

A influência da suplementação de vitamina D no tratamento da síndrome metabólica: uma revisão sistemática

The influence of vitamin D supplementation in the treatment of metabolic syndrome: a systematic review

La influencia de la suplementación con vitamina D en el tratamiento del síndrome metabólico: una revisión sistemática

Recebido: 03/08/2022 | Revisado: 16/03/2023 | Aceitado: 11/04/2023 | Publicado: 16/04/2023

Jacivania Ribeiro Souza

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0024-8848>
Universidade do Estado da Bahia, Brasil
E-mail: souzajacivania@gmail.com

Najara Amaral Brandão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4128-1932>
Universidade do Estado da Bahia, Brasil
E-mail: najara_ab@hotmail.com

Lana Mércia Santiago de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0432-8874>
Universidade do Estado da Bahia, Brasil
E-mail: lmssouza@uneb.br

Claubert Radamés O. Coutinho-Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2162-0589>
Universidade do Estado da Bahia, Brasil
E-mail: radamescoutinho@hotmail.com

Vera Ferreira de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6675-6551>
Universidade do Estado da Bahia, Brasil
E-mail: vera.faa1@gmail.com

Luciana Ferreira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4046-7644>
Universidade do Estado da Bahia, Brasil
E-mail: lufsilva@uneb.br

Érica Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2306-3349>
Universidade do Estado da Bahia, Brasil
E-mail: ericasantos.ERICA@gmail.com

Edilene Maria Queiroz Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0481-037X>
Universidade do Estado da Bahia, Brasil
E-mail: emaraujo@uneb.br

Resumo

Introdução: A hipovitaminose D e a Síndrome Metabólica (SM) são condições que possuem alta prevalência epidemiológica e vários fatores de risco em comum. Apesar dos mecanismos envolvidos nessa associação não serem muito bem esclarecidos, a deficiência de vitamina D tem sido sugerida como fator etiológico no desenvolvimento da resistência à insulina, que é o principal fator envolvido na fisiopatologia da SM. **Objetivo:** investigar se há eficácia da suplementação de vitamina D na remissão da Síndrome Metabólica. **Material e Métodos:** revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e de coorte, publicados entre 2016 a 2021, no PubMed, Lilacs/Medline, conforme as recomendações do PRISMA. Aplicou-se o sistema GRADE para avaliação da qualidade e evidência científicas. **Critérios de inclusão,** de acordo com a pergunta PICOD (População; Intervenção; Comparador; Output/resultado; Desenho de estudo): adolescentes e adultos com síndrome metabólica, ambos os sexos, em uso de suplementação de Vitamina D; estudos com grupo controle e desfecho de remissão da síndrome metabólica. **Resultados:** dos 713 artigos identificados, apenas 4 foram analisados, de acordo com os critérios mencionados. Desses, apenas 1 apresentou remissão da SM, pela suplementação da vitamina D, devido a diminuição da pressão arterial sistólica e/ou diastólica, dos níveis glicêmicos e da concentração de triglicérides. **Conclusão:** os resultados encontrados neste estudo ainda são contraditórios e não permitem afirmar a efetividade da suplementação de vitamina D na remissão da síndrome metabólica e que outros fatores, como idade e estilo de vida, podem ser determinantes na ação da vitamina D.

Palavras-chave: Vitamina D; Síndrome metabólica; Deficiência de vitamina D; Suplementação.

Abstract

Introduction: Hypovitaminosis D and Metabolic Syndrome (MS) are conditions that have a high epidemiological prevalence and several risk factors in common. Although the mechanisms involved in this association are not very well understood, vitamin D deficiency has been suggested as an etiological factor in the development of insulin resistance, which is the main factor involved in the pathophysiology of MS. **Objective:** to investigate whether there is effectiveness of vitamin D supplementation in the remission of Metabolic Syndrome. **Material and Methods:** systematic review of randomized and cohort clinical trials, published between 2016 and 2021, in PubMed, Lilacs/Medline, according to PRISMA recommendations. The GRADE system was applied to assess the quality and scientific evidence. **Inclusion criteria,** according to the PICOD question (Population; Intervention; Comparator; Output/result; Study design): adolescents and adults with metabolic syndrome, both sexes, using Vitamin D supplementation; studies with control group and metabolic syndrome remission outcome. **Results:** of the 713 articles identified, only 4 were analyzed, according to the mentioned criteria. Of these, only 1 showed remission of MS, due to vitamin D supplementation, due to the decrease in systolic and/or diastolic blood pressure, glycemic levels and triglyceride concentration. **Conclusion:** the results found in this study are still contradictory and do not allow us to affirm the effectiveness of vitamin D supplementation in the remission of the metabolic syndrome and that other factors, such as age and lifestyle, can be decisive in the action of vitamin D.

Keywords: Vitamin D; Metabolic syndrome; Vitamin D deficiency; Supplementation.

Resumen

Introducción: La Hipovitaminosis D y el Síndrome Metabólico (SM) son condiciones que tienen una alta prevalencia epidemiológica y varios factores de riesgo en común. Aunque los mecanismos involucrados en esta asociación no se conocen muy bien, la deficiencia de vitamina D se ha sugerido como un factor etiológico en el desarrollo de la resistencia a la insulina, que es el principal factor involucrado en la fisiopatología de la EM. **Objetivo:** investigar si existe efectividad de la suplementación con vitamina D en la remisión del Síndrome Metabólico. **Material y Métodos:** revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados y de cohortes, publicados entre 2016 y 2021, en PubMed, Lilacs/Medline, según recomendaciones PRISMA. Se aplicó el sistema GRADE para evaluar la calidad y la evidencia científica. **Criterios de inclusión,** según la pregunta PICOD (Población; Intervención; Comparador; Producto/resultado; Diseño del estudio): adolescentes y adultos con síndrome metabólico, de ambos sexos, en uso de suplementos de vitamina D; estudios con grupo control y resultado de remisión del síndrome metabólico. **Resultados:** de los 713 artículos identificados, solo 4 fueron analizados, de acuerdo con los criterios mencionados. De estos, solo 1 mostró remisión de la EM, debido a la suplementación con vitamina D, debido a la disminución de la presión arterial sistólica y/o diastólica, los niveles de glucemia y la concentración de triglicéridos. **Conclusión:** los resultados encontrados en este estudio aún son contradictorios y no permiten afirmar la efectividad de la suplementación con vitamina D en la remisión del síndrome metabólico y que otros factores, como la edad y el estilo de vida, pueden ser determinantes en la acción de la vitamina D.

Palabras clave: Vitamina D; Síndrome metabólico; Deficiencia de vitamina D; Suplementación.

1. Introdução

A deficiência de vitamina D tem sido considerada um problema de saúde global, descrita como uma epidemia mundial. Estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas têm baixos níveis de vitamina D, equivalendo de 30% a 50% de hipovitaminose D em todo o mundo (Faraji, 2020). Apesar dos poucos estudos sobre a prevalência de hipovitaminose D no Brasil, é considerado que o estado do Rio Grande do Sul apresenta maior possibilidade em desenvolver essa deficiência devido às suas características climáticas (Junior et al., 2011). Sabe-se que esta vitamina atua em diversas funções metabólicas, incluindo a homeostase da glicose, regulação da insulina e do peso corporal, síntese e secreção de hormônios da tireoide e paratireoide e da pressão arterial pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, além de atuar nas doenças esqueléticas e no sistema imunológico (Cozzolino, 2016; Gil, 2018; Alanouti, 2020). Tendo isto, mecanismos fisiopatológicos têm sido propostos para fundamentar o efeito da vitamina D nos componentes da síndrome metabólica (SM) (Sun, Zemel, 2008; Sakuma et al., 2012; Ricciardi et al., 2015).

A SM é definida como um transtorno complexo representado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular habitualmente relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina. Sua prevalência tem aumentado significativamente nas últimas décadas, sendo sua incidência estimada em cerca de 20 a 25% da população mundial adulta (Frag et al., 2019). No Brasil, estima-se que de cada três brasileiros, um apresenta SM (Alanouti, 2020; Oliveira et al., 2020). Suas características são definidas por alterações metabólicas como pressão arterial elevada, resistência à insulina, aumento da glicose plasmática em jejum, circunferência da cintura elevada e baixos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) (I-DBSM, 2005;

Oliveira et al., 2020).

Muitas revisões estão disponíveis sobre SM, sua prevenção e tratamento, assim como existem abordagens que relatam associação entre a deficiência de micronutrientes e distúrbios metabólicos. No entanto, ainda não há consenso sobre a dosagem e o tempo de intervenção necessários da suplementação de vitamina D para conferir remissão dos indivíduos com esta síndrome. Esta revisão tem como objetivo investigar se há eficácia da suplementação de vitamina D na remissão da Síndrome Metabólica e por qual mecanismo de ação.

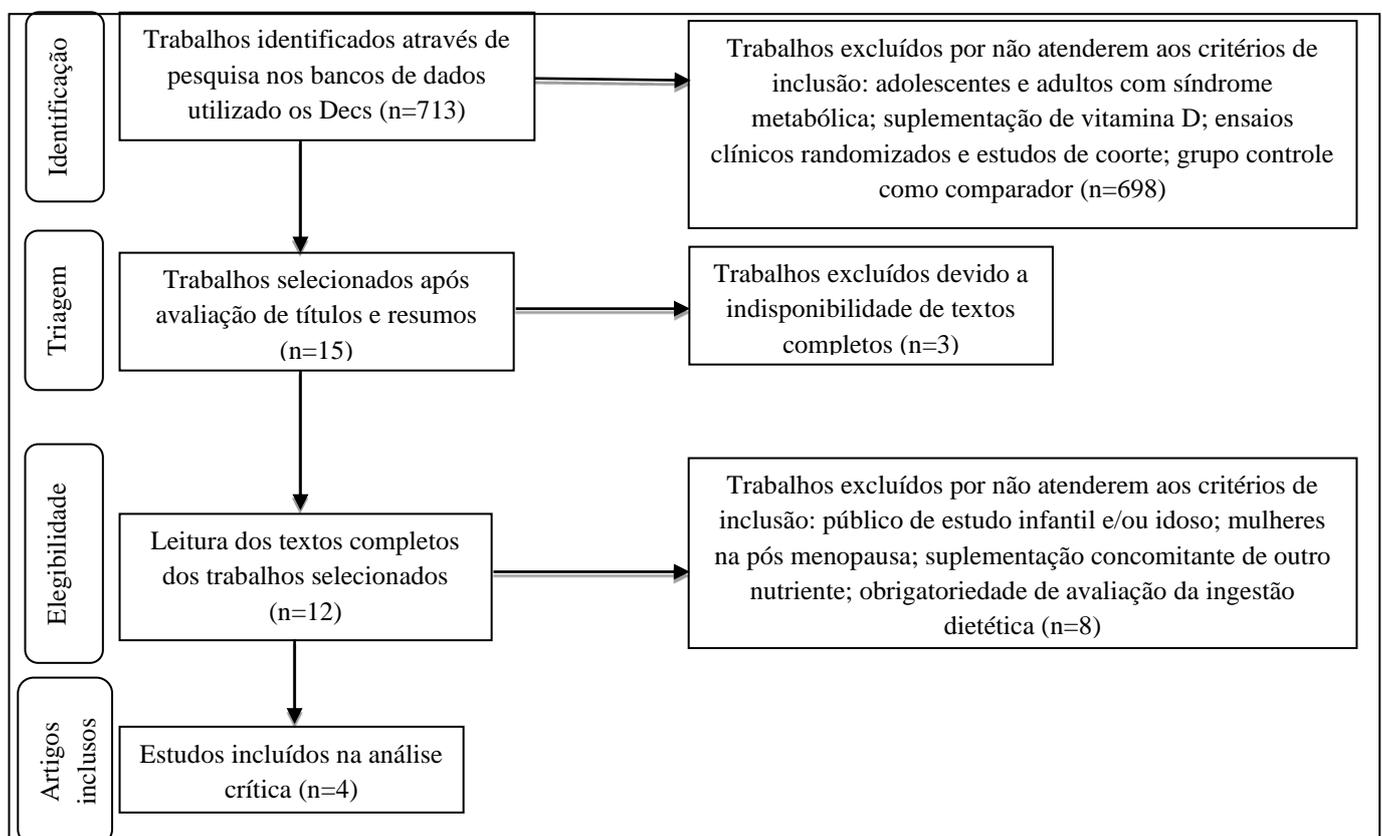
2. Metodologia

O presente trabalho foi desenvolvido a partir de uma revisão sistemática utilizando dados obtidos de ensaios clínicos randomizados e de coorte, baseado nas recomendações do PRISMA. As buscas foram feitas nas bases de periódicos PubMed, Lilacs/Medline e Embase com foco em pesquisas de artigos científicos, publicados nos últimos 5 anos, com recorte temporal abrangendo 2016-2021. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte para garantir maior evidência científica, nos quais tenha sido avaliado se o uso da suplementação de vitamina D causou remissão da síndrome metabólica, ou seja, teve como desfecho a retirada do paciente da SM.

O processo de seleção e inclusão dos artigos foi fundamentado no parâmetro/pergunta PICOD (População; Intervenção; Comparador; Output/resultado; Desenho de estudo), sendo estes: 1) População: adolescentes e adultos com síndrome metabólica, ambos os sexos; 2) Intervenção: suplementação de vitamina D; 3) Comparador: grupo controle; 4) Output/resultado: remissão da síndrome metabólica; 5) Desenho de estudo: ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte.

A estratégia de busca resultou em 713 estudos dos bancos de dados utilizados e está representada na Figura 1.

Figura 1 - Diagrama esquemático da estratégia de busca.



Fonte: Própria (2021).

A seleção dos artigos se deu através da triagem pela leitura dos títulos, resumos e palavras-chave das publicações. Os textos foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e então os artigos completos foram revisados. A análise dos artigos selecionados obedeceu aos critérios de níveis de evidências. Os trabalhos selecionados foram, ainda, revisados por um revisor independente de forma cega. No caso de dúvida, quanto a elegibilidade e inclusão dos artigos, um terceiro revisor foi consultado para desempate. Após o cumprimento das etapas anteriores, foram extraídos dos artigos selecionados os seguintes dados: autores; ano; tipo de estudo; população; intervenção; resultados e conclusão.

A fim de avaliar a qualidade das evidências científicas e garantir o grau de confiança da intervenção estudada, foi aplicado o sistema *Grading the quality of evidence and the strenght of recommendations* (GRADE), classificando os estudos em *very low*, *low*, *moderate* e *high*. Foram caracterizados como nível de evidência *moderate*, os estudos do tipo ensaios clínicos randomizados, sendo esse um critério estabelecido pelo próprio método de análise, e que tiveram a confiança na evidência minimizada por não responderem diretamente a hipótese da pesquisa, ou por produzirem resultados inconsistentes e com aplicabilidade reduzida devido às suas limitações.

3. Resultados

Nesta revisão, estão envolvidos indivíduos adolescentes e adultos, com idade entre 12 – 60 anos de ambos os sexos, com N final de 1.116 indivíduos. Os estudos tiveram o grupo controle como comparador. Desses, três estudos foram realizados em estações frias, enquanto um foi desenvolvido durante períodos quentes. As pesquisas selecionadas foram realizadas em diferentes regiões, sendo essas: Irã, Cazaquistão, Arábia Saudita e Grécia. Os participantes dos estudos receberam orientações gerais sobre o impacto de uma alimentação balanceada na manutenção dos níveis séricos de vitamina D. A deficiência e insuficiência de vitamina D no grupo intervenção de todos os estudos foi estimada em 89,5%. Com relação à suplementação, todos os estudos utilizaram a vitamina D3 em suas intervenções, sem administração concomitante com nenhum outro composto ou exercício físico, sendo este um dos critérios de exclusão dos estudos para este trabalho. Os critérios utilizados para definição da síndrome metabólica (SM) foram o *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATP III), ou quando os pacientes possuíam diagnósticos de pelo menos três dos cinco fatores de risco para estabelecer a síndrome. Os dados extraídos estão inseridos em uma matriz de síntese, representada na Tabela 1.

Tabela 1 - Resumo dos artigos incluídos na revisão sistemática (N = 4).

AUTOR	ANO/ LOCAL	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO	INTERVENÇÃO	RESULTADOS	CONCLUSÃO	GRADE
Salekzamani et al.	2016 Irã	Randomizado controlado por placebo	80 participantes iranianos de 30 - 50 anos;	50.000 UI/semana de vitamina D3 durante 16 semanas	↑ 61,93 nmol/L dos níveis séricos de 25 (OH) D (p<0,001); ↓ TG (p<0,01);	Não houve remissão da SM.	<i>Moderate</i>
Makariou et al.	2017 Grécia	Randomizado, prospectivo	50 indivíduos	2000 UI/dia de vitamina D3 durante 3 meses + dieta padrão	↑ dos níveis séricos de 25 (OH) D (p<0,001=); sem alteração significativa no perfil lipídico e metabolismo de carboidratos	Não houve remissão da SM.	<i>Moderate</i>
Al-Daghria et al.	2019 Arábia Saudita	Coorte	650 indivíduos de 12 - 18 anos	6 meses G1: comprimidos de 1000 UI/dia; G2: 200 mL de leite fortificado; G3: controle	PAS (p=0,005), PAD (p<0,05), Glicemia (p<0,001) e TG (p=0,001) apresentaram melhora significativa; ↑ dos níveis de 25 (OH) D (p<0,01)	Remissão da SM através da melhora da PA, dos níveis glicêmicos e do TG.	<i>Moderate</i>
Aringazina et al.	2021 Cazaquistão	Randomizado controlado por placebo	336 indivíduos de 50 - 60 anos	G1 – 150 placebo; G2 -186 pessoas que utilizaram 2000 UI/dia durante quatro anos	↑ 1,42 vezes dos níveis de 25 (OH) D (p<0,05); sem alteração significativa de TG, LDL, HDL, glicemia de jejum e pós-prandial, insulina, HOMA-IR	Não houve remissão da SM.	<i>Moderate</i>

Legenda: PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; TG: triglicérides; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; HOMA: *Homeostatic Model Assessment*.
 Fonte: Própria (2021).

4. Discussão

O objetivo deste estudo foi investigar a eficácia da suplementação de vitamina D na remissão da Síndrome Metabólica e, se houver, por qual mecanismo de ação. Existem poucas revisões da literatura que descrevem quais mecanismos de ação (Kaseb, 2016; Faraji, 2020; Rodreiguez, 2021), mas estudos observacionais apontam uma associação linear, ainda não muito bem esclarecida, entre a concentração sérica de vitamina D e o risco da SM através dos seus componentes de risco (Makariou, 2011; Wang et al., 2012; Miñambres et al., 2014; Faraji, 2020; Rodreiguez, 2021).

Tomando como ponto de partida o estudo conduzido por Salekzamani et al. (2016), os resultados encontrados não demonstraram alteração significativa dos índices antropométricos (IMC, peso corporal, porcentagem de gordura corporal, circunferência da cintura e circunferência do quadril) nos pacientes com SM, após o período de suplementação de 50.000 UI/semana da vitamina D, durante 16 semanas. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos conduzidos por Makariou et al. (2017), Al-Daghria et al. (2019) e Aringazina et al. (2021), em que a suplementação com 2000 UI/dia, 1000 UI/dia e 2000 UI/dia, respectivamente, não apresentou eficácia na evolução desses parâmetros. De igual modo, não foi observado efeito benéfico na pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) quando comparados os grupos intervenção (redução de 8%) e controle (redução de 3%); apesar da redução entre os grupos ser mais acentuada no grupo intervenção, os resultados encontrados não possuíram significância ($p > 0,05$). Achados semelhantes foram encontrados por Makariou et al. (2017) cujos resultados foram a redução da PAS em 3,7% (de 134mmHg \pm 14mmHg para 129 \pm 13mm Hg; $p = 0,05$) no grupo intervenção, enquanto no grupo controle a redução foi de 1,5% (de 132mmHg \pm 13mmHg para 130mmHg \pm 16mmHg), no entanto, ao realizar ANOVA, não houve diferenças significativas ($p > 0,05$); o mesmo foi encontrado por Aringazina et al. (2021). No entanto, Al-Daghria et al. (2019) encontraram resultados divergentes que mostraram uma evolução clínica na pressão arterial, especialmente da PAS, nos grupos intervenção, sendo os resultados mais acentuados no grupo de indivíduos que receberam a suplementação contendo 1000 UI diariamente ($p = 0,005$). Quanto aos níveis de glicose e resistência à insulina, Salekzamani et al. (2016) não encontraram resultados positivos na regulação da concentração de glicose, sensibilidade ou resistência à insulina. Semelhantemente, Makariou et al. (2017) e Aringazina et al. (2021) não relataram resultados positivos em relação aos níveis séricos da glicemia de jejum e pós-prandial, insulina, índice HOMA-IR. Entretanto, Al-Daghria et al. (2019) observaram uma mudança significativa nos valores glicêmicos, sendo mais expressivo no grupo intervenção (com a suplementação: $p < 0,001$). No estudo de Salekzamani et al. (2016) houve redução significativa dos níveis de triglicérides (TG) séricos ($p < 0,01$), porém, entre os grupos estudados, a lipoproteína de baixa densidade (HDL) não sofreu mudança significativa. Resultados semelhantes foram encontrados por Al-Daghria et al. (2019) na melhora dos níveis séricos de TG, porém apenas no grupo da suplementação ($p = 0,001$). Contrariamente, os resultados encontrados por Makariou et al. (2017) e Aringazina et al. (2021) não evidenciaram evolução significativa no perfil lipídico dos seus participantes.

As doses de suplementação utilizadas nos estudos variaram entre 1000 UI/dia a 50.000 UI/semana, num intervalo de 3 meses a 4 anos de intervenção e, ainda assim, em três dos quatro estudos envolvidos, não foi observada a remissão da síndrome. A pesquisa conduzida por Al-Daghria et al. (2019) traz resultado promissor em relação a questão norteadora, ao mostrar remissão da SM, como consequência da correção dos níveis séricos de 25 (OH) D, através da melhora de três dos seus cofatores, sendo esses: níveis glicêmicos, pressão arterial e triglicérides séricos. Ao analisar esses resultados, observa-se que foi realizado com indivíduos adolescentes, na faixa etária dos 12–18 anos, público que possui menor prevalência de sedentarismo e, consequentemente, maior exposição solar. Indivíduos mais jovens tendem a manter normais os níveis de 7-desidrocolesterol (7DHC), presentes na epiderme e derme, que atua no soro como precursor do colesterol, convertendo-o em vitamina D na pele, funcionando então como pró-vitamina D₃ (Castro, 2011). Além desses fatores, esse foi o único estudo realizado em estações quentes havendo, portanto, interferência da exposição solar que não foi possível nos demais estudos realizados em períodos mais frios.

A hipovitaminose D tem sido associada ao aumento da prevalência de SM através da resistência à insulina ao influenciar a intolerância à glicose (Park et al., 2015). A sensibilidade à insulina pode ser medida pela vitamina D através da ligação do calcitriol ao receptor de vitamina D nas células beta pancreáticas (Szymczak-Pajor et al., 2020).

Em população com hipertensão também tem sido observado a incidência da SM, sendo discutido a sua relação com a deficiência de vitamina D. (Jeong et al., 2017; Latic e Erben; 2020). Isso se dá através da regulação da função endotelial, sendo um dos mecanismos de ação propostos, a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) e um possível efeito da ação da vitamina D no endotélio vascular e no músculo liso arterial (Latic e Erben; 2020).

De igual modo, pacientes com SM que possuem níveis deficientes de vitamina D têm maior susceptibilidade a desenvolverem lipemia pós-prandial (Faraji, 2020). Valores subótimos de vitamina D parecem ter correlação a maiores concentrações de TG e menores de colesterol ligado a lipoproteína de alta densidade (HDL-c) (Jorde, Grimnes, 2011).

Dentre os componentes da SM, a circunferência da cintura é o mais reconhecido como fator de risco para desenvolvimento da hipovitaminose D (Miñambres et al., 2014). É bem documentada a relação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e o grau de obesidade e adiposidade central (Liu, et al., 2005; Ford, et al., 2005). O tecido adiposo atua como “sequestrador” da vitamina D, justificando, portanto, a associação da obesidade à disponibilidade reduzida deste micronutriente (Carmo et al., 2019).

Apesar das evidências subsidiadas nos estudos observacionais, os resultados encontrados nesta revisão com os estudos selecionados não foram suficientemente esclarecedores. Tais resultados sofrem influência significativa da heterogeneidade das populações estudadas (grande intervalo de faixa etária, conduzidos em diferentes regiões geográficas e estações climáticas). Portanto, sua aplicabilidade deve ser feita com cautela, sendo essa, a maior limitação do presente estudo.

5. Conclusão

Os resultados encontrados neste estudo ainda são contraditórios e não permite afirmar a efetividade da suplementação de vitamina D na remissão da síndrome metabólica e por qual mecanismo. Apenas um trabalho, realizado em adolescentes, demonstrou esse efeito ao melhorar a pressão arterial sistólica e/ou diastólica, os níveis glicêmicos e as concentrações sanguíneas dos triglicerídeos e acredita-se que o fator idade e o estilo de vida tenham tido uma forte influência nesses resultados.

Ademais a literatura indica um papel importante da deficiência de vitamina D na patogênese dos cofatores da síndrome metabólica, o que justifica a necessidade da realização de mais estudos a fim de elucidar essa questão. Estudos estes que possam ter um olhar mais atento à heterogeneidade da população participante, no que diz respeito a fatores étnicos e culturais, além de maior especificação sobre os níveis de deficiência ou insuficiência de vitamina D, uma vez que, esses números influenciam diretamente no protocolo de suplementação.

Referências

- SBC. (2005). I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). *Arq. Brasileiros de Cardiologia*. 84(Suplemento I), 2-28.
- Alanouti, F.A. et al. (2020). Effects of Vitamin D Supplementation on Lipid Profile in Adults with the Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 12(11), 3352. <https://doi.org/10.3390/nu12113352>.
- Al-Daghri, N. M. et al. (2019). Effects of different vitamin D supplementation strategies in reversing metabolic syndrome and its component risk factors in adolescents. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 191, 105378. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105378>.
- Aringazina, R., Kurmanalina, G., Kurmanalin, B. & Degtyarevskaya, T. (2021). Role of Vitamin D in Prevention of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases. *Bangladesh Journal of Medical Science*. 20(2), 431-438.
- Carmo, L.S., Burdman, E.A., Fessel, M.R., Almeida, Y.E., Pescatore, L.A., Farias-Silva, E., Gamarra, L.F., Lopes, G.H., Aloia, T.P.A., & Liberman, M. (2019). Expansive Vascular Remodeling and Increased Vascular Calcification Response to Cholecalciferol in a Murine Model of Obesity and Insulin Resistance. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 39, 200-211.

- Castro, L.C.G. (2011). The vitamin D endocrine system. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 55 (8), 566-575.
- Cozzolino, S.M.F. (2016). Biodisponibilidade de Nutrientes (5a ed.). Barueri, SP: Manole. 341-368.
- Farag, H.A.M., Attar, M.J.H., Muhammad, B.L., Esmailzadeh, A., & Bilbeisi, A.H. (2019). Effects of vitamin D supplementation along with endurance physical activity on lipid profile in metabolic syndrome patients: A randomized controlled trial. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 13 (2), 1093-1098.
- Faraji, S., & Alizadeh, M. (2020). Mechanistic Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Syndrome Components in Patients with or without Vitamin D Deficiency. *J Obes Metab Syndr.* 29(4), 270-280.
- Ford, E.S., Ajani, U.A., McGuire, L.C., & Liu, S. (2005). Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care.* 28, 1228-1230.
- Jeong, H.Y., Park, K.M., Lee, M.J., Yang, D.H., Kim, S.H., & Lee, S.Y. (2017). Vitamin D and Hypertension. *Electrolyte Blood Press.* 15, 1-11.
- Jorde, R., & Grimnes, G. (2011). Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res.*; 50, 303-312.
- Junior, E.P.S., Fernandes, D.C., Almeida, A.T.F., Borges, F.A., & Novaes, J.A.R. (2011). Epidemiologia da deficiência de vitamina D. *Revista Científica do ITPAC.*4(3). <https://s3.us-east-1.amazonaws.com/assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/43/2.pdf>.
- Kaseb, F., Haghighifard, K., Salam, M.S., & Anari, A.G. (2017). Relationship Between Vitamin D Deficiency and Markers of Metabolic Syndrome Among Overweight and Obese Adults. *Acta Medica Iranica.* 55(6), 399-403.
- Latic, N., & Erben, R. (2020). Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. *Int. J. Mol. Sci.* 21(18). <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/18/6483>.
- Liu, S., Song, Y., Ford, E.S. et al. (2005). Dietary Calcium, Vitamin D, and the Prevalence of Metabolic Syndrome in Middle-Aged and Older U.S. Women. *Diabetes Care.* 28(12), 2926-2932.
- Makariou, S., Liberopoulos, E.N., Elisaf, M., & Challa, A. (2011). Novel roles of vitamin D in disease: What is new in 2011? *European Journal of Internal Medicine.* 22(4), 355-362.
- Makariou, S., Elisaf, M., Challa, A., Tentolouris, N., & Liberopoulos, E.N. (2017). No effect of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors in subjects with metabolic syndrome: a pilot randomised study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2(10), 52-60.
- Miñambres, I. et al. (2014). Hipovitaminosis D y síndrome metabólico. *Medicina Clínica.* 143(12), 542-547.
- Oliveira, L.V.A., et al. (2020). Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. *Ciência & Saúde Coletiva.* 25(11), 4269-4280.
- Park, S., Kim, D.S., & Kang, S. (2016). Vitamin D deficiency impairs glucose-stimulated insulin secretion and increases insulin resistance by reducing PPAR- γ expression in nonobese Type 2 diabetic rats. *J Nutr Biochem.* 27, 257-265.
- Ricciardi, C.J.; Bae, J., Esposito, D., Komarnytsky, S., Hu, P., Chen, J. et al. (2015). 1,25-Dihydroxyvitamin D3/vitamin D receptor suppresses brown adipocyte differentiation and mitochondrial respiration. *Eur J Nutr.* 54, 1001-1012.
- Rodreiguez, L.M., et al. (2021). Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/nu13030830>.
- Sakuma, S., Fujisawa, J., Sumida, M., Tanigawa, M., Inoda, R., Sujihara, T. et al. (2012). The involvement of mitogen-activated protein kinases in the 1 α ,25-dihydroxy-cholecalciferol-induced inhibition of adipocyte differentiation in vitro. *J Nutr Sci Vitaminol.* 58, 1-8.
- Salekzamani, S., Mehralizadeh, H., Ghezeli, A., Salekzamani, Y., Jafarabadi, M.A., Babil, A.S., & Gargari, B.P. (2016). Effect of high-dose vitamin D supplementation on cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome: a randomized controlled double-blind clinical trial. *J Endocrinol Invest.* 39(11), 1303-1313.
- Sun, X., & Zemle, M.B. (2008). 1 α ,25-dihydroxyvitamin D and corticosteroid regulate adipocyte nuclear vitamin D receptor. *Int J Obes.* 32, 1305-1311.
- Szymczak-Pajor, et al. (2020). The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders. *Int. J. Mol. Sci.* 21(18). <https://doi.org/10.3390/ijms21186644>.
- Wang, L., Song, Y., Manson, J.E., Pilz, S., Marz, W., Michaelsson, K., et al. (2012). Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 5, 819-829.