UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
NÚCLEO DE PESQUISA EM MICRONUTRIENTES - NPQM

ASSOCIAÇÃO DA OBESIDADE GRAVE COM O PERFIL METABÓLICO E COM O ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA D EM ADOLESCENTES E ADULTOS

Jéssica Socas Teixeira

***Orientadora*:** Prof[a]. Dr[a]. Andréa Ramalho

Rio de Janeiro
2015

Jéssica Socas Teixeira

ASSOCIAÇÃO DA OBESIDADE GRAVE COM O PERFIL METABÓLICO E COM O ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA D EM ADOLESCENTES E ADULTOS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Mestrado acadêmico em Nutrição Humana, do Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Nutrição Humana.

***Orientadora*:** Prof[a]. Dr[a]. Andréa Ramalho

Rio de Janeiro

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Teixeira, Jéssica Socas
Associação da obesidade grave com o perfil metabólico e com o estado nutricional de vitamina D em adolescentes e adultos / Jéssica Socas Teixeira. – Rio de Janeiro: UFRJ/INJC, 2015.

112f.: il.

Dissertação – UFRJ/INJC/Programa de Pós-graduação em Nutrição, 2015

Orientadora: Andréa Ramalho

1. Obesidade. 2. Vitamina D. 3. Resistência à insulina. 4. Inflamação. 5. Pressão arterial. 6. Síndrome X Metabólica. I. Ramalho, Andréa (Orient.). II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, INJC, Programa de Pós-graduação em Nutrição. III. Título.

ASSOCIAÇÃO DA OBESIDADE GRAVE COM O PERFIL METABÓLICO E COM O ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA D EM ADOLESCENTES E ADULTOS

Jéssica Socas Teixeira

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição Humana do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Nutrição Humana.

Aprovada em 12 de Agosto de 2015 por:

_____

Prof. Drª Andréa Ramalho, doutora em Saúde Pública, UFRJ

_____

Profª Drª Avany Fernandes Pereira, doutora em Ciências dos Alimentos, USP

_____

Profª Drª Elizabeth Accioly, doutora em Nutrição, UNIFESP

_____

Prof. Drª Silvia Elaine Pereira, doutora em Ciências, UFRJ

AGRADECIMENTOS

À minha mãe Ismália, que com sua incrível força, mesmo nos momentos mais difíceis, me fez perceber que não há obstáculo que não possa ser superado. Além do imenso apoio, incentivo e orgulho por cada conquista.

À minha avó Miltes (*in memorian*), que cuidou de mim desde pequena, sempre me apoiou e fazia questão de deixar meus jalecos impecáveis. Infelizmente se foi no meio deste processo, deixando uma saudade imensa.

Ao meu pai Fernando e minha irmã Larissa, pelo apoio e incentivo e por estarem sempre presentes na torcida e nas conquistas.

À minha orientadora, Andréa Ramalho, por sua grande dedicação, disposição em transmitir seu conhecimento com generosidade, por suas contribuições preciosas e pela confiança que depositou em mim. Com sua ajuda evolui e amadureci muito durante este processo. Admiro muito seu comprometimento e amor pelo que faz.

À Aline Bull que teve uma contribuição essencial na elaboração da minha dissertação, principalmente nas análises estatísticas, sempre disponível, paciente e disposta a ajudar.

Ao meu namorado e melhor amigo Sérgio, pelo carinho, apoio e incentivo nos momentos difíceis, por sempre me alegrar quando mais preciso, por compreender os períodos nos quais precisei ficar mais ausente e pelos 6 anos de amor e companheirismo.

Aos membros do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (NPqM), que sempre estavam dispostos a ajudar e foram muito generosos com importantes contribuições para minha dissertação durante o período do mestrado.

Aos meus amigos, que estão presentes na minha vida desde a época do colégio, que entenderam minha ausência, sempre torceram por mim e tornam minha vida mais leve e alegre.

A todas as amigas nutricionistas do IPPMG pelo imenso apoio e compreensão nos momentos que mais precisei.

Às amigas nutricionistas do IFF que contribuíram muito para minha evolução profissional e acadêmica durante o período da Residência Multiprofissional.

À Silvia Pereira, pelas contribuições dadas para realização da minha dissertação de mestrado.

À equipe da Clínica Cirúrgica Carlos Saboya, por ter ajudado a construir minha história acadêmica.

À professora Avany Fernandes, pelas excelentes contribuições como revisora da dissertação.

Aos professores Elizabeth Accioly, Gil Fernando Salles e Glorimar Rosa pelo aceite do convite a participar da banca examinadora.

RESUMO

TEIXEIRA, Jéssica Socas. Associação da Obesidade Grave com o perfil metabólico e com o Estado Nutricional de Vitamina D em adolescentes e adultos. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) - Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015

Introdução: A obesidade está crescendo em proporções epidêmicas, com aumento expressivo na prevalência da obesidade grave. É reconhecido que esta doença é progressiva e está associada com o surgimento de comorbidades e aumento da mortalidade geral. Dentre as implicações metabólicas da obesidade, merece destaque sua associação com a deficiência de vitamina D, indicando que esta vitamina pode estar relacionada à adiposidade corporal.

Objetivos: Analisar a associação da obesidade grave com o perfil metabólico e estado nutricional de vitamina D em adolescentes e adultos.

Casuística e Métodos: Trata-se de estudo observacional comparativo, com população constituída por adolescentes com obesidade grave e adultos com obesidade classe III. Na avaliação antropométrica foi medido o peso corporal, estatura, perímetro da cintura (PC) e calculado o índice de massa corporal (IMC). A análise bioquímica da vitamina D (25(OH)D) foi feita por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e os pontos de corte adotados para sua classificação foram ≤ 20ng/mL para deficiência**,** de 21 a 29 ng/mL para insuficiência e a suficiência ≥ 30 ng/mL**.** Foram avaliados o perfil lipídico (colesterol total, LDL-colesterol (LDL-c), HDL-colesterol (HDL-c) e triglicerídeos), proteína C reativa (PCR), glicemia e insulinemia em jejum. A sensibilidade à insulina foi avaliada pelo cálculo do *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR). Foi realizada a avaliação da pressão arterial e verificada a presença de esteatose hepática (EH) e síndrome metabólica (SM). Foram utilizados testes estatísticos considerando nível de significância de 5%.

Resultados: A amostra foi constituída por 128 indivíduos: 60 adolescentes (G1), e 68 adultos (G2), sendo 75% e 63,3% do sexo feminino e 25% e 36,7% do sexo masculino, respectivamente. Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação ao peso corporal, IMC e PC. O HOMA-IR apresentou diferença significativa, com médias maiores no G2 (p = 0,000). Houve tendência de concentrações mais elevadas de glicemia em adultos (p = 0,070). O G1 apresentou maiores percentuais de todos os componentes do

perfil lipídico com diferenças significativas. O G2 apresentou maior prevalência de HOMA-IR alterado (p = 0,008). Foram observadas prevalências elevadas de EH, SM, pressão arterial elevada e PCR em ambos os grupos avaliados, sem diferenças significativas. O percentual de inadequação de vitamina D (deficiência e insuficiência) foi observado em 90% e 79,4% no G1 e no G2, respectivamente, sem diferenças significantes entre os grupos. Houve correlação negativa e significativa do IMC com os valores de 25(OH)D no G2 (r = - 0,244; p = 0,045). Indivíduos com inadequação de vitamina D apresentaram maiores valores de PCR em ambos os grupos (p = 0,000). Também foi observada correlação negativa significativa entre as concentrações de 25(OH)D e PCR no G1 (r = - 0,871; p = 0,000) e no G2 (r = - 0,811; p = 0,000). O HOMA-IR apresentou correlação negativa, com significância estatística, com a 25(OH)D no G1 (r = - 0,832; p = 0,000) e no G2 (r = - 0,589; p = 0,000). A inadequação desta vitamina apresentou associação com o colesterol total elevado no G1 (p = 0,029) e valores mais elevados de LDL-c no G2 (p = 0,003) e uma tendência desse último no grupo dos adolescentes (p = 0,055). Não foi observada associação com significância estatística entre as concentrações de 25(OH)D com EH, pressão arterial elevada e SM.

Conclusão: Os dois grupos foram semelhantes com relação à frequência e à gravidade de alterações metabólicas, que por sua vez, se associaram à deficiência e insuficiência de vitamina D. Tais achados alertam para os efeitos da obesidade no agravamento progressivo das complicações associadas, incluindo a DVD, que podem aumentar os riscos de doenças cardiovasculares, de forma cada vez mais precoce. Com isso, se faz necessário o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle da obesidade e ao combate à inadequação do estado nutricional de vitamina D.

Palavras chave: Obesidade, Vitamina D, Resistência à Insulina, Proteína C-Reativa, Fígado Gorduroso, Síndrome X Metabólica

ABSTRACT

TEIXEIRA, Jéssica Socas. Associação da Obesidade Grave com o perfil metabólico e com o Estado Nutricional de Vitamina D em adolescentes e adultos. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Nutrição Humana) - Instituto de Nutrição Josué de Castro, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015

Introduction: Obesity is increasing in epidemic proportions, with significant increase in the prevalence of severe obesity. It is recognized that this disease is progressive and is associated with the emergence of comorbidities and increased overall mortality. Among the metabolic implications of obesity, deserves its association with vitamin D deficiency, indicating that this vitamin may be related to body fat.

Objective: To analyze comparatively the association of severe obesity with metabolic profile and nutritional status of vitamin D in adolescents and adults.

Methods: Comparative observational study, using a population of adolescents with severe obesity and adults with class III obesity. In anthropometric assessment was measured body weight, height, waist circumference (PC) and calculated the body mass index (BMI). The analysis of vitamin D (25(OH)D) was made by High Performance Liquid Chromatography Efficiency and cutoff points for their ranking were ≤ 20 ng/mL for deficiency, 21-29 ng/mL for insufficiency and ≥ 30 ng/mL for sufficiency. We assessed the lipid profile (total cholesterol, LDL-C, HDL-C and triglycerides), C-reactive protein (CRP), blood glucose and fasting insulin. The insulin sensitivity was assessed by calculating the Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR). It conducted an evaluation of blood pressure, presence of hepatic steatosis (HS) and metabolic syndrome (MS). Statistical tests considering a significance level of 5% were used.

Results: The sample was comprised of 128 individuals: 60 adolescents (G1) and 68 adults (G2), 75% and 63.3% female and 25% and 36.7% males, respectively. There were no significant differences between groups in weight, BMI and PC. The HOMA-IR showed a significant difference, with higher averages in G2 (p = 0.000). There was higher average trend of blood glucose in adults (p = 0.070). G1 had higher percentages of all components of the lipid profile with significant differences. The G2 presented higher prevalence of elevated HOMA-IR (p = 0.008). EH, SM and high blood pressure presented elevated prevalence and was observed high levels of CRP in both groups evaluated, with no significant differences. The percentage of inadequate vitamin D (deficiency and insufficiency) was observed in 90%

and 79.4% in G1 and G2, respectively, with no significant differences between groups. There was a negative and significant correlation of BMI values with 25(OH)D in G2 (r = - 0.244, *p* = 0.045). Individuals with inadequate vitamin D had higher CRP levels in both groups (*p* = 0.000). Also there was significant negative correlation between the mean 25 (OH) D and CRP in G1 (r = - 0.871, *p* = 0.000) and G2 (r = - 0.811, *p* = 0.000). The HOMA-IR showed a negative correlation, statistically significant, with 25 (OH) D in G1 (r = - 0.832, *p* = 0.000) and G2 (r = - 0.589, *p* = 0.000). The inadequacy of this vitamin was associated with high total cholesterol in G1 (*p* = 0.029) and higher values of LDL-c in G2 (*p* = 0.003) and a trend of the latter in the group of adolescents (*p* = 0.055). There was no statistically significant association between concentrations of 25(OH)D with EH, SH and SM.

Conclusion: The two groups were similar with respect to the prevalence and severity of metabolic changes, which in turn were associated with deficiency and insufficiency of vitamin D. Such findings draw attention to the effects of exposure to obesity in the progressive deterioration of associated complications including DVD, which can increase the chances of the emergence of cardiovascular disease, increasingly early, in the lives of individuals. Thus, the development of strategies for prevention and control of obesity and combating unhealthy nutritional state of vitamin D is needed.

Keywords: Obesity, vitamin D, Insulin Resistance, C-Reactive Protein, Fatty Liver, Metabolic Syndrome X

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Classificação da obesidade em adultos

Quadro 2. Classificação da obesidade em adolescentes

Quadro 3 . Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade em adultos, segundo medida do perímetro da cintura (cm)

Quadro 4. Pontos de corte para definição da síndrome metabólica em adultos e adolescentes

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

1,25(OH)2D3 – 1,25-diidroxivitamina D (calcitriol)

25(OH)D – 25-hidroxivitamina D (calcidiol)

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

CLAE-UV – Cromatografia líquida de alta eficiência com detector ultravioleta

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DCV – Doença Cardiovascular

DHGNA – Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica

DM 2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DVD – Deficiência de Vitamina D

EH - Esteatose Hepática

FAO – Food and Agriculture Organization

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HDL-c - Lipoproteína de alta densidade

HOMA – IR - Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

IASO – International Association for the Study of Obesity

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDF – International Diabetes Federation

IMC – Índice de Massa Corporal

INJC – Instituto de Nutrição Josué de Castro

IOM – Instituto de Medicina

LDL-c – Lipoproteína de baixa densidade

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

NPqM – Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes

PCR – Proteína C reativa

POF – Pesquisa de Orçamentos Familiares

PTH – Paratormônio

RDA – Recomendação Diária Atual

RI – Resistência à Insulina

SM – Síndrome Metabólica

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro

VDR - *Vitamin D receptor* (receptor de vitamina D)

WHO/ OMS – World Health Organization/ Organização Mundial de Saúde

LISTA DE UNIDADE DE MEDIDAS

cm – centímetro

g - grama

g/cm2 – grama por centímetro quadrado

Kg – kilograma

Kg/m2 – kilograma por metro quadrado

mcg – micrograma

mg – miligrama

mg/cm2 – miligramas por centímetro quadrado

mg/dL – miligramas por decilitro

ml – mililitros

mM – milímetro

ng/mL – nanograma por mililitro

nm – nanômetro

nmol/L – micromoles por litro

pg/mL – picogramas por mililitro

UI – Unidades Internacionais

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 15

2. REVISÃO DA LITERATURA 18

2.1 Obesidade 18

2.1.1 Definição e caracterização do problema 18

2.1.2 Epidemiologia da obesidade 19

2.1.3 Diagnóstico da obesidade 21

2.1.4 Obesidade e suas comorbidades 22

2.2 Vitamina D 24

2.2.1 Definição, metabolismo e funções da vitamina D 24

2.2.2 Estado nutricional, recomendações e necessidades da vitamina D 26

2.3 Deficiência de vitamina D 27

2.3.1 Deficiência de vitamina D e obesidade 28

2.4 Inter-relação da obesidade, alterações bioquímicas e clínicas e metabolismo da vitamina D 31

2.4.1 Obesidade, hiperglicemia e vitamina D 31

2.4.2 Obesidade, alterações no perfil lipídico e vitamina D 33

2.4.3 Obesidade, inflamação e vitamina D 35

2.4.4 Obesidade, doença hepática e vitamina D 36

2.4.5 Obesidade, alterações na pressão arterial, síndrome metabólica e vitamina D 37

3. JUSTIFICATIVA 39

4. OBJETIVOS 40

4.1 Objetivo geral 40

4.2 Objetivos específicos 40

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS 41

5.1 Delineamento do estudo 41

5.2 Casuística 41

5.3 Coleta de dados 41

5.4Avaliação Antropométrica 42
5.5 Avaliação Laboratorial 44
5.5.1 Vitamina D 44
5.5.2 Glicemia e resistência à ação da insulina 44
5.5.3 Lipemia 45
5.5.4 Proteína C reativa 45
5.6 Avaliação Clínica 45
5.6.1 Exposição solar 45
5.6.2 Pressão Arterial 45
5.6.3 Esteatose Hepática 46
5.6.4 Síndrome Metabólica 46
5.7 Análise estatística 47
5.8 Questões éticas 47
6. RESULTADOS 49
7. CONCLUSÕES 87
8. RECOMENDAÇÕES 87
9. REFERÊNCIAS - DISSERTAÇÃO 88
10. ANEXOS 106
ANEXO A – Formulário de coleta de dados - Pacientes Adolescentes 106
ANEXO B – Formulário de coleta de dados - Pacientes Adultos 108
ANEXO C – Protocolo de avaliação de exposição solar 110
ANEXO D – Termo de consentimento livre e esclarecido 112

APRESENTAÇÃO

O presente estudo representa uma das etapas de um projeto de pesquisa mais amplo, intitulado "Associação da obesidade com o perfil metabólico e estado nutricional de micronutrientes em adolescentes e adultos", sob a responsabilidade do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (NPqM), do Instituto de Nutrição Josué de Castro, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (INJC/UFRJ).

O NPqM é constituído por docentes pesquisadores e colaboradores que possuem conhecimento especializado na área de micronutrientes. Tradicionalmente a equipe concentrava-se no atendimento de grupos clássicos de risco para o desenvolvimento da carência de micronutrientes, tais como gestantes, puérperas, recém-nascidos e pré-escolares. Mais recentemente, o NPqM tem se preocupado em identificar outros grupos vulneráveis à tais carências. Assim, reconhecida a importância dos micronutrientes na instalação e agravamento de algumas doenças crônicas não transmissíveis, novos segmentos populacionais vêm sendo incorporados ao programa.

A população estudada neste projeto é constituída de adolescentes e adultos obesos graves, atendidos em clínica especializada para o controle da obesidade, localizada no município do Rio de Janeiro, constituída por uma equipe multiprofissional conveniada ao INJC, por intermédio do NPqM.

No presente estudo foram avaliadas diversas características dos adultos e adolescentes arrolados para o seu desenvolvimento, com destaque para as variáveis antropométricas, bioquímicas e clínicas, o que propiciou uma análise comparativa da associação da obesidade grave com o perfil metabólico e com o estado nutricional de vitamina D em tais indivíduos.

Os resultados da dissertação serão apresentados no formato de artigos científicos intitulados: "**Associação da obesidade grave com o perfil metabólico de adolescentes e adultos" e** "**Associação do estado nutricional de Vitamina D com alterações metabólicas em adolescentes e adultos com obesidade grave**". Após as contribuições da banca examinadora, estes artigos serão traduzidos para a língua inglesa para serem submetidos à publicação em revistas indexadas de nível internacional.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é definida como doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal e que acarreta repercussões à saúde, com perda importante na qualidade e no tempo de vida (TAVARES et al, 2010).

Esta doença apresenta etiologia multifatorial, sendo determinada por fatores ambientais, biológicos e genéticos, os quais atuam em conjunto para a instalação e agravamento da doença (WHO, 1998). Um dos fatores que contribui para o acúmulo excessivo de gordura é o balanço energético positivo, situação na qual existe desequilíbrio entre a ingestão energética e o gasto total de energia pelo organismo em funções vitais e atividades em geral (TAVARES et al, 2010).

Considera-se a obesidade como o distúrbio nutricional e metabólico mais prevalente no mundo (IASO, 2010). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, mais de um 1,9 bilhões de adultos apresenta sobrepeso, dentre eles, aproximadamente 600 milhões são considerados obesos. Estima-se que estes números dobrem até 2030 (WHO, 2013).

Os fatores de risco clássicos associados à obesidade como, hipercolesterolemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e *diabetes mellitus* tipo 2 (DM 2), são identificáveis em dois terços das mortes por doenças cardiovasculares (DCV) que representam a maior causa de morte em países ocidentais. Além disso, no Brasil, são responsáveis por grande parte dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) (CORREIA; PERRY, 2010).

Apesar de o aumento da sua prevalência ser amplamente distribuído nas diversas populações, independentemente do sexo e da idade, nos últimos 15 anos a obesidade na adolescência mais que dobrou em várias regiões do mundo (GODOY-MATOS et al, 2009). Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010), é observada elevação de excesso de peso e obesidade nesta população, com aumento contínuo e progressivo ao longo das três últimas décadas.

No Brasil, em indivíduos do sexo masculino e feminino entre 10 a 19 anos de idade, a frequência de excesso de peso nos últimos 30 anos passou de 3,7% para 21,7% e de 7,6% para 19,4%, respectivamente (IBGE, 2010). Nos Estados Unidos, de 1998 até 2012, a prevalência de adolescentes obesos aumentou de 5% para 21% (OGDEN et al, 2014). Na Europa, são observadas prevalências de 4-6% de obesidade na infância e adolescência (VON RUEDEN et al, 2006).

A obesidade é uma doença progressiva e, uma vez presente na infância e na adolescência, aumenta em quatro vezes o risco de permanência desta doença na vida adulta (OLIVEIRA et al, 2004; JUONALA et al, 2008; BIRO et al, 2010). Portanto, quanto mais intensa e precocemente esta doença se desenvolve, maiores serão os riscos de sua permanência, com o consequente surgimento de doenças associadas que incluem resistência à insulina (RI), DM 2, síndrome do ovário policístico, HAS, dislipidemia, DCV, apneia do sono, asma, doença hepática não alcoólica (DHNA) e esteato hepatite não alcoólica (EHNA) (HOLTERMAN et al, 2012).

A classe mais grave da obesidade está associada com aumento progressivo da morbimortalidade e com a redução da expectativa de vida (BOIDO et al, 2015). Freedman et al (2002) revelam aumento expressivo da prevalência da obesidade classe III (definida por um índice de massa corporal (IMC) > 40 kg/m^2) nos Estados Unidos, dado esse similar ao encontrado em estudo feito no Canadá, que observou aumento de 225% em 13 anos (KATZMARZYK, 2006).

No Brasil, entre 1989 e 2003, a prevalência desta classe de obesidade quadriplicou em homens adultos (de 0,08% para 0,32%) e apresentou aumento de 44% em mulheres adultas (de 0,66% para 0,95%), sendo esta taxa de elevação superior à das outras classes de obesidade (TAVARES et al, 2010).

Em adolescentes, a obesidade grave (percentil > 99,9 IMC/idade) foi o subgrupo da doença que apresentou maior elevação nos últimos anos, com prevalência de aproximadamente 6% (KELLY et al, 2013; SKINNER; SKELTON, 2014).

Esse fato é de grande relevância e preocupação, devido à sua associação com as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que apresentam alto índice de mortalidade (BRZOZOWSKA et al, 2013). Os custos do SUS com a obesidade classe III são, proporcionalmente, 4,3 vezes mais elevados do que os observados com as outras classes de obesidade (OLIVEIRA et al, 2015).

Em análise de 57 estudos prospectivos verificou-se que o aumento de 5 kg/m² no IMC se associava com elevação de 30% da mortalidade dos indivíduos. Os valores de IMC entre 30 a 35 Kg/m² foram relacionados à redução média de 2 a 4 anos na sobrevivência. Esta redução foi de 8 a 10 anos para aqueles com obesidade grave (WHITLOCK et al, 2009).

O aumento da deficiência de vitamina D (DVD) ocorre concomitantemente ao da obesidade, e a associação entre essas duas situações tem sido observada tanto em adultos, quanto em adolescentes (SMOTKIN-TAGORRA et al, 2007; GUASCH et al,

2012). Estudos mostram que o conteúdo de gordura corporal é inversamente associado com a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) (FISH et al, 2010; VIMALESWARAN et al, 2013, SHAPSES et al, 2013).

A VD é essencial em todos os estágios de vida e sua deficiência afeta diretamente a absorção de cálcio e a mineralização óssea (HOLICK, 2012). Além disso, estudos têm mostrado que a deficiência desta vitamina está associada com o desenvolvimento de doenças metabólicas e endócrinas (FOSS, 2009; BORGES et al, 2011; HOLICK, 2012).

Os efeitos da forma biologicamente ativa da VD (1,25(OH)2D ou calcitriol) são mediados pelo VDR, presente nos principais sítios de ação desta vitamina, como rim, glândulas paratireoides, intestino e osso. A descoberta de que o VDR é expresso em quase todas as células do corpo sugere o envolvimento da VD em vários outros sistemas, além dos tecidos musculoesqueléticos (WACKER; HOLICK, 2013).

Esta vitamina pode estar envolvida em vários processos como diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal, como observado com a insulina, sistema imune e diversas enfermidades como obesidade, intolerância à glicose, elevação da pressão arterial sistêmica e dislipidemias (SCHUCH et al, 2009; HOLICK, 2012).

Segundo Fish et al (2010), os indivíduos obesos apresentam o dobro de risco para desenvolver DVD quando comparados aos indivíduos eutróficos, porém essa relação de causalidade ainda não é bem estabelecida. Sua deficiência é considerada fator desencadeante do acúmulo de gordura corporal (SCHUCH et al, 2009). Mourão et al (2005) observaram que, além da menor exposição solar, os obesos apresentam resposta atenuada à irradiação, com a taxa de conversão de 7-deidrocolesterol a colecalciferol (D_3) 57% menor. Compher et al (2008), relatam que pode ocorrer alteração na síntese de calcidiol (25(OH)D) pela presença de esteatose hepática (EH), condição muito frequente em indivíduos obesos.

A vitamina D também pode apresentar efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Este fato pode exercer influência na condição autoimune do diabetes *mellitus* tipo 1 e atenuar a inflamação crônica, frequentemente observada na RI, em pacientes com DM 2. Além disso, esta vitamina pode estimular a liberação de insulina pelas células β-pancreáticas (GEORGE et al, 2012).

As publicações que identificam inadequação sérica de 25(OH)D em todo o mundo têm despertado, cada vez mais, o interesse de se avaliar a relação desta vitamina com doenças metabólicas. Entretanto, os estudos têm sido realizados

principalmente com adultos e, até o momento, são escassos os estudos com adolescentes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Obesidade

2.1.1 Definição e caracterização do problema

A obesidade é definida como desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético, com aumento do armazenamento de lipídios no tecido adiposo e do número de células de gordura (LAKKA et al, 2007). A alimentação habitual de elevada densidade energética e o sedentarismo são importantes contribuintes para o desenvolvimento desta doença (HOLTERMAN et al, 2012).

O padrão alimentar, identificado por pesquisas, evidencia o fenômeno da transição nutricional na população brasileira, que se caracteriza pelo elevado percentual de consumo de alimentos ricos em açúcar, gorduras saturadas, *trans* e sal e pelo baixo consumo de carboidratos complexos e fibras. A evolução do padrão de consumo da população brasileira entre as décadas de 1970 e 2009 mostra as seguintes tendências: aumento do consumo de alimentos ultraprocessados (biscoitos, embutidos, refrigerantes, refeições prontas), estabilização do consumo de frutas e redução de consumo de alimentos básicos como ovos, gordura animal, peixes, leguminosas, raízes e tubérculos e arroz (IBGE, 2010).

A predisposição genética também exerce forte influência no desenvolvimento da obesidade. Acredita-se que pode estar relacionada aos mecanismos de aproveitamento, armazenamento e mobilização dos nutrientes ingeridos, ao gasto energético, em especial à taxa metabólica basal, ao controle do apetite e ao comportamento alimentar. Os indivíduos que possuem esta predisposição para a obesidade apresentaram risco quase duas vezes mais alto de desenvolvê-la do que aqueles cujos pais não são obesos (TAVARES et al, 2010).

A obesidade se destaca dentro do contexto epidemiológico, por ser, de forma simultânea, uma doença e um fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças, especialmente as DCV (TAVARES et al, 2010).

A obesidade classe III é caracterizada pelo índice de massa corporal (IMC) igual ou acima de 40 kg/m^2 (WHO, 1998) e a preocupação decorre de sua associação com aumento progressivo da morbimortalidade e redução da expectativa de vida (BOIDO et al, 2015).

Quanto mais intensa e precocemente a doença se desenvolve, maiores serão os riscos de sua permanência, com o consequente surgimento de doenças associadas (ABBES et al, 2011). Em estudo longitudinal (Bogalusa Heart Study) observou-se que 88% das crianças com obesidade grave permaneceram obesas na idade adulta, sendo que, destas, 65% apresentaram obesidade grave. Observou-se que o IMC apresentou elevação com o aumento da idade, portanto, observa-se que crianças obesas podem se tornar obesos graves em fases mais tardias da vida (FREEDMAN et al, 2002).

2.1.2 Epidemiologia da obesidade

De acordo com dados da OMS, estima-se que mais de 1,9 bilhões de adultos estão acima do peso, sendo que, aproximadamente, 600 milhões são clinicamente obesos (WHO, 2013).

Cerca de 39% da população mundial adulta (38% homens e 40% mulheres) apresentavam sobrepeso no ano de 2014 e 13% destes (11% dos homens e 15% das mulheres) estavam obesos neste mesmo ano. A prevalência mundial da obesidade mais do que dobrou entre 1980 e 2014 (WHO, 2013).

Baseado nas projeções estatísticas feitas recentemente pelo estudo NHANES (2007-2008), se a prevalência de obesidade continuar a se elevar, mais da metade da população americana adulta será obesa e cerca de 86% terão sobrepeso no ano de 2030 (WANG et al, 2008). Atualmente, 33,6% dessa população encontra-se com sobrepeso, 34,3% com obesidade e 6,0% são obesos classe III (NHANES, 2010).

No Brasil, a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008-2009 analisou os dados de mais de 188 mil pessoas em 55.970 domicílios. Esta pesquisa mostrou um aumento contínuo de excesso de peso e obesidade na população com mais de 20 anos de idade, ao longo de 35 anos. O excesso de peso quase triplicou entre homens, de 18,5% em 1974-75 para 50,1% em 2008-09. Nas mulheres, o aumento foi menor: de 28,7% para 48%. A obesidade cresceu mais de quatro vezes entre os homens, de 2,8% para 12,4% (1/4 dos casos de excesso) e mais de duas vezes entre as mulheres, de 8% para 16,9% (1/3 dos casos de excesso) (IBGE, 2010).

O VIGITEL (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), levantamento bianual realizado pelo Ministério da Saúde, com indivíduos com mais de 18 anos de idade, realizou uma pesquisa telefônica em 2009 com 54.367 ligações. Foi encontrada frequência de excesso de peso de 46,6%, maior entre homens (51,0%) do que entre mulheres (42,3%). A frequência de adultos obesos encontrada foi de 13,9%. No sexo masculino, a obesidade quase triplicou na faixa etária de 18-24 aos 55-64 anos de idade. Entre as mulheres, a obesidade mais do que triplicou nas faixas etárias de 18-24 e 55-64 anos (IBGE, 2010).

A prevalência da obesidade classe III, avaliada entre 1989 e 2003 na população brasileira, quadriplicou em homens (de 0,08% para 0,32%) e apresentou aumento de 44% em mulheres (de 0,66% para 0,95%), sendo esta taxa de elevação superior à das outras classes de obesidade (TAVARES et al, 2010).

Freedman et al (2002) revelaram que o maior aumento da prevalência da obesidade ocorreu no grupo da obesidade classe III. Esse dado é similar ao encontrado em um estudo feito no Canadá, que registrou um aumento de 225% em um período de 13 anos (KATZMARZYK, 2006).

A epidemia de obesidade entre os adolescentes, relatada regularmente durante os últimos 15 anos, está se agravando. A prevalência de obesidade entre crianças e adolescentes nos Estados Unidos triplicou entre 1976 e 2008 (19,7% e 17,2% nos sexos feminino e masculino respectivamente, entre aqueles com idade entre 6 a 12 anos e 20,4% e 21,4 % entre aqueles com idade entre 12 a 19 anos), com aumento expressivo da obesidade grave (OGDEN et al, 2010; SKINNER; SKELTON, 2014).

Os dados da POF 2008-2009 revelaram que, entre os indivíduos do sexo masculino, entre 10 a 19 anos de idade, a frequência de excesso de peso passou de 3,7% (1974-75) para 21,7% (2008-09). No sexo feminino, o crescimento do excesso de peso foi de 7,6% para 19,4%, na mesma faixa etária. A obesidade também apresenta tendência ascendente, de 0,4% para 5,9% no sexo masculino e de 0,7% para 4,0% no sexo feminino.

Nos adolescentes, a obesidade grave foi o subgrupo da doença que apresentou maior elevação, com prevalência atual de aproximadamente 6% (KELLY et al, 2013; SKINNER; SKELTON, 2014).

2.1.3 Diagnóstico da obesidade

A obesidade em adultos é diagnosticada com IMC acima de 30 kg/m². A OMS define a gravidade da obesidade em: classe I quando o IMC situa-se entre 30 e 34,9 kg/m^2; a obesidade classe II com IMC entre 35 e 39,9 kg/m^2 e, por fim, obesidade classe III na qual IMC ultrapassa 40 kg/m² (WHO, 1998).

Com relação ao diagnóstico nutricional em adolescentes, recomenda-se o uso das curvas de percentil de IMC por idade e gênero para fazer a classificação nutricional de obesidade. Esta classificação é realizada de acordo com a referência da OMS, 2007, que determina para adolescentes de 10 a 19 anos, a classificação de obesidade nos indivíduos com IMC/idade na faixa de percentil superior 97 e igual ou superior a 99,9 e como obesidade grave, os indivíduos que se encontrem em percentil superior a 99,9 de IMC/idade (WHO, 2007).

O perímetro da cintura (PC) permite identificar a distribuição da gordura corporal, pois o padrão de distribuição do tecido adiposo em indivíduos adultos tem relação direta com o risco de morbimortalidade. Os pontos de corte adotados, que diferem segundo o sexo, seguem as recomendações da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2000).

Embora o PC não possa discriminar entre gordura visceral e gordura subcutânea, esta medida é considerada como bom indicador de distúrbios metabólicos, pois parece predizer melhor o tecido adiposo visceral e correlaciona-se fortemente com o IMC, podendo ser inclusive mais sensível para avaliar riscos associados à obesidade (CODONER-FRANNCH et al, 2010; MAGGIO et al, 2014), além de apresentar associação direta com o desenvolvimento de DCV e doenças metabólicas (VELOSO**;** SILVA, 2010). Os indivíduos com PC elevado têm maior probabilidade de apresentar HAS, DM 2, dislipidemia ou síndrome metabólica (SM), acrescentando informações àquelas fornecidas pelo IMC (ROSA *et al*, 2007).

Nos adultos, o risco de complicações metabólicas associadas à obesidade, é elevado nos homens com PC maior ou igual a 94 cm e em mulheres com PC maior ou igual a 80 cm. Este risco é muito elevado quando a PC é igual ou superior a 102 cm nos homens e igual ou superior a 88 cm nas mulheres (WHO, 1998). Para os adolescentes, os riscos associados à obesidade são observados quando o percentil da PC por idade encontra-se maior que o percentil 90 (FREEDMAN et al, 1999).

2.1.4 Obesidade e suas comorbidades

A obesidade está crescendo em proporções epidêmicas, com aumento desproporcional na prevalência daqueles com obesidade grave (INGE et al, 2007).

Esta doença está associada ao maior risco de desenvolver DM 2, dislipidemia, apneia do sono, doenças hepáticas, doença coronariana, HAS, distúrbios músculo-esqueléticos, câncer e doenças psicossociais, muitas destas com alto índice de mortalidade, principalmente nos pacientes com obesidade classe III (CARRASCO et al, 2009).

No adolescente, a obesidade também se encontra associada com alterações no metabolismo glicídico, lipídico e pressão arterial sistêmica (ABBES et al, 2011). O aumento da sua prevalência nesta população pode conduzir a um risco aumentado de muitas doenças crônicas e fatores de risco normalmente encontrados em adultos, como DM 2, HAS, hipercolesterolemia, dislipidemia, DCV e doenças hepáticas (ZEEV et al, 2011; HOLTERMAN et al, 2012).

A prevalência de DM 2 está relacionada à obesidade. Essa relação leva a hipótese de que o tecido adiposo age como órgão endócrino na regulação do metabolismo da glicose e a RI desempenha papel importante nesta patogênese (GUMBS et al, 2005; FONSECA-ALANIZ et al, 2006). Acredita-se que a hiperinsulinemia esteja envolvida na gênese da HAS nos indivíduos obesos por promover a ativação do sistema nervoso simpático e reabsorção tubular de sódio, o que contribui para aumentar a resistência vascular periférica e a pressão arterial (YOUNUS; RODGERS, 2011).

Várias alterações no perfil lipídico têm sido observadas em pessoas obesas, incluindo elevadas concentrações de colesterol, triglicerídeos, lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e baixas concentrações séricas de lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Essas alterações podem ser responsáveis pelo aumento do risco de DCV e ainda contribuir para o aumento do estresse oxidativo na obesidade (KARAOUZENE et al, 2010).

A obesidade também se encontra associada com a elevação dos marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa (PCR), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) (TAMAKOSHI et al, 2003; BASTARD et al, 2006). À partir do momento no qual esta condição se agrava, os adipócitos sofrem não só um aumento físico, mas também profundas alterações celulares e moleculares e aumento da produção de fatores pró-inflamatórios. Desta forma, observa-se um estado de inflamação crônica subclínica (PEREIRA et al, 2006).

Outras doenças podem estar presentes, com destaque para a obesidade classe III, dentre elas destaca-se a DHGNA, com ou sem cirrose. Nessa população, o fígado apresenta-se significativamente maior do que em pessoas eutróficas, devido ao aumento de tamanho e do volume celular (SALGADO JR et al, 2006). O espectro da DHGNA varia da EH, que se acredita ser benigna e não progressiva, à esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), mais grave e potencialmente progressiva, que é marcada por inflamação hepática, lesão hepatocelular e fibrose (CHALASANI et al, 2012).

A EH é caracterizada pela a incorporação vesicular de lipídios nos hepatócitos (BURT *et al*, 1998). Esta condição está associada com fatores de risco metabólicos que refletem a SM, obesidade, resistência à insulina e/ou dislipidemia. A DHGNA afeta cerca de 20 a 30% da população adulta e 8% dos adolescentes em diversos países. Esta doença é fortemente associada à obesidade, em particular à adiposidade visceral e RI e constitui o principal fator de risco para progressão a estágios mais graves da doença hepática (ADAMS et al, 2005; INGE et al, 2007; CHARLTON et al, 2011). Nos países ocidentais, a prevalência de EH em pacientes com obesidade grave varia entre 75% e 100% (BELLENTANI et al, 2000).

Tem sido observada a elevação da prevalência da SM (GHANEI et al, 2015). Este aumento também ocorre em crianças e adolescentes, impulsionado pela crescente epidemia de obesidade nesta população (HUANG et al, 2008).

A SM é caracterizada pela agregação de fatores de risco de origem metabólica que, inter-relacionados, estariam diretamente envolvidos no desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica. Esses fatores incluem obesidade, dislipidemia, HAS, RI, hiperinsulinemia, intolerância à glicose ou DM 2 (LAKKA, *et al*., 2002). A partir destes, foram definidos critérios que possibilitassem a identificação dos indivíduos com SM para a tomada de medidas preventivas diminuindo, assim, a chance de desenvolvimento de desfechos cardiovasculares (PERGHER, *et al*., 2010).

As principais definições clínicas da SM em adultos utilizadas são as propostas pelo National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) e pela International Diabetes Federation (IDF) (NCEP, 2001; ALBERTI *et al*, 2005). Para crianças e adolescentes, a nova definição da IDF baseia-se em critérios adultos modificados e para os adolescentes com idade superior a 16 anos, os critérios da IDF para adultos podem ser utilizados (ALBERTI *et al*, 2007).

2.2 Vitamina D

2.2.1 Definição, metabolismo e funções

A VD, também conhecida como colecalciferol, é uma vitamina considerada um hormônio por ter componente semelhante aos esteróides, pois é sintetizada por um tecido e liberada na circulação (HOLICK et al, 2007).

Na maioria dos indivíduos, a síntese cutânea é a principal fonte desta vitamina, sendo o restante obtido pela alimentação e pelo uso de suplementos (GRANT; HOLICK, 2005). Após a síntese cutânea, a VD entra na circulação e é transportada para o fígado, unida à sua proteína ligante (DBP). No fígado, ocorre a primeira hidroxilação para a 25(OH)D ou calcidiol, que será secretado no plasma. Para se tornar ativa, a 25(OH)D é metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D 1α-hidroxilase (CYP27B1) nos rins, formando o calcitriol (1,25(OH)2D3). A produção desse metabólito é controlada principalmente pela concentração de paratormônio (PTH), cálcio e fósforo séricos (SCHUCH et al, 2009).

Os efeitos biológicos da forma ativa da VD são mediados pelo seu receptor, presente nos principais sítios de ação desta vitamina, como rim, glândulas paratireoides, intestino e osso. No núcleo das células-alvo, a 1,25(OH)2D3 se associa ao receptor de Vitamina D (VDR). Esse complexo se liga ao receptor de ácido retinoico (RXR), formando heterodímeros que atuam nos elementos-resposta da VD (VDRE), iniciando, assim, a cascata de interações moleculares que modulam a transcrição de genes específicos (KIMBALL et al, 2008).

Uma das principais funções fisiológicas de VD é manter as concentrações séricas de cálcio e fósforo em um intervalo fisiológico saudável para manter a variedade de funções metabólicas, regulação da transcrição e o metabolismo ósseo (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2012). A 1,25(OH)2D3 interage com o receptor de vitamina D (VDR) no intestino delgado para aumentar a eficiência da absorção intestinal de cálcio em cerca de 10% a 15%, até 30% a 40% e a absorção intestinal de fósforo em 60% a 80% (HOLICK, 2007). Nos rins, a 25(OH)2D estimula a reabsorção de cálcio a partir da filtração glomerular (HOLICK, 2007; HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2012).

Apesar da VD, historicamente, ter sido investigada em relação ao papel que desempenha no metabolismo ósseo e homeostase do cálcio, atualmente, é aceito que a DVD é um problema de saúde que afeta não só a saúde musculoesquelética como também uma ampla gama de doenças agudas e crônicas, dentre elas a obesidade. O efeito da VD

na programação epigenética fetal e na regulação gênica, poderia potencialmente explicar porque esta vitamina tem sido apontada a ter vários benefícios abrangentes na saúde ao longo da vida (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013).

A descoberta de que o VDR é expresso em quase todas as células do corpo, tais como as células imunes, vasculares ou do miocárdio, sugere-se um envolvimento de efeitos mediados pela VD em vários outros sistemas, além dos tecidos musculoesqueléticos (WACKER; HOLICK, 2013). Isto levou a uma extensa pesquisa sobre esta vitamina como fator de influência potencial na patogênese de diversas doenças crônicas, tais como doenças infecciosas e autoimunes, câncer ou DCV (SOUBERBIELLE et al, 2010; PILZ et al, 2011).

Tem sido demonstrado que a VD regula o metabolismo do cálcio através da sua função endócrina e os seus efeitos não calciotrópicos como diferenciação celular e replicação em muitos órgãos, através do seu papel parácrino e autócrino (HOLICK, 2004; REIS et al, 2005). Estas funções não calciotrópicas compreendem o sistema imunológico, o pâncreas endócrino, fígado, músculos esqueléticos e adipócitos (REIS et al, 2005). A VD desempenha um papel na homeostase da glicose, em particular no mecanismo de secreção de insulina (ALEMZADEH et al, 2008).

Os indivíduos obesos tendem a apresentar menor exposição aos raios ultravioleta devido ao maior uso de vestuário, à mobilidade limitada e, em alguns casos, ao uso de protetor solar. Essa menor exposição ao sol leva à redução da produção endógena da vitamina D a partir do precursor 7-deidrocolesterol presente na pele (GEMMEL et al, 2009). Um filtro solar com um fator de proteção 30 aplicado adequadamente reduz a capacidade da pele para produzir vitamina D de 95% a 99%. As pessoas que têm proteção solar natural por possuírem maior pigmentação de melanina são menos eficientes 90% na produção de VD cutânea em comparação com os indivíduos caucasianos (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013).

Outros fatores também podem contribuir para diminuição da síntese cutânea, como idade e latitudes elevadas, meses do inverno, poluição atmosférica por diminuir a absorção de fótons UVB e a maior pigmentação da pele (LƯƠNG; NGUYỄN, 2012). Além disso, Mourão *et al* (2005) observaram que os obesos apresentavam resposta atenuada à irradiação; 57% a menos na taxa de conversão de 7-deidrocolesterol a colecalciferol (D_3).

2.2.2 Estado nutricional, recomendações e necessidades de vitamina D

O melhor método para determinar o estado nutricional da VD é pela análise das concentrações séricas de 25(OH)D. Apesar da 1,25(OH)2D3 ser a forma biologicamente ativa, ela não é indicada para esta avaliação, pois suas concentrações plasmáticas são aproximadamente cem vezes menores do que as da 25(OH)D e a meia-vida da forma ativa é de aproximadamente seis horas, enquanto a do calcidiol é de duas a três semanas. Com isto, as concentrações de 1,25(OH)2D3 são rigidamente mantidas em valores normais, podendo estar inclusive elevadas em crianças e adultos com deficiência desta vitamina (MOSEKILDE, 2005; BISCHOFF-FERRARI et al, 2006; HOLICK, 2012).

A Sociedade de Endocrinologia Americana recomenda que a deficiência de vitamina D seja definida como concentração sérica de 25(OH)D de 20 ng/mL ou menos, insuficiência de vitamina D como 21 a 29 ng/mL e suficiência de vitamina D maior ou igual a 30 ng/mL para crianças e adultos. Foi sugerido que a manutenção de uma concentração sérica de 25(OH)D de 40 a 60 ng/mL é a ideal e que até 100 ng/mL é segura. (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013).

As orientações revistas pelo *Institute of Medicine* (IOM) sugerem que as necessidades diárias de VD são geralmente atingidas pela maioria da população e são apropriadas para atingir o nível "suficiente" de 20 ng/mL (ROSS et al, 2011). Estas orientações utilizam um modelo para prevenir a deficiência de vitamina D em 97,5 % da população em geral. Além disso, o relatório do IOM discorre apenas sobre a saúde dos ossos (absorção de cálcio, densidade mineral óssea e osteomalácia/raquitismo). Não foram encontradas evidências de que concentrações séricas de 25(OH)D superiores a 20 ng/mL apresentem efeitos benéficos em nível populacional. No entanto, considerando as evidências disponíveis sobre os efeitos esqueléticos e extraesqueléticos desta vitamina, os poucos estudos com resultados negativos e a falta de potencial de toxicidade da suplementação de VD nas doses recomendadas, a Sociedade de Endocrinologia Americana recomenda que a concentração sérica de 25(OH)D de 30 ng/mL deve ser atingida para evitar outros riscos relacionados com estado inadequado desta vitamina (HOLICK et al, 2011).

Estudos observacionais têm encontrado uma diminuição do risco de muitas doenças, incluindo alguns tipos de câncer, transtornos mentais, doenças infecciosas, DCV, DM 2 e doenças autoimunes, associados a concentrações séricas de 25(OH)D superiores a 28 a 32 ng/mL (HOLICK et al, 2011; NOWSON et al, 2012). Considerando este fator, têm se argumentado que valores de 25(OH)D devem estar no intervalo de 28 a 40 ng/mL para

maximizar estes benefícios não esqueléticos da vitamina (HOLICK, 2012; HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2012; CUI et al, 2013).

Reconhece-se que, para cada 100 unidades internacionais (UI) de VD ingerida, a concentração sérica de 25(OH)D aumenta, aproximadamente, de 0,6 a 1 ng/mL (HEANEY et al, 2003). Quando esta concentração sérica encontra-se inferior a 15 ng/ml, 100 UI de vitamina D aumentam a concentração sérica de 2 a 3 ng/ml de 25(OH)D (HOLICK, 2007; PRAMYOTHIN, 2012).

Recentemente o IOM recomendou valores de 600 UI/dia desta vitamina para adolescentes e adultos, com nível superior de ingestão segura de VD fixado em 4.000 UI/dia. Esta recomendação é aumentada para 800UI/dia apenas para os idosos com mais de 70 anos (IOM, 2010).

Outros autores sugerem que adolescentes apresentem maior ingestão diária de VD. Weaver e Fleet (2004) estimam que, para atingir uma concentração sérica de 25(OH)D de 32 ng, em adolescentes do sexo feminino com idade entre 12-19 anos, é necessário consumir 1.063UI de VD por dia. Holick (2010) recomenda ingestão de 1.500-2.000UI de VD/dia visando manter a sua suficiência em adolescentes e adultos.

Segundo as diretrizes da Endocrine Society Clinical Practice, para manter as concentrações de 25(OH)D dentro dos valores normais de 30ng/mL, para crianças de 0 a 1 ano de idade, a dose diária recomendada é de 400-1.000 UI (limite superior 2.000UI/dia); para aqueles entre 1 e 18 anos, recomenda-se 600-1.000UI/dia (limite superior de 4.000UI/dia) e, para aqueles acima de 18 anos, entre 1.500-2.000UI/dia (HOLICK et al, 2011). Segundo Braegger et al (2013) adolescentes obesos, de etnia negra e sem exposição solar adequada, uma suplementação oral de VD deve ser considerada.

2.3 Deficiência de vitamina D

A DVD tem sido reconhecida como uma pandemia com diversas consequências para a saúde (HOLICK, 2012; HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013). Baixas concentrações séricas de VD têm sido associadas com uma ampla gama de doenças agudas e crônicas, incluindo risco aumentado de DM 2, DCV, certos tipos de câncer, doenças auto-imunes, declínio cognitivo, depressão, imunidade prejudicada e alergias (BINKLEY, RAMAMURTHY; KRUEGER, 2010; HOLICK, 2012; HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2012; SMIT et al, 2012). Esta vitamina interage com mais de 200 genes, influenciados

diretamente pela mesma, explicando porque sua deficiência está relacionada a tantas doenças diferentes (RAMAGOPALAN et al, 2010).

Estima-se que 1 bilhão de pessoas no mundo apresentem algum grau de DVD (SCHOR, 2011).

Cerca de 20% a 80% de homens e mulheres norte-americanos, canadenses e europeus apresentam deficiência desta vitamina (GREENE-FINESTONE et al, 2011; GANJI; ZANG; TANGPRICHA, 2012). A prevalência de concentrações séricas de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL é cerca de um terço da população dos EUA (32%) (LOOKER et al, 2011). Mais de 70% dos indivíduos negros não hispânicos e mais de 40% dos indivíduos hispânico-mexicanos, em estudo realizado nos Estados Unidos, estavam em risco para valores de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL (GANJI et al, 2012).

Apesar da suposta maior exposição solar no Brasil, concentrações insuficientes de 25(OH)D sérica são também reportadas. Saraiva et al (2007) e Souza Genaro et al (2007) encontraram concentrações inadequadas em 42% de idosos na cidade de São Paulo e em 24% de mulheres com osteoporose. Em adolescentes saudáveis e adultos jovens, a prevalência foi de 60% e 50%, respectivamente (MAEDA et al, 2007; PETERS et al, 2009).

2.3.1 Deficiência de vitamina D e obesidade

O aumento da DVD ocorre concomitantemente ao da obesidade a associação entre essas duas situações tem sido observada, tanto em adultos, quanto em adolescentes (SMOTKIN-TAGORRA, 2007; GUASCH; BULLÓ, 2012).

As evidências sugerem que uma das causas da deficiência de 25(OH)D em indivíduos obesos pode estar relacionada ao depósito de vitamina D nos adipócitos, diminuindo a sua biodisponibilidade e acionando o hipotálamo para desenvolver uma cascata de reações que resultam no aumento da sensação de fome e na diminuição do gasto energético (SU; ZEMEL, 2008). Tal situação também gera aumento nas concentrações de PTH, consequente diminuição da sensibilidade à insulina e aumento desproporcional na concentração de cálcio intracelular (SNEVE et al, 2008).

Os indivíduos obesos apresentam o dobro de risco para desenvolver essa deficiência quando comparados a indivíduos eutróficos (FORREST; STUHLDREHER, 2011). A VD está relacionada inversamente com IMC, indicando que a obesidade é um possível fator de risco para esta deficiência. Possivelmente, esse acontecimento se deve à presença de

receptores no tecido adiposo, o que pode causar retenção da vitamina D diminuindo, assim, sua disponibilidade para os tecidos alvo (FISH et al, 2010) .

Adicionalmente, sua demanda pode estar aumentada devido ao processo inflamatório causado pela obesidade. Em indivíduos obesos, o tecido adiposo aumenta a capacidade de sintetizar moléculas com ação pró-inflamatória, que tem como função a regulação do apetite e do balanço energético, imunidade, inflamação e resposta de fase aguda (PRADO et al, 2009).

É possível também, que a associação entre obesidade e baixas concentrações de VD seja indireta, decorrente do fato de que indivíduos obesos realizam menor atividade ao ar livre e, portanto, apresentem menor exposição solar (ZEEV et al, 2011).

Segundo Fish et al (2010), a prevalência de DVD em obesos com indicação de cirurgia bariátrica é significativa, estando em torno de 84%. É reconhecido que crianças e adultos obesos necessitam de 2 a 5 vezes mais VD para tratar e prevenir sua deficiência (HOLICK et al, 2011).

Em estudo que avaliou a causalidade e direção da relação entre IMC e 25(OH)D usando marcadores genéticos como variáveis instrumentais, através de análise de randomização mendeliana bidirecional, com informações de 21 coortes de adultos (42.024 participantes), observou que cada adição de 1kg/m² no IMC foi associada à redução de 1,15% da concentração de 25(OH)D. O estudo sugere que o IMC maior leva à diminuição de 25 (OH) D, enquanto que os efeitos das baixas concentrações de 25(OH)D no aumento do IMC são, provavelmente, pequenos (VIMALESWARAN et al, 2013).

Em estudo transversal realizado nos EUA, com 56 indivíduos com obesidade grau II e III demonstrou-se a diminuição das concentrações séricas de 25(OH)D de 1,3 nmol/L para cada aumento de 1 kg/m2 de IMC e identificou os principais fatores de risco para a insuficiência de VD nessa população como sendo etnia afro-americana, IMC elevado e pouca exposição ao sol (STEIN et al, 2009).

Um estudo de base populacional demonstrou correlação negativa entre gordura corporal total com concentração sérica de 25(OH)D. Esta correlação permaneceu significativa, mesmo após o ajuste para idade, estação do ano, ingestão de VD e etnia (ARUNABH et al, 2003). Outro estudo também apresentou evidências de que a gordura corporal encontra-se inversamente relacionada com a 25(OH)D (BELENCHIA et al, 2013).

Embora existam menos dados relacionados aos adolescentes obesos, alguns relatos indicam que esta população também apresenta concentrações séricas de VD

significativamente diminuídas em comparação com os seus pares não obesos (SAINTONGE et al, 2009).

Os resultados de um ensaio clínico com 58 adolescentes obesos (IMC médio: 36±5 kg/m²) mostraram que o conteúdo de gordura corporal está associado à deficiência ou insuficiência de vitamina D (LENDERS et al, 2009).

Um estudo com 68 adolescentes obesos mostrou que a prevalência de baixas concentrações de vitamina D foi de 100% em meninas obesas e 91% em meninos obesos, segundo pontos de corte recomendados por Holick (2007). Neste estudo, apenas 28% dos adolescentes normalizaram as concentrações séricas de 25(OH)D após tratamento com 50.000UI de vitamina D/semana para os adolescentes com deficiência e 800UI/dia os que apresentavam insuficiência durante 3 meses.

Outro estudo, que comparou 40 adolescentes caucasianos obesos e não obesos entre 12 e 18 anos, cuja prevalência de deficiência de Vitamina D era de 78% nos obesos e 61% nos não obesos, realizou a suplementação diária de Vitamina D3 (colecalciferol) com 2000UI diárias por um período de 12 semanas. Como resultados, foi observado que o aumento nas concentrações de 25(OH)D foi significativamente maior nos adolescentes não obesos, sendo normalizado em 89% destes sujeitos, em comparação à normalização de apenas 50% nos adolescentes obesos. Portanto, Castaneda et al (2012), sugerem que a suplementação em adolescentes obesos seja duas vezes maior que os usados para adolescentes não obesos.

Um estudo mostrou que a resposta à suplementação de VD foi, aproximadamente, 1,7 vezes menor em adolescentes obesos em comparação com não obesos. Portanto, os resultados deste estudo também sugerem que as crianças e adolescentes obesos devem ser suplementados com doses de VD, aproximadamente, duas vezes mais elevadas do que as utilizadas para as crianças e adolescentes não obesos (CASTANEDA et al, 2012).

As orientações da Sociedade de Endocrinologia Americana indicam a necessidade de uma maior ingestão de VD em adultos obesos (HOLICK et al, 2011). No entanto, as diretrizes pediátricas não recomendam o ajuste de doses desta vitamina para a prevenção ou tratamento da DVD em crianças e adolescentes obesos (ROSS et al, 2011).

2.4 Inter-relação da obesidade, alterações bioquímicas e clínicas e metabolismo da Vitamina D

2.4.1 Obesidade, hiperglicemia e vitamina D

Nos indivíduos obesos, observa-se que, nos estágios iniciais da doença, devido à RI, as células ß pancreáticas aumentam a produção e a secreção de insulina como mecanismo compensatório, enquanto a tolerância à glicose permanece normal. Este estado permanece durante algum tempo, até que se observa declínio na secreção de insulina e, consequentemente, diminuição da tolerância à glicose. Portanto, o aumento da produção endógena de glicose acontece no estágio tardio do desenvolvimento do DM 2 (OLIVEIRA et al, 2004).

A 1,25(OH)D desempenha papel importante na homeostase da glicose por meio de mecanismos diferentes. Ela não só melhora a sensibilidade à insulina nas células-alvo (fígado, músculo esquelético e tecido adiposo), como também aumenta e melhora a função das células-β. Além disso, a 1,25-di-hidroxivitamina D protege as células-β de ações imunes prejudiciais, diretamente através da sua ação sobre as células-β e, também, indiretamente agindo sobre diferentes células imunes e inflamatórias, incluindo macrófagos e células dendríticas (SUNG et al, 2012).

A VD pode ter efeito benéfico sobre a ação da insulina, diretamente, com estímulo para expressão de receptores de insulina e, assim, melhorando a capacidade de resposta da insulina para o transporte de glicose ou, indiretamente, através do seu papel na regulação do cálcio extracelular, assegurando o influxo de cálcio através da membrana celular e um *pool* adequado de cálcio citosólico intracelular, já que o cálcio é essencial para os processos intracelulares mediados por insulina em tecidos que respondem à insulina, tais como os músculos do esqueleto e o tecido adiposo (MAESTRO et al, 2000).

Um estudo transversal demonstrou associação inversa entre concentrações séricas de 25(OH)D e elevação da glicemia de jejum e insulina circulante (BELENCHIA et al, 2013).

As concentrações totais de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL foram associados à diminuição da função de células-β do pâncreas e a sensibilidade à insulina foi 60% mais elevada em indivíduos com concentrações séricas de 25(OH)D de 30 ng/mL em comparação com aqueles com valores de 10 ng/ml (CHU et al, 2004).

Em recente revisão sistemática envolvendo 21 estudos prospectivos com 76.220 participantes, Song et al (2013) relataram redução do risco relativo de 38% na incidência de DM entre os indivíduos com maiores concentrações plasmáticas de 25(OH)D. Em análises de dose-resposta, o risco de DM2 foi reduzido em 4% para cada aumento de 4 ng/mL na concentração sanguínea de 25(OH)D.

As baixas concentrações de 25(OH)D são comumente encontradas em pacientes com o DM tipo 1 e tipo 2 associadas com maior glicemia de jejum e percentuais mais elevados de hemoglobina glicada (JOERGENSEN et al, 2010). Em meta-análise com 11 estudos prospectivos envolvendo 3.612 casos e 55.713 controles houve forte associação inversa entre as concentrações séricas de 25(OH)D e incidência de DM 2. O risco relativo combinado de 0,59 sugeriu que o risco futuro de DM2 pode ser reduzido em 41% (IC de 95%, 33%-48%), com concentrações séricas de 25(OH)D superiores a 32 ng/mL em comparação com as inferiores a 19,5 ng/ml (FOROUHI et al, 2012).

Outra meta-análise de estudos clínicos e observacionais sobre o papel da 25(OH)D e do cálcio em relação ao DM 2 demonstrou que concentrações reduzidas de 25(OH)D e cálcio e consumo reduzido de derivados do leite estão relacionados à maior prevalência de DM 2 e SM. Nos indivíduos com maiores concentrações de 25(OH)D, a razão de chance para desenvolver diabetes *mellitus* foi de 0,36 (IC95% = 0,16-0,80), quando estes foram comparados aos indivíduos com menores concentrações. Os estudos de intervenção sugerem que a suplementação de 25(OH)D e/ou cálcio parece ser importante para a prevenção do DM 2, particularmente em indivíduos com intolerância à glicose (PITTAS et al, 2007).

Nos últimos anos têm se verificado aumento da prevalência de diabetes em crianças e adolescentes. Neste sentido, deve-se enfatizar que o DM 2 tem contribuído com mais de 30% dos novos casos de DM, mostrando uma possível relação do aumento da prevalência de obesidade infantil com o desenvolvimento desta doença (OLIVEIRA et al, 2004).

As concentrações séricas de 25(OH)D de 15 ng/mL têm sido sugeridas como limiar para os efeitos negativos da DVD sobre a sensibilidade à insulina em adolescentes obesos afro-americanos. Isto destaca o papel da vitamina D na promoção da função adequada das células β-pancreáticas e sensibilidade adequada à insulina periférica e, portanto, um possível papel para a prevenção do DM 2 (ASHRAF et al, 2009).

Crianças e adolescentes com deficiência ou insuficiência de vitamina D apresentam risco 2,5 vezes maior de um aumento da glicemia, um risco de 2,4 vezes maior de pressão

arterial elevada, e um risco quatro vezes maior de síndrome metabólica, que podem preceder a DM 2 (KUMAR et al, 2010).

Um estudo com adolescentes obesos, com concentração sérica média de 25(OH)D de 19,6±7,1ng/mL randomizou estes pacientes para receberem suplementação de vitamina D3 (4000UI/dia) ou placebo. Após 6 meses verificou-se que pacientes suplementados apresentaram aumento da concentração sérica de 25(OH)D (19,5ng/mL comparado a 2,5ng/mL no grupo placebo; p=0,001), insulina em jejum (26,5 comparado a 1,2 um/mL no grupo placebo; p=0,026), HOMA-IR (21,36 comparado a 0,27 no grupo placebo; p=0,033) e proporção de leptina para adiponectina (21,41 comparado a 0,10 no grupo placebo; p=0,045). Estes autores concluíram que a correção do baixo status de vitamina D, por meio da suplementação, pode ser um complemento eficaz ao tratamento padrão da obesidade com RI associada (BELENCHIA et al, 2013).

Um estudo multicêntrico em 55 crianças e 112 adolescentes obesos constatou a existência da diminuição da tolerância à glicose em 25% e 21%, respectivamente, sendo que 4% dos adolescentes eram diabéticos tipo 2. O índice de RI foi um forte preditor para a diminuição da tolerância à glicose confirmando que, na infância, a resistência à insulina associada com a hiperinsulinemia, são os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento da diminuição da tolerância à glicose em crianças obesas. O processo do desenvolvimento do DM 2 na infância parece evoluir de maneira mais rápida do que nos adultos (OLIVEIRA et al, 2004).

Apesar de todas as associações encontradas entre concentrações séricas de vitamina D e glicemia em algumas meta-análises realizadas, se considera que não há evidências suficientes para recomendar a suplementação de vitamina D visando melhora da glicemia ou da RI em pacientes com diabetes, com tolerância à glicose diminuída ou com glicemia normal (WANG et al, 2010; PITTAS et al, 2010; GEORGE et al, 2012).

2.4.2 Obesidade, alterações no perfil lipídico e vitamina D

Alguns estudos observacionais indicam associação da DVD com menores concentrações de HDL-c e triglicerídeos aumentados, bem como concentrações mais elevadas de apolipoproteína E (JORDE et al, 2010; JAIMUNGAL et al, 2011).

Uma avaliação prospectiva mostrou associação significativa entre baixas concentrações de 25(OH)D com hipercolesterolemia (SKAABY et al, 2013). No entanto, deve-se reconhecer que os resultados sobre a VD e os lipídios sanguíneos são

inconsistentes e podem ser confundidos com a relação existente entre esta vitamina e obesidade (VIMALESWARAN et al, 2013).

Em estudo realizado com 200 pacientes com sobrepeso e obesidade observou que o tratamento com colecalciferol (83 microgramas/dia), associado à restrição de energia, resultou em diminuição mais acentuada nas concentrações de triglicerídeos plasmáticos do que a restrição energética isolada e placebo (diminuição de 13.5% comparado com aumento de 3.0%; $p < 0.001$). Os efeitos bioquímicos benéficos foram independentes da perda de peso corporal, percentual de massa gorda e sexo. No entanto, em comparação com placebo, a suplementação de VD também aumentou as concentrações de LDL-c (aumento de 5,4% comparado com redução de 2,5%; $p<0,001$) (ZITTERMANN et al, 2009).

Outro estudo demonstrou que houve associação entre concentrações de 25(OH)D e a hipertrigliceridemia e dislipidemia, mesmo após o ajuste para vários fatores de confusão, tais como o IMC. O que sugere que o *status* de 25(OH)D pode desempenhar um papel no perfil lipídico (GUASCH et al, 2012).

Valle et al (2005), verificaram que, das 61 adolescentes obesos avaliados, 17 (27,9%) eram hiperinsulinêmicos e apresentavam concentrações plasmáticas de triglicerídeos significativamente mais elevadas e de apolipoproteína AI menores do que as com valores normais de insulina.

Um estudo com 217 crianças e adolescentes obesos (média de idade: 12,9±5,5) nos Estados Unidos, mostrou associação significativa entre a insuficiência de vitamina D e diminuição do HDL-c ($p=0,008$). Estes investigadores também encontraram correlação positiva independente e altamente significativa entre as concentrações séricas de 25(OH)D e apolipoproteína A1, a principal lipoproteína do HDL-c (SMOTKIN-TAGORRA et al, 2007).

O fator de maior influencia na progressão da aterosclerose tanto em adultos, quanto em adolescentes, é a dislipidemia. Principalmente quando as concentrações de CT, LDL-c e TG estão elevadas e a concentração de HDL-c reduzida. Acredita-se que a vitamina D pode afetar diretamente as concentrações de lipídicos, uma vez que é considerada essencial para a manutenção de concentrações adequadas de apolipoproteína AI (CARBONE et al, 2008).

2.4.3 Obesidade, inflamação e vitamina D

A PCR é um marcador sensível da inflamação, sendo sintetizada no fígado. Apresenta-se positivamente correlacionada com o IMC, gordura abdominal e estreitamente relacionada com o aumento do risco de eventos cardiovasculares (HEREDIA et al, 2012; RODRÍGUEZ-HERNÁDEZ et al, 2013; OLIVEIRA et al, 2013).

Elevações modestas das concentrações de PCR estão também presentes em situações como diabetes e aterosclerose, e seus valores aproximadamente triplicam na presença de risco de doenças vasculares periféricas, podendo predizer eventos cardiovasculares (VELLOSA et al, 2013). Esta proteína é considerada o marcador de risco não tradicional mais utilizado, com elevado grau de evidência, para utilização em indivíduos assintomáticos (GREENLAND et al, 2010).

Um estudo recente indica que o estado inflamatório refletido através da elevação da PCR está presente até mesmo em estágios iniciais do acúmulo de gordura corporal (KITSIOS et al, 2013) .

Baseando-se na forte relação entre parâmetros antropométricos, perfil lipídico, PCR e risco cardiovascular, amplamente descrita na população adulta, estudos têm investigado a variação de PCR em crianças e adolescentes com sobrepeso ou obesidade. Um trabalho mostrou que crianças com excesso de peso, quando comparadas às eutróficas, apresentaram maiores concentrações de PCR, além de apresentarem um risco sete vezes maior de terem síndrome metabólica na fase adulta caso se tornem obesas (VISSER et al, 2001). Outro estudo, que avaliou adolescentes obesos, confirmou que esses indivíduos apresentaram características inflamatórias semelhantes aos adultos obesos (ROH et al, 2007). Portanto, a detecção da inflamação sistêmica pode identificar crianças e adolescentes com elevado risco de desenvolver doenças associadas com a obesidade quando adultos (DAYAL et al, 2014).

A relação entre a vitamina D e a inflamação crônica de baixa intensidade pode ser mediada, em parte, pelas propriedades imunomoduladoras da 1,25(OH)D, que é capaz de regular negativamente a produção de citocinas pró-inflamatórias (WOLDEN-KIRK et al, 2011). Esta vitamina parece inibir a expressão de interleucinas, que são produzidas pelos linfócitos T ativados, sendo necessários mais estudos para esclarecer este metabolismo (MAHON et al, 2003).

Um estudo duplo cego realizado em adultos com doença hepática não alcoólica mostrou que os pacientes que receberam suplementação de vitamina D (50.000UI a cada

14 dias por um período de 4 meses) apresentaram redução significativa dos valores séricos de PCR quando comparados aos indivíduos do grupo placebo (SHARIFI et al, 2014).

Os ensaios clínicos com suplementação de vitamina D mostram resultados conflitantes no que diz respeito ao efeito sobre as concentrações de PCR, alguns não relatam efeitos, ao passo que outros mostram reduções nas concentrações de PCR, sendo necessários mais estudos para esclarecer esta associação.

2.4.4 Obesidade, doença hepática e vitamina D

A definição de DHGNA requer a presença de EH primária, diagnosticada por imagem ou histologia, e que sejam excluídas razões secundárias para o acúmulo de gordura hepática secundária (grande consumo de álcool, determinados medicamentos ou doenças hereditárias) (CHALASANI et al, 2012).

Evidências indicam que a EH não é apenas uma consequência da RI, mas também desempenha um papel causal na gênese ou progressão desta. O conteúdo lipídico intracelular no fígado reduz o *clearance* de insulina, resultando em hiperinsulinemia (TAMURA et al, 2005). Sabe-se que aproximadamente dois terços dos pacientes com obesidade e DM 2 apresentam EH, e estas condições apresentam-se relacionadas com a deficiência ou insuficiência de vitamina D (LEITE et al, 2009; ALAVIAN et al, 2009).

Há alguns relatos de que baixas concentrações de 25(OH)D estão associadas com as alterações histológicas mais graves da DHGNA (FISH et al, 2010). A VD pode induzir a CYP3A4, uma enzima essencial para o catabolismo de ácidos biliares, indicando um potencial papel na absorção de lipídios. Por isso, especula-se que a DVD possa exacerbar a EHNA, em parte, através da regulação negativa insuficiente da biodisponibilidade dos ácidos biliares (DROCOURT et al, 2002).

A DVD é frequentemente encontrada em pacientes com doenças hepáticas crônicas. A VD ativa pode suprimir a ativação de células estreladas hepáticas in vitro e a cirrose hepática induzida por toxina em modelos animais. No entanto, ainda não está claro o nível de insuficiência ou DVD para além de suas funções clássicas (KITSON; ROBERTS, 2012).

A presença de EH, frequente nos indivíduos obesos, também contribui para redução das concentrações séricas 25(OH)D, uma vez que a sua formação depende da hidroxilação do colecalciferol (vitamina D3) no fígado (KITSON; ROBERTS, 2012).

Idade avançada, obesidade e DM 2, foram identificados como preditores de DHGNA em adultos (NEUSCHWANDER-TETRI; CALDWELL; 2003), enquanto etnia, sexo masculino, obesidade e RI podem ser preditores de DHGNA em crianças e adolescentes (SCHWIMMER et al, 2008).

Ao longo das últimas três décadas, a prevalência de obesidade infantil tem aumentado e com isso, veio um aumento de doenças associadas à obesidade como a DHGNA. Esta doença é a forma mais comum de doença hepática na população pediátrica, com uma prevalência de 8,0% entre os adolescentes de 12 a 19 anos (SCHWIMMER et al, 2008).

É reconhecido que os adolescentes com obesidade e doenças associadas apresentam maior risco para o desenvolvimento de EH e que o aumento do IMC é um preditor independente de hipovitaminose D (FRASER et al, 2007). Com o aumento no número de crianças e adolescentes com excesso de peso, é importante considerar as implicações da inadequação do estado nutricional de vitamina D no desenvolvimento e na progressão da obesidade e suas doenças associadas.

Dada a crescente prevalência de hipovitaminose D e o aumento da prevalência da EH, é possível que haja associação entre baixas concentrações de VD e DHGNA nesta população. Um estudo realizado com a população pediátrica identificou menores concentrações de 25(OH)D em crianças com doença hepática não alcoólica comprovada por biópsia. É possível que a 25-hidroxilação da vitamina D possa estar reduzida quando há dano hepático pré-existente, ao invés de baixas concentrações de vitamina D levarem à doença hepática (MANCO et al, 2010).

Apesar das evidências, existem controvérsias dado o número limitado de estudos prospectivos randomizados em humanos avaliando a suplementação de VD em DHGNA e a variabilidade de metodologias utilizadas para a detecção de concentrações séricas de VD.

2.4.5 Obesidade, alterações na pressão arterial, síndrome metabólica e vitamina D

A DVD tem sido associada com valores mais elevados de pressão arterial, o que já foi mostrado na maioria, mas não em todos os estudos prospectivos e meta-análises (WITHAM et al, 2009; BURGAZ et al, 2011; PILZ et al, 2011). Possíveis mecanismos para a associação da VD com a pressão arterial incluem a associação inversa dos valores desta vitamina com a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o efeito na

melhora da função endotelial e na prevenção do hiperparatireoidismo secundário (FORMAN et al, 2010).

Dados do Intersalt Study, importante estudo sobre fatores de risco e controle de hipertensão arterial sistêmica, com mais de 10.000 indivíduos de diversos países, mostram pressão arterial sistólica e diastólica positivamente associada à distância da linha do Equador, elucidando que a exposição solar e, supostamente, a menor concentração de 25(OH)D, estariam relacionadas à pressão arterial mais elevada (INTERSALT, 1988).

Um estudo transversal com 2385 adultos relatou associação inversa entre as concentrações de 25(OH)D e os valores de pressão arterial, bem como da prevalência de HAS, mesmo após ajuste para sexo, idade, IMC e atividade física (JORDE et al, 2010).

Uma grande meta-análise avaliou a associação de concentrações basais de VD com o risco de HAS, incluiu 11 estudos prospectivos publicados entre 2005 e 2012 e compreendeu um total de 283.537 participantes e 55.816 casos de HAS com um seguimento médio de nove anos. Os autores relataram uma associação inversa significativa das concentrações séricas de VD com o risco de hipertensão incidente (KUNUTSOR et al, 2013).

Kumar et al, (2010) observaram que concentrações séricas de 25(OH)D menores que 30 ng/mL foram fortemente associados com HAS, glicemia elevada e síndrome metabólica em adolescentes. Este mesmo estudo mostrou que crianças com DVD tiveram um risco 2,5 vezes maior de valores elevados de glicose no sangue, um risco 2,4 vezes maior de HAS, e um risco 4 vezes maior de síndrome metabólica.

Alguns estudos mostram possível associação entre a DVD e a SM, porém, ainda não é possível estabelecer uma relação de causa-efeito entre estes dois fatores. A hipótese de que a DVD seja consequência da SM parece ser mais plausível (KAYANIYIL et al, 2011; GONZÁLES-MOLERO et al, 2013).

Uma associação estatisticamente significativa entre as concentrações de 25(OH)D e síndrome metabólica, mesmo após ajuste para o IMC, tem sido relatada em vários estudos (GONZÁLES-MOLERO et al, 2014; GRADILLAS-GARCÍA et al, 2015; GHANEI et al, 2015), embora outros não tenham encontrado uma relação (REIS et al, 2007; CHON et al, 2014).

Embora diversos estudos indiquem que a SM está associada à deficiência e insuficiência de VD, os dados disponíveis de estudos epidemiológicos e de intervenção não são consistentes para tirar conclusões definitivas sobre o efeito da suplementação de

vitamina D sobre fatores de risco da síndrome metabólica. Mais estudos são necessários para estabelecer esta relação.

3. JUSTIFICATIVA

Considerando que a exposição de crianças e adolescentes à obesidade aumenta as chances do desenvolvimento precoce de doenças crônicas não transmissíveis, além do fato de que diversas complicações metabólicas da obesidade podem estar relacionadas com o estado nutricional de vitamina D, observa-se a importância da realização de estudos que avaliem os efeitos da obesidade grave sobre o perfil metabólico de adolescentes e adultos e a sua associação com o estado nutricional de Vitamina D. Estes estudos podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle da obesidade e ao combate à inadequação do estado nutricional de vitamina D.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo geral

Analisar a associação da obesidade grave com o perfil metabólico e com o estado nutricional de vitamina D em adolescentes e adultos.

4.2 Objetivos específicos

- Quantificar as concentrações séricas de 25(OH)D em adolescentes e adultos com obesidade grave e classificar o estado nutricional desta vitamina;

- Classificar o perfil lipídico, pressão arterial, glicemia, resistência à insulina e as concentrações de proteína C reativa (PCR) e verificar a prevalência de esteatose hepática e síndrome metabólica em ambos os grupos;

- Correlacionar o estado nutricional de vitamina D com o perfil antropométrico, esteatose hepática, síndrome metabólica, perfil lipídico, pressão arterial sistêmica, glicemia, resistência à insulina e PCR de adolescentes e adultos.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo observacional comparativo. Esse estudo representa uma das etapas de um projeto de pesquisa mais amplo sob a responsabilidade do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (NPqM), do Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ).

5.2 Casuística

A população estudada foi constituída por adolescentes com obesidade grave e adultos com obesidade classe III, atendidos em clínica especializada no controle da obesidade, no município do Rio de Janeiro, com vista à avaliação da indicação dos indivíduos à cirurgia bariátrica. O período de coleta de dados foi de março de 2011 a dezembro de 2013.

A amostra foi obtida por conveniência e fizeram parte do presente estudo todos os pacientes que, no período de coleta, se enquadravam nos seguintes critérios de inclusão: adolescentes com idade entre 10 e 19 anos e 11 meses com IMC/idade no percentil superior a 99,9 e adultos com idade entre 20 e 60 anos, com IMC igual ou superior a 40Kg/m². Os critérios de exclusão foram: ter realizado cirurgias disabsortivas e restritivas prévias, apresentar síndromes disabsortivas intestinais, neoplasias, uso de fármacos hipolipemiantes, hipoglicemiantes, polivitamínicos e minerálicos, ser gestante e nutriz, apresentar doenças renais e doenças hepáticas, exceto EH.

A amostra foi dividida em 2 grupos. O grupo 1 (G1) foi constituído por adolescentes de ambos os sexos com obesidade grave, segundo a WHO (2007). O grupo 2 (G2) por adultos de ambos os sexos, com obesidade classe III, segundo a WHO (1998).

5.3 Coleta de dados

O instrumento empregado na coleta de dados foi testado previamente e constituído de formulário preenchido por um único entrevistador, por meio de entrevista e consulta aos prontuários, durante a primeira consulta do nutricionista, realizada no momento de ingresso destes pacientes na clínica (ANEXOS A e B). Os pacientes foram submetidos à avaliações antropométrica, bioquímica e clínica.

5.4 Avaliação Antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada por avaliador único (Nutricionista), durante a consulta de rotina dos pacientes, com medição do peso, estatura e perímetro da cintura e cálculo do índice de massa corporal.

O peso foi obtido por meio de balança eletrônica do tipo plataforma (Filizola) com capacidade de 300 kg com variação de 100g. A estatura foi obtida mediante a utilização de estadiômetro, acoplado a balança, de extensão até 200 cm com precisão de 0,1 cm, com o paciente em pé, descalço, calcanhares juntos, costas eretas e braços estendidos sobre o corpo (RAMALLE-GÓMARA et al, 1997). A estatura foi registrada em centímetros, considerando a primeira casa decimal. Com os dados de peso e estatura calculou-se o IMC.

Nos adolescentes, foi considerada obesidade grave o percentil superior a 99 de IMC/idade (WHO, 2007). Nos adultos, foi considerada obesidade classe III valores iguais e superiores a 40,0kg/m² (WHO, 1998).

Quadro 1- Classificação da obesidade em adultos

IMC (kg/m^2)	**Classificação**
18 a 24,9	Eutrofia
25 a 29,9	Sobrepeso
30 a 34,9	Obesidade Classe I
35 a 39,9	Obesidade Classe II
≥40	Obesidade Classe III

Fonte: WHO, 1998

Quadro 2- Classificação da obesidade em adolescentes

Percentil IMC/Idade	**Classificação**
≥ Percentil 3 e ≤ Percentil 85	Eutrofia
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	Sobrepeso
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	Obesidade
> Percentil 99,9	Obesidade Grave

Fonte: WHO, 2007

Todas as medidas foram feitas em duplicata por um único avaliador treinado, aceitaram-se variações de 0,5 cm e foi calculada a média entre os valores.

O perímetro da cintura foi avaliado com fita métrica flexível e inelástica, de 200 cm e variação de 0,1 cm, sem compressão dos tecidos. A medida foi realizada no maior diâmetro sagital abdominal, estando o indivíduo em pé, com abdômen relaxado, braços ao longo do corpo, pés juntos e com o peso dividido em ambas as pernas. A medida foi realizada ao final da expiração normal do indivíduo (LOHMAN et al, 1988).

Para os adultos foram os pontos de cortes previstos pela WHO (1998). Já para os adolescentes, este ponte de corte foi baseado no percentil 90, proposto por Freedman et al (1999).

As medidas foram feitas em duplicata por um único avaliador treinado, aceitaram-se variações de 0,5 cm e foi calculada a média entre os valores.

Quadro 3 - Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade em adultos, segundo medida do perímetro da cintura (cm).

Sexo	**Elevado**	**Muito Elevado**
Homem	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Mulher	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Fonte: WHO, 1998

5.5 Avaliação Laboratorial

A coleta de material para análise dos dados bioquímicos foi realizada em único laboratório, especializado, conveniado com a clínica na qual os pacientes foram avaliados, com padronização dos pontos de corte das variáveis analisadas a partir de reuniões prévias para definição de métodos de dosagens mais utilizados na literatura mundial. As amostras de sangue de 10 mL foram obtidas por punção venosa dos pacientes para as avaliações das concentrações séricas de 25(OH)D, do perfil lipídico, da PCR, da glicemia e da insulinemia. Foi solicitado, previamente, jejum de 12 horas. Foram dosados:

5.5.1 Vitamina D

Para a análise da 25(OH)D utilizou-se o método da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV), considerada padrão-ouro para essa análise (DORSEY, 2010).

A deficiência de vitamina D foi definida como valores inferiores ou iguais a 20,0 ng/mL, a insuficiência entre 21 ng/ml e 29 ng/ml, e a suficiência entre 30 ng/ml e até 99 ng/ml (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013).

5.5.2 Glicemia e resistência à ação da insulina

A determinação da glicemia em jejum foi obtida pelo método enzimático colorimétrico e o ponto de corte adotado para inadequação foi superior ou igual a 100,0 mg/dL para adultos e adolescentes, proposto pelo IDF (2007).

A sensibilidade à insulina foi estimada pela fórmula Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) (MATTHEWS et al, 1985), HOMA-IR = insulinemia de jejum (mU/mL) x glicemia de jejum (mMol/L)/22,5. O ponto de corte adotado para adultos obesos foi de superior a 2,9 (GHIRINGHELLO et al, 2006) e para os adolescentes, superior a 3,16 (KESKIN et al, 2005).

5.5.3 Lipemia

Foram analisadas as concentrações de colesterol total e de triglicerídeos, por meio do método colorimétrico enzimático, e as frações LDL-c e HDL-c, obtidos pelo método de inibição seletiva.

Os valores de referência para adolescentes e adultos foram adotados de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2013).

5.5.4 Proteína C reativa (PCR)

A PCR foi dosada por método de nefelometria. As concentrações (mg/L) foram calculadas a partir de uma curva elaborada com um soro padrão, testado em diferentes diluições. O ponto de corte adotado, para considerar um elevado risco cardiovascular, para adultos foi superior a 0,3mg/dL (PEARSON et al, 2003) e superior a 0,5 mg/dL para adolescentes (MAQSOOD et al, 2004).

5.6 Avaliação Clínica

5.6.1 Exposição solar

Para a complementação da avaliação do estado nutricional de VD foi realizada a avaliação da exposição solar dos pacientes mediante protocolo traduzido para a língua portuguesa, validado por Hanwell et al, 2010 (ANEXO C).

5.6.2 Pressão arterial

A medida da pressão arterial foi realizada com técnica oscilométrica por aparelho semiautomático digital de braço, validado e devidamente calibrado. A medida foi realizada após repouso de 5 minutos e repetida duas vezes, com intervalo de 1 minuto entre elas. Foi utilizada a média das duas medidas.

Com relação aos adultos, a pressão arterial elevada foi classificada quando: pressão sistólica maior que 140 mmHg e pressão diastólica maior que 90 mmHg, de acordo com o recomendado pela VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010).

Nos adolescentes, a pressão arterial foi considerada elevada quando se encontrou igual ou maior ao percentil 95 de distribuição da pressão arterial, considerando idade, sexo e altura (VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial, 2010).

Para os pacientes em uso de anti-hipertensivos, o diagnóstico prévio confirmado de HAS foi utilizado para classificação no estudo no lugar da medida pontual da pressão arterial.

5.6.3 Esteatose hepática

Para o diagnóstico da esteatose hepática foi utilizada a ultrassonografia de abdome total (PRATT; KAPLAN, 2002), realizada em visor C, Philips®, transdutor convexo de 2-5 MHz, realizada por um único médico especialista em diagnóstico por imagem.

5.6.4 Síndrome metabólica

Para o diagnóstico da Síndrome Metabólica foram utilizados os critérios propostos pela International Diabetes Federation (2005) para adultos, realizado a partir da presença de obesidade abdominal (PC igual ou superior a 90 cm para homens e PC igual ou superior a 80 cm para mulheres) e a presença de duas ou mais características clínicas (glicemia de jejum aumentada, triglicerídeos elevados, HDL-c reduzido e pressão arterial elevada (ALBERTI et al, 2005). Para os adolescentes com idade menor que 16 anos foram utilizados os critérios da IDF modificados para esta população, que considera o PC igual ou superior ao percentil 90 e a presença de duas ou mais das mesmas características clínicas utilizadas para os adultos (ALBERTI et al, 2007). Para os adolescentes com 16 anos ou mais foram utilizados os mesmos critérios dos adultos, como recomendado pelo IDF. A tabela 1 mostra os pontos de corte para definição da SM para adolescentes e adultos.

Quadro 4. Pontos de corte para definição de síndrome metabólica em adultos e adolescentes

Componentes da SM	**Adultos e adolescentes ≥ 16 anos**	**Adolescentes < 16 anos**
Obesidade	PC ≥ 90 cm para homens e PC ≥ 80 cm para mulheres	PC ≥ percentil 90
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
HDL-colesterol	< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres	< 40 mg/dL
Pressão Arterial	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85

* PAS – pressão arterial sistólica, PAD – pressão arterial diastólica, PC – perímetro da cintura
Adaptado de ALBERTI *et al*, 2005 e ALBERTI *et al*, 2007

5.7 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas no pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows versão 17.0. Foi aplicado o teste de Kolgomorov-Smirnov para avaliar a simetria das distribuições das variáveis contínuas e calculadas as medidas de tendência central e de dispersão, expressas sob a forma de médias e desvios padrão. Para análise dos dados foi avaliado inicialmente o tipo de distribuição da amostra (normal ou não normal), sendo posteriormente empregados os testes estatísticos referentes a cada tipo de distribuição. Em caso de distribuição normal foram empregados: teste *t–Student* e ANOVA para a comparação entre as variáveis contínuas e coeficiente de correlação de *Pearson*. Para distribuição não-normal, foi utilizado o teste *Mann-whitney*. Foi aplicado teste Qui-quadrado para avaliar a associação entre variáveis categóricas. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

5.8 Questões éticas

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Protocolo de Pesquisa nº 011/06 – CEP).

A inclusão dos pacientes no projeto foi realizada mediante autorização formal, por meio de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO D), pelo próprio paciente ou pelo responsável no caso dos adolescentes menores de idade, após ser informado sobre os objetivos e procedimentos do projeto, de acordo com a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde.

6. RESULTADOS

Artigo Científico Nº 01 referente à dissertação

Relação da obesidade grave com o perfil metabólico de adolescentes e adultos

(Manuscrito a ser encaminhado para publicação em revista Científica após considerações da banca)

RESUMO

Introdução: A classe mais grave da obesidade está associada com aumento progressivo da morbimortalidade e com a redução da expectativa de vida. Quanto mais intensa e precocemente a doença se desenvolve, maiores serão os riscos de sua permanência, com importantes repercussões metabólicas, dependentes de sua duração e gravidade.
Objetivos: Avaliar, em adolescentes e adultos, a associação da obesidade grave com a magnitude das alterações metabólicas apresentadas.
Casuística e Métodos: Trata-se de estudo observacional comparativo, com população constituída por adolescentes com obesidade grave e adultos com obesidade classe III. Os pacientes foram submetidos às avaliações antropométrica, bioquímica e clínica. Na avaliação antropométrica foi medido o peso corporal, estatura, perímetro da cintura (PC) e calculado o índice de massa corporal (IMC). Foram avaliados o perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos), proteína C reativa (PCR), glicemia e insulinemia em jejum. A sensibilidade à insulina foi avaliada pelo cálculo do *Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance* (HOMA-IR). Foi realizada a avaliação da pressão arterial e verificada a presença de esteatose hepática (EH) e síndrome metabólica (SM). Foram utilizados testes estatísticos considerando nível de significância de 5%.
Resultados: A amostra foi constituída por 128 indivíduos: 60 adolescentes (G1), e 68 adultos (G2), sendo 75% e 63,3% do sexo feminino e 25% e 36,7% do sexo masculino, respectivamente. Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação ao peso, IMC e PC. O HOMA-IR apresentou diferença significativa entre os grupos, com médias maiores no G2 (p = 0,000). Houve tendência de médias mais elevadas de glicemia em adultos (p = 0,070). O G1 apresentou maiores percentuais de todos os componentes do perfil lipídico com diferenças significativas. O G2 apresentou maior prevalência de HOMA-IR elevado (p = 0,008). Foram observadas prevalências elevadas de EH, SM, pressão arterial e PCR elevados em ambos os grupos avaliados, sem diferenças estatísticas entre os mesmos.
Conclusão: Os adolescentes foram semelhantes aos adultos com relação à prevalência e à gravidade de alterações antropométricas, clínicas e metabólicas estudadas. Tais achados alertam para os efeitos da exposição à obesidade no agravamento progressivo das complicações associadas, que podem aumentar as chances do aparecimento de doenças cardiovasculares, de forma cada vez mais precoce, na vida dos indivíduos.

Palavras chave: Obesidade, Adolescente, Síndrome X Metabólica, Resistência à Insulina.

ABSTRACT

Introduction: Obesity stands out for being, simultaneously, a disease and a risk factor for other diseases. How much more intense and early the disease develops, more high is the risk of their stay, with important metabolic consequences, dependent on its duration and severity.
Objective: Evaluate, in adolescents and adults, the association of severe obesity with the magnitude of metabolic complications.
Methods: Comparative observational study, using a population of adolescents with severe obesity and adults with class III obesity. Patients were submitted to anthropometric, biochemical and clinical evaluations. In anthropometric assessment was measured body weight, height, waist circumference (PC) and calculated the body mass index (BMI). We assessed the lipid profile (total cholesterol, LDL-C, HDL-C and triglycerides), C-reactive protein (CRP), blood glucose and fasting insulin. The insulin sensitivity level was calculated using the formula Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR). The insulin sensitivity was assessed by calculating the Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR). It conducted an evaluation of blood pressure, presence of hepatic steatosis (HS) and metabolic syndrome (MS). Statistical tests considering a significance level of 5% were used.
Results: The sample was comprised of 128 individuals: 60 adolescents (G1) and 68 adults (G2), 75% and 63.3% female and 25% and 36.7% males, respectively. There were no significant differences between groups in weight, BMI and PC. The HOMA-IR showed a significant difference between the groups, with higher averages in G2 ($p = 0.000$). There was higher average trend of blood glucose in adults ($p = 0.070$). G1 had higher percentages of all components of the lipid profile with significant differences. The G2 presented higher prevalence of elevated HOMA-IR ($p = 0.008$). High prevalence were observed of HS, MS, blood pressure and elevated CRP in both groups evaluated, with no statistical differences between them.
Conclusion: The adolescents were similar to adults in the prevalence and severity of anthropometric, clinical and metabolic changes studied. Such findings draw attention to the effects of exposure to obesity in the progressive deterioration of associated complications, which can increase the chances of the emergence of cardiovascular disease, increasingly early, in the lives of individuals.

Keywords: Obesity, Adolescent, Metabolic Syndrome X, Insulin Resistance

Introdução

A obesidade se destaca dentro do cenário epidemiológico, por ser, de forma simultânea, uma doença e um fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças, especialmente as doenças cardiovasculares (DCV)[1].

Apesar do aumento da sua prevalência ser amplamente distribuído nos diferentes segmentos populacionais, independentemente do sexo e da idade, nos últimos 15 anos a obesidade na adolescência mais que dobrou em várias regiões do mundo[2]. No Brasil, em indivíduos do sexo masculino e feminino entre 10 a 19 anos de idade, a frequência de excesso de peso nos últimos 30 anos passou de 3,7% para 21,7% e de 7,6% para 19,4%, respectivamente[3].

Quanto mais intensa e precocemente a doença se desenvolve, maiores serão os riscos de sua permanência, com o consequente surgimento de doenças associadas. A obesidade no adolescente está relacionada a importantes repercussões metabólicas, dependentes de sua duração e de sua gravidade[4].

A classe mais grave da obesidade está associada com aumento progressivo da morbimortalidade e com a redução da expectativa de vida[5]. Nos adolescentes, a obesidade grave foi o subgrupo da doença que apresentou maior elevação, com prevalência de aproximadamente 6%[6,7].

É reconhecido que a obesidade se apresenta fortemente associada ao desenvolvimento de fatores de risco para DCV, como a hipertensão arterial sistêmica (HAS)[8]. Acredita-se que a hiperinsulinemia esteja envolvida na gênese da HAS nos indivíduos obesos por promover a ativação do sistema nervoso simpático e reabsorção tubular de sódio, o que contribui para aumentar a resistência vascular periférica e a pressão arterial[9].

A prevalência de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) está relacionada à obesidade. Essa relação leva a hipótese de que o tecido adiposo age como um órgão endócrino na regulação do metabolismo da glicose e a resistência à insulina (RI) desempenha papel importante nesta patogênese[10,11].

A obesidade pode ser considerada um estado de inflamação crônica, com aumento das concentrações de interleucina 1, 6 e fator de necrose tumoral, estimulando a produção da proteína C reativa (PCR), que por sua vez promove a liberação de citocinas inflamatórias adicionais[12]. O aumento destas citocinas pode provocar a aceleração a aterogênese e o aumento das doenças associadas à obesidade, sendo a gordura visceral o maior contribuinte para este processo[12,13].

A DHGNA se destaca na obesidade grave e está se tornando rapidamente uma das doenças hepáticas mais comuns em todo o mundo e o principal fator de risco para progressão a estágios mais graves da doença hepática[14,15,16]. A prevalência de esteatose hepática (EH), considerada como o primeiro estágio da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHNA), em pacientes com obesidade grave, varia entre 75% e 100%[17]. A EH é fortemente associada a fatores de risco metabólicos que refletem a síndrome metabólica (SM), obesidade, RI e/ou dislipidemia[16,18].

Assim, considerando a elevação da prevalência de obesidade em adolescentes e adultos, com destaque para a obesidade grave, e considerando ainda que a exposição a esta doença aumenta as chances do desenvolvimento precoce de doenças crônicas não transmissíveis e elevação da morbimortalidade, o presente estudo teve por objetivo avaliar, nestas populações, a associação da obesidade grave com a magnitude das alterações metabólicas apresentadas.

Casuística e Métodos

Trata-se de estudo observacional comparativo. A população estudada foi constituída por adolescentes com obesidade grave (G1), segundo a WHO (2007)[19] e adultos com obesidade classe III (G2), segundo a WHO (1998)[20], atendidos em clínica especializada no controle da obesidade, no município do Rio de Janeiro. O período de coleta de dados foi de março de 2011 a dezembro de 2013.

A amostra foi obtida por conveniência e fizeram parte do presente estudo todos os pacientes que, no período de coleta, se enquadravam nos critérios de inclusão: adolescentes com idade entre 10 e 19 anos e 11 meses com o Índice de Massa Corporal (IMC)/idade no percentil superior a 99 e adultos com idade entre 20 e 60 anos, com IMC igual ou superior a 40Kg/m². Os critérios de exclusão foram: ter realizado cirurgias disabsortivas e restritivas prévias, apresentar síndromes disabsortivas intestinais, neoplasias, fazer uso de fármacos hipolipemiantes, hipoglicemiantes, ser gestante ou nutriz, apresentar doenças renais e doenças hepáticas, exceto esteatose hepática.

Os pacientes foram submetidos às avaliações antropométrica, bioquímica e clínica. Na avaliação antropométrica foi medido o peso corporal por meio de balança eletrônica do tipo plataforma com capacidade de 300 kg com variação de 100g. A estatura foi obtida mediante a utilização de estadiômetro, acoplado à balança, de extensão até 200 cm, precisão de 0,1 cm, com o paciente em pé, descalço, calcanhares juntos, costas eretas e braços estendidos sobre o corpo. Foi calculado o IMC, por meio da razão entre o peso corporal (kg) e o quadrado da

estatura (m²). O perímetro da cintura (PC) foi avaliado com fita métrica flexível e inelástica, de 200 cm e variação de 0,1 cm. A medição foi realizada no maior diâmetro sagital abdominal, estando o indivíduo em pé, com abdômen relaxado, braços ao longo do corpo, pés juntos e com o peso dividido em ambas as pernas. A medida foi realizada ao final da expiração do indivíduo[21,22]. Para os adultos foram considerados os pontos de cortes previstos pela WHO (1998)[20] e para os adolescentes, o ponto de corte foi baseado no percentil 90, proposto por Freedman et al [23].

Todas as medidas foram feitas em duplicata por um único avaliador treinado, aceitaram-se variações de 0,5 cm e foi calculada a média entre os valores.

A coleta de material para análise dos dados bioquímicos foi realizada em laboratório especializado, conveniado com a clínica. As amostras de sangue de 10 mL foram obtidas por punção venosa dos pacientes, após jejum de 12 horas, para as avaliações das concentrações séricas do perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos), da PCR, da glicemia e da insulinemia em jejum.

A determinação da glicemia em jejum foi obtida pelo método enzimático colorimétrico e o ponto de corte adotado para inadequação foi igual ou superior a 100,0 mg/dL para adultos e adolescentes, proposto pela *International Diabetes Federation* (IDF)[24]. A sensibilidade à insulina foi estimada pela fórmula *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR)[25]. O ponto de corte adotado para adultos obesos foi superior a 2,9 [26] e para os adolescentes, superior a 3,16 [27].

Foram analisadas as concentrações séricas de colesterol total e de triglicerídeos, por meio do método colorimétrico enzimático, e as frações LDL-c e HDL-c, obtidos pelo método de inibição seletiva. Os valores de referência adotados para adolescentes e adultos foram de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2013) [28].

A PCR foi dosada por método de nefelometria. O ponto de corte adotado, para considerar um elevado risco cardiovascular, para adultos foi superior a 0,3mg/dL[29] e superior a 0,5 mg/dL para adolescentes[30].

Para o diagnóstico da EH foi utilizada a ultrassonografia de abdome total[31]. O exame foi realizado e interpretado por um único médico especializado.

A medida da pressão arterial foi realizada com técnica oscilométrica por aparelho semiautomático digitais de braço validado, devidamente calibrado. A medida foi realizada após repouso de 5 minutos e repetida duas vezes, com intervalo de 1 minuto entre elas. Foi utilizada a média das duas medidas. A referência adotada para adolescentes e adultos para classificação da pressão arterial elevada, foi de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de

Hipertensão Arterial (2010) [32]. Para os pacientes em uso de anti-hipertensivos, o diagnóstico prévio confirmado de HAS foi utilizado para classificação no estudo no lugar da medida pontual da pressão arterial.

Para o diagnóstico da SM foram utilizados os critérios propostos pela IDF para adultos[33] e adolescentes[34].

As análises estatísticas foram realizadas através do pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows versão 17,0. Foi aplicado o teste de Kolgomorov-Smirnov para avaliar a simetria das distribuições das variáveis contínuas. Para análise dos dados foi avaliado o tipo de distribuição da amostra, sendo posteriormente empregados os testes estatísticos referentes a cada tipo de distribuição. Em caso de distribuição normal foram empregados: teste t–Student para a comparação entre as variáveis contínuas. Para distribuição não-normal, foi utilizado Mann-whitney. Foi aplicado teste Qui-quadrado para avaliar a associação entre variáveis categóricas. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Protocolo de Pesquisa nº 011/06). A inclusão dos pacientes foi realizada mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, pelo próprio paciente ou pelo responsável, de acordo com a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

A amostra foi constituída por 128 indivíduos, 60 pertencentes ao grupo dos adolescentes (G1), sendo 63,3% do sexo feminino e 36,7% do sexo masculino, com média de idade de 17,32±1,35 anos e 68 participantes no grupo de adultos (G2), sendo 75% do sexo feminino e 25% do sexo masculino, com média de idade de 39,01±9,45 anos.

Na tabela 1 estão expressas as médias e desvios padrão das variáveis antropométricas do G1 e G2. Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação ao peso, IMC e PC.

A tabela 2 mostra as médias das variáveis bioquímicas no G1 e G2. Nota-se que a única variável com diferença significativa entre os grupos foi o HOMA-IR, com médias maiores nos adultos ($p = 0,000$). Todas as outras variáveis avaliadas não apresentaram diferenças entre G1 e G2, porém houve tendência de médias mais elevadas de glicemia em adultos ($p = 0,070$).

Na tabela 3 pode ser visto que o G2 apresentou maior prevalência de resistência à insulina ($p = 0,008$). O G1 apresentou os maiores percentuais de alterações de todos os componentes do lipidograma (colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos) com diferenças

significativas. As prevalências das demais alterações clínicas e bioquímicas avaliadas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

Destacam-se as elevadas prevalências de alterações da PCR, encontradas em mais de 90% dos indivíduos em ambos os grupos. A EH estava presente em 80% no G1 e 79,4% no G2. Foram encontrados valores elevados de pressão arterial em 65% no G1 e 60,3% no G2, sem diferenças significativas entre os mesmos. A síndrome metabólica foi observada em 60% dos adolescentes e 60,3% dos adultos, também sem diferenças significativas entre os grupos.

Discussão

Observou-se no presente estudo que todos os adolescentes e adultos apresentaram valores médios de PC relativos à classificação de risco muito elevado para DCV, de acordo com as referências para cada faixa etária, achados compartilhados por outros estudos com obesidade grave em ambos os grupos [4,12,35,36].

O PC é um bom indicador de distúrbios metabólicos, pois parece predizer melhor o tecido adiposo visceral e correlaciona-se fortemente com o IMC podendo ser, inclusive, mais sensível para avaliar riscos associados à obesidade[37,38], além de apresentar associação com o desenvolvimento de DCV e doenças metabólicas[39].

Foram encontrados elevados percentuais de alterações bioquímicas e clínicas avaliadas em ambos os grupos. Outros estudos também encontraram associação da obesidade grave com alterações no metabolismo lipídico, glicídico e na pressão arterial[4,40].

O HOMA-IR, que expressa a RI, apresentou 53,3% de inadequação em adolescentes obesos, valor menor do que o encontrado por outros estudos, cujas prevalências de inadequação foram de 70% [41] e 100% [35]. Outro estudo encontrou valores de HOMA-IR 11,7 vezes maiores em obesos do que a média de adolescentes eutróficos. De acordo com Bereket e Atay[42] a RI está presente em, aproximadamente, 30% dos adolescentes obesos. Com relação ao G2, foi encontrada prevalência e média de HOMA-IR elevada (76,5%; 5,15), muito semelhante ao resultado encontrado por Adams e Hewison, cujo valor médio foi de 5,1[43].

A RI e as concentrações elevadas de insulina plasmática em jejum parecem ser os primeiros sinais para o desenvolvimento do DM2. Nos indivíduos obesos, devido à RI, as células ß pancreáticas aumentam a produção e a secreção de insulina como mecanismo compensatório, enquanto a tolerância à glicose permanece normal. Este estado permanece durante algum tempo, até que se observa o declínio na secreção de insulina e, consequentemente, diminuição da tolerância à glicose. Portanto, o aumento da produção endógena de glicose acontece no estágio tardio do desenvolvimento do DM 2 [44].

A média de glicemia no G1 se encontrou dentro dos valores adequados (97,01±15,07mg/dL), porém com valores limítrofes, resultado semelhante ao encontrado por Teeple et al (96,4 ±12,2mg/dL)[12]. No G2 esta média ficou acima do valor adequado (107,22±31,08 mg/dL), muito próximo à média (109,6±20,05 mg/dL) encontrada por Adams e Hewison[43].

Embora a glicemia não apresente elevação expressiva em ambos os grupos, a RI apresentou médias elevadas e altas prevalências, demostrando que os indivíduos que ainda não apresentam DM 2 têm maior risco para o aparecimento desta. Observa-se também que o HOMA-IR apresentou-se significativamente maior nos adultos, sugerindo uma possível progressão desta condição de acordo com a idade. Com isso, atenta-se para os adolescentes, pois o processo do desenvolvimento do DM 2 na infância e adolescência parece evoluir de maneira mais rápida do que nos adultos[45].

As anormalidades no perfil lipídico estão presentes em número significativo de indivíduos obesos, principalmente na obesidade grave[37]. No presente estudo, a prevalência de colesterol total elevado foi significativamente maior no grupo de adolescentes (88,3%), em comparação com os adultos (52,9%). Esta prevalência foi superior à encontrada em estudos, como o de Faria et al [46], que encontraram 57% de CT elevado em adolescentes obesos, porém o estudo citado foi realizado com todas as classes de obesidade.

Existe alta correlação entre hiperlipidemia e aumento do risco cardiovascular em adultos, porém, esta associação não está clara em adolescentes[47]. Apesar de ambos os grupos avaliados terem apresentado alterações de todos os componentes do perfil lipídico, a presença de anormalidades foi significativamente maior no grupo dos adolescentes avaliados. Tais achados são importantes se considerarmos que a normalização destas alterações reduzirá o risco de DCV na vida adulta [12].

A inflamação sistêmica presente na obesidade sofre aumento progressivo desde os primeiros estágios de aumento da adiposidade corporal[48]. Portanto, alterações metabólicas aterogênicas, trombogênicas e inflamatórias contribuem para que crianças e adolescentes com obesidade abdominal apresentem maior risco para o desenvolvimento da doença coronariana na vida adulta[49].

A média de PCR no presente estudo foi de 1,78±1,16 mg/dL no G1, valor mais elevado do que o encontrado por Holterman et al, em adolescentes com obesidade grave (1,02 mg/dL)[35]. De igual modo, o G2 apresentou média de PCR (1,98±1,71 mg/dL), maior do que o encontrado em outro estudo com adultos com obesidade classe III (1,29 mg/dL)[13]. Além disso, destaca-se o grande percentual de indivíduos com valor de PCR acima dos valores de

referência, de acordo com a faixa etária estudada (93,3% no G1 e 94,1% no G2), classificados como de elevado risco cardiovascular. O presente estudo mostra que a obesidade grave, independente da faixa etária, está associada com componente de inflamação sistêmica importante, com valores médios um pouco mais elevadas nos adultos obesos.

Foi encontrada elevada prevalência de EH encontrada no G1 (80%) e G2 (79,4%). Fish e colaboradores[50] encontraram prevalências que variaram entre 74 e 90% em adultos com obesidade classe III. Em adolescentes com obesidade grave, um estudo encontrou 53% de EH[42]. Sabe-se que a EH é fortemente associada à obesidade, RI e dislipidemia[16,18]. Nas situações de RI, as células adiposas e musculares apresentam preferência pela oxidação de lipídeos e elevada proporção das concentrações de ácidos graxos livres, liberados a partir de células adiposas, é capturada pelo fígado, promovendo a EH[51]. Além disso, evidências indicam que a EH não é apenas uma simples consequência da RI, mas também desempenha papel causal na gênese e na progressão desta. O conteúdo lipídico intracelular no fígado reduz o *clearance* de insulina, resultando em hiperinsulinemia[52]. Em adolescentes obesos, a EH é considerada a causa mais comum de doença hepática[35]. A RI, avaliada pelo índice HOMA-IR, que também apresentou alto percentual de alteração no presente estudo, é considerada, portanto, um preditor de progressão da doença[38].

A EH pode ser assintomática, porém, apresenta potencial para progredir à hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular, com consequente aumento da mortalidade[35,42]. Não foi possível avaliar o grau desta esteatose, o que pode ser considerado como limitação do presente estudo, levando-se em consideração que o tempo de início da doença e a manutenção da obesidade poderão ser preditores da sua progressão. Portanto, mesmo encontrando elevada prevalência de EH entre os adolescentes, deve-se considerar que os adultos podem apresentar maior gravidade do referido quadro, dada a natureza progressiva da doença.

A pressão arterial elevada foi identificada em 60,3% dos adultos, valor semelhante ao encontrado por Nordstrand e colaboradores[36] (68%). Um estudo mostrou que mais de 75% dos casos de HAS são atribuídos diretamente à obesidade[47]. Esta comorbidade é considerada rara em adolescentes, porém vem apresentando aumento contínuo. Além disto, é observado um risco três vezes maior de HAS em crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade, comparadas aos indivíduos eutróficos[53]. A literatura apresenta baixo relato de HAS em adolescentes. Possivelmente, isso se deve ao fato dos estudos não discriminarem o grau de obesidade encontrado. O presente estudo mostrou prevalência de alterações na pressão arterial elevada nesta população (65%) e deve-se considerar que, na presença de obesidade, as alterações de pressão arterial tendem a permanecer e se agravar na idade adulta.

A utilização de diversos critérios para o diagnóstico da SM dificulta a comparação das prevalências entre diferentes estudos realizados. Mesmo assim, aproximadamente ¼ da população mundial adulta apresenta SM [54,55,56].

A obesidade visceral e a RI parecem ser os fatores mais importantes para o desenvolvimento da SM. O acúmulo de gordura visceral está relacionado com a progressão da aterosclerose e com o aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias a partir do tecido adiposo[57]. Um estudo mostrou que valores de PCR se apresentam mais elevados em indivíduos com SM em comparação aos sem esta síndrome (1,0 mg/dL x 0,3 mg/dL), independente de valores de IMC[58].

Um estudo realizado com adolescentes obesos graves, utilizando o mesmo critério diagnóstico do presente estudo para SM, observou-se prevalência de 50% na amostra avaliada[59]. Considerando que a SM se trata da associação de alterações metabólicas relacionadas a vários desfechos adversos à saúde, incluindo o DM 2, DCV e diversos tipos cânceres, dentre outras enfermidades, as prevalências igualmente elevadas tanto no G1 (60,0%) quanto no G2 (63,2%) apresentadas pelo presente estudo, devem ser valorizados, tendo em vista as consequências da SM para a saúde dos indivíduos, sobretudo em fases tão precoces da vida.

No presente estudo destaca-se o fato dos adolescentes apresentarem alterações metabólicas graves, semelhante ao observado nos adultos obesos. Considerando que é estimado para 2035 um aumento da prevalência de doenças coronárias de 5 para 16%, com mais de 100.000 casos atribuídos ao aumento da obesidade em adolescentes de hoje[42], observa-se a necessidade de uma intervenção precoce, com foco na prevenção, visando minimizar a sua progressão e o aparecimento de resultados adversos decorrentes do excesso da adiposidade corporal.

Conclusão

A análise da classe mais grave da obesidade demonstrou que os adolescentes se assemelharam aos adultos obesos com relação à prevalência e à gravidade de alterações antropométricas, clínicas e metabólicas estudadas. Tais achados alertam para os efeitos da exposição à obesidade no agravamento progressivo das complicações associadas, que podem aumentar as chances do aparecimento de DCV, de forma cada vez mais precoce, na vida dos indivíduos.

Tabela 01. Valores médios das variáveis antropométricas de adolescentes e adultos com obesidade grave

Variáveis	Adolescentes (n=60)	Adultos (n=68)	
	Média ± DP	Média ± DP	p valor
[1]Idade (anos)	17,32±1,35	39,31±9,45	0,000*
Peso (kg)	129,49±22,85	121,68±16,53	0,270
[1]IMC (kg/m²)	46,21±7,01	44,66±4,22	0,425
PC (cm)	124,22±14,12	124,26±11,35	0,983

* Valores com significância estatística (p ≤ 0,005), Teste T-Student, [1] Teste Mann-Whitney, DP – desvio padrão; IMC – índice de massa corporal; PC – perímetro da cintura.

Tabela 02. Valores médios das variáveis bioquímicas de adolescentes e adultos com obesidade grave

Variáveis Bioquímicas	Adolescentes (n=60)	Adultos (n=68)	p valor
	Media ± DP	Média ± DP	
[1]Glicemia (mg/dL)	97,08±15,07	107,22±31,08	0,070
[1]HOMA-IR	3,41±1,54	5,15±2,45	0,000*
Colesterol total	199,18±36,87	197,19±35,84	0,757
HDL-c	46,7±9,87	48,25±31,01	0,384
LDL-c	122,47±34,27	118,72±31,01	0,517
[1]Triglicerídeos	128,05±49,15	153,60±75,04	0,117
[1]PCR (mg/dL)	1,78±1,16	1,98±1,71	0,843

* Valores com significância estatística (p ≤ 0,005), Teste T-Student, [1] Teste Mann-Whitney, HDL-c – high density lipoprotein; HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance; LDL-c - low density lipoprotein; PCR – proteína c reativa

Tabela 03. Alterações clínicas e laboratoriais segundo faixa etária em adolescentes e adultos com obesidade grave

Variáveis	Adolescentes (n=60) % (n)	Adultos (n=68) % (n)	p valor
Hiperglicemia	35 (21)	44,1 (30)	0,293
Resistência à insulina	53,3 (32)	76,5 (52)	0,008*
Hipercolesterolemia	88,3 (53)	52,9 (36)	0,000*
LDL-c elevado	73,3 (44)	42,6 (29)	0,000*
HDL-c reduzido	43,3 (26)	20,6 (14)	0,006*
Hipertrigliceridemia	68,3 (41)	36,8 (25)	0,000*
PCR elevado	93,3 (56)	94,1 (64)	0,539
Esteatose Hepática	80 (48)	79,4(54)	0,934
Pressão arterial elevada	65 (39)	60,3 (41)	0,583
Síndrome metabólica	60 (36)	63,2 (43)	0,707

* Valores com significância estatística ($p \leq 0,005$)

Referências

1. TAVARES, T.B.; NUNES, S.M.; SANTOS, M.O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *Rev Med*, v.20, n.3, p.359-366, 2010.
2. GODOY-MATOS, A.F.; GUEDES, E.O.; SOUZA, L.L.; SOUZA, L.L.; MARTINS, M.F. Management of obesity in adolescentes: state of art. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.53, n.2, p.252-261, 2009.
3. IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). POF 2008-2009: desnutrição cai e peso das crianças brasileiras ultrapassa padrão internacional. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699&id _pagina=1>.Acesso em 22 de novembro de 2013.
4. ABBES, P.T.; LAVRADOR, M.S.; ESCRIVÃO, M.A.; TADDEI, J.A. Inactivity and clinical and metabolic variables associated with adolescent obesity. *Rev Nutr Campinas*, v.24, n.4, p. 529-538, 2011.
5. BOIDO, A.; CERIANI, V.; CETTA, F.; LOMBARDI, F.; PONTIROLI, A. Bariatric surgery and prevention of cardiovascular events and mortality in morbid obesity: Mechanisms of action and choice of surgery. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, v. 25, p. 437-443, 2015.
6. KELLY, A. S.; BARLOW, S. E; RAO, G.; INGE, T. H.; HAYMAN, L. L.; STEINBERGER, J.; et al. Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v.128, p.1689–1712, 2013.
7. SKINNER, A. C.; SKELTON, J. A. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999–2012. *JAMA Pediatrics*, v. 168, p. 561–566, 2014.
8. SILVA, E.A.; FLEXA F.; ZANELLA, M.T. Obesidade abdominal, resistência à insulina e hipertensão: impacto sobre a massa e a função do ventrículo esquerdo em mulheres. *Arq Bras Cardiol*, v. 89, n.2, p. 86-92, 2014.
9. YOUNUS, S.; RODGERS, G. Biomarkers associated with cardiometabolic risk in obesity. A*m Heart Hosp J*, v.9, n.1, p.28-32, 2011.
10. GUMBS, A.A.; MODLIN, I.M.; BALLANTYNE, G.H. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg*, v.15, p.462-473, 2005.
11. FONSECA-ALANIZ, M.H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.C.; LIMA, F.B. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.50, n.2, p. 216-219, 2006.
12. TEEPLE, E.A.; TEICH, S.; SCHUSTER, D.P.; MICHALSKY, M.P.Early Metabolic Improvement Following Bariatric Surgery in Morbidly Obese Adolescents. *Pediatr Blood Cancer*, v.58, p.112–116, 2012.
13. FAINTUCH, J.; BORTOLOTTO, L.A.; MARQUES, P.C.; FAINTUCH, J.J.; FRANÇA, J.I. Systemic inflammation and carotid diameter in obese patients: pilot comparative study with flaxseed powder and cassava powder. *Nutr Hosp*, v. 26, n.1, p.208-213, 2011.

14. ADAMS, L.A.; LYMP, J.F.; SAUVER, J.; SANDERSON, S.O.; LINDOR, K.D.; FELDSTEIN, A.et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, v. 129, p.113-121, 2005.

15. CHARLTON, M.R.; BURNS, J.M.; PEDERSEN, R.A.; WATT, K.D.; HEIMBACH, J.K.; DIERKHISING R.A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*, v.141, p.1249-1253, 2011.

16. INGE, T.H.; XANTHAKOS, S.A.; ZELLER, M.H. Bariatric surgery for pediatric extreme obesity: now or later? *Int Journal of Obesity*, v. 31, p. 1-14, 2007.

17. BELLENTANI, S.; SACCOCCIO, G.; MASUTTI, F.; CROCE, L.S.; BRANDI, G.; SASSO, F. ET AL. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*, v.132, p.112-117, 2000.

18. BARCHETTA, I.; ANGELICO, F.; BEN, M.D.; BARONI, M.G.; POZZILLI, P.; MORINI, S.; CAVALLO, M.G. Strong association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Medicine*, v. 9, p. 85-91, 2011.

19. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Growth reference data for 5-19 years, WHO reference 2007. Disponível em: < http://www.who.int/growthref/en/>.

20. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity. *World Health Organ Tech Rep Ser*, v.894, p.1-253, 1998.

21. RAMALLE-GÓMARA, E. et al. Validez de las medidas autodeclaradas de peso y talla en la estimación de la prevalencia de obesidad. *Med Clin*, v. 716, n. 1, p. 108-112, 1997.

22. LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. *Champaign: Human Kinetics Pub*, 177 p, 1998.

23. FREEDMAN, D.S.; SERDULA, M.K.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*, v. 69, n. 2, p. 308-317, 1999.

24. ALBERTI, K.G.M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*, v.24, p. 451–463, 2007.

25. MATTHEWS, J.P.; HOSKER, A.S.; RUDENSKI, B.A.; NAYLOR, D.F.; TREACHER.; R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, v.28, n.7, p.383-391, 2000.

26. GHIRINGHELLO, M.T.; VIEIRA, J.G.; TACHIBANA, T.T.; FERRRER, C.; MACIEL, R.M.; AMIOKA, P.H.; *et al*. Distribution of HOMA-IR in Brazilian Subjects with Different Body Mass Indexes. *Arq Bras Endocrin Metab*, v.50, n.3, p.573-574, 2006.

27. KESKIN, M.; KURTOGLU, S.; KENDIRCI, M.; ATABEK, M.E.; YAZICI, C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*, 115:e500-3, 2005.

28. XAVIER, H.T.; IZAR, M.C.; FARIA NETO, J. R.; ASSAD, M. H.; ROCHA, V. Z.; SPOSITO, A. C.; et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, v.101, n.4 (supl.1), 2013.

29. PEARSON, T.A.; MENSAH, G.A.; ALEXANDER, R.W.; ANDERSON, J.L.; CANNON, R.O.; CRIQUI, M.; FADL, Y.Y. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, v.107, p.499-511, 2003.

30. MAQSOOD, T.; WALKER, D.H.; FINEGAN, A.D. An investigation of ICT diffusion in an Australian construction contractor company using SSM, Proceedings. of The Joint CIB-W107 and CIB-TG23 Symposium on Globalization and Construction, Bangkok, Thailand, p. 485-495, 2004.

31. PRATT, D.S.; KAPLAN, M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*, v.342, p.1266–1271, 2002.

32. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*, v.17, n.1, p.11-17, 2010.

33. ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, v. 366, n.9491, p.1059-1062, 2005.

34. ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; KAUFMAN, F.; TAJIMA, N.; SILINK, M.; ARSLANIAN, S.; et al. The IDF consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents. International Diabetes Federation, 2007.

35. HOLTERMAN, M.J.; HOLTERMAN, A.L.; BROWNE, A.F. Pediatric Obesity. *Surg Clin A Am*, v.92, n.3, p.559-582, 2012.

36. NORDSTRAND, N.; GJEVESTAD, E.; DINH, K.N.; HOFSØ, D.; RØISLIEN, J.; SALTVEDT, E.; HJELMESÆTH, J. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovascular Disorders*, v.11, n.7, 2011.

37. MAGGIO, A.B.; MARTIN, X.E.; GASSER, C.S.; DUDING, C.G.; BEGHETTI, M.; LAMBERT, N.J.; WEBER, C.C. Medical and non-medical complications among children and adolescents with excessive body weight. *BMC Pediatrics*, v.14, p.232, 2014.

38. CODONER-FRANCH, P.; MURRIA-ESTAL, R.; TORTAJADA-GIRBES, M.; VILLAESCUSA1, C.; VALLS-BELLES, V.; IGLESIAS, E. New factors of cardiometabolic risk in severely obese children: influence of pubertal status. *Nutr Hosp*, v.25, n.5, p.845-851, 2010.

39. VELOSO, H.J.F.; SILVA, A.A.M. Prevalência e fatores associados à obesidade abdominal e ao excesso de peso em adultos maranhenses. *Rev Bras Epidemiol*, v.13, n.3, p.400-412, 2010.

40. BARTON M. Obesity and aging: determinants of endothelial cell dysfunction and atherosclerosis. *P flugers Arch*, v.460, p.825–837, 2010.

41. NASREDDINE, L.; NAJA, F.; TABET, M.; HABBAL, M.Z.; EL-AILY, A.; HAIKAL, C.; et al. Obesity is associated with insulin resistance and components of the metabolic syndrome in Lebanese adolescents. *Ann Hum Biol*, v.39, p. 122-128, 2012.

42. BEREKET, A.; ATAY, Z. Current Status of Childhood Obesity and its Associated Morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr En docrinol*, v.4, n.1, p.1-7, 2012.

43. ADAMS, J.S.; HEWISON, M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, v.95, n.2, p.471-478, 2010.

44. WEYER, C.; BOGARDUS, C.; MOTT, D.M.; PRATLEY, R.E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest*, v.104, n.6, p.787-794, 1999.

45. STYNE DM. Childhood and adolescent obesity. Prevalence and significance. *Pediatr Clin North Am*, v.48, n.4, p.823-853, 2001.

46. FARIA AG, RIBEIRO MA, MARSON FA, SCHIVINSKI CI, SEVERINO SD, RIBEIRO JD, et al. Effect of exercise test on pulmonary function of obese adolescents. *J Pediatr (Rio J)*, v.90, p.242-249, 2014.

47. MOREIRA, N.F.; MURARO, A.P.; BRITO, F.S.; GONÇALVES-SILVA, R.M.; SICHIERI, R.; FERREIRA, M.G. Obesidade: principal fator de risco para hipertensão arterial sistêmica em adolescentes brasileiros participantes de um estudo de coorte. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.57, n.7, p.520-526, 2013.

48. DAYAL, D.; JAIN, H.; ATTRI, S.V.; BHARTI,B.; BHALLA, A.K. Relationship of High Sensitivity C-Reactive Protein Levels to Anthropometric and other Metabolic Parameters in Indian Children with Simple Overweight and Obesity. *J of Clin and Diag Research*, v.8, n.8, p. PC05-PC08, 2014.

49. OLIVEIRA, C.L.; MELLO, M.T.; CINTRA, I.P.; FISBERG, M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Revista de Nutrição*, v. 17, n. 2, p. 237-245, 2004.

50. FISH, E.; BEVERSTEIN, G.; OLSON, D.; REINHARDT, S.; GARREN, M.; GOULD, J. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. *J Surg Res*, v.164, n.2, p.198-202, 2010.

51. LEWIS, J.R.; MOHANTY, S.R. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Digestive diseases and sciences*, v.55, n.3, p.560-578, 2010.

52. TAMURA, Y.; TANAKA, Y.; SATO, F.; CHOI, J.B.; WATADA, H.; NIWA, M.; et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, v.90, p.3191-3196, 2005

53. SHRIVASTAVA, S.R.; SHRIVASTAVA, P.S.; RAMASAMY, J. Childhood obesity: A determinant of adolescente and adult hypertension. *Int J Prev Med*, v.5, n.1, p.S71-S72, 2014.

54. MOORE, S.C.; GUNTER, M.J.; DANIEL, C.R.; et al. Common genetic variants and central adiposity among Asian-Indians. *Obesity (Silver Spring)*, v.20, p.1902-1908, 2012.

55. GALLAGHER, E.J.; LEROITH, D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care*, v.36, n.2, p.233–239, 2013.

56. BELTRAN-SANCHEZ, H.; HARHAY, M.O.; HARHAY, M.M.; MCELLIGOTT, S. Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol*, v.62, p.697–703, 2013.

57. BAE, J.; SHADE, J.; ABRAHAM, A.; ABRAHAM, B.; PETERSON, L.; SCHNEIDER, E.B.; et al. Effect of Mandatory Centers of Excellence Designation on Demographic Characteristics of Patients Who Undergo Bariatric Surgery. *JAMA Surg*, [Published online], 2015.

58. BAHIA, L.; AGUIAR, L.G.; VILLELA, N.; BOTTINO, D.; GODOY-MATOS, A.F.; GELONEZE, B.; et al. Relationship between adipokines, inflammation, and vascular reactivity in lean controls and obese subjects with metabolic syndrome. *Clinics*, v.61, n.5, p.433-40, 2006.

59. HEKMATDOOST, A.; MIRMIRAN, P.; HOSSEINI-ESFAHANI, F.; AZIZI, F. Dietary fatty acid composition and metabolic syndrome in Tehranian adults. *Nutrition*, v.27, p.1002-1007, 2011.

Artigo Científico Nº 02 referente à dissertação

Estado nutricional de Vitamina D e sua relação com alterações metabólicas em adolescentes e adultos com obesidade grave

(Manuscrito a ser encaminhado para publicação em revista Científica após considerações da banca)

RESUMO

Introdução: A crescente epidemia de obesidade vem ocorrendo paralelamente ao aumento da deficiência de vitamina D (DVD), indicando que a obesidade pode ser um fator de risco para a deficiência desta vitamina.
Objetivos: Avaliar o estado nutricional da vitamina D e a sua relação com as complicações decorrentes da classe mais grave de obesidade, em adolescentes e adultos.
Casuística e Métodos: Trata-se de um estudo observacional comparativo. A população estudada foi constituída por adolescentes com obesidade grave e adultos com obesidade classe III. Na avaliação antropométrica foi medido o peso corporal, estatura, perímetro da cintura (PC) e calculado IMC**.** A análise bioquímica da vitamina D **(**25(OH)D) foi feita por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência e os pontos de corte adotados para sua classificação foram ≤ 20ng/mL para deficiência, de 21 a 29 ng/mL para insuficiência e a suficiência ≥ 30 ng/mL**.** Foram avaliados o perfil lipídico (colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol e triglicerídeos), proteína C reativa (PCR), glicemia, insulinemia em jejum e pressão arterial. A sensibilidade à insulina foi avaliada pelo cálculo do *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance* (HOMA-IR). Foi realizado ainda o diagnóstico de esteatose hepática (EH) e síndrome metabólica (SM). Foram utilizados testes estatísticos considerando nível de significância de 5%.
Resultados: Foram avaliados 128 indivíduos: 60 adolescentes (G1) e 68 adultos (G2), sendo 75% e 63,3% do sexo feminino e 25% e 36,7% do sexo masculino, respectivamente. O percentual de inadequação de vitamina D (deficiência e insuficiência) foi observado em 90% e 79,4% no G1 e no G2, respectivamente, sem diferenças significantes entre os grupos. Houve correlação negativa e significativa do IMC com os valores de 25(OH)D no grupo dos adultos (r = - 0,244; *p* = 0,045). Indivíduos com inadequação de vitamina D apresentaram maiores valores de PCR em ambos os grupos (*p* = 0,000). Também foi observada correlação negativa significativa entre as concentrações de 25(OH)D e PCR no G1 (r = - 0,871; *p* = 0,000) e no G2 (r = - 0,811; *p* = 0,000). O HOMA-IR apresentou correlação negativa, com significância estatística, com a 25(OH)D no G1 (r = - 0,832; *p* = 0,000) e no G2 (r = - 0,589; *p* = 0,000). A inadequação desta vitamina apresentou associação com o colesterol total elevado no G1 (*p* = 0,029) e valores mais elevados de LDL-c no G2 (*p* = 0,003) e uma tendência desse último no grupo dos adolescentes (*p* = 0,055). Não foi observada associação com significância estatística entre as concentrações de 25(OH)D com EH, pressão arterial elevada e SM.
Conclusão: Foi observada prevalência elevada de deficiência e insuficiência de vitamina D associada com alterações metabólicas tanto em adultos, quanto em adolescentes obesos. Considerando que o tempo de exposição à obesidade interfere no agravamento progressivo das complicações associadas, se faz necessário o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle da obesidade e ao combate à inadequação do estado nutricional de vitamina D.

Palavras chave: Obesidade, Vitamina D, Resistência à insulina, Síndrome X Metabólica

ABSTRACT

Introduction: The growing obesity epidemic is occurring in parallel with increased vitamin D deficiency (DVD), indicating that obesity is a risk factor for deficiency of this vitamin.
Objective: To assess the nutritional status of vitamin D and its relationship with the complications of the most extreme class of obesity in adolescents and adults.
Methods: Comparative observational study, using a population of adolescents with severe obesity and adults with class III obesity. In anthropometric assessment was measured body weight, height, waist circumference (PC) and calculated the body mass index (BMI). The analysis of vitamin D (25(OH)D) was made by High Performance Liquid Chromatography Efficiency and cutoff points for their ranking were ≤ 20 ng/mL for deficiency, 21-29 ng/mL for insufficiency and ≥ 30 ng/mL for sufficiency. We assessed the lipid profile (total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides), C-reactive protein (CRP), blood glucose, fasting insulin and blood pressure. Insulin sensitivity was assessed by calculating the Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR). It was also performed the diagnosis of hepatic steatosis (HS) and metabolic syndrome (MS). Statistical tests considering a significance level of 5% were used.
Results: We evaluated 128 individuals: 60 adolescents (G1) and 68 adults (G2), 75% and 63.3% female and 25% and 36.7% males, respectively. The percentage of inadequate vitamin D (deficiency and insufficiency) was observed in 90% and 79.4% in G1 and G2, respectively, with no significant differences between groups. There was a negative and significant correlation of BMI values with 25(OH)D in the adult group (r = - 0.244, p = 0.045). Individuals with inadequate vitamin D had higher CRP levels in both groups (p = 0.000). Also there was significant negative correlation between the mean 25(OH)D and CRP in G1 (r = - 0.871, p = 0.000) and G2 (r = - 0.811, p = 0.000). The HOMA-IR showed a negative correlation, statistically significant, with 25(OH)D in G1 (r = - 0.832, p = 0.000) and G2 (r = - 0.589, p = 0.000). The inadequacy of this vitamin was associated with high total cholesterol in G1 (p = 0.029) and higher values of LDL-c in G2 (p = 0.003) and a trend of the latter in the group of adolescents (p = 0.055). There was no statistically significant association between concentrations of 25(OH)D with EH, elevated blood pressure and MS.
Conclusion: It observed high prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency associated with metabolic changes, both in adults and in obese adolescents. Whereas the obesity exposure time interfere in the progressive deterioration of associated complications, the development of prevention and control of obesity and strategies to combat unhealthy nutritional state of vitamin D is needed

Keywords: Obesity, Vitamin D, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome X.

Introdução

A obesidade é o distúrbio nutricional e metabólico mais prevalente no mundo[1]. De acordo com a Organização Mundial da Saúde aproximadamente 600 milhões de adultos são considerados obesos. Estima-se que estes números dobrem até 2030[2].

É observada associação da classe mais grave da obesidade com elevação progressiva da morbimortalidade, além de redução da expectativa de vida[3]. Nos adolescentes, a obesidade grave, especialmente quando combinada com doenças associadas, faz com que estes jovens apresentem alto risco de mortalidade prematura e morbidade na vida adulta[4].

No Brasil, entre 1989 e 2003, a prevalência desta classe de obesidade quadriplicou em homens e apresentou aumento de 44% em mulheres, sendo esta taxa de elevação superior à das outras classes de obesidade[5]. Em adolescentes, a obesidade grave foi o subgrupo da doença que apresentou maior elevação nos últimos anos, com prevalência de aproximadamente 6%[6,7].

O aumento da deficiência de vitamina D (DVD) ocorre concomitantemente ao da obesidade, e a associação entre essas duas situações tem sido observada, tanto em adultos quanto em adolescentes[8,9]. Estima-se que 1 bilhão de pessoas no mundo apresentem algum grau de DVD[10].

A 25(OH)D está inversamente relacionada com a gordura corporal, indicando que a obesidade é um fator de risco para esta deficiência[11]. Segundo Fish et al, indivíduos obesos apresentam o dobro de risco para desenvolver DVD quando comparados aos eutróficos. Tal fato possivelmente se deve à presença de receptores de vitamina D (VDR) no tecido adiposo, que pode causar a sua retenção diminuindo, assim, sua disponibilidade para os tecidos alvo[12].

Os efeitos da forma biologicamente ativa da vitamina D (VD) (1,25(OH)2D ou calcitriol) são mediados pelo VDR, presente nos principais sítios de ação desta vitamina, como rim, glândulas paratireoides, intestino e osso. A descoberta de que o VDR é expresso em quase todas as células do corpo sugere o envolvimento da VD em vários outros sistemas, além dos tecidos musculoesqueléticos[13].

O calcitriol desempenha papel importante na homeostase da glicose melhorando a sensibilidade à insulina nas células-alvo (fígado, músculo esquelético e tecido adiposo), além de aumentar e melhorar a função das células-β pancreáticas[14].

Alguns estudos indicam associação da inadequação de VD com menor concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL) e com triglicerídeos aumentados, bem como concentrações mais elevadas de apolipoproteína E[15,16]. Uma avaliação prospectiva mostrou associação significativa entre menores concentrações séricas de 25(OH)D com

hipercolesterolemia[17]. No entanto, deve-se levar em conta que os resultados envolvendo esta vitamina e os lipídios sanguíneos podem apresentar fatores de confusão, devido a sua relação com a obesidade[18].

A obesidade é considerada um estado de inflamação crônica, com aumento das concentrações de interleucina 1, 6 e fator de necrose tumoral, estimulando a produção da proteína C reativa (PCR) que por sua vez, promove a liberação de citocinas inflamatórias adicionais[19]. A relação entre a 1,25(OH)2D e a inflamação crônica de baixa intensidade pode ser mediada, em parte, pelas propriedades imunomoduladoras do calcitriol, que é capaz de regular negativamente a produção de citocinas pró inflamatórias[20]. Esta vitamina parece inibir a expressão de interleucinas, que são produzidas pelos linfócitos T ativados, sendo necessários mais estudos para esclarecer este metabolismo[21].

Há relatos de que baixas concentrações de 25(OH)D estão associadas com a gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)[22]. Especula-se que a DVD possa exacerbar a esteato hepatite não alcoólica, em parte, através da regulação da biodisponibilidade dos ácidos biliares[23].

A síndrome metabólica (SM) encontra-se diretamente relacionada com o desenvolvimento da doença cardiovascular aterosclerótica[24] e alguns estudos mostram uma possível relação entre a DVD e a SM[25,26,27].

Os achados que identificam inadequação sérica de 25(OH)D em todo o mundo têm despertado, cada vez mais, o interesse de se avaliar a relação desta vitamina com doenças metabólicas. Entretanto, as informações disponíveis, até o momento, se referem principalmente aos adultos e idosos, sendo escassos os estudos com adolescentes.

Considerando que o tempo de exposição à obesidade aumenta as chances do desenvolvimento precoce de doenças metabólicas, o presente estudo teve por objetivo avaliar o estado nutricional da vitamina D e a sua relação com as complicações decorrentes da classe mais grave de obesidade, em adolescentes e adultos.

Casuística e Métodos

Trata-se de estudo observacional comparativo. A população estudada foi constituída por adolescentes com obesidade grave (G1), segundo a WHO (2007)[28] e adultos com obesidade classe III (G2), segundo a WHO (1998)[29], atendidos em clínica especializada no controle da obesidade, no município do Rio de Janeiro. O período de coleta de dados foi de março de 2011 a dezembro de 2013.

A amostra foi obtida por conveniência e fizeram parte do presente estudo todos os pacientes que, no período de coleta, se enquadravam nos critérios de inclusão: adolescentes com idade entre 10 e 19 anos e 11 meses com índice de massa corporal (IMC)/idade no percentil superior a 99,9 e adultos com idade entre 20 e 60 anos, com IMC igual ou superior a 40 Kg/m². Os critérios de exclusão foram: ter realizado cirurgias disabsortivas e restritivas prévias, apresentar síndromes disabsortivas intestinais, neoplasias, fazer uso de fármacos hipolipemiantes, hipoglicemiantes, uso de medicamento ou suplemento vitamínico contendo vitamina D, ser gestante ou nutriz, apresentar doenças renais e doenças hepáticas, exceto esteatose hepática.

Os pacientes foram submetidos às avaliações antropométrica, bioquímica e clínica. Na avaliação antropométrica foi medido o peso corporal por meio de balança eletrônica do tipo plataforma com capacidade de 300 kg com variação de 100g. A estatura foi obtida mediante a utilização de estadiômetro, acoplado à balança, de extensão até 200 cm, com precisão de 0,1 cm, com o paciente em pé, descalço, calcanhares juntos, costas eretas e braços estendidos sobre o corpo. Foi calculado o IMC, por meio da razão entre o peso corporal (kg) e o quadrado da estatura (m²).O perímetro da cintura (PC) foi aferido com fita métrica flexível e inelástica, de 200 cm e variação de 0,1 cm. A medição foi realizada no maior diâmetro sagital abdominal, estando o indivíduo em pé, com abdômen relaxado, braços ao longo do corpo, pés juntos e com o peso dividido em ambas as pernas. A medida foi realizada ao final da expiração do indivíduo[30,31]. Para os adultos foram os pontos de cortes previstos pela WHO (1998)[29]. Já para os adolescentes, este ponto de corte foi baseado no percentil 90, proposto por Freedman et al[32].

Todas as aferições foram feitas em duplicata por um único avaliador treinado, aceitaram-se variações de 0,5 cm e foi calculada a média entre os valores.

A coleta de material para análise dos dados bioquímicos foi realizada em laboratório especializado, conveniado com a clínica. As amostras de sangue de 10 mL foram obtidas por punção venosa dos pacientes, após jejum de 12 horas, para a avaliação das concentrações séricas de 25(OH)D, do perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos), da PCR, da glicemia e da insulinemia em jejum.

A análise da VD foi feita pela quantificação da 25(OH)D. Utilizou-se o método da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV), considerada padrão-ouro para essa análise[33].

A deficiência de vitamina D foi definida como valores menores ou iguais a 20,0 ng/mL, a insuficiência entre 21 ng/ml e 29 ng/ml, e a suficiência entre 30 ng/ml e 99 ng/ml[34].

Para a complementação da avaliação do estado nutricional de VD foi realizada a avaliação da exposição solar dos pacientes mediante protocolo traduzido para a língua portuguesa, validado por Hanwell *et al*[35].

A determinação da glicemia em jejum foi obtida pelo método enzimático colorimétrico e o ponto de corte adotado para inadequação foi de maior ou superior a 100,0mg/dL para adultos e adolescentes, proposto pelo IDF[36]. O nível de sensibilidade à insulina foi calculado pela fórmula Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR)[37]. O ponto de corte adotado para adultos obesos foi de superior a 2,9[38]e para os adolescentes, superior a 3,16[39].

Foram analisadas as concentrações de colesterol total e de triglicerídeos, por meio do método colorimétrico enzimático e as frações LDL-c e HDL-c, pelo método de inibição seletiva. Os valores de referência adotados para adolescentes e adultos foram de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2013)[40].

A medida da pressão arterial foi realizada com técnica oscilométrica, por aparelho semiautomático digital de braço, validado e devidamente calibrado. A medida foi realizada após repouso de 5 minutos e repetida duas vezes, com intervalo de 1 minuto entre elas. Foi utilizada a média das duas medidas. A referência adotada para a classificação de pressão arterial elevada em adolescentes e adultos foi de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial (2010)[41]. Para os pacientes em uso de anti-hipertensivos, o diagnóstico prévio confirmado de HAS foi utilizado para classificação no estudo, no lugar da medida pontual da pressão arterial.

A proteína c reativa (PCR) foi dosada por método de nefelometria. O ponto de corte adotado, para considerar um elevado risco cardiovascular, para adultos foi maior que 0,3 mg/dL[42] e maior que 0,5 mg/dL para adolescentes[43].

Para o diagnóstico da esteatose hepática (EH) foi utilizada a ultrassonografia de abdome total[44]. O exame foi realizado e interpretado por um único médico especializado.

Para o diagnóstico da SM foram utilizados os critérios propostos pela International Diabetes Federation (IDF) para adultos[45] e adolescentes[46].

As análises estatísticas foram realizadas através do pacote estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows versão 17,0. Foi aplicado o teste de Kolgomorov-Smirnov para avaliar a simetria das distribuições das variáveis contínuas. Para análise dos dados foi avaliado o tipo de distribuição da amostra, sendo posteriormente

empregados os testes estatísticos referentes a cada tipo de distribuição. Em caso de distribuição normal foram empregados: teste t–Student para a comparação entre as variáveis contínuas e coeficiente de correlação de Pearson. Para distribuição não-normal, foi utilizado Mann-whitney. Foi aplicado teste Qui-quadrado para avaliar a associação entre variáveis categóricas. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (Protocolo de Pesquisa nº 011/06). A inclusão dos pacientes foi realizada mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, pelo próprio paciente ou pelo responsável, de acordo com a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

A amostra foi constituída por 128 indivíduos, 60 pertencentes ao grupo dos adolescentes (G1), sendo 63,3% do sexo feminino e 36,7% do sexo masculino, com média de idade de 17,32±1,35 anos e 68 participantes no grupo de adultos (G2), sendo 75% do sexo feminino e 25% do sexo masculino, com média de idade de 39,31±9,45 anos. A tabela 1 mostra as características gerais da amostra.

Na Tabela 1 também pode ser observado o tempo de exposição solar apresentado pelos indivíduos estudados, com registro de 17±1,27 minutos/dia e 13±1,46 minutos/dia para os adolescentes e adultos, respectivamente.

Não houve diferenças significativas entre os grupos com relação ao peso corporal, IMC e PC. A única variável com diferença significativa entre os grupos foi o HOMA-IR, com médias maiores nos adultos ($p = 0,000$). Houve também uma tendência de médias mais elevadas de glicemia em adultos ($p = 0,070$).

O percentual de inadequação de VD (deficiência e insuficiência) foi observado em 90% e 79,4% no G1 e no G2, respectivamente. O percentual de deficiência e insuficiência de 25(OH)D no G1 foi de 43,3% e 46,7% e no G2 foi de 35,3% e 44,1%, respectivamente, sem diferenças significantes entre os grupos, conforme descrito na tabela 2.

O tempo de exposição solar foi de 17 minutos no G1 (17±1,27) e 13 minutos no G2 (13±1,46), com diferença significativa entre os grupos ($p = 0,000$)

Com relação à EH, foram observadas prevalências de 80% e 79,4% no G1 e G2 respectivamente. A pressão arterial elevada foi encontrada em 65% dos indivíduos do G1 e 60,3% no G2 e a SM estava presente em 60% dos adolescentes e 63,2% dos adultos, como observado na tabela 2.

Ao avaliar a relação da 25(OH)D com o perfil metabólico dos indivíduos, observou-se que no G2 houve correlação negativa e significativa do IMC com os valores de 25(OH)D (r = -0,244; *p* = 0,045). Esta correlação não apresentou significância estatística no grupo dos adolescentes.

Verificou-se que indivíduos com inadequação do estado nutricional da VD, apresentam maiores valores de PCR tanto no grupo dos adolescentes (*p* = 0,000), quanto nos adultos (*p* = 0,000). Além disto, também foi observada correlação negativa significativa entre as médias de 25(OH)D e PCR no G1 (r = - 0,871; *p* = 0,000) e no G2 (r = - 0,811; *p* = 0,000).

Com relação à glicemia, foi observada uma tendência da associação de valores elevados com a inadequação de vitamina D nos adolescentes (*p* = 0,080). Esta associação não foi encontrada nos adultos (*p* = 0,171).

O HOMA-IR apresentou correlação negativa e significativa com a 25(OH)D no G1 (r = - 0,832; *p* = 0,000) e no G2 (r = - 0,589; *p* = 0000). Além disto, foi observado que indivíduos com inadequação de VD apresentam maiores valores de HOMA-IR (G1: *p* = 0,000/ G2: *p* = 0,000).

Ao avaliar o perfil lipídico, foi observado que a deficiência de VD apresentou associação com o colesterol total elevado no G1 (*p* = 0,029). Os indivíduos com deficiência desta vitamina também apresentaram valores mais elevados de LDL-c no G2 (*p* = 0,003) e tendência no grupo dos adolescentes (*p* = 0,055). Não foi observada associação estatisticamente significante entre a VD com HDL-c e triglicerídeos.

Não foi observada associação estatisticamente significante da VD com a EH, pressão arterial elevada e SM.

Discussão

Foi observada elevada prevalência de inadequação de 25(OH)D em ambos os grupos, corroborando com dados de outros estudos que também mostraram inadequação desta vitamina em indivíduos obesos[46,47].

Os indivíduos obesos apresentam o dobro de risco para desenvolver DVD quando comparados a indivíduos eutróficos[48]. Observa-se que estes indivíduos tendem a apresentar menor exposição aos raios ultravioleta devido ao maior uso de vestuário, mobilidade limitada e uso de protetor solar[49]. Além disso, merece destaque o estudo que mostra que indivíduos obesos apresentavam resposta atenuada à irradiação solar, quando comparado a indivíduos eutróficos, prejudicando a síntese da 25(OH)D[50]. No presente estudo o tempo de exposição

solar foi de 17±1,27 minutos/dia para os adolescentes e de 13±1,46 minutos/dia para os adultos.

No que diz respeito à associação da 25(OH)D com o IMC, observou-se correlação negativa e significativa destas variáveis apenas no grupo dos adultos. Publicações com adultos obesos apresentam fortes evidências de que a massa de gordura corporal está inversamente relacionada com as concentrações séricas de 25(OH)D[11,51]. Um estudo que avaliou a relação entre IMC e 25(OH)D através de informações de 21 coortes de adultos (42.024 participantes) observou que cada aumento de 1kg/m² no IMC foi associada à redução de 1,15% da concentração de 25(OH)D[18].

Crianças e adolescentes obesos também podem apresentar concentrações séricas de VD significativamente diminuídas em comparação com indivíduos eutróficos[52]. Porém, estas informações ainda não se encontram tão bem estabelecidas como as observadas na população adulta.

Verificou-se no presente estudo que a PCR apresentou elevada correlação negativa com as concentrações de 25(OH)D e, além disso, indivíduos com inadequação de VD apresentaram maiores valores de PCR com relação aos com adequação desta vitamina, tanto no G1, quanto no G2.

A PCR é um marcador sensível de inflamação e apresenta-se positivamente correlacionada com o IMC, gordura abdominal e estreitamente relacionada com o aumento do risco de eventos cardiovasculares[53,54,55].

Em estudo duplo cego realizado em adultos com DHGNA mostrou-se que os pacientes que receberam suplementação de VD apresentaram redução significativa dos valores séricos de PCR quando comparados aos indivíduos do grupo placebo[56]. Outra publicação, com adultos hipertensos, mostrou que a correção da DVD com suplementação não mostrou efeito significativo nas concentrações de PCR[57].

Com relação aos adolescentes obesos, um estudo de intervenção em 35 indivíduos com DVD, mostrou que a suplementação de VD, por seis meses, melhorou o estado nutricional desta vitamina, mas não mostrou alteração significativa dos marcadores inflamatórios, incluindo a PCR[51].

No presente estudo foi observada tendência de associação de valores elevados de glicemia com a inadequação de 25(OH)D apenas no grupo dos adolescentes. Porém, ao avaliar o marcador de resistência à insulina (HOMA-IR), observou-se que houve correlação negativa significativa com a 25(OH)D em ambos os grupos e a inadequação de 25(OH)D também se apresentou associada com valores elevados de HOMA-IR no G1 e G2.

Em revisão sistemática envolvendo 21 estudos prospectivos com um total de 76.220 participantes, Song et al relataram uma redução do risco relativo de 38% na incidência de diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) entre os indivíduos com maiores concentrações plasmáticas de 25(OH)D, em comparação a indivíduos com menores concentrações[58].

Uma meta-análise envolvendo 3.612 casos e 55.713 controles sugeriu que o risco futuro de DM 2 pode ser reduzido em 41% com concentrações séricas de 25(OH)D superiores a 32 ng/mL, em comparação com concentrações séricas inferiores a 19,5 ng/ml[59].

Em estudo randomizado com adolescentes obesos com inadequação de VD e que receberam suplementação de vitamina D3 ou placebo durante 6 meses, observou-se que os pacientes suplementados apresentaram aumento da concentração sérica de 25(OH)D (19,5ng/mL comparado a 2,5ng/mL no grupo placebo; p = 0,001), insulina em jejum (26,5un/mL comparado a 1,2un/mL no grupo placebo; p = 0,026) e HOMA-IR (21,36 comparado a 0,27 no grupo placebo; p = 0,033). Estes autores concluíram que a correção da inadequação de VD por meio da suplementação, pode ser complemento eficaz ao tratamento padrão da obesidade com RI associada[51].

Foi observado no presente estudo que a deficiência de vitamina D apresentou associação com alguns componentes do perfil lipídico, como o colesterol total elevado nos adolescentes e valores aumentados de LDL-c em adultos, além de uma tendência desse último no grupo dos adolescentes.

Uma avaliação prospectiva mostrou associação significativa entre concentrações mais baixas de VD com hipercolesterolemia[17]. Outro estudo demonstrou que houve uma associação entre as concentrações de 25(OH)D e a hipertrigliceridemia e dislipidemia, mesmo após o ajuste para vários fatores de confusão, como o IMC, sugerindo que o estado nutricional de 25(OH)D pode desempenhar um papel importante no perfil lipídico[8].

Neste estudo, foram encontradas prevalências elevadas tanto de DVD quanto de EH em ambos os grupos. Porém, não foi observada associação estatisticamente significante entre ambos.

Há alguns relatos de que baixas concentrações de 25(OH)D estão associadas com as alterações histológicas mais graves da DHGNA[12]. A VD pode induzir a CYP3A4, uma enzima essencial para o catabolismo de ácidos biliares, indicando um potencial papel na absorção de lipídios. Por isso, especula-se que a DVD possa exacerbar a esteato hepatite não alcoólica, em parte, através da regulação da biodisponibilidade dos ácidos biliares[23]. A presença de EH, frequente nos indivíduos obesos, também contribui para redução das

concentrações séricas de 25(OH)D, uma vez que a sua formação depende da hidroxilação do colecalciferol no fígado[60].

Um estudo realizado com a população pediátrica identificou menores concentrações de 25(OH)D em crianças com DHGNA comprovada por biópsia. É possível que a 25-hidroxilação da VD possa estar reduzida quando há dano hepático pré-existente, ao invés de baixas concentrações séricas desta vitamina promoverem doença hepática[60]. O presente estudo avaliou apenas a presença de EH, que é considerado um estágio inicial da DHGNA, sem avaliar o estadiamento da doença. Este pode ter sido um fator que contribuiu para não ser encontrada associação com a DVD.

No presente estudo, não foi observada relação entre VD e pressão arterial elevada em ambos os grupos avaliados. A pressão arterial pode estar associada inversamente com a VD e os possíveis mecanismos incluem a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o efeito na melhora da função endotelial e a prevenção do hiperparatireoidismo secundário[61]. Entretanto a literatura científica mostra divergências quanto a esta associação [62,63,64].

Também não foi encontrada associação da VD com o diagnóstico de SM em adolescentes e adultos. Uma associação estatisticamente significativa entre as concentrações de 25(OH)D e SM tem sido relatada em alguns estudos [25,26,27], embora outros não tenham encontrado esta relação[65,66].

A obesidade visceral e a resistência à insulina parecem ser os fatores mais importantes para o desenvolvimento da SM. O acúmulo de gordura visceral está relacionado ao aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias a partir de tecido adiposo[67]. Não foi encontrada associação da VD com o diagnóstico da SM, porém foi observada associação com o HOMA-IR, que está relacionado ao desenvolvimento desta síndrome.

Conclusão

Foi observada prevalência elevada de deficiência e insuficiência de vitamina D associada com alterações metabólicas, tanto em adultos, quanto em adolescentes obesos. Considerando que o tempo de exposição à obesidade interfere no agravamento progressivo das complicações associadas, se faz necessário o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle da obesidade e ao combate à inadequação do estado nutricional de vitamina D.

Tabela 1. Valores médios das variáveis antropométricas, bioquímicas e clínicas de adolescentes e adultos com obesidade grave

Variáveis Bioquímicas	Adolescentes (n=60) Media ± DP	Adultos (n=68) Média ± DP	p valor
[1]Idade (anos)	17,32±1,35	39,31±9,45	0,000*
Peso (kg)	129,49±22,85	121,68±16,53	0,27
[1]IMC (kg/m²)	46,21±7,01	44,66±4,22	0,425
PC (cm)	124,22±14,12	124,26±11,35	0,983
Vitamina D (ng/mL)	21,62±7,18	22,91±7,90	0,335
[1]PCR (mg/dL)	1,78±1,16	1,98±1,71	0,843
[1] Glicemia (mg/dL)	97,08±15,07	107,22±31,08	0,070
[1]HOMA-IR	3,41±1,54	5,15±2,45	0,000*
Colesterol total	199,18±36,87	197,19±35,84	0,757
HDL-c	46,7±9,87	48,25±31,01	0,384
LDL-c	122,47±34,27	118,72±31,01	0,517
[1]Triglicerídeos	128,05±49,15	153,60±75,04	0,117
Tempo de exposição solar (minutos/dia)	17±1,27	13±1,46	0,000*

* Valores com significância estatística ($p \leq 0,005$), Teste T-Student[1], Teste Mann-Whitney, DP – desvio padrão; HDL-c – high density lipoprotein; HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance; IMC – índice de massa corporal; LDL-c - low density lipoprotein; PC – perímetro da cintura; PCR – proteína c reativa

Tabela 2. Classificação das variáveis bioquímicas e metabólicas segundo faixa etária de adolescentes e adultos com obesidade grave

Variáveis	Adolescentes (n=60) % (n)	Adultos (n=68) % (n)	p valor
Estado nutricional da vitamina D			
Suficiência	10 (06)	20,6 (14)	0,239
Insuficiência	46,7 (28)	44,1 (30)	
Deficiência	43,3 (26)	35,3 (24)	
Esteatose Hepática	80 (48)	79,4 (54)	0,934
Síndrome Metabólica	60 (36)	63,2 (43)	0,707
Pressão arterial elevada	65 (39)	60,3 (41)	0,583

* Valores com significância estatística ($p \leq 0,005$)
Teste Qui-quadrado

Referências

1. INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY (IASO) 2010. Disponível em: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/heathimpactobesity/>. Acesso em: 25 de Novembro de 2014.
2. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). The World Health Report 2013: Research for Universal Health Coverage. WHO, 2013.
3. BOIDO, A.; CERIANI, V.; CETTA, F.; LOMBARDI, F.; PONTIROLI, A. Bariatric surgery and prevention of cardiovascular events and mortality in morbid obesity: Mechanisms of action and choice of surgery. *Nutr, Metab & Cardiovascular Diseases*, v. 25, p. 437-443, 2015.
4. INGE, T.H.; XANTHAKOS, S.A.; ZELLER, M.H. Bariatric surgery for pediatric extreme obesity: now or later? *Int Journal of Obesity*, v. 31, p. 1-14, 2007.
5. SANTOS, L.M.; DE OLIVEIRA, I.V.; PETERS, L.R.; CONDE, W.L. Trends in morbid obesity and in bariatric surgeries covered by the Brazilian public health system. *Obes Surg*, v.20, n.7, p.943-948, 2010.
6. KELLY, A. S.; BARLOW, S. E; RAO, G.; INGE, T. H.; HAYMAN, L. L.; STEINBERGER, J.; et al. Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v.128, p.1689–1712, 2013.
7. SKINNER, A. C.; SKELTON, J. A. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999–2012.JAMA *Pediatrics*, v. 168, p. 561–566, 2014.
8. GUASCH, A.; BULLÓ, M.; RABASSA, A.; BONADA, A.; CASTILLO, D.D.; SABENCH, F.; SALAS-SALVADÓ, J.; *et al*. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*, v.11, n.149, p. 1475-2840, 2012.
9. SMOTKIN-TAGORRA, M.; PURUSHOTHAMAN, R.; GUPTA, A.; NEIATI, G.; ANHALT, H.; TEN, S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol*, v.20, n.7, p.817-823, 2007.
10. SCHOR, N.M.V.; LIPS, P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v.25, n.4, p.671-680, 2011.
11. SHAPSES, S.A.; LEE, E.J.; SUKUMAR, D.; DURAZO-ARVIU, R.; SCHNEIDER, S.C. The Effect of Obesity on the Relationship Between Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D in Women. *J Clin Endocrinol Metab*, v.98, n.5, p.886-890, 2013.
12. FISH, E.; BEVERSTEIN, G.; OLSON, D.; REINHARDT, S.; GARREN, M.; GOULD, J. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. *J Surg Res*, v.164, n.2, p.198-202, 2010.
13. WACKER, M; HOLICK, M.F. Vitamin D—Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, v.5, p.111–148, 2013.
14. SUNG, C.C.; LIAO, M.T.; LU, K.C.; WU, C.C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*, v.634195, 2012.

15. JORDE, R.; FIGENSCHAU, Y.; EMAUS, N.; HUTCHINSON, M.; GRIMNES, G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension*, v.55, p.792–798, 2010.

16. JAIMUNGAL, S.; WEHMEIER, K.; ARSHAG, D.; HAAS, M. The emerging evidence for vitamin D–mediated regulation of apolipoprotein A-I synthesis. *Nutrition Research*, v.31, n.11, p. 805-812, 2011.

17. SKAABY, T.; HUSEMOEN, L.L.N.; MARTINUSSEN, T., THYSSEN, J.P; MELGAARD, M.; et al. Vitamin D Status, Filaggrin Genotype, and Cardiovascular Risk Factors: A Mendelian Randomization Approach. *PLoS ONE*, v.8, n.2: e57647, 2013.

18. VIMALESWARAN, K.S.; BERRY, D.J.; LU, C.; TIKKANEN, E.; PILZ, S.; *et al*. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med*, v.10, n.2: e1001383, 2013.

19. TEEPLE, E.A.; TEICH, S.; SCHUSTER, D.P.; MICHALSKY, M.P. Early Metabolic Improvement Following Bariatric Surgery in Morbidly Obese Adolescents. *Pediatr Blood Cancer*, v.58, p.112–116, 2012.

20. WOLDEN-KIRK, H.; OVERBERGH, L.; CHRISTESEN, H.T.; BRUSGAARD, K.; MATHIEU, C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cel Endocrinol*, v.347, p.106–120, 2011.

21. MAHON, B.D.; WITTKE, A.; WEAVER, V.; CANTORNA, M.T. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cel Biochem*, v.89, p. 922–932, 2003.

22. RHEE, E.J.; KIM, M.K.; PARK, S.E.; PARK, C.Y.; BAEK, K.H.; LEE, W.Y.; et al. High serum vitamin D levels reduce the risk for nonalcoholic fatty liver disease in healthy men independent of metabolic syndrome. *Endocr J*, v.60, n.6, p.743-752, 2013.

23. DROCOURT, L.; OURLIN, J.C.; PASCUSSI, J.M.; MAUREL, P.; VILAREM, M.J. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. *J Biol Chem*, v. 277, p. 25125–25132, 2002.

24. LAKKA, H.M., LAAKSONEN, D.E.; LAKKA, T.A.; NISKANEN, L.K.; KUMPUSALO, E.; TUOMILEHTO, J.; SALONEN, J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, v.288, n.21, p.2709-2716, 2002.

25. GRADILLAS-GARCÍA, A.; ÁLVAREZ, J.; RUBIO, J.; ABAJOD, F. Relación entre el déficit de vitamina D y el síndrome metabólico en población adulta de la Comunidad de Madrid. *Endocrinol Nutr*, v.62, n.4, p.180-187, 2015.

26. GONZALEZ-MOLERO, I.; ROJO-MARTINEZ, G.; MORCILLO, S.; GUTIERREZ, C.; RUBIO, E.; PEREZ-VALERO, V. et al. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Eur J Clin Nutr*, v.67, p. 680-682, 2013.

27. GHANEI, L.; ZIAEE, A.; ROSTAMI, P.; OVEISI, S.; ESMAILADEHHA, N.; KAZEMIFAR, A.; ZARGAR, A. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Vitamin D Dietary Intake with Metabolic Syndrome: A Case Control Study. *J Res Health Sci*, v.15, n.1, p.32-36, 2015.

28. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Growth reference data for 5-19 years, WHO reference 2007. Disponível em: < http://www.who.int/growthref/en/>.

29. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity. *World Health Organ Tech Rep Ser*, v.894, p.1-253, 1998.

30. RAMALLE-GÓMARA, E. et al. Validez de las medidas autodeclaradas de peso y talla en la estimación de la prevalencia de obesidad. *Med Clin*, v. 716, n. 1, p. 108-112, 1997.

31. LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. *Champaign: Human Kinetics Pub*, v.177 p, 1998.

32. FREEDMAN, D.S.; SERDULA, M.K.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *The Am Journal of Clinical Nutrition*, v. 69, n. 2, p. 308-317, 1999.

33. DORSEY, J.G. Introduction to Modern Liquid Chromatography. *J Am Chem Soc*, v.132, n.26, p. 9220-9220, 2010.

34. HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc*, v. 88, n.7, p.720-755, 2013.

35. HANWELL, H.E.; VIETH, R.; COLE, D.E.; SCILLITANI, A.; MODONI, S.; FRUSCIANTE, V.; et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.121, p.334–337, 2010.

36. ALBERTI, K.G.M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*, v.24, p. 451–463, 2007.

37. MATTHEWS, J.P.; HOSKER, A.S.; RUDENSKI, B.A.; NAYLOR, D.F.; TREACHER.; R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, v.28, n.7, p.383-391, 2000.

38. GHIRINGHELLO, M.T.; VIEIRA, J.G.; TACHIBANA, T.T.; FERRRER, C.; MACIEL, R.M.; AMIOKA, P.H.; *et al*. Distribution of HOMA-IR in Brazilian Subjects with Different Body Mass Indexes. *Arq Bras Endocrin Metab*, v.50, n.3, p.573-574, 2006.

39. KESKIN, M.; KURTOGLU, S.; KENDIRCI, M.; ATABEK, M.E.; YAZICI, C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*, v.115, p.500-503, 2005.

40. XAVIER, H.T.; IZAR, M.C.; FARIA NETO, J. R.; ASSAD, M. H.; ROCHA, V. Z.; SPOSITO, A. C.; et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, v.101, n.4 (supl.1), 2013.

41. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*, v.17, n.1, p.11-17, 2010.

42. PEARSON, T.A.; MENSAH, G.A.; ALEXANDER, R.W.; ANDERSON, J.L.; CANNON, R.O.; CRIQUI, M.; FADL, Y.Y. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a Statement

for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, v.107, p.499-511, 2003.

43. MAQSOOD, T.; WALKER, D.H.; FINEGAN, A.D. An investigation of ICT diffusion in an Australian construction contractor company using SSM, Proceedings. of The Joint CIB-W107 and CIB-TG23 Symposium on Globalisation and Construction, Bangkok, Thailand, 485-495, 2004.
44. PRATT, D.S.; KAPLAN, M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*, v.342, p.1266–1271, 2002.
45. ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, v. 366, n.9491, p. 1059-1062, 2005.
46. SHANTAVASINKUL, P.C.; PHANACHET, P.; PUCHAIWATTANANON, O.; CHAILURKIT, L.; LEPANANON, T. CHANPRASERTYOTIN, S.; et al. Vitamin D status is a determinant of skeletal muscle mass in obesity according to the body fat percentages. *Nutrition*, v.31, n.6, p.801-806, 2015
47. RADHAKISHUN, N.; VLIET, M.; ROSENSTIEL, I.; WEIJER, O.; DIAMANT, M.; BEIJNEN, J.; et al. High prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in Dutch multi-ethnic obese children. *Eur J Pediatr*, v.174, p. 183–190, 2015.
48. FORREST, K.Y.; STUHLDREHER, W.L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res*, v.31, n.1, p.48-54, 2011.
49. GEMMEL, K; PRACHAND, V.N.; WITHAM, M.D. Vitamin D deficiency in preoperative bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis*, v.5, p.54-59, 2009.
50. VANLINT S. Vitamin D and Obesity. *Nutrients*, v.5, n.3, p.949-956, 2013.
51. BELENCHIA, A.M.; TOSH, A.K.; HILLMAN, L.S.; PETERSON, C.A. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, v.97, n.4, p.774-781, 2013.
52. SAINTONGE, S.; BANG, H.; GERBER, L.M. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics*, v. 123, n. 3, p. 707-803, 2009.
53. RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, H. SIMENTAL-MENDIA, L.E.; RODRIGUEZ-RAMIREZ, G.; REYES-ROMERO, M.A. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*, v.2013, p.678159, 2013.
54. OLIVEIRA, V.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta*, v.419, p.87-94, 2013.
55. HEREDIA, F.P.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, S.; MARCOS, A. Chronic and degenerative diseases. Obesity, inflammation and the immune system. 5th International Immunonutrition Workshop. *Proc Nutr Soc*, v.71, p.332–338, 2012.
56. SHARIFI, N.; AMANI, R.; HAJIANI, E.; CHERAGHIAN, B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine*, v.47, p.70-80, 2014.
57. CARLSON N.; MA, R.; ABURTO, M.; PETERS, M.J.; DUPPER, M.V.; CHEN, L.H. Hypovitaminosis D Correction and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in Hypertensive Adults. *Perm J*, v.17, n.4, p.19-21, 2013.

58. SONG, Y.; WANG, L.; PITTAS, A.G.; DEL GOBBO, L.C.; ZHANG, C.; MANSON, J.E.; HU, F.B. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*, v.36, n.5, p.1422-1428, 2013.

59. FOROUHI, N.G.; YE, Z.; RICKARD, A.P.; KHAW, K.T.; LUBEN, R.; LANGENBERG, C.; WAREHAM, N.J. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*, v.55, n.8, p.2173-2182, 2012.

60. MANCO, M., CIAMPALINI, P., NOBILI, V. Low levels of 25- hydroxyvitamin D(3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, v. 51, n. 6, p. 2229–2230, 2010.

61. FORMAN, J.P.; WILLIAMS, J.S.; FISHER, N. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the Renin Angiotensin System in Humans. *Hypertension*, v.55, n.5. p.1283-1288, 2010.

62. BURGAZ, A.; ORSINI, N.; LARSSON, S.C.; WOLK, A. Blood 25 – hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *Journal of Hypertension*, v.29, n.4, p.635-645, 2011.

63. WITHAM, M.D.; NADIR, M.A.; STRUTHERS, A.D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, v.27, n.10, p.1948-1954, 2009.

64. PILZ, S.; TOMASCHITZ, A.; DRECHSLER, C.; DEKKER, J.M.; MARZ, W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res*, v.54, n.8, p.1103-1113, 2010.

65. REIS, J.P.; MUHLEN, D.; KRITZ-SILVERSTEIN, D.; WINGARD, D.L.; BARRETT-CONNOR, E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community dwelling older adults. *Diabetes Care*, v.30, p.1549-1555, 2007.

66. CHON, S.J.Y.; JUNG, Y.S.; CHO, S.H.; CHOI, Y.S.; KIM, S.Y.; LEE, B.S.; et al. Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women. *PLoS One*, v.9, 2014.

67. BAE, J.; SHADE, J.; ABRAHAM, A.; ABRAHAM, B.; PETERSON, L.; SCHNEIDER, E.B.; et al. Effect of Mandatory Centers of Excellence Designation on Demographic Characteristics of Patients Who Undergo Bariatric Surgery. *JAMA Surg*, Published online, 2015.

7. CONCLUSÃO

- O estudo demostrou elevada prevalência de insuficiência e deficiência de Vitamina D, tanto nos adolescentes quanto nos adultos avaliados.

- A análise da classe mais grave da obesidade demonstrou que os adolescentes se equiparam aos adultos obesos com relação à prevalência e à gravidade de alterações antropométricas, clínicas e metabólicas estudadas, com destaque para a elevada prevalência de síndrome metabólica, esteatose hepática e elevação da proteína C reativa.

- A inadequação da 25(OH)D apresentou-se associada com o IMC nos adultos e com o marcador de inflamação, RI e componentes do perfil lipídico em ambos os grupos.

8. RECOMENDAÇÕES

- Desenvolvimento de estratégias de prevenção à obesidade, que englobem todas as faixas etárias, com destaque para a infância e adolescência, considerando a etiologia multifatorial desta doença, seu caráter progressivo e as graves consequências dela decorrentes.

- Acompanhamento nutricional de adolescentes com sobrepeso e obesidade, com o objetivo de evitar a progressão desta doença e o desenvolvimento e agravo das complicações associadas.

- A avaliação do estado nutricional de vitamina D como rotina de atendimento, tanto em adultos quanto em adolescentes com sobrepeso e obesidade, objetivando subsidiar o desenvolvimento de estratégias de combate e prevenção à DVD nestes indivíduos.

9. REFERÊNCIAS - DISSERTAÇÃO

ABBES, P.T.; LAVRADOR, M.S.; ESCRIVÃO, M.A.; TADDEI, J.A. Inactivity and clinical and metabolic variables associated with adolescent obesity. *Rev Nutr Campinas*, v.24, n.4, p. 529-538, 2011.

ADAMS, J.S.; HEWISON, M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, v.95, n.2, p.471-478, 2010.

ADAMS, L.A.; LYMP, J.F.; SAUVER, J.; SANDERSON, S.O.; LINDOR, K.D.; FELDSTEIN, A.et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, v. 129, n.1, p.113-121, 2005.

ALAVIAN, S.M.; MOHAMMAD-ALIZADEH, A.H.; ESNA-ASHARI, F.; ARDALAN, G.; HAJARIZADEH, B. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int*, v. 29, p. 159–63, 2009.

ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; KAUFMAN, F.; TAJIMA, N.; SILINK, M.; ARSLANIAN, S.; et al. The IDF consensus definition of metabolic syndrome in children and adolescents. International Diabetes Federation, 2007.

ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabet Med*, v. 24, n.5, p. 451-463, 2007.

ALBERTI, K.G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*, v. 366, n.9491, p. 1059-1062, 2005.

ALEMZADEH, R.; KICHLER, J.; BABAR, G.; CALHOUN, M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*, v.57, n.2, p. 183-91, 2008.

ANDERSON, J.L.; MAY, H.T.; HORNE, B.D.; BAIR, T.L.; HALL, N.L.; CARLQUIST, J.F.; LAPPÉ, D.L.; MUHLESTEIN, J.B. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. *Am J Cardiol*, v.106, n.7, p. 963-968, 2010.

ARUNABH S, POLLACK S, YEH J, ALOIA JF. Body fat content and 25-hydroxivitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*, v.88, n.1, p.157-61, 2003.

ASHRAF, A.; ALVAREZ, J.; SAENZ, K.; GOWER, K.; MCCORMICK, K.; FRANKLIN, A. Threshold for Effects of Vitamin D Deficiency on Glucose Metabolism in Obese Female African-American Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*, v.94, n.9, p.3200–3206, 2009.

BARCHETTA, I.; ANGELICO, F.; BEN, M.D.; BARONI, M.G.; POZZILLI, P.; MORINI, S.; CAVALLO, M.G. Strong association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Medicine*, v. 9, p. 85-91, 2011.

BASTARD, J.P.; MAACHI, M.; LAGATHU, C.; KIM, M.J.; CARON, M.; VIDAL, H.; CAPEAU, J.; FEVE, B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*, v.17, n.1, p.4-12, 2006.

BELENCHIA, A.M.; TOSH, A.K.; HILLMAN, L.S.; PETERSON, C.A. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, v.97, n.4, p.774-81, 2013.

BELLENTANI, S.; SACCOCCIO, G.; MASUTTI, F.; CROCE, L.S.; BRANDI, G.; SASSO, F. ET AL. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med*, v.132, n.2, p.112-117, 2000.

BEREKET, A.; ATAY, Z. Current Status of Childhood Obesity and its Associated Morbidities in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, v.4, n.1, p.1-7, 2012.

BHANDARI, S.K.; PASHAYAN, S.; LIU, I.L.; RASGON, S.A; KUJUBU, D.A.; TOM, T.Y.; SIM, J.J. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens*, v.13, n.3, p.170–177, 2011.

BINKLEY, N.; RAMAMURTHY, R.; KRUEGER, D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v.39, p. 287-301, 2010.

BIRO, F.M.; WIEN, M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr*, v.91 (Suppl), p.1499S-1505S, 2010.

BOIDO, A.; CERIANI, V.; CETTA, F.; LOMBARDI, F.; PONTIROLI, A. Bariatric surgery and prevention of cardiovascular events and mortality in morbid obesity: Mechanisms of action and choice of surgery. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, v. 25, p. 437-443, 2015.

BORGES, M.C.; MARTINI, L.A.; ROGERO, M.M. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition*, v.27, n.4, p.399-404, 2011.

BRAEGGER C, CAMPOY C, COLOMB V, DECSI T ET AL. Vitamin D in the Healthy Paediatric Population: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, v.56, n.6, p.692-701, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Caderno de Atenção Básica nº12. Brasília, 2006.

BREWER, L.C.; MICHOS, E.D.; REIS, J.P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets*, v.12, p.54-60, 2011.

BROCK, K.; HUANGB, W.Y.; FRASERC, L.; et al. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large us sample of healthy middle-aged men and women. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.121, n.1-2, p.462-6, 2010.

BRZOZOWSKA, M.M.; SAINSBURY, A.; EISMAN, P. A.; BALDOCK J. R. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obesity reviews*, v.14, p. 52–67, 2013.

BURGAZ, A.; ORSINI, N.; LARSSON, S.C.; WOLK, A. Blood 25 – hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *Journal of Hypertension*, v.29, n.4, p.635-45, 2011.

BURT, A.D.; MUTTON, A.; DAY, C.P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis. *Semin Diagn Pathol*, v.15, n.4, p.246-258, 1998.

CARBONE, L.D.; ROSENBERG, E.W.; TOLLEY, E.A.; HOLICK, M.F.; HUGHES, T.A.; WATSKY, M.A.; BARROW, K.D.; *et al*. 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. *Metab Clin and Experimental*, v.57, p.741–748, 2008.

CARLIN AM; RAO DS; MESLEMANI AM; GENAW JA; PARIKH NJ; LEVY S; BHAN, A.; *et al*. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*, v.2, n.2, p.98-103, 2006.

CARRASCO, F.; RUZ, M.; ROJAS, P.; CSENDES, A.; REBOLLEDO, A.; CODOCEO, J.; INOSTROZA, J.; *et al*. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg*, v.19, n.1, p. 41-46, 2009.

CASTANEDA, R.; NADER, N.; WEAVER, A.; et al. Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. *Horm Res Paediatr*, v.78, n.4, p. 226–231, 2012.

CATENACCI, V.A.; HILL, J.O., WYATT, H.R. The obesity epidemic. *Clin Chest Med*, v.30, n.3, p. 415-44, 2009.

CAVALCANTE, I.G.M.; SILVA, A.S.; COSTA, M.J.C.; PERSUHN, D.C.; ISSA, C.T.M.; FREIRE, T.L.; GONÇALVES, M.C. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Experimental Gerontology*, v.66, p.10–16, 2015.

CHALASANI, N.; YOUNOSSI, Z.; LAVINE, J.E.; DIEHL, A.M.; BRUNT, E.M.; CUSI, K. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Hepatology*, v.55, n.6, p.2005-2023, 2012.

CHARLTON, M.R.; BURNS, J.M.; PEDERSEN, R.A.; WATT, K.D.; HEIMBACH, J.K.; DIERKHISING R.A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*, v.141, n.4, p.1249-1253, 2011.

CHON, S.J.Y.; JUNG, Y.S.; CHO, S.H.; CHOI, Y.S.; KIM, S.Y.; LEE, B.S.; et al. Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women. *PLoS One*, v.9, n.2, p. e89721, 2014.

CHU A, GO VL, SAAD MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and B cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, v.79, p.820–5, 2004.

CLINICAL GROWTH CHARTS. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics; 2009. Available at: www.cdc.gov/growthcharts/M clinical_charts.htm. Acessado em Novembro, 2013.

CODONER-FRANCH, P.; MURRIA-ESTAL, R.; TORTAJADA-GIRBES, M.; VILLAESCUSA1, C.; VALLS-BELLES, V.; IGLESIAS, E. New factors of cardiometabolic risk in severely obese children: influence of pubertal status. *Nutr Hosp*, v.25, n.5, p.845-851, 2010.

COMPHER, C.W.; BADELLINO, K.O.; BOULLATA, J.I. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg*, v. 18, n. 3, p. 220-4, 2008.

CORREIA, J.D.; PERRY, I.D.S. Dietary modulation of activity of paraoxonase human studies review. *Rev HCPA*, v.30, n.3, p.271-278, 2010.

COUTINHO, J.G.; GENTIL, P.C.; TORAL, N. A desnutrição e obesidade no Brasil: o enfrentamento com base na agenda única da nutrição. *Cad Saúde Pública*, v. 24, n. 2, p. 332-340, 2008.

CUI, X.; PELEKANOS, M.; LIU, P.Y; BURNE, T.H; MCGRATH, J.J; EYLES, D.W. The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience*, v.236, p.77-87, 2013.

DAYAL, D.; JAIN, H.; ATTRI, S.V.; BHARTI,B.; BHALLA, A.K. Relationship of High Sensitivity C-Reactive Protein Levels to Anthropometric and other Metabolic Parameters in Indian Children with Simple Overweight and Obesity. *J Clin Diagn Res*, v.8, n.8, p. PC05-PC08, 2014.

DE FERRANTI, S. D.; OSGANIAN, S. K. Epidemiology of paediatric metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Vasc Dis*, v. 4, n. 4, p. 283-284, 2007.

DONG, Y.; STALLMANN-JORGENSEN, I.S.; POLLOCK, N.K.; HARRIS, R.A.; KEETON, D.; HUANG, Y.; LI, K. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab*, v.95, n.10, p.4584–4591, 2010.

DORSEY, J.G. Introduction to Modern Liquid Chromatography. *J Am Chem Soc*, v.132, n.26, p. 9220-9220, 2010.

DROCOURT, L.; OURLIN, J.C.; PASCUSSI, J.M.; MAUREL, P.; VILAREM, M.J. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. *J. Biol Chem*, v. 277, n.28, p. 25125–25132, 2002.]

ECKEL, R.H.; GRUNDY, S.M.; ZIMMET, P.Z. The metabolic syndrome. *Lancet*, v.365, n.9468, p.1415–1428, 2005.

ENGELAND, A.; BJORGE, T.; TVERDAL, A.; SOGAARD, A.J. Obesity in adolescence and adulthood and the risk of adult mortality. *Epidemiology*, v. 15, p. 79-85, 2004.

FAINTUCH, J.; BORTOLOTTO, L.A.; MARQUES, P.C.; FAINTUCH, J.J.; FRANÇA, J.I. Systemic inflammation and carotid diameter in obese patients: pilot comparative study with flaxseed powder and cassava powder. *Nutr Hosp*, v. 26, n.1, p.208-213, 2011.

FARIA, E.R.; GONTIJO, C.A.; FRANCESCHINI, S.C.; PELUZIO, M.C.; PRIORE, S.E. Body composition and risk for metabolic alterations in female adolescents. *Rev Paul Pediatr*, v.32, n.2, p.207-15, 2014.

FESTA, A.; D'AGOSTINO, R.; HOWARD, G.; MYKKANEN, L.; TRACY, R.P.; HAFFNER, S.M. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome. The insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation*, v.102, n.1, p.42-47, 2000.

FISH, E.; BEVERSTEIN, G.; OLSON, D.; REINHARDT, S.; GARREN, M.; GOULD, J. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. *J Surg Res*, v.164, n.2, p.198-202, 2010.

FONSECA-ALANIZ, M.H.; TAKADA, J.; ALONSO-VALE, M.I.C.; LIMA, F.B. O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online], v.50, n.2, p. 216-219, 2006.

FONTAINE, K.R.; REDDEN, D.T.; WANG, C.; WESTFALL, A.O.; ALLISON, D.B. Years of life lost due to obesity. *JAMA*, v. 289, p. 187–193, 2003.

FORMAN, J.P.; WILLIAMS, J.S.; FISHER, N. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the Renin Angiotensin System in Humans. Hypertension, v.55, n.5. p.1283-1288, 2010.

FOROUHI, N.G.; YE, Z.; RICKARD, A.P.; KHAW, K.T.; LUBEN, R.; LANGENBERG, C.; WAREHAM, N.J. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*, v.55, n.8, p.2173-82, 2012.

FOSS, Y.J. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Medical Hypotheses*, v.72, n.3, p.314-321, 2009.

FRASER, A.; LONGNECKER, M.P.; LAWLOR, D.A. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology*, v. 133, n. 6, p. 1814–1820, 2007.

FREEDMAN, D.S.; SERDULA, M.K.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON, G.S. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*, v. 69, n. 2, p. 308-317, 1999.

FREEDMAN, D.S.; KHAN, L.K.; SERDULA, M.K.; GALUSKA, D.A.; DIETZ, W.H. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. *JAMA* v.288, n.14, p.1758-61, 2002.

FREEDMAN, D.S.; KHAN, L.K.; MEI, Z.; DIETZ, W.H.; SRINIVASAN, S.R.; BERENSON. Relation of Childhood Height to Obesity Among Adults: The Bogalusa Heart Study. *Pediatrics*, v.9, n.2, p.109; e 23, 2002.

GAGNON, C.; LU, Z.X.; MAGLIANO, D.J.; DUNSTAN, D.W.; SHAW, J.E.; ZIMMET, P.Z; SIKARIS, K.; GRANTHAM, N.; EBELING, P.R.; DALY, R.M. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian diabetes, obesity and lifestyle study). *Diabetes Care*, v. 34, n.5, p. 1133-1138, 2011.

GANJI, V.; ZHANG, X.; TANGPRICHA, V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data. *J Nutr*, n. 142, v. 3, p. 498–507, 2012.

GEMMEL, K; PRACHAND, V.N.; WITHAM, M.D. Vitamin D deficiency in preoperative bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis*, v.5, p. 54-59, 2009.

GEORGE, P.S.; PEARSON, E.R.; WITHAM, M.D. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*, v.29, n.8, p. 142–150, 2012.

GHANEI, L.; ZIAEE, A.; ROSTAMI, P.; OVEISI, S.; ESMAILADEHHA, N.; KAZEMIFAR, A.; ZARGAR, A. Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Vitamin D Dietary Intake with Metabolic Syndrome: A Case Control Study. *J Res Health Sci*, v.15, n.1, p.32-36, 2015.

GHIRINGHELLO, M.T.; VIEIRA, J.G.; TACHIBANA, T.T.; FERRRER, C.; MACIEL, R.M.; AMIOKA, P.H.; *et al*. Distribution of HOMA-IR in Brazilian Subjects with Different Body Mass Indexes. *Arq Bras Endocrin Metab*, v.50, n.3, p.573-574, 2006.

GINSBERG, H.N.; MACCALLUM, P.R. The obesity, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus pandemic: Part I. Increased cardiovascular disease risk and the importance of atherogenic dyslipidemia in persons with the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *J Cardiometab Syndr*, v.4, n.2, p.113-9, 2009.

GODOY-MATOS, A.F.; GUEDES, E.O.; SOUZA, L.L.; SOUZA, L.L.; MARTINS, M.F. Management of obesity in adolescentes: state of art. *Arq Bras Endocrinol Meta*, v.53, n.2, p.252-261, 2009.

GONZÁLEZ-MOLERO, I.; ROJO-MARTINEZ, G.; MORCILLO, S.; GUTIERREZ, C.; RUBIO, E.; PEREZ-VALERO, V. et al. Hypovitaminosis D and incidence of obesity: a prospective study. *Eur J Clin Nutr*, v.67, n.6, p. 680-682, 2013.

GRADILLAS-GARCÍA, A.; ÁLVAREZ, J.; RUBIO, J.; ABAJOD, F. Relación entre el déficit de vitamina D y el síndrome metabólico en población adulta de la Comunidad de Madrid. *Endocrinol Nutr*, v.62, n.4, p.180-187, 2015.

GRANT, W.B.; HOLICK, M.F. Benefits and Requirements of Vitamin D for Optimal Health: A Review. *Alternative Medicine Review*, v.10, n.2, p. 94-111.

GREENE-FINESTONE, L.S.; BERGER, C.; DE GROH, M.; HANLEY, D.A.; HIDIROGLOU, N.; SARAFIN, K.; POLIQUIN, S.; *et al*. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int*, v.22, n.5, p.1389-1399, 2011.

GREENLAND, P.; ALPERT, J.S; BELLER, G.A.; BENJAMIN, E.J.; BUDOFF, M.J.; FAYAD, Z.A.; et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, v.56, p. 50-103, 2010.

GUASCH, A.; BULLÓ, M.; RABASSA, A.; BONADA, A.; CASTILLO, D.D.; SABENCH, F.; SALAS-SALVADÓ, J.; *et al*. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovascular Diabetology*, v.11, n.149, p. 1475-2840, 2012.

GUMBS, A.A.; MODLIN, I.M.; BALLANTYNE, G.H. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg*, v.15, p.462-473, 2005.

HANWELL, H.E.; VIETH, R.; COLE, D.E.; SCILLITANI, A.; MODONI, S.; FRUSCIANTE, V.; et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.121, p.334–337, 2010.

HEREDIA, F.P.; GOMEZ-MARTÍNEZ, S.; MARCOS, A. Chronic and degenerative diseases. Obesity, inflammation and the immune system. 5th International Immunonutrition Workshop. *Proc Nutr Soc*, v.71, p.332–338, 2012.

HOLICK, M.F.; CHEN, T.C.; LU, Z.; SAUTER, E. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *J Bone Min Res*, v.22, p. 28-33, 2007a.

HOLICK, M.F. The D-lemma: To screen or not to screen for 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Clin Chem*, v.56, p.729–31, 2010.

HOLICK, M.F.; BINKLEY, N.C.; BISCHOFF-FERRARI, H.A.; GORDON, C.M.; HANLEY, D.A.; HEANEY, R.P.; MURAD, H. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, v.96, n.7, p.1911–1930, 2011.

HOLICK, M.F. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*, v.38, n.1, p.141-160, 2012 (a).

HOLICK, M.F. Nutrition: Diabetes and Death Defying vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*, v.8, n.7, p. 388-390, 2012 (b).

HOLTERMAN, M.J.; HOLTERMAN, A.L.; BROWNE, A.F. Pediatric Obesity. *Surg Clin A Am*, v.92, n.3, p.559-582, 2012.

HOSSEIN-NEZHAD A.; HOLICK M.F. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, v.15, n.6, p.567–579, 2012.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M.F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc*, v. 88, n.7, p.720-755, 2013.

HSIA, D.S.; FALLON, S.C.; BRANDT, M.L. Adolescent Bariatric Surgery. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v.166, n.8, p.757-766, 2012.

HUANG, T.T. Finding thresholds of risk for components of the pediatric metabolic syndrome. *J Pediatr*, v.152, n.2, p.158-9, 2008.

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). POF 2008-2009: desnutrição cai e peso das crianças brasileiras ultrapassa padrão internacional. Disponível em:http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1699 &id _pagina=1 >.Acesso em 22 de novembro de 2013.

IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA). POF 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2010. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/pof_20082009_encaa.pdf. Acesso em 20 de junho de 2015.

INGE, T.H.; XANTHAKOS, S.A.; ZELLER, M.H. Bariatric surgery for pediatric extreme obesity: now or later? *Int Journal of Obesity*, v. 31, n.1, p. 1-14, 2007.

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF OBESITY (IASO) 2010. Disponível em: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/heathimpactobesity/>. Acesso em: 25 de Novembro de 2014.

INTERSALT COOPERATIVE RESEARCH GROUP. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. *BMJ*, v. 297, n.6644, p.319-328, 1988.

JAIMUNGAL, S.; WEHMEIER, K.; ARSHAG, D.; HAAS, M. The emerging evidence for vitamin D–mediated regulation of apolipoprotein A-I synthesis. *Nutrition Research*, v.31, n.11, p. 805-812, 2011.

JOERGENSEN, C.; GALL, M.A.; SCHMEDES, A.; TARNOW, L.; PARVING, H.H.; ROSSING, P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, v.33, p. 2238–2243, 2010.

JORDE, R.; FIGENSCHAU, Y.; EMAUS, N.; HUTCHINSON, M.; GRIMNES, G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. *Hypertension*, v.55, p.792–798, 2010.

JUONALA, M.; VIIKARI, J.S.; KÄHÖNEN, M.; SOAKIVI, T.; HELENIUS, H.; JULA, A.; MARNIEMI, J.; *et al*. Childhood Levels of Serum Apolipoproteins B and A-I Predict Carotid Intima-Media Thickness and Brachial Endothelial Function in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Am Coll Cardiol*, v.52, n.4, p.293-9, 2008.

KARAOUZENE, N.; MERZOUK, H.; ARIBI, M.; MARZOUK, S.A.; BERROUIQUET, A.Y.; TESSIER, C.; NARCE, M. Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men. *Nutr, Metab & Cardiovasc Dis*, v.20, p.1-8, 2010.

KARHAPAA, P.; PIHLAJAMAK, I. J.; PORSTI, I.; KASTARINEN, M.; MUSTONEN, J.; NIEMELA, O.; KUUSISTO, J. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med*, v.268, n.6, p.604-610, 2010.

KATZMARZYK, P.T. Prevalence of class I, II and III obesity in Canada. *CMAJ*, v.174, n.2, p.156-7, 2006.

KAYANIYIL, S.; VIETH, R.; HARRIS, S.B.; RETNAKARAN, R.; KNIGHT, J.A.; GERSTEIN, H.C. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and non-traditional components. *J Clin Endocrinol Metab*, v.96, n.1, p.168-175, 2011.

KELLY, A. S.; BARLOW, S. E; RAO, G.; INGE, T. H.; HAYMAN, L. L.; STEINBERGER, J.; et al. Severe obesity in children and adolescents: Identification, associated health risks, and treatment approaches: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, v.128, p.1689–1712, 2013.

KESKIN, M.; KURTOGLU, S.; KENDIRCI, M.; ATABEK, M.E.; YAZICI, C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 115:e500-3, 2005.

KIMBALL, S.; FULEIHAN, G.; VIETH, R. D: a growing perspective. *Crit Rec Clin Lab Sci*, v.45, n. 4, p. 339-414, 2008.

KITSON, M.T.; ROBERTS, S.K. D-livering the message: The importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol*, v.57, n.4, p.897-909, 2012.

KITSIOS, K.; PAPADOPOULOU, M.; KOSTA, K.; KADOGLOU, N.; PAPAGIANNI, M.; TSIROUKIDOU, K. High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels and Metabolic Disorders in Obese and Overweight Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, v.5, n.1, p.44–49, 2013.

KUMAR, J.; MUNTNER, P.; KASKEL, F.J.; HAILPERN, S.M.; MELAMED, M.L. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*, v.124, n.3, p.362-370, 2010.

KUNUTSOR, S.K.; APEKEY, T.A.; STEUR, M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*, v.28, n.3, p. 205-21, 2013.

LAKKA, H.M., BOUCHARD, C. Etiology of obesity. In: Buchwald H, Cowan G, Pories W, editors. Surgical management of obesity. *Philadelphia: Saunders*, p. 18–28, 2007.

LAKKA, H.M.; LAAKSONEN, D.E.; LAKKA, T.A.; NISKANEN, L.K.; KUMPUSALO, E.; TUOMILEHTO, J.; SALONEN, J.T. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*, v.288, n.21, p.2709-2716, 2002.

LAI, J.K.; LUCAS, R.M.; CLEMENTS, M.S.; RODDAM, A.W.; BANKS, E. Hip fracture risk in relation to vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D levels: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Public Health*, v. 10, n.331, p.1471–2458, 2010.

LEITE, N.C.; SALLES, G.F.; ARAUJO, L.E.; VILLELA-NOGUEIRA, C.A.; CARDOSO, R.L. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*, v.29, n.1, p.113-119, 2009.

LENDERS, C.M.; FELDMAN, H.A.; VON SCHEVEN, E.; MEREWOOD, A.; SWEENEY, C.; WILSON, D.M.; LEE, P.D.. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr*, v.90, p. 459-67, 2009.

LOHMAN, T.G.; ROCHE, A.F.; MARTORELL, R. Anthropometric Standardization Reference Manual. Champaign, Illinois: Human Kinetics 1988.

LOOKER, A.C.; JOHNSON, C.L.; LACHER, D.A.; PFEIFFER, C.M.; SCHLEICHER, R.L.; SEMPOS, C.T. Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief*, v.59, p.1-8, 2011.

MACDONALD, H.M.; MAVROEIDI, A.; BARR, R.J.; BLACK, A.J.; FRASER, W.D.; REID, D.M. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D. *Bone*, v. 42, n. 5, p. 996-1003, 2008.

MAEDA, S.S; KUNI, I.S.; HAYASHI, L.; LAZARETTI-CASTRO, M. The effects of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*, v.40, n.12, p. 1653-1659, 2007.

MAESTRO, B.; CAMPIÓN, J.; DÁVILA, N.; CALLE, C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J*, v. 47, p. 383–391, 2000.

MAGGIO, A.B.; MARTIN, X.E.; GASSER, C.S.; DUDING, C.G.; BEGHETTI, M.; LAMBERT, N.J.; WEBER, C.C. Medical and non-medical complications among children and adolescents with excessive body weight. *BMC Pediatrics*, v.14: 232, 2014.

MAHON, B.D.; WITTKE, A.; WEAVER, V.; CANTORNA, M.T. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J Cell Biochem*, v.89, n.5, p. 922–932, 2003.

MAQSOOD, T.; WALKER, D.H.; FINEGAN, A.D. An investigation of ICT diffusion in an Australian construction contractor company using SSM, Proceedings. of The Joint CIB-W107 and CIB-TG23 Symposium on Globalisation and Construction, Bangkok, Thailand, 485-495, 2004.

MATTHEWS, J.P.; HOSKER, A.S.; RUDENSKI, B.A.; NAYLOR, D.F.; TREACHER.; R. C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, v.28, n.7, p.383-391, 2000.

MANCO, M., CIAMPALINI, P., NOBILI, V. "Low levels of 25- hydroxyvitamin D(3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease". *Hepatology*, v.51, n.6, p.2229–2230, 2010.

MCCLEAN, K.M.; KEE, F.; YOUNG, I.S.; ELBORN, J.S.. Obesity and the lung: 1-Epidemiology. *Thorax*, v.63, n.7, p.649-654, 2008.

MOORE, S.C.; GUNTER, M.J.; DANIEL, C.R.; et al. Common genetic variants and central adiposity among Asian-Indians. *Obesity (Silver Spring)*, v.20, p.1902-1908, 2012.

MOSEKILDE, L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol*, v.62, n.3, p.265-281, 2005.

MOTIWALA, S.R.; WANG, T.J. Vitamin D and cardiovascular risk. *Curr Hypertens Rep*, v. 14, n.3, p.209-218, 2012.

MOURÃO, D.M.; SALES, N.S.; COELHO, S.D.; SANTANA, H.M. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. *Rev Nutr*, v. 18, n. 4, p. 529-39, 2005.

NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS. Health, United States, 2010: with special features on death and dying. Hyattsville (MD): U.S. Department of Health and Human Services; 2011.

NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program. *JAMA*, v. 285, n.19, p. 2486-2497, 2001.

NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY (NHANES) 2010. Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, Trends 1960–1962 Through 2007–2008. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_07_08/obesity_adult_07_08.pdf>.

NEUSCHWANDER-TETRI, B.A.; CALDWELL, S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*, v.37, n.5, p.1202-1219, 2003.

NORDSTRAND, N.; GJEVESTAD, E.; DINH, K.N.; HOFSØ, D.; RØISLIEN, J.; SALTVEDT, E.; HJELMESÆTH, J. The relationship between various measures of obesity and arterial stiffness in morbidly obese patients. *BMC Cardiovascular Disorders*, v.11, n.7, 2011.

OGDEN, C.L.; CARROLL, M.D.; KIT, B.K.; FLEGAL, K.M. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*, v.311, n.8, p.806-814, 2014.

OLIVEIRA, C.L.; MELLO, M.T.; CINTRA, I.P.; FISBERG, M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Revista de Nutrição*, v. 17, n. 2, p. 237-245, 2004.

OLIVEIRA, M.L.; SANTOS, L.M.P.; DA SILVA, E.M. Direct Healthcare Cost of Obesity in Brazil: An Application of the Cost-of-Illness Method from the Perspective of the Public Health System in 2011. *PLoS ONE*, v.10, n.4, p. e0121160, 2015.

OLIVEIRA, V.; MAFRA, D. Adipokines in obesity. *Clin Chim Acta*, v.419, p.87-94, 2013.

PEARSON, T.A.; MENSAH, G.A.; ALEXANDER, R.W.; ANDERSON, J.L.; CANNON, R.O.; CRIQUI, M.; FADL, Y.Y. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, v.107, n.3, p.499-511, 2003.

PEREIRA, F.; CORREIA, F.; ALMEIDA, M.D.V. Obesidade e inflamação: o elo reconhecido. *Nutrícias*, v.6, p.40-43, 2006.

PERGHER, R.N.; MELO, M.E.; HALPE, R.N.A.; MANCINI, M.C.; LIGA DE OBESIDADE INFANTIL. O diagnóstico de síndrome metabólica é aplicável às crianças? *J Ped*, v.86, n.2, p.101-108, 2011.

PETERS, B.S.; DOS SANTOS, L.C.; FISBERG, M.; WOOD, R.J.; MARTINI, L.A. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab*, v.54, n.1, p. 15-21, 2009.

PILZ, S.; TOMASCHITZ, A.; MÄRZ, W.; DRECHSLER, C.; RITZ, E.; ZITTERMANN, A.; *et al*. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v.75, p.575-584, 2011.

PITTAS, A.; CHUNG, M.; TRIKALINOS, T.; MITRI, J.; BRENDEL, M.; PATEL, K.; LICHTENSTEIN, A.H.; LAU, J.; BALK, E.M. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*, v.152, n.5, p. 307-314, 2010.

PITTAS, A., LAU, J., HU, F.; DAWSON-HUGHES, B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, v.92, n.6, p. 2017–2029, 2007.

PRADO, W.L.; LOFRANO, M.C.; OYAMA, L.M.; DÂMASO, R. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para prescrição de exercício. *Rev Bras Med Esporte*, v.15, n.5, p. 378-83, 2009.

PRAMYOTHIN, P.; HOLICK, M.F. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol*, v.28, n.2, p.139-150, 2012.

PRATT, D.S.; KAPLAN, M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med*, v.342, p.1266–71, 2002.

RAMAGOPALAN, S.V.; HEGER, A.; BERLANGA, A.J; MAUGERI, N.J; LINCOLN, M.R; BURRELL, A.; HANDUNNETTHI, L.; *et al*. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Research*, v. 20, n.10, p. 1352-1360, 2010.

RAMALLE-GÓMARA, E. et al. Validez de las medidas autodeclaradas de peso y talla en la estimación de la prevalencia de obesidad. *Med Clin*, v. 716, n. 1, p. 108-112, 1997.

REDDY VANGA, S., GOOD, M.; HOWARD, P.A.; VACEK, J.L. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol*, v.10, n.6, p.798-805, 2010.

REILLY, J.J.; METHVEN, E.; MCDOWELL, Z.C.; HACKING, B.; ALEXANDER, D.; STEWART, L.; *et al*. Health consequences of obesity. *Arch Dis Child*, v.88, p.748-52, 2003.

REIS, A.F.; HAUACHE, O.M; VELHO, G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Metab Diabetes*, v.31, n.4, p.318-25, 2005.

REIS, J.P.; MUHLEN, D.; KRITZ-SILVERSTEIN, D.; WINGARD, D.L.; BARRETT-CONNOR, E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community dwelling older adults. *Diabetes Care*, v.30, n.6, p.1549-1555, 2007.

RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, H. SIMENTAL-MENDIA, L.E.; RODRIGUEZ-RAMIREZ, G.; REYES-ROMERO, M.A. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*, v.2013, p.678159, 2013.

ROH, E.J.; LIM, J.W.; KO, K.O.; CHEON, E.J. A useful predictor of early atherosclerosis in obese children: serum high-sensitivity C-reactive protein. *J Korean Med Sci*, v.22, n.2, p.192-7, 2007.

ROSA, M. L.; MESQUITA, E.T.; ROCHA, E.R.; FONSECA, V.M. Body mass index and waist circumference as markers of arterial hypertension in adolescents. *Arq Bras Cardioliol*, v.3, n. 88, p.573-578, 2007.

ROSS, A.C.; MANSON, J.E.; ABRAMS, S.A.; ALOIA, J.F.; BRANNON, P.M.; CLINTON, S.K.; DURAZO-ARVIZU, R.A.; *et al*. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, v.96, n.1, p.53-58, 2011.

SAINTONGE, S.; BANG, H.; GERBER, L.M. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination Survey III. *Pediatrics*, v. 123, n. 3, p. 707-803, 2009.

SALGADO JUNIOR, W.; SANTOS, J.S.; SANKARANKUTTY, A.K.; SILVA, O. C. Nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *Acta Cir Bras*, v.21, n.1, p.72-8, 2006.

SARAIVA, G.L.; CENDOROGLO, M.S.; RAMOS, L.R.; ARAÚJO, L.M.; VIEIRA, J.G.; MAEDA, S.S.; BORBA, V.Z.; *et al*. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* [online], v.51, n.3, p.437-442, 2007.

SBCBM (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA). Mapeamento obesidade. São Paulo, SP, 2007.

SCHMIDT, M.I.; DUNCAN, B.B.; AZEVEDO E SILVA,G.; MENEZES, A.M.; MONTEIRO, C.A.; BARRETO, S.M.; CHOR, D.; *et al.* Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet*, v.11, p.60135-9, 2011.

SCHUCH, N.J; GARCIA, V.C.; MARTINI, L.A. Vitamin D and endocrine diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v.53, n.5, p.625-633, 2009.

SCHWIMMER, J.B.; PARDEE, P.E., LAVINE, J.E., BLUMKIN,A.K., COOK, S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*, v.118, n.3, p.277–283, 2008.

SCHOR, N.M.V.; LIPS, P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, v.25, n.4, p.671-680, 2011.

SHAPSES, S.A.; LEE, E.J.; SUKUMAR, D.; DURAZO-ARVIU, R.; SCHNEIDER, S.C. The Effect of Obesity on the Relationship Between Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D in Women. *J Clin Endocrinol Metab*, v.98, n.5, p.886-890, 2013.

SHARIFI, N.; AMANI, R.; HAJIANI, E.; CHERAGHIAN, B. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial. *Endocrine*, v.47, n.1, p.70-80, 2014.

SHRIVASTAVA, S.R.; SHRIVASTAVA, P.S.; RAMASAMY, J. Childhood obesity: A determinant of adolescente and adult hypertension. *Int J Prev Med*, v.5 (Suuppl 1), p.S71-S72, 2014.

SINGH, G.K.; KOGAN, M.D.; VAN DYCK, P.C. Changes in state-specific childhood obesity and overweight prevalence in the United States from 2003 to 2007. *Arch Pediatr Adolesc Med*, v. 164, p. 598-606, 2010.

SILVA, E.A.; FLEXA F.; ZANELLA, M.T. Obesidade abdominal, resistência à insulina e hipertensão: impacto sobre a massa e a função do ventrículo esquerdo em mulheres. *Arq Bras Cardiol*, v. 89, n.2, p. 86-92, 2014.

SINAIKO, A. Obesity, insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Pediatr*, v.83, n.1, p.3-4, 2007.

SKAABY, T.; HUSEMOEN, L.L.N.; MARTINUSSEN, T., THYSSEN, J.P; MELGAARD, M.; et al. Vitamin D Status, Filaggrin Genotype, and Cardiovascular Risk Factors: A Mendelian Randomization Approach. *PLoS ONE*, v.8, n.2: e57647, 2013.

SKINNER, A. C.; SKELTON, J. A. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999–2012. *JAMA Pediatrics*, v. 168, p. 561–566, 2014.

SMIT, E.; CRESPO, C.J.; MICHAEL, Y. RAMIREZ-M, F.A.; BRODOWICZ, G.R.; BARTLETT, S.; ANDERSEN. The effect of vitamin D and frailty on mortality among non-institutionalized US older adults. *Eur J Clin Nutr*, v.66, n.9, p.1024–1028, 2012.

SMOTKIN-TAGORRA, M.; PURUSHOTHAMAN, R.; GUPTA, A.; NEIATI, G.; ANHALT, H.; TEN, S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol*, v.20, n.7, p.817-823, 2007.

SNEVE, M.; FIGENSCHAU, Y.; JORDE, R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol*, v.159, n.6, p. 675-84, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, v.101, n.4, p.1-22, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Rev Bras Hipertens*, v.17, n.1, p.11-17, 2010.

SONG, Y.; WANG, L.; PITTAS, A.G.; DEL GOBBO, L.C.; ZHANG, C.; MANSON, J.E.; HU, F.B. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes care*, v.36, n.5, p.1422-1428, 2013.

SOUBERBIELLE, J.C.; BODY, J.J.; LAPPE, J.M.; PLEBANI, M.; SHOENFELD, Y.; WANG, T.J.; BISCHOFF-FERRARI, H.A.; *et al*. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*, v.9, p.709-715, 2010.

SOUZA GENARO, P.; PAIVA, G.A.; MEDEIROS, P.M.; SZEJNFELD, V.L.; ARAÚJO, M.L. Relationship between nutrient intake and vitamin D status in osteoporotic women. *Int J Vitam Nutr Res*, v.77, n.6, p.376-81, 2007.

SRINIVASAN, S.R.; BAO, W.; WATTIGNEY, W.A.; BERENSON, G.S. Adolescent overweight is associated with adult overweight and related multiple cardiovascular risk factors: the Bogalusa Heart Study. *Metabolism*, v. 45, p.235-40, 1996.

STEIN, E.M.; SINHA, N.; ORTIZ, D.; POMP, A.; DAKIN, G.; MCMAHON, D.J.; BOCKMAN, R.; SILVERBERG, S.J .Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: risk factors and a pilot treatment study. *Clin Endocrinol (Oxf)*, v.71, n.2, p.176–183, 2009.

STEINBERGER, J.; DANIELS, S.R.; ECKEL, R.H.; HAYMAN, L.; LUSTIG, R.H.; MCCRINDLE, B. Progress and challenges in metabolic syndrome in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, v.119, n.4, p.628-647, 2009.

SUN, X.; ZEMEL, M.B. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D and corticosteroid regulate adipocyte nuclear vitamin D receptor. *Int J Obes (Lond)*, v.32, n.8, p.1305-1311, 2008.

SUNG, C.C.; LIAO, M.T.; LU, K.C.; WU, C.C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*, 634195, 2012.

TAMAKOSHI, K.; YATSUYA, H.; KONDO, T.; HORI, Y.; ISHIKAWA, M.; ZHANG, H.; et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord*, v.27, n.4, p.443-449, 2003.

TAMEZ, H.; KALIM, S.; THADHANI, R.I. Does vitamin D modulate blood pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens*, v.22, n.2, p.204–209, 2013.

TAMURA, Y.; TANAKA, Y.; SATO, F.; CHOI, J.B.; WATADA, H.; NIWA, M.; et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, v.90, n.6, p.3191-3196, 2005.

TARDIDO, A.P.; FALCÃO, M.C. O impacto da modernização na transição nutricional e obesidade. *Rev Bras Nutr*, v.21, n.2, p.117-124, 2006.

TARE, M.; EMMETT, S.J.; COLEMAN, H.A.; SKORDILIS, C.; EYLES, D.W.; MORLEY, R.; PARKINGTON, H.C. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. *J Physiol (Lond)*, v.589, p.4777–4786, 2011.

TAVARES, T.B.; NUNES, S.M.; SANTOS, M.O. Obesidade e qualidade de vida: revisão da literatura. *Rev Med*, v.20, n.3, p.359-366, 2010.

TEEPLE, E.A.; TEICH, S.; SCHUSTER, D.P.; MICHALSKY, M.P. Early Metabolic Improvement Following Bariatric Surgery in Morbidly Obese Adolescents. *Pediatr Blood Cancer*, v.58, p.112–116, 2012.

VALLE, M.; MARTOSA, R.; GASCÓN, F.; CAÑETEB, R.; ZAFRAC, M.A.; MORALES, R. Low-grade systemic inflammation, hypoadiponectinemia and a high concentration of leptin are present in very young obese children, and correlate with metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolism*, v.31, n.1, p.55-62, 2005.

VELLOSA, J.C.; PARABOCZ, G.C.; MANENTE F.A.; RIBAS, J.A.; LIMA, L.W. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, v.34, n.3, p.305-312, 2013.

VELOSO, H.J.F.; SILVA, A.A.M. Prevalência e fatores associados à obesidade abdominal e ao excesso de peso em adultos maranhenses. *Rev Bras Epidemiol*, v.13, n.3, p.400-412, 2010.

VIMALESWARAN, K.S.; BERRY, D.J.; LU, C.; TIKKANEN, E.; PILZ, S.; *et al*. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med*, v.10, n.2: e1001383, 2013.

VISSER, M.; BOUTER, L.M.; MCQUILLAN, G.M.; WENER, M.H.; HARRIS, T.B. Low-grade Systemic Inflammation in Overweight Children. *Pediarics*, v.107, n.1, p. E 13, 2001.

VON RUEDEN, U.; GOSCH, A.; RAJMIL, L.; et al. Socioeconomic determinants of health related quality of life in childhood and adolescence: results from a European study. *J Epidemiol Community Health*, n.2, p.130-135, 2006.

WACKER, M; HOLICK, M.F. Vitamin D—Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, v.5, p.111–148, 2013.

WANG, L.; MANSON, J.E.; SONG, Y.; SESSO, H.D. Systematic Review: Vitamin D and Calcium Supplementation in Prevention of Cardiovascular Events. *Ann Intern Med*, v.152, n.5, p.315-23, 2010.

WANG, T.J.; PENCINA, M.J.; BOOTH, S.L.; JACQUES, P.F.; INGELSSON, E.; LANIER, K.; et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, v.117, n.4, p.503-511, 2008.

WEBER, K.E.; FISCHL, F.R.; MURRAY, P.; CONWAY, B.N. Effect of BMI on cardiovascular and metabolic syndrome risk factors in an Appalachian pediatric population. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, v.7, p.445–453, 2014.

WHITLOCK, G.; LEWINGTON, S.; SHERLIKER, P.; CLARKE, R.; EMBERSON, J.; HALSEY, J.; QIZILBASH, N. *et al*. Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, v.373, p.1083–1096, 2009.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Growth reference data for 5-19 years, WHO reference 2007. Disponível em: < http://www.who.int/growthref/en/>.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Geneva: Global Database on Body Mass Index: an interactive surveillance tool for monitoring nutrition transition; c1997 [Update 2009 Oct 10].

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity. *World Health Organ Tech Rep Ser*, v.894, p.1-253, 1998.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO Technical Report Series, n. 894. Geneva, Switzerland: WHO, 2000.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). The World Health Report 2013: Research for Universal Health Coverage. WHO, 2013.

WITHAM, M.D.; ADAMS, F.; KABIR, G.; KENNEDY, G.; BELCH, J.J.; KHAN, F. Effect of shortterm vitamin D supplementation on markers of vascular health in South Asian women living in the UK—a randomised controlled trial. *Atherosclerosis*, v.230, n.2, p.293-299, 2013.

WITHAM, M.D.; NADIR, M.A.; STRUTHERS, A.D. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, v.27, n.10, p.1948-54, 2009.

WOLDEN-KIRK, H.; OVERBERGH, L.; CHRISTESEN, H.T.; BRUSGAARD, K.; MATHIEU, C. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function. *Mol Cell Endocrinol*, v.347, n.1-2, p.106–120, 2011.

XAVIER, H.T.; IZAR, M.C.; FARIA NETO, J. R.; ASSAD, M. H.; ROCHA, V. Z.; SPOSITO, A. C.; et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*, v.101, n.4 (supl.1), 2013.

YOUNUS, S.; RODGERS, G. Biomarkers associated with cardiometabolic risk in obesity. A*m Heart Hosp J*, v.9, n.1, p.28-32, 2011.

ZHAO, G.; FORD, E.S.; 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*, v.33, n.2, p.344–347, 2010.

ZEEV, H.; FLANAGA, P.; FORCIER, M.; HAREL, M. Low Vitamin D Status Among Obese Adolescents: Prevalence and Response to Treatment. *Journal of Adolescent Health*, v. 48, p. 448–452, 2011.

ZITTERMANN, A.; FRISCH, S.; BERTHOLD, H.K.; GÖTTING, C.; KUHN, J.; KLEESIEK, K.; STEHLE, P.; KOERTKE, H.; KOERFER, R. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr*, v.89, p.1321–1327, 2009.

10. ANEXOS

ANEXO A

Formulário de coleta de dados - Pacientes Adolescentes

Data da Visita: ____/____/____	
Data de nascimento |___|___| |___|___| |___|___|___|___| d d m m a a a a	**Sexo** ☐ 1 Feminino ☐ 2 Masculino

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
O termo foi assinado? ☐ 1 Sim ☐ 2 Não Data: |___|___| |___|___| |___|___| d d m m a a	
CRITÉRIO DE INCLUSÃO *Se algum dos critérios abaixo tiver a resposta **Não**, o paciente não deve ser incluído no estudo.*	
1. Pacientes com IMC/Idade: percentil ≥ 99	☐ 1 **Sim** ☐ 2 Não
2. Idade entre 10 e 19 anos	☐ 1 **Sim** ☐ 2 Não

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO *Se algum dos critérios abaixo tiver a resposta **Sim**, o paciente não deve ser incluído no estudo.*	
1. Cirurgias disabsortivas e restritivas prévias	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
2. Uso de fármacos hipolipemiantes	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
3. Uso de polivitamínicos e minerálicos nos 6 meses anteriores	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
4. Gestantes e Nutrizes	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**

5. Neoplasia, hepatopatias (exceto esteatose hepática) e nefropatias	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
6. Síndromes disabsortivas intestinais	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA			
Peso (Kg):	Altura (cm):	IMC (Kg/m²):	Perímetro da Cintura (cm):

EXAMES LABORATORIAIS, PRESSÃO ARTERIAL e AVALIAÇÃO DO ULTRASSOM ADDOMINAL TOTAL

Parâmetros	**Valores**	**Unidade**
Vitamina D		
Colesterol total		
HDL-c		
LDL-c		
Triglicerídeos		
Insulina		
Glicemia		
HOMA-IR		
PCR		
Pressão arterial		
Esteatose Hepática: ( ) presença ( )ausência		

ANEXO B

Formulário de coleta de dados - Pacientes Adultos

Data da Visita: ____/____/____	
Data de nascimento |___|___| |___|___| |___|___|___|___| d d m m a a a a	**Sexo** ☐ 1 Feminino ☐ 2 Masculino

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
O termo foi assinado? ☐ 1 Sim ☐ 2 Não Data: |___|___| |___|___| |___|___| d d m m a a	
CRITÉRIO DE INCLUSÃO *Se algum dos critérios abaixo tiver a resposta **Não**, o paciente não deve ser incluído no estudo.*	
1. Pacientes com IMC≥40,0 kg/m²	☐ 1 **Sim** ☐ 2 Não
2. Idade entre 20 e 60 anos	☐ 1 **Sim** ☐ 2 Não

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO *Se algum dos critérios abaixo tiver a resposta **Sim**, o paciente não deve ser incluído no estudo.*	
1. Cirurgias disabsortivas e restritivas prévias	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
2. Uso de fármacos hipolipemiantes	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
3. Uso de polivitamínicos e minerálicos nos 6 meses anteriores	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
4. Gestantes e Nutrizes	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
5. Neoplasia, hepatopatias (exceto esteatose hepática) e nefropatias	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**

6. Síndromes disabsortivas intestinais	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA			
Peso (Kg):	Altura (cm):	IMC (Kg/m²):	Perímetro da Cintura (cm):

EXAMES LABORATORIAIS E PRESSÃO ARTERIAL

Parâmetros	**Valores**	**Unidade**
Vitamina D		
Colesterol total		
HDL-c		
LDL-c		
Triglicerídeos		
Insulina		
Glicemia		
HOMA-IR		
PCR		
Pressão arterial		
Esteatose Hepática: ( ) presença ( )ausência		

ANEXO C

Protocolo de avaliação de exposição solar

Nome: Data:

	Tempo ao ar livre			Exposição ao sol				Total
	< 5 min	5-30 min	>30 min	Mãos e rosto	Mãos, rosto e braços	Mãos, rosto e pernas	Banho de sol	
Segunda	0	1	2	1	2	3	4	
Terça	0	1	2	1	2	3	4	
Quarta	0	1	2	1	2	3	4	
Quinta	0	1	2	1	2	3	4	
Sexta	0	1	2	1	2	3	4	
Sábado	0	1	2	1	2	3	4	
Domingo	0	1	2	1	2	3	4	
Total								

Adaptado de: HANWELL, H.E.; VIETH, R.; COLE, D.E.; SCILLITANI, A.; MODONI, S.; FRUSCIANTE, V.; et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *J Steroid Biochem Mol Biol*, v.121, p.334–337, 2010.

ANEXO D

Termo de consentimento livre e esclarecido

Prezado (a) Paciente:

Você está sendo convidado a participar da Pesquisa **"Associação da obesidade grave com o perfil metabólico e com o estado nutricional de vitamina D em adolescentes e adultos"**, sob responsabilidade do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes (NPqM – UFRJ), desenvolvido pela aluna de mestrado Jéssica Socas Teixeira.

Indivíduos com obesidade apresentam uma tendência à diminuição da vitamina D, a qual é bastante conhecida pela sua função no desenvolvimento e na manutenção da saúde óssea, além da sua relação com fatores de risco para diversas doenças crônicas. Esta pesquisa pretende avaliar como está o estado da Vitamina D nos indivíduos e a presença de alterações metabólicas importantes como hipertensão arterial, diabetes mellitus, dislipidemias, dentre outras.

Para a pesquisa serão feitas medidas antropométricas (peso, estatura, e perímetro da cintura), será preenchido um questionário com algumas informações gerais, será feita uma coleta de sangue que avaliará os seus níveis de vitamina D, glicose, insulina e lipídios no sangue e também será aferida a pressão arterial.

Complicações de coleta de sangue rotineira são raras e geralmente de pequeno porte. Se houver pequena perda de sangue da veia no local da punção geralmente há um pequeno desconforto e hematoma local que desaparece em poucos dias.

Sua participação é voluntária e se desistir de continuar participando, tem todo o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo.

Qualquer dúvida poderá ser esclarecida pelo telefone do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes da UFRJ: (21) 25626697 ou para o celular (21) 993087046 (Mestranda Jéssica Socas).

Eu,_____, fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a

explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

NOME:…….....

ASSINATURA DO (A) PARTICIPANTE OU RESPONSÁVEL LEGAL PELO (A) PARTICIPANTE:…….....

ASSINATURA DO (A) PESQUISADOR (A):
.....