

# Participação do cálcio na obesidade

## *Role of calcium in obesity*

### ABSTRACT

SOUSA, A. F.; POLTRONIERI, F. ; MARREIRO, D. N. Role of calcium in obesity. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 33, n. 1, p. 117-130, abr. 2008.

*The present review makes an account of the participation of calcium in metabolic aspects of obesity, as well as the role this mineral plays as an intervention strategy towards controlling this disease. Dietary calcium is capable of inhibiting lipogenesis and stimulating the process of lipolysis. This process intensifies when this mineral is obtained from dairy products. On the other hand, in vitro studies have shown that the lack of dietary calcium causes an increase in the concentration of the mineral in adipose cells, thus favoring lipogenesis. Concomitantly, this calcium influx inhibits the phosphorylation of hormone-sensitive lipase, reducing the oxidation of fat. An improvement in the parameters of obesity evaluation has been shown in obese individuals after a diet supplementation with calcium, especially when obtained from dairy products. Considering such facts, one must notice the relevance of understanding the possible physiopathologic mechanisms, since this mineral may well contribute to the control of the metabolic alterations commonly present in obesity.*

**Keywords: Calcium. Obesity. Dairy Products. Metabolism.**

**ARTEMIZIA FRANCISCA DE SOUSA<sup>1</sup>; FABIANA POLTRONIERI<sup>2</sup>; DILINA DO NASCIMENTO MARREIRO<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Nutrição - Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Piauí-Brasil

<sup>2</sup>Professora Doutora do Curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, São Paulo e Faculdades Integradas Coração de Jesus, Santo André - Brasil

<sup>3</sup>Professora Doutora do Departamento de Nutrição - Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Piauí - Brasil

**Endereço para correspondência:**

Dilina do Nascimento  
Marreiro  
Av. Marechal Castelo Branco nº 800  
Aptº 1401 Ilhotas,  
Teresina - PI - Brasil  
CEP 64001-810  
Email: marreiro@usp.br

## RESUMEN

*Esta revisión relata la participación del calcio en el metabolismo de la obesidad, así como el papel de este mineral en la estrategia de control de esta enfermedad. El calcio de la dieta es capaz de inhibir la lipogénesis y estimular el proceso de lipólisis. Esta acción se fortalece cuando el mineral es originario de productos lácteos y sus derivados. Por otro lado, estudios in vitro apuntan que la ausencia de calcio en la dieta, promueve aumento de la concentración del mineral en las células adiposas, favoreciendo la lipogénesis. Concomitantemente, ese influjo de calcio inhibe la fosforilación de la lipólisis sensible a hormona, reduciendo la oxidación de grasa. En individuos obesos ha sido demostrada mejoría en los parámetros que evalúan adiposidad posteriormente al suplemento con calcio, principalmente de origen lácteo. Delante de lo expuesto, se percibe la relevancia de comprender los mecanismos fisiopatológicos, considerando que este mineral puede contribuir al control de las alteraciones metabólicas generalmente presentes en la obesidad.*

**Palabras clave: Calcio. Obesidad. Productos lácteos. Metabolismo.**

## RESUMO

*Esta revisão relata a participação do cálcio em aspectos metabólicos da obesidade, bem como o papel deste mineral como estratégia de intervenção no controle desta doença. O cálcio da dieta é capaz de inibir a lipogênese e estimular o processo de lipólise. Esta ação se intensifica quando esse mineral é obtido por meio da ingestão de produtos lácteos e seus derivados. Por outro lado, estudos in vitro apontam que a ausência de cálcio na dieta promove aumento na concentração do mineral nas células adiposas, favorecendo a lipogênese. Concomitantemente, esse influxo de cálcio inibe a fosforilação da lipase hormônio sensível, reduzindo a oxidação de gordura. Em indivíduos obesos têm sido demonstrada melhora nos parâmetros de avaliação da adiposidade após a suplementação com cálcio, sobretudo de origem láctea. Diante do exposto, percebe-se a relevância de se compreender os possíveis mecanismos fisiopatológicos, tendo em vista que esse mineral pode contribuir no controle das alterações metabólicas comumente presentes na obesidade.*

**Palavras-chave: Cálcio. Obesidade. Produtos lácteos. Metabolismo.**

## INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada um problema de saúde pública não apenas para os Estados Unidos e a Europa, mas também para os países em desenvolvimento. A incidência desta doença tem crescido rapidamente nos últimos 20 anos, assumindo a condição de epidemia global. Além do estigma social a que estão submetidos os indivíduos obesos, ela está fortemente associada com o *diabetes mellitus*, a hipertensão arterial, as dislipidemias, as doenças cardiovasculares e pulmonares, dentre outras doenças crônicas não transmissíveis (FLEGAL et al., 2002; KOPELMAN, 2000).

Trata-se de uma doença de etiologia multifatorial, onde se destacam os fatores genéticos e os ambientais (TEEGARDEN, 2003). Entretanto, a ascensão na prevalência de sobrepeso corporal em escala mundial tem sido consequência de mudanças drásticas no estilo de vida da maioria das sociedades, que consiste em decréscimo na atividade física e aumento na ingestão energética (RAVUSSIN; BOGARDUS, 2000).

Neste contexto, embora muitos esforços tenham sido voltados para esclarecer a participação dos macronutrientes no controle do peso corporal, a contribuição de micronutrientes tem merecido cada vez mais destaque. Recentes investigações sugerem que o metabolismo do cálcio e, provavelmente, de outros componentes dos produtos lácteos, possam contribuir para alterar o balanço energético e assim atuar na regulação do peso corporal (TAUBES, 1998).

Para alguns pesquisadores, além do seu conhecido papel na manutenção da homeostasia mineral óssea, o cálcio atua na cinética lipídica adipocitária. O aumento da concentração desse mineral dentro dos adipócitos altera o balanço entre a síntese e a utilização de lipídios, favorecendo a lipogênese. Estima-se que os níveis de ingestão de cálcio possam explicar as variações de 3% a 10% do peso corporal de um indivíduo adulto (HEANEY, 2003; SHI; DIRIENZO; ZEMEL, 2001; SUE; HESHKA; HEYMSFIELD, 2004).

Os aspectos metabólicos do cálcio têm atraído a atenção para o seu possível papel na prevenção e controle da obesidade. Portanto, esta revisão visa avaliar os avanços dos conhecimentos no que diz respeito às descobertas sobre o metabolismo deste mineral no organismo de indivíduos obesos.

## FUNÇÃO DO CÁLCIO DA DIETA NA MODULAÇÃO DA ADIPOSIDADE

O cálcio da dieta tem sido apontado como um fator contribuinte na redução de peso corporal. Já em 1988, Metz et al. demonstraram diminuição da gordura corporal em ratos que apresentavam hipertensão arterial, quando submetidos à dieta com alta concentração de cálcio.

Neste mesmo período, em 1989, Bursey, Snarkey e Miller observaram que o aumento na ingestão de cálcio dietético da ordem de 0,1 a 2,0 % resultava num menor ganho de peso corporal em ratos Zucker, tanto em obesos, quanto naqueles com peso normal.

A partir dos resultados dos estudos conduzidos por Teegarden et al. (1999) e Zemel et al. (1999), diversas pesquisas têm sido realizadas com o intento de avaliar a relação entre a ingestão de cálcio e a gordura corporal. Na investigação realizada por Zemel et al. (2000) foi avaliado o efeito do cálcio dietético sobre a regulação dos níveis de pressão arterial de 11 homens obesos. Estes autores observaram que a ingestão diária de 1000mg de cálcio durante um ano levou a redução de 4,9kg da gordura corporal.

De forma semelhante, Lin et al. (2000) realizaram estudo prospectivo de 2 anos, com 54 mulheres eutróficas, idade entre 18 e 30 anos, visando avaliar o efeito da suplementação de cálcio ( $244 \pm 86\text{mg}/\text{dia}$ ) e encontraram correlação inversa entre a ingestão de cálcio, o aumento de peso corporal e a gordura corporal.

Em 2001, Carruth e Skinner avaliaram a composição corporal de crianças ( $n=53$ ) com faixa etária entre 20 e 70 meses de idade por meio da Absortometria Radiológica de Raio X de Dupla Energia (AXDE) e também encontraram relação inversa ( $r=0,51$ ) entre a ingestão de cálcio e o acúmulo de gordura corporal. Neste trabalho, a adição de uma fonte láctea na alimentação dos indivíduos participantes foi associada à perda de 0,9 a 1,1kg de gordura corporal.

Em 2003, foi realizado um estudo de natureza longitudinal, do qual participaram crianças com idade entre 2 meses a 8 anos, quando foi demonstrado que o consumo de cálcio dietético era responsável por uma variação de 7,9% na gordura corporal total desses indivíduos (SKINNER et al., 2003).

De-Jongh, Binkley e Specker (2006) estudaram a associação entre a ingestão dietética de cálcio e o percentual de gordura corporal em pré-escolares ( $n= 178$ ), de ambos os sexos, com faixa etária entre 3 e 5 anos de idade. Esses indivíduos foram acompanhados pelo período de 12 meses, sendo a ingestão do cálcio na dieta avaliada por meio do registro alimentar de 3 dias, nos tempos 0, 6 e 12 meses; o percentual de gordura corporal foi determinado por meio da técnica de AXDE, nos tempos 0 e 12 meses. Os resultados deste estudo mostraram que a diminuição no percentual de gordura corporal foi inferior nas meninas ( $-0,6 \pm 2,8\%$ ), quando comparada com os meninos ( $-1,5 \pm 2,6\%$ ;  $p=0,03$ ) e, que esta, se correlacionava com a idade ( $r=0,19$ ,  $p=0,01$ ) e com o IMC materno ( $r= 0,19$ ,  $p=0,02$ ), mas não com a ingestão de cálcio dietético ( $r= -0,01$ ,  $p=0,9$ ).

Os resultados de um estudo realizado com 121 adolescentes, pacientes clínicos externos da Universidade Federal de São Paulo, entre 2001 e 2003, demonstraram que a ingestão de cálcio dietético por estes indivíduos é inferior aos padrões de referência recomendados, e que o mineral exerce influência sobre os parâmetros de adiposidade (SANTOS et al., 2005).

Soares, Binns e Lester (2004) reavaliaram o The Australian National Nutrition Survey Confidential Unit Record File, visando verificar a relação entre a ingestão elevada de cálcio e a redução nos índices de adiposidade da população australiana. Este estudo foi realizado com indivíduos de ambos os sexos, idade igual ou superior a 18 anos, com  $\text{IMC} \geq 18,5\text{kg}/\text{m}^2$  e que não faziam uso de suplementos vitamínicos ou contendo cálcio. Os participantes

foram distribuídos em grupos de acordo com a quantidade de cálcio ingerida por dia. Os resultados demonstraram que a ingestão do mineral apresentava relação inversa com a adiposidade.

No estudo conduzido por Loos et al. (2004) foram avaliados 362 homens (109 negros/ 253 brancos) e 462 mulheres (201 negras/ 261 brancas), distribuídos em tercios de energia e ajustados à ingestão de cálcio. Neste estudo, foi verificada relação inversa entre a ingestão de cálcio e a adiposidade entre os homens negros e as mulheres brancas.

Também estudando adultos, com faixa etária entre 47 e 79 anos, Eilat-Adar et al. (2007), ao investigarem a associação entre a ingestão dietética de cálcio, o Índice de Massa Corporal (IMC) e o percentual de gordura corporal em indianos, observaram que os indivíduos com alta ingestão de cálcio ( $\geq 837\text{mg}/\text{dia}$ ) apresentavam valores menores para os parâmetros avaliados (IMC:  $0,80\text{kg}/\text{m}^2$ ; % de gordura corporal: 1,28%) quando comparados àqueles com baixa ingestão dietética do mineral ( $< 313\text{mg}/\text{dia}$ ), sugerindo participação do cálcio no metabolismo lipídico.

De forma semelhante, outros estudos populacionais confirmaram relação inversa entre a ingestão de cálcio e os parâmetros de adiposidade. Observações epidemiológicas apresentadas pelo NHANES I (MC CARRON, 1983), NHANES III (ZEMEL et al., 2000), THE QUEBEC FAMILY STUDY (JACQMAIN et al., 2003), THE CONTINUING SURVEY OF FOOD INTAKES BY INDIVIDUALS (ALBERTSON et al., 2003) e CARDIA (PEREIRA et al., 2002) demonstraram reduzida concentração de cálcio na dieta de indivíduos que apresentavam a gordura corporal e o IMC elevados. Os mecanismos apontados para esta relação baseiam-se no efeito do cálcio da dieta sobre o balanço do cálcio orgânico. A suplementação de cálcio da dieta promove a supressão dos hormônios calcitrópicos e do cálcio intracelular, tanto nos eritrócitos, quanto nas plaquetas (PETROV; LIJNEN, 1999).

As concentrações do hormônio da paratireóide e de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  foram avaliadas em 12 indivíduos com obesidade mórbida e comparadas com um grupo controle. Os autores verificaram valores destes hormônios superiores para os pacientes obesos em relação ao grupo controle (BELL et al., 1985). Resultados semelhantes também foram observados no estudo desenvolvido por Zamboni et al., em 1988. Estes hormônios atuam no nível adipocitário, aumentando o influxo de cálcio e, por conseguinte, inibindo a lipólise.

## **EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM FONTES LÁCTEAS DE CÁLCIO SOBRE A ADIPOSIDADE**

Dados de diversos estudos experimentais conduzidos *in vivo*, tanto em animais quanto em humanos, têm mostrado que as diferentes fontes de cálcio exercem efeitos qualitativamente equivalentes, porém as fontes laticínias exercem quantitativamente maiores efeitos na atenuação do estoque de triacilglicerol.

Summerbell et al. (1998) avaliaram o efeito da ingestão de três diferentes dietas para redução de peso corporal, durante 16 semanas, em 45 indivíduos com idade superior a

17 anos e  $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ . As dietas apresentavam as características, a saber: uma dieta hipocalórica convencional (800kcal), outra dieta provendo 800kcal, composta unicamente de fontes laticínias e uma terceira contendo 1.300kcal, baseada primariamente em alimentos lácteos mais um alimento de outro grupo alimentar. Os indivíduos que consumiram a dieta baseada exclusivamente em fontes lácteas perderam 11,2kg do seu peso corporal, enquanto que a hipocalórica convencional promoveu redução de peso inferior a 3kg e a dieta com 1.300kcal levou a redução de 8,2kg de peso.

Os resultados do estudo da Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) (PEREIRA et al., 2002), sugerem a existência de associação negativa entre a ingestão de cálcio ou consumo de laticínios e o desenvolvimento da obesidade em adultos jovens. Neste estudo, foram acompanhados 3157 adultos brancos e negros com idade entre 18 e 30 anos, durante 10 anos. Os resultados mostram que a ingestão de produtos lácteos apresenta relação inversa com a incidência cumulativa de síndrome metabólica, obesidade, intolerância à glicose, hipertensão arterial e dislipidemias.

A biodisponibilidade de cálcio, nas fontes lácteas, não é superior àquela encontrada em outras fontes, exceto para plantas com alto teor de fitato ou oxalato, componentes que podem interferir na absorção intestinal deste mineral (SUMMERBELL et al., 1998; WEAVER, 1992).

Para alguns pesquisadores, os produtos lácteos podem conter outros componentes, além do cálcio, que atuam sobre o peso corporal (ZEMEL, 2002; ZEMEL et al., 2000). Neste aspecto, tem sido demonstrado por meio de vários estudos, que os aminoácidos de cadeia ramificada tais como a leucina, interleucina e a valina (LAYMAN, 2003), o ácido linoléico conjugado (BELURY; MAHON; MANNIS, 2002) e a enzima conversora de angiotensina (ECA) (ZEMEL, 2003), presentes nos produtos lácteos, são componentes que podem agir independentemente ou sinergicamente com o cálcio para atenuar a adiposidade.

Segundo Zemel (2003), a alta concentração de aminoácidos de cadeia ramificada, em particular a leucina, presente nos laticínios, pode ser considerada um importante fator na compartimentação da energia dietética entre o tecido adiposo e o músculo esquelético. A opinião deste autor é de que a interação entre os aminoácidos de cadeia ramificada e o cálcio pode atuar para minimizar a adiposidade e maximizar a massa magra.

## **EFEITO DA INGESTÃO DE CÁLCIO SOBRE A ABSORÇÃO DA GORDURA DA DIETA**

Outro aspecto metabólico do cálcio, de relevância clínica, diz respeito ao seu papel sobre a absorção de gordura da dieta. Diante desta perspectiva, vários estudos evidenciam redução nos níveis de colesterol em pacientes que ingeriam elevada concentração de cálcio.

O efeito do cálcio dietético sobre a excreção fecal de ácido graxo e lipídios séricos foi avaliado em 13 pacientes com hipercolesterolemia moderada. Os pacientes ingeriram uma dieta com alta concentração de cálcio (2200mg de Ca/dia), veiculado na forma de citrato

maleato de cálcio como fonte suplementar e foram comparados a um grupo de indivíduos submetidos à dieta com baixa concentração do mineral (410mg de Ca/dia). Os resultados deste estudo mostraram um aumento na excreção fecal de gordura saturada em torno de 6 a 13% por dia. Paralelamente, também se observou redução de 6% na concentração de colesterol total, 13% de LDL colesterol e 7% de apolipoproteína B (DENKE; FOX; SCHULTE, 1993). Em 2002, Reid et al. avaliaram o efeito da suplementação com 1g de citrato de cálcio sobre a concentração de lipídios séricos em mulheres pós-menopausadas e encontraram aumento de 19% na razão HDL/LDL, quando comparado com o grupo controle.

A excreção fecal de ácido graxo induzida pela suplementação de cálcio pode ser responsável, em parte, pela perda de peso corporal observada nos indivíduos que receberam o suplemento deste mineral, com o objetivo de elucidar o seu papel no controle da obesidade (DAVIES et al., 2000). Entretanto, os efeitos do cálcio sobre a excreção fecal da gordura não são suficientes para explicar as diferenças de peso corporal observadas em investigações conduzidas tanto em animais quanto em humanos, particularmente àquelas em que a suplementação com cálcio foi baseada em produtos lácteos (SHI et al., 2001; ZEMEL et al., 2000; ZEMEL et al., 2004).

Os resultados de vários experimentos evidenciam a necessidade de aumento na ingestão de cálcio da dieta, em torno de 2 a 4g, para que ocorra perda de gordura fecal significativa (SHAHKHALILI et al., 2001). Isto foi observado no estudo de Welberg et al. (1994), onde a suplementação com 2g de cálcio, na forma de carbonato de cálcio, foi capaz de promover aumento na perda fecal de gordura de apenas 6,8 a 7,4% do total ingerido.

Boon et al. (2007) objetivando verificar se o aumento na ingestão de cálcio dietético exerceria influência na excreção fecal de gordura, administraram quatro dietas isocalóricas com diferentes concentrações de cálcio (400, 1200 e 2500mg de cálcio de fonte láctea e, 1200mg de carbonato de cálcio) em indivíduos adultos (n=10), de ambos os sexos. E, de modo semelhante, após analisarem os dados coletados, os autores observaram aumento de 56% na excreção fecal de gordura durante o período de administração da dieta contendo 2500mg de cálcio, quando a compararam àquela contendo 400mg.

## **PAPEL DA INGESTÃO DE CÁLCIO SOBRE A TEMPERATURA CENTRAL**

A participação do cálcio na regulação da temperatura corporal também tem sido apontada como efeito anti-obesidade deste mineral. Zemel et al. (2000), em estudo com ratos transgênicos agouti aP2, submetidos à dieta com diferentes concentrações de cálcio, utilizaram a temperatura central como índice metabólico indireto. Este estudo visou avaliar se a redução na eficiência da conversão da energia alimentar para o peso corporal seria acompanhada por aumento da termogênese. Os autores observaram que os animais submetidos à dieta com elevada concentração de cálcio apresentavam aumento da temperatura central e da expressão da proteína desacopadora UCP-2 (uncoupling protein 2), bem como decréscimo na eficiência da utilização de energia.

No estudo realizado por Shi et al. (2002) foi demonstrado que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  atua via receptor nuclear de vitamina D em adipócitos, inibindo a expressão da UCP-2, enquanto que a supressão da concentração desse hormônio em ratos, pelo uso de dietas ricas em cálcio, resultava em aumento da expressão da UCP-2 no tecido adiposo e da termogênese.

Na opinião de Fleury et al. (1997) e Gimeno (1997), o cálcio da dieta atua modulando o metabolismo lipídico envolvido na lipogênese, bem como favorece o aumento na expressão de UCP-2 no tecido adiposo branco, proteína que participa da termogênese.

## **PAPEL DO GENE AGOUTI SOBRE O CÁLCIO INTRACELULAR NA INDUÇÃO DA OBESIDADE**

Diferentemente do cálcio dietético, o cálcio intracelular tem sido apontado como fator contribuinte para a expansão do tecido adiposo. A participação do  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  intracelular no processo lipogênico tem sido bastante investigada em pesquisas conduzidas em ratos. Os resultados destes experimentos mostram que a expressão da proteína agouti favorece o aumento da síntese e da atividade da enzima ácido graxo sintase, proteína que desempenha função importante na lipogênese e que é regulada por nutrientes e hormônios (JOHNSON; HIRSCH, 1972; JONES et al., 1996). O aumento da atividade dessa enzima promovido pelo influxo de cálcio sobre a expressão do gene agouti também foi verificado em células adiposas de humanos (XUE; ZEMEL, 2000).

Kim et al. (1996), ao tratarem ratos transgênicos superexpressando o gene agouti com antagonistas dos canais de cálcio por quatro semanas, verificaram decréscimo significativo na lipogênese adipocitária nestes animais, que foi acompanhada por redução de 18% de tecido adiposo.

Em consonância com estas concepções, no estudo de Kim et al. (1997) foi demonstrado aumento da concentração de cálcio intracelular ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) promovido pela proteína agouti recombinante em vários tipos de células. Este gene também estimula a lipogênese em ambas, via mecanismo  $\text{Ca}^{2+}$  dependente.

As investigações que têm sido conduzidas visando demonstrar os mecanismos de ação do gene agouti na indução da obesidade também indicam que o aumento de  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  pode contribuir para a expansão do estoque de triacilglicerol por inibição da lipólise.

No estudo de Tebar, Soley e Ramirez (1996) foi realizado o influxo de cálcio no tecido adiposo de ratos e verificado inibição da lipólise, via redução da atividade da enzima lipase hormônio sensível.

Segundo Xue et al. (2001), o efeito antilipolítico do cálcio intracelular é atribuído ao estímulo da fosfodiesterase 3B, que diminui o  $\text{AMP}_c$  (3'5' monofosfato de adenosina cíclico) e, conseqüentemente, leva à redução da habilidade dos agonistas para estimular a fosforilação e ativação da lipase hormônio sensível.



O gene *agouti* produz similar inibição da lipólise via mecanismo cálcio-dependente, que pode ser imitada, quando da ausência desse gene, pela ativação de receptores específicos ou canais de cálcio voltagem-dependentes (XUE et al., 1998).

Outro aspecto relevante a ser ressaltado diz respeito ao efeito sinérgico da proteína *agouti* e da insulina sobre a lipogênese. As pesquisas têm demonstrado que a superexpressão da proteína *agouti* em adipócitos de ratos transgênicos sob controle *aP2* promoter dá origem a animais fenoticamente normais, ao passo que os animais transgênicos, tratados com injeções diárias de insulina ganham, significativamente, mais peso corporal (MYNATT et al., 1997).

O efeito sinérgico do gene *agouti* e da insulina em ratos transgênicos *aP2* promoter é relevante, pois ambos possuem efeitos similares nos adipócitos. A insulina é reconhecida por estimular a lipogênese e inibir a lipólise. Igualmente, dados de estudos *in vitro* demonstram que o *agouti* estimula a atividade da enzima ácido graxo sintase e o acúmulo de triacilglicerol em culturas de adipócitos (JONES et al., 1996).

Além disso, em 1999 Zemel, Mynatt e Dibling observaram hiperplasia nas células  $\beta$  pancreáticas de ratos, hamsters e humanos. Enquanto que, no estudo de Xue et al. (1999) foi demonstrado que o influxo de cálcio nas células  $\beta$  pancreáticas de humanos, quando estimulado pelo gene *agouti*, atua como potente secretador de insulina.

## **REGULAÇÃO DO CÁLCIO INTRACELULAR PELA 1,25 (OH)<sub>2</sub> VITAMINA D NA ETIOLOGIA DA OBESIDADE**

Diversos estudos já demonstraram que alterações no fluxo de cálcio representam um fator contribuinte para a manifestação da obesidade. De acordo com as investigações a cerca do tema, o hormônio calcitrófico 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que reconhecidamente estimula o aumento da  $[Ca^{2+}]_i$  nas células vasculares do músculo liso e  $\beta$  pancreática, exerce papel no desenvolvimento da hipertensão e hiperinsulinemia, bem como atua nos adipócitos de humanos, aumentando o influxo de cálcio e inibindo a lipólise durante baixas concentrações de cálcio dietético (SHI et al., 2001; ZEMEL et al., 2000).

Neste sentido, várias pesquisas já demonstraram que existe aumento nos níveis circulantes de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D em indivíduos obesos. Estes hormônios atuam na regulação lipogênica em humanos, promovendo o aumento do cálcio intracelular no adipócito (ALBERTSON et al., 2003; BELL et al., 1988). Dentro das células do tecido adiposo, este mineral estimula a atividade da enzima ácido graxo sintetase, que leva à expansão do estoque de triacilgliceróis. Paralelamente, o cálcio também ativa a fosfodiesterase 3B, enzima que reduz a ação do AMPc. Como resultado deste papel do cálcio, ocorre a fosforilação da lipase hormônio sensível e inibição da lipólise.

Em 2001, Shi et al. observaram que o aumento na concentração de cálcio intracelular não seria mediado por uma via genômica, e sim por um receptor da vitamina D na

membrana do adipócito, semelhante aos identificados em outros tecidos. Estes autores encontraram que a vitamina D aumenta a expressão e atividade da ácido graxo sintase em torno de 50% a 100% em adipócitos humanos bem como inibe a lipólise em aproximadamente 80%. Os resultados, deste estudo, demonstram a participação da vitamina D estimulando a síntese da gordura e inibindo sua utilização.

Mais recentemente, em 2004, Sun e Zemel observaram que a ingestão de doses fisiológicas de vitamina D inibe a apoptose em adipócitos humanos. Estes efeitos modulatórios mostram o papel desse hormônio calcitrófico na expansão do estoque lipídico e no número de células adiposas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem evidências experimentais convincentes que demonstram os efeitos benéficos da ingestão do cálcio da dieta, sobretudo o de origem láctea, na prevenção e tratamento da obesidade. Várias pesquisas revelam resultados promissores da suplementação com cálcio na diminuição do peso e da gordura corporal em indivíduos obesos. Entretanto, os mecanismos envolvidos no efeito anti-obesidade deste mineral ainda não foram, de fato, totalmente esclarecidos. Novos estudos sobre os mecanismos de interação do cálcio diretamente com as enzimas que participam da lipólise e/ou lipogênese ou influenciando a produção de compostos calcitrófico, poderão trazer bases para o entendimento bioquímico da interação deste mineral com as alterações hormonais envolvidas no metabolismo do tecido adiposo na obesidade. O desdobramento deste conhecimento poderá nortear outros ensaios clínicos capazes de estabelecer o potencial terapêutico do cálcio como uma factível estratégia terapêutica, ou seja, utilizando este micronutriente para controlar a obesidade e, por consequência, as demais desordens metabólicas associadas a esta doença.

## REFERÊNCIAS/REFERENCES

ALBERTSON, A. M.; GOOD, C. K.; HOLSCHUH, N. M.; ELDRIDGE, R. L. The relationship between dietary calcium intake and body mass index in adult woman: data from the Continuing Survey of Food Intake by Individuals, 1994-96. *FASEB J.*, v. 17, p. A289, 2003. Abstract.

BELL, N. H.; EPSTEIN, S.; GREENE, A.; SHARY, J.; DEXMANN, M. J.; SHAW, S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J. Clin. Invest.*, v. 76, n. 1, p. 370-373, 1985.

BELL, N. H.; EPSTEIN, S.; SHARY, J.; GREENE, V.; DEXMANN, M. J.; SHAW, S. Evidence of a probable role for 25-hydroxyvitamin D in the regulation of human calcium metabolism. *J. Bone Miner. Res.*, v. 3, n. 5, p. 489-495, 1988.

BELURY, M. A.; MAHON, A.; MANNIS, S. The conjugated linoleic acid (CLA) isomer, t10c 12-CLA, is inversely associated with changes in body weight and serum leptin in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J. Nutr.*, v. 133, p. 257S-2560S, 2002. Supplement.

- BOON, N.; HUL, G. B. J.; STEGEN, J. H. C. H.; SLUIJSMANS, W. E. M.; VALLE, C.; LANGIN, D.; VIGUERIE, N.; SARIS, W. H. M. An intervention study of the effects of calcium intake on faecal fat excretion, energy metabolism and adipose tissue mRNA expression of lipid-metabolism related proteins. *Int. J. Obes.*, v. 31, n. 11, p. 1704-1712, 2007.
- BURSEY, R. G.; SNARKEY, T.; MILLER, G. D. High calcium intake lowers weight in lean and fatty Zucker rats. *FASEB J.*, v. 3137, p. A265, 1989. Abstract.
- CARRUTH, B. R.; SKINNER, J. D. The role of dietary calcium and other nutrients in moderating body fat in preschool children. *Int. J. Obes.*, v. 25, n. 4, p. 559-566, 2001.
- DAVIES, K. M.; HEANEY, R. P.; RECKER, R. R.; LAPPE, J. M.; BARGER-LUX, M. J.; RAFFERTY, K.; HINDERS, S. Calcium intake and body weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 85, n. 12, p. 4635-4638, 2000.
- DE-JONGH, E. D.; BINKLEY, T. L.; SPECKER, B. L. Fat mass gain is lower in calcium-supplemented than in unsupplemented preschool children with low dietary calcium intakes. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 84, n. 5, p. 123-127, 2006.
- DENKE, M. A.; FOX, M. M.; SCHULTE, M. C. Short-term dietary calcium fortification increases fecal saturated fat content and reduces serum lipids in men. *J. Nutr.*, v. 123, n. 6, p. 1047-1053, 1993.
- EILAT-ADAR, S.; XU, J.; LORIA, C.; MATTIL, C.; GOLDBOURT, U.; HOWARD, B. V.; RESNICK, H. E. Dietary calcium is associated with body mass index and body fat in American Indians. *J. Nutr.*, v. 137, n. 8, p. 1955-1960, 2007.
- FLEGAL, K. M.; CARROLL, M. D.; OGDEN, C. L.; JOHNSON, C. L. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*, v. 288, n. 14, p. 1723-1727, 2002.
- FLEURY, C.; NEVEROVA, M.; COLLINS, S.; RAIMBAULT, S.; CHAMPIGNY, O.; LEVI-MEYRUEIS, C.; BOUILLAUD, F.; SELDIN, M. F.; SURWIT, R. S.; RICQUIER, D.; WARDEN, C. H. Uncoupling protein 2: a novel gene linked to obesity and hyperinsulinemia. *Nature Gen.*, v. 15, n. 3, p. 269-271, 1997.
- GIMENO, R. E. Cloning and characterization of an uncoupling protein homolog. *Diabetes*, v. 46, n. 5, p. 900-906, 1997.
- HEANEY, R. P. Normalizing calcium intake: projected population effects for body weight. *J. Nutr.*, v. 133, n. 1, p. 268S-270S, 2003.
- JACQMAIN, M.; DOUCET, E.; DESPRES, J. P.; BOUCHHARD, C.; TREMBLAY, A. Calcium intake, body composition, and lipoprotein-lipid concentration in adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 77, n. 6, p. 1448-1452, 2003.
- JOHNSON, P. R.; HIRSCH, J. Cellularity of adipose depot in sire strains of genetically obese mice. *J. Lipid Res.*, v. 13, n. 1, p. 2-11, 1972.
- JONES, B. H.; KIM, J. H.; ZEMEL, M. B.; WOYCHIK, R. P.; MICHAUD, E. J.; WILKISON, W. O.; MOUSTAID, N. Upregulation of adipocyte metabolism by agouti protein: possible paracrine actions in yellow mouse obesity. *Am. J. Physiol.*, v. 270, n. 1, Pt. 1, p. E192-E196, 1996.
- KIM, J. H.; MYNATT, R. L.; MOORE, J. W.; WOYCHIK, R. P.; MOUSTAID, N.; ZEMEL, M. B. The effects of calcium channel blockade on agouti induced obesity. *FASEB J.*, v. 10, n. 14, p. 1646-1652, 1996.
- KIM, J. H.; KIEFER, L. L.; WOYCHIK, R. P.; WILKISON, W. O.; TRUESDALE, A.; ITTOOP, O.; WILLARD, D.; NICHOLS, J.; ZEMEL, M. B. Agouti regulation of intracellular calcium: role of melanocortin receptor. *Am. J. Physiol.*, v. 272, n. 3, Pt. 1, p. E379-E384, 1997.

KOPELMAN, P. G. Obesity as a medical problem. *Nature*, v. 404, n. 6778, p. 635-643, 2000.

LAYMAN, D. K. The role of leucine in weight loss diets and glucose homeostasis. *J. Nutr.*, v. 133, n. 1, p. 261S-267S, 2003.

LIN, Y. C.; LYLE, R. M.; MCCABE, L. D.; MCCABE, G. P.; WEAVER, C. M.; TEEGARDEN, D. Dairy calcium is related to changes in body composition during a two-year exercise intervention in young woman. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 19, n. 6, p. 754-60, 2000.

LOOS, R. J.; RANKINEN, T.; LEON, A. S.; SKINNER, J. S.; WILMORE, J. H.; RAO, D. C.; BOUCHARD, C. Calcium intake is associated with adiposity in Black and White woman of the HERITAGE Family Study. *J. Nutr.*, v. 134, n. 7, p. 1772-1778, 2004.

MC CARRON, D. A. Calcium and magnesium nutrition in human hypertension. *Ann. Intern. Med.*, v. 98, n. 5 pt 2, p. 800-805, 1983.

METZ, J. A.; KARANJA, N.; TOROK, J.; MCCARRON, D. A. Modification of total body fat in spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats by dietary calcium and sodium. *Am. J. Hypertens.*, v. 1, n. 1, p. 58-60, 1988.

MYNATT, R. L.; MILTENBERGER, R. J.; KLEBIG, M. L.; ZEMEL, M. B.; WILKINSON, J. E.; WILKINSON, W. O.; WOYCHIK, R. P. Combined effects of insulin treatment and adipose tissue-specific agouti expression on the development of obesity. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 94, n. 3, p. 919-922, 1997.

PEREIRA, M. A.; JACOBS JR., D. R.; VAN-HORN, L.; SLATTERY, M. L.; KARTASHOV, A. I.; LUDWIG, D. S. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults. The CARDIA Study. *J. Am. Med. Assoc.*, v. 287, n. 16, p. 2081-2089, 2002.

PETROV, V.; LIJNEN, P. Modification of intracellular calcium and plasma renin by dietary calcium in man. *Am. J. Hypertens.*, v. 12, n. 12, Pt. 1-2, p. 1217-1224, 1999.

RAVUSSIN, E.; BOGARDUS, C. Energy balance and weight regulation: genetics versus environment. *Br. J. Nutr.*, v. 83, p. 17S-20S, 2000. Supplement 1.

REID, I. R.; MASON, B.; HORNE, A.; AMES, R.; CLEARWATER, J.; BAVA, U.; ORR-WALKER, B.; WU, F.; EVANS, M. C.; GAMBLE, G. D. Effects of calcium supplementation on serum lipid concentrations in normal older women: a randomized controlled trial. *Am. J. Med.*, v. 112, n. 5, p. 343-347, 2002.

SANTOS, L. C.; ARAUJO-MARTINI, L.; PADUA-CINTRA, I.; FISBERG, M. Relationship between calcium intake and body mass index in adolescents. *Arch. Latinoam. Nutr.*, v. 55, n. 4, p. 345-349, 2005.

SHAHKHALILI, Y.; MURSET, C.; MEIRIM, I.; DURUZ, E.; GUINCHARD, S.; CAVADINI, C.; ACHESON, K. Calcium supplementation of chocolate: Effect on cocoa butter digestibility and blood lipids in human. *Am. J. Clin. Nutr.*, v. 73, n. 2, p. 246-252, 2001.

SHI, H.; DIRIENZO, D.; ZEMEL, M. B. Effects of dietary calcium on adipocyte lipid metabolism and body weight regulation in energy-restricted aP2-agouti transgenic mice. *FASEB J.*, v. 15, n. 2, p. 2, p. 291-293, 2001.

SHI, H.; NORMAN, A. W.; OKAMURA, W. H.; SEN, A.; ZEMEL, M. B. 1,  $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> modulates human adipocyte metabolism via non-genomic action. *FASEB J.*, v. 15, n. 14, p. 2751-2753, 2001.

SHI, H.; NORMAN, A. W.; OKAMURA, W. H.; SEN, A.; ZEMEL, M. B. 1,  $\alpha$ , 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J.*, v. 16, n. 13, p. 1808-102, 2002.

SKINNER, J. D.; BOUNDS, W.; CARRUTH, B. R.; ZIEGLER, P. Longitudinal calcium intake is negatively related to children's body fat indexes. *J. Am. Diet. Assoc.*, v. 103, n. 12, p. 1626-1631, 2003.

SOARES, M. J.; BINNS, C.; LESTER, L. Higher intakes of calcium are associated with lower BMI and waist circumference in Australian adults: an examination of the 1995 National Nutrition Survey. *Asia. Pac. Clin. Nutr.*, v. 13, p. 585, 2004. Supplement.

SUE, A. S.; HESHKA, S.; HEYMSFIELD, S. B. Effect of calcium supplementation on weight and fat loss in woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, v. 89, n. 2, p. 632-637, 2004.

SUMMERBELL, C. D.; WATTS, C.; HIGGINS, J. P.; GARROW, J. S. Randomized controlled trial of novel, simple, and well supervised weight reducing diets in out patients. *BMJ*, v. 317, n. 7171, p. 1487-1489, 1998.

SUN, X.; ZEMEL, M. B. Role of uncoupling protein 2 (UCP2) expression and 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in modulating adipocyte apoptosis. *FASEB J.*, v. 18, n. 12, p. 1430-1432, 2004.

TAUBES, G. As obesity rates rise, experts struggle to explain why. *Science*, v. 280, n. 29, p. 1367-1368, 1998.

TEBAR, F.; SOLEY, M.; RAMIREZ, I. The antilipolytic effects of insulin and epidermal growth factor in rat adipocytes are mediated by different mechanisms. *Endocrinology*, v. 137, n. 10, p. 4181-4188, 1996.

TEEGARDEN, D. Calcium intake and reduction in weight or fat mass. *J. Nutr.*, v. 133, n. 1, p. 249S-251S, 2003.

TEEGARDEN, D.; LIN, Y. C.; WEAVER, C. M.; LYLE, R. M.; MCCABE, G. P. Calcium intake relates to change in body weight in young woman. *FASEB J.*, v. 13, p. A873, 1999. Abstract.

WEAVER, C. M. Calcium bioavailability and its relation to osteoporosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, v. 200, n. 2, p. 157-160, 1992.

WELBERG, J. W. M.; MONKELBAAN, J. F.; VRIES, E. G. E.; MUSKIET, F. A. J.; CATS, A.; OREMUS, E. T. H. G. J.; BOERSMAN-VAN-EK, W.; RIJSBERGEN, H. VAN; MEER, R. VAN-DER; MULDER, N. H.; KLEIBEUKER, J. H. Effects of supplemental dietary calcium on quantitative and qualitative fecal fat excretion in man. *Ann. Nutr. Metab.*, v. 38, n. 4, p. 185-191, 1994.

XUE, B.; MOUSTAID, N.; WILKISON, W. O.; ZEMEL, M. B. The agouti gene product inhibits lipolysis in human adipocytes via Ca<sup>2+</sup> dependent mechanism. *FASEB J.*, v. 12, n. 13, p. 1391-1396, 1998.

XUE, B. Z.; WILKISON, W. O.; MYNATT, R. L.; MOUSTAID, N.; GOLDMAN, M.; ZEMEL, M. B. The agouti gene product stimulates pancreatic  $\beta$  cell signaling and insulin release. *Physiol Genomics*, v. 1, n.1, p. 11-19, 1999.

XUE, B.; ZEMEL, M. B. Relationship between human adipose tissue agouti and fatty acid synthase (FAS). *J. Nutr.*, v. 130, n. 10, p. 2478-2481, 2000.

XUE, B.; GREENBERG, A. G.; KRAEMER, F. B.; ZEMEL, M. B. Mechanism of intracellular calcium inhibition of lipolysis in human adipocytes. *FASEB J.*, v. 15, n. 13, p. 2527-2529, 2001.

ZAMBONI, G.; SOFFIATI, M.; GIAVARINA, D.; TATO, L. Mineral metabolism in obese children. *Acta Paediatr. Scand.*, v. 77, n. 5, p. 741-746, 1988.

ZEMEL, M. B.; SHI, H.; ZEMEL, P. C.; DIRIENZO, D. Calcium and calcium-rich dairy products reduce body fat. *FASEB J.*, v. 12, p. LB211, 1999. Abstract.

ZEMEL, M. B.; MYNATT, R. L.; DIBLING, D. Synergism between diet-induced hyperinsulinemia and adipocyte-specific agouti expression. *FASEB J.*, v. 13, p. 660-663, 1999. Abstract.

ZEMEL, M. B.; SHI, H.; GREER, B.; DIRIENZO, D.; ZEMEL, P. C. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J.*, v. 14, n. 9, p. 1132-1138, 2000.

ZEMEL, M. B. Regulation of adiposity and obesity risk by dietary calcium: mechanisms and implications. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 21, n. 2, p. 1468-1518, 2002.

ZEMEL, M. B. Mechanism of dairy modulation of adiposity. *J. Nutr.*, v. 133, n. 1 Supplement, p. 252S-256S, 2003.

ZEMEL, M. B.; THOMPSON, W.; MILSTEAD, A.; MORRIS, K.; CAMPBELL, P. Calcium and dairy acceleration of weight and fat loss during energy restriction in obese adults. *Obes. Res.*, v. 12, n. 4, p. 582-590, 2004.

Recebido para publicação em 05/11/07.

Aprovado em 25/03/08.