

FACSETE

Faculdade Sete Lagoas

Júlia Pizarro Freitas

A associação do comprimento dos telômeros aos níveis séricos de vitamina D

São Paulo 2018

FACSETE

Faculdade Sete Lagoas

Júlia Pizarro Freitas

A associação do comprimento dos telômeros aos níveis séricos de vitamina D

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Senso da Faculdade Sete Lagoas como requisito parcial para conclusão do curso de Harmonização Orofacial. Orientador: Dra. Lucila Largura

São Paulo 2018

Freitas, Júlia Pizarro.

A associação do comprimento dos telômeros aos níveis séricos de vitamina D/Júlia Pizarro Freitas.
f.

Orientador:

Monografia (Especialização) Faculdade de Sete Lagoas, 2018.

1. Vitamina D 2. Comprimento de telômeros 3. 25(OH)D

I. Título

FACSETE

Faculdade Sete Lagoas

Monografia intitulada "**A associação do comprimento dos telômeros aos níveis séricos de vitamina D**" de autoria da aluna Júlia Pizarro Freitas, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Dra. Lucila Largura

Examinador

Examinador

São Paulo, 07/Julho/2018.

INTRODUÇÃO

Nesta revisão de literatura abordarei a associação entre os níveis séricos de vitamina D no sangue e os comprimentos dos telômeros, os quais protegem o DNA das células. Também abordarei a importância da suplementação da Vitamina D em casos de níveis baixos da mesma mantendo a longevidade e prevenindo doenças.

Palavras chaves: Vitamina D, comprimento de telômeros, 25(OH)D.

ABSTRACT

In this literature review, I will discuss the association between serum vitamin D levels in blood and telomere lengths.

Introduction

I will also address the importance of vitamin D supplementation in cases of low vitamin D levels, maintaining longevity and preventing disease.

Key words: Vitamin D, length of telomeres, 25 (OH) D.

SUMÁRIO

1. Proposição.....	pag. 04
2. Revisão de Literatura.....	pag. 07
3. Discussão.....	pag.12
4. Conclusão.....	pag.15
5. Bibliografia.....	pag.16

PROPOSIÇÃO

Neste trabalho faço uma breve explicação sobre os telômeros, telomerase e a vitamina D. Têm por objetivo neste estudo mostrar a relação entre as quantidades séricas de vitamina D aos comprimentos dos telômeros.

REVISÃO DE LITERATURA

TELÔMEROS E TELOMERASE

Os telômeros são estruturas que estão nas pontas dos cromossomos das células dos vertebrados, sugerindo fortemente que são telômeros de mamíferos, e são seqüências repetidas de nucleotídeos (TTAGG) que tapam as extremidades dos cromossomos e as protegem de danos (17), mantendo a estabilidade e integridade dos mesmos (DNA) e é prevenido pela enzima telomerase.

A enzima telomerase, que foi descoberta por Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider, Jack W. Szostak que ganhou o prêmio Nobel no ano de 2009, é a enzima da imortalidade como chamada por Marta Gladych (23). Esta enzima neutraliza a erosão dos telômeros (05), ela faz e repõe as seqüências teloméricas nas extremidades dos cromossomos DNA (24).

Há várias formas de aumentar essa enzima telomerase, melhorando o estilo de vida, fazendo exercícios físicos regularmente, melhorar a alimentação, fazer meditação e frequentar grupos positivos de apoio à saúde, segundo Dra. Elisabeth B. descrito em seu livro (27), além de terapias hormonais (02,04, 05, 06), aumento de níveis séricos de vitamina D, assunto que abordarei nessa revisão de literatura (28). Também há estudos em que vitaminas do complexo B e os betacarotenos também ajudam a aumentar a telomerase diminuindo a abrasão na divisão celular.

Ao longo do tempo, com a idade mais avançada, estes telômeros se desgastam com a divisão celular perdendo comprimento (15, 16). As enzimas que sintetizam uma nova cadeia de DNA não têm capacidade de replicar completamente os telômeros, sendo assim, a fita de telômero sintetizada sempre será menor que fita molde, por isso a diminuição do comprimento dos telômeros. Esse comprimento encurtará a cada divisão até a célula não conseguir mais se dividir, ocorrendo a apoptose celular, a morte celular (28).

O comprimento de telômero é um importante biomarcador de idade biológica (01,19) e tem sido associada tanto ao desgaste na divisão celular quanto a vários distúrbios crônicos como stress, depressão, demência (06, 13, 18), problemas

cardiovasculares, fibrose pulmonar e mortalidade precoce. Essa perda de comprimento é um importantíssimo marcador biológico de senilidade celular (envelhecimento celular), ou por stress oxidativo (liberação de radicais livres da produção de energia celular), inflamação crônica, obesidade, glicação (excesso de açúcar), fazendo com que diminua a atividade da enzima telomerase, e acelera o encurtamento dos telômeros, (20) fazendo com que a célula não consiga se dividir levando a senescência, ao envelhecimento celular (16). O estudo de Zhu,H (20) constatou de que o nível sérico mais elevado de 25 (OH) D está associado com maior comprimento dos telômeros de leucócitos, que pode ser alcançado pelo aumento da atividade da telomerase.

É fundamental manter a saúde dos telômeros para ter uma vida mais longa, saudável e o principal, com boa qualidade de vida.

Nesta presente revisão literária visarei a prevenção e a regeneração do comprimento desses telômeros relacionado as concentrações de Vitamina D.

VITAMINA D

A Vitamina D (colecalfiferol, 25(OH)D), não é de fato uma vitamina, mas sim um hormônio que se relaciona, direta ou indiretamente com mais de 2.000 genes (35).

Este é sintetizado pelo corpo a partir de um precursor externo, que são os raios solares ultravioletas B. Este raio cria a pré-vitamina D3, que se reagrupa e origina a vitamina D que é a forma circulante gerada pelo fígado, também chamada de 25(OH)D. (35,36) Esta é a forma da vitamina dosada nos exames séricos.

A forma exata da Vitamina D para pedidos de exames séricos é a 25(OH)D em nanogramas por mlilitro, pois é a forma circulante de vitamina D gerada pelo fígado e que se torna ativada pelos rins. (35)

Alguns autores denominam a deficiência de vitamina D com resultados séricos inferiores a 20 nanogramas por mililitro, a insuficiência de 20 a 29 nanogramas por mililitro (ng/ml) e a suficiência começa maior que 30 ng/ml nanogramas por mililitro. (35) Já outros autores preconizam o nível sérico ideal de vitamina D entre 50-80 ng/ml (36) Já a toxicidade pela vitamina D somente foi encontrada acima de 150 nanogramas por mililitro (35) ocorrendo hipercalcemia em alguns casos.

A melhor forma de repor a vitamina D é a exposição ao sol, mas há outras formas como câmaras de bronzeamento artificial e suplementação de vitamina D.

Há estudos que dizem que os indivíduos com mais de 70 anos reduzem 50% a 70% a capacidade de produção da vitamina D, havendo a necessidade de suplementação, pois é muito perigoso pois pode haver fratura do quadril em razão a essa deficiência. (300 mil fraturas em homens e mulheres/ano e 20% desses indivíduos morrem após o primeiro ano após a fratura (35).

Como aumentar e quais os níveis ideais de suplementação da Vitamina D?

- Sol durante 30 min. em roupas de banho há uma produção de 20.000 a 30.000UI (36)

- A cada 1000UI de suplementação de vitamina D aumenta 1 ng/ml de vitamina D sérica no sangue. (35)

-50.000UI de vitamina D, dose única por semana. (36)

-8.000UI a 10.000UI de vitamina D, dose diária ideal. (8)

DISCUSSÃO

COMPRIMENTO DE TELOMEROS E VITAMINA D

Nessa revisão literária pontuarei de forma objetiva a relação da quantidade de vitamina D nos exames séricos e o comprimento dos telômeros, que podem retardar o envelhecimento celular preservando a biologia dos telômeros (7), o baixo risco de doenças crônicas, mortalidade (12), a prevenção de câncer (8, 21, 23, 30, 32) e até o comprometimento cognitivo(10).

Os estudos comparativos que mediram o comprimento dos telômeros e os relacionaram aos níveis séricos de vitamina D no sangue, demonstraram que níveis altos de vitamina D estão positivamente relacionados aos maiores comprimentos teloméricos. (7, 8, 9, 10, 11, 12, 20)

No estudo randomizado de Zuh, H (20), demonstrou que a suplementação de 2.000 UI de vitamina D foram capazes de aumentar a atividade da telomerase em 19%, comparados com o grupo placebo, e consequentemente aumentando o comprimento de telômeros.

Richards J.B. et al, afirmou que concentrações de vitamina D em mulheres são facilmente modificados através da suplementação nutricional e estão associados aos comprimentos mais longos dos telômeros, o que ressalta os efeitos potencialmente benéficos desse hormônio (vit. D) no envelhecimento e nas doenças relacionadas a idade, diminuindo o risco de doenças crônicas (12), prevenindo o câncer (8, 21, 23, 30, 32) sendo um neuroprotetor cognitivo (06) aumentando a probabilidade de envelhecer com sucesso (10).

No estudo de Tesovinik T. et al (26), crianças diabéticas obesas com níveis baixos de Vitamina D mostraram o relacionamento direto com telômeros curtos. Outros estudos também afirmam a associação da obesidade e sedentarismo com baixos níveis de vitamina D e telômeros curtos (12, 26, 27).

Kim, JH (09) também mediu o nível de vitamina D e comprimento dos telômeros em mães e também foi observado a associação positiva com o comprimento dos telômeros nos recém nascidos concluindo que é essencial a suplementação de vitamina D em gestantes.

CONCLUSÃO

Com este estudo conclui a importância da suplementação de vitamina D, pois os níveis séricos de vitamina D estão positivamente associados aos comprimentos de telômeros, quanto mais alto os níveis de vitamina D no sangue mais alta a atividade de telomerase e mais compridos os telômeros estarão, havendo a necessidade de suplementar, pois os níveis altos de vitamina D e telômeros longos retardam o envelhecimento tornando os indivíduos mais longevos além de prevenir doenças senis e câncer.

É fundamental manter a saúde dos telômeros para ter uma vida mais longa, saudável e o principal, com boa qualidade de vida.

BIBLIOGRAFIA

1-Harley CB. **Telomere loss: Mitotic clock or Genetic time bomb?** Mutat. Res. Mar-Nov 1991;256(2-6):271-82.

2-Zeng Z¹, Jiang X², Li X³, Wells A⁴, Luo Y¹, Neapolitan R¹.

Conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate are associated with decreased risk of breast cancer relative to bioidentical hormone therapy and controls. PLoS One. 2018 May 16;13(5):e0197064.

3-Stephenson K¹, Neuenschwander PF, Kurdowska AK.

The effects of compounded bioidentical transdermal hormone therapy on hemostatic, inflammatory, immune factors; cardiovascular biomarkers; quality-of-life measures; and health outcomes in perimenopausal and postmenopausal women. Int J Pharm Compd. Jan-Feb 2013;17(1):74-85.

4-Files JA¹, Ko MG, Pruthi S. **Bioidentical hormone therapy.** Mayo Clin Proc. Jul 2011;86(7):673-80.

5-Lee DC¹, Im JA, Kim JH, Lee HR, Shim JY. **Effect of long-term hormone therapy on telomere length in postmenopausal women.** Yonsei Med J. Aug 31, 200;46(4):471-9.

6-Jacobs EG¹, Kroenke C, Lin J, Epel ES, Kenna HA, Blackburn EH, Rasgon NL. **Accelerated cell aging in female APOE-ε4 carriers: implications for hormone therapy use.** PLoS One. 2013;8(2):e54713.

7-Pusceddu I, Farrell CJ, Di Pierro AM, Jani E, Herrmann W, Herrmann M.

The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. Clin Chem Lab Med. Oct 2015;53(11):1661-78.

8-Jongh RT¹, van Schoor NM², Lips P³. **Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults.** Mol Cell Endocrinol. Sep 2017;453:144-150.

9-Kim JH^{1,2}, Kim GJ³, Lee D⁴, Ko JH⁴, Lim I⁴, Bang H⁴, Koes BW⁵, Seong B⁶, Lee DC⁷. **Higher maternal vitamin**

D concentrations are associated with longer leukocyte telomeres in newborns. Matern Child Nutr. Na 2018;14(1).

10-Lau H¹, Mat Ludin AF¹, Rajab NF¹, Shahar S².

Identification of Neuroprotective Factors Associated with Successful Ageing and Risk of Cognitive Impairment among Malaysia Older Adults. Curr Gerontol Geriatr Res. 2017;2017:4218756.

11-Beilfuss J^{1,2}, Camargo CA Jr^{3,4}, Kamycheva E^{5,2,3}. **Serum 25-Hydroxyvitamin D Has a Modest Positive Association with Leukocyte Telomere Length in Middle-Aged US Adults.** J Nutr. Apr 2017;147(4):514-520.

12-Mazidi M¹, Michos ED², Banach M³.

The association of telomere length and serum 25-hydroxyvitamin D levels in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Med Sci.Fev 2017;13(1):61-65.

13-Vasa-Nicotera M, et al. **Mapping of a major locus that determines telomere length in humans.** Am J Hum Genet. Jan 2005;76(1):147-51.

14-Calado RT¹, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal JA, Kajigaya S, Stratakis CA, Young NS. **Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells.** Blood. Set 2009;114(11):2236-43.

15-Jones HJ, Janson SL, Lee KA. **Leukocyte Telomere Length in Postmenopausal Women.** J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. Jul 2017;46(4):567-575.

16-Harley CB¹, Futcher AB, Greider CW. **Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts.** Nature. Mai 1990;345(6274):458-60.

17-Meyne J¹, Ratliff RL, Moyzis RK. **Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG)_n among vertebrates.** Proc Natl Acad Sci U S A. Set 1989;86(18):7049-53.

18-von Zglinicki T¹, Serra V, Lorenz M, Saretzki G, Lenzen-Grossimlighaus R, Gessner R, Risch A, Steinhagen-Thiessen E. **Short telomeres in patients with vascular dementia: an indicator of low antioxidative capacity and a possible risk factor?** Lab Invest. Nov 2000;80(11):1739-47.

- 19- R C Allsopp, H Vaziri, C Patterson, S Goldstein, E V Younglai, A B Futcher, C W Greider, and C B Harley. **Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts**. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Nov 1;89(21):10114-8.
20. H Zhu¹, D Guo¹, K Li², J Pedersen-White³, IS Stallmann-Jorgensen¹, Y Huang¹, S Parikh¹, K Liu⁴ and Y Dong¹. **Increased telomerase activity and vitamin D supplementation in overweight African Americans**. International Journal of Obesity (2012) 36, 805 – 809.
- 21- de Jongh RT¹, van Schoor NM², Lips P³. **Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults**. Mol Cell Endocrinol. 2017 Sep 15;453:144-150.
- 22- Richards JB¹, Valdes AM, Gardner JP, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, Lu X, Surdulescu GL, Swaminathan R, Spector TD, Aviv A. **Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women**. Am J Clin Nutr. 2007 Nov;86(5):1420-5.
23. Marta Gladych, Aneta Wojtyla, and Blazej Rubis. **Human telomerase expression regulation**. Biochem. Cell Biol. Vol. 89, 2011 Aug;89(4):359-76.
24. Blackburn E¹. **Telomeres and Tetrahymena: an interview with Elizabeth Blackburn**. Dis Model Mech. 2009 Nov-Dec;2(11-12):534-7.
25. Liu JJ¹, Prescott J, Giovannucci E, Hankinson SE, Rosner B, Han J, De Vivo I. **Plasma vitamin D biomarkers and leukocyte telomere length**. Am J Epidemiol. 2013 Jun 15;177(12):1411-7.
26. Tesovnik T¹, Kovac J², Hovnik T², Kotnik P³, Battelino T³, Trebusak Podkrajsek K⁴. **Association of Average Telomere Length with Body-Mass Index and Vitamin D Status in Juvenile Population with Type 1 Diabetes**. Zdr Varst. 2015 Mar 13;54(2):74-8.
27. Blackburn E. **O Segredo está nos telômeros**. Ed. Planeta 2017;
28. Calado,RT. Seminário “**Biologia dos Telômeros e sua disfunção em doenças humanas**”. Centro de Terapia Celular- Hemocentro de Ribeirão Preto.
29. Zhu H¹, Guo D, Li K, Pedersen-White J, Stallmann-Jorgensen IS, Huang Y, Parikh S, Liu K, Dong Y. **Increased telomerase activity and vitamin D supplementation in overweight African Americans**. Int J Obes (Lond). 2012 Jun;36(6):805-9.

30. Visalini Nair-Shallikera,* , Bruce K. Armstrongb, Michael Fenechc. **Does vitamin D protect against DNA damage?** Mutation Research. 2012 May 1;733(1-2):50-7.
31. Pańczyszyn A¹, Boniewska-Bernacka E², Głąb G³. **Telomeres and Telomerase During Human Papillomavirus-Induced Carcinogenesis.** Mol Diagn Ther. 2018 Aug;22(4):421-430.
32. Tuohimaa P¹. **Vitamin D and aging.** J Steroid Biochem Mol Biol. 2009 Mar;114(1-2):78-84.
33. Hlavaty T, Krajcovicova A, Payer J. **Vitamin D therapy in inflammatory bowel diseases: who, in what form, and how much?** J Crohns Colitis. 2015 Feb;9(2):198-209.
34. Woodford HJ¹, Barrett S², Pattman S³. **Vitamin D: too much testing and treating?** Clin Med (Lond). 2018 Jun;18(3):196-200.
35. Holick,MF. **Vitamina D, Como um Tratamento Tão Simples Pode Reverter Doenças Tão Importantes.** Editora Fundamento Educacional Ltda. 2012.
36. Wishart, I. **Seria esta a Vitamina Milagrosa? Vitamina D.** Grupo Editorial Citadel.