for DNA Isolation from Buccal Epithelial Cells. *Braz Dent J*, 18 (2):148-152.
27. Vélayoudom-Céphise FL, Larifla L, Donnet JP, Maimaitiming S, Deloumeaux J, Blanchet A, Massart C, Munoz-Bellili N, Merle S, Chout R, Bonnet F, Foucan L (2011) Vitamin D deficiency, vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk factors in Caribbean patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 37(6):540-5. doi: 10.1016/j.diabet.2011.05.005

28. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A (2012) Prospective Randomized Controlled Trial of the Effects of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease Risk. *PLoS ONE* 7(5): e36617. doi:10.1371/journal.pone.0036617
29. Mai XM, Chen Y, Camargo CA Jr, Langhammer A (2012) Cross-Sectional and Prospective Cohort Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Obesity in Adults The HUNT Study. *Am J Epidemiol.* 175(10):1029-36. doi: 10.1093/aje/kwr456
30. Palacios C, Gil K, Pérez CM, Joshipura K (2012) Determinants of Vitamin D Status among Overweight and Obese Puerto Rican Adults. *Ann Nutr Metab.* 60:35–43. doi: 10.1159/000335282
31. Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, Lazaretti-Castro M (2013) Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of Sao Paulo, Brazil: the Sao Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord.* 13(1):14.
32. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF (1987) Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 64(6):1165-8.
33. Rodríguez-Rodríguez E, González-Rodríguez LG, Anta RMO, López-Sobaler AM (2013) El consumo de huevos podría prevenir La aparición de deficiencia de vitamina D en escolares. *Nutr Hosp.* 28(3):794-801.
34. Jarrett RJ, Murrells TJ, Shipley MJ, Hall T (1984) Screening blood glucose values: effects of season and time of day. *Diabetologia.* 27(6):574-7.
35. Barchetta I, De Bernardinis M, Capoccia D, Baroni MG, Fontana M, Fraioli A, Morini S, Leonetti F, Cavallo MG (2013) Hypovitaminosis D is Independently Associated with Metabolic Syndrome in Obese Patients. *PLoS ONE* 8(7): e68689. doi:10.1371/journal.pone.0068689
36. González-Molero I, Rojo G, Morcillo S, Pérez-Valero V, Rubio-Martín E, Gutierrez-Repiso C, Soriguer F (2013) Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome. *Med Clin (Barc).* doi: 10.1016/j.medcli.2013.05.049
37. Kayaniyil S, Harris SB, Retnakaran R, Vieth R, Cavaleiro JA, Gerstein HC, Perkins BA, Zinman B, Hanley AJ (2013) Associação prospectiva de 25 (OH) D com síndrome metabólica. *Clin Endocrinol (Oxf).* doi: 10.1111/cen.12190
38. Naharci I, Bozoglu E, Kocak N, Doganci S, Doruk H, Serdar M (2012) Effect of vitamin D on insulin sensitivity in elderly patients with impaired fasting glucose. *Geriatr Gerontol Int.* 12(3):454-60. doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00791.x
39. Brouwer-Brolsma EM, Feskens EJM, Steegenga WT, Groot LCPGM (2013) Associations of 25-hydroxyvitamin D with fasting glucose, fasting insulin, dementia and depression in European elderly: the SENECA study. *Eur J Nutr* 52:917–925. doi 10.1007/s00394-012-0399-0

40. Kelishadi R, Saleka S, Saleka M, Hashemipoura M, Movahedian M (2013) 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)* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2013.06.006>
41. Clark SA, Stumpf WE, Sar M, DeLuca HF, Tanaka Y (1980) Target cells for 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the pancreas. *Cell Tissue Res* 209 : 515-520.
42. Clark SA, Stumpf WE, Sar M (1981) Effects of 1,25dihydroxyvitamin D3 on insulin secretion. *Diabetes* 30:38-386.
43. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M (2004) Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 89-90(1-5):121-5.
44. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A (2013) Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr.* doi: 10.3945/ajcn.113.072785
45. Shea MK, Booth SL, Massaro JM, et al (2008) Vitamin K and Vitamin D Status: Associations with Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 167:313–320.
46. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Simó-Jordá R, Laporta-Martín P, Carratalá-Calvo A, Alonso-Iglesias E (2012) Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J Pediatr.* 161(5):848-54. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.04.046
47. Doğan M, Cesur Y, ZehraDoğan Ş, Kaba S, Bulan K, Cemek M (2012) Oxidant/antioxidant system markers and trace element levels in children with nutritional rickets. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 25(11-12):1129-39. doi: 10.1515/jpem-2012-0153.
48. Rizvi A, Hasan SS, Naseem I (2013) Selective Cytotoxic Action and DNA Damage by Calcitriol-Cu(II) Interaction: Putative Mechanism of Cancer Prevention. *PLoS ONE* 8(9): e76191. doi:10.1371/journal.pone.0076191
49. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, Aganna E, Price CP, Boucher BJ (2002) Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *Q J Med* 95:787–796.
50. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, Eshraghian MR, Houshiarrad A, Kalayi A, Shariatzadeh N, Khalaji N, Gharavi A (2012) Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 28(5):424-30. doi: 10.1002/dmrr.2290
51. Makariou S, Liberopoulos E, Florentin M, Lagos K, Gazi I, Challa A, Elisaf M (2012) The relationship of vitamin D with non-traditional risk factors for cardiovascular disease in subjects with metabolic syndrome. *Arch Med Sci.* 8(3):437-43. Doi: 10.5114/aoms.2012.29398

52. Yildirim I, Hur E, Kokturk F (2013) Inflammatory Markers: C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate, and Leukocyte Count in Vitamin D Deficient Patients with and without Chronic Kidney Disease. *Int J Endocrinol*. 2013:802165. Doi: 10.1155/2013/802165
53. Volp ACP, Bressan J, Hermsdorff HHM, Zulet MA, Martínez JA (2010) Efeitos antioxidantes do selênio e seu elo com a inflamação e síndrome metabólica. *Rev Nutr Campinas* 23(4):581-590.
54. Silva SH, Moresco RN (2011) Biomarcadores cardíacos na avaliação da síndrome coronariana aguda. *Sci Med (Porto Alegre)* 21(3):132-142.
55. Volanakis JE (2001) Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol*. 38(2-3):189-97.
56. Friis H, Range N, Chagalucha J, PrayGod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen D, Krarup H, Mølgaard C, Andersen B (2013) Vitamin D Status among Pulmonary TB Patients and Non-TB Controls: A Cross-Sectional Study from Mwanza, Tanzania. *PLoS ONE* 8(12): e81142. Doi:10.1371/journal.pone.0081142
57. Piccirillo LJ, Gonçalves MFR, Clemente ELS, Gomes MB (2004) Marcadores de inflamação em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 1. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 48(2).
58. Esler M, Rumantir M, Kaye D, Lambert G (2001) The sympathetic neurobiology of essential hypertension: disparate influences of obesity, stress, and noradrenaline transporter dysfunction? *Am J Hypertens*. 14(6 Pt 2):139S-146S.
59. Takase B, Takeishi Y, Hirai T, et al (2008) Comparative Effects of Amlodipine Monotherapy and Combination Therapy With Betaxolol on Cardiac Autonomic Nervous Activity and Health-Related Quality of Life in Patients With Poorly Controlled Hypertension. *Circ J*. 72: 764 –769.
60. Tworowska-Bardzińska U, Lwow F, Kubicka E, Łaczmański Ł, Jedrzejuk D, Dunajska K, Milewicz A (2008) The vitamin D receptor gene BsmI polymorphism is not associated with anthropometric and biochemical parameters describing metabolic syndrome in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 24(9):514-8. doi: 10.1080/09513590802302985
61. Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G (2001) Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *European Journal of Endocrinology* 145:181-186.
62. Speer G, Cseh K, Winkler G, Vargha P, Braun E, Takács I (2001) Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus and in android type obesity. *Eur J Endocrinol* 144 385-389.
63. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prahl JM, et al (2002) Vitamin D Receptor (VDR) mRNA and VDR Protein Levels in Relation to Vitamin D Status, Insulin Secretory Capacity, and VDR Genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 51:2294–2312.

64. El-Shehaby AM, El-Khatib MM, Marzouk S, Battah AA (2013) Relationship of BsmI polymorphism of vitamin D receptor gene with left ventricular hypertrophy and atherosclerosis in hemodialysis patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 73(1):75-81. doi: 10.3109/00365513.2012.743163
65. Kahraman H, Duman BS, Alagöl F, Tanakol R, Yilmazer S (2004) Lack of association between vitamin D receptor gene polymorphism (BsmI) and osteomalacia. *J Bone Miner Metab.* 22(1):39-43.
66. Emerah AA, El-Shal AS (2013) Role of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D level in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Mol Biol Rep.* 40(11):6151-62. doi: 10.1007/s11033-013-2726-9
67. Santos BR, Mascarenhas LPG, Satler F, Boguszewski MCS, Spritzer PM (2012) Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr* 12:62.
68. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A (2012) Vitamin D and cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 3:58. doi: 10.3389/fendo.2012.00058
69. Yin Y, Yu Z, Xia M, Luo X, Lu X, Ling W (2012) Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism. *Eur J Clin Invest.* 42(11):1189-96. doi: 10.1111/j.1365-2362.2012.02706.x.
70. Chinetti G, Lestavel S, Bocher V, Remaley AT, Neve B, Torra IP, Teissier E, Minnich A, Jaye M, Duverger N, Brewer HB, Fruchart JC, Clavey V, Staels B (2001) PPAR-alpha and PPAR-gamma activators induce cholesterol removal from human macrophage foam cells through stimulation of the ABCA1 pathway. *Nat Med.* 7(1):53-8.
71. Chinetti G, Lestavel S, Fruchart JC, Clavey V, Staels B (2003) Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Reduces Cholesterol Esterification in Macrophages. *Circ Res.* 92:212-217.
72. Serrano JCE, De Lorenzo D, Cassanye A, Martín-Gari M, Espinel A, Delgado MA (2013) Vitamin D receptor BsmI polymorphism modulates soy intake and 25-hydroxyvitamin D supplementation benefits in cardiovascular disease risk factors profile. *Genes Nutr.* 8:561–569. doi 10.1007/s12263-013-0356-4
73. Laczmański L, Milewicz A, Lwow F, Puzianowska-Kuznicka M, Pawlak M, Kolackov K, Jedrzejuk D, Krzyzanowska-Swiniarska B, Bar-Andziak E, Chudek J, Mossakowska M (2013) Vitamin D receptor gene polymorphism and cardiovascular risk variables in elderly Polish subjects. *Gynecol Endocrinol.* 29(3):268-72. doi: 10.3109/09513590.2012.736562

Tabela 1 Relação entre níveis séricos de vit. D segundo variáveis sociodemográficas e bioquímicas dos idosos pertencentes a nove grupos de convivência do PAPI em João Pessoa – PB, Brasil, 2013.

	Geral (n = 142)		25 (OH) D* Suficientes (n = 84)		25 (OH) D** Insuficientes/Deficientes (n = 58)		p†
	Prevalência	N	Prevalência	N	Prevalência	n	
Sexo							
F	80,3%	114	71,4%	60	93,1%	54	0,000
M	19,7%	28	28,6%	24	6,9%	4	
Cor da pele							
Branco	35,9%	51	32,1%	27	41,4%	24	0,329
Pardo	45,1%	64	45,3%	38	44,8%	26	
Negro	19,0%	27	22,6%	19	13,8%	8	
Protetor solar							
Nunca	46,5%	66	47,6%	40	44,8%	26	0,760
Às vezes	27,5%	39	28,6%	24	25,9%	15	
Diariamente	26,1%	37	23,8%	20	29,3%	17	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	69,9	7,0	70,1	7,2	69,5	6,9	0,601
IMC (Kg/m²)	28,3	4,4	28,4	4,4	28,1	4,7	0,735
CC (cm) ♀	92,9	9,7	92,3	9,3	93,6	10,1	0,451
♂	96,1	12,1	98,2	10,8	80,3	10,7	0,040
Exposição solar (min)	52,3	44,0	58,0	49,0	44,0	34,4	0,141
25(OH)D (ng/mL)	32,1	7,3	36,5	5,8	25,7	3,3	0,000
PTH (pg/mL)	42,2	23,7	42,6	27,0	41,6	18,1	0,818
Cálcio (mg/dL)	8,8	1,1	9,0	1,1	8,6	1,2	0,086

Os dados são expressos em média e desvio padrão da média (DP).

25(OH)D, 25 hidroxivitamina D; F, feminino; M, masculino; IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; PTH, paratormônio.

* 25(OH) D $\geq$ 75nmol/L (30 ng/mL); ** 25(OH) D < 75 nmol/L (30 ng/mL).

†Valores de p referentes à comparação entre o grupo de idosos com níveis suficientes e o grupo de níveis insuficientes/deficientes de 25(OH) D, segundo teste t student independente e teste do qui quadrado de Spearman.

Tabela 2 Consumo de alimentos fonte de vit. D entre idosos pertencentes a nove grupos de convivência do PAPI em João Pessoa – PB, Brasil, 2013.

Alimento	Frequência	25 (OH) D* Suficientes (n=84)			25 (OH) D** Insuficientes/deficientes (n=58)			p†
		Prevalência Consumo	25(OH)D ng/mL		Prevalência Consumo	25(OH)D ng/mL		
			Média	DP		Média	DP	
OVO	Nunca	20,2%	34,1	3,8	25,9%	25,5	3,5	0,766
	Raramente	20,2%	38,7	8,2	15,5%	25,5	3,6	
	Às vezes	56,0%	36,7	5,2	53,4%	25,6	3,4	
	Frequentemente	3,6%	33,7	4,2	5,2%	28,0	1,1	
PEIXE	Nunca	1,2%	37,1	0	8,6%	23,5	4,2	0,011
	Raramente	20,2%	34,2	3,1	36,2%	24,9	4,0	
	Às vezes	64,3%	37,2	6,5	43,1%	26,3	2,6	
	Frequentemente	14,3%	36,3	4,7	12,1%	27,5	2,0	
LEITE	Nunca	16,7%	34,6	4,1	19,0%	25,7	4,0	0,568
	Raramente	8,3%	40,8	11,7	3,4%	27,3	1,8	
	Às vezes	14,3%	34,8	4,2	22,5%	24,7	4,3	
	Frequentemente	4,8%	35,2	4,5	3,4%	23,8	2,4	
	Diariamente	55,9%	37,0	5,2	51,7%	26,1	2,7	

Dados são expressos em valores percentuais, média e desvio padrão (DP).

25(OH)D, 25 hidroxivitamina D.

* 25(OH)D $\geq$ 75 nmol/L (30 ng/mL); ** 25(OH)D < 75 nmol/L (30 ng/mL).

† Valores de p referentes à comparação entre o grupo de idosos com níveis suficientes e o grupo de níveis insuficientes/deficientes de 25(OH)D, segundo teste do Qui quadrado de Pearson.

Tabela 3 Glicemia de jejum, perfil lipídico, pressão arterial e atividade nervosa autonômica em idosos pertencentes a nove grupos de convivência do PAPI em João Pessoa – PB, Brasil, 2013.

	Geral (n = 142)		25 (OH) D* Suficientes (n=84)		25(OH)D** Insuficientes/Deficientes (n = 58)		P†
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
Glicemia (mg/dL)	113,7	34,8	110,0	31,2	119,2	39,1	0,022
TG (mg/dL)	164,7	88,0	154,4	83,1	179,5	93,3	0,116
CT (mg/dL)	214,5	59,4	215,6	60,2	212,8	58,7	0,766
HDL (mg/dL)	38,3	10,6	38,3	11,0	38,3	9,1	0,992
LDL (mg/dL)	145,6	55,0	148,34	54,4	141,5	56,2	0,264
VLDL (mg/dL)	32,9	17,6	30,9	16,6	35,9	18,7	0,116
PAS (mmHg)	134,8	23,0	135,2	23,1	134,2	23,0	0,798
PAD (mmHg)	80,6	10,9	80,3	10,6	80,6	11,3	0,628
Mean RR	812,5	155,9	828,5	159,7	790,8	149,2	0,516
STD RR	42,2	38,6	42,7	40,0	41,7	36,8	0,974
LF	798,8	2223,0	884,1	2340,2	681,3	2064,6	0,893
HF	686,4	1682,6	761,9	1616,0	582,3	1779,4	0,998
LF/HF	2,2	2,4	2,2	2,4	2,1	2,6	0,824

Os dados são expressos em média e desvio padrão (DP).

25 (OH) D, 25 hidroxivitamina D; TG, triglicerídeos; CT, colesterol total; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; Mean RR, média do intervalo R-R da frequência cardíaca; STD RR, desvio padrão do intervalo R-R da frequência cardíaca; Low Frequency; HF, High Frequency.

* 25 (OH) D $\geq$ 75 nmol/L (30 ng/mL); ** 25(OH) D < 75 nmol/L (30 ng/mL).

†Valores de p referentes à comparação entre o grupo de idosos com níveis suficientes e o grupo de níveis insuficientes/deficientes de 25(OH)D, segundo teste T-Student independente e Mann-Whitney.

Tabela 4 Distribuição dos genótipos e frequência alélica do gene VDR entre idosos pertencentes a nove grupos de convivência do PAPI em João Pessoa – PB, Brasil, 2013.

Distribuição dos genótipos n (%) Frequência alélica (%)		25(OH)D* Suficientes (n = 75)		25(OH)D** Insuficientes/Deficientes (n = 51)		P†
		Prevalência	N	Prevalência	N	
BsmI (VDR 1544410 A > G)						
BB		30,7%	23	25%	13	0,225
Bb		37,3%	28	27%	14	
bb		32,0%	24	47%	24	
Frequência alélica B		49,4%		38%		0,082
Frequência alélica b		50,6%		62%		

Os dados são expressos em percentual e número de indivíduos (n).

25 (OH) D, 25 hidroxivitamina D; BB, Genótipo homozigoto normal; Bb genótipo heterozigoto; bb, genótipo homozigoto recessivo.

* 25 (OH) D $\geq$ 75 nmol/L (30 ng/mL); ** 25(OH) D < 75 nmol/L (30 ng/mL).

†Valores de p referentes à comparação entre o grupo de idosos com níveis suficientes e o grupo de níveis insuficientes/deficientes de 25(OH) D, segundo teste do Qui quadrado de Pearson.

Tabela 5 Relação entre genótipos na amostra em geral para cada variável analisada, de idosos pertencentes a nove grupos de convivência do PAPI em João Pessoa – PB, Brasil, 2013.

Variável	Genótipo BsmI						P†
	BB		Bb		bb		
	(n = 36)		(n = 42)		(n = 48)		
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	
25(OH)D (ng/mL)	32,9	7,1	33,4	8,4	30,1	6,3	0,065
Glicemia (mg/dL)	104,8	25,1	117,2	33,4	119,1	42,9	0,144
G (mg/dL)	150,2	76,4	173,6	86,7	178,3	95,8	0,318
CT (mg/dL)	216,1	59,9	236,2	73,3	199,2‡	40,0	0,029
HDL (mg/dL)	38,1	11,7	38,9	9,9	37,9	10,7	0,910
LDL (mg/dL)	149,1	53,6	164,8	64,8	127,8‡	41,5	0,004
VLDL (mg/dL)	30,0	15,3	34,7	17,3	35,7	19,2	0,320
PCR-us(mg/dL)	0,6	0,7	0,3	0,3	0,3	0,3	0,356
A1GPA(mg/dL)	96,3	30,5	96,6	25,9	94,6	26,4	0,931
MDA (µM)	3,2	1,8	3,4	1,5	3,2	2,0	0,925
PAS (mmHg)	133,8	16,6	133,1	22,4	133,5	24,9	0,792
PAD (mmHg)	79,7	9,7	80,7	10,7	80,3	11,3	0,774
Mean RR	851,3	117,8	808,2	161,7	797,1	172,8	0,442
STD RR	41,6	35,7	34,1	27,4	51,1	49,8	0,222
LF	685,4	1835,6	791,1	2429,3	1010,5	2633,0	0,649
HF	531,7	1144,0	499,6	1250,1	915,3	2287,7	0,464
LF/HF	1,9	1,8	2,1	4,1	2,6	3,2	0,976

Os dados são expressos em média e desvio padrão (DP).

25(OH)D, 25 hidroxivitamina D; TG, triglicerídeos; CT, colesterol total; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein; PCR-us, proteína C reativa – ultrasensível; A1GPA, alfa 1 glicoproteína ácida; MDA, malondialdeído; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; Mean RR, média do intervalo R-R da frequência cardíaca; STD RR, desvio padrão do intervalo R-R da frequência cardíaca; Low Frequency; HF, High Frequency.

†Valores de p referentes à comparação entre os três genótipos do gene VDR dos 126 idosos que compõem a amostra, segundo teste ANOVA.

‡Corresponde a diferença estatística nos níveis de colesterol total e LDL entre genótipos Bb e bb no grupo com nível de vitamina D suficiente, segundo post-hoc Teste de Dunn's.

Tabela 6 Relação entre os genótipos em cada grupo, SUF e INSUF/DEF e análise da relação entre médias dos grupos SUF e INSUF/DEF para cada genótipo, em idosos pertencentes a nove grupos de convivência do PAPI em João Pessoa – PB, Brasil, 2013.

Variáveis	25(OH)D * Suficientes (n = 75)							25(OH)D ** Insuficientes/Deficientes (n = 51)						
	BB (n = 23)		Bb (n = 28)		bb (n = 24)		P†	BB (n = 13)		Bb (n = 14)		bb (n = 24)		P†
	Média	DP	Média	DP	Média	DP		Média	DP	Média	DP	Média	DP	
25(OH)D (ng/mL)	36,7	5,7	37,4	7,3	34,9	4,1	0,314	26,2	3,4	25,5	2,6	25,2	4,0	0,593
PTH (pg/mL)	41,7	20,6	37,8	19,8	43,2	14,3	0,257	38,1	9,1	46,4 §	18,1	41,2	23,2	0,225
Cálcio (mg/dL)	8,9	1,0	11,7	10,9	9,1	0,9	0,733	9,1	1,1	8,3	0,9	8,4 §	1,3	0,175
Glicemia (mg/dL)	101,6	20,3	110,7	30,9	121,4	40,1	0,135	110,4	32,0	130,1 §	35,7	116,8	46,3	0,121
TG (mg/dL)	155,1	80,0	169,7	90,8	151,6	87,9	0,686	141,7	72,0	181,3	80,4	205,0 §	97,6	0,119
CT (mg/dL)	216,4	59,6	240,0	76,5	186,8 ‡	25,7	0,007	215,5	62,8	228,6	68,7	211,5	47,9	0,674
HDL (mg/dL)	36,3	11,6	40,6	10,4	37,3	11,5	0,364	41,2	11,8	35,4	7,9	38,5	10,2	0,341
LDL (mg/dL)	149,1	50,7	168,1	66,0	119,1 ‡	30,4	0,007	149,1	60,4	158,4	64,2	136,5	49,4	0,481
VLDL (mg/dL)	31,0	16,0	33,9	18,2	30,3	17,6	0,685	28,3	14,4	36,3	16,1	40,1 §	19,5	0,120
PCR-us (mg/dL)	0,5	0,6	0,3	0,3	0,3	0,3	0,282	0,7	0,8	0,4	0,3	0,4	0,3	0,964
A1GPA (mg/dL)	91,7	22,8	95,9	26,8	93,1	24,2	0,823	104,5	40,6	97,9	24,8	96,0	28,9	0,727
MDA (µM)	2,9	1,6	3,0	1,6	2,6	1,7	0,754	3,8	1,9	4,2 ‡	1,1	3,8	2,1	0,769
PAS (mmHg)	135,9	15,1	132,9	21,2	131,5	26,2	0,508	130,0	19,0	133,6	25,6	135,6	24,0	0,783
PAD (mmHg)	80,9	9,5	80,5	10,9	77,9	9,3	0,377	77,7	10,1	81,1	10,8	82,7	12,8	0,413
Mean RR	873,8	127,1	810,3	166,3	810,8	182,1	0,297	811,4	90,2	804,3	158,6	785,0	167,2	0,990
STD RR	45,3	40,9	33,5	26,4	52,4	55,3	0,238	35,0	24,2	37,9	30,0	49,9	45,7	0,813
Mean HR	70,8	9,3	77,8	18,9	77,8	16,9	0,390	75,2	9,8	78,0	18,2	82,8	27,4	0,981
LF	945,3	2262,3	745,9	2345,2	1168,9	2875,4	0,810	225,6	292,5	880,1	2673,2	871,9	2455,6	0,533
HF	732,3	1396,1	473,0	1104,0	1055,6	2207,9	0,419	176,9	173,2	550,9	1538,4	792,6	2395,7	0,932
LF/HF	2,2	1,9	2,3	2,4	2,4	2,9	0,808	1,5	1,5	1,9	1,6	2,7	3,5	0,504

Os dados são expressos em média e desvio padrão (DP).

25(OH)D, 25 hidroxivitamina D; PTH, paratormônio; TG, triglicerídeos; CT, colesterol total; HDL, high density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; VLDL, very low density lipoprotein; PCR-us, proteína C reativa – ultrassensível; A1GPA, alfa 1 glicoproteína ácida; MDA, malondialdeído; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; Mean RR, média do intervalo R-R da frequência cardíaca; STD RR, desvio padrão do intervalo R-R da frequência cardíaca; LF, Low Frequency; HF, High Frequency.

* Suficientes, 25 (OH) D $\geq$ 75 nmol/L (30 ng/mL).

** Insuficientes/Deficientes 25(OH) D < 75 nmol/L (30 ng/mL).

† Valores de p referentes à comparação entre os três genótipos do gene VDR em cada grupo, suficientes e insuficientes/deficientes, segundo teste de Kruskal-Wallis.

‡ Indica p < 0,05 na comparação dos níveis de colesterol total e LDL entre genótipos Bb e bb no grupo com nível de vitamina D suficiente, segundo post-hoc teste de Tukey-Kramer e teste de Dunn's.

§ Indica p < 0,05 na comparação de cada genótipo entre os dois grupos (suficientes e insuficientes/deficientes) com base no teste t-student independente e Mann-Whitney.

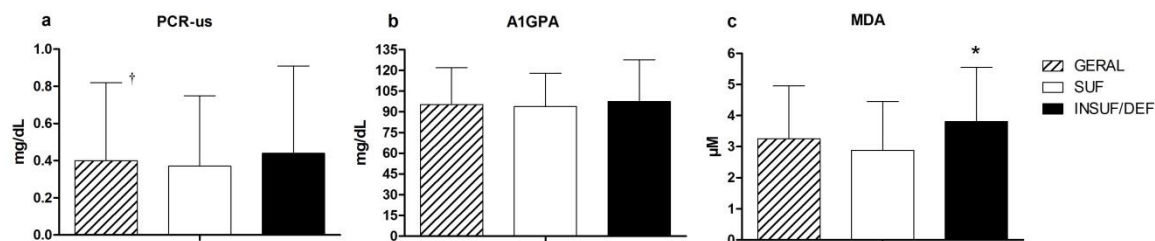


Figura 1. PCR-us, Proteína C Reativa - ultrasensível (a), A1GPA, Alfa 1 Glicoproteína Ácida (b) e MDA, Malondialdeído (c) em função de níveis séricos de 25(OH)D em idosos pertencentes a nove grupos de convivência do PAPI em João Pessoa – PB, Brasil, 2013. Os dados são expressos em média e desvio padrão da média[†]. Valores de p referentes à comparação entre o grupo de idosos com níveis suficientes (25(OH)D $\geq$ 75 nmol/L ou 30ng/mL) e insuficientes/deficientes (25(OH)D < nmol/L ou 30 ng/mL), segundo teste t-student independente. Sendo p = 0,45 e 0,43 para PCR-us e A1GPA, respectivamente e p = 0,003* para o MDA.