

Nathércia Percegoni*
Juciane Maria de Andrade Castro**

RESUMO

Este é um estudo descritivo na modalidade de revisão bibliográfica em bases de dados, tendo, como descritores, Vitamina D, Obesidade e Sobrepeso. Objetivou-se buscar, nas bases eletrônicas de dados LILACS, MEDLINE, SCIELO, a vitamina D como temática nos trabalhos entre 1978 e 2014. A vitamina D é um hormônio esteróide com efeitos biológicos que vão além da regulação do metabolismo ósseo. Sua forma ativa é a 1,25(OH)₂D₃ ou calcitriol, resultante da hidroxilação da 25OHD nos tecidos. A forma 25 (OH) D ou calcifediol é a predominante no sangue e reflete a homeostase desta vitamina no organismo. Os valores sanguíneos de referência têm sido amplamente discutidos, situando-se, na maioria dos estudos, entre 80 a 100nmol/l. Atualmente, a deficiência de vitamina D tem sido considerada um problema de saúde pública, por suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças, entre elas o sobrepeso e a obesidade. Vitamina D exerce efeito na obesidade através do receptor de vitamina D, dos receptores do tipo Toll, de prostaglandinas, enzimas como óxido nítrico sintase e das espécies reativas de oxigênio. Indivíduos obesos invariavelmente apresentam concentrações plasmáticas inferiores de vitamina D e são menos responsivos à suplementação desta vitamina, principalmente quando concentrações menores são utilizadas. Contudo, a suplementação não tem se mostrado eficaz em contribuir para a perda de peso corporal, apesar de ser efetiva para a melhoria de alguns parâmetros inflamatórios. Em conclusão, são necessários mais estudos que relacionem vitamina D e obesidade no sentido de definir as concentrações ideais desta na circulação, bem como para suplementação.

Palavras-chave: Vitamina D. Obesidade. Metabolismo. Alimentação.

1 INTRODUÇÃO

A vitamina D (VD), um hormônio esteróide, classicamente conhecido pelo seu importante papel na regulação dos níveis corporais de cálcio e fósforo e da mineralização óssea, tem sido amplamente discutida nos últimos anos. A partir da constatação da expressão do receptor da VD em distintos tipos celulares tornou-se evidente a atuação deste hormônio na regulação de processos fisiológicos além do metabolismo ósseo.

Em relação ao estado nutricional da VD, evidencia-se um decréscimo mundial no perfil sérico desta vitamina na população em geral, independente da incidência e exposição solar a que os indivíduos estão submetidos, bem como idade, sexo e raça (RONCHI;

SONAGLIL; RONCHI, 2012; LAPPE, 2011; HOLICK, 2006). Paralelamente, há uma correlação positiva entre níveis séricos reduzidos de VD e aumento da ocorrência de diversas enfermidades crônicas como câncer, doenças auto-imunes, diabetes e obesidade. Esta constatação torna a hipovitaminose D, atualmente, um importante problema de saúde pública mundial que têm concentrado esforços de pesquisadores no sentido de estabelecer um consenso sobre a dose ideal a ser empregada na suplementação com função preventiva ou terapêutica nas enfermidades e co-morbidades nas quais a deficiência de VD exerce efeito desencadeador ou potencializador.

* Departamento de Nutrição, UFJF – Universidade Federal de Juiz de Fora. ICB – Instituto de Ciências Biológicas. DN – Departamento de Nutrição. E-mail: natherciapercegoni@gmail.com.

** Departamento de Nutrição, UFJF – Universidade Federal de Juiz de Fora. ICB – Instituto de Ciências Biológicas. DN – Departamento de Nutrição.

1.2 Fisiologia, Metabolismo e Funções da Vitamina D

Apesar de existirem várias formas nutricionais de VD, as mais conhecidas são o ergocalciferol (vitamina D₂) de origem vegetal e o colecalciferol (vitamina D₃) produzido na pele através de uma reação fotoquímica. Nesta reação, o precursor lipídico pro-7-deidrocolesterol (7-DHC), sob ação dos raios solares ultravioletas B (UV-B), é convertido em pré-vitamina D₃ (pré-D₃). A temperatura corporal converte a pré-D₃ em vitamina D₃. A vitamina D₃ obtida a partir da isomerização da pré-D₃ na camada basal da epiderme ou pela absorção intestinal de alimentos enriquecidos e suplementos, liga-se a proteína ligadora de VD (do inglês, D-binding protein - DBP), na corrente sanguínea e é transportada para o fígado. Nos hepatócitos, a vitamina D₃ é hidroxilada pelas 25-hidroxilases (25-OHase) mitocondriais e microssomais (codificadas pelo gene CYP27A1) formando o 25-hidroxicolecalciferol (25(OH) D₃ ou calcidiol, a forma circulante predominante da VD e determinante do estado nutricional do indivíduo em relação a esta vitamina.

A segunda hidroxilação ocorre principalmente nos rins, na pele, nos ossos, nas cartilagens e em células do sistema imunológico (AGARWAL; GUPTA; SULUMAR, 2009). Nos rins, monócitos, macrófagos e células dendríticas a 25(OH)D₃ é hidrolisada pela 1 α -hidroxilase (codificadas pelo gene CYP27B1) produzindo a 1,25(OH)₂D₃ ou calcitriol, a forma biologicamente ativa, que possui efeitos fisiológicos em vários tecidos-alvo. A 1,25(OH)₂D₃, no interior da célula liga-se ao receptor nuclear da VD (do inglês, vitamin D receptor – VDR). O complexo formado então se liga ao receptor de ácido retinóico formando heterodímeros, que atuam nos elementos de resposta da VD (do inglês, Vitamin D response elements - VDREs), iniciando, assim, uma cascata de interações moleculares que irão modular a transcrição de genes específicos (Kimball e cols, 2008). Estes genes regulam diversos processos fisiológicos no organismo. A primeira função atribuída à VD, denominada função clássica, é a regulação dos níveis séricos de cálcio e fósforo, através da estimulação da absorção intestinal destes minerais, da mobilização de cálcio dos ossos e da reabsorção renal de cálcio, bem como da indução da maturação e ativação dos osteoclastos, que promove a mineralização óssea.

Nas últimas três décadas foi também atribuído à VD funções como neuroproteção, através da síntese de neurotransmissores e fatores neurotróficos; antiproliferação e diferenciação celular através da interrupção do ciclo celular e da indução de apoptose em tipos celulares como queratinócitos,

fibroblastos, condrócitos, monócitos, macrófagos e células tumorais e modulação das células do sistema imunológico, atuando nas células dendríticas, linfócitos T e macrófagos (TISSANDIE et al, 2006). Estas são descritas como funções não-clássicas da VD e correlacionam-na a diversas patologias e processos fisiopatológicos, entre eles, distúrbios esqueléticos, hipertensão e doenças cardiovasculares, resistência à insulina, diabetes mellitus, dislipidemias, alguns tipos de cânceres (pele, próstata, colón, mama, sangue), osteoartrite, doenças auto-imunes, sobrepeso e obesidade (OJAIMI et al, 2013; LEBLANC et al, 2012; MILOVANOVIC et al, 2012; LAPPE, 2011; SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009).

1.3 Vitamina D e Obesidade

Existe uma correlação negativa entre indicadores antropométricos e níveis séricos de VD ativa. Um estudo realizado com 50 indivíduos obesos (IMC>43) e 36 eutróficos (IMC<22) demonstrou que os obesos possuíam menores níveis de VD sanguínea (25(OH) < 50nmol/L) em comparação aos eutróficos. Neste estudo, parâmetros como circunferência da cintura, porcentagem de tecido adiposo e insulina pós-prandial encontravam-se mais elevados nos obesos (STOKIC et al., 2014 B). Além disso, pacientes obesos candidatos à cirurgia bariátrica apresentavam grande deficiência de VD (LEFEBVRE et al., 2013).

A concentração de 25-hidroxivitamina D (25(OH) D 25D) sanguínea tem sido considerada o melhor indicador do conteúdo de VD no organismo (SOSKIC; STOKIC; ISENOVIC, 2014 A). A forma biologicamente ativa da VD [1,25(OH)₂D₃] não é o melhor parâmetro para este propósito, pois seus níveis plasmáticos tendem a ser mantidos constantes, não refletindo o metabolismo da VD nas células (SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009).

Tem sido consenso que níveis de 25(OH)D entre 30 a 23ng/ml (75-80nmol/L) são ideais para a maioria da população (LAPPE, 2011; SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009). Os valores de VD normalmente são expressos em nmol/L ou ng/ml, sendo que 1ng/ml corresponde a 2,496nmol/L. Contudo, a concentração ideal de VD sérica tem sido extremamente discutida. Alguns estudos assumem que a concentração ideal de VD seria aquela necessária para manter os níveis de PTH (paratormônio) ideais. Sabe-se que a deficiência de VD leva a uma elevação nas concentrações de PTH a fim ajustar as concentrações de cálcio séricas. Neste caso, os níveis adequados de 25(OH)D estariam em torno de 50nmol/L (VIETH; LADAK; WALSH, 2003). Contudo, alguns trabalhos consideram que níveis entre 50 e 80nmol/L seriam indicadores de

insuficiência (GRANT; HOLICK, 2005). Estudos mais recentes sugerem o valor de 100nmol/L como sendo o valor ideal em humanos. Entretanto, a maioria das pessoas possui valores abaixo deste (GRANT, 2012). A tabela 1 apresenta os níveis de vitamina D e implicações para a saúde humana de acordo com GRANT; HOLICK, 2005.

TABELA 1

Níveis de vitamina d e implicações para a saúde humana.

25(OH)D (ng/ml)	25(OH)D (nmol/L)	Implicações para a saúde
<20	<50	Deficiência
20-32	50-80	Insuficiência
32-100	80-250	Suficiência
54-90	135-225	Normal em países tropicais
>100	>250	Excesso
>150	>325	Intoxicação

Fonte — Adaptado de Grant e Holick (2005).

Estudos indicam que a deficiência de 25 (OH)D em indivíduos obesos acometidos com DMT2 pode resultar do depósito de VD nos adipócitos, o que resulta em ambos, diminuição da sua biodisponibilidade e estimulação do hipotálamo com o consequente aumento da sensação da fome e diminuição do gasto energético (SU; ZEMEL, 2008).

A obesidade é um problema de saúde pública que tem crescido no Brasil e no mundo em todos os estratos da sociedade e em qualquer idade. O aumento no número de indivíduos obesos tem se tornado um grande desafio para as equipes de saúde, pois ainda não está claro na literatura tratamentos específicos para co-morbidades associadas à obesidade. Mais do que nunca, a obesidade é vista como uma doença metabólica com etiologia complexa e alterações em diversos mecanismos (BLACKBURN; WOLLNER; HEYMSFIELD 2010), inclusive com alterações nas funções hipotalâmicas e imunológicas (KANNEGANTI; DIXIT, 2012; VAN DE SANDE-LEE; VELLOSO, 2012).

Estudos mostram que o tecido adiposo de animais obesos apresenta características de um processo inflamatório e infiltração progressiva de macrófagos e o grau de infiltração correlaciona-se positivamente com a adiposidade corporal (PAUSOVA, 2006; WEISBERG, 2003). A inflamação induzida pela

obesidade é caracterizada pela produção anormal de pro- e anti-inflamatórias adipocinas no tecido adiposo. Entre as adipocinas estão a leptina, adiponectina, resistina, fator de necrose tumoral α (TNF-alfa), interleucina 6 (IL-6), inibidor do ativador de plasminogênio (PAI-1), proteína quimiotática para monócitos (MCP-1) e uma variedade de espécies reativas de oxigênio (do inglês, reactive oxygen species – ROS (GREENBERG ; OBIN, 2006). Estudos recentes sugerem que os adipócitos, bem como macrófagos associados ao tecido adiposo e células mononucleares do sangue periférico de indivíduos obesos podem desempenhar um papel importante na regulação fisiológica das respostas imunes no tecido adiposo através dos receptores de tipo Toll (do inglês, toll-like receptors- TLRs) (AHMAD et al., 2012; KIM et al., 2012).

Estudos têm identificado os mecanismos moleculares pelos quais a VD pode influenciar a obesidade. Neste cenário, o fator de transcrição nuclear VDR e os receptores TLRs têm grande importância na indução da expressão de vários genes envolvidos com a patogênese da obesidade. Além disso, a VD pode modular a produção de metaloproteínas da matriz extracelular, da proteína quinase de vias ativadas por mitógeno, e de importantes mediadores da resposta inflamatória como as prostaglandinas, as espécies reativas de oxigênio (do inglês, reactive oxygen species – ROS) e a enzima óxido nítrico sintase (do inglês, nitric oxide synthases - NOS), responsável pela síntese do óxido nítrico (do inglês, nitric oxide – NO).

TLRs são glicoproteínas de membrana responsáveis pelo reconhecimento de padrões moleculares frequentemente associados aos patógenos (do inglês, Pathogen associated molecular pattern – PAMPs), expressos em vários tipos celulares do sistema imunológico e desempenham um papel crucial na defesa imune do hospedeiro. Foram identificados 13 membros da família TLR em mamíferos (11 membros expressos no ser humano) (TRUDLER; FARFARA; FRENKEL, 2010).

Estruturalmente, os TLRs possuem dois domínios; um domínio extracelular N-terminal que consiste de, aproximadamente 16-18 sequências ricas em leucina (do inglês, Leucine-rich repeat - LRR), envolvido no reconhecimento dos PAMPs e um domínio citoplasmático C-terminal, o qual apresenta grande homologia com o domínio intracelular do receptor para IL-1 (IL-1R), (domínio Toll/IL-1R). A ativação dos TLRs por seus ligantes leva à dimerização do receptor e ao recrutamento de proteínas adaptadoras específicas como MyD88 (do inglês, Myeloid differentiation primary-response protein 88 – MyD88), MAL/TIRAP (“Myd88-adaptor like/TIR-associated

protein”), TRIF (“Toll-receptor-associated activator of interferon”), TRAM (“Toll-receptor-associated molecule”) ou SARM (“Sterile α - and armadillo-motif containing protein”) (AKIRA; TAKEDA, 2004) que irão traduzir o sinal do TIR, ativando quinases e fatores de transcrição como NF-kB (“Nuclear factor kappa enhancer binding protein”) e IRFs (“IFN-responsive factors”) (SHI et al., 2006).

Os ligantes melhor caracterizados são peptidoglicanas e lipoproteínas bacterianas, âncoras de GPI (glicofosfatidil inositol) presentes em protozoários e zimozan presente em fungos (ligantes de TLR2), RNA dupla-fita, comuns em vírus (ligante de TLR3), lipopolissacarídeos (LPS) presentes na parede de bactérias gram-negativas (ligante do TLR4), flagelina presente em bactérias móveis (ligante de TLR5) e sequências de DNA ricas em CpG não metilados, presentes em bactérias e vírus (ligante de TLR9). Além disso, os ligantes para TLR2 e TLR4 também incluem ácidos graxos livres, a proteína B1 de alta mobilidade (do inglês, high-mobility group B1 protein - HMGB1), as proteínas de choque térmico (do inglês, heat shock protein - HSP)-60 (HSP60) e 70 (HSP70), o ácido hialurônico, produtos finais de glicosilação (do inglês, advanced glycation end - AGE), e componentes de matriz extracelular (TSAN; GAO, 2004).

A transcrição induzida por NF-kB representa um evento central chave na defesa do hospedeiro e nas respostas inflamatórias, com geração de moléculas efetoras envolvidas na capacidade microbicida dessas células, na promoção da resposta inflamatória e no desenvolvimento da resposta imune adaptativa. Essas moléculas incluem citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral α (TNF-alfa), interleucina 6 (IL-6), e IL-1, quimiocinas, moléculas de adesão endotelial (E-selectina), moléculas co-estimuladoras (CD80, CD86) e mediadores inflamatórios lipídicos como leucotrienos e prostaglandinas. Além disso, NF-kB induz a transcrição de genes envolvidos com a produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que são responsáveis pelo metabolismo oxidativo das células ativadas no local da inflamação. Estas enzimas incluem a óxido nítrico sintase induzível (do inglês, inducible-nitric oxide sintase- iNOS), a enzima dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato oxidase (do inglês, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase- NADPH-oxidase) e a mieloperoxidase (do inglês e mieloperoxidase - MPO).

O papel de TLR2 e TLR4 foi sugerido na resistência à insulina em tecidos tais como o músculo esquelético e tecido adiposo em indivíduos acometidos com DMT2 (REYNA et al., 2008; CREELY et al., 2007).

Neste cenário, SHI et al., (2006) descreveram o TLR4 como a molécula capaz de mediar a ligação entre os ácidos gordos livres, a inflamação e o sistema imune inato. Corroborando com este achado, foi relatada alta expressão de mRNA de TLR4 em tecido adiposo de camundongos db/db (Song et al, 2006). Além disso, foi demonstrado que adipócitos produzem altos níveis de IL-6 através da ativação e TLR4 (SAMUVEL et al., 2010) e que PBMCs de indivíduos obesos apresentam elevada expressão de ambos, TLR2 e TLR4 bem como suas proteínas adaptadoras MyD88 e IRAK1, o que se correlaciona com o aumento da expressão das citocinas TNF- α e IL-6 quando comparados com indivíduos não-obesos. Esta associação pode explicar uma possível ligação fisiopatológica entre obesidade e inflamação levando à resistência à insulina (AHMAD et al., 2012). Estes dados sugerem que os TLRs são importantes moléculas moduladoras envolvidas na ligação das vias inflamatórias e metabólicas.

A deficiência de VD aumenta os níveis de mRNA de TLR-2, TLR-4 e TLR-9 em ratos obesos (ROTH et al, 2012). Porém, o calcitriol induz diminuição da expressão de ambos, mRNA e proteína para TLR-2 e TLR-4 em monócitos humanos (SADEGHI et al, 2006). Além disso, a ativação de TLR induziu aumento da expressão de VDR e da enzima 1 α -hidroxilase em monócitos humanos (LIU et al, 2006). Estes resultados indicam que a VD pode exercer influência na obesidade via modulação dos TLRs.

A enzima NADPH-oxidase está presente em forma de subunidades inativas dispersas no citoplasma de fagócitos não-ativados. Estas subunidades são a p40Phox, a p47 Phox e a p67 Phox que estão agrupadas em um complexo protéico citoplasmático e o citocromo b558, composto pelas proteínas p22 Phox e gp91 Phox localizadas nas membranas de vesículas secretórias e dos grânulos específicos no citosol. Analogamente, estão envolvidos no burst respiratório outras proteínas de baixo peso molecular, ligantes de nucleotídeo guanina: a Rac1 e 2 e Rap1a (BOKOCH; KNAUS, 2003; ROOS; VAN BRUGGEN; MEISCHL, 2003).

Após a fagocitose de um microrganismo bem como a sinalização mediada pelo TLR, descrita acima, a ativação da NADPH oxidase inicia-se pela fosforilação do componente citosólico p47 Phox, resultando na migração de todas as proteínas citosólicas para o compartimento membranar (plasmático ou de grânulos citoplasmáticos) e formação do complexo NADPH oxidase ativo. Esta enzima catalisa a transferência de elétrons do NADPH para o oxigênio molecular, gerando o

ânion superóxido (O₂⁻) (BABIOR, 1999 e 2000) e, a partir desse composto são gerados outros ROS, caracterizando o burst oxidativo, responsável pela morte dos patógenos e pela fisiopatogênese das respostas inflamatórias.

Como mencionado, a obesidade tem sido associada a um estado pró-inflamatório, em que alterações no estresse oxidativo e mecanismos antioxidantes estão envolvidos (BONDIA-PONZ; RYAN; MARTINEZ, 2012; CODÖNER-FRANCH, 2011). Estudos mostram o aumento da expressão das subunidades da NADPH oxidase (p22phox e p47phox) no tecido adiposo e nos rins de indivíduos obesos (JIANG et al, 2011). Além disso, em modelos de obesidade induzida por dieta há aumento dos níveis de ROS total e individual no tecido cerebral que mostra uma relação quantitativa direta entre presença de tecido adiposo e nível de estresse oxidativo no cérebro (FREEMAN et al., 2013). Similarmente, a presença constante de elevado estresse oxidativo em diabéticos obesos, após o controle da hiperglicemia por tratamento com insulina, sugere a obesidade como principal causa do estresse oxidativo (GOYAL; SINGHAI; FAIZY, 2011).

Dados sugerem o aumento da expressão das subunidades da NADPH oxidase (p22phox e p47phox) no tecido adiposo e nos rins de indivíduos obesos (JIANG et al, 2011). Porém, a deficiência de VD em ratos diminui a atividade da NADPH oxidase. Neste mesmo estudo, os autores mostraram que a administração de calcitriol pode reverter este efeito (HASHIAZUME et al, 1991), indicando que a VD pode influenciar a patogênese da obesidade via a supressão da expressão da NADPH oxidase. Corroborando com esta hipótese, dados da literatura mostram que a VD pode atuar como antioxidante, protegendo contra os efeitos dos ROS produzidos no tecido adiposo. LEVY; MALECH (1991), mostraram que o calcitriol pode proteger as células da próstata da morte celular induzida por estresse oxidativo, minimizando as lesões celulares induzidas por ROS (LEVY; MALECH., 1991). Em outro estudo, um análogo de VD, o (24R) -1,24-dihidroxicolecalciferol protegeu neurônios contra os efeitos tóxicos da H₂O₂ (TETICH et al., 2004).

Similarmente, a enzima NOS, que catalisa a síntese de NO, está envolvida na patogênese da obesidade. Em modelos experimentais, a inibição da NOS com o inibidor L-NAME, melhora a adiposidade, a intolerância a glicose, reduz a inflamação e melhora a sinalização induzida pela insulina em músculo esquelético, sugerindo que

o NO modula o desenvolvimento de resistência a insulina e a obesidade (TSUCHIYA et al., 2007).

Chang e outros (2004), demonstraram que a ativação da enzima 1 α -hidroxilase em macrófagos induz a síntese de calcitriol, que inibe a expressão de iNOS e reduz a produção de NO nos macrófagos estimuladas com LPS (CHANG et al., 2004). Assim, a produção de calcitriol por macrófagos pode proporcionar proteção contra as lesões oxidativas que são causados pelo NO.

As prostaglandinas (PGs) são importantes mediadores do processo inflamatório, responsáveis por alterações iniciais nos vasos sanguíneos próximos ao local da injúria bem como pelo aumento da temperatura observado local e sistemicamente. A enzima ciclo-oxigenase (do inglês, cyclooxygenase - COX) participa na conversão de ácido araquidônico presente nas membranas lipídicas, em prostaglandinas. Vários autores mostram que as PGs possuem importante papel no processo inflamatório associado a obesidade. As prostaglandinas PGE₂ e PGD₂/PGJ₂ promovem acúmulo de tecido adiposo em camundongos, por inibir a lipólise e induzir adipogênese, respectivamente (FUJITANI et al., 2010; GHOSHAL et al., 2011). Além disso, em modelo experimentais de obesidade, a PGE₂ induz maior acúmulo de lipídios nos hepatócitos e contribuiu para o desenvolvimento de esteatose hepática (HENKEL et al., 2012). A deficiência genética de COX-2 produzida uma redução significativa no peso corporal total e porcentagem de gordura corporal (GHOSHAL et al., 2011).

Dados mostram que o calcitriol regula a expressão de vários genes envolvidos na síntese das PGs, causando uma diminuição na síntese de PG (MORENO et al., 2005). Além disso, calcitriol e os seus análogos inibem selectivamente a atividade da enzima COX-2 (APARNA et al., 2008). Estes resultados sugerem que a VD pode desempenhar um papel na modulação do processo inflamatório na obesidade.

Como mencionado, a VD exerce seus efeitos imunomodulatórios e anti-proliferativos através do receptor nuclear da VD (VDR). O VDR está presente no tecido adiposo e podem contribuir para a ação da VD e seus análogos, em adipócitos. Camundongos knockout para o VDR também têm atrofia do tecido adiposo em torno da próstata e glândulas mamárias (GUZEY et al., 2004; ZINZER; WELSH, 2004). WEBER; ERBEN (2013), mostraram que a falta do VDR resulta diminuição do acúmulo de gordura corpórea secundária à idade bem como em camundongos adultos alimentados com uma dieta rica em lipídeos. Neste mesmo trabalho foi mostrado

que camundongos wild-type, que não apresentam qualquer modificação genética, apresentam maior ganho de peso, elevados níveis de colesterol e desenvolvem doença hepática após receberem durante oito semanas uma dieta hiperlipídica, enquanto os camundongos Knockout para VDR, que não produzem o VDR, foram protegidos (WEBER; ERBEN, 2013). Estes dados mostram a importância do VDR no controle do metabolismo dos adipócitos e na regulação do metabolismo energético.

Um dos possíveis mecanismos moleculares que explicam a relação do VDR com a obesidade são as variações gênicas no locus VDR. Estudos mostram que o alelo VDR TaqI (YE et al., 2001; VASILOPOULOS et al., 2013) e que os genes VDR BsmI e Apal (BINH et al., 2011) estão significativamente associados com sobrepeso e obesidade.

As metaloproteinases de matriz (do inglês, matrix metalloproteinases - MMPs) são enzimas proteolíticas responsáveis pela remodelação da matriz extracelular e regulação da migração de leucócitos através a matriz extracelular. Há várias evidências de que as MMPs desempenham um papel importante na patogênese da obesidade; mulheres com excesso de peso / obesidade apresentaram maior atividade plasmática de MMP-2 (MIKSZTOWICZ et al., 2012). Os níveis de MMP-9 estão aumentados em indivíduos obesos (LAIMER et al., 2005; GARVIN et al., 2008). Vários estudos mostram que o calcitriol reduz a expressão de MMPs em modelos experimentais (DEAN et al., 1996). Estes dados sugerem a VD pode ter um papel importante na obesidade através da regulação das MMPs.

2 DISCUSSÃO

Diante do exposto acima, está claro que a VD está envolvida na patogênese de muitas doenças. A principal questão atual gira em torno da forma de obtenção e fixação desta vitamina no organismo humano. Acredita-se que a exposição solar e o consumo de VD alimentar insuficientes são as principais causas de deficiência de VD. Todavia o consumo alimentar atualmente é escasso e a exposição solar não tem se mostrado eficiente, na maioria dos casos.

É cada vez maior o número de estudos que sugerem a suplementação oral de VD como terapia coadjuvante para doenças comumente correlacionadas, como diabetes e obesidade, entre outras. WAMBERG et al (2013), realizaram um estudo clínico em 52 indivíduos entre 18 a 50

anos, com IMC>30 Kg/m² e níveis plasmáticos de 25OHD inferiores a 50nmol/l. Estes indivíduos receberam diariamente 7000 UI de VD durante 26 semanas. Parâmetros como composição corporal, tecido adiposo subcutâneo, intra-hepático, visceral e intramioepitelial foram avaliados antes e após a intervenção; além de resistência à insulina (HOMA-IR), pressão arterial, lipídeos plasmáticos e marcadores inflamatórios. A suplementação de VD elevou os níveis plasmáticos de 25OHD de 33nmol/l para 110nmol/l e reduziu as concentrações de PTH de 5,3 para 4,5pmol/l. Contudo, o tratamento não foi capaz de alterar a composição corporal, ou reduzir os compartimentos de gordura analisados. Os demais parâmetros avaliados também não sofreram alteração. Da mesma forma, no estudo de MASON et al (2014), realizado com mulheres obesas ou com sobrepeso, na faixa etária de 50-75 anos, a suplementação com VD (2000 UI/dia) durante 12 meses não foi capaz de acelerar a perda de peso, quando utilizada em paralelo a um programa de perda de peso que envolveu modificações dietéticas e de estilo de vida (atividade física), apesar de ter sido útil para reduzir as concentrações de parâmetros inflamatórios.

A resposta à suplementação de VD pode estar associada ao peso corporal total. Mulheres eutróficas quando comparadas as mulheres obesas, ambas recebendo suplementação de VD em doses que variam de 400 a 4800UI/dia, respondem com maior elevação de VD sérica. As eutróficas (IMC<25) apresentam elevação nas concentrações de VD séricas com doses menores de VD suplementada, quando comparadas às obesas (GALLAGHER; YALAMANCHILI; SMITH, 2013).

3 CONCLUSÃO

Este trabalho analisou a relação entre a VD e obesidade. Foram descritos os principais mecanismos moleculares pelos quais a VD pode influenciar a obesidade, incluindo a supressão da expressão de receptores TLRs, envolvidos com a reação inflamatória associada à obesidade, bloqueio da síntese da enzima NADPH oxidase responsável pelo estresse oxidativo, e inibição de mediadores inflamatórios como as PGs. Os valores sanguíneos de referência têm sido amplamente discutidos, permanecendo inconclusiva a dosagem ideal a ser utilizada em suplementação, bem como o real efeito da mesma para indivíduos obesos e/ou com sobrepeso, o que evidencia necessidade de mais estudos.

VITAMIN D, OVERWEIGHT AND OBESITY – A REVIEW

ABSTRACT

This is a descriptive study in the form of literature review in databases having as descriptors, Vitamin D, Obesity and Overweight. Aimed to search the electronic databases LILACS, MEDLINE, SCIELO, vitamin D as a theme in the work between 1978 and 2014. Accumulating data support that vitamin D (VD), a steroid hormone, possesses several biological and molecular actions apart from its role in calcium homeostasis. Its active form is 1,25 (OH)₂D₃ or calcitriol results from hydroxylation of the 25-hydroxy-vitamin D (25OHD) precursor in the several tissues. The 25 (OH)D or calcifediol is predominant in blood and reflects the homeostasis of this vitamin in the body. Blood reference values have been widely discussed, standing, in between 80 and 100nmol/L. Currently, Vitamin D insufficiency/deficiency has been considered a Public Health matter since decreased levels of vitamin D has been related to several chronic diseases, as overweight and obesity. Vitamin D exerts its effect on obesity through cell-signaling mechanisms including vitamin D receptor, toll like receptors, prostaglandins, reactive oxygen species, and enzymes as soon as nitric oxide synthase. However, supplementation has been shown to be an effective in contributing to the loss of body weight, although effective for the improvement of some inflammatory parameters. In conclusion, the role of vitamin D supplementation is still uncertain and prospective interventions will establish its optimal concentration, its oral supplementation as well as its influence, if any, in the treatment of obesity. Further researches still necessary to assure the maximum benefit of vitamin D in such situations.

Keywords: Vitamin D, Obesity, Metabolism, Feeding.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A.; GUPTA, S. K.; SUKUMAR, R.

Hyperparathyroidism and Malnutrition with Severe Vitamin D Deficiency. **World J Surg**, Lucknow, v. 33, n. 11, p. 2303-2313, nov. 2009. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404706>>.

AHMAD, R. et al. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals: its significance for obesity-induced inflammation. **Journal of Inflammation**, Dasman, v. 9, n. 48, nov. 2012. Cited in: <<http://www.journal-inflammation.com/content/9/1/48>>.

AKIRA, S.; TAKEDA, K. Toll-like receptor signalling. **Nature Reviews Immunology**, Osaka, v. 4, n. 7, p. 499-511, jul. 2004. Cited in: <<http://www.nature.com/nri/journal/v4/n7/full/nri1391.html>>.

APARNA, R. et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) by 1 α ,25-dihydroxy-16-ene-23-yne-vitamin D₃, a less calcemic vitamin D analog. **Journal of Cellular Biochemistry**, Hyderabad, v. 104, n. 5, p. 1832-1842, august. 2008. Cited in: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcb.21749/abstract>>.

BABIOR, B. M. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes (second of two parts). **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 298, n. 13, p. 721-725, mar. 1978. Cited in: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM197803302981305>>.

BABIOR, B. M. NADPH oxidase: an update. **Blood**, La Jolla, v. 93, n. 5, p. 1464-1476, mar. 1999. Cited in: <<http://www.bloodjournal.org/content/93/5/1464?sso-checked=true>>.

BABIOR, B. M. Phagocytes and oxidative stress. **American Journal of Medicine**, La Jolla, v. 109, n. 1, p. 33-44, jul. 2000. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10936476>>.

BINH, T. Q. et al. Correlations between genetic variance and adiposity measures, and gene x gene interactions for obesity in postmenopausal Vietnamese women. **Journal of Genetics**, Hanoi, v. 90, n. 1, p. 1-9, april. 2011. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677383>>.

BLACKBURN, G. L.; WOLLNER, S.; HEYMSFIELD, S. B. Lifestyle interventions for the treatment of class III obesity: a primary target for nutrition medicine in the obesity epidemic. **American Journal of Clinical Nutrition**, Boston, v. 91, n. 1, p. 289S-292S, jan. 2010. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906805>>.

BOKOCH, G. M.; KNAUS, U. G. NADPH oxidases: not just for leukocytes anymore! **Trends in Biochemical Sciences**, La Jolla, v. 28, n. 9, p. 502-508, sep. 2003. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13678962>>.

BONDIA-PONS, I.; RYAN, L.; MARTINEZ, J. A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. **Journal Physiology and Biochemistry**, Pamplona, v. 68, n. 4, p. 701-711, dec. 2012. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22351038>>.

- CHANCE, B.; SIES, H.; BOVERIS, A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. **Physiological Reviews**, Filadélfia, v. 59, n. 3, p. 527-605, jul. 1979. Cited in: <<http://physrev.physiology.org/content/59/3/527>>.
- CHANG, J. M. et al. 1- α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ regulates inducible nitric oxide synthase messenger RNA expression and nitric oxide release in macrophage-like RAW264. 7 cells. **Journal of Laboratory Clinical Medicine**, Kaohsiung, v. 143, n. 1, p.14–22, jan. 2004. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749681>>.
- CODOÑER-FRANCH, P. et al. Oxidant mechanisms in childhood obesity: the link between inflammation and oxidative stress. **Translational Research**, Valencia, v. 158, n. 6, p. 369–384, dec. 2011. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22061044>>.
- CONNER, E. M.; GRISHAM, M. B. Inflammation, free radicals, and antioxidants. **Nutrition**, Shreveport, v. 12, n. 4, p. 274-7, Apr. 1996. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8862535>>.
- CREELY, S. J. et al. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. **American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism**, Coventry, v. 292, n. 3, p. E740–E747, mar. 2007. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17090751>>.
- DAVIES, K. J. **Oxidative stress: the paradox of aerobic life.** Biochemical Society Symposia, New York, Albany, v. 61, n. 1, p. 1-31, 1995. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8660387>>.
- DEAN, D. D. et al. Vitamin D regulation of metalloproteinase activity in matrix vesicles. **Connective Tissue Research**, San Antonio, v. 35, n. 1-4, p. 331–336, 1996. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9084672>>.
- FITZPATRICK, S.; JOKS, R.; SILVERBERG, J. I. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. **Clinical & Experimental Allergy**, New York, v. 42, n. 5, p. 747-759, mai. 2012. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22092883>>.
- FREEMAN, L. R. et al. Obesity increases cerebrocortical reactive oxygen species and impairs brain function. **Free Radical Biology & Medicine**, Baton Rouge, v. 56, p. 226-33, mar. 2013. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116605>>.
- FUJITANI, Y. et al. Pronounced adipogenesis and increased insulin sensitivity caused by overproduction of prostaglandin D₂ in vivo. **FEBS Journal**, Osaka, v. 277, n. 6, p. 1410–1419, mar. 2010. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20136655>>.
- GALLAGHER, J. C.; YALAMANCHILI, V.; SMITH, L. M. The effect of vitamin D supplementation on serum 25OHD in thin and obese women. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, Omaha, v. 13, p. 195–200, jul. 2013. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23246640>>.
- GARVIN, P. et al. Circulating matrix metalloproteinase-9 is associated with cardiovascular risk factors in a middle-aged normal population. **PLOS One**, Linkoping, v. 3, p. 1774, mar. 2008. Cited in: <<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0001774>>.
- GHOSHAL, S. et al. Cyclooxygenase-2 deficiency attenuates adipose tissue differentiation and inflammation in mice. **The Journal of Biological Chemistry**, Lexington, v. 286, n. 1, p. 889–898, jan. 2011. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961858>>.
- GOYAL, R.; SINGHAI, M.; FAIZY, A. F. Glutathione peroxidase activity in obese and nonobese diabetic patients and role of hyperglycemia in oxidative stress. **Journal Midlife Health**, Haldwani, v. 2, n. 2, p. 72–76, jul. 2011. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22408335>>.
- GRANT, W.B.; HOLICK, M. F. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. **Alternative Medicine Review**, San Francisco, v. 10, n. 2, p. 94-111, jun. 2005. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15989379>>.
- GRANT, W. B. Benefits of ultraviolet-B irradiance and vitamin D in youth. **Journal of Steroid Biochem & Molecular Biology**, San Francisco, v. 136, p. 221–223, jul. 2012. Cited in: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076012002038>>.
- GREENBERG, A. S.; OBIN, M. S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Boston, v. 83, n. 2, p. 461S-465S, fev. 2006. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16470013>>.
- GRIMBLE, R. F. The true cost of in-patient obesity: impact of obesity on inflammatory stress and morbidity. **Proceeding of the Nutrition Society**, Southampton, v. 69, n. 4, p. 511-517, nov. 2010. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20598196>>.
- GUYTON, K. Z.; KENSLER, T. W.; POSNER, G. H. Vitamin D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents. **Nutrition Reviews**, Mountain View, v. 61, n. 7, p. 227-238, jul. 2003. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12918875>>.
- GUZEY, M. et al. Increased apoptosis of periprostatic adipose tissue in VDR null mice. **Journal of Cellular Biochemistry**, Pittsburgh, v. 93, n. 1, p. 133–141, set. 2004. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15352170>>.

- HASHIZUME, K. et al. Effect of active vitamin D3 on the levels of NADPH-dependent cytosolic 3,5,3'-triiodo-L-thyronine-binding protein. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Matsumoto, v. 177, n. 1, p. 388–394, mai. 1991. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2043122>>.
- HENKEL, J. et al. Stimulation of fat accumulation in hepatocytes by PGE2-dependent repression of hepatic lipolysis, β -oxidation and VLDL-synthesis. **Laboratory Investigation**, Nuthetal, v. 92, n. 11, p. 1597–1606, nov. 2012. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22964849>>.
- HOLICK, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and preventions of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **The American Journal Clinical Nutrition**, Boston, v. 80, n. 6 supplement, p. 1678S-1688S, dec. 2004. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585788>>.
- HOLICK, M. F. **High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health**. Mayo Clinic Proceedings, Boston, v. 81, n. 3, p. 353-373, mar. 2006. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16529140>>.
- JIANG, F. et al. Systemic upregulation of NADPH oxidase in diet-induced obesity in rats. **Redox Report**, Melbourne, v. 16, n. 6, p. 223–229, nov. 2011. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22195989>>.
- KANNEGANTI, T. D.; DIXIT V. D. Immunological complications of obesity. **Nature Immunology**, Memphis, v. 13, n. 8, p. 707-712, jul. 2012. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814340>>.
- KARLSSON, E. A.; BECK, M. A. The burden of obesity on infectious disease. **Experimental Biology and Medicine**, Memphis, v. 235, n. 12, p. 1412-142, dec. 2010. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21127339>> .
- KIM, S. J. et al. Obesity activates toll-like receptor-mediated proinflammatory signaling cascades in the adipose tissue of mice. **The journal of Nutritional Biochemistry**, Seoul, v. 23, n. 2, p. 113-122, feb. 2012. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414767>>.
- KIMBALL, S.; FULEIHAN, G. H.; VIETH, R. Vitamin D: a growing perspective. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, Toronto, v. 45, n. 4, p. 339-414, 2008. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568854>>.
- KOK, J. et al. Viral Pneumonitis Is Increased in Obese Patients during the First Wave of Pandemic A(H1N1) 2009 Virus. **PLOS One**, Sydney, v. 8, n. 2, p. e55631, fev. 2013. Cited in: <<http://www.plosone.org/article/authors/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0055631>>.
- LAIMER, M. et al. Effect of pronounced weight loss on the nontraditional cardiovascular risk marker matrix metalloproteinase-9 in middle-aged morbidly obese women. **International Journal Obesity**, Innsbruck, v. 29, n. 5 p. 498–501, mai. 2005. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15685246>>.
- LAPPE, J. The Role of Vitamin D in Human Health: A Paradigm Shift. **Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine**, Omaha, v. 16, n. 1, p. 58-72, jan. 2011. Cited in: <<http://chp.sagepub.com/content/16/1.toc>>.
- LEBLANC, E. at al. Associations Between 25-Hydroxyvitamin D and Weight Gain in Elderly Women. **Journal of Women's Health**, Portland, v. 1, n. 10, p. 1066-73, out. 2012. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22731629>>.
- LEFEBVRE, P. et al. Nutrient deficiencies in patients with obesity considering bariatric surgery: a cross-sectional study. **Surgery of Obesity and Related Diseases**, Montpellier, v. 13, n. 3, p. 540-546, mai/jun 2014. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630922>>.
- LEVY, R.; MALECH, H. L. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3, lipopolysaccharide, or lipoteichoic acid on the expression of NADPH oxidase components in cultured human monocytes. **The Journal of Immunology**, Beer-Sheva, v.147, n. 9, p. 3066–3071, nov. 1991. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1655903>>.
- LIN, R.; WHITE, J. H. The pleiotropic actions of vitamin D. **Bioessays**, Montreal, v. 26, n. 1, p. 21-8, jan. 2004. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14696037>>.
- LIU, P. T. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. **Science**, Los Angeles, v. 311, n. 5.768, p. 1770–1773, mar. 2006. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497887>>.
- LYON, C. J.; LAW, R. E.; HSUEH, W. A. Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology**, Los Angeles, v. 144, n. 6, p. 2195–2200, jun. 2003. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746274>>.
- MASON, C. et al. Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Washintong, v. 99, n. 5, p. 1015-1025, mar. 2014. Cited in: <<http://ajcn.nutrition.org/content/99/5.toc>>.
- MIKSZTOWICZ, V. et al. Increase in MMP-2 activity in overweight and obese women is associated with menopausal status. **Climacteric**, Buenos Aires, v. 15, n. 6, p. 602–606, dec. 2012. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642972>>.
- MILLER, W. L.; PORTALLE, A. A. Genetic Disorders of vitamin D Biosynthesis. **International Journal of Pediatric Endocrinology**, San Francisco, v.28, n. 4, p. 825-840, dec. 1999. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10609122>>.
- MILOVANOVIC, M. et al. A Deficiência de vitamina D está associada com níveis aumentados de IL-17 e TNF- α em pacientes com insuficiência cardíaca crônica. **Arquivos Brasileiros De Cardiologia**, Niska Banja, v. 98, n. 3, p. 259-264, dec. 2011. Cited in: <<http://www.arquivosonline.com.br/2012/9803/home.asp>>.

- MORENO, J. et al. Regulation of prostaglandin metabolism by calcitriol attenuates growth stimulation in prostate cancer cells. **Cancer Research**, Stanford, v. 65, n. 17, p. 7917–7925, set. 2005. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140963>>.
- NORMAN, A. W. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamina D endocrine system essential for good health. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Riverside, v. 88, n. 2, p. 491S–499S, august. 2008. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689389>>.
- OJAIMI, S. et al. Vitamin D deficiency impacts on expression of toll-like receptor-2 and cytokine profile: A pilot study. **Journal of Translational Medicine**, Victoria, v. 11, n. 1, p. 176, julho. 2013. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23875738>>.
- PAUSOVA, Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, Nottingham, v. 15, n. 2, p. 173–178, mar. 2006. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481885>>.
- REYNA, S. M. et al. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin resistant subjects. **Diabetes**, San Antonio, v. 57, n. 10, p. 2595–2602, out. 2008. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633101>>.
- RONCHI, F. C.; SONAGLI, M. RONCHI, M. G. C. Prevalência de Hipovitaminose D em população de consultório médico. **Revista do Médico Residente**, Curitiba, v. 14, n. 3, p. 173–180, jul/set. 2012. Cited in: <<http://www.crmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medicoresidente/article/view/264/252>>.
- ROOS, D.; VAN BRUGGEN, R.; MEISCHL, C. Oxidative killing of microbes by neutrophils. **Microbes and Infection**, Amsterdam, v. 5, n. 14, p. 1307–1315, Nov. 2003. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14613774>>.
- ROTH, C. L. et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates NAFLD and increases hepatic resistin and toll-like receptor activation. **Journal of Hepatology**, Washington, v. 55, n. 4, p. 1103–1111, abril. 2012. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994008>>.
- SADEGHI, K. et al. Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. **European Journal Immunology**, Vienna, v. 36, n. 2, p. 361–370, fev. 2006. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16402404>>.
- SAMUVEL, D. J. et al. Adipocytomononuclear cell interaction, Toll-like receptor 4 activation, and high glucose synergistically up-regulate osteopontin expression via an interleukin 6-mediated mechanism. **The Journal of Biological Chemistry**, Sharleston, v. 285, n. 6, p. 3916–3927, feb. 2010. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007708>>.
- SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 625–633, abril. 2009. Cited in: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0004-273020090005&lng=en&nrm=iso>.
- SHI, H. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, Boston, v. 116, n. 11, p. 3015–3025, nov. 2006. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17053832>>.
- SHOELSON, S. E.; LEE, J.; GOLDFINE, A. B. Inflammation and insulin resistance. **The Journal of Clinical Investigation**, Boston, v. 116, n. 7, p. 1793–1801, jul. 2006. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823477>>.
- SONG, M. J. et al. Activation of Toll-like receptor 4 is associated with insulin resistance in adipocytes. **Biochemical and Biophysical Research Communication**, Seoul, v. 346, n. 3, p. 739–745, agosto. 2006. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16781673>>.
- SOSKIĆ, S.; STOKIĆ, E.; ISENOVIĆ, E. R. The relationship between vitamin D and obesity. **Current Medical Research & Opinion**, Belgrade, v.30, n. 6, p. 1197–1199, Jun. 2014. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24640937>>.
- STOKIĆ, E. et al. Obesity and Vitamin D Deficiency: Trends to Promote a More Proatherogenic Cardiometabolic Risk Profile. **Angiology**, Novi Sad, v. 65, n.3, p. 1–7B, mar. 2014. Cited in: <<http://ang.sagepub.com/content/early/2014/03/20/0003319714528569.full>>.
- SUTTON, A. L.; MCDONALD, P. N. Vitamin D: more than a “bone-a-fide” hormone. **Molecular Endocrinology**, Cleveland, v. 17, n. 5, p. 777–791, mai. 2003. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12637589>>.
- SU, X.; ZEMEL, M. B. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D and corticosteroid regulate adipocyte nuclear vitamin D receptor. **International Journal Obesity**, Knoxville, v. 32, n. 8, p. 1305–1311, agosto. 2008. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18427562>>.
- TETICH, M. et al. Neuroprotective effects of (24R)-1,24-dihydroxycholecalciferol in human neuroblastoma SH-SY5Y cell line. **The Journal of Steroid Biochemistry Molecular Bioly**, Kraków, v. 89, n. 90, p. 365–370, mai. 2004. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225802>>.
- TISSANDIE, E. et al. Vitamin D: metabolism, regulation et maladies associées. **Médecine/sciences**, Paris, v. 22, n. 12, p. 1095–1100, Dec. 2006. Cited in: <<http://www.medecinesciences.org/articles/medsci/abs/2006/11/medsci20062212p1095/medsci20062212p1095.html>>.

- TRUDLER, D.; FARFARA, D.; FRENKEL, D. Toll-like receptors expression and signaling in glia cells in neuro-amyloidogenic diseases: towards future therapeutic application. *Mediators of Inflammations*, **Tel Aviv Yafo**, v. 2010, p. 1–12, jun. 2010. Cited in: < <http://www.hindawi.com/journals/mi/2010/497987/>>.
- TSAN, M. F.; GAO, B. Endogenous ligands of Toll-like receptors. *Journal of Leukocyte Biology*, Washington, v. 76, n. 3, p. 514–519, set. 2004. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15178705>>.
- TSUCHIYA, K. et al. Chronic blockade of nitric oxide synthesis reduces adiposity and improves insulin resistance in high fat-induced obese mice. *Endocrinology*, Tóquio, v. 148, n. 10, p. 4548–4556, out. 2007. Cited in: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17584959>>.
- VAN DE SANDE-LEE, S.; VELLOSO, L. A. Disfunção hipotalâmica na obesidade. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 341–350, agosto. 2012. Cited in: < http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302012000600001&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>.
- VASILOPOULOS, Y. et al. VDR TaqI is associated with obesity in the Greek population. *Gene*, Larissa, v. 512, n. 2, p. 237–239, jan. 2013. Cited in: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23103831>>.
- VIETH, R.; LADAK, Y.; WALSH, P. G. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *The Journal of Clinical Investigation*, Toronto, v. 88, n. 1, p. 185–91, jan. 2003. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12519850>>.
- YE, W. Z. et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *European Journal of Endocrinology*, Paris, v. 145, n. 2, p. 181–186, august. 2001. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11454514>>.
- WAMBERG, L. et al. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels — Results from a randomized trial. *European Journal of Internal Medicine*, Aarhus, v. 24, n. 7, p. 644–49, out. 2013. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23566943>>.
- WEBER, K.; ERBEN, R. G. Differences in triglyceride and cholesterol metabolism and resistance to obesity in male and female vitamin D receptor knockout mice. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, Muenchen, v. 97, n. 4, p. 675–83, Aug. 2013. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22548652>>.
- WEISBERG, S. P. et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, New York, v. 112, n. 12, p. 1796–1808, dec. 2003. Cited in: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679176>>.
- WELLEN, K. E.; HOTAMISLIGIL, G. S. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, Boston, v. 112, n. 12, p. 1785–1788, dec. 2003. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14679172>>.
- ZINZER, G. M.; WELSH, J. E. Vitamin D receptor status alters mammary gland morphology and tumorigenesis in MMTV-neu mice. *Carcinogenesis*, Notre Dame, v. 25, n. 12, p. 2361–2372, dec. 2004. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15333467>>.

Enviado em //

Aprovado em //