



## EDITORIAL

**Vitamin D deficiency (VDD): the culprit of cardiometabolic diseases?** ☆, ☆ ☆**Deficiência de vitamina D (DVD): o responsável por doenças cardiometabólicas?**

Chaoxun Wang

*Departamento de Endocrinologia, Shanghai Pudong Hospital, Fudan University Pudong Medical Center, Pudong, Shanghai, China*

Geralmente, acredita-se que a vitamina D desempenhe um papel na manutenção da saúde dos ossos e na regulação da homeostase do fosfato de cálcio. Esse reconhecimento limitado da função dessa vitamina remonta à sua descoberta por meio da luta contra o raquitismo, há quase um século. Estudos adicionais revelam outras funções que a vitamina D exerce em nossos órgãos; sua importância na saúde dos ossos é simplesmente a ponta do iceberg.

Até o momento, estudos indicaram que o receptor da vitamina D é bastante ubíquo, sendo encontrado em todos os órgãos humanos mais importantes, incluindo coração, cérebro, fígado, rins, ossos, sistema urinário e glândulas paratireoides.<sup>1,2</sup> Vale a pena notar que os receptores de vitamina D estão presentes em alguns tecidos aparentemente não relacionados, como por exemplo, todos os tipos de células imunológicas, células  $\beta$  pancreáticas, neurônios, bem como células vasculares lisas, células epiteliais e cardiomiócitos em sistema cardiovascular. Por meio desses receptores amplamente distribuídos, a vitamina D regula, direta ou indiretamente, a expressão de mais de 200 genes.<sup>3</sup> Isso explica parcialmente o porquê de a deficiência de vitamina D ter sido relacionada a diferentes tipos de doenças, como, por exemplo, hipertensão, esclerose múltipla, câncer de cólon e diabetes. Devido ao polimorfismo do gene receptor da vitamina D, há uma variação

individual com relação à reação à vitamina D. O progresso recente com relação ao estudo do mecanismo de regulação do receptor da vitamina D avançou bastante a compreensão das doenças relacionadas à vitamina D.

Dentre todas as pesquisas sobre a função da vitamina D fora do sistema ósseo, a correlação entre a deficiência de vitamina D (DVD) e as doenças cardiometabólicas tem sido o ponto principal. Existe alguma relação causal entre a DVD e as doenças cardiometabólicas? Em caso positivo, qual seria a causa e qual seria a consequência? Apesar de ainda não haver uma resposta definitiva com base nos resultados atuais, o acúmulo de evidências aponta claramente para uma estreita correlação entre as duas.

Pesquisas em diferentes campos e perspectivas fornecem evidências que apoiam a conclusão de que a DVD e as doenças cardiometabólicas estão estreitamente relacionadas. Primeiramente, os resultados combinados do estudo transversal do NHANES, do estudo de coorte do HPFS (Estudo de Acompanhamento de Profissionais de Saúde) e da pesquisa do NHS I (Estudo de Saúde dos Enfermeiros) revelaram a correlação reversa entre o nível de 25 (OH) D e pressão sanguínea.<sup>4,5</sup> Outro estudo de controle aleatório detalhado confirmou, ainda, que a vitamina D reduziu a pressão sistólica, mas não afetou a diastólica.<sup>6,7</sup> Em segundo lugar, nosso conhecimento sobre a DVD e a diabetes tipo 2 (DMT2)

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2013.06.006>

\*Como citar este artigo: Wang C. Vitamin D deficiency (VDD): the culprit of cardiometabolic diseases. J Pediatr (Rio J). 2014;90:4-6.

\*\*Ver artigo de Kelishadi R et al. nas páginas 28-34.

E-mail: [xunshdonger@hotmail.com](mailto:xunshdonger@hotmail.com)

provém, em grande parte, de um estudo epidemiológico. Um estudo transversal indicou que o nível sérico de 25 (OH) D na DMT2 foi drasticamente reduzido.<sup>8</sup> E um estudo de coorte mostrou que um nível menor de 25 (OH) D pode ser utilizado como um biomarcador para prever o desenvolvimento e progresso da DMT2.<sup>9</sup> Acredita-se que a suplementação de vitamina D pode regular a sensibilidade à insulina e, portanto, melhora a resistência à insulina e beneficia até mesmo a secreção de células  $\beta$  pancreáticas.<sup>10</sup> Em terceiro lugar, mostrou-se que o nível basal de DVD em adultos está inversamente relacionado ao risco de 10 anos da síndrome metabólica, e é independente de fatores como sexo, idade, peso, estação do ano e fumo.<sup>9</sup> Uma pesquisa transversal confirmou que a DVD foi relacionada ao desenvolvimento da síndrome metabólica em populações adultas, jovens e de adolescentes,<sup>11</sup> e a DVD foi inversamente relacionada ao ganho de circunferência abdominal em cinco anos, triglicérides (TG), nível da glicemia de jejum e resistência à insulina. Além disso, um estudo de coorte recente confirmou que o nível de 25 (OH) D adequado pode reduzir em grande parte a mortalidade por todas as causas, e a mortalidade cardiovascular em pacientes com síndrome metabólica.<sup>12</sup> Por fim, estudos de coorte transversais e prospectivos descobriram uma maior incidência de doença cardiovascular na população com DVD,<sup>13</sup> e que a DVD aumenta muito o risco de morte cardíaca causada por insuficiência cardíaca e parada cardíaca súbita em caucasianos candidatos à angiografia coronária.<sup>14</sup>

Os estudos acima apenas mencionam crianças e jovens, e os autores Kelishadi et al.<sup>15</sup> exploraram a relação entre a DVD, a resistência à insulina e os fatores de risco relacionados a doenças cardiometabólicas, como glicemia, pressão sanguínea, gordura no sangue e obesidade por meio de pesquisas em crianças obesas com suplementação de vitamina D. A partir de seus resultados, os autores concluíram que a suplementação de vitamina D foi benéfica ao controle de doenças cardiometabólicas em crianças e jovens obesos. Essa é a evidência a respeito da correlação entre a DVD e as doenças cardiometabólicas em populações mais jovens.

Entretanto, existem algumas ressalvas na pesquisa de Kelishadi et al.<sup>15</sup> Primeiramente, um grupo de controle de pessoas com peso normal era necessário, porque não havia dados mostrando que o nível de vitamina D nessas crianças obesas era inferior ao da população com peso normal; essa foi a suposição dos autores com base em um resultado anterior.<sup>16</sup> Caso não houvesse diferença óbvia dos níveis de vitamina D entre os objetos de estudo e a população normal, a base lógica da interferência da vitamina D seria uma preocupação.

Em segundo lugar, para atender à exigência de análise estatística, os autores projetaram com cuidado o experimento para se certificar de que houvesse, no mínimo, 20 amostras em cada grupo, e que houvesse um resultado positivo em cada um deles. Entretanto, os autores não descreveram em detalhes os padrões que aplicaram para decidir quais amostras seriam incluídas, principalmente a forma como diferenciar uma simples obesidade da obesidade secundária que deve ser excluída. Ainda não se sabe se a suplementação de vitamina D seria efetiva para pacientes com obesidade secundária, nos quais existe uma probabilidade de DVD. Não ficou claro por que os autores

escolheram crianças e jovens obesos de 10 a 16 anos, e é muito provável que a validade da precisão e conclusão dos dados pode ter sido comprometida, devido à inconsistência da linha de base de diferentes populações incluídas no estudo. Para definir os fatores de risco cardiometabólico e a síndrome metabólica, os autores aplicaram os últimos pontos de corte estabelecidos pelo *National Heart, Lung, and Blood Institute* para a faixa etária pediátrica e o índice cMetS (valor contínuo da síndrome metabólica) conforme recomendado pela Associação Americana de Diabetes e a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes com relação a crianças e adolescentes, respectivamente. Questiona-se se esses padrões são adequados para o estudo e refletem a verdadeira situação da população de interesse. Analisando a pesquisa anterior relacionada à DVD e a doenças cardiometabólicas, é natural supor que o pequeno conjunto de amostras e a seleção amostral inadequada é um motivo importante para os resultados negativos obtidos pelos autores.<sup>17,18</sup> Portanto, caso os autores tivessem expandido o tamanho de sua amostra e aplicado padrões de seleção amostral mais rigorosos, eles possivelmente poderiam ter observado o impacto da vitamina D no nível de glicemia de jejum e pressão sanguínea, tornando seus resultados mais convincentes e valiosos às aplicações clínicas e práticas.

Ademais, os autores deveriam ter considerado a administração e eficácia dos medicamentos. Uma cápsula de vitamina D foi administrada oralmente no estudo e é senso comum que a administração oral está sujeita a possíveis dificuldades de absorção, afetando, assim, o nível de vitamina D dos objetos de estudo e interferindo no resultado e na conclusão do experimento. Adicionalmente, a dosagem da suplementação de vitamina D, a frequência de administração e os possíveis efeitos colaterais da vitamina D deviam ter sido levados em consideração.

Além disso, a duração do tratamento da suplementação de vitamina D e a validade da análise estatística são possíveis fatores que afetam o resultado do estudo. Por exemplo, seria significativo comparar subgrupos masculinos e femininos.

Resumindo, devido às ressalvas do planejamento e da análise do experimento descritas acima, apesar de Kelishadi et al.<sup>15</sup> terem obtido dados positivos que apoiam sua hipótese de que a DVD está correlacionada a doenças cardiometabólicas em populações mais jovens, deve-se ter cautela ao interpretar seus resultados em aplicações práticas, e seria melhor confirmá-los com conjuntos de amostras maiores e planejamentos de estudo mais cuidadosos, caso necessário. Por exemplo, foi mencionado por Kelishadi et al.<sup>15</sup> que existem vários relatórios sobre a irrelevância da DVD e das doenças cardiometabólicas em diferentes faixas etárias da populações. Relatamos um resultado semelhante em outro trabalho.<sup>19</sup>

Resumindo, na pesquisa por amostragem disponível em modelo animal ou em humanos sobre essa questão, independentemente do método a ser utilizado - uma simples observação ou um estudo de controle aleatório sistemático - encontramos uma grande discrepância a respeito da conclusão final; por exemplo, ainda pouco se compreende se existe uma relação causal entre a DVD e as doenças cardiometabólicas. O campo exige pesquisas de ensaios clínicos randomizados (ECR) mais bem concebidos e de maior quali-

dade para aprofundar a função precisa da DVD em doenças cardiometabólicas.

Finalmente, apesar de haver falhas no estudo de Kelishadi et al.,<sup>15</sup> seus resultados ainda são valiosos para o campo e avanço da pesquisa sobre a DVD, expandindo a análise em direção à população obesa mais jovem, que é mais propensa às doenças cardiovasculares. Essa é uma pesquisa pioneira sobre o benefício da suplementação de vitamina D para a resistência à insulina e fatores de risco relacionados à obesidade na população jovem. Ela não apenas atende à necessidade atual de fortalecimento do estudo e de prevenção de doenças crônicas não infecciosas, mas também abre uma nova janela e ajuda a pavimentar um caminho em direção a estudos adicionais relacionados à DVD e às doenças cardiometabólicas.

## Conflitos de interesse

O autor declara não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr.* 2009;28:252-6.
2. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:209-18.
3. Stivelman E, Retnakaran R. Role of vitamin D in the pathophysiology and treatment of type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8:42-7.
4. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007;20:713-9.
5. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007;49:1063-9.
6. Bhandari SK, Pashayan S, Liu IL, Rasgon SA, Kujubu DA, Tom TY, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:170-7.
7. Forman JP, Scott JB, Ng K, Drake BF, Suarez EG, Hayden DL, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks. *Hypertension.* 2013;61:779-85.
8. Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes Care.* 2010;33:344-7.
9. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes.* 2008;57:2619-25.
10. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2010;103:549-55.
11. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1953-61.
12. Thomas GN, ó Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care.* 2012;35:1158-64.
13. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008;117:503-11.
14. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3927-35.
15. Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Movahedian M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90:28-34.
16. Salo A, Logomarsino JV. Relationship of vitamin D status and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2011;9:456-62.
17. Margolis KL, Ray RM, Van Horn L, Manson JE, Allison MA, Black HR, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on blood pressure: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Hypertension.* 2008;52:847-55.
18. Jorde R, Figenschau Y. Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Eur J Nutr.* 2009;48:349-54.
19. Wang C. Role of vitamin d in cardiometabolic diseases. *J Diabetes Res.* 2013;2013:243934.