

LUANA CUPERTINO MILAGRES

**VITAMINA D NA INFÂNCIA: ESTIMATIVA DE PONTO DE CORTE E RELAÇÃO
COM MARCADORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO NÃO TRADICIONAIS
(ESTUDO PASE)**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2018

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

M637v
2018
Milagres, Luana Cupertino, 1991-
Vitamina D na infância : estimativa de ponto de corte e
relação com marcadores de risco cardiometabólico não
tradicionais (estudo PASE) / Luana Cupertino Milagres. –
Viçosa, MG, 2018.
xvii, 146 f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexo.

Inclui apêndices.

Orientador: Juliana Farias de Novaes.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Inclui bibliografia.

1. Vitamina D. 2. Coração - Doenças. 3. Crianças.
4. Deficiência de vitamina D. 5. Obesidade. 6. Avitaminose.
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Nutrição e
Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição.
II. Título.

CDD 22. ed. 613.286

LUANA CUPERTINO MILAGRES

**VITAMINA D NA INFÂNCIA: ESTIMATIVA DE PONTO DE CORTE E
RELAÇÃO COM MARCADORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICO NÃO
TRADICIONAIS (ESTUDO PASE)**

Tese apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Doctor Scientiae*.

APROVADA: 16 de julho de 2018.



Sarah Aparecida Vieira



Renata Maria Souza Oliveira e Silva



Deidjaira Juvanhol Lopes
(Coorientadora)



Milene Cristine Pessoa



Juliana Farias de Novaes
(Orientadora)

Dedico esta conquista a Deus, aos meus pais, aos meus irmãos, minha sobrinha e meu esposo que sempre estiveram ao meu lado durante toda minha caminhada e são merecedores de cada vitória.

“Não se pode criar experiência. É preciso passar por ela.”
(Albert Camus)

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por guiar os meus passos, cuidar de mim e por tantas bênçãos e oportunidades em minha vida. Agradeço também por ter colocado em meu caminho todas as pessoas que aqui agradeço.

Aos meus pais, Jadir e Mileide, que sempre me incentivaram e deram apoio para que eu fosse em busca de conhecimento, agradeço pelo exemplo de vida, amor incondicional e dedicação, por vibrarem sempre com as minhas conquistas e acreditarem nos meus sonhos.

Aos meus queridos irmãos, Diana e Matheus, pela amizade, por acreditarem em mim e pelo apoio em todos os momentos. À minha sobrinha Emanuelle, pelo amor sincero, por ser a inspiração de nossas vidas e compartilhar da expectativa da chegada do irmãozinho (a). Obrigada aos cunhados Patrícia, Gildomar e Thadeu que sempre torceram por mim.

Ao meu esposo, Bruno, que merece cada agradecimento por minhas conquistas dos últimos dez anos. Agradeço o ombro amigo, o conselho sábio e principalmente o apoio incondicional. Sem dúvidas, você me influenciou a seguir este caminho e é o principal incentivador para que eu chegasse onde estou. Obrigada por seu companheirismo, compreensão, cumplicidade, por vibrar sempre com as minhas conquistas e estar ao meu lado em todos os momentos.

À toda minha família, pelo carinho, apoio e torcida em todos os momentos.

Aos eternos amigos de Canaã! Àqueles que me conhecem desde a infância e que comemoraram comigo desde as minhas pequenas conquistas. E às amigas da graduação, Bruna e Rafaela, que mesmo não convivendo mais diariamente mantém forte o sentimento de companheirismo e amizade.

À Naruna, Fernanda, Mariana, Ana Paula, Mariane, Lara e Alice (“pasetes”) obrigada pela amizade e companheirismo e por terem tornado o trabalho em grupo mais prazeroso. Especialmente à Naruna, que já sinto saudade de quando chegou da caravana de São Luís e iniciamos a história desse grupo. Essa equipe PASE está escrevendo uma linda história no PPGCN, marcada pelo amor pelo que faz, verdadeiro sentido de trabalho em equipe e competência.

Meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas envolvidas na elaboração e coleta de dados deste trabalho, desde os funcionários das escolas, professores e diretores. À bolsista de iniciação científica Tamires pela dedicação e auxílio durante o desenvolvimento desta pesquisa. E a Francilene, Isabele e Mariana pela ajuda voluntária realizada com tanto empenho.

Ao professor Adelson Luiz Araújo Tinoco (“Paidelson”), a quem sou muito grata pelos ensinamentos profissionais e pessoais. Aquele que liderando o querido PET NUTRIÇÃO soube despertar meu interesse pela pesquisa e pela pós graduação.

De forma especial, agradeço as crianças e seus responsáveis que participaram deste estudo, sem as quais nada disso seria possível.

À minha querida orientadora, Juliana Farias de Novaes, meu sincero agradecimento pelo carinho de sempre, paciência, motivação e dedicação. Seu apoio e confiança foram fundamentais para que eu pudesse alçar voos mais altos sem deixar de concluir com excelência esta etapa. Sou muito grata pelo incentivo e apoio ao longo dessa trajetória.

À coorientadora Sylvia Franceschini, exemplo de profissional, agradeço pela amizade, carinho, ensinamentos, oportunidades concedidas desde a graduação e pela coorientação, sempre com valiosas contribuições durante a realização desse trabalho.

À coorientadora Leidjaira Juvanhol Lopes, agradeço por compartilhar seus conhecimentos de forma tão generosa. Obrigada pelo carinho, incentivo, disponibilidade e pelas valiosas contribuições. Seu apoio foi fundamental para conclusão desta etapa.

Aos membros da banca de defesa, agradeço carinhosamente, pelo tempo despendido para a leitura deste trabalho e conseqüente contribuição para minha formação.

Ao Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Tocantins (IFTO) e a UFV campus Rio Paranaíba pelo apoio a minha qualificação enquanto servidora. Especialmente ao IFTO e aos amigos de Araguatins, que proporcionaram amplo crescimento pessoal e profissional e contribuíram para minha redistribuição quando chegou o momento.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de doutorado e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo financiamento deste estudo.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição pelo ensino de qualidade e por proporcionarem a realização deste sonho.

BIOGRAFIA

LUANA CUPERTINO MILAGRES, filha de Jadir Lopes Milagres e Mileide Cupertino de Lima Milagres, nasceu em 15 de agosto de 1991, em Viçosa, Minas Gerais.

Em março de 2009, ingressou no Curso de Nutrição da Universidade Federal de Viçosa (UFV), graduando-se Nutricionista em março de 2014.

Em março de 2014, iniciou o mestrado no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição da UFV, na área de Saúde e Nutrição de Grupos Populacionais. Defendeu sua dissertação em fevereiro de 2016.

Em março de 2016, iniciou o doutorado no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição da UFV. Neste mesmo ano, foi aprovada em concurso público, para o cargo de nutricionista, no Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Tocantins onde entrou em exercício em abril de 2017. Em abril de 2018 foi redistribuída para Universidade Federal de Viçosa *campus* Rio Paranaíba. Defendeu sua tese em julho de 2018.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xvi
1. INTRODUÇÃO	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO	7
2.1. Metabolismo da vitamina D e ponto de corte	7
2.2. Obesidade e insuficiência/deficiência de vitamina D: um problema de saúde pública .	10
2.3. Vitamina D e risco cardiometabólico	13
2.3.1. Vitamina D e marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais.....	16
2.3.1.1. Fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica.....	16
2.3.1.2. Índice Triglicerídeos x Glicemia (índice TyG)	17
2.3.1.3. Hiperleptinemia	18
3. OBJETIVOS	32
3.1. Objetivo geral	32
3.2. Objetivos específicos	32
4. MÉTODOS	33
4.1. Delineamento e local do estudo	33
4.2. Casuística	33
4.3. Cálculo amostral	34
4.4. Calibração e estudo piloto	35
4.5. Coleta de dados	35
4.5.1. Avaliação socioeconômica e demográfica.....	38
4.5.2. Avaliação do comportamento sedentário e exposição solar	38
4.5.3. Avaliação antropométrica	38
4.5.4. Avaliação da composição corporal	39

4.5.5. Avaliação bioquímica	40
4.5.6. Avaliação da pressão arterial	42
4.5.7. Avaliação do consumo alimentar	42
4.7. Variáveis do estudo	43
4.8. Análises estatísticas	45
4.8.1. Análise descritiva	46
4.8.2. Comparações entre grupos	46
4.8.3. Regressão de Poisson	46
4.8.4. Modelagem de equações estruturais	47
4.9. Aspectos éticos	49
5. RESULTADOS	53
5.1. Artigo original 1	53
5.2. Artigo original 2	71
5.3. Artigo original 3	92
5.4. Artigo original 4	112
6. CONCLUSÕES GERAIS	132
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	133
8. APÊNDICES	134
APÊNDICE 1 – Questionário da pesquisa	134
APÊNDICE 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	141
9. ANEXO	143
ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos	143

LISTA DE TABELAS, QUADROS E FIGURAS

MÉTODOS

Figura 1. Metabolismo da vitamina D.....	10
Figura 2. Possíveis mecanismos de desenvolvimento de risco cardiometabólico em crianças com deficiência de vitamina D.....	15
Figura 3. Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados do estudo PASE.....	37
Quadro 1. Valores em escore-z para classificação do estado nutricional pelo índice IMC/idade, de crianças de 5 a 10 anos.....	39
Quadro 2. Pontos de corte para classificação da gordura corporal.....	40
Quadro 3. Valores de referência para colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos.....	41
Quadro 4. Variáveis analisadas nesta pesquisa.....	44

ARTIGO 1

Tabela 1. Caracterização da amostra e prevalências do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (FCH) segundo covariáveis em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	63
Figura 1. Prevalência do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (FCH) de acordo com a concentração sérica de vitamina D nas crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	64
Figura 2. Prevalência do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (FCH) de acordo com o número de outros marcadores de risco cardiometabólico em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	64
Tabela 2. Razão de prevalência bruta e ajustada para a associação entre a vitamina D e o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (variável dependente) em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015. (n=375).....	65
Figura 3. Razão de prevalência bruta e ajustada para a associação entre a vitamina D e o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (FCH) em crianças com pelo menos um marcador de risco cardiometabólico além do FCH. Viçosa, MG, Brasil, 2015. (n=278)	66

ARTIGO 2

Tabela 1. Características da população do estudo e distribuição média do Índice TyG segundo as variáveis sociodemográficas, ambientais, antropométricas, de composição corporal e bioquímicas das crianças, Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	83
Tabela 2. Coeficientes padronizados e não padronizados para as variáveis latentes e índices de ajuste do modelo de equações estruturais. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2015.....	84
Figura 1. Modelo de equações estruturais e coeficientes padronizados para os efeitos diretos da relação de mediação da vitamina D na associação entre adiposidade e resistência à insulina em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	85
Tabela 3. Coeficientes (diretos, indiretos e totais) padronizados e não padronizados das relações de mediação do modelo de equações estruturais. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2015.....	86

ARTIGO 3

Tabela 1. Características da população segundo as variáveis sociodemográficas, ambientais, comportamentais, antropométricas, de composição corporal e bioquímicas. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	104
Tabela 2. Coeficientes padronizados e não padronizados para as variáveis latentes e índices de ajuste do modelo de equações estruturais. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	105
Figura 1. Modelo de equações estruturais e seus coeficientes padronizados para os efeitos diretos das relações entre as variáveis socioeconômicas, de adiposidade, comportamentais e vitamina D com hiperleptinemia em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	106
Tabela 3. Coeficientes (diretos, indiretos e totais) padronizados e não padronizados das relações de mediação do modelo de equações estruturais. Viçosa, MG, Brasil, 2015.....	107

ARTIGO 4

Tabela 1. Caracterização da amostra segundo as concentrações séricas de vitamina D e marcadores de risco cardiometabólico em crianças. Viçosa, MG, 2015.....	123
Tabela 2. Áreas abaixo da curva <i>Receiver Operating Characteristic</i> (ROC) e	124

pontos de corte da vitamina D para avaliar risco cardiometabólico em crianças. Viçosa, MG, 2015.....

Figura 1. Curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) da vitamina D para avaliar o risco cardiometabólico em crianças. Viçosa, MG, 2015..... 125

Tabela 3. Marcadores de risco cardiometabólico segundo ponto de corte de vitamina D obtido na curva *Receiver Operating Characteristic* com crianças. Viçosa, MG, 2015..... 125

Figura 2. Regressão de Poisson para a associação entre vitamina D e risco cardiometabólico (variável dependente) em crianças. Viçosa, MG, 2015..... 126

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de Variância
cm	Centímetro
DBP	<i>Vitamin D binding protein</i>
DEXA	<i>Dual Energy X-ray Absorptiometry</i>
DP	Desvio-padrão
FCH	Fenótipo Cintura Hipertrigliceridêmica
g	Grama
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model Assessment - Insulin Resistance</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IIQ	Intervalo Interquartilico
IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
kcal	Quilocalorias
kg	Quilogramas
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
m	Metro
MG	Minas Gerais
mg/dL	Miligrama por Decilitro
Min	Minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
mmol/L	Milimole por Litro
p	Nível de significância estatística (probabilidade)
PC	Perímetro da Cintura
PTH	Paratormônio
R24h	Recordatório de 24 horas
RP	Razão de Prevalência
TyG	Índice Triglicerídeos x Glicemia
UVB	Radiação ultravioleta B

VDR	<i>Vitamin D receptor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
µg	Micrograma
%	Percentual
25(OH)D	25 hidroxivitamina D ou calcidiol
1,25(OH) ₂ D	1α,25-diidroxi-vitamina D
7-DHC	7-deidrocolesterol

RESUMO

MILAGRES, Luana Cupertino, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, julho de 2018. **Vitamina D na infância: estimativa de ponto de corte e relação com marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais (estudo PASE)**. Orientadora: Juliana Farias de Novaes. Coorientadoras: Sylvia do Carmo Castro Franceschini e Leidjaira Juvanhol Lopes.

Baixas concentrações séricas de vitamina D e o excesso de peso estão em ascensão no mundo, representando graves problemas de saúde pública. Apesar de o Brasil ser um país de clima tropical, tem sido encontrada alta prevalência de hipovitaminose D na população. Evidências têm mostrado que esta deficiência pode estar associada ao risco cardiometabólico, no entanto, esta relação ainda é pouco estudada na população infantil, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil. Diante disso, o objetivo deste estudo foi estimar o ponto de corte para a concentração sérica de vitamina D e avaliar sua associação com marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais em crianças. Estudo transversal, com amostra representativa de 378 crianças de 8 e 9 anos de todas as escolas urbanas do município de Viçosa-MG, Brasil. Foram coletadas informações socioeconômicas, demográficas e de hábitos de vida pela aplicação de um questionário semiestruturado, e de consumo alimentar por três recordatório de 24 horas. Foram aferidos peso, estatura, perímetro da cintura e pressão arterial das crianças. O estado nutricional foi avaliado pelo cálculo do índice de massa corporal por idade (IMC/I). A composição corporal foi avaliada pela técnica Dual Energy X-ray absorptiometry (DXA). Realizou-se coleta de sangue para dosagem de calcidiol [25(OH)D], leptina, paratormônio, colesterol total e frações, triglicerídeos, glicose e insulina. Para a avaliação do risco de resistência à insulina, calculou-se o índice triglicerídeos x glicemia (TyG). Também foi avaliada a presença do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (FCH). A regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para analisar a associação entre a vitamina D e o FCH. A modelagem de equações estruturais foi utilizada para avaliar a relação entre leptina e resistência à insulina com a vitamina D, considerando também as interrelações que envolvem adiposidade, condição socioeconômica, comportamento sedentário e exposição solar. A construção de curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi utilizada para estabelecer o ponto de corte da vitamina D e avaliar sua capacidade em prever o risco cardiometabólico. As prevalências de deficiência e insuficiência de vitamina D foram 12,2% e 43,4%, respectivamente. O FCH esteve presente em 16,4% das crianças, sendo significativamente maior naquelas com insuficiência (RP=1,85; IC95%: 1,03-3,30) e deficiência (RP=2,21; IC95%: 1,11-4,45) de vitamina D. Esta associação se manteve

para crianças com pelo menos um marcador de risco cardiometabólico. Nos modelos de equações estruturais a adiposidade apresentou efeito direto e positivo no índice TyG. Já a vitamina D, foi inversamente associada ao índice TyG. Sobre os efeitos indiretos, os resultados evidenciaram que a associação entre adiposidade e resistência à insulina é parcialmente mediada pela vitamina D. Também através da modelagem de equações estruturais, observou-se que a adiposidade foi positivamente associada à leptina e inversamente associada a vitamina D, que por sua vez apresentou associação direta com o aumento na leptina. Em relação ao efeito indireto, encontramos que do efeito total que a adiposidade tem na leptina, parte é mediada pela vitamina D. Por fim, foi proposto o ponto de corte de vitamina D de 32,0 ng/mL para prever risco cardiometabólico em crianças, o qual esteve associado ao menor índice TyG, concentração de leptina e prevalência do FCH. Os resultados deste estudo apontam que a concentração sérica de vitamina D esteve associada a marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais, além de ter se mostrado mediadora da relação entre adiposidade e estes marcadores de risco na infância.

ABSTRACT

MILAGRES, Luana Cupertino, D.Sc., Universidade Federal de Viçosa, July, 2018. **Vitamin D in childhood: cut-off point estimation and relationship with non-traditional cardiometabolic risk markers (PASE study)**. Adviser: Juliana Farias de Novaes. Co-advisers: Sylvia do Carmo Castro Franceschini and Leidjaira Juvanhol Lopes.

Low serum concentration of vitamin D and overweight are on the rise worldwide and pose serious public health problems. Although Brazil is a tropical country, a high prevalence of hypovitaminosis D has been found in the population. Evidence has shown that vitamin D deficiency may be associated with the cardiometabolic risk, however, this relationship is still little studied in the child population, especially in developing countries such as Brazil. Therefore, the objective of this study was to estimate the cut-off point for serum vitamin D concentration and to evaluate its association with non-traditional cardiometabolic risk markers in children. A cross-sectional study with a representative sample of 378 children aged 8 and 9 years from all urban schools in the city of Viçosa, MG, Brazil. Information on socioeconomic, demographic and lifestyle characteristics was collected by a semi-structured questionnaire and food intake by three 24-hour dietary recall. Weight, height, waist circumference and blood pressure were measured. Nutritional status was evaluated by calculating body mass index according to age (BMI-for-age). Body composition was evaluated by Dual Energy X-ray absorptiometry (DXA). Blood was collected to test for calcidiol [25 (OH) D], leptin, parathyroid hormone, total cholesterol and fractions, triglycerides, glucose, and insulin. Risk of insulin resistance was evaluated by the triglyceride glucose index (TyG). The presence of the hypertriglyceridemic waist phenotype (HWF) was also evaluated. Poisson regression with robust variance was used to analyze the association between vitamin D and HWF. The structural equation modeling was used to evaluate the relationship between leptin and insulin resistance with vitamin D, considering also the interrelations involving adiposity, socioeconomic status, sedentary behavior, and sun exposure. Receiver-Operating Characteristic Curves (ROC) were used to establish the cut-off point for vitamin D and to evaluate its ability to predict cardiometabolic risk. The prevalences of vitamin D deficiency and insufficiency were 12.2% and 43.4%, respectively. The HWF was present in 16.4% of the children, being significantly higher in those with insufficiency (RP = 1.85, 95% CI: 1.03-3.30) and deficiency (RP = 2.21, 95% CI: 1.11-4.45) of vitamin D. This association remained in children with at least one cardiometabolic risk factor. In the structural equation models, adiposity had a direct and positive effect on the TyG index. In

contrast, vitamin D was inversely associated with the TyG index. Regarding the indirect effects, the results showed that the association between adiposity and insulin resistance is partially mediated by vitamin D. Also through the modeling of structural equations, it was observed that adiposity was positively associated with leptin and inversely associated with vitamin D, which in turn showed a direct association with the increase in leptin. Regarding the indirect effect, we found that the total effect that adiposity has on leptin, is partly mediated by vitamin D. Finally, the vitamin D cut-off point of 32.0 ng/mL was proposed to predict cardiometabolic risk in children, which was associated with lower TyG index, leptin concentration, and HWF prevalence. The results of this study indicate that serum concentration of vitamin D was associated with nontraditional cardiometabolic risk markers, in addition to being a mediator of the relationship between adiposity and these risk markers in childhood.

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, o excesso de peso na infância representa um grande problema de saúde pública no Brasil e no mundo (WHO, 2016). Esse aumento crescente contribui para o surgimento de marcadores de risco para as doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, resistência à insulina, dislipidemias e expressão de marcadores inflamatórios em estágios de vida cada vez mais precoces (BALAGOPAL et al., 2011; MAGALHÃES et al., 2012). Diante disso, a identificação de marcadores de risco para as doenças cardiovasculares, pouco investigados em crianças, torna-se necessária para subsidiar estratégias de prevenção (GRONER; JOSHI; BAUER, 2006).

Concomitantemente ao aumento da prevalência mundial do excesso de peso está o aumento da deficiência de vitamina D. Estima-se que mais de um bilhão de pessoas no mundo apresentem hipovitaminose D, sendo considerada um problema de saúde pública mundial (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006; HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013). Uma elevada prevalência foi observada em crianças e adolescentes em várias regiões do mundo (SACHECK et al., 2011; TURER et al., 2013; YU et al., 2013). Até mesmo no Brasil, um país de clima tropical, tem sido observada uma prevalência de 30% a 90,6% de insuficiência de vitamina D entre crianças e adolescentes (SANTOS et al., 2012; LOURENÇO et al., 2014; KURIHAYASHI et al., 2015; PRADO et al., 2015; MILAGRES et al., 2017). Isto pode ser atribuído principalmente à exposição solar insuficiente e baixa ingestão de alimentos ricos em vitamina D (BEZRATI et al., 2016).

Além da função clássica da vitamina D na manutenção da saúde óssea, estudos têm mostrado que a sua deficiência está associada ao desenvolvimento de doenças infecciosas, auto-imunes, cardiovasculares, diabetes e câncer (HOLICK, 2004; KELLY et al., 2011; AL-DAGHRI et al., 2015). É importante destacar que a obesidade, uma condição fortemente associada ao risco cardiometabólico, também está associada à deficiência de vitamina D (AUTIER et al., 2014). Estudos demonstraram que indivíduos obesos, independente da idade, têm menores concentrações séricas de vitamina D, sendo a adiposidade um fator de risco para sua deficiência (JORDE et al., 2010; MAI et al., 2012; TURER et al., 2013; PEREIRA-SANTOS et al., 2015). A deficiência de vitamina D em indivíduos obesos é multifatorial e pode estar relacionada à ingestão inadequada, limitada exposição solar e diminuição de sua disponibilidade por sequestro e interação metabólica com o tecido adiposo (AUTIER et al., 2014). Dessa forma, sugere-se que o aumento da obesidade também contribui para a alta

prevalência de deficiência de vitamina D (BINH et al., 2011; KHOR et al., 2011; SACHECK et al., 2011).

Estudos epidemiológicos demonstraram que a vitamina D está associada à hipertensão arterial (SCRAGG et al., 2007; CHRISTAKOS et al., 2013), dislipidemia (KARHAPAA et al., 2010; AL-DAGHRI et al., 2012; GUASCH et al., 2012) e resistência à insulina (SNIJDER et al., 2005; KELLY et al., 2011). Além desses marcadores de risco tradicionais, outros marcadores de risco cardiometabólico tidos como não tradicionais têm sido estudados quanto à sua capacidade de provocar doença cardiovascular (WALLACE et al., 2014; CHEN et al., 2016). O que faz emergir a importância da investigação de marcadores de risco não tradicionais é a sua aplicabilidade em função de ser prático, de fácil mensuração e de baixo custo o que permite, por exemplo, a sua utilização na atenção básica em saúde para rastreio de risco. Alguns desses marcadores não tradicionais também têm sido relacionados à concentração sérica de vitamina D, entre eles a leptina, modelos de predição de resistência à insulina como o índice TyG e o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica que investigamos neste estudo (MAKARIOU et al., 2012; SHENOY et al., 2012; WILLIAMS et al., 2012; KELISHADI et al., 2014; HAJIMOHAMMADI et al., 2016). Existem evidências de que a vitamina D pode modular esses marcadores de risco, no entanto, os resultados ainda são contraditórios e referentes principalmente à população adulta (ARNSON et al., 2013; AUTIER et al., 2014; CANNELL et al., 2015).

As pesquisas para avaliar a concentração sérica ideal de vitamina D se concentraram por muito tempo na saúde óssea e embora diversos estudos tenham buscado um ponto de corte ideal, essa concentração sérica varia de acordo com o local pesquisado (LIPS et al., 2001; CASHMAN et al., 2016). Após o surgimento de pesquisas investigando a relação entre a vitamina e desfechos não esqueléticos, têm se buscado estimar a melhor concentração de vitamina D para múltiplos desfechos em saúde, mas ainda não existe uma recomendação global (LEU; GIOVANNUCCI, 2011; GAKSCH et al., 2017).

Diante disso, o risco cardiometabólico de um indivíduo com insuficiência/deficiência de vitamina D pode ser superior ao esperado e a concentração de vitamina D poderia ser mediadora da relação entre adiposidade e marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais. Considerando as evidências sobre os possíveis efeitos extra-esqueléticos da vitamina D e a escassez de estudos em países em desenvolvimento, como o Brasil, principalmente em crianças, pretende-se estimar o ponto de corte para a concentração sérica de vitamina D e avaliar sua associação com marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais em crianças.

Referências

- AL-DAGHRI, N. M.; ALKHARFY, K. M.; AL-OTHMAN, A.; EL-KHOLIE, E.; MOHARRAM, O.; ALOKAIL, M. S., *et al.* Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: an 18-month prospective interventional study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 11, 11:85, 2012.
- AL-DAGHRI, N. M.; AL-SALEH, Y.; ALJOHANI, N.; ALOKAIL, M.; AL-ATTAS, O.; ALNAAMI, A. M., *et al.* Vitamin D Deficiency and Cardiometabolic Risks: A Juxtaposition of Arab Adolescents and Adults. **Plos One**, v. 10, n. 7, e0131315, 2015.
- ARNSON, Y.; ITZHAKY, D.; MOSSERI, M.; BARAK, V.; TZUR, B.; AGMON-LEVIN, N., *et al.* Vitamin D inflammatory cytokines and coronary events: a comprehensive review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 45, n. 2, p. 238–247, 2013.
- AUTIER, P.; BONIOL, M.; PIZOT, C.; MULLIE, P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 2, n. 1, p. 76-89, 2014.
- BALAGOPAL, P.; FERRANTI, S. D.; COOK, S.; DANIELS, S. R.; GIDDING, S. S.; HAYMAN, L. L., *et al.* Nontraditional Risk Factors and Biomarkers for Cardiovascular Disease: Mechanistic, Research, and Clinical Considerations for Youth: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, p. 2749-2769, 2011.
- BEZRATI, I.; BEN FRADJ, M. K.; OUERGHI, N.; FEKI, M.; CHAOUACHI, A.; KAABACHI, N., *et al.* Vitamin D inadequacy is widespread in Tunisian active boys and is related to diet but not to adiposity or insulin resistance. **Libyan Journal of Medicine**, v. 11, 31258, 2016.
- BINH, T. Q.; NAKAHORI, Y.; HIEN, V. T., KHAN, N. C.; LAM, N. T.; MAI LE B., *et al.* Correlations between genetic variance and adiposity measures, and gene x gene interactions for obesity in postmenopausal Vietnamese women. **Journal of Genetics**, v. 90, n.1, p. 1-9, 2011.
- BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GIOVANNUCCI, E.; WILLETT, W. C.; DIETRICH, T.; DAWSON-HUGHES, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 1, p. 18-28, 2006.
- CANNELL, J. J.; GRANT, W. B.; HOLICK, M. F. Vitamin D and inflammation. **Dermato-endocrinology**, v. 6, n. 1, e983401, 2015.
- CHEN, J.; MOHLER, E. R.; XIE, D.; SHLIPAK, M.; TOWNSEND, R. R.; APPEL, L. J., *et al.* Traditional and non-traditional risk factors for incident peripheral arterial disease among patients with chronic kidney disease. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 31, n. 7, p. 1145-1151, 2016.
- GRONER, J.; JOSHI, M.; BAUER, J. Pediatric precursors of adult cardiovascular disease: noninvasive assessment of early vascular changes in children and adolescents. **Pediatrics**, v. 118, n. 4, p. 1683–1691, 2006.
- GUASCH, A.; BULLÓ, M.; RABASSA, A.; BONADA, A.; CASTILLO, D. D.; SABENCH, F.; SALAS-SALVADÓ, J. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity

and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. **Cardiovascular Diabetology**, v. 11, n. 149, 2012.

HAJIMOHAMMADI, M.; SHAB-BIDAR, S.; NEYESTANI, T. R. Vitamin D and serum leptin: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. **European Journal of Clinical Nutrition**, doi:10.1038/ejcn.2016.245, 2016.

HOLICK, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, Suppl. 6, p. 1678-1688, 2004.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for health: a global perspective. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 7, p. 720-755, 2013.

JORDE, R.; SNEVE, M.; EMAUS, N.; FIGENSCHAU, Y.; GRIMNES, G. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromso study. **European Journal of Nutrition**, v. 49, n. 7, p. 401–407, 2010.

KARHAPAA, P.; PIHLAJAMAKI, J.; PORSTI, I.; KASTARINEN, M.; MUSTONEN, J.; NIEMELA, O., *et al.* Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D with dyslipidaemias. **Journal of Internal Medicine**, v. 268, n. 6, p. 604-610, 2010.

KELISHADI, R.; SALEK, S.; SALEK, M.; HASHEMIPOUR, M.; MOVAHEDIAN, M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. **Journal of Pediatrics**, v. 90, n. 1, p. 28-34, 2014.

KELLY, A.; BROOKS, L. J.; DOUGHERTY, S.; CARLOW, D. C.; ZEMEL, B. S. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. **Archives of Disease in Childhood**, v. 96, n. 5, 447-452, 2011.

KHOR, G. L.; CHEE, W. S.; SHARIFF, Z. M.; POH, B. K.; ARUMUGAM, M.; RAHMAN, J. A., *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary schoolchildren in Kuala Lumpur, Malaysia. **BMC Public Health**, v. 11, n. 1, 2011.

KURIHAYASHI, A. Y.; AUGUSTO, R. A.; ESCALDELAI, F. M. D.; MARTINI, L. A. Estado nutricional de vitaminas A e D em crianças participantes de programa de suplementação alimentar. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 3, p. 531-542, 2015.

LOURENÇO, B. H.; QI, L.; WILLETT, W. C.; CARDOSO, M. A. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. **Diabetes**, v. 63, n. 2, p. 808-814, 2014.

MAGALHÃES, T. C. A.; VIEIRA, A. S.; PRIORE, S. E.; RIBEIRO, A. Q.; LAMOUNIER, J. A.; FRANCESCHINI, S. C., *et al.* Exclusive Breastfeeding and Other Foods in the First Six Months of Life: Effects on Nutritional Status and Body Composition of Brazilian Children. **The Scientific World Journal**, v. 2012, 2012.

MAI, X. M.; CHEN, Y.; CAMARGO, C. A. JR.; LANGHAMMER, A. Cross-sectional and prospective cohort study of serum 25-hydroxyvitamin D level and obesity in adults: the HUNT study. **American Journal of Epidemiology**, v. 175, n. 10, p. 1029–1336, 2012.

MAKARIOU, S.; LIBEROPOULOS, E.; FLORENTIN, M.; LAGOS, K.; GAZI, I.; CHALLA, A., *et al.* The relationship of vitamin D with non-traditional risk factors for

cardiovascular disease in subjects with metabolic syndrome. **Archives of Medical Science**, v. 8, n. 3, p. 437-443, 2012.

MILAGRES, L. C., ROCHA, N. P., FILGUEIRAS, M. S., ALBUQUERQUE, F. M., CASTRO, A. P. P., PESSOA, M. C. et al. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. **Public Health Nutrition**, p. 1-9, 2017a. doi:10.1017/S136898001700194X.

PEREIRA-SANTOS, M.; COSTA, P. R.; ASSIS, A. M.; SANTOS, C. A.; SANTOS, D. B. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 4, p. 341-349, 2015.

PRADO, M. R. M. C.; OLIVEIRA, F. C. C.; ASSIS, K. F.; RIBEIRO, S. A. V.; PRADO JUNIOR, P. P.; SANT'ANA, L. F. R., et al. Prevalência de deficiência de vitamina D e fatores associados em mulheres e seus recém-nascidos no período pós-parto. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 3, p. 286-293, 2015.

SACHECK, J.; GOODMAN, E.; CHUI, K.; CHOMITZ, V.; MUST, A.; ECONOMOS, C. Vitamin D deficiency, adiposity, and cardiometabolic risk in urban schoolchildren. **Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 6, p. 945-950, 2011.

SANTOS, B. R.; MASCARENHAS, L. P.; SATLER, F.; BOGUSZEWSKI, M. C.; SPRITZER, P. M. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. **BMC Pediatrics**, v. 12, 2012.

SCRAGG, R.; SOWERS, M.; BELL, C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **American Journal of Hypertension**, v.20, n.7, p.713-719, 2007.

SHENOY, M.; TULIANI, T.; VEERANNA, V.; ZALAWADIYA, S.; PATEL, K. H.; AFONSO, L. Vitamin D Deficiency is Associated with Hypertriglyceridemic Waist Phenotype. **Circulation**, v. 125, n. 375, 2012.

SNIJDER, M. B.; VAN DAM, R. M.; VISSER, M.; DEEG, D. J.; DEKKER, J. M.; BOUTER, L. M., et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 7, p.4119-4123, 2005.

TURER, C. B.; LIN, H.; FLORES, G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. **Pediatrics**, v. 131, n. 1, p. 152-161, 2013.

WALLACE, L. M.; THEOU, O.; KIRKLAND, S. A.; ROCKWOOD, M. R.; DAVIDSON, K. W.; SHIMBO, D., et al. Accumulation of non-traditional risk factors for coronary heart disease is associated with incident coronary heart disease hospitalization and death. **PLoS One**, v. 9, n. 3, e90475, 2014.

WILLIAMS, D. M.; FRASER, A.; SAYERS, A.; FRASER, W. D.; HINGORANI, A.; DEANFIELD, J., et al. Associations of 25-hydroxyvitamin D2 and D3 with cardiovascular risk factors in childhood: cross-sectional findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 5, p. 1563-1571, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva, 2016. Disponível em: <
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 14 Dez. 2016.

YU, A.; KIM, J.; KWON, O.; OH, S. Y.; KIM, J.; YANG, Y. J. The association between serum 25-hydroxyvitamin d concentration and consumption frequencies of vitamin d food sources in Korean adolescents. **Clinical Nutrition Research**, v. 2, n. 2, p. 107-114, 2013.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Metabolismo da vitamina D e ponto de corte

A vitamina D é obtida pela síntese cutânea a partir da exposição solar (90%) e de fontes alimentares (HOLICK, 2007; SAGGESE et al., 2015). Uma vez que a síntese cutânea é a principal fonte para os indivíduos, o menor tempo de exposição direta ao sol aumenta o risco de sua deficiência. Sua concentração sérica é influenciada por vários fatores tais como latitude, estação do ano, cor da pele, idade, uso de filtro solar e vestuário (HOLICK, 2004; HOLICK, 2007).

A vitamina D reconhecida como um hormônio esteroide, juntamente com o paratormônio (PTH), atua como importante reguladora da homeostase do cálcio e manutenção da saúde óssea (HOLICK, 2007; NORMAN, 2008). A concentração sérica normal de vitamina D determina a absorção de 30% de cálcio da dieta e a sua deficiência pode causar atraso no crescimento, anormalidades ósseas, aumento do risco de fraturas e o raquitismo, sendo essencial durante a infância (HOLICK, 2004; BUENO; CZEPIELEWSKI, 2008).

A vitamina D compreende um conjunto de moléculas derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC), o metabólito ativo 1,25-diidroxi-vitamina D ou calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), e seus precursores tais como vitamina D3 ou colecalciferol, vitamina D2 ou ergosterol e a 25-hidroxitamina D ou calcidiol. Além dessas moléculas, esse sistema é composto por sua proteína carreadora (vitamin D binding protein - DBP), seu receptor (vitamin D receptor - VDR) e por algumas enzimas (BOUILLON et al., 1995; NORMAN, 2008).

A vitamina D endógena e a ingerida são metabolizadas até $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, sua forma ativa que age similarmente aos hormônios esteroides. O processo de síntese da vitamina D se inicia após a exposição solar na epiderme, onde fica armazenado o precursor 7-DHC que sofre fragmentação a partir da absorção da radiação ultravioleta B (UVB), originando o pré-colecalciferol (WEBB, KLINE; HOLICK, 1988; MORRIS, 1999). Segue-se uma reação de isomerização induzida pelo calor, que converte esse intermediário em vitamina D3 (colecalciferol), um metabólito mais estável. Esta, por sua vez, é secretada para o meio extracelular e segue pela circulação sanguínea até o fígado, onde ocorre uma hidroxilação dando origem a 25 hidroxitamina D ou calcidiol ($25(\text{OH})\text{D}$) (HOLICK, 2008; HOLICK, 2011).

O colecalciferol e o ergosterol (proveniente de leveduras e plantas) obtidos da dieta também são transportados no sangue pela DBP até alcançarem o fígado, sofrem a

hidroxilação e dão origem ao calcidiol (25(OH)D). Depois da etapa hepática, o 25(OH)D precisa da enzima 1- α -hidroxilase que promove a sua hidroxilação, formando a 1,25(OH)₂D ou calcitriol, que é o metabólito ativo. A maior parte do calcitriol necessário ao metabolismo sistêmico é sintetizado nos rins, no entanto o 25(OH)D é transportada para vários tecidos cujas células contêm a enzima 1- α -hidroxilase (NORMAN, 2008). Os mecanismos de *feedback* regulam a produção de calcitriol nos rins por meio da concentração sérica de hormônio da paratireoide (PTH), cálcio e fósforo (HOLICK, 2008).

Existe um consenso de que o 25(OH)D (calcidiol) é o melhor indicador para a avaliação do estado de vitamina D porque é a principal forma de vitamina D circulante, a concentração é constante e não influenciada pelo cálcio, e a sua meia-vida é mais longa sendo em torno de três semanas, enquanto o metabólito ativo, 1,25(OH)₂D, tem uma meia-vida de apenas 4 horas (NORMAN; BOUILLON, 2010; HEANEY, 2013; MAEDA et al., 2014).

A ação biológica da vitamina D é mediada pelo seu receptor VDR que pertence à família de receptores hormonais nucleares. Este receptor é expresso em quase todas as células humanas, como células hematopoiéticas, epidérmicas, musculares, linfócitos, ilhotas pancreáticas e neurônios (BOUILLON et al., 2008). Quando a 1,25(OH)₂D se liga em seu receptor, forma-se um complexo que pode atuar na expressão de genes influenciando a proliferação celular, diferenciação, apoptose, sinalização do fator de crescimento, inflamação e imunomodulação (WANG et al., 2005; HOLICK, 2007; THACHER; CLARKE, 2011).

Por muitos anos a definição da concentração sérica ideal de 25(OH)D foi investigada em relação a saúde óssea e pautada no limiar que suprime o paratormônio (PTH). Neste sentido, as pesquisas apontaram estimativas que variaram amplamente, entre 12 e 30 ng/mL, e o ponto de corte ideal variou de acordo com a região pesquisada (MISRA et al., 2008; HOLICK et al., 2011; MUNNS et al., 2016). Com o surgimento de pesquisas investigando a relação da vitamina com desfechos não esqueléticos, também teve início a investigação da melhor concentração de vitamina D para múltiplos desfechos em saúde, mas ainda não existe uma recomendação global (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006; LEU; GIOVANNUCCI, 2011; GAKSCH et al., 2017).

Ainda não existe consenso se o limite inferior do intervalo desejável de 25(OH)D deve ser 20 ou 30 ng/mL. Mas as principais discussões giram em torno da International Osteoporosis Foundation (IOF), Endocrine Society e National Osteoporosis Foundation (NOF) que consideram a concentração sérica de 25(OH)D inferior a 30 ng/mL como insuficiência (DAWSON-HUGHES et al., 2010; HANLEY et al., 2010; HOLICK et al., 2011). Por outro lado, o Institute of Medicine (IOM), a American Academy of Pediatrics e o

Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets definem insuficiência de vitamina D como concentração sérica de 25(OH)D inferior a 20 ng/mL (MISRA et al., 2008; IOM, 2011; MUNNS et al., 2016).

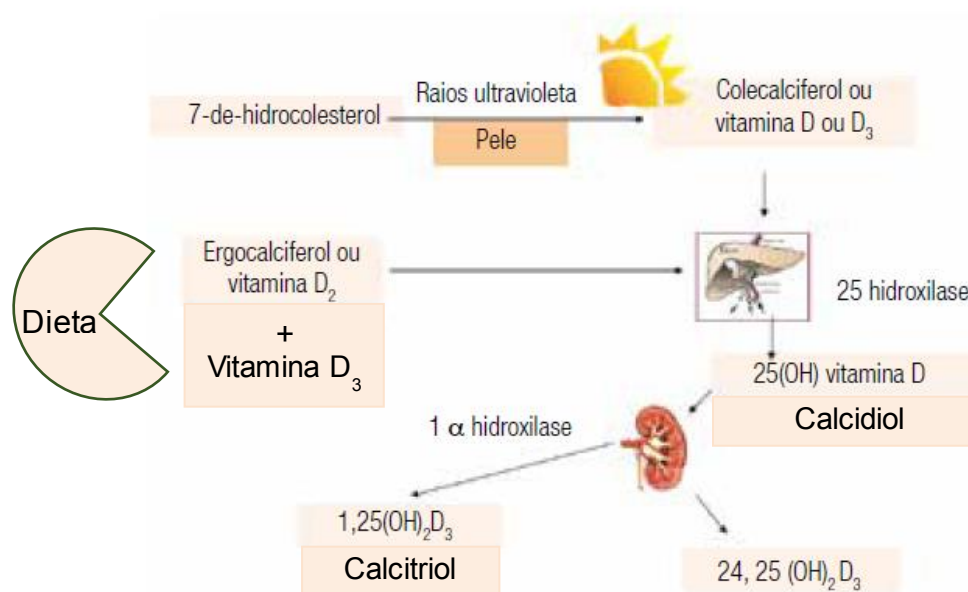
No Brasil, em 2014, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) desenvolveu recomendações baseadas em evidência científica para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D corroborando até então com a Endocrine Society (HOLICK et al., 2011; MAEDA et al., 2014). Além disso, destacava que a saúde óssea, representada por uma melhor densidade mineral óssea e redução do risco de quedas e fraturas parecia ser beneficiada por concentrações séricas de 25(OH)D a partir de 30 ng/mL (MAEDA et al., 2014). E em 2016, a Sociedade Brasileira de Pediatria lançou um guia de recomendações para hipovitaminose D e propôs avaliação complementar somente se o nível da 25(OH)D for inferior a 20ng/mL, do contrário desde que não seja grupo de risco, orientou medidas gerais como adequação da dieta e de atividades ao ar livre (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016). Já em 2017, novamente a SBEM publicou um posicionamento oficial sobre os intervalos de referência da vitamina D, atualizando as recomendações de 2014. Neste momento, recomendou que concentração acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos) e entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalácia, osteoporose, com história de quedas e fraturas, hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má absorção (FERREIRA et al., 2017).

A definição de hipovitaminose D ainda é motivo de debate, e diversos estudos tentam definir um ponto de corte ideal para população. Estudo no Brasil, com jovens entre 17 e 35 anos, mostrou que o ponto de corte para saúde óssea era de 29,8 ng/mL (MAEDA et al., 2007). Uma meta-análise de estudos de intervenção para densidade mineral óssea, redução do risco de fratura, saúde bucal e prevenção do câncer colorretal, identificou que para todos os desfechos, a concentração sérica de 25(OH)D acima de 30 ng/mL é mais benéfica para a saúde em geral (BISCHOFF-FERRARI et al, 2006). Outros estudos mostram que a concentração de vitamina D inferior a 30 ng/mL tem associação com infarto agudo do miocárdio, doenças crônicas, mortalidade global e cardiovascular e outras doenças não esqueléticas (THOMAS et al, 2012; NEWBERRY et al, 2014; GAKSCH et al, 2017).

Neste sentido, percebe-se que não existe consenso quanto ao ponto de corte de vitamina D, porém a maioria dos autores considera deficiência quando as concentrações séricas de vitamina D são menores que 20 ng/mL e que esse seria o limite para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário e para manutenção da saúde do

esqueleto, já a insuficiência é definida quando os valores são de 20 a 29 ng/mL (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006; DAWSON-HUGHES et al., 2005; HOLICK, 2007; HOLICK et al., 2011; MAEDA et al., 2014). Além disso, estudos têm sugerido associação desse ponto de corte com risco cardiometabólico (HOLICK, 2011; HEANEY, 2013; MAEDA et al., 2014; MILAGRES et al., 2017).

A figura 1 ilustra o metabolismo da vitamina D.



Fonte: Adaptado de MAEDA et al., 2014.

Figura 1. Metabolismo da vitamina D

2.2. Obesidade e insuficiência/deficiência de vitamina D: um problema de saúde pública

A prevalência de excesso de peso e obesidade está em ascensão em todo o mundo e mais que duplicaram nas últimas três décadas. O aumento também é verificado na infância e está crescendo nos países em desenvolvimento, particularmente em áreas urbanas (WHO, 2015). No Brasil, o excesso de peso foi observado em 33,5% das crianças entre cinco a nove anos, sendo que 16,6% dos meninos e 11,8% das meninas eram obesos. A região brasileira com maior frequência de excesso de peso foi a Sudeste, com 40,3% dos meninos e 38% das meninas com peso acima do normal, sendo esta prevalência maior na área urbana do que na rural (IBGE, 2010).

Os estudos envolvendo o metabolismo de crianças e adolescentes têm se multiplicado em todo o mundo, indicando a obesidade como uma enfermidade inflamatória, crônica,

multicausal e resultante de influências ambientais e predisposição genética, sendo as consequências dessa enfermidade observadas em idades cada vez mais precoces (FREEDMAN et al., 2005; HAN; LAWLOR; KIMM, 2010; NG et al., 2014).

A presença da obesidade, principalmente na região abdominal, é considerada fator de risco importante para o desenvolvimento de diversas alterações, como resistência à insulina, diabetes *mellitus* tipo 2, doença cardiovascular, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, síndrome metabólica, dentre outras (PATEL; ABATE, 2013; SINGER et al., 2014). Estudos confirmam que a gordura visceral tem maior influência sobre a resistência à insulina em comparação com a gordura subcutânea, devido a sua maior atividade lipolítica e lipogênica (ADIELS et al., 2008; PATEL; ABATE, 2013). O excesso de ácidos graxos livres, produto da lipólise, podem levar à hiperlipidemia e intolerância à glicose por induzir a resistência periférica à insulina (MATSUZAWA, 1995). Além disso, os ácidos graxos livres estimulam a produção de citocinas, modulando a inflamação no tecido adiposo e contribuindo para complicações metabólicas associadas ao excesso de peso (SUGANAMI et al., 2005).

Assim como a obesidade, a prevalência da deficiência de vitamina D vem aumentando e evidências sugerem que também é um problema de saúde pública mundial (HOLICK, 2012; HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013). Uma oferta adequada de vitamina D é essencial durante a infância para atingir o pico de massa óssea apropriado e prevenir a osteoporose no futuro. Sua deficiência pode levar ao raquitismo, à fraqueza muscular e prejudicar o potencial de crescimento (HOLICK, 2004; SUÁREZ et al., 2011). O *Institute of Medicine* (IOM) estabeleceu, em 2011, a *Estimated Average Requirement* (EAR) de 400 UI (10 µg) e a *Recommended Dietary Allowance* (RDA) de 600 UI (15 µg) de vitamina D para a faixa etária de 1 a 70 anos (IOM, 2011). Estes parâmetros foram baseados na saúde óssea e não na prevenção de doenças cardiovasculares, diabetes e doenças autoimunes, uma vez que a associação da vitamina D com doenças não ósseas precisa ser melhor investigada (IOM, 2011).

Estudos com crianças brasileiras e de outros países encontraram baixa adequação no consumo de vitamina D (BUENO; CZEPIELEWSKI, 2010; ANTA et al., 2012; KENSARAH; JAZAR; AZZEH, 2015; KURIHAYASHI et al., 2015; KOSTECKA, 2016). Alimentos fonte de vitamina D como peixes e óleos de peixe não são consumidos em quantidades necessárias e a ingestão tende a ser ainda menor nas crianças (CALVO; WHITING, 2006; KOSTECKA, 2016).

A síntese cutânea dependente da exposição solar representa a principal fonte dessa vitamina, entretanto, a estação do ano, cor da pele, idade, latitude, condições do tempo, hora

do dia, vestuário, uso de filtro solar e poluição atmosférica interferem na síntese cutânea de vitamina D a partir da radiação UVB (HOLICK, 2004; HOLICK, 2007; NORMAN; BOUILLON, 2010). Pessoas de pele mais escura apresentam menores concentrações de vitamina D porque a melanina compete com o 7-deidrocolesterol (7-DHC) por fótons ultravioleta nos mesmos comprimentos de onda, reduzindo a síntese de vitamina D a partir da exposição solar nesses indivíduos (LOOKER et al., 2002). Além disso, os idosos apresentam menor reserva de 7-DHC na epiderme, o que também pode influenciar a síntese de vitamina D (LOOKER et al., 2002).

A elevada prevalência de inadequação sérica de vitamina D tem sido observada mesmo em países tropicais, como o Brasil (WACKER; HOLICK, 2013; MAEDA et al., 2014). Estudos identificaram altas prevalências de insuficiência/deficiência de vitamina D em crianças no Chile, Europa, Estados Unidos, China e em outras partes do mundo (COLE et al., 2010; RAMÍREZ-PRADA et al., 2012; ZHU et al., 2012; BRAEGGER et al., 2013; ROY et al., 2013; PETERSEN et al., 2016). No Brasil, os estudos têm encontrado prevalências elevadas de insuficiência da vitamina D na população (MAEDA et al., 2007; PETERS et al., 2009; SANTOS et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2013; PRADO et al., 2015), variando de 32% a 82% em crianças (LOURENÇO et al., 2014; KURIHAYASHI et al., 2015). As maiores prevalências foram encontradas no sul do país, enquanto na região norte foi encontrada menor prevalência de insuficiência/deficiência de vitamina D. As diferenças nas prevalências podem estar relacionadas à latitude e, conseqüentemente, à incidência de raios solares nas regiões (ARANTES et al. 2013).

Na Tunísia, onde o clima é considerado ensolarado, embora não seja um país tropical, também foi encontrada alta prevalência de deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes (84,9%) (BEZRATI et al., 2016). Na população brasileira, observa-se que fatores como a idade mais jovem, a realização de exercícios físicos ao ar livre, a suplementação oral de vitamina D, residir em cidades litorâneas e em latitudes mais baixas, estão relacionados à maior concentração de vitamina D (MAEDA et al., 2014).

Os Estados Unidos e o Canadá são dependentes de alimentos fortificados e de suplementos dietéticos para atender as necessidades de vitamina D (CALVO et al., 2004; SHAKUR et al., 2014). Na Holanda também é comum a fortificação voluntária de alimentos com vitamina D (KLOOSTERMAN et al., 2007). No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, não há nenhuma obrigatoriedade de fortificação de vitamina D. Embora a fortificação voluntária seja permitida no país (BRASIL, 1998), até o momento não foi avaliada a sua efetividade. A suplementação profilática para crianças de até 2 anos de idade é

recomendada pelo departamento de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

O consumo alimentar da vitamina D se torna essencial quando a exposição solar é insuficiente para alcançar as necessidades diárias, o que tem se tornado comum, particularmente entre pessoas residentes em centros urbanos. Estas estão expostas a níveis subótimos de raios solares em função do estilo atual de vida sedentário, juntamente com o uso de protetor solar para reduzir a incidência de problemas de pele, como o câncer (RAMÍREZ-PRADA et al., 2012; HOCHBERG et al., 2002).

2.3. Vitamina D e risco cardiometabólico

As doenças cardiovasculares são as principais causas de morbimortalidade no mundo, e o conhecimento de marcadores de risco ajuda a identificar indivíduos que têm maiores chances de apresentar a doença (WHO, 2002; BALAGOPAL et al., 2011).

A deficiência de vitamina D tem sido considerada fator de risco para doenças cardiovasculares devido à sua forte associação com mortalidade cardiovascular (DOBNIG et al., 2008; GANJI et al., 2011; AL-DAGHRI et al. 2015). Alguns mecanismos protetores têm sido atribuídos à vitamina D, podem ser citados a inibição da proliferação do músculo liso vascular, a supressão da calcificação vascular, a regulação negativa de citocinas pró-inflamatórias e a regulação positiva de citocinas anti-inflamatórias (ZITTERMANN et al., 2011; MURNI; SULISTYONINGRUM; OKTARI, 2016).

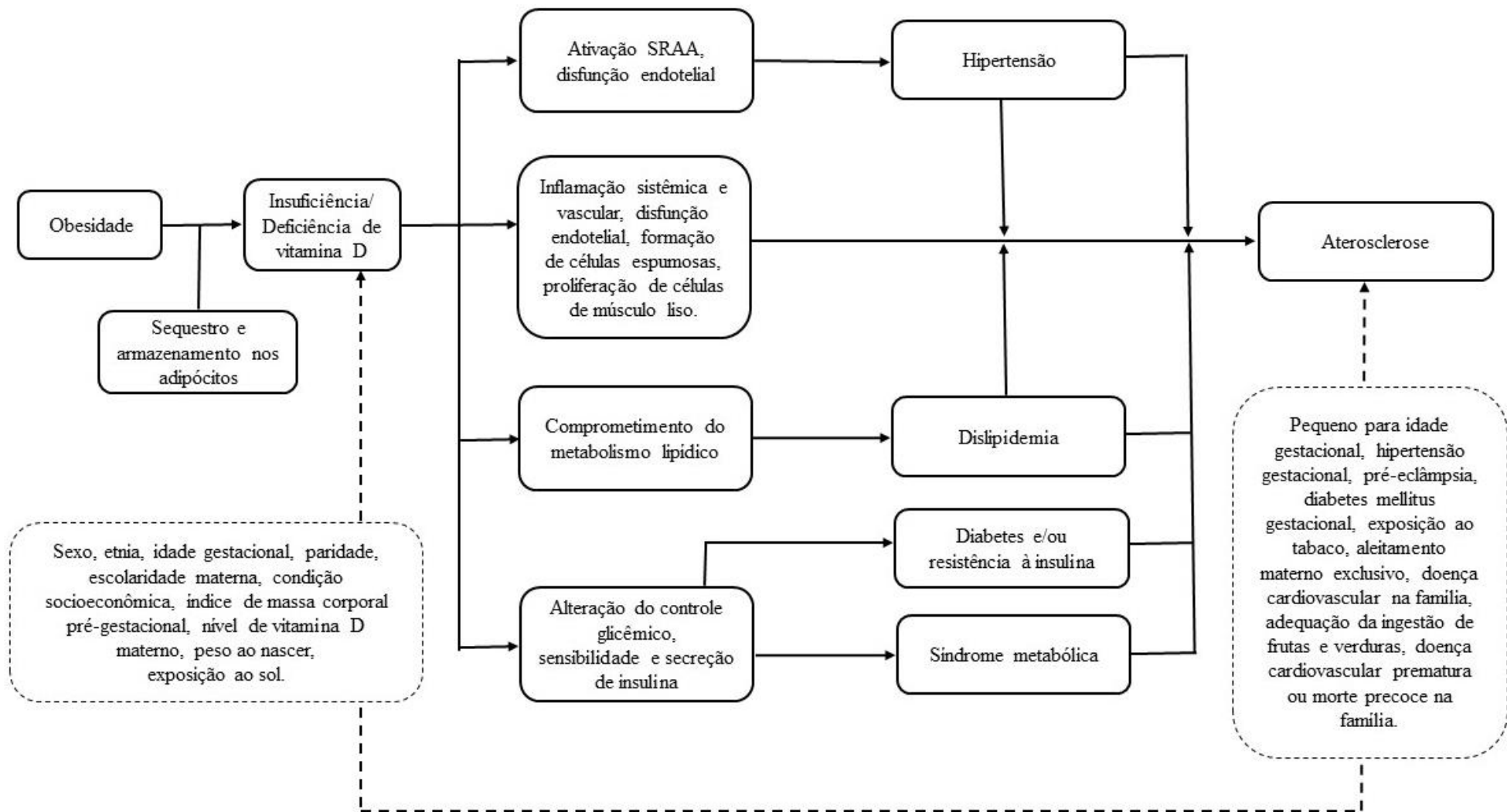
Estudos epidemiológicos demonstraram que maiores concentrações de vitamina D estão associadas a menor pressão arterial (SCRAGG et al., 2007; CHRISTAKOS et al., 2013), sendo o mecanismo provável relacionado a ação da vitamina D na regulação de genes envolvidos na dinâmica do sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) (QIAO et al., 2005; SIMPSON; HERSHEY; NIBBELINK, 2007). A concentração de vitamina D também tem sido inversamente associada à dislipidemia (KARHAPAA et al., 2010; GUASCH et al., 2012), especialmente às concentrações de triglicerídeos e LDL-c, além de associação positiva com concentrações plasmáticas de HDL-c (AL-DAGHRI et al., 2012; GUASCH et al., 2012). Além disso, a hipovitaminose D está relacionada a um maior risco de resistência à insulina (SNIJDER et al., 2005; KELLY et al., 2011) que parece ser mediada pela ligação da forma ativa ao seu receptor na célula beta e a capacidade de dificultar a conversão da pró-insulina em insulina (AYESHA et al., 2001; ZEITZ et al., 2003).

A vitamina D tem diversas funções imunomoduladoras, sendo seu receptor VDR amplamente expresso nas células imunes, o que permite a ativação de células tais como monócitos, macrófagos e neutrófilos (BEARD et al., 2011; KONGSBAK et al., 2013). Sabe-se que ela controla mais de 200 genes responsáveis pela regulação da proliferação, apoptose, diferenciação e angiogênese celular (GUYTON; KENSLER; POSNER, 2003; NAGPAL; NA; RATHACHALAM, 2005). Estudos *in vitro* e em animais indicaram que a 1,25(OH)₂D₃ diminui a inflamação porque tem potentes propriedades anti-inflamatórias, reduzindo a produção de marcadores pró-inflamatórios com o aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias (KORF et al., 2012; FENG et al., 2013; YILMAZ et al., 2013; ERBA et al., 2014).

A investigação dos efeitos da vitamina D, além do metabolismo ósseo, teve início após a descoberta do receptor VDR em diversos tecidos do corpo humano tais como pele, placenta, mama, próstata e cólon. A grande questão a ser investigada agora é a função biológica da presença desse receptor nos diferentes tecidos e a ligação entre a deficiência de vitamina D e doenças (NAGPAL; NA; RATHACHALAM, 2005; CHRISTAKOS; DELUCA, 2011).

Estudos também sugerem que o aumento da obesidade contribui para alta prevalência de deficiência de vitamina D (BINH et al., 2011; KHOR et al., 2011; SACHECK et al., 2011). Isso acontece porque devido a lipossolubilidade dessa vitamina, ocorre sequestro e interação metabólica com o tecido adiposo reduzindo a biodisponibilidade vitamina D na corrente sanguínea (AUTIER et al., 2014). Em relação à composição corporal, a gordura visceral parece apresentar maior influência nas concentrações séricas de vitamina D em relação à subcutânea (YOUNG et al., 2009; MOZOS; MARGINEAN, 2015), sugerindo que a localização está mais associada do que a quantidade. Vale destacar que estas suposições ainda são controversas, sendo os resultados dos estudos inconclusivos (HARRIS; DAWSON-HUGHES, 2007; ROSENBLUM et al., 2012).

A figura 2 resume os possíveis mecanismos de desenvolvimento de risco cardiometabólico em crianças com deficiência de vitamina D.



Fonte: Adaptada de MURNI; SULISTYONINGRUM; OKTARI, 2016
 SRAA: Sistema renina angiotensina-aldosterona

Figura 2. Possíveis mecanismos de desenvolvimento de risco cardiometabólico em crianças com deficiência de vitamina D.

2.3.1. Vitamina D e marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais

Embora o papel dos marcadores de risco tradicionais já esteja bem elucidado, sabe-se que eles não explicam completamente o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, o que tem suscitado a busca contínua de novos fatores associados (WALLACE et al., 2014; CHEN et al., 2016). O processo aterosclerótico pode ter início nos primeiros anos de vida, mas em geral, as doenças cardiovasculares acontecem na vida adulta, sendo a gravidade diretamente proporcional ao número de fatores de risco agregados (MCGILL et al., 2000; BALAGOPAL et al., 2011). Os fatores de risco tendem a se agrupar em indivíduos e interagem sinergicamente aumentando o risco cardiovascular com o passar dos anos (POORTINGA, 2007).

Existe um crescente interesse em compreender a agregação dos fatores de risco cardiometabólico tradicionais e a utilidade dos marcadores de risco não tradicionais na prática clínica, considerando o sinergismo entre eles (GAZOLLA et al., 2014). A intenção é que este conhecimento possa ajudar no desenvolvimento de estratégias para prevenir doenças cardiovasculares precocemente, pautadas na escolha de um método prático, eficaz e de baixo custo (SANCHO; DAIN, 2012).

Diante disso, torna-se importante investigar também a relação entre a vitamina D e marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais, pouco explorados especialmente na infância.

2.3.1.1. Fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica

O fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica (FCH) é um indicador clínico de obesidade visceral. É representado pela presença simultânea da concentração sérica de triglicérides elevada e do perímetro da cintura aumentado. Esse fenótipo tem mostrado prever resultados cardiovasculares adversos, sendo proposto como preditor da tríade metabólica aterogênica (hiperinsulinemia, concentrações elevadas de apolipoproteína B e de partículas pequenas e densas de LDL), e como alternativa ao diagnóstico da síndrome metabólica, destacando-se como indicador de risco cardiometabólico, associado à obesidade visceral (LEMIEUX et al., 2000; GOMEZ-HUELGAS et al., 2011; BLACKBURN et al., 2012).

Diante disso, o FCH torna-se muito especial para avaliação de crianças, já que não existem critérios bem definidos para classificação da síndrome metabólica nesta faixa

etária e o FCH é apontado como uma alternativa para identificar risco cardiometabólico (HOBKIRK, et al., 2013). Além disso, o FCH é uma ferramenta prática e útil por usar apenas o perímetro da cintura e os triglicerídeos séricos de jejum. É importante ressaltar que são escassos os estudos sobre o fenótipo FCH na infância (BAILEY et al., 2013; HAACK et al., 2013).

Estas evidências sustentam que o FCH pode ser utilizado como uma ferramenta de triagem precisa e de baixo custo para identificar indivíduos em risco cardiometabólico para prevenção adequada ou o tratamento precoce (ARSENAULT et al., 2010; GOMEZ-HUELGAS et al., 2011). Além disso, as informações são consistentes para a indicação e o uso do fenótipo FCH como ferramenta de igual ou maior relevância que os critérios atuais de diagnóstico da síndrome metabólica para identificação de risco cardiometabólico (BLACKBURN et al., 2009; GOMEZ-HUELGAS et al., 2011).

Estudo que avaliou 2.301 adultos do *National Health and Nutrition Examination Survey* III encontrou que a deficiência de vitamina D foi um preditor independente do FCH, sendo que indivíduos com vitamina D maior que 28 ng/mL apresentaram uma probabilidade significativamente menor de apresentar o fenótipo (SHENOY et al., 2012). Não foram encontrados outros estudos que investigaram tal associação.

2.3.1.2. Índice Triglicerídeos x Glicemia (índice TyG)

O índice TyG é um modelo matemático que prediz o grau de resistência à insulina a partir dos triglicerídeos e da glicemia de jejum, sendo um marcador de risco de resistência à insulina mais acessível já que estes exames são baratos e rotineiramente avaliados (SIMENTAL-MENDIA et al., 2008).

A resistência à insulina é estimada indiretamente usando-se a seguinte equação (SIMENTAL-MENDIA et al., 2008):

$$[\text{Ln}(\text{triglicerídeos de jejum (mg/dl)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dL)})]/2$$

A avaliação da resistência à insulina é de grande importância devido ao seu papel relevante no diabetes mellitus tipo 2 e na síndrome metabólica. A avaliação do *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR) é um método validado e amplamente utilizado para medir resistência à insulina em estudos epidemiológicos e também é utilizado na prática clínica (WALLACE; LEVY; MATTHEWS, 2004). No entanto, o índice TyG tem apresentado resultados promissores

como marcador substituto para a avaliação do risco de resistência insulínica em adultos, sendo validado pelo clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico (SIMENTAL-MENDIA et al., 2008; GUERRERO-ROMERO et al., 2010; IRACE et al., 2013; LEE et al., 2014).

No Brasil, apesar de poucos estudos até o momento, o índice TyG já foi avaliado em diferentes faixas etárias. Estudo com adultos avaliou o desempenho do índice na avaliação do risco de resistência à insulina que apresentou um melhor desempenho em comparação ao HOMA-IR, utilizando como referência o método de clamp. Além disso, o índice TyG esteve associado à gordura corporal visceral, parâmetros metabólicos, inflamatórios e marcadores de aterosclerose (VASQUES et al., 2011). Em adolescentes, o índice TyG foi validado na estimativa do grau da resistência à insulina, demonstrando associação com alterações nos componentes da síndrome metabólica (SILVA et al., 2013). E, em crianças de 4 a 7 anos, a adiposidade corporal total e central e o menor tempo diário em atividades ativas associou-se positivamente com a resistência à insulina avaliada pelo índice e foi estabelecido o ponto de corte para triagem do risco de resistência à insulina nessa população (VIEIRA-RIBEIRO et al., 2018).

O índice TyG pode ser um marcador substituto simples e eficaz de avaliação do risco de resistência à insulina em termos de custo em comparação ao HOMA-IR, por substituição da insulina por exames de rotina na prática clínica, além de ser aplicável também para crianças e adolescentes (UNGER et al., 2014; MOHD et al., 2016; KANG et al., 2017; RODRÍGUEZ-MORÁN et al., 2017).

Vários estudos já encontraram associação entre resistência à insulina estimada pelo HOMA-IR e insuficiência/deficiência de vitamina D (GAGNON et al., 2011; KELLY et al., 2011; KELISHADI et al., 2014). No entanto, não foi encontrado nenhum estudo dessa natureza com o índice TyG.

2.3.1.3. Hiperleptinemia

A leptina é um hormônio peptídico produzido majoritariamente pelos adipócitos do tecido subcutâneo (VAN HARMELEN et al., 2002; AL-SUHAIMI; SHEHZAD, 2013), e tem como principal sítio de ação o hipotálamo com participação ativa no controle do apetite e do gasto energético (AL-SUHAIMI; SHEHZAD, 2013; HARRIS, 2014). A concentração sérica de leptina está diretamente associada ao total de gordura corporal do indivíduo e aumenta nos períodos pós-prandiais em resposta ao aumento da glicemia e da secreção de insulina (REN, 2004; MARTIN et al., 2008), sinalizando a

reserva de energia corporal ao sistema nervoso central mediante mecanismo de *feedback* negativo (HARRIS, 2014).

Uma vez ligada aos receptores nas células hipotalâmicas, a leptina promove inibição da ingestão alimentar e aumento do gasto energético (BALTACI et al., 2007). Além de atuar no controle hipotalâmico do metabolismo energético, a leptina tem sido associada a efeitos cardiometabólicos diversos, ao inibir a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas (DENROCHE et al., 2012; JUNG; CHOI, 2014), regular a contração muscular cardíaca e vascular por meio da modulação da produção local de ácido nítrico (REN, 2004; MARTIN et al., 2008), controlar a pressão arterial pela ativação do sistema nervoso simpático e estímulo a secreção de catecolaminas pelas glândulas adrenais (EIKELIS et al., 2003; REN, 2004) e estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias (AL-SUHAIMI; SHEHZAD, 2013; JUNG; CHOI, 2014)

Evidências atuais também indicam associação entre as concentrações séricas de vitamina D e leptina, embora os achados ainda não sejam conclusivos (HAJIMOHAMMADI et al., 2016; ZHANG et al. 2017). Entre os mecanismos sugeridos, a leptina estimularia o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FCF23), que por sua vez inibe a síntese renal de 1α -hidrolase e, portanto, dificulta a produção de $1,25(\text{OH})\text{D}$, a forma ativa da vitamina D (BOUILLON et al., 2014). Além disso, estudos com animais encontraram que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimula a síntese de leptina (CRAIG et al., 2012; KONG et al., 2013), enquanto em estudos in vitro apresentaram resultados divergentes na secreção de leptina em adipócitos humanos (MENENDEZ et al., 2001; KANEKO et al., 2015).

De modo geral, embora esta relação venha sendo estudada, os dados que avaliam as complexas relações entre a leptina e a vitamina D permanecem inconclusivos e são pouco exploradas na infância (WILLIAMS et al., 2012; XIAO et al., 2016; ZHANG et al. 2017).

Referências

- ADIELS, M.; TASKINEN, M. R.; BORÉN, J. Fatty liver, insulin resistance, and dyslipidemia. **Current Diabetes Reports**, v. 8, n. 1, p. 60-64, 2008.
- AL-DAGHRI, N. M.; AL-SALEH, Y.; ALJOHANI, N.; ALOKAIL, M.; AL-ATTAS, O.; ALNAAMI, A. M., et al. Vitamin D Deficiency and Cardiometabolic Risks: A Juxtaposition of Arab Adolescents and Adults. **Plos One**, v. 10, n. 7, e0131315, 2015.
- AL-SUHAIMI, E. A.; SHEHZAD, A. Leptin, resistin and visfatin: the missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. **European Journal of Medical Research**, v. 18, n. 1, 2013.
- ANTA, R. M. O.; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, L. G.; ORTEGA, A. I. J.; GÓMEZ, P. E.; RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, E.; SÁNCHEZ, J. M. P., et al. Ingesta insuficiente de vitamina D en población infantil española; condicionantes del problema y bases para su mejora. **Nutrición Hospitalaria**, v. 27, n. 5, p. 1437-1443, 2012.
- ARANTES, H. P.; KULAK, C. A.; FERNANDES, C. E.; ZERBINI, C.; BANDEIRA, F.; BARBOSA, I. C., et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. **Osteoporosis International**, v. 24, n. 10, p. 2707-2712, 2013.
- ARSENAULT, B. J.; LEMIEUX, I.; DESPRÉS, J. P.; WAREHAM, N. J.; KASTELEIN, J. J.; KHAW, K. T., et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk prospective population study. **Canadian Medical Association Journal**, v. 182, n. 13, p. 1427-1432, 2010.
- BAILEY, D. P.; SAVORY, L. A.; DENTON, S. J.; DAVIES, B. R.; KERR, C. J. The hypertriglyceridemic waist, waist-to-height ratio, and cardio-metabolic risk. **Journal of Pediatrics**, v. 162, n. 4, 746-752, 2013.
- BALAGOPAL, P.; FERRANTI, S. D.; COOK, S.; DANIELS, S. R.; GIDDING, S. S.; HAYMAN, L. L., et al. Nontraditional Risk Factors and Biomarkers for Cardiovascular Disease: Mechanistic, Research, and Clinical Considerations for Youth: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, p. 2749-2769, 2011.
- BALCATI, A. K.; MOGULKOC, R. Pinealectomy and melatonin administration in rats: their effects on plasma leptin levels and relationship with zinc. **Acta Biologica hungarica**, v. 58, n. 4, p. 335-343, 2007.
- BEARD, J. A.; BEARDEN, A.; STRIKER, R. Vitamin D and the anti-viral state. **Journal of Clinical Virology**, v. 50, n. 3, 194-200, 2011.
- BEZRATI, I.; BEN FRADJ, M. K.; OUERGLI, N.; FEKI, M.; CHAOUACHI, A.; KAABACHI, N., et al. Vitamin D inadequacy is widespread in Tunisian active boys and is related to diet but not to adiposity or insulin resistance. **Libyan Journal of Medicine**, v. 11, 31258, 2016.
- BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GIOVANNUCCI, E.; WILLETT, W. C.; DIETRICH, T.; DAWSON-HUGHES, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-

hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 1, p. 18-28, 2006.

BLACKBURN, P.; LEMIEUX, I.; ALMÉRAS, N.; BERGERON, J.; CÔTÉ, M.; TREMBLAY, A., et al. The hypertriglyceridemic waist phenotype versus the National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation clinical criteria to identify high-risk men with an altered cardiometabolic risk profile. **Metabolism**, v. 58, n. 8, p. 1123-1130, 2009.

BLACKBURN, P.; LEMIEUX, I.; LAMARCHE, B.; BERGERON, J.; PERRON, P.; TREMBLAY, G., et al. Hypertriglyceridemic waist: a simple clinical phenotype associated with coronary artery disease in women. **Metabolism**, v. 61, n. 1, p. 56-64, 2012.

BOUILLON R.; OKAMURA, W. H.; NORMAN, A. W. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. **Endocrine Reviews**, v. 16, n. 2, p. 200-257, 1995.

BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; LIEBEN, L.; WATANABE, M.; PERINO, A.; AUWERX, J., et al. Vitamin D and energy homeostasis – of mice and men. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 2, p. 79-87, 2014.

BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; VERLINDEN, L.; VAN ETEN, E.; VERSTUYF, A.; LUDERER, H. F., et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 6, p. 726-776, 2008.

BRAEGGER, C.; CAMPOY, C.; COLOMB, V.; DECSI, T.; DOMELLOF, M.; FEWTRELL, M., et al. Vitamin D in the healthy European pediatric population. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 56, n. 6, p. 692–701, 2013.

BUENO, A. L.; CZEPIELEWSKI, M. A. A importância do consumo dietético de cálcio e vitamina D no crescimento. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 5, 2008.

BUENO, A. L.; CZEPIELEWSKI, M. A. O recordatório de 24 horas como instrumento na avaliação do consumo alimentar de cálcio, fósforo e vitamina D em crianças e adolescentes de baixa estatura. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 1, p. 65-73, 2010.

CALVO, M. S.; WHITING, S. J. Public health strategies to overcome barriers to optimal vitamin D status in population with special needs. **Journal of Nutrition**, v. 136, n. 4, p. 1135-1139, 2006.

CALVO, M. S.; WHITING, S. J.; BARTON, C. N. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, suppl. 6, S1710-S1716, 2004.

CASHMAN, K. D.; DOWLING, K. G.; SKRABAKOVA, Z.; GONZALEZ-GROSS, M.; VALTUEÑA, J.; HENAUW, S., et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 4, p. 1033–1044, 2016.

CHEN, J.; MOHLER, E. R.; XIE, D.; SHLIPAK, M.; TOWNSEND, R. R.; APPEL, L. J., et al. Traditional and non-traditional risk factors for incident peripheral arterial disease among patients with chronic kidney disease. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**, v. 31, n. 7, p. 1145-1151, 2016.

CHRISTAKOS, S.; DELUCA, H. Minireview: vitamin D: is there a role in extraskeletal health? **Endocrinology**, n. 152, v. 8, p. 2930-2936, 2011.

CHRISTAKOS, S.; HEWISON, M.; GARDNER, D. G.; WAGNER, C. L.; SERGEEV, I. N.; RUTTEN, E., et al. Vitamin D: beyond bone. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1287, p. 45-58, 2013.

COLE, C. R.; GRANT, F. K.; TANGPRICHA, V.; SWABY-ELLIS, E. D.; SMITH, J. L.; ANNE JACQUES, A., et al. 25-Hydroxyvitamin D Status of Healthy, Low-Income, Minority Children in Atlanta, Georgia. **Pediatrics**, v. 125, n. 4, p. 633-639, 2010.

CRAIG, T. A.; ZHANG, Y.; MCNULTY, M. S.; MIDDHA, S.; KETHA, H.; SINGH, R. J., et al. Research resource: whole transcriptome RNA sequencing detects multiple 1 α , 25-dihydroxyvitamin D(3)-sensitive metabolic pathways in developing zebrafish. **Molecular Endocrinology**, v. 26, n. 9, p. 1630–1642, 2012.

DAWSON-HUGHES, B.; HEANEY, R. P.; HOLICK, M. F.; LIPS, P.; MEUNIER, P. J.; VIETH, R. Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporosis International**, v. 16, n. 7, p. 713-6, 2005.

DENROCHE, H. C.; HUYNH, F. K.; KIEFFER, T. J. The role of leptin on glucose metabolism. **Journal of Diabetes Investigation**, v. 3, n. 2, p. 115-129, 2012.

DOBNIG, H.; PILZ, S.; SCHARNAGL, H.; RENNER, W.; SEELHORDT, U.; WELLNITZ, B., et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 12, p. 1340-1349, 2008.

EIKELIS, N.; SCHLAICH, M.; AGGARWAL, A.; KAYE, D.; ESLER, M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. **Hypertension**, v. 41, n. 5, p. 1072-1079, 2003.

ERBA, S. O.; SOLMAZ, V.; AKSOY, D.; YAVASOGLU, A.; SAGCAN M.; TAKIRAN, D. Cholecalciferol (vitamin D 3) improves cognitive dysfunction and reduces inflammation in a rat fatty liver model of metabolic syndrome. **Life Sciences**, v. 103, n. 2, p. 68-72, 2014.

FENG, X.; LV C, WANG F, GAN K, ZHANG M, TAN W. Modulatory Effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on IL1 β -Induced RANKL, OPG, TNF α , and IL-6 Expression in Human Rheumatoid Synoviocyte MH7A. **Clinical and Developmental Immunology**, v. 5, 2013.

FERREIRA, C. E. S.; MAEDA, S. S.; BATISTA, M. C.; LAZARETTI-CASTRO, M.; VASCONCELLOS, L. S.; MADEIRA, M et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D - 25(OH)D, 2017.

FREEDMAN, D. S.; KAHN, H. S. ; MEI, Z.; GRUMMER-STRA, L. M.; DIETZ, W. H.; SRINIVASAN, S. R., et al. Relation of body mass index and waist-to-height ratio to cardiovascular disease risk factors in children and adolescents: the Bogalusa Heart Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 86, n. 1, p. 33-40, 2007.

GAGNON, C.; LU, Z. X.; MAGLIANO, D. J., DUNSTAN, D. W.; SHAW, J. E.; ZIMMET, P. Z., et al. 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.

GAKSCH M, JORDE R, GRIMNES G, JOAKIMSEN, R.; SCHIRMER, H.; WILSGAARD, T., et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from the European consortium. **PLoS One**, v. 12, n. 2, e017091, 2017.

GANJI, V.; ZHANG, X.; SHAIKH, N.; Tangpricha, V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 1, p. 225-233, 2011.

GAZOLLA, F. M.; BORDALLO, M. A. N.; MADEIRA, I. R.; CARVALHO, C. N. M.; COLLETT-SOLBERG, P. F.; BORDALLO, A. P. N., et al. Fatores de risco cardiovasculares em crianças obesas. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 13, n. 1, 2014.

GOMEZ-HUELGAS, R.; BERNAL-LÓPEZ, M. R.; VILLALOBOS, A.; MANCERA-ROMERO, J.; BACA-OSORIO, A. J.; JANSEN, S., et al. Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (multidisciplinary intervention in primary care). **International Journal of Obesity**, v. 35, n. 2, p. 292-299, 2011.

GUERRERO-ROMERO, F.; SIMENTAL-MENDIA, L. E.; GONZALEZ-ORTIZ, M.; MARTINEZ-ABUNDIS, E.; RAMOS-ZAVALA, M. G.; HERNANDEZ-GONZALEZ, S. O., et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3347–3351, 2010.

GUYTON, K. Z.; KENSLER, T. W.; POSNER, G. H. Vitamin D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents. **Nutrition Reviews**, v. 61, n. 7, p. 227-238, 2003.

HAACK, R. L.; HORTA, B. L.; GIGANTE, D. P.; BARROS, F. C.; OLIVEIRA, I.; SILVEIRA, V. M. The hypertriglyceridemic waist phenotype in Young adults from the Southern Region of Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 5, 999-1007, 2013.

HAJIMOHAMMADI, M.; SHAB-BIDAR, S.; NEYESTANI, T. R. Vitamin D and serum leptin: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. **European Journal of Clinical Nutrition**, doi:10.1038/ejcn.2016.245, 2016.

HAN, J. C.; LAWLOR, D. A.; KIMM, S. Y. Childhood obesity. **Lancet**, v. 375, n. 9727, p. 1737-1748, 2010.

HANLEY, D. A.; CRANNEY, A.; JONES, G.; WHITING, S. J.; LESLIE, W. D.; COLE, D. E., et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline

statement from Osteoporosis Canada. **Canadian Medical Association Journal**, v. 182, n. 12, p. 610-618, 2010.

HARRIS, R. B. Direct and indirect effects of leptina on adipocyte metabolismo. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1842, n. 3, p. 414-423, 2014.

HARRIS, S. S.; DAWSON-HUGHES, B. Reduced sun exposure does not explain the inverse association of 25-hydroxyvitamin D with percent body fat in older adults. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 8, p. 3155-7, 2007.

HEANEY, R. P. What is vitamin D insufficiency? And does it matter? **Calcified Tissue International**, v. 92, n. 2, p. 177-83, 2013.

HOBKIRK, J. P.; KING, R. F.; GATELY, P.; PEMBERTON, P.; SMITH, A.; BARTH, J. H., et al. The Predictive Ability of Triglycerides and Waist (Hypertriglyceridemic Waist) in Assessing Metabolic Triad Change in Obese Children and Adolescents. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 11, n. 5, 2013.

HOCHBERG, Z. Vitamin D and rickets. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. **Hormone Research**, v. 58, n. 1, p. 39-51, 2002.

HOLICK, M. F. Evidence-based D-bate on health benefits of vitamin D revisited. **Dermato Endocrinology**, v. 4, n. 2, p. 183-190, 2012.

HOLICK, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 80, Suppl. 6, p. 1678-1688, 2004.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.

HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GORDON, C. M.; HANLEY, D. A.; HEANEY, R. P., et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, 2011.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for health: a global perspective. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 7, p. 720-755, 2013.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: **National Academies Press**, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de orçamentos familiar 2008-2009**: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2010.

IRACE, C.; CARALLO, C.; SCAVELLI, F. B.; DE FRANCESCHI, M. S.; ESPOSITO, T.; TRIPOLINO, C., et al. Markers of insulin resistance and carotid atherosclerosis. A comparison of the homeostasis model assessment and triglyceride glucose index. **International Journal of Clinical Practice**, v. 67, n. 7, p. 665-672, 2013.

JUNG, U. J.; CHOI, M. S. Obesity and its metabolic complications – the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 4, p. 6184-6223, 2014.

KANEKO, I.; SABIR, M. S.; DUSSIK, C. M.; WHITFIELD, G. K.; KARRYS, A.; HSIEH, J. C., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. **The FASEB Journal**, v. 29, n. 9, p. 4023-4035, 2015.

KANG, B.; YANG, Y.; LEE, E. Y.; YANG, H. K.; KIM, H. S.; LIM, S. Y., et al. Triglycerides/glucose index is a useful surrogate marker of insulin resistance among adolescents. **International Journal of Obesity**, doi:10.1038/ijo.2017.14, 2017.

KELISHADI, R.; SALEK, S.; SALEK, M.; HASHEMIPOUR, M.; MOVAHEDIAN, M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. **Journal of Pediatrics**, v. 90, n. 1, p. 28-34, 2014.

KELLY, A.; BROOKS, L. J.; DOUGHERTY, S.; CARLOW, D. C.; ZEMEL, B. S. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. **Archives of Disease in Childhood**, v. 96, n. 5, 447-452, 2011.

KENSARAH, O. A.; JAZAR, A. S.; AZZEH, F. S. Hypovitaminosis D in Healthy Toddlers and Preschool Children from Western Saudi Arabia. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 85, n. 1, p. 50-60, 2015.

KLOOSTERMAN, J.; FRANSEN, H. P.; STOPPELAAR, J. Safe addition of vitamins and minerals to foods: setting maximum levels for fortification in the Netherlands. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 46, n. 4, p. 220-229, 2007.

KONG, J.; CHEN, Y.; ZHU, G.; ZHAO, Q.; LI, Y. C. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. **Journal of Endocrinology**, v. 126, n. 2, p. 265-271, 2013.

KONGSBAK, M.; LEVRING, T.B.; GEISLER, C.; VON ESSEN, M.R. The vitamin D receptor and T cell function. **Frontiers in Immunology**, v. 4, 2013.

KORF, H.; WENES, M.; STIJLEMANS, B.; TAKIISHI, T.; ROBERT, S.; MIANI, M., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ curtails the inflammatory and T cell stimulatory capacity of macrophages through a IL-10-dependent mechanism. **Immunobiology**, v. 217, n. 12, 1292-1300, 2012.

KOSTECKA, H. Frequency of consumption of foods rich in calcium and vitamin D among school-age children. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, v. 67, n. 1, p. 23-30, 2016.

KURIHAYASHI, A. Y.; AUGUSTO, R. A.; ESCALDELAI, F. M. D.; MARTINI, L. A. Estado nutricional de vitaminas A e D em crianças participantes de programa de suplementação alimentar. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 3, p. 531-542, 2015.

LEE, S. H.; KWON, H. S.; PARK, Y. M.; HA, H. S.; JEONG, S. H.; YANG, H. K., et al. Predicting the Development of Diabetes Using the Product of Triglycerides and

Glucose: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) Study. **PLoS One**, v. 9, n. 2, e90430, 2014.

LEMIEUX, I.; sPASCOT, A.; COUILLARD, C.; LAMARCHE, B.; TCHERNOF, A.; ALMÉRAS, N., et al. Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapo-lipoprotein B; small, dense LDL) in men? **Circulation**, v. 102, n. 2, p. 179-184, 2000.

LEU, M.; GIOVANNUCCI, E. Vitamin D: epidemiology of cardiovascular risks and events. **Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.25, n. 4, p. 633-646, 2011.

LOOKER, A. C.; DAWSON-HUGHES, B.; CALVO, M. S.; GUNTER, E. W.; SAHYOUN, N. R. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. **Bone**, v. 30, n. 5, p. 771-777, 2002.

LOURENÇO, B. H.; QI, L.; WILLETT, W. C.; CARDOSO, M. A. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. **Diabetes**, v. 63, n. 2, p. 808-814, 2014.

MAEDA SS, KUNII IS, HAYASHI L; LAZARETTI-CASTRO, M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 12, p. 1653-1659, 2007.

MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z. C.; CAMARGO, M. B. R.; SILVA, D. M. W.; BORGES, J. L. C.; BANDEIRA, F., et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, 2014.

MARTIN, S. S.; QASIM, A.; REILLY, M. P. Leptin resistance – a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 52, n. 5, p. 1201-1210, 2008.

MATSUZAWA, Y.; SHIMOMURA, I.; NAKAMURA, T.; KENO, Y.; KOTANI, K.; TOKUNAGA, K. Pathophysiology and pathogenesis of visceral fat obesity. **Obesity Research**, v. 3, suppl. 2, p. 187-194, 1995.

MCGILL, H. C.; MCMAHAN, C. A.; ZIESKE, A. W.; SLOOP, G. D.; WALCOTT, J. V.; TROXCLAIR, D. A., et al. Associations of coronary heart disease risk factors with the intermediate lesion of atherosclerosis in youth. The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**, v. 20, n. 8, p. 1998-2004, 2000.

MENENDEZ, C.; LAGE, M.; PEINO, R.; BALDELLI, R.; CONCHEIRO, P.; DIEGUEZ, C., et al. Retinoic acid and vitamin D (3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. **Journal of Endocrinology**, v. 170, n. 2, p. 425-431, 2001.

MILAGRES, L. C., ROCHA, N. P., FILGUEIRAS, M. S., ALBUQUERQUE, F. M., CASTRO, A. P. P., PESSOA, M. C. et al. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. **Public Health Nutrition**, p. 1-9, 2017a. doi:10.1017/S136898001700194X.

MISRA, M.; PACAUD, D.; PETRYK, A. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. **Pediatrics**, v. 122, n. 2, p. 398-417, 2008.

MOHD, N. N. S.; LEE, S.; BACHA, F.; TFAYLI, H.; ARSLANIAN, S. Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic euglycemic clamp. **Pediatric Diabetes**, v. 17, n. 6, p. 458-465, 2016.

MORRIS, J. G. Ineffective vitamin D synthesis in cats is reversed by an inhibitor of 7-dehydrocholesterol- Δ 7-reductase. **The Journal of Nutrition**, v. 129, n. 4, p. 903-908, 1999.

MOZOS, I.; MARGINEAN, O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. **BioMed Research International**, v. 2015, 109275, 2015.

MUNNS, C. F.; SHAW, N.; KIELY, M.; SPECKER, B. L.; THACHER, T. D.; OZONO, K., et al. Global Consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 2, p. 394-415, 2016.

MURNI, I. K.; SULISTYONINGRUM, D. C.; OKTARI, V. Association of vitamin D deficiency with cardiovascular disease risk in children: implications for the Asia Pacific Region. **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, v. 25, Suppl 1, p. S8-S19, 2016.

NAGPAL, S.; NA, S.; RATHACHALAM, R. Non calcemic actions of vitamin D receptor ligands. **Endocrine Reviews**, v. 26, n. 5, p. 662-687, 2005.

NEWBERRY, S. J.; CHUNG, M.; SHEKELLE, P. G.; BOOTH, M. S.; LIU, J. L.; MAHER, A. R., et al. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update). **Evidence Report/Technology Assessment**, n. 217, 2014.

NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, N.; THOMSON, B.; GRAETZ, N.; MARGONO, C., et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults 1980-2013: A systematic analysis. **Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766-781, 2014.

NORMAN, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, n. 2, p. 491-499, 2008.

NORMAN, A. W.; BOUILLON, R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. **Experimental Biology and Medicine**, v. 235, n. 9, p. 1034-1045, 2010.

OLIVEIRA, R. M. S.; NOVAES, J. F.; AZEREDO, L. M.; CÂNDIDO, A. P. C.; LEITE, I. C. G. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. **Public Health Nutrition**, v. 17, n. 4, p. 787-794, 2013.

PATEL, P.; ABATE, N. Role of subcutaneous adipose tissue in the pathogenesis of insulin resistance. **Journal of Obesity**, v. 2013, p. e489187, 2013.

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

PETERSEN, R. A.; DAMSGAARD, C. T.; DALSKOV, S. M.; SRENSEN, L. B.; HJORTH, M. F.; RITZ, C., et al. Vitamin D status and its determinants during autumn in children at northern latitudes: a cross-sectional analysis from the optimal well-being, development and health for Danish children through a healthy New Nordic Diet (OPUS) School Meal Study. **British Journal of Nutrition**, v. 115, n. 2, p. 239-250, 2016.

POORTINGA, W. The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in an English adult population. **Preventive Medicine**, v. 44, n. 2, p. 124-128, 2007.

PRADO, M. R. M. C.; OLIVEIRA, F. C. C.; ASSIS, K. F.; RIBEIRO, S. A. V.; PRADO JUNIOR, P. P.; SANT'ANA, L. F. R., et al. Prevalência de deficiência de vitamina D e fatores associados em mulheres e seus recém-nascidos no período pós-parto. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 3, p. 286-293, 2015.

RAMÍREZ-PRADA, D.; TORRE, M. J.; LLORENTE-CANTARERO, F. J.; PÉREZ-NAVERO, J. L.; GIL-CAMPOS, M. Evaluación de la exposición solar, ingesta y actividad física en relación con el estado sérico de vitamina D en niñas prepúberes españolas. **Nutrición Hospitalaria**, v. 27, n. 6, p. 1993-1998, 2012.

REN, J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function. **Journal of Endocrinology**, v. 181, n. 1, p. 1-10, 2004.

RODRÍGUEZ-MORÁN, M.; SIMENTAL-MENDÍA, L. E.; GUERRERO-ROMERO, F. The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. **Acta Paediatrica**, doi: 10.1111/apa.13789, 2017.

ROSENBLUM JL, CASTRO VM, MOORE CE, KAPLAN LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 95, n. 1, p. 101-108, 2012.

ROY, C. L.; REYES, M.; GONZÁLEZ, J. M.; PÉREZ-BRAVO, F.; CASTILLO-DURÁN, C. Estado nutricional de vitamina D en pre escolares chilenos de zonas australes. **Revista médica de Chile**, v. 141, n. 4, p. 435-441, 2013.

SAGGESE, G.; VIERUCII, F.; BOOT, A. M.; CZECH-KOWALSKA, J.; WEBER, G.; CAMARGO, C. A. JR., et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 5, p. 565-576, 2015.

SANCHO, L. G.; DAIN, S. Avaliação em Saúde e Avaliação Econômica em Saúde: introdução ao debate sobre seus pontos de interseção. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 3, p. 765-774, 2012.

SANTOS, B. R.; MASCARENHAS, L. P.; SATLER, F.; BOGUSZEWSKI, M. C.; SPRITZER, P. M. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. **BMC Pediatrics**, v. 12, 2012.

SCRAGG, R.; SOWERS, M.; BELL, C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **American Journal of Hypertension**, v.20, n.7, p.713-719, 2007.

SHAKUR, Y. A.; LOU, W.; L'ABBE, M. R. Examining the effects of increased vitamin D fortification on dietary inadequacy in Canada. **Canadian Journal of Public Health**, v. 105, n. 2, p. 127-132, 2014.

SHENOY, M.; TULIANI, T.; VEERANNA, V.; ZALAWADIYA, S.; PATEL, K. H.; AFONSO, L. Vitamin D Deficiency is Associated with Hypertriglyceridemic Waist Phenotype. **Circulation**, v. 125, n. 375, 2012.

SILVA, C. C. Índice TyG (triglicéridos/glicose) na avaliação da resistência à insulina em adolescentes: estudo de validação frente ao clamp hiperglicêmico. 120 f. Dissertação (Mestrado em Ciências), Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2013.

SIMENTAL-MENDIA, L. E.; RODRIGUEZ-MORAN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299-304, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes**. Departamento de Nutrologia. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; Out., 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Guia Prático de Atualização. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção**, n.1, 2016.

SUGANAMI, T.; NISHIDA, J.; OGAWA, Y. A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes role of free fatty acids and tumor necrosis factor α . **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 25, n. 10, p. 2062-2068, 2005.

THACHER, T. D.; CLARKE, B. L. Vitamin D Insufficiency. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 86, n. 1, p. 50-60, 2011.

THOMAS, G. N.; HARTAIGH, B. O.; BOSCH, J. A.; PILZ, S.; LOERBROKS, A.; KLEBER, M. E., et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 5, p. 1158-1164, 2012.

UNGER, G.; BENOZZI, S. F.; PERRUZZA, F.; PENNACCHIOTTI, G. L. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. **Endocrinología y Nutrición**, v. 61, n. 10, p. 533-540, 2014.

VAN HARMELEN, V.; DICKER, A.; RYDEN, M.; HAUNER, H.; LONNQVIST, F.; NASLUND, E., et al. Increased lipolysis and decreased leptin production by human omental as compared with subcutaneous preadipocytes. **Diabetes**, v. 51, n. 7, p. 2029-2036, 2002.

VASQUES, A. C. J.; NOVAES, F. S.; OLIVEIRA, M. S.; SOUZA, J. R. M.; YAMANAKA, A.; PAREJA, J. C., et al. TyG index performs better than HOMA in a

Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. **Diabetes Research and clinical practice**, v. 93, n. 3, p. 98-100, 2011.

VIEIRA-RIBEIRO, S. A.; FONSECA, P. C. A.; ANDREOLI, C. S.; RIBEIRO, A. Q.; HERMSDORFF, H. H. M.; PEREIRA, P. F., et al. The TyG index cutoff point and its association with body adiposity and lifestyle in children. **Jornal de Pediatria**, 2018. doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.12.012

WACKER, M.; HOLICK, M. F. Vitamin D – Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. **Nutrients**, v. 5, n. 1, p. 111-148, 2013.

WALLACE, L. M.; THEOU, O.; KIRKLAND, S. A.; ROCKWOOD, M. R.; DAVIDSON, K. W.; SHIMBO, D., et al. Accumulation of non-traditional risk factors for coronary heart disease is associated with incident coronary heart disease hospitalization and death. **PLoS One**, v. 9, n. 3, e90475, 2014.

WALLACE, T. M.; LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R. Use and abuse of HOMA modeling. **Diabetes Care**, v. 27, n. 6, p. 1487–1495, 2004.

WANG, T. T.; TAVERA-MENDOZA, L. E.; LAPERRIERE, D.; LIBBY, E.; MACLEOD, N. B.; NAGAI, Y., et al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. **Molecular Endocrinology**, v.19, n. 11, p. 2685-2695, 2005.

WEBB, A. R.; KLINE, L.; HOLICK, M. F. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 67, n. 2, p. 373-378, 1988.

WILLIAMS, D. M.; FRASER, A.; SAYERS, A.; FRASER, W. D.; HINGORANI, A.; DEANFIELD, J., et al. Associations of 25-hydroxyvitamin D2 and D3 with cardiovascular risk factors in childhood: crosssectional findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 5, p. 1563-1571, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The World Health Report 2002: Reducing Risks, Promoting Healthy Life**. Geneva: WHO, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva, 2015. Disponível em: < <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 30 Jan. 2017.

XIAO, C. W.; WOOD, C. M.; SWIST, E.; NAGASAKA, R.; SARAFIN, K.; GAGNON, C., et al. Cardio-Metabolic Disease Risks and Their Associations with Circulating 25-Hydroxyvitamin D and Omega-3 Levels in South Asian and White Canadians. **PLoS One**, v. 11, n. 1, e0147648, 2016.

YILMAZ, S. S.; HIZLI, D.; YILMAZ, E.; ERYILMAZ, O. G.; HIZLI, F.; HALTA, S. H. Effect of vitamin D on postoperative adhesion formation in a rat uterine horn adhesion model. **The Journal of Reproductive Medicine**, v. 58, n. 11, p. 511-516, 2013.

YOUNG, K. A.; ENGELMAN, C. D.; LANGEFELD, C. D.; HAIRSTON, K. G.; HAFFNER, S. M.; BRYER-ASH, M., et al. Association of Plasma Vitamin D

Levels with Adiposity in Hispanic and African Americans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 9, p. 3306-13, 2009.

ZHANG, M.; GAO, Y.; TIAN, L.; ZHENG, L.; WANG, X.; LIU, W., et al. Association of serum 25-hydroxyvitamin D3 with adipokines and inflammatory marker in persons with prediabetes mellitus. **Clinica Chimica Acta**, v. 468, p. 152-158, 2017.

ZHU, Z.; ZHAN, J.; SHAO, J.; CHEN, W.; CHEN, L.; LI, W., et al. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China. **BMC Public Health**, v. 12, n. 126, 2012.

ZITTERMANN, A.; GUMMERT, J. F.; BÖRGERMANN, J. The role of vitamin D in dyslipidemia and cardiovascular disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, n. 9, p. 933-942, 2011.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Estimar o ponto de corte para a concentração sérica de vitamina D e avaliar sua associação com marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais em crianças.

3.2. Objetivos específicos

- Identificar a prevalência do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica e avaliar sua relação com a insuficiência/deficiência de vitamina D em crianças (Artigo original 1);
- Avaliar se a concentração sérica de vitamina D é mediadora da associação entre adiposidade e resistência à insulina em crianças (Artigo original 2);
- Avaliar se a concentração sérica de vitamina D é mediadora da associação entre adiposidade e leptina em crianças (Artigo original 3).
- Avaliar a concentração sérica de vitamina D e determinar o ponto de corte relacionado ao risco cardiometabólico em crianças (Artigo original 4);

4. MÉTODOS

Este estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Vitamina D na infância: ingestão, nível sérico e associação com fatores de risco cardiovasculares” da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE), que é uma investigação transversal de base populacional cujo objetivo é avaliar a saúde cardiovascular infantil no município de Viçosa-MG.

4.1. Delineamento e local do estudo

Trata-se de estudo transversal com amostra representativa de crianças de 8 e 9 anos das escolas públicas e privadas da região urbana da cidade de Viçosa-MG.

O município de Viçosa-MG está localizado na Zona da Mata Mineira, a 227 km da capital Belo Horizonte. De acordo com o Censo 2010, Viçosa apresenta uma extensão territorial de 299,4 km² e 72.220 habitantes, sendo que 93,2% residem em zona urbana. O Produto Interno Bruto (PIB) per capita é de R\$ 9.597,00 e o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) é de 0,775, considerado Desenvolvimento Humano alto, superior ao índice estadual e nacional (0,731 e 0,755, respectivamente) (IBGE, 2011).

4.2. Casuística

Em 2015, o município de Viçosa contava com 24 escolas urbanas, sendo 10 municipais, 7 estaduais e 7 privadas, que atendiam 1.464 crianças de 8 e 9 anos, segundo dados fornecidos pelas escolas.

As crianças foram selecionadas aleatoriamente, a partir de um universo de indivíduos matriculados nos 3º e 4º ano do ensino fundamental de todas as escolas urbanas do município de Viçosa.

Não foram incluídas crianças que apresentaram algum problema de saúde que alterasse o estado nutricional ou a composição corporal, bem como em uso de medicamentos que interferiam no metabolismo da vitamina D (corticoides, anticonvulsivantes e antifúngicos), glicose e/ou lipídios ou uso de suplementos vitamínicos ou minerais no momento da pesquisa ou nos 3 meses anteriores.

4.3. Cálculo amostral

O cálculo amostral foi realizado com auxílio do *software* OpenEpi, versão 3.03, a partir do número total de escolares com 8 e 9 anos matriculados em 2015.

Foram adotados cinco parâmetros para o cálculo:

- (1) População total de estudantes com 8 e 9 anos de idade, matriculados no ano de 2015, nas escolas públicas e particulares da área urbana do município de Viçosa (n=1464 alunos).
- (2) Prevalência de 50% para desfechos múltiplos;
- (3) Erro tolerado de 5%;
- (4) Nível de confiança de 95%;
- (5) Acréscimo de 10% para perdas e 10% para controlar fatores de confusão.

Este cálculo totalizou uma amostra de 366 crianças.

O processo de amostragem dos escolares foi realizado em duas etapas:

Primeira etapa:

Amostragem casual estratificada - O número de crianças a ser amostrado em cada escola foi proporcional ao total de alunos existentes em cada uma, sendo calculado segundo a fórmula:

$$n_A = \frac{n \times N_A}{N}$$

n_A = tamanho da amostra na escola A

n = tamanho da amostra calculado

N_A = número de alunos de 8 e 9 anos na escola A

N = total de alunos das escolas da cidade de Viçosa

Segunda etapa:

A seleção dos alunos na escola foi realizada por sorteio, utilizando-se tabela de números aleatórios até completar o número de alunos necessários das 24 escolas da zona urbana de Viçosa, MG.

4.4. Calibração e estudo piloto

Todos os membros da equipe receberam treinamento, antes do início do estudo, com o intuito de minimizar erros sistemáticos na coleta de dados.

Foram realizados cinco encontros para o treinamento dos pesquisadores. Os membros da equipe foram capacitados para a padronização da aplicação do questionário (APÊNDICE 1) e dos inquéritos dietéticos. Os entrevistadores também receberam treinamento para utilizar o álbum fotográfico e as medidas caseiras para o registro fidedigno das porções de alimentos consumidos pelas crianças.

Também foi realizada a capacitação dos avaliadores em antropometria com o intuito de minimizar erros e conduzir um estudo confiável. Eles foram treinados quanto ao uso dos aparelhos, identificação correta dos pontos anatômicos e postura correta do avaliado para as mensurações. Nestas capacitações, os avaliadores realizaram a antropometria em voluntários e àquele com maior experiência para estas aferições foi considerado como referência. Todos os avaliadores realizaram em triplicata as medidas que foram anotadas por uma pessoa externa ao grupo. Para evitar memorização, a segunda e terceira medida foram realizadas somente após a finalização da primeira medida de todos os voluntários.

A partir destes dados foi realizada a calibração dos avaliadores pela avaliação do coeficiente de correlação intraclassa (CCI). Quando o CCI tende a 1 (100%), significa máximo acordo “intra-medidas” tomadas de um mesmo voluntário por diferentes entrevistadores. O membro da equipe que apresentou melhor correlação quando comparado ao avaliador referência, foi selecionado para realizar as aferições antropométricas do estudo.

Também foi realizado um estudo piloto em uma das escolas para testar a aplicação dos questionários, das medidas antropométricas e dos inquéritos dietéticos com as crianças e seus responsáveis. Neste estudo piloto, foi realizada a seleção aleatória de crianças da mesma faixa etária, correspondendo a 10% do total da amostra calculada. As crianças selecionadas para o estudo piloto não foram incluídas na amostra final do estudo.

4.5. Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada em três encontros. Após o sorteio das crianças, o contato telefônico foi realizado para convidar os pais a participarem do estudo, sendo os

objetivos e metodologia explicados, e agendado o primeiro encontro. Neste momento, após explicação minuciosa de cada etapa aos responsáveis, aqueles que concordaram em participar assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE 2). Além disso, os responsáveis pelas crianças responderam ao questionário semiestruturado com questões relativas aos dados socioeconômicos, demográficos e hábitos de vida e foi aplicado o primeiro recordatório 24 horas (R24H). O segundo encontro ocorreu na Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa, onde foi realizada a avaliação antropométrica, da composição corporal, da pressão arterial, os exames bioquímicos e a aplicação do segundo R24H. No terceiro encontro, foi realizado atendimento nutricional com entrega dos resultados de todas as avaliações realizadas, com as respectivas orientações para os pais e as crianças, bem como a aplicação do terceiro R24H. Os três encontros aconteceram em intervalos de aproximadamente 15 dias. Aqueles que apresentaram alterações nos exames receberam orientação nutricional e foram encaminhados para os serviços públicos de saúde quando necessário.

A figura 3 apresenta as etapas da coleta de dados, para melhor compreensão da sequência do estudo.

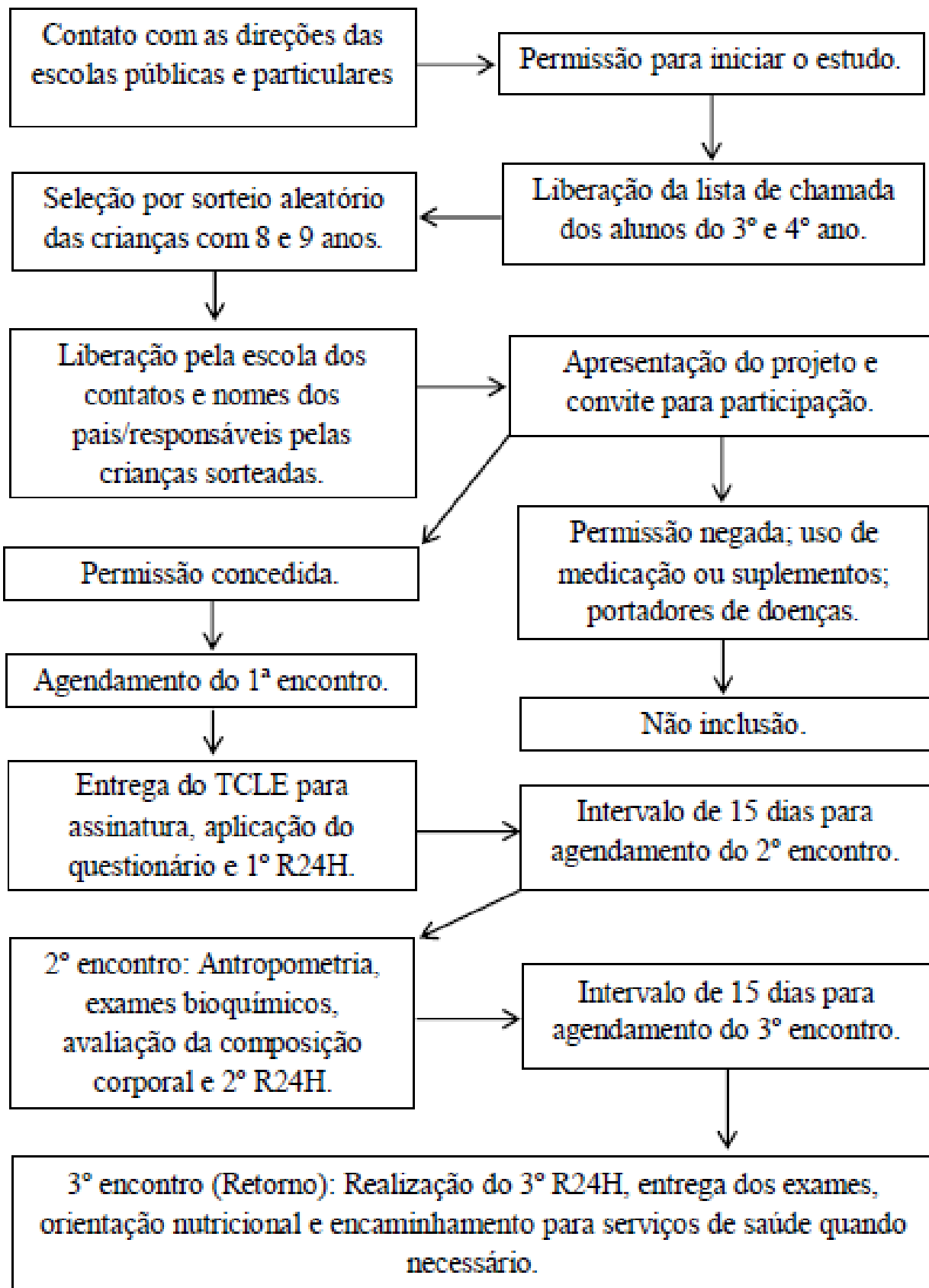


Figura 3. Representação esquemática do recrutamento, seleção e coleta de dados do estudo PASE.

4.5.1. Avaliação socioeconômica e demográfica

Após o consentimento dos pais/responsáveis, foi aplicado o questionário para coleta de informações socioeconômicas e demográficas, incluindo idade, sexo, cor da pele, tipo de escola (pública ou privada), escolaridade dos pais, renda familiar e *per capita*.

No Brasil, o censo demográfico investiga a raça/cor da população brasileira por meio da autoclassificação induzida, isto é, o entrevistado tem liberdade para indicar sua cor entre as cinco categorias possíveis: branco, preto, pardo, indígena ou amarelo (IBGE, 2000). A identificação da raça/cor das crianças foi feita pelos pais por meio da atribuição de pertença de cor induzida, conforme as categorias utilizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2000).

4.5.2. Avaliação do comportamento sedentário e exposição solar

Com base nos hábitos de vida da criança, o comportamento sedentário pode ser caracterizado como atividades que não aumentam o gasto energético substancialmente acima do nível de repouso, como por exemplo, permanecer sentado, assistir televisão ou se dedicar a outras formas de entretenimento baseadas em tela (SANTOS et al., 2013). O comportamento sedentário foi avaliado segundo o tempo de tela, incluindo televisão, videogame, computador, celular e *tablet*, sendo classificado como tempo de tela ≥ 2 horas/dia (KAVEY et al., 2003; AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2005; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2007).

Também foi coletada informação sobre o tempo diário que a criança, habitualmente, se expunha ao sol incluindo atividades de lazer, deslocamento até a escola, prática de atividade física, dentre outros.

A estação do ano foi considerada aquela do momento da coleta de sangue para as análises bioquímicas.

4.5.3. Avaliação antropométrica

A aferição de peso e estatura foi realizada de acordo com as recomendações (WHO, 1995), por meio de balança digital eletrônica (Tanita®, modelo BC 553, Arlington Heights, IL, EUA), com capacidade de 150 quilos e sensibilidade de 100

gramas, e estadiômetro vertical portátil (Altuxata®, Belo Horizonte, MG, Brasil), com extensão de 2 metros e graduado em milímetros, respectivamente.

Essas medidas antropométricas foram utilizadas para o cálculo do índice de massa corporal (IMC = massa corporal em kg/estatura em m²) das crianças. Para obtenção do índice em escore-z foi utilizado o *Software WHO Anthro Plus* (WHO, 2009) e a classificação do estado nutricional foi realizada pelo índice IMC/Idade, de acordo com os valores propostos pela WHO (2007) (Quadro 1).

Quadro 1. Valores em escore-z para classificação do estado nutricional pelo índice IMC/idade, de crianças de 5 a 10 anos.

Valores Críticos	Diagnóstico Nutricional
< Escore-z -3	Magreza acentuada
≥ Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza
≥ Escore-z -2 e ≤ Escore-z +1	Eutrofia
> Escore-z +1 e ≤ Escore-z +2	Sobrepeso
> Escore-z +2 e ≤ Escore-z +3	Obesidade
> Escore-z +3	Obesidade grave

Fonte: WHO, 2007

Foi avaliado também o perímetro da cintura (PC) utilizando-se uma fita métrica flexível e inelástica, com extensão de 1,5 metros, graduada em centímetros e subdividida em milímetros. O PC foi aferido no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela. Considerou-se adiposidade abdominal excessiva os valores acima do percentil 75 da própria população, de acordo com idade e sexo (de FERRANTI et al., 2004).

Todas as aferições antropométricas foram realizadas em duplicata e adotada a média para as análises.

4.5.4. Avaliação da composição corporal

A composição corporal das crianças foi avaliada por absorciometria de raio-X de dupla energia (DEXA – *dual X-ray absorptiometry*), considerado método de referência para esta avaliação, além de apresentar baixo nível de radiação e não oferecer riscos à saúde (TOSCHKE et al., 2007). O exame foi realizado pela manhã, em jejum, no setor

de Diagnóstico por Imagem da Divisão de Saúde da UFV, por técnico especializado, seguindo instruções do fabricante.

Durante o exame, a criança permaneceu em posição supina sobre uma maca até a finalização da leitura pelo equipamento. As crianças seguiram um protocolo estabelecido pelo laboratório para realização do mesmo, sendo necessário estar com roupa leve, sem brinco, pulseira ou qualquer adorno de metal. O excesso de gordura corporal foi classificado segundo os pontos de corte proposto por Lohman (1992) (Quadro 2).

Quadro 2. Pontos de corte para classificação da gordura corporal.

Meninas	Meninos	Diagnóstico Nutricional
<15%	<10%	Baixo peso
≥15% e <25%	≥10% e <20%	Eutrofia
≥25% e <30%	≥20% e <25%	Risco de sobrepeso
≥30%	≥25%	Sobrepeso

Fonte: Lohman, 1992

4.5.5. Avaliação bioquímica

A coleta de sangue foi realizada após jejum de 12 horas no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa. A coleta foi realizada por punção venosa, para dosagem de glicose, insulina, colesterol total (CT), HDL (high density lipoprotein), LDL (low density lipoprotein), triglicerídeos (TG), calcidiol (25(OH)D), paratormônio (PTH), leptina (LEP). As amostras foram transportadas em caixas isotérmicas com gelo em um período de até 3 horas após a coleta e conservadas a -20°C até a análise.

A glicose, CT, LDL, HDL e TG foram determinados pelo método enzimático colorimétrico, utilizando kit comercial Bioclin® (Belo Horizonte, MG, Brasil) e dosados em equipamento analisador automático (BS-200 Mindray®, Nanshan, China) no Laboratório de Análises Clínicas do Departamento de Nutrição e Saúde da Universidade Federal de Viçosa. Os kits correspondentes foram utilizados seguindo os procedimentos indicados pelo fabricante.

A classificação do perfil lipídico foi realizada de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017). Os valores de referência estão apresentados no Quadro 3.

Quadro 3. Valores de referência para colesterol total, LDL, HDL e triglicerídeos.

Parâmetros	Valores de referência
Colesterol Total (mg/dL)	< 170
LDL (mg/dL)	<110
HDL (mg/dL)	>45
Triglicerídeos (mg/dL)	< 75

Fonte: Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2017

A classificação dos triglicerídeos ≥ 75 mg/dL foi utilizada para compor o diagnóstico do fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica.

A dosagem de leptina foi realizada pelo método imunoensaio enzimático utilizando o Leptina-EASIA Diasource®. Foi considerada alterada quando igual ou superior ao percentil 80 da amostra, devido a ausência de consenso de ponto de cortes para a faixa etária avaliada.

A insulina, o calcidiol e o PTH foram determinados pelo método de imunoensaio por quimioluminescência no Laboratório de Análises Clínicas da Divisão de Saúde da Universidade Federal de Viçosa. A insulina sérica foi quantificada pelo teste Elecsys Insulin® com limite de detecção de 0,200-1.000 μ U/ml, para o PTH foi utilizado o teste Access® Intact PTH e para o calcidiol o ARCHITECT® 25-OH Vitamin D. Informações fornecidas pelo laboratório descrevem que o ensaio ARCHITECT® apresenta coeficiente de correlação de 0,94 para amostras de soro quando comparado ao ensaio DiaSorin LIAISON® 25-OH Vitamin D Total e de 0,90 quando comparado com cromatografia líquida com espectrometria de massa (LCMS), além de ter sido desenvolvido para ter imprecisão $\leq 10\%$ do coeficiente de variação total intra-laboratório.

A glicemia e insulinemia de jejum foram utilizadas para cálculo do *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR), sendo a resistência à insulina classificada quando $\geq 3,16$ (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005). O HOMA-IR foi calculado pela seguinte fórmula: Glicemia de jejum (mmol/mL) x insulinemia de jejum (μ U/mL)/22,5 (MATTHEWS *et al.*, 1985).

A resistência à insulina também foi avaliada pelo índice TyG, calculado a partir da equação (SIMENTAL-MENDIA et al., 2008):

$$[\log(\text{triglicerídeos de jejum (mg/dl)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dL)})/2]$$

Neste estudo, quando necessário, a concentração sérica de vitamina D foi classificada em deficiência (< 20 ng/mL), insuficiência (≥ 20 a < 30 ng/mL) e suficiência (≥ 30 ng/mL), já que muitos autores recomendam estes valores de referência e têm sugerido associação desse ponto de corte com risco cardiometabólico (HOLICK, 2007; NORMAN; BOUILLON, 2007; HOLICK et al., 2011; HEANEY, 2013; MAEDA et al., 2014; MILAGRES et al., 2017).

4.5.6. Avaliação da pressão arterial

A aferição da pressão arterial foi realizada pela equipe previamente treinada. Foi utilizado aparelho de insuflação automática (Omron® HEM 907 Veron Hills, Illinois, EUA) validado a partir do esfigmomanômetro de mercúrio (EL ASSAAD et al., 2002).

Antes da medida a criança permaneceu em repouso por, pelo menos, 5 minutos em ambiente tranquilo. A pressão arterial foi aferida três vezes em intervalos de aproximadamente 5 minutos com a criança sentada e o braço direito no mesmo nível do coração. Foi utilizada a média das medidas para classificação.

A classificação da pressão arterial foi realizada de acordo com o sexo, idade e percentil de estatura, segundo VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016).

4.5.7. Avaliação do consumo alimentar

O consumo alimentar foi avaliado para quantificar a ingestão de vitamina D na população. Foram aplicados 3 recordatórios alimentares de 24 horas (R24h), obtidos durante os três encontros em dias não consecutivos, sendo uma das avaliações referente ao fim de semana. As crianças responderam ao inquérito alimentar acompanhadas de seus pais ou responsáveis, sendo entrevistado preferencialmente aquele diretamente envolvido com a nutrição da criança. Para as crianças que consumiam alguma refeição

na escola, os pesquisadores coletaram as informações com a criança e complementaram com as da escola quando necessário.

A fim de auxiliar as crianças e seus pais/responsáveis na determinação do tamanho das porções em medidas caseiras foram utilizados utensílios caseiros e álbum fotográfico de utensílios e diferentes porções de alimentos (ZABOTTO, 1996).

A análise do consumo alimentar foi realizada com o auxílio do *software* Diet Pro 5i (versão 5.8). Avaliou-se o consumo de vitamina D e energia, priorizando-se a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO (2011) e quando o alimento não estava disponível na TACO, adotou-se a tabela do United States Department of Agriculture (USDA).

Para os alimentos cuja composição química apresentada na tabela foi diferente da especificada pelo participante em relação à adição de açúcar, sal de cozinha, óleo de soja ou preparações não disponíveis no banco de dados do *software* por exemplo, foram acrescentados esses componentes a partir de receitas padronizadas pela equipe, tabelas de composição de alimentos e/ou com auxílio do rótulo dos alimentos.

O consumo de vitamina D foi ajustado pelo consumo energético total, utilizando o método residual de nutrientes (WILLET; STAMPER, 1998).

4.6. Fenótipo da cintura hipertrigliceridêmica

O FCH é caracterizado pela coexistência de perímetro da cintura e triglicérides elevados. O ponto de corte para perímetro da cintura foi o percentil 75 de acordo com idade e sexo, sendo este já utilizado em estudos com crianças e adolescentes como derivação de uma proposta para definição de síndrome metabólica (de FERRANTI et al., 2004; HOBKIRK, et al., 2013), e para os triglicérides valores iguais ou superiores a 75 mg/dL conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

4.7. Variáveis do estudo

Diferentes variáveis foram investigadas neste estudo de acordo com os objetivos de cada artigo, sendo essas sumarizadas no Quadro 4.

Quadro 4. Variáveis analisadas nesta pesquisa.

	Variável	Tipo	Descrição
ARTIGO 1	FCH*	Dicotômica	Presença; Ausência
	Sexo	Dicotômica	Masculino; Feminino
	Cor da pele	Catagórica	Branca; Parda, morena e mulata; Negra
	Comportamento sedentário	Dicotômica	≤ 2 horas; > 2 horas
	Escolaridade Materna	Contínua	Anos completos
	Renda per capita	Contínua	R\$
	Excesso de peso	Dicotômica	Sim (sobrepeso e obesidade); Não
	Gordura corporal	Dicotômica	Adequado; Aumentado ¹
	Perímetro da cintura	Dicotômica	< Percentil 75; ≥ Percentil 75 ²
	CT (mg/dl)	Dicotômica	<170; ≥170 ³
	HDL (mg/dl)	Dicotômica	>45; ≤45 ³
	LDL (mg/dl)	Dicotômica	<110; ≥110 ³
	TG (mg/dl)	Dicotômica	<75; ≥75 ³
	HOMA-IR	Dicotômica	<3,16; ≥3,16 ⁴
	PA	Dicotômica	< P90; ≥P90 ⁵
Vitamina D	Catagórica	Suficiência (≥30 ng/mL); Insuficiência (20 a 29 ng/mL); Deficiência (<20 ng/mL)	
ARTIGO 2	Sexo	Dicotômica	Masculino; Feminino
	Vitamina D	Contínua	ng/mL
	Índice TyG*	Contínua	Ln(triglicerídeos (mg/dl) x glicemia (mg/dL))/2
	Exposição solar	Contínua	min/dia
	Comportamento sedentário	Contínua	horas/dia
	Adiposidade	Latente	Composta por IMC, GC e PC
	IMC	Catagórica	Baixo peso e Eutrófico; Sobrepeso; Obeso
	Gordura corporal	Contínua	Percentual (%)
	Perímetro da cintura	Contínua	Cm
	Status socioeconômico	Latente	Composta por escolaridade materna, renda per capita e tipo de escola.
	Escolaridade Materna	Catagórica	< Fundamental completo; Médio Completo; Técnico, Superior
	Renda per capita	Contínua	R\$
	Tipo de escola	Dicotômica	Pública; Privada
	Cor da pele	Catagórica	Branca; Parda, morena e mulata; Negra
	Estação do ano	Catagórica	Outono; inverno; primavera
PTH	Contínua	nmol/l	
Vitamina D (Ingestão)	Contínua	µg/d	
ARTIGO 3	Vitamina D	Contínua	ng/mL
	Leptina*	Dicotômica	≥ perecentil 80; < percentil 80
	Exposição solar	Contínua	horas/dia
	Comportamento sedentário	Contínuo	horas/dia
	Adiposidade	Latente	Composta por IMC, GC e PC
	IMC	Catagórica	Baixo peso e Eutrófico; Sobrepeso; Obeso
	Gordura corporal	Contínua	Percentual (%)
Perímetro da cintura	Contínua	Cm	

	Status socioeconômico	Latente	Composta por escolaridade materna, renda per capita e tipo de escola.
	Escolaridade Materna	Categórica	< Fundamental completo; Médio Completo; Técnico, Superior
	Renda per capita	Contínua	R\$
	Tipo de escola	Dicotômica	Pública; Privada
	Cor da pele	Dicotômica	Negra; Não negra
	Estação do ano	Categórica	Outono; inverno; primavera
	PTH	Contínua	nmol/l
	Vitamina D (Ingestão)	Contínua	µg/d
ARTIGO 4	Sexo	Dicotômica	Masculino; Feminino
	Idade	Dicotômica	8 anos; 9 anos
	Vitamina D*	Contínua	ng/mL
	Índice TyG	Dicotômica	≥ percentil 80; < percentil 80
	Leptina	Dicotômica	≥ percentil 80; < percentil 80
	FCH	Dicotômica	Presença; Ausência
	Gordura corporal	Dicotômica	Adequado; Aumentado ¹
	Renda per capita	Contínua	R\$
	Escolaridade Materna	Contínua	Anos de estudo completos
	Exposição solar	Contínua	horas/dia
	Comportamento sedentário	Contínua	horas/dia
	Cor da pele	Categórica	Branca; Parda, morena e mulata; Negra
	Estação do ano	Categórica	Outono; inverno; primavera
	PTH	Contínua	nmol/l
Vitamina D (Ingestão)	Contínua	µg/d	

*Desfechos principais de cada artigo. ¹LOHMAN, 1992; ²de FERRANTI et al., 2004; ³SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017; ⁴SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005; ⁵SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2016

4.8. Análises estatísticas

Os dados foram digitados e armazenados em um banco de dados elaborado no Microsoft Office Excel 2013 e as análises realizadas no programa *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, USA). O programa OpenEpi® online foi utilizado para cálculo do tamanho amostral. A modelagem de equações estruturais (MEE) foi realizada no programa MPlus® versão 5.0 (Artigos 2 e 3). Para análise de curva Receiver Operating Characteristic (ROC) utilizou-se o programa MedCalc® (Artigo 4).

Para todos os testes realizados o nível de significância estatística considerado para rejeição da hipótese nula foi α igual a 5%.

4.8.1. Análise descritiva

A distribuição das variáveis foi avaliada por meio do teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov e análises de histogramas, assumindo simetria dos dados quando o teste de normalidade indicou $p > 0,05$ e o coeficiente de assimetria (skewness) assumiu valores entre -0,5 e +0,5.

Variáveis contínuas foram apresentadas utilizando-se os valores de média e desvio-padrão quando as mesmas apresentaram distribuição normal. No caso das variáveis com distribuição assimétrica, adotou-se os valores de mediana e intervalo interquartil.

Variáveis categóricas foram apresentadas por meio de distribuição de frequências absoluta e relativa.

4.8.2. Comparações entre grupos

Para comparar prevalências segundo variáveis categóricas com duas categorias, utilizou-se o teste de Qui-quadrado de Pearson (Artigos 1, 3 e 4). Quando um dos grupos apresentou amostra inferior a cinco observações, foi utilizado o teste Exato de Fisher (Artigos 1 e 4). Quando pelo menos uma das variáveis categóricas apresentou mais que duas categorias, utilizou-se o Qui-quadrado de tendência linear (Artigos 1 e 3).

Para comparar médias de variáveis paramétricas entre grupos independentes, utilizou-se os testes t de Student e ANOVA para dois ou mais grupos, respectivamente (Artigos 2, 3 e 4). Para variáveis não paramétricas foram comparadas as medianas de dois grupos independentes utilizando-se o teste de Mann-Whitney (Artigos 3 e 4).

4.8.3. Regressão de Poisson

A análise de regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para avaliar a associação entre a concentração sérica de vitamina D e o FCH na amostra total de estudo e em subgrupos de crianças com outros marcadores de risco cardiometabólico (Artigo 1) e para analisar a associação entre a vitamina D e risco cardiometabólico (Artigo 4). A razão de prevalência (RP), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%), foi utilizada como medida de efeito.

4.8.4. Modelagem de equações estruturais

A modelagem de equações estruturais (MEE) foi utilizada para avaliar a associação da vitamina D com resistência à insulina avaliada pelo índice TyG (Artigo 2) e para investigar a relação entre vitamina D e leptina (Artigo 3).

A MEE é uma técnica multivariada que permite compreender melhor as complexas relações entre múltiplas variáveis estudadas por meio de procedimentos estatísticos que combinam regressão múltipla, análise fatorial e análise de caminhos, de forma a estimar simultaneamente as interrelações entre as variáveis de interesse (AMORIM et al., 2010).

O modelo teórico é construído *a priori*, baseado nos elementos teóricos e nas hipóteses de estudos anteriores acerca do fenômeno estudado, e expressa a hipótese investigada pelo pesquisador. Este modelo é representado graficamente pelo diagrama de caminhos que representa as relações de interesse (HOX; BECHGER, 1998). Um diagrama de caminhos é composto por variáveis diretamente observadas ou medidas, representadas por quadrados ou retângulos, e por variáveis que não são medidas diretamente, conhecidas como variáveis latentes ou constructos, representadas nos diagramas por elipses. A variável latente é representada por um conjunto de variáveis observadas (HAIR et al., 2009).

Na modelagem é criado primeiro um modelo de mensuração, composto das variáveis latentes, e depois o modelo estrutural, que trata da relação entre todas as variáveis (AMORIM et al., 2010). Em ambos os casos um método de estimação dos parâmetros deve ser escolhido conforme a distribuição e natureza das variáveis estudadas (HAIR et al., 2009).

No modelo de mensuração é elaborada e validada a variável latente por meio da análise fatorial confirmatória (AFC). A partir da especificação dos indicadores da variável, estima-se as cargas fatoriais que devem ser altas (superior a 0,60) e significantes ($p < 0,05$). Além disso, as correlações entre os indicadores não podem ser excessivamente altas, devendo existir a validade discriminante, uma vez que cada indicador deve medir um aspecto diferente. Além disso, recomenda-se que a variável latente possua, no mínimo, três variáveis observadas (KLINE, 2004).

O modelo de equação estrutural inclui variáveis diretamente observadas e variáveis latentes, no qual as relações previstas entre as variáveis no modelo conceitual são específicas e testadas (HAIR et al., 2009). Na MEE as variáveis podem afetar a

variável de desfecho de forma direta ou indireta, sendo os efeitos estimados a partir de coeficientes padronizados e não-padronizados. O uso de estimativas padronizadas facilita a interpretação, pois podemos verificar as associações em termos de unidades de desvio padrão já que cada variável foi medida em uma unidade diferente

As relações indiretas apresentam, pelo menos, uma variável mediadora ou intermediária no caminho entre a exposição e o desfecho (HAIR et al., 2009; BERAN; VIOLATO, 2010). O efeito total é a soma dos efeitos diretos e indiretos das relações estudadas e o efeito indireto é calculado pela multiplicação dos efeitos diretos entre as variáveis (KLINE, 2004; HAIR et al., 2009).

Os coeficientes padronizados e não padronizados, com os respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, e testes de significância foram estimados para todas as relações estabelecidas no modelo teórico utilizando o método de Máxima Verossimilhança Robusta (MLR), que é um método robusto para não normalidade e imputa dados faltantes (KLINE, 2004).

Na MEE é necessário considerar um conjunto de índices de qualidade de ajuste, que expressam o grau com que o modelo é capaz de produzir uma matriz de covariância estimada similar à matriz de covariância observada na amostra (BERAN; VIOLATO, 2010). O modelo de mensuração precisa ser avaliado e, só se for válido, prossegue-se com o modelo estrutural, que por sua vez também precisa ser avaliado por meio dos índices.

O RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation) e o SRMR (Square Root Mean Square) se baseiam nos resíduos do modelo, ou seja, nos erros de predição dos termos de covariância e variância, sendo desejáveis valores $<0,06$ (HU e BENTLER, 1999; HOOPER et al., 2008). Já os índices TLI (Tucker-Lewis Index) e CFI (Comparative Fit Index) avaliam a qualidade de ajuste do modelo tendo como referência um modelo nulo no qual são assumidas covariâncias iguais a zero. Valores elevados de CFI e TLI ($> 0,90$) indicam um bom ajuste do modelo (MACCALLUM et al., 1996; KLINE, 2004; BALTAR et al., 2013).

4.8.5. Curva Receiver Operating Characteristics (ROC)

A identificação do ponto de corte da vitamina D para predição do risco cardiometabólico (Artigo 4), foi realizada utilizando a curva Receiver Operating

Characteristics (ROC), sendo determinada a estimativa pontual da *area under the curve* (AUC) e os respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%.

Considerou-se estatisticamente significativa a AUC com limite inferior do intervalo de confiança de 95% maior que 0,5. Além disso, foram estimados a sensibilidade (S), especificidade (E), valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN). O ponto de corte para vitamina D foi identificado no ponto equivalente ao equilíbrio entre os valores de S e E que é determinado pelo índice de Youden no programa MedCalc®.

4.9. Aspectos éticos

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa sob o parecer nº 663.171/2014, de 03 de junho de 2014 (ANEXO 1). O mesmo também foi aprovado pela Secretaria Municipal de Educação, Superintendência Regional de Ensino e direção das escolas.

Os participantes do estudo, bem como seus responsáveis, foram informados sobre os objetivos do trabalho e os pais/responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE 2). Após a realização das avaliações antropométricas, bioquímicas, de composição corporal, consumo alimentar e pressão arterial, todos os voluntários, independente da presença de alterações nutricionais, receberam atendimento nutricional individual para entrega e esclarecimento dos resultados. As crianças com desvios nutricionais receberam orientação específica e, quando necessário, foram encaminhadas as Estratégias Saúde da Família da sua região domiciliar.

4.10. Financiamento da pesquisa

O projeto foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob o processo nº 478910/2013-4.

Referências

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Media Guidelines for Parents, 2005. Disponível em: <www.aap.org>. Acesso em: 28 de setembro de 2018.
- AMORIM, L.D.; FIACCONE, R. L.; SANTOS, C. A.; SANTOS, T. N.; MORAES, L. T. L. P.; OLIVEIRA, N. F., et al. Structural equation modeling in epidemiology. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 26, n. 12, p. 2251–2262, 2010.
- BALTAR, V. T.; XUN, W. W.; JOHANSSON, M.; FERRARI, P.; CHUANG, S. C.; RELTON, C., et al. A structural equation modeling approach to explore the role of B vitamins and immune markers in lung cancer risk. *European Journal of Epidemiology*, v. 28, n. 8, p. 677-688, 2013.
- BERAN, T. N.; VIOLATO, C. Structural equation modeling in medical research: a primer. *BMC Research Notes*, v. 3, 327, 2010.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Reducing children's TV time to reduce the risk of childhood overweight: the children's media use study. Report highlights, 2007. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/pdf/TV_Time_Highlights.pdf>. Acesso em: 15 de setembro de 2018.
- DE FERRANTI, S. D.; GAUVREAU, K.; LUDWIG, D. S.; NEUFELD, E. J.; NEWBURGER, J. W.; RIFAI, N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation*, v. 110, n. 16, p. 2494-2497, 2004.
- EI ASSAAD, M. A; TOPOUCHIAN, J.A.; DARNÉ, B. M.; ASMAR, R. G. Validation of the Omron HEM-907 device for blood pressure measurement. *Blood Pressure Monitoring*, v. 15, n. S3, p. 87A-7A, 2002.
- HAIR, J. F.; BLACK, B. J; BABIN, B. J. Análise multivariada de dados. 6 Ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.
- HEANEY, R. P. What is vitamin D insufficiency? And does it matter? *Calcified Tissue International*, v. 92, n. 2, p. 177-83, 2013.
- HOBKIRK, J. P.; KING, R. F.; GATELY, P.; PEMBERTON, P.; SMITH, A.; BARTH, J. H., et al. The Predictive Ability of Triglycerides and Waist (Hypertriglyceridemic Waist) in Assessing Metabolic Triad Change in Obese Children and Adolescents. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, v. 11, n. 5, 2013.
- HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.
- HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GORDON, C. M.; HANLEY, D. A.; HEANEY, R. P., et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, 2011.

HOOPER, D.; COUGHLAN, J.; MULLEN, M. Structural equation modeling: guidelines for determining model fit. **Journal of Business Research Methods**, v. 6, n. 1, p. 53- 60, 2008.

HOX, J. J.; BECHGER, T. M. An introduction to structural equation modeling. **Family Science Review**, v. 11, p. 354-373, 1998.

HU, L. Y.; BENTLER, P. M. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. **Structural Equation Modeling**, v. 6, n. 1, p. 1-55, 1999.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo demográfico 2000**. Disponível em: <www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/populacao/censo_2000_populacao.pdf>. Acesso em: 08 de novembro de 2016.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Indicadores Sociais. **Uma análise dos resultados do universo do Censo Demográfico 2010**. Estudos & Pesquisas: informações demográfica e socioeconômica, 2011. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>>. Acesso em: 20 de novembro de 2015.

KLINE, R. B. Principles and practice of structural equation modeling. 2. ed. New York: Guilford Press, 2004.

LOHMAN, T. G. Assessing fat distribution. In *Advances in Body Composition Assessment: Current Issues in Exercise Science*, p. 57–63. Champaign, IL: Human Kinetics, 1992.

MACCALLUM, R. C.; BROWNE, M. W.; SUGAWARA, H. M. Power Analysis and Determination of Sample Size for Covariance Structure Modeling. **Psychological Methods**, v. 1, n. 2, p. 130-149, 1996.

MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z. C.; CAMARGO, M. B. R.; SILVA, D. M. W.; BORGES, J. L. C.; BANDEIRA, F., et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, 2014.

MATTHEWS, D. R.; HOSKER, J. P.; RUDENSKI, A. S.; NAYLOR, B. A.; TREACHER, D. F.; TURNER, 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. 412-419, 1985.

MILAGRES, L. C., ROCHA, N. P., FILGUEIRAS, M. S., ALBUQUERQUE, F. M., CASTRO, A. P. P., PESSOA, M. C. et al. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. **Public Health Nutrition**, p. 1-9, 2017a. doi:10.1017/S136898001700194X.

NORMAN, A. W.; BOUILLON, R.; WHITING, S. J.; VIETH, R.; LIPS, P. 13th workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 103, n. 3, p. 204-205, 2007.

SANTOS, A.; ANDAKI, A. C. R.; AMORIM, P. R. S.; MENDES, E. L. Fatores associados ao comportamento sedentário em escolares de 9-12 anos de idade. **Motriz**, v. 19, n. 3, p. S25-S34, 2013.

SIMENTAL-MENDIA, L. E.; RODRIGUEZ-MORAN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299-304, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 85, supl. 6, p. 3-36, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VII Diretriz brasileiras de hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3, p. 1-5, 2016.

WILLETT, W.; STAMPFER, M. Implications of total energy intake for epidemiologic analyses. In: Willett W. *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) **WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents**. Geneva: World Health Organization, 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/growthref/tools/em>>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). ONIS M.; ONYANGO, A. W.; BORGHI, E.; SIYAM, A.; NISHIDA C.; SIEKMANN J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 85, p. 660-667, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Physical Status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva: World Health Organization, 1995.

ZABOTTO, C. B.; VIANNA, R. P. T.; GIL, M. F. Registro fotográfico para inquéritos dietéticos: utensílios e porções. Goiânia: **Nepa-Unicamp**; 1996.

5. RESULTADOS

5.1. Artigo original 1

A insuficiência/deficiência de vitamina D está associada ao fenótipo cintura hipertrigliceridêmica em crianças brasileiras, independente da presença de outros marcadores de risco cardiometabólico.

Luana Cupertino Milagres¹, Mariana De Santis Filgueiras¹, Naruna Pereira Rocha¹, Leidjaira Juvanhol Lopes¹, Sylvia do Carmo Castro Franceschini¹, Juliana Farias de Novaes¹

¹ Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição, Departamento de Nutrição e Saúde, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Viçosa, 36570-900, Viçosa, MG, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Identificar a prevalência do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (FCH) e avaliar sua relação com a insuficiência/deficiência de vitamina D em crianças.

Metodologia: Estudo transversal, com 378 crianças de 8 e 9 anos, matriculadas em todas as escolas urbanas no município de Viçosa-MG, Brasil. Foi realizada avaliação antropométrica, de composição corporal (absorciometria de raio-X de dupla energia), bioquímica e clínica. A regressão de Poisson foi utilizada para analisar a associação entre a concentração sérica de vitamina D e o FCH. **Resultados:** A prevalência do FCH foi de 16,4%, sendo significativamente maior entre crianças com insuficiência e deficiência de vitamina D e naquelas com maior número de outros marcadores de risco cardiometabólico. Na análise de regressão múltipla, constatou-se que as crianças com insuficiência e deficiência de vitamina D apresentaram, respectivamente, prevalência 85% (IC95%: 1,03-3,30) e 121% (IC95%: 1,11-4,45) maior do FCH em relação às crianças com suficiência de vitamina D, e esta associação se manteve quando analisada apenas no grupo de crianças com pelo menos um marcador de risco cardiometabólico além do FCH. **Conclusão:** A insuficiência e deficiência de vitamina D estiveram associadas à maior prevalência do FCH entre as crianças, independente da presença de outros marcadores de risco cardiometabólico, indicando a inadequação de vitamina D representa um risco adicional na saúde cardiometabólica na infância.

Palavras-chave: Crianças, vitamina D, cintura hipertrigliceridêmica, epidemiologia nutricional

INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis são atualmente a principal causa de mortalidade no mundo⁽¹⁾. Nos países em desenvolvimento existe um problema emergente de saúde pública devido a crescente incidência de obesidade infantil, recursos limitados para a saúde e os possíveis impactos gerados a médio e longo prazo⁽²⁾.

A síndrome metabólica (SM), definida como um conjunto de alterações que incluem obesidade central, dislipidemia, alteração no metabolismo glicídico e hipertensão arterial⁽³⁾, é pouco conhecida na infância devido ao número limitado de estudos, as diferenças nas faixas etárias avaliadas e à ausência de consenso sobre como diagnosticá-la nesta fase⁽²⁾. A falta de critérios para definição da SM é em parte devido ao entendimento, ainda não conclusivo, sobre as mudanças fisiológicas do desenvolvimento associadas à infância e à puberdade⁽⁴⁾.

O fenótipo cintura hipertriglicéridêmica (FCH), caracterizado pela presença simultânea de hipertriglicéridemia e perímetro da cintura aumentado⁽⁵⁾, tem sido proposto como preditor da tríade metabólica aterogênica, definida pela alteração de apolipoproteína B, insulinemia de jejum e de partículas pequenas e densas de colesterol LDL^(5,6). Evidências crescentes sugerem que este fenótipo poderia prever o risco cardiovascular ao indicar a presença desta tríade, permitindo também o rastreamento de outros marcadores de risco cardiometabólico em indivíduos assintomáticos⁽⁵⁻⁸⁾.

O FCH destaca-se pela sua elevada concordância com a SM na predição de doenças cardiovasculares⁽⁹⁾, sendo considerado um método mais simples e prático por envolver somente dois parâmetros^(2,6,10). Dessa forma, o FCH tem sido proposto como alternativa aos critérios para diagnóstico da SM, destacando-se como indicador de risco cardiovascular e metabólico⁽¹¹⁻¹³⁾. Embora o FCH seja pouco conhecido e utilizado, sua prevalência vem sendo investigada em adultos, mas estudos com crianças são escassos, especialmente no Brasil^(8,10,13-15).

Um aspecto interessante e relativamente novo diz respeito à deficiência de vitamina D, que vem sendo estudada como fator de risco para o desenvolvimento da SM e da doença cardiovascular, mesmo em crianças e adolescentes⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Até o momento, apenas um estudo com adultos do *National Health and Nutrition Examination Survey III*, pesquisou sobre a relação entre vitamina D e FCH. Shenoy et al. encontraram que a vitamina D foi um preditor independente do FCH, sendo que indivíduos com vitamina

D maior que 28 ng/mL apresentaram significativamente menor probabilidade de apresentar esse fenótipo⁽²⁰⁾.

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo identificar a prevalência do FCH e avaliar sua relação com a insuficiência/deficiência de vitamina D em crianças

MÉTODOS

Delineamento do estudo e participantes

Trata-se de um estudo transversal com amostra representativa de crianças de 8 e 9 anos de todas as escolas públicas (17) e privadas (7) da região urbana do município de Viçosa-MG. Os participantes deste estudo foram provenientes da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE), investigação transversal de base populacional com crianças, com o objetivo de avaliar a saúde cardiovascular deste público infantil no município. Viçosa está localizada no estado de Minas Gerais, região sudeste do Brasil. De acordo com o Censo 2010, 93,2% da população reside em zona urbana⁽²¹⁾.

Este estudo foi realizado de acordo com as orientações definidas na Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) (parecer nº 663.171/2014). Este estudo também foi apresentado à Secretaria Municipal de Educação, à Superintendência Regional de Ensino e às direções das escolas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos pais das crianças.

A amostra foi constituída por 378 escolares. O cálculo amostral, delineamento do estudo, descrição detalhada da coleta de dados bem como a coleta de informações sobre as características demográficas, socioeconômicas e de estilo de vida foram descritas em estudo publicado anteriormente⁽¹⁹⁾. As variáveis demográficas e socioeconômicas avaliadas foram sexo, cor da pele, escolaridade materna e renda per capita. As variáveis comportamentais foram comportamento sedentário, ingestão de vitamina D e exposição solar.

Antropometria e composição corporal

A aferição de peso e estatura foi realizada por meio de balança digital eletrônica (Tanita®, modelo BC 553, Arlington Heights, IL, EUA), com capacidade de 150 quilos e sensibilidade de 100 gramas, e estadiômetro vertical portátil (Altuxata®, Belo

horizonte, MG, Brasil), com extensão de 2 metros. O perímetro da cintura (PC) foi aferido, para avaliação do FCH, no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela com auxílio de uma fita métrica flexível e inelástica.

O estado nutricional das crianças foi avaliado pelo índice antropométrico Índice de Massa Corporal por Idade (IMC/I). Para obtenção do índice em escore-z foi utilizado o Software WHO Anthro Plus®⁽²²⁾. Realizou-se o diagnóstico do estado nutricional das crianças segundo a recomendação da Organização Mundial de Saúde que considera excesso de peso valores superiores a +1 escore-z⁽²³⁾.

A composição corporal foi avaliada pela absorciometria de raio-X de dupla energia (DEXA – *dual X-ray absorptiometry*), pela manhã em jejum, na posição supina. O excesso de gordura corporal foi classificado segundo ponto de corte proposto por Lohman⁽²⁴⁾ quando o percentual de gordura foi maior que 20% para meninos e 25% para meninas.

Avaliação clínica e metabólica

A coleta de sangue foi realizada, após jejum de 12 horas, por punção venosa em tubos de soro com gel para posterior análise. A glicose, o colesterol total (CT), as lipoproteínas de alta densidade (HDL) e de baixa densidade (LDL) e os triglicérides (TG) foram determinados pelo método enzimático colorimétrico, utilizando kit comercial Bioclin® (Belo Horizonte, MG, Brasil). Estes foram dosados em equipamento analisador automático (BS-200 Mindray®, Nanshan, China). Os kits correspondentes foram utilizados seguindo os procedimentos indicados pelo fabricante.

Para a classificação do perfil lipídico foram utilizados pontos de corte específicos para crianças, sendo considerados valores alterados: CT \geq 170 mg/dL, LDL \geq 110 mg/dL e HDL \leq 45 mg/dL⁽²⁵⁾.

A insulina e o calcidiol [25(OH)D] foram determinados pelo método de imunoensaio por quimioluminescência. A insulina sérica foi quantificada pelo teste Elecsys Insulin® com limite de detecção de 0,200-1.000 μ U/ml. O 25(OH)D foi determinada pelo ensaio ARCHITECT® 25-OH Vitamin D. Informações fornecidas pelo laboratório descrevem que o método de avaliação da concentração sérica de vitamina D apresenta coeficiente de correlação de 0,94 para amostras de soro quando comparado ao ensaio DiaSorin LIAISON® 25-OH Vitamin D Total e de 0,90 quando comparado com cromatografia líquida com espectrometria de massa (LCMS).

Calculou-se o modelo de avaliação da homeostase de resistência à insulina (HOMA-IR) de acordo com a equação descrita por Matthews et al.⁽²⁶⁾. Classificou-se resistência à insulina quando o HOMA-IR foi igual ou superior a 3,16, conforme a I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁽²⁷⁾.

Atualmente não existe um consenso sobre os pontos de corte para a classificação da concentração sérica de 25(OH)D na prática clínica. A deficiência de vitamina D tem sido definida como inferior a 20 ng/mL por muitos especialistas, enquanto os valores de suficiência variam de 20 a 32 ng/mL⁽²⁸⁻³⁰⁾. Neste estudo, a concentração de vitamina D foi classificada em deficiência, insuficiência e suficiência, utilizando como ponto de corte os valores <20 ng/mL, 20 - 29,99 ng/mL e \geq 30 ng/mL, respectivamente. Em estudo publicado anteriormente encontramos associação do status de vitamina D com alterações cardiometabólicas utilizando estes pontos de corte⁽¹⁹⁾, assim como outros estudos com crianças e adolescentes⁽³¹⁻³⁴⁾.

A pressão arterial foi aferida com a criança sentada após repouso de pelo menos 5 minutos, sendo aferida três vezes, em intervalos de aproximadamente 5 minutos, com a criança sentada e o braço direito no mesmo nível do coração. Foi considerada a média dos valores para classificação segundo idade, sexo e percentil de estatura de acordo com a VII Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial⁽³⁵⁾. A pressão arterial sistólica ou diastólica maior que o percentil 90 foi considerada alterada. Utilizou-se equipamento de insuflação automática Omron® (HEM 907, Vernon Hills, IL, EUA), validado por El Assaad et al.⁽³⁶⁾.

Foi criada a variável número de marcadores de risco cardiometabólico a partir do somatório de alterações apresentadas pela criança, sendo considerados o excesso de peso e de adiposidade corporal, hipercolesterolemia, alto LDL, baixo HDL, hipertensão arterial e resistência à insulina.

Definição do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica

O FCH foi considerado presente quando o indivíduo apresentou simultaneamente o PC aumentado e hipertrigliceridemia. Considerou-se adiposidade abdominal excessiva os valores acima do percentil 75 da própria população, de acordo com idade e sexo, sendo este já utilizado em estudos com crianças e adolescentes como

derivação de uma proposta para definição de SM^(13,37). Para a classificação da hipertrigliceridemia, considerou-se valores iguais ou superiores a 75 mg/dL⁽²⁵⁾.

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas no software *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, USA). Os dados foram apresentados através de distribuição de frequências absolutas e relativas. O teste qui-quadrado de Pearson, teste Exato de Fisher e qui quadrado de tendência linear foram usados para explorar a relação do FCH com as demais variáveis do estudo.

Foi avaliada a associação entre a prevalência do FCH e o número de marcadores de risco cardiometabólico (excesso de peso e de adiposidade corporal, hipercolesterolemia, alto LDL, baixo HDL, hipertensão arterial e resistência à insulina) a partir do qui quadrado de tendência linear.

A regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para analisar a associação entre a concentração sérica de vitamina D e o FCH. A razão de prevalência (RP) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi utilizada como medida de efeito. Sexo (feminino e masculino), cor da pele (branca, parda/morena/mulata e negra), comportamento sedentário (horas/dia), escolaridade materna (anos completos), renda per capita (R\$), estação do ano, paratormônio (nmol/ml), ingestão de vitamina D ($\mu\text{g/d}$) e exposição solar (horas/dia) foram considerados como potenciais confundidores da relação estudada^(10,14,15,38). O modelo ajustado para todos os confundidores foi feito para população total de estudo e para o subgrupo com pelo menos um outro marcador de risco que não o FCH. A categoria “suficiência de vitamina D” foi adotada como a referência em todos os modelos.

Para todos os testes realizados, considerou-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha=5\%$).

RESULTADOS

As prevalências de deficiência e insuficiência de vitamina D foram 12,2% e 43,4%, respectivamente, e 16,4% das crianças apresentaram o FCH.

Foram encontradas altas prevalências de excesso de peso e de gordura corporal nas crianças (32,8% e 49,7% respectivamente). Maiores prevalências do FCH foram

observadas naquelas com excesso de peso e de gordura corporal, hipercolesterolemia, baixo HDL, LDL alto, resistência à insulina e hipertensão arterial (Tabela 1).

A prevalência do FCH foi significativamente maior entre crianças com insuficiência e deficiência de vitamina D (Figura 1) e naquelas com maior número de outros marcadores de risco cardiometabólico (Figura 2).

Na análise de regressão múltipla, constatou-se que a prevalência do FCH foi 85% (IC95%: 1,03-3,30) maior nas crianças com insuficiência e 121% (IC95%: 1,11-4,45) maior naquelas com deficiência quando comparadas as crianças com suficiência de vitamina D (Tabela 2). Quando as mesmas associações foram analisadas no grupo de crianças com pelo menos um marcador de risco cardiometabólico além do FCH, a associação se manteve indicando, que a insuficiência/deficiência de vitamina D contribui para um risco adicional nesses indivíduos (Figura 3).

DISCUSSÃO

Os achados deste estudo mostram uma alta prevalência do FCH (16,4%), sendo a insuficiência e deficiência de vitamina D associadas à maior prevalência deste fenótipo entre as crianças, independente da presença de outros marcadores de risco cardiometabólico. É importante ressaltar que a prevalência do FCH foi mais elevada em crianças com maior número de marcadores de risco cardiometabólico e naquelas com insuficiência/deficiência de vitamina D.

O FCH descreve um subtipo de obesidade de alto risco e fornece uma abordagem promissora para avaliar o risco cardiometabólico, apesar das diferenças na composição corporal e complicações metabólicas associadas à idade, gênero e etnia que ainda precisam ser melhor avaliadas em diferentes populações, já que os pontos de corte podem diferir entre elas^(10,39). Até o momento, existem lacunas na literatura sobre a prevalência do FCH em crianças e sobre a associação deste fenótipo com a vitamina D na infância.

Neste contexto, a prevalência do FCH foi maior (16,4%) que a observada em outros estudos realizados com crianças e adolescentes (6,4 – 10,6%) no Reino Unido⁽¹⁴⁾, China⁽⁴⁰⁾, Irã^(10,41,42) e Brasil⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. É importante ressaltar que os critérios utilizados para definir o FCH variaram entre os estudos. Entretanto, a prevalência observada neste estudo foi menor que em uma população de 10 a 14 anos no Paraná (20,7%)⁽⁴⁶⁾, onde também foi utilizado o percentil 75 para o perímetro da cintura, mas um ponto de corte maior para TG (≥ 100 mg/dL).

Diferentes pontos de corte são utilizados para estimar a prevalência do FCH, tanto para a classificação do perímetro da cintura elevado quanto para a hipertrigliceridemia, dificultando a comparação entre os estudos. Outro aspecto a ser considerado, que dificulta a comparação, é a ausência de padronização do local anatômico da aferição do perímetro da cintura. Destaca-se ainda que, diferenças observadas nas prevalências do FCH entre populações podem envolver, além dos pontos de corte, a faixa etária estudada. Nesse sentido, não foram encontrados trabalhos com a mesma faixa etária deste estudo para comparação.

O principal resultado deste estudo aponta que a insuficiência/deficiência de vitamina D estiveram associadas à maior prevalência do FCH. Desse modo, nosso resultado sugere associação entre insuficiência/deficiência de vitamina D e risco cardiometabólico na infância, uma vez que esta aumenta a prevalência do FCH nestas crianças. Não encontramos nenhum outro estudo que avaliou a relação entre vitamina D e FCH em crianças, mas estes resultados corroboram com pesquisa que envolveu 2.301 adultos norte-americanos em que a vitamina D também foi um preditor independente do FCH⁽²⁰⁾. Além disso, a associação entre insuficiência/deficiência de vitamina D e maior prevalência do FCH se manteve quando avaliada nas crianças com pelo menos um outro marcador de risco, indicando que a inadequação de vitamina D representa um risco adicional na saúde cardiometabólica.

Acreditamos que a associação entre insuficiência/deficiência de vitamina D e FCH possa estar relacionada a obesidade visceral presentes nestes indivíduos já que apresenta maior influência nas concentrações séricas de vitamina D em relação à subcutânea^(11,47,48). Trata-se de uma situação clínica importante já que a insuficiência/deficiência de vitamina D, assim como o FCH, estão relacionados aos componentes da SM favorecendo o maior risco cardiometabólico^(9,12,16-19). Além disso, a concentração de vitamina D tem sido inversamente associada à dislipidemia em alguns estudos, com destaque para concentração de triglicerídeos que compõe o diagnóstico do FCH⁽⁴⁹⁻⁵²⁾. Diante disso, o resultado encontrado é plausível perante a associação inversa, já documentada na literatura, entre gordura visceral e triglicerídeos com a vitamina D.

Além disso, encontramos neste estudo que o FCH esteve associado ao maior número de marcadores de risco cardiometabólico e que sua prevalência era maior nas crianças que apresentavam outro marcador de risco. Neste contexto, Lemieux et al.⁽⁵⁾ foram os pioneiros em relatar a associação entre o FCH e o aumento do risco cardiometabólico em adultos, estando associado principalmente à tríade aterogênica

(hiperinsulinemia, concentrações elevadas de apolipoproteína B e de pequenas partículas densas de colesterol LDL). Posteriormente, pesquisadores apontaram que o FCH poderia ser usado para a triagem de populações de risco, pois é um bom preditor da presença de SM em adultos^(11,53). Para crianças e adolescentes, embora a prevalência da SM tenha sido menos investigada, estudos sugerem que a presença do FCH está associada à de outros marcadores de risco cardiometabólico^(13,37,41,54).

O FCH pode ser importante na identificação de risco cardiometabólico em crianças, já que não existem critérios bem definidos para classificação da SM nesta faixa etária^(13,42). Além disso, a literatura ressalta a indicação de uso do fenótipo como ferramenta de triagem de igual ou maior relevância que os critérios atuais de SM, inclusive para estudos epidemiológicos com crianças e adolescentes, sendo um preditor mais prático e útil por usar apenas o perímetro da cintura e os triglicérides séricos^(10-12,14,42,54). Torna-se importante a realização de estudos que proponham uma padronização da sua classificação, tanto em relação aos métodos quanto aos pontos de corte para o perímetro da cintura e a hipertrigliceridemia, de modo a facilitar a interpretação e a comparabilidade dos resultados na infância.

A possibilidade de identificar indivíduos assintomáticos em risco para doenças cardiovasculares e metabólicas pode ter implicações importantes na saúde pública, visando melhorar as estratégias de prevenção. Manter concentrações séricas adequadas de vitamina D, por exemplo, pode ser uma alternativa relevante de prevenção em saúde para reduzir o risco cardiometabólico na infância.

Alguns pontos positivos devem ser considerados. Este é o primeiro trabalho a avaliar o FCH e sua associação com insuficiência/deficiência de vitamina D e outros marcadores de risco cardiometabólico na infância, sendo o primeiro estudo sobre vitamina D com amostra representativa de crianças no Brasil. Como a prevalência do risco cardiometabólico está aumentando, e a insuficiência/deficiência de vitamina D tem se tornado um problema mundial de saúde pública, mesmo em países tropicais como o Brasil, a infância torna-se uma fase importante para avaliar a relação entre estes fatores e o status de vitamina D, com ênfase no FCH, que é pouco estudado na população infantil. Vale ressaltar que todas as variáveis de confusão apresentadas pela literatura foram utilizadas para ajustes nas análises estatísticas deste estudo.

Conclui-se que houve alta prevalência do FCH, sendo a insuficiência e deficiência de vitamina D associadas à maior prevalência deste fenótipo, independente da presença de outros marcadores de risco cardiometabólico. A utilização do FCH pode

ser útil na avaliação do risco cardiometabólico na prática clínica pediátrica, principalmente na atenção primária dos serviços de saúde, uma vez que é um método simples, prático e de baixo custo que poderia substituir marcadores tradicionais. Além disso, o combate à insuficiência/deficiência de vitamina D torna-se uma importante estratégia para a redução do risco cardiometabólico entre crianças.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

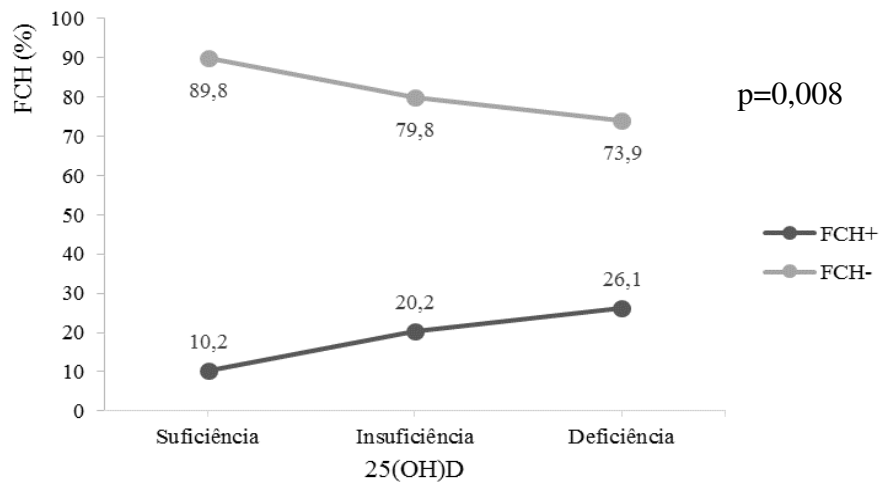
Apoio financeiro: Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) sob o número de concessão 478910/2013-4. O CNPQ não teve papel no desenho, análise ou redação deste artigo.

Tabela 1. Caracterização da amostra e prevalências do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (FCH) segundo covariáveis em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Variáveis	n (%)	FCH		Valor de p
		Sim	Não	
Sexo				
Feminino	197 (52,1)	35 (17,8)	162 (82,2)	0,455
Masculino	181 (47,9)	27 (14,9)	154 (85,1)	
Cor da pele/Etnia[†]				
Branca	124 (32,8)	18 (14,5)	106 (85,5)	0,614
Parda, morena e mulata	211 (55,8)	37 (17,5)	174 (82,5)	
Negra	43 (11,4)	7 (16,3)	36 (83,7)	
Comportamento sedentário				
≤ 2 horas	198 (52,4)	32 (16,2)	166 (83,8)	0,895
> 2 horas	180 (47,6)	30 (16,7)	150 (83,3)	
Escolaridade Materna[†]				
≤ Fundamental completo	138 (36,7)	25 (18,1)	113 (81,9)	0,743
Médio Completo	157 (41,8)	22 (14,0)	135 (86,0)	
Técnico, Superior	81 (21,5)	14 (17,3)	67 (82,7)	
Renda per capita				
≥ Mediana	191 (50,5)	31 (16,2)	160 (83,8)	0,927
< Mediana	187 (49,5)	31 (16,6)	160 (83,4)	
Excesso de peso^{††}				
Não	254 (67,2)	4 (1,6)	250 (98,4)	<0,001
Sim	124 (32,8)	58 (46,8)	66 (53,2)	
GC (%)^{††}				
Adequado	190 (50,3)	-	190 (100,0)	<0,001
Aumentado	188 (49,7)	62 (33,0)	126 (67,0)	
CT (mg/dl)				
<170	290 (76,9)	37 (12,8)	253 (87,2)	<0,001
≥170	87 (23,1)	25 (28,7)	62 (71,3)	
HDL (mg/dl)				
>45	245 (65,0)	31 (12,7)	214 (87,3)	0,007
≤45	132 (35,0)	31 (23,5)	101 (76,5)	
LDL (mg/dl)				
<110	318 (84,6)	44 (13,8)	274 (86,2)	0,001
≥110	58 (15,4)	18 (31,0)	40 (69,0)	
HOMA-IR^{††}				
<3,16	364 (97,6)	55 (15,1)	309 (84,9)	<0,001
≥3,16	9 (2,4)	7 (77,8)	2 (22,2)	
PA				
< P90	352 (93,4)	45 (12,8)	307 (87,2)	<0,001
≥P90	25 (6,6)	17 (68,0)	8 (32,0)	

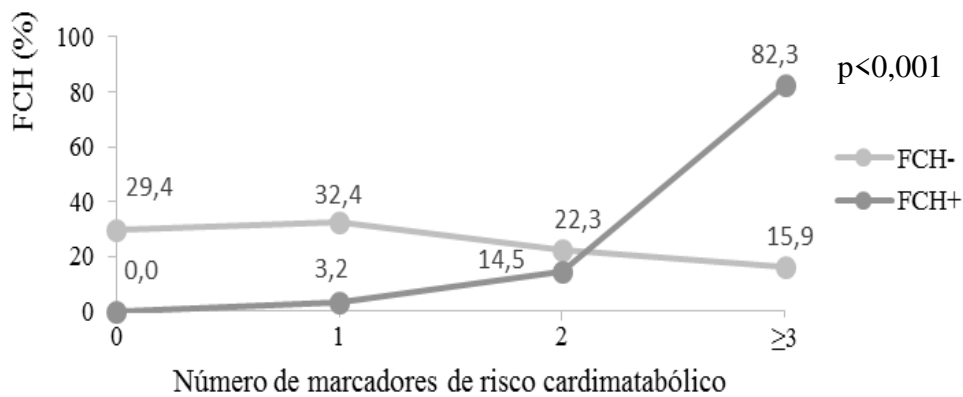
GC: gordura corporal, PC: perímetro da cintura, RCE: relação cintura/estatura, CT: colesterol total, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: *Low Density Lipoprotein*, TG: *triglicerídeos*, HOMA: homeostasis model assessment,, PA: pressão arterial.

Qui-quadrado de Pearson. [†]Qui-quadrado de tendência linear. ^{††}Teste Exato de Fisher.



Qui-quadrado de tendência linear

Figura 1. Prevalência do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (FCH) de acordo com a concentração sérica de vitamina D nas crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.



*Qui-quadrado de tendência linear

Figura 2. Prevalência do fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (FCH) de acordo com o número de outros marcadores de risco cardiometabólico em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Tabela 2. Razão de prevalência bruta e ajustada para a associação entre a vitamina D e o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (variável dependente) em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015. (n=375)

	RP Bruta	IC 95%	Valor p
Insuficiência	1,95	1,13 – 3,37	0,016
Deficiência	2,41	1,24 – 4,70	0,010
	RP Ajustada	IC 95%	Valor p
Modelo 1			
Insuficiência	1,92	1,09 – 3,37	0,024
Deficiência	2,39	1,23 – 4,66	0,010
Modelo 2			
Insuficiência	1,89	1,08 – 3,32	0,027
Deficiência	2,36	1,22 – 4,59	0,011
Modelo 3			
Insuficiência	1,86	1,05 – 3,30	0,034
Deficiência	2,33	1,19 – 4,56	0,013
Modelo 4			
Insuficiência	1,85	1,03 – 3,30	0,039
Deficiência	2,21	1,11 – 4,45	0,025

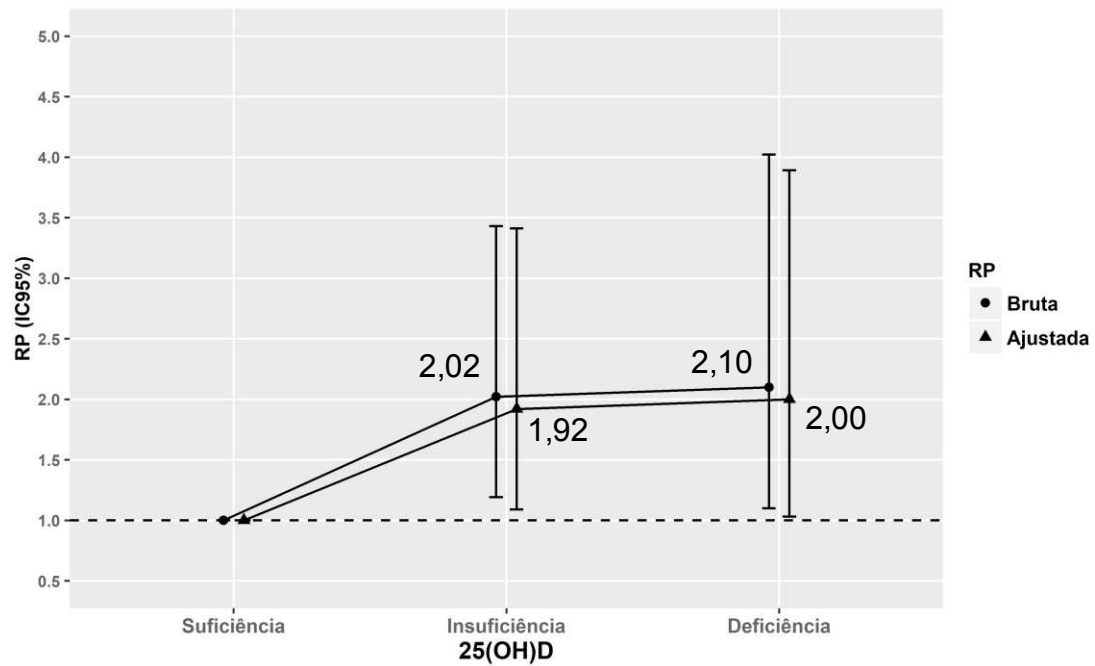
Regressão de Poisson. Categoria de referência: Suficiência (>30 ng/ml).

Modelo 1: Ajuste por sexo e cor da pele.

Modelo 2: Modelo 1 + escolaridade materna e renda per capita.

Modelo 3: Modelo 2 + comportamento sedentário.

Modelo 4: Modelo 3 + estação do ano, paratormônio, ingestão de vitamina D e exposição solar.



Ajuste por sexo, cor da pele, escolaridade materna, renda per capita, comportamento sedentário, estação do ano, paratormônio, ingestão de vitamina D e exposição solar.

Figura 3. Razão de prevalência bruta e ajustada para a associação entre a vitamina D e o fenótipo cintura hipertrigliceridêmica (FCH) em crianças com pelo menos um marcador de risco cardiometabólico além do FCH. Viçosa, MG, Brasil, 2015. (n=278)

Referências

1. World Health Organization (2017) World Health Statistics. <http://www.who.int/gho/ncd/en/> (accessed october 2017).
2. Kelishadi R (2007) Childhood overweight, obesity, and the meta-bolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev* **29**, 62-76.
3. Reaven GM (2006) The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr* **83**, 1237-1247.
4. Goodman E, Daniels SR, Meigs JB *et al.* (2007) Instability in the diagnosis of metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* **115**, 2316-2322.
5. Lemieux I, Pascot A, Couillard C *et al.* (2000) Hypertriglyceridemic waist: a marker of the atherogenic metabolic triad (hyperinsulinemia; hyperapolipoprotein B; small, dense LDL) in men? *Circulation* **102**, 179-184.
6. Arsenault BJ, Lemieux I, Després JP *et al.* (2010) The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: results from the EPIC-Norfolk prospective population study. *CMAJ* **182**, 1427-1432.
7. HE, S.; ZHENG, Y.; SHU, Y *et al.* (2013) Hypertriglyceridemic Waist Might Be an Alternative to Metabolic Syndrome for Predicting Future Diabetes Mellitus. *PloS One* **8**, e73292.
8. Gasevic D, Carlsson AC, Lesser IA *et al.* (2014) The association between “hypertriglyceridemic waist” and sub-clinical atherosclerosis in a multiethnic population: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis* **13**, 38.
9. Zainuddin LRM, Isa N, Muda WMW *et al.* (2011) The Prevalence of Metabolic Syndrome According to Various Definitions and Hypertriglyceridemic-Waist in Malaysian Adults. *Int J Prev Med* **2**, 229–237.
10. Alavian SM, Motlagh ME, Ardalan G *et al.* (2008) Hypertriglyceridemic waist phenotype and associated lifestyle factors in a national population of youths: Caspian Study. *J Trop Pediatr* **54**, 169-177.
11. Gomez-Huelgas R, Bernal-López MR, Villalobos A *et al.* (2011) Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (multidisciplinary intervention in primary care). *Int J Obes* **35**, 292-299.
12. Blackburn P, Lemieux I, Lamarche B *et al.* (2012) Hypertriglyceridemic waist: a simple clinical phenotype associated with coronary artery disease in women. *Metabolism* **61**, 56-64.
13. Hobkirk JP, King RF, Gately P *et al.* (2013) The predictive ability of triglycerides and waist (hypertriglyceridemic waist) in assessing metabolic triad change in obese children and adolescents. *Metab Syndr Relat Disord* **11**, 336-342.
14. Bailey DP, Savory LA, Denton SJ *et al.* (2013) The hypertriglyceridemic waist, waist-to-height ratio, and cardio-metabolic risk. *J Pediatr* **162**, 746-752.

15. Haack RL, Horta BL, Gigante DP *et al.* (2013) The hypertriglyceridemic waist phenotype in Young adults from the Southern Region of Brazil. *Cad Saude Publica* **29**, 999-1007.
16. Ganji V, Zhang X, Shaikh N *et al.* (2011) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. *Am J Clin Nutr* **94**, 225-233.
17. Kelishadi R, Salek S, Salek M *et al.* (2014) Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr* **90**, 28-34.
18. Al-Daghri NM, Al-Saleh Y, Aljohani N *et al.* (2015) Vitamin D Deficiency and Cardiometabolic Risks: A Juxtaposition of Arab Adolescents and Adults. *Plos One* **10**, e0131315.
19. Milagres LC, Rocha NP, Figueiras MS *et al.* (2017) Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. *Public Health Nutr* **20**, 2878-2886.
20. Shenoy M, Tuliani T, Veeranna V *et al.* (2012) Vitamin D Deficiency is Associated with Hypertriglyceridemic Waist Phenotype. *Circulation* **125**, 375.
21. Brazilian Institute of Geography and Statistics (2011) Social indicators. An analysis of the results of the 2010 Population Census universe. Studies & Research: Demographic and socioeconomic information 2011. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm> (accessed October 2016).
22. World Health Organization (2009) WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009. <http://www.who.int/growthref/tools/em> (accessed November 2016).
23. World Health Organization, Onis M, Onyango AW *et al.* (2007) Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* **85**, 660-667.
24. Lohman TG (1992) Assessing fat distribution. In *Advances in Body Composition Assessment: Current Issues in Exercise Science*, pp. 57-63. Champaign, IL: Human Kinetics.
25. Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017) Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* **109**.
26. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS *et al.* (1985) Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**, 412-419.
27. Brazilian Society of Cardiology (2005) I Atherosclerosis Prevention Guideline on Childhood and Adolescence. *Arq Bras Cardiol* **85**, 6 Suppl., S3-S36.

28. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **96**, 1911–1930.
29. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR et al. (2014) Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metab* **58**, 411–433.
30. Heaney RP (2013) What is vitamin D insufficiency? And does it matter? *Calcif Tissue Int* **92**, 177–183.
31. Kelly A, Brooks LJ, Dougherty S et al. (2011) A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch Dis Child* **96**, 447-452.
32. Nwosu BU, Maranda L, Cullen K et al. (2013) Vitamin D status is associated with early markers of cardiovascular disease in prepubertal children. *J Pediatr Endocrinol Metab* **26**, 1067-1075.
33. Medina SG, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN et al. (2015) The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab* **28**, 105-110.
34. Rasoul MA, Al-Mahdi M, Al-Kandari H et al. (2016) Low serum vitamin-D status is associated with high prevalence and early onset of type-1 diabetes mellitus in Kuwaiti children. *BMC Pediatr* **16**,1-7.
35. Brazilian Society of Cardiology (2016) VII Brazilian guidelines of hypertension. *Arq Bras Cardiol* **107**, 1–5.
36. El Assaad MA, Topouchian JA, Darné BM et al. (2002) Validation of the Omron HEM-907 device for blood pressure measurement. *Blood Press Monit* **7**, 237-241.
37. De Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS et al. (2004) Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey. *Circulation* **110**, 2494-2497.
38. Milagres LC, Rocha NP, Albuquerque FM et al. (2017) Sedentary behavior is associated with lower serum concentrations of vitamin D in Brazilian children. *Public Health* **26**, 75-78.
39. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azadbakht L et al. (2006) Prevalence of the hypertriglyceridemic waist phenotype in Iranian adolescents. *Am J Prev Med* **30**, 52-58.
40. Ma CM, Liu XL, Yin FZ et al. (2015) Hypertriglyceridemic waist-to-height ratio phenotype: association with atherogenic lipid profile in Han adolescents. *Eur J Pediatr* **174**, 1175-1181.
41. Esmailzadeh A, Mirmiran P, Azizi F (2006) Clustering of metabolic abnormalities in adolescents with hypertriglyceridemic waist phenotype. *Am J Clin Nutr* **83**, 36-46.
42. Kelishadi R, Jamshidi F, Qorbani M et al. (2016) Association of hypertriglyceridemic waist phenotype with liver enzymes and cardiometabolic risk factors in adolescents: the CASPIAN-III study. *J Pediatr* **92**, 512-520.

43. Conceicao-Machado MEP, Silva LR, Santana MLP *et al.* (2013) Fenótipo cintura hipertrigliceridêmica: associação com alterações metabólicas em adolescentes. *J Pediatr* **89**, 56-63.
44. Pereira PF, Faria FR, Faria ER *et al.* (2015) Indicadores antropométricos para identificar síndrome metabólica e fenótipo cintura hipertrigliceridêmica: uma comparação entre as três fases da adolescência. *Rev Paul Pediatr* **33**, 194-203.
45. Costa PRF, ASSIS AMO, CUNHA CM *et al.* (2017) Fenótipo Cintura Hipertrigliceridêmica e Mudanças na Glicemia de Jejum e Pressão Arterial de Crianças e Adolescentes após um Ano de Seguimento. *Arq Bras Cardiol* **109**, 47-53.
46. Guilherme FR, Molena-Fernandes CA, Hintze LJ *et al.* (2014) Hypertriglyceridemic Waist and Metabolic Abnormalities in Brazilian Schoolchildren. *PloS One* **9**, e111724.
47. Young KA, Engelman CD, Langefeld CD *et al.* (2009) Association of Plasma Vitamin D Levels with Adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab* **94**, 3306-3313.
48. Mozos I & Marginean O (2015) Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int* **2015**, 1-12.
49. Martins D, Wolf M, Pan D *et al.* (2007) Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* **167**, 1159-1165.
50. Karhapaa P, Pihlajamäki J, Pörsti I *et al.* (2010) Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidemias. *J Intern Med* **268**, 604-610.
51. Guasch A, Bulló M, Rabassa A *et al.* (2012) Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* **11**, 149-159.
52. Muñoz-Aguirre P, Flores M, Macias N *et al.* (2015) The effect of vitamin D supplementation on serum lipids in postmenopausal women with diabetes: A randomized controlled trial. *Clin Nutr* **34**, 799-804.
53. Little P & Byrne CD (2001) Abdominal obesity and the hypertriglyceridemic waist phenotype. *Br Med J* **322**, 687-689.
54. Buchan DS, Boddy LM, Despres JP *et al.* (2016) Utility of the hypertriglyceridemic waist phenotype in the cardiometabolic risk assessment of youth stratified by body mass index. *Pediatr Obes* **11**, 291-298.

5.2. Artigo original 2

O papel mediador da vitamina D na associação entre adiposidade e resistência à insulina em crianças brasileiras: uma abordagem por modelos de equações estruturais

Luana Cupertino Milagres¹, Naruna Pereira Rocha¹, Mariana De Santis Filgueiras¹, Leidjaira Juvanhol Lopes¹, Sylvia do Carmo Castro Franceschini¹, Juliana Farias de Novaes¹

¹ Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição, Departamento de Nutrição e Saúde, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Viçosa, 36570-900, Viçosa, MG, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Testar a hipótese de que a concentração sérica de vitamina D é mediadora da associação entre adiposidade e resistência à insulina em crianças. **Métodos:** Estudo transversal, com 378 crianças de 8 e 9 anos de todas as escolas da zona urbana do município de Viçosa-MG, Brasil. Foram coletadas informações sociodemográficas e de estilo de vida e realizada avaliação antropométrica, da composição corporal (absorciometria de raio-X de dupla energia) e bioquímica. A resistência à insulina foi avaliada pelo índice Triglicérides x Glicemia (índice TyG). O papel de mediação da vitamina D na relação entre adiposidade e resistência à insulina foi avaliado utilizando a modelagem de equações estruturais. **Resultados:** Com relação aos efeitos diretos, a condição socioeconômica foi inversamente associada a exposição solar e a adiposidade foi inversamente associada a concentração sérica de vitamina D. O comportamento sedentário esteve associado a menor exposição solar e vitamina D e maior adiposidade. A exposição solar, por sua vez, esteve positivamente associada à vitamina D. A adiposidade e a vitamina D foram associadas ao índice TyG, mas a condição socioeconômica e o comportamento sedentário não. Sobre os efeitos indiretos, os resultados evidenciam que a associação entre adiposidade e resistência à insulina é parcialmente mediada pela vitamina D. **Conclusão:** A vitamina D pode ter um papel importante nas condições influenciadas pela adiposidade, sendo mediadora da relação entre adiposidade e resistência à insulina nas crianças avaliadas.

Palavras-chave: 25-Hidroxivitamina D; transtornos do metabolismo da glicose; triglicérides; modelos estatísticos; epidemiologia nutricional

INTRODUÇÃO

A vitamina D, além da função clássica de manter a homeostase do cálcio e a saúde óssea, tem sido investigada em relação a efeitos adicionais não relacionados ao tecido ósseo [1, 2]. Estima-se que mais de um bilhão de pessoas no mundo apresentem deficiência ou insuficiência de vitamina D, sendo considerada um problema mundial de saúde pública [2, 4]. No Brasil, aproximadamente 60% das crianças e adolescentes apresentaram valores insuficientes de vitamina D [5-7].

Após a identificação da presença do vitamin D receptor (VDR) nas células beta pancreáticas, o papel da vitamina D na homeostase da glicose e resistência à insulina tornou-se alvo de investigações [8]. Estudos têm mostrado que a hipovitaminose D predispõe o indivíduo a um maior risco de resistência à insulina através de mecanismos nas células beta pancreáticas que podem afetar a resposta insulínica ao estímulo da glicose [9, 10]. Associação inversa entre concentrações séricas de vitamina D e resistência à insulina tem sido observada inclusive em crianças [11-13]. Entretanto, os mecanismos causais que explicam a relação entre a deficiência de vitamina D e a homeostase da glicose, como mostram algumas revisões e metanálises, ainda não estão bem estabelecidos [9, 14, 15].

A resistência à insulina tem etiologia complexa e multifatorial, e é um importante fator de risco para o desenvolvimento de inúmeras doenças crônicas não transmissíveis, entre elas o diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares [16, 17]. Além disso, o aumento do tecido adiposo traz importantes implicações à saúde cardiovascular sendo um dos fatores principais para o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo 2 [18-20]. É importante destacar que a obesidade também é fator de risco para a deficiência de vitamina D, reduzindo sua disponibilidade por sequestro e interação metabólica com o tecido adiposo [21]. Estudos demonstraram que indivíduos obesos apresentam menores concentrações séricas de vitamina D, independentemente da idade [22, 23].

O índice Triglicérides x Glicemia (índice TyG), um modelo matemático que prediz o risco de resistência à insulina a partir dos triglicérides e da glicemia de jejum [24], tem apresentado resultados promissores para a avaliação da resistência insulínica, sendo validado pelo clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico [25-27]. Este índice pode ser um marcador substituto simples e eficaz de resistência à insulina em termos de custo em

comparação ao HOMA-IR, por substituir a insulina por exames de rotina da prática clínica, além de ser aplicável também para crianças e adolescentes [28, 29].

No Brasil, as evidências sobre a relação entre vitamina D e marcadores de risco para o desenvolvimento da diabetes *mellitus* tipo 2, como a resistência à insulina, são escassos. Este é o primeiro estudo na literatura nacional e internacional que busca compreender as complexas relações entre vitamina D e resistência à insulina avaliada pelo índice TyG. Considerando as lacunas e complexidade relacionadas à ação da vitamina D sobre condições metabólicas, o presente estudo teve como objetivo testar a hipótese de que a concentração sérica de vitamina D é mediadora da associação entre adiposidade e resistência à insulina em crianças.

MÉTODOS

Delineamento do estudo e cálculo amostral

Trata-se de um estudo transversal com crianças de 8 e 9 anos, provenientes da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE), que teve como objetivo investigar a saúde cardiovascular deste público infantil no município de Viçosa, Minas Gerais. O município de Viçosa está localizado na região sudeste do Brasil (latitude 20^o 45' 14" S). De acordo com o Censo 2010, Viçosa apresenta 93,2% da sua população residente na zona urbana [30].

A amostra foi constituída por 378 escolares. O delineamento do estudo e cálculo amostral foram descritos em estudo já publicado [7].

Este estudo foi realizado de acordo com as orientações definidas na Declaração de Helsinki e todos os procedimentos que envolvem seres humanos foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) (parecer n^o 663.171/2014). Este estudo também foi apresentado à Secretaria Municipal de Educação, à Superintendência Regional de Ensino e às direções das escolas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelo responsável pela criança.

Variáveis do estudo

A descrição completa da coleta de dados foi descrita em nosso estudo publicado anteriormente [7]. A coleta de dados foi realizada pessoalmente, por nutricionistas,

utilizando questionário previamente testado em estudo piloto com população equivalente a 10% da amostra e com as mesmas características potenciais para inclusão no estudo. A amostra do estudo piloto não foi incluída na amostra final.

As variáveis sociodemográficas avaliadas foram sexo, idade, cor da pele (branca, parda/morena/mulata e negra), escolaridade materna (\leq fundamental completo, médio completo e técnico/superior), renda per capita (R\$) e tipo de escola (pública ou privada). Foi realizada avaliação do consumo alimentar mediante aplicação de três recordatórios 24 horas (R24h) em dias não consecutivos, incluindo um dia de fim de semana, considerando informações declaradas pela mãe/responsável e a criança. Essa informação foi utilizada para quantificar a ingestão de vitamina D, dada em $\mu\text{g}/\text{dia}$. A estação do ano em que os dados foram coletados (outono, inverno e primavera) foi também considerada.

Com base nos hábitos de vida da criança, foram avaliados a exposição solar (horas/dia) e o comportamento sedentário (horas/dia), sendo este último definido como atividades que não aumentam o gasto energético substancialmente acima do nível de repouso, como por exemplo, permanecer sentado, assistir televisão ou se dedicar a outras formas de entretenimento baseadas em tela [31].

A aferição de peso e estatura foi realizada por meio de balança digital eletrônica (Tanita®, modelo BC 553, Arlington Heights, IL, EUA), com capacidade de 150 quilos e sensibilidade de 100 gramas, e estadiômetro vertical portátil (Altuxata®, Belo horizonte, MG, Brasil), com extensão de 2 metros. O Índice de Massa Corporal por Idade (IMC/I) foi obtido em escore-z utilizando o software WHO Anthro Plus® [32]. Realizou-se o diagnóstico do estado nutricional das crianças segundo a recomendação da Organização Mundial de Saúde que considera eutrofia valores de escore-z entre -2 e +1, sobrepeso escore-z $> +1$ e $\leq +2$ e obesidade escore-z superior a +2 [33]. O perímetro da cintura (PC), dado em centímetros, foi aferido no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, com auxílio de uma fita métrica flexível e inelástica, graduada em centímetros e subdividida em milímetros.

O percentual de gordura corporal (%GC) foi avaliado pela absorciometria de raio-X de dupla energia (DEXA – *dual X-ray absorptiometry*), pela manhã em jejum, na posição supina.

A coleta de sangue foi realizada, após jejum de 12 horas, por punção venosa em tubos de soro com gel para posterior análise. A glicose e os triglicérides (TG) foram determinados pelo método enzimático colorimétrico, utilizando kit comercial Bioclin®

(Belo Horizonte, MG, Brasil). Estes foram dosados em equipamento analisador automático (BS-200 Mindray®, Nanshan, China). Os kits correspondentes foram utilizados seguindo os procedimentos indicados pelo fabricante. A resistência à insulina foi estimada indiretamente usando-se o índice TyG, que é calculado a partir da equação [24]:

$$[\text{Ln}(\text{triglicerídeos de jejum (mg/dl)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dL)})/2]$$

Não existe ponto de corte estabelecido para avaliar resistência à insulina por este índice em crianças, sendo o índice TyG utilizado neste estudo como variável contínua. Apenas para fins de descrição da população estudada, a glicemia e os TG foram categorizados segundo o ponto de corte ≥ 100 mg/dL [34] e ≥ 75 mg/dL [35], respectivamente.

O calcidiol [25(OH)D], em ng/mL, e o partormônio, em nmol/l, foram determinados pelo método de imunensaio por quimioluminescência. Para avaliar a vitamina D foi utilizado o ensaio ARCHITECT® 25-OH Vitamin D. Informações fornecidas pelo laboratório descrevem que o método de avaliação da concentração sérica de vitamina D apresenta coeficiente de correlação de 0,94 para amostras de soro quando comparado ao ensaio DiaSorin LIAISON® 25-OH Vitamin D Total e de 0,90 quando comparado com cromatografia líquida com espectrometria de massa (LCMS).

Análises estatísticas

Foram realizadas análises estatísticas no software *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, USA), para a caracterização da amostra por meio de distribuição de frequências absoluta e relativa. A normalidade do índice TyG foi avaliada realizando-se o teste de Kolmogorov-Smirnov, e os testes t de Student e ANOVA foram usados para comparar as médias do índice TyG segundo as categorias das variáveis do estudo.

O software MPlus®, versão 5.0, foi utilizado para análise da relação entre a resistência à insulina e a vitamina D, investigando o papel mediador desta nas relações que envolvem a adiposidade, o comportamento sedentário e a condição socioeconômica, a partir de modelagem de equações estruturais (MEE). A MEE é uma técnica multivariada que permite compreender melhor as complexas relações entre as múltiplas variáveis estudadas por meio de procedimentos estatísticos que combinam regressão

múltipla, análise fatorial e análise de caminhos, de forma a estimar simultaneamente as interrelações entre as variáveis de interesse [36].

A figura 1 mostra o modelo teórico testado, onde a variável resposta principal é o índice TyG, uma variável contínua diretamente observada. Na MEE é criado primeiro um modelo de mensuração composto de variáveis latentes, que são estimadas a partir de variáveis diretamente observadas ou indicadores, e depois o modelo estrutural, que trata da relação entre todas as variáveis [36].

No modelo de mensuração é elaborada a variável latente, também conhecida como constructo. Esta etapa é realizada por meio de análise fatorial confirmatória (AFC), a partir da especificação dos indicadores da variável, os quais devem apresentar cargas altas (superior a 0,60) e significantes ($p < 0,05$), indicando a presença de validade convergente. Além disso, as cargas não devem ser excessivamente elevadas, devendo existir validade discriminante, uma vez que cada indicador deve medir um aspecto diferente do constructo [37]. Para o presente estudo foram estimadas duas variáveis latentes. Os indicadores da variável latente condição socioeconômica foram renda per capita, escolaridade materna e tipo de escola. Já a latente de adiposidade foi composta pelo estado nutricional (IMC), PC e %GC. Na MEE, variáveis latentes são representadas por círculos ou elipses. As variáveis diretamente observadas, por sua vez, são representadas por quadrados ou retângulos (Figura 1).

O modelo de equação estrutural inclui tanto variáveis diretamente observadas quanto variáveis latentes. Na MEE, as variáveis explicativas podem afetar a variável de desfecho de forma direta ou indireta e os efeitos são estimados a partir de coeficientes padronizados e não-padronizados. Como cada variável é medida em uma unidade diferente, o uso de estimativas padronizadas, as quais podem ser interpretadas em termos de unidades de desvio-padrão (DP), facilita a interpretação dos resultados. Os efeitos diretos representam as relações diretas entre duas variáveis, isto é, que não são mediadas por outras variáveis do modelo, e podem ser interpretados similarmente a um coeficiente de regressão. Os efeitos indiretos, por sua vez, expressam uma sequência de caminhos com, pelo menos, uma variável intermediária ou mediadora, e são calculados pela multiplicação dos efeitos diretos entre as variáveis. Finalmente, o efeito total é calculado a partir da soma dos efeitos diretos e indiretos entre duas variáveis [37, 38]. É importante esclarecer que, neste estudo, o termo “efeito” é utilizado no sentido de associação, não de causalidade.

Os coeficientes com intervalo de confiança (IC) de 95% e testes de significância foram estimados. O método de Máxima Verossimilhança Robusta (MLR) foi utilizado para estimar os parâmetros. Trata-se de um método robusto que não requer o pressuposto de distribuição normal multivariada dos dados [37].

Na avaliação da relação entre vitamina D e adiposidade, foi realizado ajuste adicional por estação do ano e cor da pele, identificados previamente como preditores da concentração sérica de vitamina D nesta amostra [39], assim como por paratormônio e ingestão de vitamina D.

Para verificar o ajuste do modelo foram analisadas algumas medidas. O RMSEA (Root Mean Square Error of Approximation) e o SRMR (Standardized Root Mean Square Residual), que baseiam-se nos resíduos do modelo, sendo que valores <0,06 indicam que o modelo teórico se ajusta aos dados [40, 41]. E ainda, o TLI (Tucker-Lewis Index) e CFI (Comparative Fit Index), em que valores superiores a 0,90 indicam um bom ajuste do modelo [37, 42].

RESULTADOS

As prevalências de hiperglicemia e hipertrigliceridemia foram 2,1% e 47,2% (n=8 e n=178), respectivamente. Mais da metade das crianças (55,6%) apresentaram concentrações séricas inadequadas de vitamina D (12,2% e 43,4% de deficiência e insuficiência, respectivamente).

A tabela 1 apresenta a distribuição das variáveis sociodemográficas, ambientais, antropométricas, de composição corporal e bioquímicas. Crianças avaliadas na primavera, com insuficiência/deficiência de vitamina D, com sobrepeso ou obesidade e adiposidade corporal e abdominal excessivas apresentaram médias significativamente maiores do índice TyG (Tabela 1).

Modelo de mensuração

As cargas dos modelos de mensuração foram estatisticamente significativas. As cargas fatoriais dos indicadores da variável latente adiposidade foram altas, sendo a menor 0,891 para gordura corporal. O indicador com maior carga para este constructo foi o PC.

Com relação ao constructo condição socioeconômica foram observadas cargas menores, porém todas superiores a 0,60. A maior carga foi observada para o indicador

tipo de escola e a menor carga da variável condição socioeconômica foi para escolaridade materna, sendo esta de 0,648 (Tabela 2).

Modelo estrutural

O MEE apresentou índices de ajuste satisfatórios. O RMSEA de 0,057 (IC90%: 0,045 – 0,071), SMRM de 0,043, CFI de 0,955 e TLI de 0,933 sugerem um bom ajuste do modelo (Tabela 2).

A Figura 1 mostra os coeficientes padronizados para os efeitos diretos do modelo estrutural. As estimativas padronizadas indicam o efeito, expresso como unidades de DP, na variável resposta em relação à variação de um DP na variável explicativa, permitindo a avaliação da importância relativa das variáveis no modelo.

O efeito direto da adiposidade no índice TyG mostra que para cada variação de um DP na adiposidade há um aumento de 0,250 DP no índice TyG. Já o efeito da adiposidade na vitamina D foi correspondente a redução de 0,169 DP nesta última. O aumento de um DP no comportamento sedentário foi associado ao aumento de 0,108 DP na adiposidade e à redução de 0,136 DP na exposição solar e de 0,131 DP na vitamina D. O efeito direto da condição socioeconômica na exposição solar, por sua vez, mostra que para cada variação de um DP na condição socioeconômica há uma redução de 0,350 DP na exposição solar, não apresentando, entretanto, efeito sobre as demais variáveis. Já a exposição solar foi diretamente associada à vitamina D, com uma carga igual a 0,105. Por fim, o aumento de um DP na vitamina D foi associado à redução de 0,123 DP no índice TyG. A adiposidade foi a variável que mais influenciou o índice TyG, seguido da vitamina D, sendo que a condição socioeconômica e o comportamento sedentário não apresentaram efeitos diretos significativos (Figura 1).

A tabela 3 mostra, além dos efeitos diretos, os indiretos e totais das relações de mediação das variáveis adiposidade, comportamento sedentário e condição socioeconômica com o índice TyG. O efeito total da adiposidade no índice TyG foi significativo, apresentando um padrão similar ao observado para o efeito direto. Já o efeito indireto, mediado pela vitamina D, foi menor do que o efeito direto, porém significativo. Do efeito total que a adiposidade tem no índice TyG, uma proporção significativa (7,7%) foi mediada pela vitamina D. O comportamento sedentário e a condição socioeconômica, por sua vez, não apresentaram efeitos diretos, indiretos e totais significativos sobre o índice TyG.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo que investigou o papel de mediação da vitamina D na relação entre fatores associados a resistência à insulina estimada pelo índice TyG. A adiposidade e a vitamina D influenciaram diretamente o índice TyG, ao contrário da condição socioeconômica e do comportamento sedentário. Além disso, os resultados do presente estudo evidenciaram o papel mediador da vitamina D na associação entre adiposidade e resistência à insulina.

O estudo dos fatores que desencadeiam resistência à insulina ainda é um grande desafio para a ciência devido aos diversos fatores de risco ligados a esta condição [16, 17]. A investigação dos mecanismos que estão associados a resistência à insulina é de fundamental importância para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e promoção da saúde e, conseqüentemente, de atenuação da epidemia do diabetes [43].

A adiposidade foi diretamente associada à vitamina D e ao índice TyG. Atualmente, a alta prevalência de insuficiência/deficiência de vitamina D é atribuída principalmente à exposição solar insuficiente e à baixa ingestão de vitamina D, mas também tem sido sugerido que o aumento da prevalência da obesidade em crianças contribui para essa alta frequência, já que a adiposidade é um fator de risco para a hipovitaminose D [22, 23]. Além disso, a obesidade é reconhecidamente um dos fatores mais importantes para o desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes *mellitus* tipo 2 [18, 20].

Nosso principal resultado mostra que o impacto da adiposidade na resistência à insulina foi parcialmente mediado pela concentração sérica de vitamina D. Neste sentido, estudos epidemiológicos têm sugerido associação inversa entre a concentração sérica de vitamina D e o risco de diabetes tipo 2 em crianças [12, 13, 44]. A deficiência de vitamina D e a resistência à insulina compartilham alguns fatores de risco, incluindo o aumento da adiposidade e a inatividade física [19, 23]. O tecido adiposo está presente como principal fator nas alterações do perfil metabólico em qualquer faixa etária, sendo um determinante bem conhecido da resistência à insulina [18, 45]. Além disso, está associado a deficiência de vitamina D por sequestrar a 25(OH)D lipossolúvel e reduzir a sua biodisponibilidade, sugerindo que a suficiência de vitamina D pode ter um papel importante nas condições metabólicas determinadas pela adiposidade, como a resistência à insulina [21].

Embora os mecanismos exatos não sejam totalmente compreendidos, a prova da ação da vitamina D nas vias de sinalização envolvidas na secreção de insulina e metabolismo da glicose foi fortalecida a partir do conhecimento de estudos experimentais que detectaram que as células beta pancreáticas contêm os receptores VDR, específicos para 1,25-di-hidroxicolecalciferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) [8, 46] e que sua ativação também pode ocorrer dentro das células- β , pela enzima 1α -hidroxilase, expressa nessas células, que catalisa a conversão de 25 (OH) D a 1, 25-dihidroxitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) [47]. Além disso, têm-se sugerido que a vitamina D pode exercer o seu efeito benéfico estimulando a expressão do receptor de insulina para melhorar o transporte de glicose [9]. Embora a prevenção do diabetes tipo 2, baseada na modificação do estilo de vida, represente uma estratégia inquestionável entre indivíduos em risco [48] sugere-se maior atenção à manutenção do status adequado de vitamina D como estratégia complementar na prática clínica.

O comportamento sedentário esteve associado positivamente a adiposidade e negativamente à exposição solar e vitamina D sérica. Neste sentido, a *American Academy of Pediatrics* orienta que para manter ou alcançar o peso adequado e promover um estilo de vida saudável, deve-se estimular brincadeiras ativas e limitar o tempo de tela das crianças [49]. Isso por que o comportamento sedentário está associado ao sobrepeso e à obesidade durante a infância [49,50]. Atividades sedentárias incluem assistir televisão, jogar jogos de vídeo e usar computador, celular e *tablet* por mais que 2 horas por dia [49, 51].

Em relação a associação negativa entre o comportamento sedentário e a exposição solar, no Brasil, estudo de base populacional demonstrou que de fato indivíduos fisicamente ativos apresentaram maior proporção de exposição à radiação solar do que indivíduos sedentários, sugerindo a prática de atividade física e atividades de lazer ao ar livre [52]. Já em relação à associação entre comportamento sedentário e vitamina D, é interessante ponderar que existe o papel intrínseco da exposição solar associada, conforme observado em nosso estudo, que reflete conseqüentemente em menor síntese cutânea de vitamina D, já que a síntese na pele, a partir da radiação ultravioleta, é sua principal fonte [53]. Estes fatores também foram identificados anteriormente como preditores da concentração sérica de vitamina D nesta amostra [39].

Embora, neste estudo, o comportamento sedentário não tenha influenciado a resistência à insulina de forma direta, uma metanálise de estudos prospectivos de coorte encontrou que a exibição prolongada de TV foi associada ao aumento do risco de

diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas [54]. É importante ressaltar que provavelmente as metanálises incluíram estudos que não levaram em conta as múltiplas relações entre as variáveis, tal como fizemos. Pois embora não tenhamos encontrado efeito do comportamento sedentário na resistência à insulina, foi significativa a associação com exposição solar e vitamina D, que por sua vez está associada ao TyG, assim indiretamente o comportamento sedentário pode influenciar a resistência à insulina.

A condição socioeconômica, mensurada pela variável latente composta por escolaridade materna, renda per capita e tipo de escola, esteve inversamente associado à exposição solar, o que de forma indireta mostra que esta condição pode influenciar a vitamina D. Neste sentido, estudo com a população brasileira adulta encontrou que o nível socioeconômico pode determinar a exposição solar e o uso de medidas de proteção contra a radiação ultravioleta, com resultados diferentes segundo a região do país. Nesse estudo, observou-se que, nas regiões mais desenvolvidas como Sul e Sudeste, o maior grau de escolaridade foi associado a maior exposição solar, com contribuição principalmente das atividades de lazer. Na região centro-oeste, por sua vez, os indivíduos com maior grau de escolaridade foram menos expostos à radiação solar, a qual estava mais associada ao trabalho [52]. Além disso, a exposição solar como uma das principais causas de câncer de pele e, no Brasil, este tipo de câncer é o mais frequente na população [55]. Este tipo de informação, atrelada às recomendações de proteção solar para reduzir a incidência de problemas de pele, pode não ser igualmente difundida a depender da renda ou escolaridade materna.

Na infância, especialmente antes dos 10 anos, as alterações cardiometabólicas podem ser sutis, com surgimento lento e progressivo, sendo importante rastreá-las precocemente [56]. Diante da sua alta prevalência e das repercussões negativas para saúde e economia, estratégias de monitoramento e intervenção sobre os marcadores de risco cardiometabólico se tornam imprescindíveis.

Como pontos positivos podemos destacar que nenhum estudo até o momento utilizou o índice TyG para avaliar esta associação, e também não encontramos estudos que realizaram a abordagem estatística de MEE. Assim, torna-se um diferencial deste estudo testar o efeito mediador da vitamina D na relação entre um constructo de adiposidade (IMC, PC e GC), que melhora a estimação estatística e corrige os erros de mensuração, e a resistência à insulina, avaliada pelo índice TyG. A variável adiposidade pôde reunir indicadores de adiposidade total (IMC e GC) e adiposidade abdominal (PC),

fornecendo uma melhor compreensão das relações estudadas. Uma vez que o tecido adiposo abdominal, do tipo visceral, é um determinante do estado de 25(OH)D e influencia a secreção e sensibilidade à insulina, considerar esta variável é imprescindível [18, 23]. Por outro lado, contamos com limitações como a ausência de pontos de corte para o índice TyG e PC para a faixa etária estudada.

Este estudo evidenciou o papel mediador da vitamina D na associação entre adiposidade e resistência à insulina, sugerindo que a vitamina D pode ter um papel importante nas condições influenciadas pela adiposidade. A partir dos nossos achados, conclui-se que crianças com excesso de peso, comportamento sedentário e/ou baixa exposição solar tornam-se mais vulneráveis à insuficiência/deficiência de vitamina D e, conseqüentemente, ao desenvolvimento da resistência à insulina, indicando a necessidade de triagem e acompanhamento das mesmas para a prevenção da resistência à insulina e diabetes. A base do tratamento deve ser pautada na mudança no estilo de vida, considerando a manutenção do status adequado de vitamina D, dentre outros fatores.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Apoio financeiro: Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) sob o número de concessão 478910/2013-4. O CNPQ não teve papel no desenho, análise ou redação deste artigo.

Tabela 1. Características da população do estudo e distribuição média do Índice TyG segundo as variáveis sociodemográficas, ambientais, antropométricas, de composição corporal e bioquímicas das crianças, Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Variáveis	n (%)	Índice TyG		Valor p
		Média	DP	
Sexo				
Feminino	197 (52,1)	8,05	0,43	0,285
Masculino	181 (47,9)	8,00	0,41	
25(OH)D^{1,2}				
Suficiência	167 (44,4)	7,96	0,42	0,007
Insuficiência/deficiência	209 (55,6)	8,08	0,41	
Cor da pele/etnia				
Branca	124 (32,9)	8,02	0,40	0,735
Parda/morena/mulata	210 (55,7)	8,04	0,42	
Negra	43 (11,4)	7,99	0,47	
Estação do ano[†]				
Outono	70 (18,5)	7,92 ^a	0,42	0,044
Inverno	205 (54,2)	8,04 ^{a,b}	0,44	
Primavera	103 (27,3)	8,07 ^b	0,38	
Exposição solar¹				
> 30 min/dia	177 (46,8)	8,00	0,41	0,234
≤ 30 min/dia	201 (53,2)	8,05	0,43	
Comportamento sedentário^{1,3}				
> 2 h/dia	180 (47,6)	8,05	0,42	0,288
≤ 2 h/dia	198 (52,4)	8,01	0,42	
Escolaridade materna				
≤ Fundamental completo	138 (36,7)	7,99	0,43	0,274
Médio Completo	157 (41,8)	8,01	0,40	
Técnico, Superior	81 (21,5)	9,09	0,44	
Renda per capita¹				
≥ mediana (R\$ 500,00)	191 (50,5)	8,06	0,42	0,118
< mediana (R\$ 500,00)	187 (49,5)	7,99	0,42	
Escola				
Pública	268 (70,9)	8,02	0,42	0,539
Privada	110 (29,1)	8,05	0,43	
Ingestão Vitamina D¹				
> Mediana (1,56 µg/dia)	180 (47,5)	8,06	0,41	0,155
≤ Mediana (1,56 µg/dia)	198 (52,4)	7,99	0,43	
Estado nutricional				
Eutrofia	253 (67,1)	7,95 ^a	0,38	<0,001
Sobrepeso	65 (17,2)	8,17 ^b	0,41	
Obesidade	59 (15,7)	8,22 ^b	0,51	
%GC^{1,4}				
Adequado	190 (50,3)	7,95	0,38	<0,001
Aumentado	188 (49,7)	8,11	0,44	
PC (cm)^{1,5}				
< Percentil 90	340 (70,4)	7,99	0,39	<0,001
≥ Percentil 90	38 (29,6)	8,33	0,52	

DP: desvio padrão; 25(OH)D: 25 Hidroxivitamin D; GC: gordura corporal; PC: perímetro da cintura.

Teste t de Student. †ANOVA. Letras diferentes indicam significância estatística

¹Variáveis categorizadas apenas para fins de descrição da população de estudo.

²Deficiência: <20 ng/mL; insuficiência: ≥20 e <30ng/mL e suficiência: ≥30 ng/mL [53, 57].

³Comportamento sedentário: tempo de tela > 2 horas/dia [49, 51].

⁴Excesso de gordura corporal-Meninos: >20% e meninas: >25% [58].

⁵PC categorizado segundo o percentil 90 da amostra por idade e sexo.

Tabela 2. Coeficientes padronizados e não padronizados para as variáveis latentes e índices de ajuste do modelo de equações estruturais. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2015.

	Coeficiente não-padronizado	Valor p	Coeficiente padronizado	Valor p
Adiposidade				
IMC	1,0*	-	0,894*	<0,001
PC	13,023*	<0,001	0,949*	<0,001
GC	13,405*	<0,001	0,891*	<0,001
Condição socioeconômica				
Escolaridade materna	1,0*	-	0,648*	<0,001
Renda per capita	1252,935*	<0,001	0,683*	<0,001
Tipo de escola	0,843*	<0,001	0,899*	<0,001
Ajuste do modelo final				
RMSEA (IC 90%)	0,057 (0,045 – 0,071)			
SRMR	0,043			
CFI	0,955			
TLI	0,933			

*p<0,001. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. RMSEA: Root Mean Square Error of Approximation; SRMR: Standardized Root Mean Square Residual; TLI: Tucker-Lewis Fit Index; CFI: Comparative Fit Index.

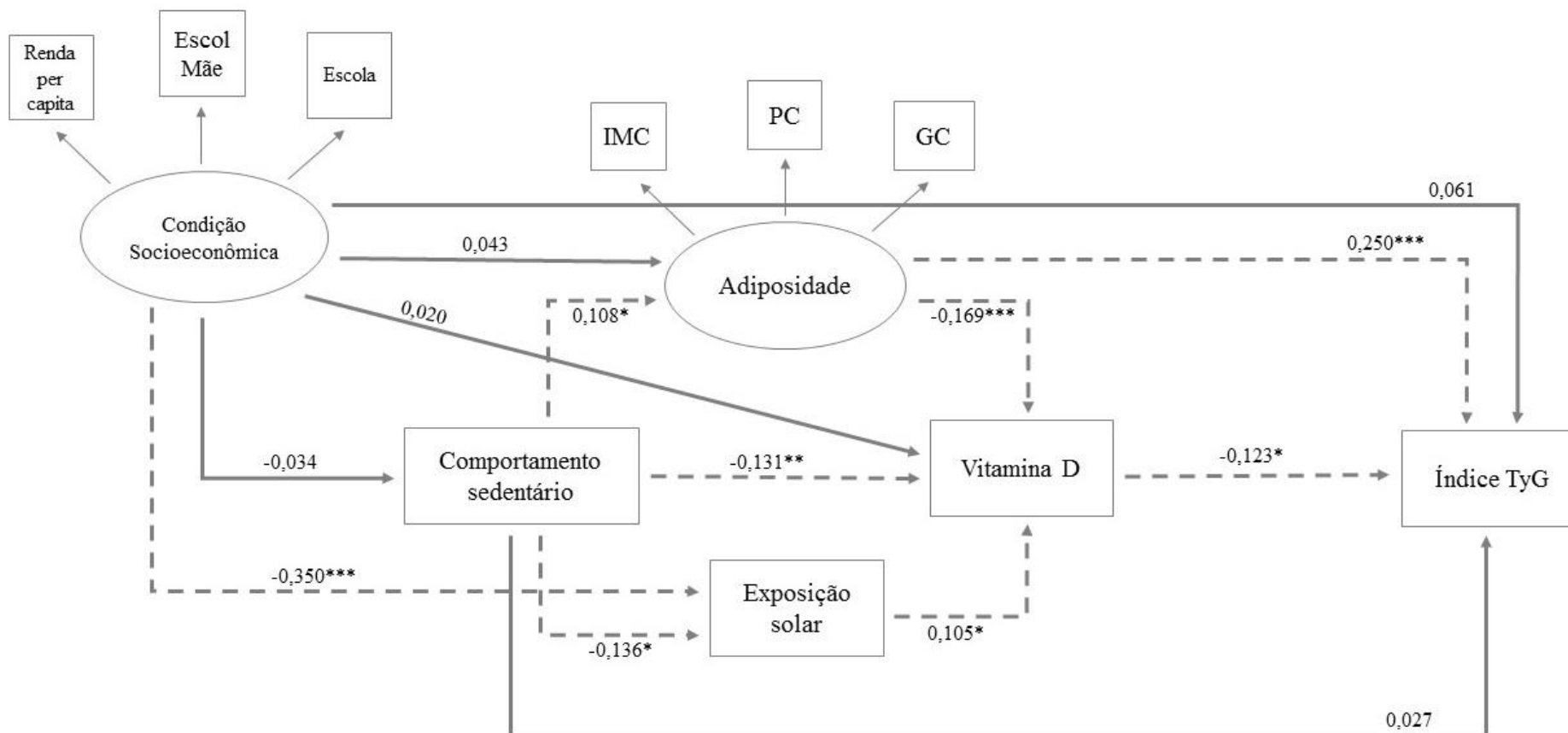


Figura 1. Modelo de equações estruturais e coeficientes padronizados para os efeitos diretos da relação de mediação da vitamina D na associação entre adiposidade e resistência à insulina em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Ajuste adicional por estação do ano, cor da pele, paratormônio e ingestão de vitamina D na relação da vitamina D com Índice TyG. Escol Mãe: escolaridade materna, IMC: índice de massa corporal, PC: perímetro da cintura, GC: gordura corporal. Linhas tracejadas indicam significância estatística. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Tabela 3. Coeficientes (diretos, indiretos e totais) padronizados e não padronizados das relações de mediação do modelo de equações estruturais. Viçosa, Minas Gerais, Brasil, 2015.

Relação	Mediadores	Efeito	Coefficiente não-padronizado	Valor p	Coefficiente padronizado	Valor p	
Adiposidade → Índice TyG	Vit D	Direto	0,156**	<0,001*	0,250**	<0,001*	
		Indireto	0,013*	0,045*	0,021*	0,044*	
		Total	0,169**	<0,001*	0,271**	<0,001*	
Comportamento sedentário → Índice TyG	Vit D	Direto	0,008	0,585	0,027	0,586	
		Indiretos	Adipo	0,005	0,069	0,016	0,069
			Exp solar → Vit D	0,008	0,069	0,027	0,067
			Adipo → Vit D	0,001	0,186	0,002	0,187
			Total	0,001	0,159	0,002	0,159
Total	0,023	0,142	0,074	0,142			
Condição socioeconômica → Índice TyG	Vit D	Direto	0,053	0,258	0,061	0,257	
		Indiretos	Comp sed	-0,002	0,799	-0,002	0,799
			Adipo	-0,001	0,679	-0,001	0,678
			Adipo	0,009	0,464	0,011	0,462
			Vit D → Comp sed	0,000	0,563	-0,001	0,561
			Vit D → Exp solar	0,004	0,163	0,005	0,161
			Vit D → Adipo	0,001	0,507	0,001	0,505
			Adipo → Comp sed	-0,001	0,561	-0,001	0,559
			Vit D → Exp solar → Comp sed	0,000	0,589	0,000	0,587
			Vit D → Adipo → Comp sed	0,000	0,578	0,000	0,577
Total	0,063	0,208	0,073	0,207			

Adipo: adiposidade, Comp sed: comportamento sedentário, Exp solar: exposição solar, Índice TyG: Índice Triglicéridos x Glicemia, Vit D: vitamina D.

Referências

1. Visweswaran R, Lekha H (2013) Extraskelatal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab* 17:602-610.
2. Wacker M, Holick MF (2013) Vitamin D – Effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 5:111-148.
3. Holick MF (2010) The vitamin D deficiency pandemic: a forgotten hormone important for health. *Public Health Rev* 32:267-283.
4. Hossein-Nezhad A, Holick MF (2013) Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clinic Proc* 88:720-755.
5. Peters BSE, dos Santos IC, Fisberg M, Wood RJ; Martini La (2009) Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab* 54:15-21.
6. Oliveira RMS, Novaes JF, Azeredo LM, Cândido APC, Leite ICG (2013) Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr* 17:787-794.
7. Milagres LC, Rocha NP, Filgueiras MS, Albuquerque FM, Castro AP, Pessoa MC et al. (2017) Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. *Public Health Nutr* 20:2878-2886.
8. Peechakara SV, Pittas AG (2008) Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. *Nat Rev Endocrinol* 4:182-183.
9. Pittas AG, Lau J, Hu B, Dawson-Hughes B (2007) The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2017-2029.
10. Lim S, Kim MJ, Choi SH, Shin CS, Park KS, Jang HC et al. (2013) Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in the high-risk Asian subjects. *Am J Clin Nutr* 97:524-530.
11. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG (2013) Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem* 59:381-391.
12. Chung SJ, Lee YA, Hong H, Kang MJ, Kwon HJ, Shin CH et al. (2014) Inverse relationship between vitamin D status and insulin resistance and the risk of impaired fasting glucose in Korean children and adolescents: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. *Public Health Nutr* 17:795-802.
13. Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Movahedian M (2014) Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. *J Pediatr* 90:28-34.
14. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG (2011) Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 65:1005-1015.

15. Pilz S, Kienreich K, Rutters F, de Jongh R, Van Ballegooijen AJ, Grübler M et al. (2013) Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 13:261-270.
16. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, Maghzal GJ et al. (2009) Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proc of the Natl Acad Sci* 106:17787-17792.
17. Patel TP, Rawal K, Bagchi AK, Akolkar G, Bernardes N, Dias DDAS et al. (2016) Insulin resistance: an additional risk factor in the pathogenesis of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Heart Fail Rev* 21:11-23.
18. Patel P, Abate N (2013) Role of subcutaneous adipose tissue in the pathogenesis of insulin resistance. *J Obes* 2013:e489187.
19. Bastien M, Pirier P, Limieux I, Després JP (2014) Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 56:369-381.
20. Castillo-Hernandez J, Maldonado-Cervantes MI, Reyes JP, Patiño-Marin N, Maldonado-Cervantes E, Solorzano-Rodriguez C et al. (2017) Obesity is the main determinant of insulin resistance more than the circulating pro-inflammatory cytokines levels in rheumatoid arthritis patients. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 57:320-329.
21. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P (2014) Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:76-89.
22. Turer CB, Lin H, Flores G (2013) Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics* 131:e152–e161.
23. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB (2015) Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 16:341–349.
24. Simental-Mendia IE, Rodriguez-Moran M, Guerrero-Romero F (2008) The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 6:299–304.
25. Guerrero-Romero F, Simental-Mendia IE, Gonzalez-Ortiz M, Martinez-Abundis E, Ramos-Zavala MG, Hernandez-Gonzalez SO et al. (2010) The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 95:3347–3351.
26. Vasques ACJ, Novaes FS, Oliveira MS, Souza JRM, Yamanaka A, Pareja JC et al. (2011) TyG index performs better than HOMA in a Brazilian population: A hyperglycemic clamp validated study. *Diabetes Res clin pract* 93:98-100.
27. Lee SH, Kwon HS, Park YM, Ha HS, Jeong SH, Yang HK et al. (2014) Predicting the Development of Diabetes Using the Product of Triglycerides and Glucose: The Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) Study. *PLoS One* 9:e90430.
28. Mohd NNS, Lee S, Bacha F, Tfayli H, Arslanian S (2016) Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic euglycemic clamp. *Pediatr Diabetes* 17:458-465.

29. Rodríguez-Morán M, Simental-Mendía LE, Guerrero-Romero F (2017) The triglyceride and glucose index is useful for recognising insulin resistance in children. *Acta Paediatr* 106:979-983.
30. Brazilian Institute of Geography and Statistics (2011) Social indicators. An analysis of the results of the 2010 Population Census universe. *Studies & Research: Demographic and socioeconomic information* 2011. <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>. Accessed October 2017
31. Santos A, Andaki ACR, Amorim PRS, Mendes EL (2013) Fatores associados ao comportamento sedentário em escolares de 9-12 anos de idade. *Motriz* 19:S25-S34.
32. World Health Organization (2009) WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO. <http://www.who.int/growthref/tools/em>. Accessed August 2017
33. World Health Organization (2007) ONIS M.; ONYANGO, A. W.; BORGHI, E.; SIYAM, A.; NISHIDA C.; SIEKMANN J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ* 85:660-667.
34. American Diabetes Association (2006). Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Position Statement. *Diabetes Care* 34:43-48.
35. Sociedade Brasileira de Cardiologia (2017) Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 109.
36. Amorim LD, Fiaccone RL, Santos CA, Santos, TN, Moraes LTL, Oliveira NF et al. (2010) Structural equation modeling in epidemiology. *Cad Saude Publica* 26:2251–2262.
37. Kline RB (2004) Principles and practice of structural equation modeling. 2. ed. Guilford Press, New York.
38. Hair JF, Black WC, Babin BJ, Anderson RE, Tatham RL (2009) Análise multivariada de dados. 6. ed. Bookman, Porto Alegre.
39. Milagres LC, Rocha NP, Albuquerque FM, Castro AP, Filgueiras MS, Pessoa MC et al. (2017) Sedentary behavior is associated with lower serum concentrations of vitamin D in Brazilian children. *Public Health* 26:75-78.
40. Hu L, Bentler PM (1999) Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis: conventional criteria versus new alternatives. *Structural Equation Modeling* 6:1-55.
41. Hooper D, Coughlan J, Mullen M (2008) Structural equation modeling: guidelines for determining model fit. *Journal of Business Research Methods* 6:53- 60.
42. Baltar VT, Xun WW, Johansson M, Ferrari P, Chuang SC, Relton C et al. (2013) A structural equation modeling approach to explore the role of B vitamins and immune markers in lung cancer risk. *Eur J Epidemiol* 28:677-688.
43. Johnson AMF, Olefsky JM (2013) The origins and drivers of insulin resistance. *Cell* 152:673-684.

44. Reyman M, Verrijn Stuart AA, Van Summeren M, Rakhshandehroo M, Nuboer R, de Boer FK et al. (2014) Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity. *Int J Obes* 38:46-52.
45. Shashaj B, Bedogni G, Graziani MP, Tozzi AE, DiCorpo ML, Morano D et al. (2014) Origin of cardiovascular risk in overweight preschool children: a cohort study of cardiometabolic risk factors at the onset of obesity. *JAMA Pediatr* 168: 917-924.
46. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG (2003) Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 17:509-511.
47. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE et al. (2004) Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 89:121-125.
48. Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, Cooper NJ, Sutton AJ, Hsu RT et al. (2007) Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 334:1-9.
49. American Academy Of Pediatrics (2005) Media Guidelines for Parents, 2005. www.aap.org. Accessed 28 September 2017.
50. Tremblay MS, Leblanc AG, Kho ME, Saunders TJ, Larouche R, Colley RC et al. (2011) Systematic review of sedentary behaviour and health indicators in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act* 8:98.
51. Centers for Disease Control and Prevention (2007) Reducing children's TV time to reduce the risk of childhood overweight: the children's media use study. Report highlights. http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/obesity/pdf/TV_Time_Highlights.pdf. Accessed September 2017
52. Szklo AS, Almeida LM, Figueiredo V, Lozana JA, Mendonça GAS, Moura L et al. (2007) Comportamento relativo à exposição e proteção solar na população de 15 anos ou mais de 15 capitais brasileiras e Distrito Federal, 2002-2003. *Cad SaUde Publica* 23:823-834.
53. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. (2011) Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1911-1930.
54. Grontved A, Hu FB (2011) Television viewing and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality a meta-analysis. *JAMA* 305:2448-2455.
55. Chang NB, Feng R, Gao Z, Gao W (2010) Skin cancer incidence is highly associated with ultraviolet-B radiation history. *Int J Hyg Environ Health* 213:359-368.
56. Damiani D, Kubaii VM, Cominato L, Damiani D, Dichtchekeniani V, Menezes Filho HC (2011) Síndrome metabólica em crianças e adolescentes: dúvidas na

terminologia, mas não nos riscos cardiometabólicos. Arq Bras Endocrinol Metabol 55:576-582.

57. Heaney RP (2013) What is vitamin D insufficiency? And does it matter? Calcif Tissue Int 92:177-83.

58. Lohman TG (1992) Assessing fat distribution. In Advances in Body Composition Assessment: Current Issues in Exercise Science. Champaign, IL: Human Kinetics, pp 57-63.

5.3. Artigo original 3

O efeito da adiposidade sobre a leptina é parcialmente mediado pela concentração sérica de vitamina D em crianças brasileiras: uma abordagem por modelos de equações estruturais.

Luana Cupertino Milagres¹, Naruna Pereira Rocha¹, Lara Gomes Suhett¹, Fernanda Martins de Albuquerque¹, Mariana De Santis Filgueiras¹, Leidjaira Juvanhol Lopes¹, Sylvia do Carmo Castro Franceschini¹, Juliana Farias de Novaes¹

¹ Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição, Departamento de Nutrição e Saúde, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Viçosa, 36570-900, Viçosa, MG, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar se a concentração sérica de vitamina D é mediadora da associação entre adiposidade e leptina em crianças. **Métodos:** Estudo transversal, com amostra representativa de 378 crianças de 8 e 9 anos, de todas as escolas urbanas do município de Viçosa-MG, Brasil. Foram coletadas informações sociodemográficas e de estilo de vida e realizada avaliação antropométrica (peso, altura e perímetro da cintura), da composição corporal (absorciometria de raio-X de dupla energia) e bioquímica (vitamina D, leptina e PTH). A modelagem de equações estruturais foi utilizada para avaliar a relação entre a vitamina D e a leptina, considerando-se ainda as interrelações que envolvem adiposidade, condição socioeconômica, comportamento sedentário e exposição solar. **Resultados:** Entre os efeitos diretos observados, a adiposidade apresentou associação positiva com a leptina, e inversa com a vitamina D. A vitamina D apresentou associação positiva com a leptina. A exposição solar foi inversamente associada à condição socioeconômica e ao comportamento sedentário, e positivamente associada à vitamina D. O comportamento sedentário apresentou associação inversa com a vitamina D. Encontramos, que do efeito total que a adiposidade tem na leptina, parte foi mediada pela vitamina D. **Conclusão:** A concentração de leptina do organismo é determinada principalmente pelo efeito direto da adiposidade e a vitamina D medeia parte desse efeito.

Palavras-chave: 25-Hidroxivitamina D; adipocinas; adiposidade; risco cardiovascular; crianças

INTRODUÇÃO

A prevalência mundial da obesidade infantil tem aumentado consideravelmente ao longo do tempo e, conseqüentemente, o desenvolvimento precoce de múltiplos marcadores de risco cardiometabólico (HAN; LAWLOR; KIMM, 2010; NG et al., 2014). O aumento da prevalência de excesso de peso também é verificado na infância e, antes considerado um problema de países desenvolvidos, o sobrepeso e a obesidade também estão aumentando em países de baixa e média renda, particularmente em áreas urbanas (OMS, 2017).

O tecido adiposo é considerado o principal fator nas alterações metabólicas, em qualquer faixa etária (PATEL; ABATE, 2013; SHASHAJ et al., 2014). Notadamente reconhecido como um órgão endócrino ativo, cuja principal função é armazenar energia sob a forma de triglicérides, ele também é caracterizado por sua função endócrina, por produzir diversas substâncias, dentre elas leptina, adiponectina e estrogênios, que são integrados à regulação metabólica (KERSAHW; FLIER, 2004; TILG; MOSCHEN, 2006; JUNG; CHOI, 2014).

Concomitantemente ao aumento da prevalência mundial de excesso de peso, tem sido observado aumento da deficiência de vitamina D (HILGER et al., 2014; CASHMAN et al., 2016). A vitamina D é um hormônio que está classicamente envolvida na regulação da homeostase do cálcio, afetando diretamente a absorção intestinal deste, e indiretamente, a supressão da secreção do paratormônio (PTH) (HOLICK, 2007, VERSTUYF et al., 2010). Além da função clássica na saúde óssea, deficiência de vitamina D está associada a uma ampla gama de doenças, como câncer, doenças cardiovasculares, distúrbios do metabolismo da glicose, doenças neurodegenerativas e morte (ELAMIN et al., 2011; HOSSEIN-NEZHAD et al., 2013; GAKSCH et al., 2017). Estudos recentes também têm demonstrado associação entre a concentração sérica vitamina D e marcadores de risco cardiometabólico em crianças (GANJI et al., 2011; PETERSEN et al., 2015; XU; JIN; DU, 2017; MILAGRES et al., 2017).

Estudos anteriores demonstraram o papel da vitamina D na regulação da adipogênese e do metabolismo energético (WONG et al., 2009; WONG et al., 2011). Foi observado que a 1,25(OH)₂D, forma ativa da vitamina D, aumentou a secreção de leptina no tecido adiposo de camundongos (KONG et al., 2013). De fato, a leptina tem papel fundamental no metabolismo energético, atuando no hipotálamo para reduzir o

apetite e aumentar o gasto energético quando as reservas de gordura corporal aumentam (SCHWARTZ et al. 2000). Por sua vez, outros estudos demonstraram associação inversa entre vitamina D e adiposidade, além de relatar que enzimas importantes no metabolismo da vitamina D são expressas no tecido adiposo, sendo um dos fatores que sugere a sua atuação neste tecido (TRAYHURN et al., 2011; WAMBERG et al., 2013; PATHAK et al., 2014). Entretanto, a origem das baixas concentrações de vitamina D em obesos não é ainda totalmente compreendida, mas entre as principais hipóteses, está o seu sequestro pelo tecido adiposo devido à sua característica lipossolubilidade, gerando menor biodisponibilidade de vitamina D na corrente sanguínea (WORTSMAN et al., 2000; BLUM et al., 2008).

A vitamina D pode ser de grande relevância nas condições metabólicas relacionadas à obesidade, e dado o importante papel da leptina no metabolismo energético, estudar a relação entre a vitamina D e a leptina torna-se muito importante. Diante disso, este estudo objetivou avaliar se a concentração sérica de vitamina D é mediadora da associação entre adiposidade e leptina em crianças.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com amostra representativa de crianças de 8 e 9 anos de todas as escolas da região urbana do município de Viçosa, Minas Gerais. A amostra foi proveniente da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE), que teve como objetivo investigar a saúde cardiovascular deste público infantil. O município de Viçosa está localizado na região sudeste do Brasil (latitude 20° 45' 14" S) e apresenta uma população de 72.220 habitantes, sendo que 93,2% residem em zona urbana (IBGE, 2011).

O detalhamento da população de estudo e cálculo amostral foram descritos em estudo já publicado (MILAGRES et al., 2017). A amostra foi composta de 378 crianças.

Este estudo foi realizado de acordo com as orientações definidas na Declaração de Helsinki e todos os procedimentos que envolvem seres humanos foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) (parecer nº 663.171/2014). Este estudo também foi apresentado à Secretaria Municipal de Educação, à Superintendência Regional de Ensino e às direções das escolas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelo responsável pela criança.

Coleta de dados

Informações sociodemográficas, estilo de vida e consumo alimentar

Para a coleta de informações sociodemográficas e de estilo de vida, foi aplicado um questionário semiestruturado. Esse questionário foi previamente testado em estudo piloto com amostra aleatória equivalente a 10% da amostra total, com mesma faixa etária, a qual não foi incluída neste estudo.

Foram coletadas informações como sexo, idade, cor da pele, tipo de escola da criança (pública ou privada) e escolaridade materna (ensino fundamental completo, ensino médio completo e técnico/superior). A renda total da família foi dividida pelo número total de dependentes para cálculo da renda familiar *per capita*, expressa em reais. A cor da pele foi declarada pelos pais/responsáveis e categorizada em negra e não negra.

Com base nos hábitos de vida da criança, foram avaliados a exposição solar (horas/dia) e o comportamento sedentário. Este último foi definido como assistir televisão ou se dedicar a outras formas de entretenimento baseadas em tela, incluindo televisão, videogame, computador, celular e *tablete* (horas/dia) (SANTOS et al., 2013). O tempo de tela é um exemplo de atividade sedentária que está relacionada com uma baixa exigência energética e que não aumenta o gasto energético substancialmente acima do nível de repouso (AMORIM; FARIA, 2012).

Por fim, foi realizada a avaliação do consumo alimentar a partir de três recordatórios 24 horas (R24h) em dias não consecutivos, incluindo um dia de fim de semana, considerando informações declaradas pela mãe/responsável e a criança. Essa informação foi utilizada para quantificar a ingestão de vitamina D apenas para fins de ajuste no modelo de equações estruturais assim como a estação do ano.

Antropometria e composição corporal

A aferição de peso e estatura foi realizada segundo a WHO (1995) por meio de balança digital eletrônica (Tanita®, modelo BC 553, Arlington Heights, IL, EUA), com capacidade de 150 quilos e sensibilidade de 100 gramas, e estadiômetro vertical portátil (Altuxata®, Belo horizonte, MG, Brasil), com extensão de 2 metros, graduado em centímetros e subdividido em milímetros. O Índice de Massa corporal por idade (IMC/I) foi obtido em *escore-z*, utilizando o Software WHO Anthro Plus® (WHO, 2009).

Realizou-se a classificação do estado nutricional das crianças, sendo considerado sobrepeso e obesidade os valores superiores a +1 escore-z e +2 escore-z, respectivamente (WHO, 2007; BRASIL, 2009).

O perímetro da cintura (PC), expresso em centímetros, foi aferido no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela (WHO, 2008), com auxílio de uma fita métrica flexível e inelástica, graduada em centímetros e subdividida em milímetros. A medida foi realizada em duplicata e adotada a média para as análises.

A gordura corporal, expressa em percentual, foi avaliada pela absorciometria de raio-X de dupla energia (DXA – *Dual X-ray Absorptiometry*), sempre pela manhã, com a criança em jejum e na posição supina.

Avaliação bioquímica

A coleta de sangue foi realizada, após jejum de 12 horas, por punção venosa em tubos de soro com gel para posterior análise. Foram dosados o calcidiol [25(OH)D], leptina e paratormônio (PTH).

O calcidiol, expresso em ng/mL, foi determinado pelo método de imunensaio por quimioluminescência utilizando o ensaio ARCHITECT® 25-OH Vitamin D. Segundo informações do fabricante, este método apresenta coeficiente de correlação de 0,94 para amostras de soro quando comparado ao ensaio DiaSorin LIAISON® 25-OH Vitamin D Total e de 0,90 quando comparado com cromatografia líquida com espectrometria de massa (LCMS), além de ter sido desenvolvido para ter imprecisão $\leq 10\%$ do coeficiente de variação total intra-laboratório.

A dosagem de leptina foi realizada pelo método imunensaio enzimático utilizando o Leptina-EASIA Diasource®. Foi considerada alterada quando igual ou superior ao percentil 80, devido à ausência de consenso de ponto de corte para a faixa etária avaliada.

O PTH, expresso em nmol/l, foi determinado pelo método de imunensaio por quimioluminescência, utilizado o teste Access® Intact PTH.

Análises estatísticas

As análises estatísticas exploratórias foram realizadas no software *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, USA). O teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para determinar se as

variáveis quantitativas apresentavam distribuição normal. Os testes Qui-quadrado de *Pearson*, *Mann Whitney* e *t* de *Student* foram utilizados para comparar as variáveis de acordo com a concentração sérica de leptina. Os dados foram apresentados por meio de frequências relativas e absolutas, média e desvio-padrão ou medianas e intervalo interquartil. Para todos os testes realizados, considerou-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha=5\%$).

O software MPlus®, versão 5.0, foi utilizado para avaliar a relação entre a vitamina D e a leptina, considerando as interrelações que envolvem adiposidade, condição socioeconômica, comportamento sedentário e exposição solar, por meio da modelagem de equações estruturais (MEE). Essa técnica multivariada permite melhor compreender as complexas relações entre múltiplas variáveis, por meio da combinação de regressão múltipla, análise fatorial e análise de caminhos, de forma a estimar simultaneamente as interrelações entre elas. A MEE compreende duas etapas. Primeiro um modelo de mensuração é construído através da identificação de variáveis latentes, que são estimadas a partir de variáveis diretamente observadas. Depois, o modelo estrutural que trata da relação entre todas as variáveis é estimado (AMORIM et al., 2010).

No modelo de mensuração, a variável latente elaborada também é conhecida como constructo. As variáveis latentes são medidas indiretamente pela análise de consistência entre variáveis indicadoras, representando melhor conceitos teóricos e melhorando a estimação estatística, além de corrigir os erros de mensuração. Esta etapa é realizada por meio de análise fatorial confirmatória (AFC), a partir da especificação das variáveis diretamente observadas que vão compor o constructo, as quais devem apresentar cargas altas (superior a 0,60) e significantes ($p<0,05$), indicando a presença de validade convergente. Além disso, as cargas não devem ser excessivamente elevadas, o que indica a existência de validade discriminante, uma vez que cada indicador deve medir um aspecto diferente do constructo (KLINE, 2004). Para o presente estudo foram estimadas duas variáveis latentes. Os indicadores da variável latente “condição socioeconômica” foram renda per capita, escolaridade materna e tipo de escola. Já a latente de “adiposidade” foi composta pelo estado nutricional (IMC), PC e %GC. Na MEE, variáveis latentes são representadas por círculos ou elipses. As variáveis diretamente observadas, por sua vez, são representadas por quadrados ou retângulos (Figura 1).

O modelo de equação estrutural inclui tanto variáveis diretamente observadas quanto variáveis latentes, que podem ora ser variáveis explicativas e ora dependentes, de acordo com a relação analisada. Na MEE, as variáveis explicativas podem afetar a variável de desfecho de forma direta ou indireta, e os efeitos são estimados a partir de coeficientes padronizados e não-padronizados. A dificuldade de se interpretar as estimativas não padronizadas é que não se pode comparar os tamanhos do efeito, pois estes vão variar dependendo da unidade de medida utilizada para cada variável. Desta forma, é mais interessante se interpretar os coeficientes padronizados, pois podemos verificar as associações em termos de unidades de desvio padrão (DP). Os efeitos diretos representam as relações diretas entre duas variáveis, isto é, que não são mediadas por outras variáveis do modelo, e podem ser interpretados similarmente a um coeficiente de regressão. Os efeitos indiretos, por sua vez, expressam uma sequência de caminhos com, pelo menos, uma variável intermediária ou mediadora, e são calculados pela multiplicação dos efeitos diretos entre as variáveis. Finalmente, o efeito total é calculado a partir da soma dos efeitos diretos e indiretos entre duas variáveis (KLINE, 2004; HAIR et al., 2009). É importante esclarecer que, neste estudo, o termo “efeito” é utilizado no sentido de associação, não de causalidade.

Os coeficientes com intervalo de confiança (IC) de 95% e testes de significância foram estimados. O método de Máxima Verossimilhança Robusta (MLR) foi utilizado para estimar os parâmetros. Trata-se de um método robusto que não requer o pressuposto de distribuição normal multivariada dos dados (KLINE, 2004).

Na avaliação da relação entre vitamina D e leptina, foi realizado ajuste adicional por estação do ano e cor da pele, identificados previamente como preditores da concentração sérica de vitamina D nesta amostra (MILAGRES et al., 2017), assim como por PTH e ingestão de vitamina D.

Para verificar o ajuste do modelo foram analisadas algumas medidas. O RMSEA (*Root Mean Square Error of Approximation*) e o SRMR (*Standardized Root Mean Square Residual*), que baseiam-se nos resíduos do modelo, sendo que valores <0,06 indicam que o modelo teórico se ajusta aos dados (HU e BENTER, 1999; HOOPER et al., 2008). E ainda, o TLI (*Tucker-Lewis Index*) e CFI (*Comparative Fit Index*), em que valores superiores a 0,90 indicam um bom ajuste do modelo (MAC CALLUM et al., 1996; KLINE, 2004; BALTAR et al., 2013).

RESULTADOS

A média de vitamina D sérica foi 29,34 mg/dL e a prevalência de sobrepeso e obesidade foi 17,3 e 15,9%, respectivamente. A prevalência de hiperleptinemia foi maior nas crianças com excesso de peso, de escola privada e no outono e primavera. Além disso, crianças com hiperleptinemia apresentaram maior gordura corporal e perímetro da cintura, e maior tempo de exposição solar (Tabela 1).

Os modelos de mensuração apresentaram cargas adequadas e estatisticamente significativas. As cargas fatoriais dos indicadores da variável latente “adiposidade” foram altas, sendo a menor 0,868 para o IMC. O indicador com maior carga para este constructo foi a GC.

Com relação ao constructo condição socioeconômica foram observadas cargas menores, porém todas superiores a 0,60. A maior carga foi observada para o indicador tipo de escola (0,909) e a menor carga para a escolaridade materna (0,638) (Tabela 2).

O MEE apresentou índices de ajuste satisfatórios. O RMSEA de 0,055 (IC90%: 0,041 – 0,068), SMRM de 0,041, CFI de 0,960 e TLI de 0,941 sugerem um bom ajuste do modelo (Tabela 2).

A Figura 1 ilustra o modelo de equações estruturais com os coeficientes padronizados para os efeitos diretos das relações da adiposidade, condição socioeconômica, comportamento sedentário, exposição solar e vitamina D com hiperleptinemia. As estimativas padronizadas indicam o efeito expresso, como unidades de DP, na variável resposta em relação à variação de um DP na variável explicativa, permitindo a avaliação da importância relativa das variáveis no modelo.

O efeito direto da adiposidade na leptina foi o maior efeito estimado e mostra que para cada variação de um DP na adiposidade há um aumento de 0,657 DP na leptina. Já o efeito da adiposidade na vitamina D foi correspondente a redução de 0,183 DP nesta última. O efeito direto da condição socioeconômica na exposição solar, por sua vez, mostra que para cada variação de um DP na condição socioeconômica há uma redução de 0,386 DP na exposição solar, não apresentando, entretanto, efeito sobre as demais variáveis. O aumento de um DP no comportamento sedentário foi associado a redução de 0,126 DP na exposição solar e de 0,130 DP na vitamina D. Já a exposição solar foi diretamente associada à vitamina D, com uma carga igual a 0,109. Por fim, o aumento de um DP na vitamina D foi associado ao aumento 0,084 DP na leptina. A adiposidade foi a variável que apresentou maior efeito sobre a leptina, seguido da

vitamina D, sendo que a condição socioeconômica e o comportamento sedentário não apresentaram efeitos diretos significativos sobre a leptina (Figura 1).

A tabela 3 mostra, além dos efeitos diretos, os indiretos e totais das interrelações do modelo estrutural. O efeito total da adiposidade na leptina foi significativo, apresentando um padrão similar ao observado para o efeito direto. Já o efeito indireto, mediado pela vitamina D, foi menor do que o efeito direto, porém significativo. Logo, do efeito total que a adiposidade tem na leptina, parte é mediada pela vitamina D. O comportamento sedentário, por sua vez, não apresentou efeitos significativos sobre a leptina. Já o efeito total da condição socioeconômica na leptina foi significativo, mas não foi mediado por nenhuma das variáveis estudadas no modelo.

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo a investigar o efeito mediador da vitamina D na relação entre adiposidade e leptina em crianças, segundo nosso conhecimento. Os achados deste estudo mostram que a vitamina D, além de ser mediadora do efeito da adiposidade na leptina, também apresentou ação direta e positiva sobre concentrações aumentadas deste hormônio.

Os fatores que desencadeiam resistência à leptina ainda não são claros na literatura devido aos diversos fatores ligados a esta condição (KONG et al., 2013). No entanto, nossos achados demonstraram que, embora o estado da leptina no corpo seja determinado principalmente pela adiposidade, a vitamina D tem participação no controle da concentração de leptina na circulação. A vitamina D apresentou efeito direto e positivo, ou seja, crianças com maior concentração de vitamina D sérica apresentaram maior prevalência de hiperleptinemia. Alguns estudos já relataram anteriormente um papel potencial da sinalização do *vitamin D receptor* (VDR) nos adipócitos (NARVAEZ et al., 2009, WONG et al., 2009), e que a expressão da leptina no tecido adiposo e a concentração de leptina sérica estavam positivamente correlacionados com o VDR adiposo em camundongos (KONG et al., 2013).

Entre as evidências que justificam a associação da vitamina D com inúmeras funções não esqueléticas está o seu envolvimento com o controle de mais de 200 genes responsáveis pela regulação da proliferação celular, diferenciação, apoptose e angiogênese (HOLICK, 2007; HAUSSLER et al., 2013). Nesse sentido, resultados semelhantes foram encontrados por outro estudo, onde a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regulou a

expressão dos genes da leptina em células humanas, induzindo sua secreção (KANEKO et al., 2015). Além disso, Narvaez et al. (2009) observaram que a expressão de leptina no tecido adiposo branco e marrom está fortemente reduzida em camundongos geneticamente modificados e sem VDR, comparado com o tipo selvagem.

Dada a importância da leptina na homeostase energética, é de grande relevância entender sua relação com a vitamina D. Resultados similares aos nossos foram encontrados por outros estudos. Um estudo transversal, na Arábia Saudita, com 100 homens adultos, mostrou associação positiva entre concentrações séricas de vitamina D e leptina (AL-DAGHRI et al., 2015). Também, uma metanálise encontrou que o aumento de 25(OH)D foi associado ao aumento significativo no nível de leptina nos ensaios clínicos, entretanto os resultados dos estudos observacionais mostraram associação inversa entre leptina e 25(OH)D (HAJIMOHAMMADI; SHAB-BIDAR; NEYESTANI, 2017).

Alguns estudos relataram relação inversa entre a 25(OH)D e a leptina séricas em humanos obesos (MAETANI et al., 2009, GRETHEN et al., 2012). Por um lado, essa relação é coerente com a baixa concentração de vitamina D e alta concentração de leptina observadas na obesidade, já que a vitamina D é altamente lipossolúvel e acredita-se que baixa concentração de vitamina D na população obesa seja resultado da retenção da vitamina D no tecido adiposo (WORTSMAN et al., 2000). Por outro lado, a vitamina D aprisionada poderia aumentar a concentração local de vitamina D no tecido adiposo, inclusive propiciando maior secreção da leptina (KONG et al., 2013; KANEKO et al., 2015). Portanto, é possível que, por trás da relação inversa entre a concentração sérica de vitamina D e leptina observada em alguns estudos, esteja o fato de que a concentração de vitamina D intra-adiposa poderia estimular a secreção de leptina na obesidade (KONG et al., 2013).

Até aqui podemos perceber que a implicação da regulação da vitamina D na leptina não é clara. No entanto, reforçamos que a concentração de leptina é determinada principalmente pela adiposidade, mas que por alguns mecanismos discutidos anteriormente, a vitamina D pode ter influência na concentração sérica de leptina, conforme nossos achados. Além disso, outro mecanismo que reforça esta associação já foi demonstrado por estudos que apontam que a leptina pode afetar a síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pela regulação negativa da enzima 1α -hidroxilase responsável pela conversão da 25(OH)D em sua forma ativa (MATSUNUMA; HORIUCHI 2007; TSUJI et al., 2010). Nesse caso, a regulação positiva da leptina pela vitamina D pode ser um

dos múltiplos mecanismos de *feedback* pelos quais a vitamina D autorregula sua concentração no corpo, pois diante de elevada concentração de vitamina D ocorreria o aumento da leptina sérica que por sua vez inibiria a síntese da forma ativa da vitamina D (KONG et al., 2013).

Nossos resultados são diferentes de estudos que identificaram relação inversa entre concentrações de vitamina D e leptina (MAETANI et al., 2009; PARIKH et al. 2012) ou que não encontraram nenhuma associação entre elas (CODONER-FRANCH et al. 2012; AL-SOFIANI et al., 2015). A associação inversa observada nos estudos anteriores foi apoiada por um estudo *in vitro* de tratamento de culturas de tecido adiposo humano com 1,25(OH)₂D₃, por 96 horas, mas que identificou inibição da secreção de leptina apenas entre 72-92 h, sugerindo que o efeito inibidor da vitamina D pode ter sido indireto envolvendo outros mecanismos (MENENDEZ et al., 2001). Já em outro estudo, que avaliou a relação em um menor intervalo de tempo (14 a 48 horas), a expressão e secreção de leptina foi aumentada, sugerindo efeito estimulador direto da 1,25(OH)₂D₃ na leptina (KONG et al., 2013).

Em nosso estudo também observamos que a adiposidade apresentou associação direta com a leptina e inversa com a vitamina D. Os níveis circulantes de leptina refletem diretamente a quantidade de energia armazenada no tecido adiposo, portanto, sua produção aumenta proporcionalmente à quantidade de gordura corporal, e a obesidade é frequentemente associada à hiperleptinemia (JUNG et al., 2013). Paralelamente, a adiposidade corporal está inversamente associada às concentrações séricas de vitamina D, que fica menos biodisponível devido à sua lipossolubilidade, favorecendo o sequestro e a interação metabólica no tecido adiposo (WORTSMAN et al., 2000; BLUM et al., 2008). Evidências recentes sugerem a hipovitaminose D frequente na obesidade adulta e infantil, que geralmente está associada ao aumento do número e tamanho dos adipócitos (MANSOURI et al., 2018; CHENG et al., 2018).

De fato, o efeito da vitamina D na concentração de leptina parece ser dependente da expressão do VDR nos adipócitos (DING et al., 2012). A razão para a discrepância entre os estudos não é clara, mas pode ser devido a diferenças amostrais, condições experimentais e métodos utilizados em cada estudo, sendo necessárias mais investigações para confirmar o efeito da vitamina D na leptina sérica (BOUILLON et al., 2013). Evidências recentes indicam que a associação entre a concentração de leptina e a de 25(OH)D necessita ser melhor investigada por estudos longitudinais com amostras representativas (HAJIMOHAMMADI; SHAB-BIDAR; NEYESTANI, 2017).

Nosso estudo observou que o comportamento sedentário esteve inversamente associado à exposição solar e à vitamina D, enquanto foi observada associação direta entre vitamina D e exposição solar. Como esperado, indivíduos fisicamente ativos apresentaram maior probabilidade de exposição à radiação solar do que indivíduos sedentários, sugerindo atividades ao ar livre (SZKLO et al., 2007). Conseqüentemente, o comportamento sedentário poderá influenciar a síntese cutânea da vitamina D dependente da luz solar, já que a síntese na pele a partir da radiação ultravioleta é sua principal fonte (HOLICK et al., 2011). Em estudo anterior identificamos o comportamento sedentário e a exposição solar como preditores da concentração sérica de vitamina D nesta amostra (MILAGRES et al., 2017b). Por fim, a exposição solar foi inversamente associada à condição socioeconômica, indicando que maior renda e escolaridade estão relacionadas à menor exposição ao sol. Este achado é semelhante ao de estudo realizado com a população brasileira, onde encontrou-se que o nível socioeconômico pode determinar a exposição solar e o uso de medidas de proteção contra a radiação ultravioleta (SZKLO et al., 2007).

Como pontos positivos deste estudo podemos destacar que nenhum estudo até o momento utilizou a abordagem estatística de MEE para estudar as complexas relações que circundam a relação entre adiposidade, vitamina D e leptina. O constructo de adiposidade reuniu indicadores de adiposidade total (IMC e GC) e adiposidade abdominal (PC), o que melhora a estimação estatística e corrige os erros de mensuração de uma variável que é crucial tanto na relação com a leptina, quanto com a vitamina D. Como limitação podemos destacar a ausência de valores de referência para classificação da hiperleptinemia em crianças.

Conclui-se que, embora a leptina sérica seja determinada principalmente pela adiposidade corporal, a vitamina D sérica também apresentou efeito positivo direto sobre a leptina em crianças brasileiras. Este estudo sugere que a investigação das concentrações séricas de vitamina D torna-se importante, principalmente em crianças com adiposidade corporal excessiva, para melhor entender a hiperleptinemia já observada na infância.

Tabela 1. Características da população segundo as variáveis sociodemográficas, ambientais, comportamentais, antropométricas, de composição corporal e bioquímicas. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Características	Leptina		Valor p
	<p80	≥p80	
Cor da pele/etnia, n (%)			
Negra	31 (75,6)	10 (24,4)	
Não negra	261 (80,6)	63 (19,4)	0,456
Escola, n (%)			
Pública	218 (82,6)	46 (17,4)	
Privada	74 (73,3)	27 (26,7)	0,047*
Escolaridade materna, n (%)[†]			
≤Fundamental completo	115 (85,2)	20 (14,8)	
Médio Completo	115 (76,2)	36 (23,8)	0,146
Técnico, Superior	60 (77,9)	17 (22,1)	
Renda per capita(R\$), Med (IIQ)	500 (330,6 – 1000,0)	625,0 (357,5 – 1000,0)	
Estação do ano, n (%)[†]			0,361
Outono	50 (73,5)	18 (26,5)	
Inverno	175 (86,2)	28 (13,8)	0,004*
Primavera	67 (71,3)	27 (28,7)	
Exposição solar (horas), Med (IIQ)	0,5 (0,3 – 1,0)	0,6 (0,4 – 1,2)	0,036*
Comport sedentário, Med (IIQ)	2,0 (1,0 – 4,0)	2,0 (1,0 – 3,5)	0,606
Vitamina D (µg/dia), Med (IIQ)	1,50 (0,75 – 2,36)	1,36 (0,67 – 2,27)	0,606
Estado nutricional, n (%)[†]			0,570
Eutrofia	235 (96,3)	9 (3,7)	
Sobrepeso	33(52,4)	30 (47,6)	<0,001*
Obesidade	24 (41,4)	34 (58,6)	
PC (cm), Med (IIQ)	57,4 (53,2 – 65,3)	64,0 (55,9 – 71,3)	<0,001*
GC (%), Med (IIQ)	20,0 (14,7 – 26,2)	36,0 (32,7 – 40,8)	<0,001*
25(OH)D (ng/mL), Média (±DP)	29,73 (8,63)	28,39 (7,50)	0,225
PTH (nmol/l), Med (IIQ)	23,0 (17,8 – 30,0)	23,0 (19,0 – 29,0)	0,796

IIQ: intervalo interquartilico; DP: desvio padrão; Med: mediana; Comport sedentário: comportamento sedentário; GC: gordura corporal; PC: perímetro da cintura; 25(OH)D: 25 Hidroxivitamin D; PTH: paratormônio.

Qui-quadrado de Pearson. [†]Qui-quadrado de tendência linear, teste de Mann Whitney (mediana e IIQ) e teste t de Student (média e DP). * p<0,05

Tabela 2. Coeficientes padronizados e não padronizados para as variáveis latentes e índices de ajuste do modelo de equações estruturais. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

	Coeficiente não-padronizado	IC 95%	Coeficiente padronizado	IC 95%
Adiposidade				
IMC	1,0*	1,0 – 1,0	0,868*	0,840 – 0,896
PC	20,714*	18,849 – 22,580	0,918*	0,898 – 0,938
GC	22,749*	21,244 – 24,255	0,919*	0,896 – 0,943
Condição socioeconômica				
Escolaridade materna	1,0*	1,0 – 1,0	0,638*	0,561 – 0,714
Renda per capita	1261,411*	1030,233 – 1492,589	0,676*	0,592 – 0,760
Tipo de escola	0,866*	0,724 – 1,009	0,909*	0,857 – 0,962
Ajuste do modelo final				
RMSEA (IC 90%)	0,055 (0,041 – 0,068)			
SRMR	0,041			
CFI	0,960			
TLI	0,941			

*p<0,001. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. RMSEA: Root Mean Square Error of Approximation; SRMR: Standardized Root Mean Square Residual; TLI: Tucker-Lewis Fit Index; CFI: Comparative Fit Index.

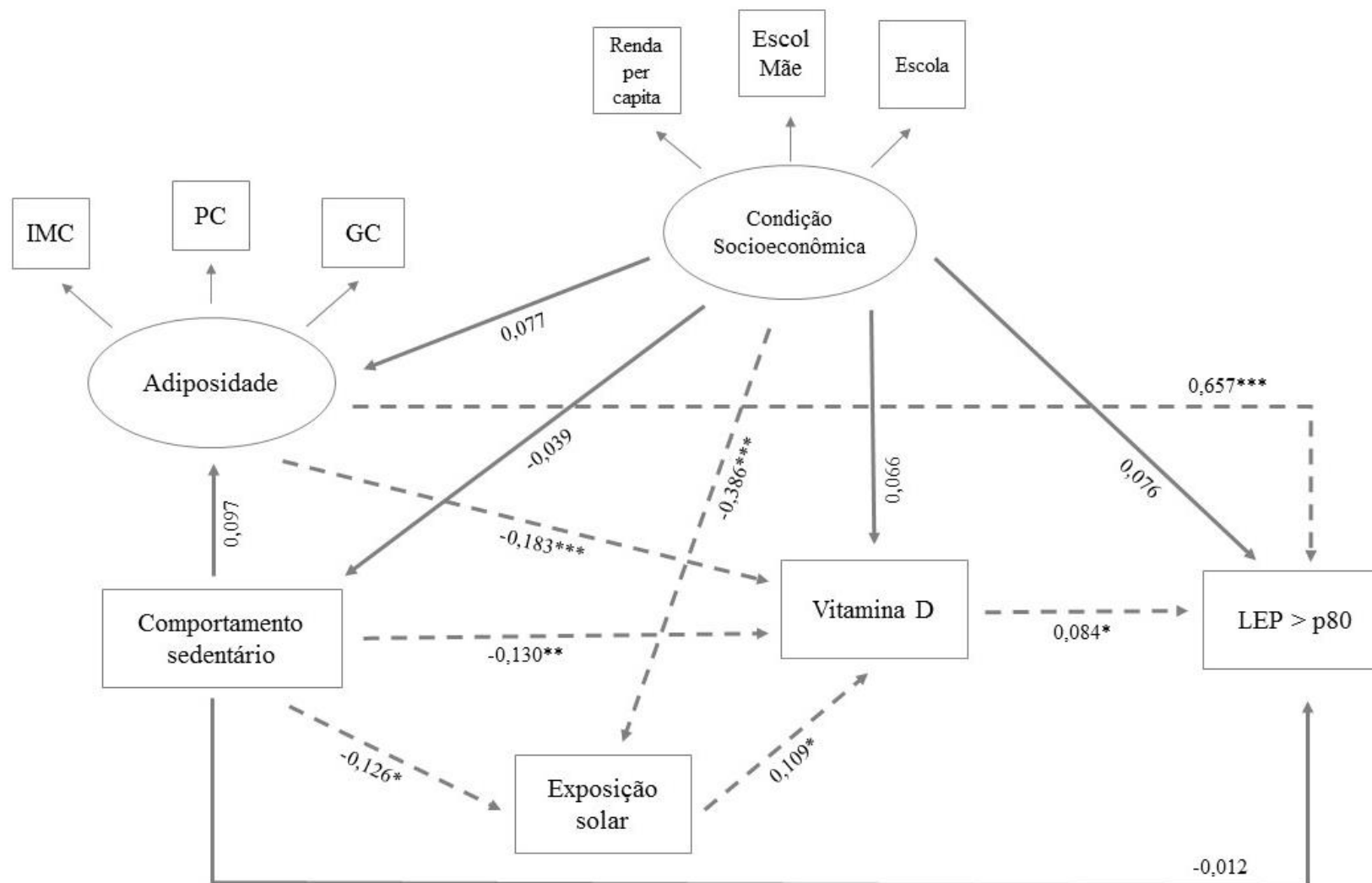


Figura 1. Modelo de equações estruturais e seus coeficientes padronizados para os efeitos diretos das relações entre as variáveis socioeconômicas, de adiposidade, comportamentais e vitamina D com hiperleptinemia em crianças. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Ajuste adicional por estação do ano, cor da pele, paratormônio e ingestão de vitamina D na relação da vitamina D com leptina. Escol Mãe: escolaridade materna, IMC: índice de massa corporal, PC: perímetro da cintura, GC: gordura corporal. Linhas tracejadas indicam significância estatística. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Tabela 3. Coeficientes (diretos, indiretos e totais) padronizados e não padronizados das relações de mediação do modelo de equações estruturais. Viçosa, MG, Brasil, 2015.

Relação	Mediadores	Efeito	Coefficiente não-padronizado	Valor p	Coefficiente padronizado	Valor p
Adiposidade → Leptina	Vit D	Direto	0,647**	<0,001**	0,657**	<0,001**
		Indireto	-0,015*	0,050*	-0,015*	0,049*
		Total	0,632**	<0,001**	0,642**	<0,001**
Comportamento sedentário → Leptina	Vit D Adipo Exp solar → Vit D Adipo → Vit D	Direto	-0,003	0,769	-0,012	0,769
		Indiretos	-0,003	0,096	-0,011	0,093
			0,018	0,069	0,064	0,069
			0,000	0,178	-0,001	0,178
			0,000	0,173	-0,001	0,172
Total	0,011	0,443	0,039	0,443		
Condição socioeconômica → Leptina	Vit D Comp sedentário Adipo Vit D → Comp sedentário Vit D → Exp solar Vit D → Adipo Adipo → Comp sedentário Vit D → Exp solar → Comp sedentário Vit D → Adipo → Comp sedentário	Direto	0,064	0,078	0,076	0,078
		0,005	0,405	0,006	0,401	
		0,000	0,788	0,000	0,788	
		0,043	0,206	0,051	0,199	
		0,000	0,500	0,000	0,498	
		Indiretos	-0,003	0,125	-0,004	0,123
		-0,001	0,272	-0,001	0,267	
		-0,002	0,508	-0,003	0,506	
		0,000	0,529	0,000	0,527	
		0,000	0,522	0,000	0,521	
Total	0,106*	0,036*	0,126*	0,032*		

Adipo: adiposidade, Comp sedentário: comportamento sedentário, Índice TyG: Índice Triglicérides X Glicemia, Vit D: vitamina D, Exp solar: exposição solar. *p<0,05. **p<0,001

Referências

- AL-DAGHRI, N. M.; RAHMAN, S.; AMER, O. E.; AL-ATTAS, O. S.; MCTERNAN, P. G.; ALOKAIL, M. S. Gender dependent association of 25-hydroxyvitamin D and circulating leptin in saudi subjects: influence of dyslipidemia. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 7, p. 11160-11166, 2015.
- AL-SOFIANI, M. E.; JAMMAH, A.; RACZ, M; KHAWAJA, R. A.; HASANATO, R.; EL-FAWAL, H. A. N, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Glucose Control and Inflammatory Response in Type II Diabetes: A Double Blind, Randomized Clinical Trial. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 13, n. 1, p. e22604, 2015.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Children, Adolescents, and the Media. Council on Communications and Media. **Pediatrics**, v. 132, n. 5, p. 958-961, 2013.
- AMORIM, P. R. S.; FARIA, F. R. Dispendio energético das atividades humanas e sua repercussão para a saúde. **Motricidade**, v. 8, n. 2, p. 295-302, 2012.
- BLUM, M.; DOLNIKOWSKI, G.; SEYOUM, E.; HARRIS, S. S.; BOOTH, S. L.; PETRESEN, J., et al. Vitamin D (3) in fat tissue. **Endocrine**, v. 33, n.1; p. 90-94, 2008.
- BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; LIEBEN, L.; WATANABE, M.; PERINO, A.; AUWERX, J., et al. Vitamin D and energy homeostasis—of mice and men. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 2, p. 79-87, 2014.
- CASHMAN, K. D.; DOWLING, K. G.; SKRABAKOVA, Z.; GONZALEZ-GROSS, M.; VALTUEÑA, J.; HENAUW, S., et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 4, p. 1033-1044, 2016.
- CHENG, L. The Convergence of Two Epidemics: Vitamin D Deficiency in Obese School-aged Children.** *Journal of Pediatric Nursing*, v. 38, p. 20-26, 2018.
- CODOÑER-FRANCH, P.; TAVÁREZ-ALONSO, S.; SIMÓ-JORDÁ, R.; LAPORTA-MARTÍN, P.; CARRATALÁ-CALVO, A.; ALONSO-IGLESIAS, E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. **Journal of Pediatrics**, v. 161, n. 5, p. 848-854, 2012.
- DING, C.; GAO, D.; WILDING, J.; TRAYHURN, P.; BING, C. Vitamin D signalling in adipose tissue. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 11, p. 1915-1923, 2012.
- ELAMIN, M. B.; ABU ELNOUR, N. O.; ELAMIN, K. B.; FATOURECHI, M. M.; ALKATIB, A. A.; ALMANDOZ, J. P., et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1931-1942, 2011.
- GAKSCH, M.; JORDE, R.; GRIMNES, G.; JOAKIMSEN, R.; SCHIRMER, H.; WILSGAARD, T., et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from the European consortium. **PLoS One**, v. 12, e017091, 2017.

GANJI, V.; ZHANG, X.; SHAIKH, N.; TANGPRICHA, V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 1, p. 225-233, 2011.

GRETHEN, E.; HILL, K. M.; JONES, R.; CACUCCI, B. M.; GUPTA, C. E.; ACTON, A., et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin D, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 5, p. 1655-1662, 2012.

HAJIMOHAMMADI, M.; SHAB-BIDAR, S.; NEYESTANI, T. R. Vitamin D and serum leptin: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 10, p. 1144-1153, 2017.

HAN, J. C.; LAWLOR, D. A.; KIMM, S. Y. Childhood obesity. **Lancet**, v. 375, n. 9727, p. 1737-1748, 2010.

HAUSSLER, M. R.; WHITFIELD, G. K.; KANEKO, I.; HAUSSLER, C. A.; HSIEH, D.; HSIEH, J. C., et al. Molecular mechanisms of vitamin D action. **Calcified Tissue International**, v. 92, n. 2, p. 77-98, 2013.

HILGER, J.; FRIEDEL, A.; HERR, R.; RAUSCH, T.; ROOS, F.; WAHL, D. A., et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. **The British journal of nutrition**, v. 111, n. 1, p. 23-45, 2014.

HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GORDON, C. M.; HANLEY, D. A.; HEANEY, R. P., et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, p. 1911-1930, 2011.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for health: a global perspective. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 7, p. 720-755, 2013.

JUNG, U. J.; CHOI, M. S. Obesity and its Metabolic Complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. **Internacional Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n.4, p. 6184-6223, 2014.

KANEKO, I.; SABIR, M. S.; DUSSIK, C. M.; WHITFIELD, G. K.; KARRYS, A.; HSIEH, J. C., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D regulates expression of the tryptophan hydroxylase 2 and leptin genes: implication for behavioral influences of vitamin D. **The FASEB Journal**, v. 29, n. 9, p. 4023-4035, 2015.

KONG, J.; CHEN, Y.; ZHU, G.; ZHAO, Q.; LI, Y. C. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. **Journal of Endocrinology**, v. 216, n. 2, p. 265-271, 2013.

MAETANI, M.; MASKARINEC, G.; FRANKE, A. A.; COONEY, R. V. Association of Leptin, 25-Hydroxyvitamin D, and Parathyroid Hormone in Women. **Nutrition and Cancer**, v. 61, n. 2, p. 225–231, 2009.

MANSOURI, M.; MIRI, A.; VARMAGHANI, M.; ABBASI, R.; TAHA, P.; RAMEZANI, S., et al. Vitamin D deficiency in relation to general and abdominal obesity among high educated adults. **Eating and Weight Disorders**, 2018.

MENENDEZ, C.; LAGE, M.; PEINO, R.; BALDELLI, R.; CONCHEIRO, P.; DIEGUEZ, C., et al. Retinoic acid and vitamin D(3) powerfully inhibit in vitro leptin secretion by human adipose tissue. **Journal of Endocrinology**, v. 170, n. 2, p. 425-431, 2001.

MILAGRES, L. C., ROCHA, N. P., FILGUEIRAS, M. S., ALBUQUERQUE, F. M., CASTRO, A. P. P., PESSOA, M. C. et al. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. **Public Health Nutrition**, p. 1-9, 2017a. doi:10.1017/S136898001700194X.

NARVAEZ, C. J.; MATTHEWS, D.; BROUN, E.; CHAN, M.; WELSH, J. Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue. **Endocrinology**, v. 150, n. 2, p. 651-661, 2009.

NG, M.; FLEMING, T.; ROBINSON, M.; THOMSON, B.; GRAETZ, N.; MARGONO, C., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **Lancet**, v. 384, n. 9945, p. 766-781, 2014.

PARIKH, S.; GUO, D. H.; POLLOCK, N. K.; PETTY, K.; BHAGATWALA, J.; GUTIN, B., et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations are correlated with cardiometabolic risk among American black and white adolescents living in a year-round sunny climate. **Diabetes Care**, v. 35, n. 5, p. 1133-1138, 2012.

PETERSEN, R. A.; DALSKOV, S. M.; SØRENSEN, L. B.; HJORTH, M. F.; ANDERSEN, R.; TETENS, I., et al. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 10, p. 1647-1655, 2015.

SCHWARTZ, M. W.; WOODS, S. C.; PORTE, D. JR.; SEELEY, R. J.; BASKIN, D. G. Central nervous system control of food intake. **Nature**, v. 404, p. 661-671, 2000.

SZKLO, A. S.; ALMEIDA, L. M.; FIGUEIREDO, V.; LOZANA, J. A.; MENDONÇA, G. A. S.; MOURA, L., et al. Comportamento relativo à exposição e proteção solar na população de 15 anos ou mais de 15 capitais brasileiras e Distrito Federal, 2002-2003. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, n. 4, p. 823-834, 2007.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 6, n. 10, p. 772-783, 2006.

VERSTUYF, A.; CARMELIET, G.; BOUILLON, R.; MATHIEU, C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. **Kidney International**, v. 78, n. 2, p. 140-145, 2010.

WATERHOUSE, M.; TRAN, B.; EBELING, P. R.; ENGLISH, D. R.; LUCAS, R. M.; VENN, A. J., et al. Effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in older adults: a secondary analysis of data from a randomised, placebo-controlled trial. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 5, p. 693–699, 2015.

WONG, K. E.; KONG, J.; ZHANG, W.; SZETO, F. L.; YE, H.; DEB, D. K., et al. Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 39, p. 33804-33810, 2011.

WONG, K. E.; SZETO, F. L.; ZHANG, W.; YE, H.; KONG, J.; ZHANG, Z., et al. Involvement of the vitamin D receptor in energy metabolism: regulation of uncoupling proteins. *American Journal of Physiology*. **Endocrinology and Metabolism**, v. 296, n. 4, E820-E828, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Geneva, 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 20 Fev. 2018.

XU, W. R.; JIN, H. F.; DU, J. B. Vitamin D and Cardiovascular Risk in Children. **Chinese Medical Journal**, v. 130, n. 23, p. 2857-2862, 2017.

5.4. Artigo original 4

Estimativa do ponto de corte da concentração sérica de vitamina D para predição do risco cardiometabólico em crianças brasileiras

Luana Cupertino Milagres¹, Mariana De Santis Filgueiras¹, Naruna Pereira Rocha¹, Lara Gomes Suhett¹, Fernanda Martins de Albuquerque¹, Leidjaira Juvanhol Lopes¹, Sylvia do Carmo Castro Franceschini¹, Juliana Farias de Novaes¹

¹ Programa de Pós-graduação em Ciência da Nutrição, Departamento de Nutrição e Saúde, Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Viçosa, 36570-900, Viçosa, MG, Brasil.

RESUMO

Objetivo: Avaliar a concentração sérica de vitamina D e determinar o ponto de corte relacionado ao risco cardiometabólico em crianças. **Métodos:** Estudo transversal, com amostra representativa de 378 crianças de 8 e 9 anos, de todas as escolas urbanas do município de Viçosa-MG, Brasil. Foram coletadas informações sociodemográficas, de estilo de vida, de consumo alimentar e realizadas dosagens bioquímicas de glicose, triglicédeos, leptina, calcidiol [25(OH)D] e paratormônio. A composição corporal foi avaliada pela absorciometria de raio-X de dupla energia. O risco cardiometabólico foi considerado a partir da presença dos marcadores de risco não tradicionais, índice triglicédeos x glicemia (índice TyG), hiperleptinemia e a presença do fenótipo cintura hipertriglicéridêmica (FCH). A construção de curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi utilizada para identificar o ponto de corte da concentração sérica de vitamina D para prever o risco cardiometabólico. **Resultados:** A vitamina D apresentou melhor capacidade preditiva para o agrupamento dos marcadores de risco cardiometabólico do que para cada um isoladamente ou combinados aos pares. A área sob a curva para o agrupamento dos marcadores de risco foi de 0,636 (IC95%: 0,585; 0,685; p<0,001). O ponto de corte proposto para prever risco cardiometabólico foi de 32,0 ng/mL. **Conclusão:** A vitamina D apresentou boa capacidade preditiva para o risco cardiometabólico, sendo a concentração de 25(OH)D superior a 32 ng/mL associada a redução de 49% na prevalência do risco cardiometabólico em crianças brasileiras pré-púberes.

Palavras-chave: 25-Hidroxivitamina D; ponto de corte; risco cardiovascular; crianças

INTRODUÇÃO

A vitamina D é um hormônio essencial para a absorção do cálcio e, portanto, para a manutenção da saúde óssea (NORMAN, 2008). É importante destacar que a hipovitaminose D é um problema crescente e evidências confirmam que a deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública mundial (HILGER et al., 2014; CASHMAN et al., 2016). Em países de clima tropical, como o Brasil, não era esperada uma população exposta à essa condição. No entanto, trabalhos recentes têm revelado números alarmantes de inadequação de vitamina D na população brasileira (MAEDA et al., 2014; MILAGRES et al., 2017).

Os esforços para avaliar as concentrações séricas ideais de vitamina D se concentraram por muito tempo na saúde óssea, com a justificativa pautada na concentração que suprime o paratormônio (PTH). Entretanto, os achados das pesquisas variam amplamente, de 10 a 30 ng/mL (MISRA et al., 2008; HOLICK et al., 2011; MUNNS et al., 2016). Embora não haja uma definição globalmente aceita sobre qual seria o valor de normalidade de vitamina D para a população, diversos estudos tentam definir um ponto de corte ideal, mas essa concentração sérica tem se mostrado variável de acordo com o local pesquisado (LIPS et al., 2001; CASHMAN et al., 2016).

O complexo metabolismo da vitamina D levou praticamente todo o século 20 para ser descoberto (BOUILLON et al., 2013). A presença quase universal do *vitamin D receptor* (VDR) em um grande número de tecidos e o grande número de genes (cerca de 3% do genoma humano) sob o controle da 1,25(OH)₂D apontam para um papel mais amplo da vitamina D, além da regulação do cálcio e do metabolismo ósseo (HOLICK, 2007). A vitamina D tem sido extensamente investigada quanto ao seu possível papel na redução da incidência de doenças neoplásicas, cardiovasculares, obesidade, diabetes mellitus tipo 2, doenças neurológicas e risco de mortalidade global ou por doença cardiovascular (THEODORATOU et al., 2014; CHOWDHURY et al., 2014; MANDARINO et al., 2015).

Com o surgimento de pesquisas investigando a relação entre a vitamina D e desfechos não esqueléticos, revisões começaram a ser feitas com o objetivo de reunir estes trabalhos e estimar a melhor concentração de vitamina D para múltiplos desfechos em saúde, mas ainda não existe uma recomendação global (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006; LEU; GIOVANNUCCI, 2011; GAKSCH et al., 2017). Um estudo com crianças no Irã estabeleceu um ponto de corte para vitamina D baseado em resistência à

insulina, avaliada pelo HOMA (SHARIFI; MOUSAVINASAB; MELLATI, 2013). Para nosso conhecimento foi o único estudo, até o momento, a propor um ponto de corte para vitamina D de acordo com um fator de risco cardiometabólico na infância.

Os mecanismos fisiopatológicos que favorecem o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas são complexos e multifatoriais. Além dos marcadores de risco cardiometabólico tradicionais, como hipertensão arterial e dislipidemia, tem-se estudado outros marcadores e índices que estão relacionados à doença cardiovascular e ao processo de aterosclerose (ANTUNA-PUENTE et al., 2008; MARTINEZ-GOMEZ et al., 2012). Estes marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais, como o fenótipo da cintura hipertriglicéridêmica (FCH), modelos de estimação da resistência à insulina e hiperleptinemia, também têm sido associados à concentração sérica de vitamina D (SHENOY et al., 2012; KELISHADI et al., 2014; HAJIMOHAMMADI et al., 2017).

Como as doenças cardiometabólicas podem ter início na infância e geralmente progridem como um processo silencioso, torna-se necessário avaliar os marcadores de risco em fases precoces, a fim de prevenir ou retardar a ocorrência dessas doenças (RODRIGUES et al., 2011; MAGALHÃES et al., 2012). Diante disso, o objetivo deste estudo foi avaliar a concentração sérica de vitamina D e determinar o ponto de corte relacionado ao risco cardiometabólico em crianças.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal com amostra representativa de crianças de 8 e 9 anos de todas as escolas da região urbana, provenientes da Pesquisa de Avaliação da Saúde do Escolar (PASE), que teve como objetivo investigar a saúde cardiovascular deste público infantil no município de Viçosa, Minas Gerais, região sudeste do Brasil (latitude 20° 45' 14" S). A amostra foi constituída por 378 escolares. Mais informações sobre delineamento do estudo e cálculo amostral foram descritas em estudo já publicado (MILAGRES et al., 2017).

Dados sociodemográficos, consumo alimentar e de estilo de vida

Foi aplicado um questionário semiestruturado para coleta das informações sociodemográficas e de estilo de vida. O questionário foi previamente testado em estudo

piloto, com população equivalente a 10% da amostra de mesma faixa etária, não incluída na amostra deste estudo.

A renda per capita foi classificada de acordo com a mediana da amostra total (R\$500,00) e a cor da pele, informada pelo responsável, foi categorizada em branca e não branca (parda/morena/mulata e negra).

Com base nos hábitos de vida da criança, foram avaliados a exposição solar (horas/dia) e o comportamento sedentário, o qual foi definido como atividades que não aumentam o gasto energético substancialmente acima do nível de repouso como, por exemplo, permanecer sentado, assistir televisão ou se dedicar a outras formas de entretenimento baseadas em tela (SANTOS et al., 2013). O comportamento sedentário foi classificado como tempo de tela ≥ 2 horas/dia (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2013). Também foi realizada avaliação do consumo alimentar a partir de três recordatórios 24 horas (R24h) em dias não consecutivos, incluindo um dia de fim de semana, considerando informações declaradas pela mãe/responsável e a criança. Essa informação foi utilizada para quantificar a ingestão de vitamina D, empregada como variável de ajuste no modelo de regressão, assim como a estação do ano.

Mais informações sobre a coleta de dados foram descritas em estudo já publicado (MILAGRES et al., 2017).

Antropometria e composição corporal

O perímetro da cintura (PC) foi aferido no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela (WHO, 2008), com auxílio de uma fita métrica flexível e inelástica, graduada em centímetros e subdividida em milímetros. Considerou-se adiposidade abdominal excessiva os valores acima do percentil 75 da própria população, de acordo com idade e sexo (de FERRANTI et al., 2004).

A composição corporal foi avaliada pela absorciometria de raio-X de dupla energia (DXA – *Dual X-ray Absorptiometry*) pela manhã, em jejum, na posição supina. O excesso de gordura corporal foi classificado segundo ponto de corte proposto por Lohman (1992), quando o percentual de gordura foi maior que 20% para meninos e 25% para meninas.

Avaliação bioquímica

A coleta de sangue foi realizada, após jejum de 12 horas, por punção venosa em tubos de soro com gel para posterior análise. Foram dosados glicemia, triglicerídeos, leptina, calcidiol [25(OH)D] e paratormônio (PTH).

A glicose e os triglicerídeos foram determinados pelo método enzimático colorimétrico e o PTH pelo método de imunoensaio por quimioluminescência, utilizando kits comerciais Bioclin® (Belo Horizonte, MG, Brasil) e dosados em equipamento analisador automático (BS-200 Mindray®, Nanshan, China). Os kits correspondentes foram utilizados seguindo os procedimentos indicados pelo fabricante. Também foram utilizados kits comerciais para dosagem de leptina (Diasource®, São Paulo, SP, Brasil) pelo método imunoensaio enzimático. A classificação dos triglicerídeos foi feita de acordo com a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2017).

O calcidiol foi determinado pelo método de imunoensaio por quimioluminescência, utilizando o ensaio ARCHITECT® 25-OH Vitamin D. Segundo informações do fabricante este método apresenta coeficiente de correlação $\geq 0,80$ para amostras de soro quando comparado ao ensaio DiaSorin LIAISON® 25-OH Vitamin D Total e imprecisão $\leq 10\%$ do coeficiente de variação total intra-laboratório. Quando comparado diretamente com cromatografia líquida com espectrometria de massa (LCMS), também usando amostras de soro, as concentrações variaram de 20,5 nmol/L a 176,25 nmol/L com o ensaio ARCHITECT 25-OH Vitamin D, e de 18,75 nmol/L a 161 nmol/L com o método de teste LCMS, e a correlação obtida foi 0,90.

Risco cardiometabólico

Com o objetivo de estabelecer um ponto de corte para concentração sérica de vitamina D relacionado ao risco cardiometabólico em crianças, utilizou-se um escore de risco com base no somatório de três alterações já identificadas nesta amostra como associadas à concentração sérica de vitamina D. Diante disso, foram considerados resistência à insulina avaliada pelo Índice Triglicerídeos x Glicemia (índice TyG), hiperleptinemia e a presença do Fenótipo Cintura Hipertrigliceridêmica (FCH).

O índice TyG foi calculado a partir da equação de Simental-Mendia et al. (2008): $[\text{Ln}(\text{triglicerídeos de jejum (mg/dl)} \times \text{glicemia de jejum (mg/dL)})/2$.

Diante da ausência de ponto de corte estabelecido para avaliar resistência à insulina pelo índice TyG e hiperleptinemia em crianças, foi utilizado o percentil 80 da amostra para classificação. Já o FCH foi caracterizado pela presença simultânea do PC aumentado e hipertrigliceridemia.

Sabe-se que os marcadores de risco cardiometabólico podem atuar de forma simultânea, aumentando assim os riscos de doenças crônicas (GALAN et al., 2005). No mundo, a ocorrência de simultaneidade de marcadores de risco é muito ampla na população geral, sendo que a frequência de pelo menos dois marcadores é predominante em relação aos demais, variando entre 36% e 82% (GALAN et al., 2005; POORTINGA, 2007). Diante disso, optou-se por explorar cada marcador de risco e também a combinação entre eles. Considerou-se risco a ocorrência simultânea de pelo menos duas dessas alterações para a apresentação da curva ROC e para análise de regressão múltipla.

Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas no software *Statistical Package for the Social Sciences for Windows*, versão 20.0 (SPSS Inc. Chicago, USA). O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para determinar se as variáveis quantitativas contínuas apresentavam distribuição normal. Para todos os testes realizados, considerou-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha=5\%$).

Foram realizadas análises descritivas dos dados, por meio de frequências relativas, médias e desvio-padrão, ou medianas e intervalo interquartil. Para a comparação de médias ou medianas entre dois grupos independentes, foram realizados os testes t de *Student* ou *Mann-Whitney*, respectivamente. O teste qui-quadrado de Pearson ou teste Exato de Fisher foram usados para a comparação de prevalências.

A construção de curvas *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi realizada no programa MedCalc®, para avaliar a capacidade da vitamina D em prever o risco cardiometabólico. As curvas ROC foram expressas pela estimativa pontual da *area under the curve* (AUC) e estimativa do intervalo de confiança (IC) de 95%, sendo que curvas com áreas > 0,5, cujo intervalo de confiança não inclui o 0,5, são consideradas úteis na identificação de situações de interesse. Além disso, foram estimados a sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN).

O ponto de corte para vitamina D foi identificado no ponto equivalente ao equilíbrio entre os valores de S e E que é determinado pelo índice de Youden.

A regressão de Poisson com variância robusta foi utilizada para analisar a associação entre vitamina D e risco cardiometabólico. A razão de prevalência (RP) com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foi utilizada como medida de efeito. Após pesquisa na literatura, sexo (feminino e masculino), cor da pele (branca, parda/morena/mulata e negra), renda per capita (reais), comportamento sedentário (horas/dia), estação do ano, paratormônio (nmol/ml), ingestão de vitamina D ($\mu\text{g/d}$), exposição solar (horas/dia) e adiposidade corporal excessiva foram considerados como potenciais confundidores da relação estudada. O primeiro modelo foi ajustado por variáveis sociodemográficas; posteriormente, por comportamento sedentário; depois, por determinantes da concentração de vitamina D; e por fim, adiposidade corporal. O risco cardiometabólico foi considerado a variável dependente e vitamina D ≤ 32 ng/mL foi a categoria de referência em todos os modelos.

Aspectos éticos

Este estudo foi realizado de acordo com as orientações definidas na Declaração de Helsinki e todos os procedimentos que envolvem seres humanos foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (UFV) (parecer nº 663.171/2014). Este estudo também foi apresentado à Secretaria Municipal de Educação, à Superintendência Regional de Ensino e às direções das escolas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi assinado pelos pais das crianças.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 378 crianças, sendo a maioria do sexo feminino (52,1%) e de escolas públicas (70,9%). A média geral de vitamina D foi de 29,34 ng/mL e mais da metade da amostra (63,8%) apresentou risco cardiometabólico segundo o ponto de corte proposto para a vitamina D neste estudo (≤ 32 ng/mL).

A concentração de vitamina D foi menor nas crianças de 9 anos, com comportamento sedentário, adiposidade corporal excessiva, resistência à insulina pelo índice TyG e portadoras do FCH. O índice TyG apresentou mediana maior para crianças com adiposidade corporal e leptina aumentadas, e portadoras do FCH. A leptina foi

maior em crianças do sexo feminino, com adiposidade corporal excessiva e portadoras do FCH. Todas as crianças portadoras do FCH apresentaram adiposidade corporal excessiva. A prevalência do FCH também foi maior nas crianças com índice TyG e leptina aumentados (Tabela 1).

Através da análise de curva ROC, os dados indicaram que a vitamina D apresentou melhor capacidade preditiva para o agrupamento dos marcadores de risco do que para cada um isoladamente ou combinados aos pares. O agrupamento dos três marcadores de risco classificado em presença de pelo menos dois deles foi o que apresentou os melhores parâmetros. A área sob a curva de 0,636 (IC95%: 0,585; 0,685; $p < 0,001$) indica que a vitamina D se encontra associada ao risco cardiometabólico. O ponto de corte de 32,0 ng/mL de 25(OH)D foi o que apresentou os melhores valores de S e VPN para predizer risco cardiometabólico (Tabela 2; Figura 1). Isso significa que crianças com essa concentração de vitamina D, na amostra analisada, apresentaram maior probabilidade de detecção de verdadeiros positivos (crianças com pelo menos 2 dos marcadores de risco avaliados) e menor probabilidade de falsos negativos (que apresentam o risco, mas não são identificados pelo ponto de corte).

Observou-se que as médias de índice TyG e da leptina, e a prevalência do FCH foram maiores nas crianças com 25(OH)D ≤ 32 ng/mL (Tabela 3).

No modelo final de regressão de Poisson, observou-se associação inversa entre vitamina D e risco cardiometabólico, mesmo após ajustes por fatores de confusão. A vitamina D maior que 32 ng/mL esteve associada à redução de 49% na prevalência do risco cardiometabólico (Figura 2).

DISCUSSÃO

Até o presente momento, este é o primeiro estudo realizado exclusivamente com crianças que investigou o ponto de corte da vitamina D e sua capacidade preditiva para o risco cardiometabólico. Os resultados demonstraram que a vitamina D apresentou boa capacidade preditiva para o risco cardiometabólico. A concentração de 25(OH)D superior a 32 ng/mL esteve associada a redução de 49% na prevalência do risco. Este resultado corrobora com outros estudos que mostraram que a concentração sérica de vitamina D inferior a 30 ng/mL apresentou associação com infarto agudo do miocárdio, doenças crônicas, mortalidade global e cardiovascular e outras doenças não esqueléticas em adultos (THOMAS et al., 2012; NEWBERRY et al., 2014; GAKSCH et al., 2017).

Um estudo que avaliou 18.225 homens do *Health Professionals Follow-up Study*, demonstrou que homens deficientes em 25(OH)D (≤ 15 ng/mL) apresentaram risco aumentado de infarto do miocárdio em comparação àqueles considerados suficientes em 25 (OH) D (>30 ng/mL) (GIOVANNUCCI et al., 2008). Já a análise dos dados do *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) demonstrou que o menor quartil de 25(OH)D esteve associado a uma maior mortalidade por doença cardiovascular (FISCELLA et al., 2010). Atualmente, para nosso conhecimento, encontramos apenas um estudo com crianças que determinou o ponto de corte da vitamina D em relação a um parâmetro não ósseo. No Irã, para 297 crianças de 7 a 11 anos o ponto de corte de 25(OH)D em relação a resistência à insulina, determinada pelo HOMA-IR, foi de 11,6 ng/mL (SHARIFI; MOUSAVINASAB; MELLATI, 2013).

As revisões de literatura também corroboram com nossos resultados. Uma revisão que examinou as concentrações séricas ideais de 25(OH)D para densidade mineral óssea, redução do risco de fratura, saúde bucal e prevenção do câncer colorretal, identificou que, para todos os desfechos, a concentração mais adequada de 25(OH)D começa em 30 ng/mL, sendo as melhores entre 36-40 ng/mL (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006). Uma outra extensa revisão concluiu que os níveis de 25(OH)D abaixo de 25 ng/mL estão consistentemente associados a riscos cardiovasculares (LEU; GIOVANNUCCI, 2011), e vários outros estudos longitudinais confirmaram uma associação entre a baixa concentração de vitamina D e eventos cardiovasculares ou acidente vascular cerebral (SCHIERBECK et al., 2012; KOJIMA et al., 2012; ZHAO et al., 2012; THOMAS et al., 2012).

Apesar da concentração sérica adequada de 25(OH)D ainda ser controversa, sabe-se que menores concentrações estão associadas, com clara evidência científica, à deficiências na mineralização óssea, que em estado grave leva ao raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos (HOLICK et al., 2011). Ainda não houve consenso se o limite inferior do intervalo desejável de 25(OH)D deve ser 20 ou 30 ng/mL, e se deve haver um limiar de vitamina D para proteção contra doenças cardiometabólicas (MISRA et al., 2008; DAWSON-HUGHES et al., 2010; HANLEY et al., 2010; HOLICK et al., 2011; IOM, 2011; MUNNS et al., 2016). No Brasil, estudo com jovens entre 17 a 35 anos mostrou que o ponto de corte para saúde óssea deve ser de 29,8 ng/mL, sendo próximo ao nosso resultado (MAEDA et al., 2007).

A vitamina D tem sido associada a outras funções para além do metabolismo ósseo, após a identificação do seu receptor VDR em inúmeras células não relacionadas diretamente à saúde óssea. Nos últimos anos, estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram efeitos diretos e indiretos da vitamina D no sistema cardiovascular, e sabe-se que essa ação da vitamina D é possível, porque a maioria das células e tecidos envolvidos na patogênese das doenças cardiovasculares expressam o VDR, como o músculo liso vascular, o tecido endotelial e os cardiomiócitos (DUSSO; BROWN; SLATOPOLSKY, 2005; PLUDOWSKI et al., 2013; WANG, 2013).

Como as doenças cardiovasculares são as principais causas de morbidade e mortalidade em todo mundo, e existindo evidência crescente que sugere que a deficiência de vitamina D pode estar associada a um maior risco cardiometabólico, é pertinente conhecer melhor esta associação (THEODORATOU et al., 2014; CHOWDHURY et al., 2014; MANDARINO et al., 2015). Apesar de já estar provada a importância dos marcadores de risco tradicionais, sabe-se que eles podem não explicar integralmente o desenvolvimento de doença cardiovascular.

O FCH, o índice TyG e a leptina aumentados, considerados marcadores de risco não tradicionais para o risco cardiometabólico, também apresentaram associação inversa com a concentração de vitamina D. O FCH tem sido proposto como alternativa ao diagnóstico da síndrome metabólica (GOMEZ-HUELGAS et al., 2011; BLACKBURN et al., 2012), o índice TyG como um modelo matemático que prediz o risco de resistência à insulina a partir dos triglicérides e da glicemia de jejum (SIMENTAL-MENDIA et al., 2008) e a leptina está associada a diversos fatores relacionados à síndrome metabólica e ao aumento do risco cardiovascular (ALMEIDA et al., 2007; FOSCHINI et al., 2008). Resultados semelhantes aos nossos foram encontrados em outro estudo, onde adultos com concentração sérica de vitamina D maior que 28 ng/mL apresentaram menor probabilidade de apresentar o FCH (SHENOY et al., 2012). Também tem sido encontrada e muito discutida a associação entre concentrações séricas de vitamina D e leptina, apesar dos achados ainda não conclusivos e pouco explorados na infância (XIAO et al., 2016; HAJIMOHAMMADI et al., 2017; ZHANG et al. 2017). A relação entre a vitamina D e a resistência à insulina está relacionada à ligação da forma ativa da vitamina D ao seu receptor VDR na célula beta, e à conversão da pró-insulina em insulina (AYESHA et al., 2001; ZEITZ et al., 2003).

Encontramos também que o FCH, índice TyG e leptina estiveram positivamente associados entre si. De fato, evidências demonstram que marcadores de risco tendem a

ocorrer simultaneamente, podendo existir uma rede multicausal (SCHUIT et al., 2002; GALAN et al., 2005). Na análise de curva ROC, a vitamina D apresentou capacidade preditiva para cada um desses marcadores isoladamente, exceto para leptina, e para combinações em pares, embora não tenha apresentado boas estimativas de S, E, VPP e VPN nesses casos.

O ponto de corte encontrado neste estudo (32 ng/mL) torna-se de fundamental importância, pois leva em consideração características particulares da região geográfica e da população tais como latitude, estação do ano, faixa etária, etnia e hábitos de exposição solar, que influenciam as concentrações séricas de 25(OH)D. Além disso, o ponto de corte identificado apresentou boa sensibilidade, o que torna-se relevante quando se trata de diagnóstico para triagens, e poderia ser analisado para aplicação futura na triagem do risco cardiometabólico dessa população.

É importante destacar que a prevalência da deficiência de vitamina D é considerada elevada, e não deixa de ser um importante problema de saúde pública (WACKER; HOLICK, 2013). Em uma revisão sobre o estado de vitamina D em várias populações mundiais, apesar de se ter observado uma grande variabilidade, mais de um terço dos estudos mostrou concentrações médias inferiores a 20 ng/mL (HILGER et al., 2014).

Este é primeiro estudo brasileiro a avaliar uma amostra representativa de crianças pré-púberes para estabelecer um ponto de corte para vitamina D. Ressalta-se que estabelecer o ponto de corte da vitamina D em relação ao risco cardiometabólico é fundamental nesta faixa etária em função do aumento da obesidade e de comorbidades associadas em fases precoces da vida. Como limitações deste estudo, podemos destacar que a análise de curva ROC não foi estratificada pela idade ou sexo em função do tamanho amostral, bem como a ausência de valores de referência para classificar a leptina e o índice TyG aumentados nesta faixa etária.

Conclui-se que a vitamina D apresentou boa capacidade preditiva para o risco cardiometabólico, sendo a concentração de 25(OH)D superior a 32 ng/mL associada a redução de 49% na prevalência do risco em crianças brasileiras pré-púberes. O ponto de corte proposto pode ser utilizado para triagem, em populações com características semelhantes, de forma a complementar a avaliação em saúde, auxiliando na prevenção e/ou identificação precoce do risco cardiometabólico em crianças.

Tabela 1. Caracterização da amostra segundo as concentrações séricas de vitamina D e marcadores de risco cardiometabólico em crianças. Viçosa, MG, 2015.

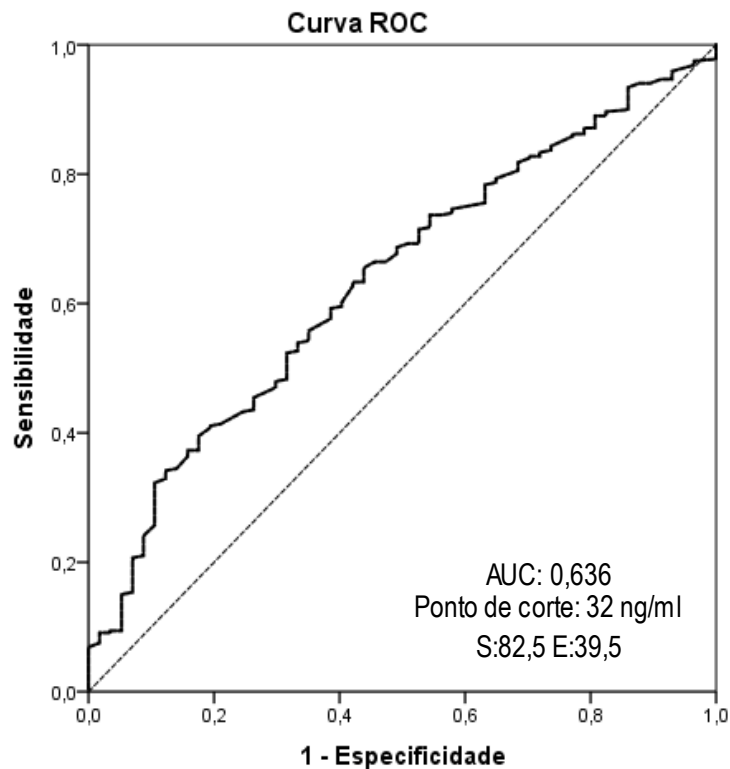
Variável	n (%)	25(OH)D Média (±DP)	Índice TyG Média (±DP)	LEPTINA Mediana (IIQ)	FCH n (%)
Total		29,48 (8,43)	8,02 (0,42)	2,00 (0,30; 6,79)	62 (16,4)
Sexo					
Feminino	197 (52,1)	28,72 (7,62)	8,05 (0,43)	2,60 (0,45; 10,25)	35 (17,8)
Masculino	181 (47,9)	30,03 (9,18)	8,00 (0,41)	1,40 (0,20; 4,52)	27 (14,9)
p-valor		0,131	0,285	0,003	0,455
Idade					
8 anos	183 (48,4)	30,37 (8,26)	8,00 (0,45)	1,70 (0,20; 5,00)	30 (16,4)
9 anos	195 (51,6)	28,39 (8,47)	8,05 (0,39)	2,20 (0,40; 7,93)	32 (16,4)
p-valor		0,023	0,263	0,198	0,996
Renda per capita (R\$)					
≥ 500	191 (50,5)	28,92 (8,80)	8,06 (0,42)	2,00 (0,50; 7,60)	31 (16,2)
< 500	187 (49,5)	29,78 (8,00)	7,99 (0,42)	1,70 (0,20; 6,03)	31 (16,6)
p-valor		0,322	0,118	0,431	0,927
Comportamento sedentário					
>2 horas	180 (47,6)	28,28 (8,10)	8,05 (0,42)	2,05 (0,50; 7,15)	30 (16,7)
≤2 horas	198 (52,4)	30,32 (8,61)	8,01 (0,42)	1,90 (0,10; 6,50)	32 (16,2)
p-valor		0,019	0,288	0,306	0,895
Gordura corporal (%)					
Adequado	190 (50,3)	30,51 (8,20)	7,95 (0,38)	1,05 (0,10 – 2,60)	-
Aumentado	188 (49,7)	28,18 (8,49)	8,11 (0,44)	6,00 (0,70 – 14,70)	62 (33,0)
p-valor		0,007	<0,001	<0,001	<0,001 [†]
Índice TyG					
≥ percentil 80	70 (18,6)	26,47 (8,53)		2,10 (0,40; 15,25)	31 (44,3)
<percentil 80	307 (81,4)	30,00 (8,28)	-	1,80 (0,30; 6,00)	31 (10,1)
p-valor		0,002		0,122	<0,001
Leptina					
≥ percentil 80	73 (20,0)	28,39 (7,50)	8,18 (0,51)		36 (49,3)
<percentil 80	292 (80,0)	29,73 (8,63)	7,98 (0,39)	-	24 (8,2)
p-valor		0,225	<0,001		<0,001
FCH					
Sim	62 (16,4)	26,16 (7,32)	8,46 (0,35)	14,10 (1,63; 22,93)	-
Não	316 (83,6)	29,97 (8,49)	7,94 (0,38)	1,60 (0,15; 4,40)	
p-valor		0,001	<0,001	<0,001	

Índice TyG: Índice Triglicéridos x Glicemia; FCH: Fenótipo Cintura Hipertriglicidêmica.
 Teste t de Student, Mann-Whitney e Qui-quadrado de Pearson. [†]Teste Exato de Fisher.

Tabela 2. Áreas abaixo da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) e pontos de corte da vitamina D para avaliar risco cardiometabólico em crianças. Viçosa, MG, 2015.

	AUC (IC 95%)	Ponto de corte (ng/mL)	S (IC 95%)	E (IC 95%)	VPP	VPN	Valor P
1 FATOR DE RISCO							
FCH	0,642 (0,591;0,690)	26,2	59,7 (46,5-71,9)	66,6 (61,0;71,8)	26,1	89,3	<0,001
↑TyG	0,627 (0,576;0,676)	24,6	47,3 (35,6;59,2)	75,8 (70,5;80,5)	32,4	85,4	<0,001
↑LEP	0,556 (0,503;0,608)	31,4	72,4 (60,9;82,0)	41,5 (35,8;47,4)	24,6	85,1	0,121
≥ 1 FATOR DE RISCO							
FCH, ↑TyG	0,633 (0,582;0,682)	26,8	56,7 (46,7;66,4)	66,5 (60,6;72,1)	39,3	80,1	<0,001
FCH, ↑LEP	0,597 (0,546;0,647)	26,2	51,5 (41,3;61,6)	67,3 (61,4;72,8)	36,6	79,1	0,002
TyG, ↑LEP	0,594 (0,542;0,644)	26,6	50,0 (41,0;59,0)	66,5 (60,3;72,4)	43,5	72,1	0,002
FCH, ↑TyG, ↑LEP	0,606 (0,555;0,656)	26,6	51,5 (42,8;60,0)	68,1 (61,7;73,9)	48,3	70,7	<0,001
2 FATORES DE RISCO							
FCH, ↑TyG	0,664 (0,614;0,712)	26,8	68,6 (50,0;83,9)	62,8 (57,4;67,9)	14,7	95,6	<0,001
FCH, ↑LEP	0,594 (0,543;0,644)	26,1	54,1 (36,9;70,5)	65,2(59,9;70,3)	14,5	92,9	0,042
TyG, ↑LEP	0,624 (0,573;0,673)	24,6	54,5 (32,2;75,6)	72,6 (67,6;77,2)	11,0	96,3	0,027
≥ 2 FATORES DE RISCO							
FCH, ↑TyG, ↑LEP	0,636 (0,585;0,685)	32,0	82,5 (70,1;91,2)	39,5 (34,1;45,1)	19,6	92,6	<0,001

AUC: *area under the curve*; IC95%: intervalo de confiança de 95%; S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; FCH: Fenótipo Cintura Hipertrigliceridêmica; TyG: Índice Triglicéridios x Glicemia; LEP: Leptina.



AUC: *área under the curve*; S: sensibilidade; E: especificidade.

Figura 1. Curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) da vitamina D para avaliar o risco cardiometabólico em crianças. Viçosa, MG, 2015.

Tabela 3. Marcadores de risco cardiometabólico segundo ponto de corte de vitamina D obtido na curva *Receiver Operating Characteristic* com crianças. Viçosa, MG, 2015.

	25(OH)D		Valor P
	≤32 ng/mL (n=240)	>32 ng/mL (n=136)	
Índice TyG, Média (±DP)	8,08 (0,42)	7,93 (0,41)	0,002
Leptina, Mediana (IIQ)	2,20 (0,50; 8,15)	1,40 (0,10; 4,40)	0,012
FCH, n (%)	50 (20,8)	12 (8,8)	0,003

Índice TyG: Índice Triglicérides x Glicemia; FCH: Fenótipo Cintura Hipertrigliceridêmica.
 Teste t-Student, Mann-Whitney e qui-quadrado.

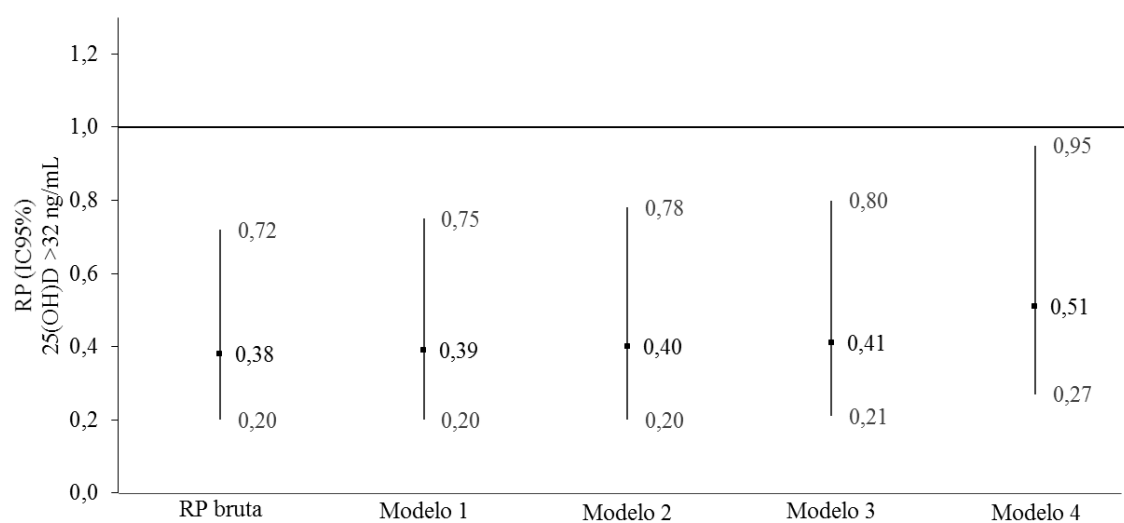


Figura 2. Regressão de Poisson para a associação entre vitamina D e risco cardiometabólico (variável dependente) em crianças. Viçosa, MG, 2015.

RP: razão de prevalência; IC95%: intervalo de confiança de 95%. Categoria de referência: 25(OH)D \leq 32 ng/ml.

Modelo 1: Ajuste por sexo, idade e renda per capita.

Modelo 2: Modelo 1 + comportamento sedentário.

Modelo 3: Modelo 2 + estação do ano, paratormônio, ingestão de vitamina D, cor da pele e exposição solar.

Modelo 4: Modelo 3 + adiposidade corporal excessiva.

Referências

- ALMEIDA, C. A.; PINHO, A. P.; RICCO, R. G.; ELIAS, C. P. Abdominal circumference as an indicator of clinical and laboratory parameters associated with obesity in children and adolescents: comparison between two reference tables. **Journal of Pediatrics**, v. 83, n. 2, p. 181-185, 2007.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Children, Adolescents, and the Media. Council on Communications and Media. **Pediatrics**, v. 132, n. 5, p. 958-961, 2013.
- ANTUNA-PUENTE, B.; FEVE, B.; FELLAHI, S.; BASTARD, J. P. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. **Diabetes & Metabolism**, v. 34, n.1, p. 2-11, 2008.
- BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GIOVANNUCCI, E.; WILLETT, W. C.; DIETRICH, T.; DAWSON-HUGHES, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, n. 1, p. 18-28, 2006.
- BLACKBURN, P.; LEMIEUX, I.; LAMARCHE, B.; BERGERON, J.; PERRON, P.; TREMBLAY, G. et al. Hypertriglyceridemic waist: a simple clinical phenotype associated with coronary artery disease in women. **Metabolism**, v. 61, n. 1, p. 56-64, 2012.
- BOUILLON, R.; VAN SCHOOR, N. M.; GIELEN, E.; BOONEN, S.; MATHIEU, C.; VANDERSCHUEREN, D., et al. Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 8, p. 1283-1304, 2013.
- CASHMAN, K. D.; DOWLING, K. G.; SKRABAKOVA, Z.; GONZALEZ-GROSS, M.; VALTUEÑA, J.; HENAUW, S., et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 103, n. 4, p. 1033–1044, 2016.
- CHOWDHURY, R.; KUNUTSOR, S.; VITEZOVA, A.; OLIVER-WILLIAMS, C.; CHOWDHURY, S.; KIEFTE-DE-JONG, J. C., et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. **British Medical Journal**, v. 348, p. 1903, 2014.
- DAWSON-HUGHES, B.; MITHAL, A.; BONJOUR, J. P.; BOONEN, S.; BURCKHARDT, P.; FULEIHAN, G. E., et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. **Osteoporosis International**, v. 21, n. 7, p. 1151-1154, 2010.
- DE FERRANTI, S. D.; GAUVREAU, K.; LUDWIG, D. S.; NEUFELD, E. J.; NEWBURGER, J. W.; RIFAI, N. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the third national health and nutrition examination survey. **Circulation**, v.110, n. 16, p. 2494-2497, 2004.
- DUSSO, A. S.; BROWN, A. J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D. **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 289, n. 1, p. 8-28, 2005.
- FISCELLA, K.; FRANK, P. Vitamin D, race, and cardiovascular mortality: findings from national US sample. **The Annals of Family Medicine**, v. 8, n.1, p. 11-18, 2010.
- FOSCHINI, D.; SANTOS, R. V. T.; PRADO, W. L.; PIANO, A.; LOFRANO, M. C.; MARTINS, A. C., et al. Plaqueta e leptina em adolescentes com obesidade. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 6, p. 516-521, 2008.

GAKSCH M, JORDE R, GRIMNES G, JOAKIMSEN, R.; SCHIRMER, H.; WILSGAARD, T., et al. Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from the European consortium. **PLoS One**, v. 12, n. 2, e017091, 2017.

GALAN, I.; RODRIGUEZ-ARTALEJO, F.; TOBIAS, A.; DIEZ-GANAN, L.; GANDARILLAS, A.; ZORRILLA, B. Clustering of behavior-related risk factors and its association with subjective health. **Gaceta Sanitaria**, v. 19, n. 5, p. 370-378, 2005.

GIOVANNUCCI, E.; LIU, Y.; HOLLIS, B. W.; RIMM, E. B. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. **Archives of Internal Medicine**, v. 168, n. 11, p. 1174-1180, 2008.

GOMEZ-HUELGAS, R.; BERNAL-LÓPEZ, M. R.; VILLALOBOS, A.; MANCERA-ROMERO, J.; BACA-OSORIO, A. J.; JANSEN, S., et al. Hypertriglyceridemic waist: an alternative to the metabolic syndrome? Results of the IMAP Study (multidisciplinary intervention in primary care). **International Journal of Obesity**, v. 35, n. 2, 292-299, 2011.

HAJIMOHAMMADI, M.; SHAB-BIDAR, S.; NEYESTANI, T. R. Vitamin D and serum leptin: a systematic review and metaanalysis of observational studies and randomized controlled trials. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 10, p. 1144-1153, 2017.

HANLEY, D. A.; CRANNEY, A.; JONES, G.; WHITING, S. J.; LESLIE, W. D.; COLE, D. E., et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. **Canadian Medical Association Journal**, v. 182, n. 12, p. 610-618, 2010.

HILGER, J.; FRIEDEL, A.; HERR, R.; RAUSCH, T.; ROOS, F.; WAHL, D. A., et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. **The British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 1, p. 23-45, 2014.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, n. 1, p. 266-281, 2007.

HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GORDON, C. M.; HANLEY, D. A.; HEANEY, R. P., et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, 2011.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**. Washington, DC: National Academies Press, 2011.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Indicadores sociais. Uma análise dos resultados do universo do Censo Demográfico 2010. **Estudos e Pesquisas: Informações demográficas e socioeconômicas 2011**, 2011. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>> Acesso em: 20 nov. 2017.

KELISHADI, R.; SALEK, S.; SALEK, M.; HASHEMIPOUR, M.; MOVAHEDIAN, M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. **Journal of Pediatrics**, v. 90, n. 1, p. 28-34, 2014.

KOJIMA, G.; BELL, C.; ABBOTT, R. D.; LAUNER, L.; CHEN, R.; MOTONAGA, H., et al. Low dietary vitamin D predicts 34-year incident stroke: the Honolulu Heart Program. **Stroke**, v. 43, n. 8, p. 2163-2167, 2012.

LEU, M.; GIOVANNUCCI, E. Vitamin D: epidemiology of cardiovascular risks and events. **Best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism**, v.25, n. 4, p. 633-646, 2011.

LIPS, P.; DUONG, T.; OLEKSIK, A.; BLACK, D.; CUMMINGS, S.; COX, D., et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 3, p. 1212-1221, 2001.

LOHMAN, T. G. Assessing fat distribution. In *Advances in Body Composition Assessment: Current Issues in Exercise Science*, p. 57–63. Champaign, IL: Human Kinetics, 1992.

MAEDA SS, KUNII IS, HAYASHI L; LAZARETTI-CASTRO, M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of Sao Paulo, Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 12, p. 1653-1659, 2007.

MAEDA, S. S.; BORBA, V. Z. C.; CAMARGO, M. B. R.; SILVA, D. M. W.; BORGES, J. L. C.; BANDEIRA, F., et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, 2014.

MAGALHÃES, T. C. A.; VIEIRA, A. S.; PRIORE, S. E.; RIBEIRO, A. Q.; LAMOUNIER, J. A.; FRANCESCHINI, S. C., et al. Exclusive Breastfeeding and Other Foods in the First Six Months of Life: Effects on Nutritional Status and Body Composition of Brazilian Children. **The Scientific World Journal**, v. 2012, 2012.

MANDARINO, N. R.; JÚNIOR, F. C. M.; SALGADO, J. V. L.; LAGES, J. S.; FILHO, N. S. Is Vitamin D deficiency a new risk factor for cardiovascular disease? **The Open Cardiovascular Medicine Journal**, v. 9, p. 40-49, 2015.

MARTINEZ-GOMEZ, D.; EISENMANN, J. C.; HEALY, G. N.; GOMEZ-MARTINEZ, S.; DIAZ, L. E.; DUNSTAN, D. W., et al. Sedentary behaviors and emerging cardiometabolic biomarkers in adolescents. **Journal of Pediatrics**, v. 160, n. 1, p. 104-110, 2012.

MILAGRES, L. C., ROCHA, N. P., FILGUEIRAS, M. S., ALBUQUERQUE, F. M., CASTRO, A. P. P., PESSOA, M. C. et al. Vitamin D insufficiency/deficiency is associated with insulin resistance in Brazilian children, regardless of body fat distribution. **Public Health Nutrition**, p. 1-9, 2017a.

MILAGRES, L. C.; ROCHA, N. P.; ALBUQUERQUE, F. M.; CASTRO, A. P. P.; FILGUEIRAS, M. S.; PESSOA, M. C., et al. Sedentary behavior is associated with lower serum concentrations of vitamin D in Brazilian children. **Public Health**, v. 26, n. 152, p. 75-78, 2017b.

MISRA, M.; PACAUD, D.; PETRYK, A. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. **Pediatrics**, v. 122, n. 2, p. 398-417, 2008.

MUNNS, C. F.; SHAW, N.; KIELY, M.; SPECKER, B. L.; THACHER, T. D.; OZONO, K., et al. Global Consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 2, p. 394-415, 2016.

NEWBERRY, S. J.; CHUNG, M.; SHEKELLE, P. G.; BOOTH, M. S.; LIU, J. L.; MAHER, A. R., et al. Vitamin D and Calcium: A Systematic Review of Health Outcomes (Update). **Evidence Report/Technology Assessment**, n. 217, 2014.

PLUDOWSKI, P.; HOLICK, M. F.; PILZ, S.; WAGNER, C. L.; HOLLIS, B. W.; GRANT, W. B., et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality - a review of recent evidence. **Autoimmunity Reviews**, v. 12, n. 10, p. 976-989, 2013.

POORTINGA, W. The prevalence and clustering of four major lifestyle risk factors in an English adult population. **Preventive Medicine**, v. 44, n. 2, p. 124-128, 2007.

RODRIGUES, L. M.; MATTOS, A. P.; KOIFMAN, S. Prevalência de síndrome metabólica em amostra ambulatorial de crianças e adolescentes com sobrepeso e obesidade: análise comparativa de diferentes definições clínicas. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 29, n. 2, p. 178-185, 2011.

SANTOS, A.; ANDAKI, A. C. R.; AMORIM, P. R. S.; MENDES, E. L. Fatores associados ao comportamento sedentário em escolares de 9-12 anos de idade. **Motriz**, v.19, n.3, p.S25-S34, 2013.

SCHIERBECK, L. L.; REJNMARK, L.; TOFTENG, C. L.; STILGREN, L.; EIKEN, P.; MOSEKILDE, L., et al. Vitamin D deficiency in postmenopausal, healthy women predicts increased cardiovascular events: a 16-year follow-up study. **European Journal of Endocrinology**, v. 167, n. 4, 553-560, 2012.

SCHUIT, A. J.; VAN LOON, A. J.; TIJHUIS, M.; OCKÉ, M. Clustering of lifestyle risk factors in a general adult population. **Preventive Medicine**, v. 35, n. 3, p. 219-224, 2002.

SHARIFI, F.; MOUSAVINASAB, N.; MELLATI, A. A. Defining a cutoff point for vitamin D deficiency based on insulin resistance in children. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 7; n. 4; p. 210-213, 2013.

SHENOY, M.; TULIANI, T.; VEERANNA, V.; ZALAWADIYA, S.; PATEL, K. H.; AFONSO, L. Vitamin D deficiency is associated with hypertriglyceridemic Waist Phenotype. **Circulation**, v. 125, n. 375, 2012.

SIMENTAL-MENDIA, L. E.; RODRIGUEZ-MORAN, M.; GUERRERO-ROMERO, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, v. 6, n. 4, p. 299-304, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA (SBC). Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1 -76, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Guia Prático de Atualização. Hipovitaminose D em pediatria:** recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção, n.1, 2016.

THEODORATOU, E.; TZOULAKI, I.; ZGAGA, L.; IOANNIDIS, J. P. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. **British Medical Journal**, v. 348, g2035, 2014.

THOMAS, G. N.; HARTAIGH, B. O.; BOSCH, J. A.; PILZ, S.; LOERBROKS, A.; KLEBER, M. E., et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. **Diabetes Care**, v. 35, n. 5, p. 1158-1164, 2012.

WACKER, M.; HOLICK, M. F. Vitamin D – Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. **Nutrients**, v. 5, n. 1, p. 111-148, 2013.

WANG, C. Role of vitamin D in cardiometabolic diseases. **Journal of Diabetes Research**, v. 2013, 243934, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation.** Geneva: WHO; 2008.

ZEITZ, U.; WEBER, K.; SOEGIARTO, D. W.; WOLF, E.; BALLING, R.; ERBEN, R. G. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. **Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 17, n. 3, p. 509-511, 2003.

ZHAO, G.; FORD, E. S.; LI, C.; CROFT, J. B. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: the NHANES linked mortality study. **Journal of Hypertension**, v. 30, n. 2, p. 284-289, 2012.

6. CONCLUSÕES GERAIS

Observou-se uma prevalência maior do FCH nas crianças com insuficiência e deficiência de vitamina D e nas com maior número de outros marcadores de risco cardiometabólico. Além disso, a associação entre o FCH e a vitamina D se manteve nas crianças com pelo menos um marcador de risco cardiometabólico, além do FCH, indicando que a insuficiência/deficiência de vitamina D contribuiu para um risco adicional nesses indivíduos.

O efeito da adiposidade na resistência à insulina, avaliada pelo índice TyG, foi direto e positivo, ao passo que o efeito da adiposidade na vitamina D foi negativo. Encontrou-se também que a concentração de vitamina D apresentou efeito direto e negativo sobre a resistência à insulina. E, na análise de mediação, observou-se que do efeito total que a adiposidade tem no índice TyG, uma proporção significativa foi mediada pela vitamina D. Assim, embora a adiposidade seja a variável que mais influenciou o índice TyG, a vitamina D também exerceu efeito sobre a resistência à insulina.

Tanto a adiposidade quanto a concentração sérica de vitamina D apresentaram efeito direto e positivo na leptina. A adiposidade foi a variável que apresentou maior efeito sobre a leptina, seguido da vitamina D, sendo que a condição socioeconômica e o comportamento sedentário não apresentaram efeitos diretos significativos. Além dos efeitos diretos, a avaliação dos efeitos indiretos permite estabelecer importante relação entre vitamina D e leptina, ao revelar que o efeito da adiposidade foi parcialmente mediado pela vitamina D.

O ponto de corte da vitamina D para predição do risco cardiometabólico entre as crianças foi 32,0 ng/mL. A concentração de 25(OH)D superior a 32 ng/mL esteve associada a redução de 49% na prevalência do risco cardiometabólico nas crianças deste estudo.

De maneira geral, os resultados deste estudo apontam que a vitamina D esteve associada aos marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais em crianças saudáveis, tais como o FCH, a resistência à insulina (TyG) e a hiperleptinemia. Sendo assim, o risco cardiometabólico em crianças com menores concentrações séricas de vitamina D pode ser superior ao esperado. Uma vez que tem sido encontrado um aumento do risco cardiometabólico na infância, a avaliação precoce dos níveis séricos de vitamina D torna-se de fundamental importância para o planejamento e execução de políticas de saúde pública, visando o monitoramento da saúde infantil, com estímulo à adoção de hábitos alimentares saudáveis e brincadeiras ao ar livre, para melhor exposição solar, visando a prevenção de doenças cardiovasculares e da insuficiência/deficiência de vitamina D ao longo da vida.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infância é um momento importante para a implementação e modificação de hábitos de vida, com ênfase na prevenção e intervenção precoce. A prevalência de obesidade é uma preocupação mundial e o processo de transição nutricional no Brasil tem ocorrido de forma rápida, com aumento expressivo do excesso de peso, inclusive na infância. A adiposidade pode apresentar ação direta sobre a concentração de vitamina D e sobre marcadores de risco cardiometabólico. A ação da vitamina D é complexa e cercada por lacunas em relação a esses marcadores de risco.

Diante disso, observa-se aumento crescente na exposição à fatores de risco cardiometabólico em idades cada vez mais precoces. Os marcadores de risco estudados podem ser potenciais alvos de avaliação da saúde na infância, permitindo promover estratégias adicionais de prevenção e tratamento diante da sua relação com a vitamina D. Esse cenário demanda ações de saúde pública para que essas alterações não persistam ao longo da vida contribuindo com o aumento da morbimortalidade na vida adulta.

São escassos na literatura, sobretudo no Brasil, trabalhos que avaliaram a relação entre a vitamina D e marcadores de risco cardiometabólico na infância. Destaca-se como resultado deste estudo, a associação da vitamina D com marcadores de risco cardiometabólico não tradicionais e a abordagem inédita de avaliar o papel de mediação da vitamina D nas alterações cardiometabólicas associadas a obesidade. Vale ressaltar também, a originalidade do estabelecimento de um ponto de corte associado ao risco cardiometabólico na infância.

O estilo de vida atual das crianças e a epidemia do excesso de peso podem explicar a alta prevalência da insuficiência/deficiência da vitamina D. Considerando a importante relação entre vitamina D e adiposidade, e a elevada prevalência de alterações cardiometabólicas em crianças, é de grande importância a implementação de programas de promoção da saúde para essa população, com incentivo à adoção de hábitos alimentares e de estilo de vida saudáveis, a fim de prevenir o excesso de peso e a deficiência/insuficiência de vitamina D, mesmo em país de clima tropical como o Brasil.

Cabe ressaltar a importância de estudos que possam validar pontos de corte para PC, índice TyG e leptina na infância complementando as avaliações de risco cardiometabólico e facilitando a comparação entre os estudos. Além disso, a determinação de ponto de corte de vitamina D para outras populações abrangendo efeitos extraesqueléticos abrem margem para estudos futuros.

8. APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Questionário da pesquisa

Pesquisador:	NQUES		
Nome da Escola:	ESCOLA		
Nome do Responsável:	ANO	TUR	
Nome Criança:	TURN		
Ano que a criança se encontra: _____ (Ano) Turma: _____ Turno: (1) M (2) T	DATNAS		
Data de Nascimento: ____/____/____ Idade da criança: ____ (anos)	IDADE		
Sexo (1) M (2) F	SEXCRI		
Data entrevista: ____/____/____	DATENT		
Telefone: _____ Cel: _____	TEL:		
Endereço do responsável:	CEL:		
ESTAÇÃO DO ANO			
01. Estação do ano na data da entrevista: (1) Inverno (2) Primavera (3) Verão (4) Outono	EST		
DADOS EDUCAÇÃO FÍSICA NA ESCOLA (DIRETORA)			
02. A escola oferece Educação Física regularmente aos alunos? (0) Sim (1) Não	EFI		
03. Duração da atividade física TOTAL na escola/SEMANA: _____ minutos (8888) NSA	DUREFI		
04. O local que o _____ ANO faz educação física na escola é coberto? (0) Sim (1) Não	COBEFI		
DADOS DA CRIANÇA			
05. Como você vem para a escola? (1) Caminhando (2) Transporte/carro (3) Bicicleta/moto	TRANS		
06. Você faz educação física na escola? (0) Sim (1) Não	EDFI		
07. Com que frequência você consome por semana a alimentação da escola? (0) Nenhuma vez (1) 1 vez (2) 2 vezes (3) 3 vezes (4) 4 vezes (5) Diariamente	FRECO		
Caso a resposta da questão 07 seja o código ZERO (0) colocar o código 8888 (NSA) nas questões 08 a 11.			
08. Você tem o hábito de repetir o prato? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888) NSA	REPR		
09. A alimentação que é servida na escola é? (0) Muito Boa (1) Boa (2) Regular (3) Ruim (77) NI (8888) NSA	ALISER		
10. A quantidade de comida servida na escola deixa você satisfeito/a: (0) Sim (1) Não (77) NI (8888) NSA	QUAN		
11. A alimentação servida é variada? (0) Sim, sempre tem comidas diferentes (1) Não, quase todo dia é a mesma preparação (8888) NSA	VARI		
12. Existe algum alimento servido na escola que você não gosta? (0) Sim* (1) Não (77) NI *Quais: _____	ALNA		
13. Tem dias que a merenda escolar não é servida? (0) Sim (1) Não (77) NI	FALT		
14. A merenda escolar é importante para você? (0) Sim (1) Não (JUSTIFICAR A RESPOSTA SIM OU NÃO) Porque? _____	IMPO		

15. Você costuma trazer/comprar lanche para comer na escola? (0) Nunca (1) Às vezes (2) Sempre	LANC	
16. Em qual local você realiza as refeições em casa? (0) Na mesa (1) Em frente a TV/computador (4) Outros: _____	REFEI	
DADOS COM OS PAIS DA CRIANÇA		
CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS, DEMOGRÁFICAS E SANITÁRIAS		
17. Qual a cor da criança? (1) Branca (2) Parda/mulata/morena (3) Negra (4) Amarela/oriental (japonesa, chinesa, coreana) (5) Indígena (77) NI	COR	
18. Qual o seu grau de parentesco com a criança: (1) Mãe (2) Pai (3) Irmão/ã (4) Avó/ô (5) Outro: _____	GPAREN	
19. A criança mora: (1) Com a mãe e o pai (2) Só com a mãe (3) Só com o pai (4) Nenhum dos dois	CMORA	
20. Quantos irmãos a criança tem e convive junto? (0) Nenhum (1) Um (2) Dois (3) Três (4) Quatro (5) Mais de quatro	NIRM	
21. Quantos anos a mãe/responsável pela criança estudou com aprovação: _____ (anos) (0) Analfabeto (1) Ensino Fundamental completo (2) Ensino Fundamental incompleto (3) Ensino Médio completo (4) Ensino Médio incompleto (5) Ensino Técnico completo (6) Ensino superior completo (77) NI (8888)NSA	ANOSM ESCM	
22. Quantos anos o pai/responsável pela criança estudou com aprovação: _____ (anos) (0) Analfabeto (1) Ensino Fundamental completo (2) Ensino Fundamental incompleto (3) Ensino Médio completo (4) Ensino Médio incompleto (5) Ensino Técnico completo (6) Ensino superior completo (77) NI (8888)NSA	ANOSP ESCP	
23. Qual a região que o/a senhor(a) reside? (1) Urbana (2) Rural	REGI	
24. A mãe/responsável trabalha fora? (1) Sim, com carteira assinada (2) Sim, sem carteira assinada (3) Não (4) Aposentada/Pensionista (77) NI	TRABM	
25. O pai/responsável trabalha fora? (1) Sim, com carteira assinada (2) Sim, sem carteira assinada (3) Não (4) Aposentado/Pensionista (77) NI	TRABP	
26. Algum morador está CADASTRADO e RECEBE benefício de algum programa do governo? (1) Sim (1) Não (*Caso a resposta seja NÃO , colocar o código (8888) NSA nas questões 27 a 34)	PROG	
27. Bolsa Família: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGA VALORA	
28. Cesta de Alimentos: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGB VALORB	
29. Programa de Erradicação do Trabalho Infantil (PETI): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGC VALORC	
30. Assistência a Pessoas Idosas e Deficientes (BPC): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGD VALORD	
31. Programa Nacional de Fortalecimento da Agricultura Familiar (PRONAF): (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGE VALORE	
32. Auxílio Desemprego: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGF VALORF	
33. Auxílio Maternidade: (0) Sim (1) Não (8888) NSA Valor: _____	PROGG VALORG	
34. Outro: _____ (0) Sim (1) Não (8888)	PROGH	

NSA Valor: _____	VALORH	
35. Qual a renda TOTAL da família que contribui com as despesas domésticas (Incluindo o valor do benefício recebido)? R\$: _____ (77) NI	REN	
36. Quantas pessoas moram no domicílio que dependem da renda TOTAL ? _____	NPES	
37. Renda per capita: R\$ _____	RENP	
38. Condição de moradia: (1) Própria (2) Alugada (3) Emprestada (4) Outras: _____	MORA	
39. Sua casa possui energia elétrica? (0) Sim (1) Não	ENER	
40. Sua casa possui banheiro com vaso sanitário? (0) Sim (1) Não	BANH	
41. Qual o tipo de esgoto sanitário da sua casa? (1) Rede pública (2) Fossa séptica (3) Fossa rudimentar (4) Vala/ Céu aberto	ESGOT	
42. De onde vem a água que a família utiliza? (1) Rede pública (2) Poço/Barreiro (3) Cisterna ou água da chuva (4) Outro: _____	AGBEB	
43. Qual o tratamento da água de beber? (1) Filtrada (2) Fervida (3) Clorada (4) Coada ou sem tratamento (5) Mineral (6) outro: _____	TRAT	
44. Sua casa possui coleta de lixo? (0) Sim (1) Não* * Se não, o que a família faz com o lixo? _____	LIXO	
HISTÓRIA FAMILIAR E DE SAÚDE		
45. O pai/responsável da criança tem ou teve alguma destas doenças?	INFP	
Infarto (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DIAP	
Diabetes (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	HASP	
HAS (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	CAP	
Câncer (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	AVCP	
Derrame/AV C (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DISP	
Dislipidemia (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		
46. A mãe/responsável da criança tem ou teve alguma destas doenças?	INFM	
Infarto (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DIAM	
Diabetes (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	HASM	
HAS (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	CAM	
Câncer (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	AVCM	
Derrame/AV C (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA	DISM	
Dislipidemia (0) Não (1) Sim (77) NI/NSA		
47. A mãe/responsável fuma? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade (nº cigarros/dia): _____ CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QUACM	MFUMA	
	QUACM	
48. O pai/responsável fuma? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade (nº cigarros/dia): _____ CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA	PFUMA	
	QUACP	

BARRA QUACP			
49. A mãe consome bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade/sema (L): CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QBEM		MBEBE	
		QBEM	
50. O pai consome bebida alcoólica? (0) Não (1) Sim (77) NI Quantidade/sema (L): CASO A RESPOSTA SEJA NÃO → COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA NA BARRA QBEP		PBEBE	
		QBEP	
51. A criança possui algum problema crônico de saúde (ASMA, DM, DISLIPIDEMIA, HAS, CÂNCER)? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual? _____		PRSAU	
52. A criança possui algum tipo de restrição alimentar (alergia/intolerância alimentar)? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual restrição? _____		RESAL	
53. A criança usa alguma medicação? (0) Não (1) Sim (77) NI Qual? _____		MED	
54. A criança foi amamentada? (0) Sim (1) Não (77) NI		AMAM	
55. Qual foi a duração do aleitamento materno exclusivo? _____ () dias () meses (77) NI		AME (DIAS)	
56. Qual foi a duração do aleitamento materno TOTAL? _____ () dias () meses (77) NI		AMC (DIAS)	
57. A criança utilizou fórmula infantil/leite em pó/leite de vaca antes de completar 6 meses de nascimento? (0) Não (1) Sim (77) NI		FORM	
58. Qual o peso da criança ao nascer? _____ g (77) NI		PN	
PERCEPÇÃO ATIVIDADE FÍSICA SEGUNDO OS PAIS			
59. Quanto tempo diariamente a criança passa em frente à TV, <i>video game</i> , computador? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas		TEM DI	
60. A criança pratica alguma atividade física fora da escola? (0) Sim (1) Não *CASO A RESPOSTA SEJA (1) NÃO, COLOCAR O CÓDIGO (8888) NSA EM DURAÇÃO. Qual: _____ Duração: _____ _____ Hora/semana		ESPOR DURA	
61. Quanto tempo a criança passa sentada brincando (boneca, casinha, carrinho) e se dedicando às atividades escolares? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas		CRISEN	
62. Quanto tempo a criança realiza atividades mais intensas (bola, bicicleta, brincando na rua)? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas		CRIBRI	
63. Quanto tempo ao longo do dia a criança se expõe ao sol (ir a pé para a escola, brincar rua/quintal)? (0) Zero (1) 30 minutos (2) 1 hora (3) 2 horas (4) 3 horas (5) 4 horas (6) Mais de 4 horas		EXPSO	
64. Você tem o hábito de passar filtro solar na criança? (1) Todos os dias (2) As vezes (3) Nunca		HFS	
PERCEPÇÃO DA ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA PELOS PAIS			
65. Você tem o conhecimento da alimentação que é servida na escola do para a criança? (0) Sim (1) Não (77) NI (*Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA nas questões 66 e 67)		CONH	
66. Você gosta da merenda que é servida para a criança na escola?		GOALI	

(0) Sim (1) Não (77) NI (8888)NSA		
67. Em sua opinião, a quantidade servida é satisfatória? (0) Sim (1) Não (77) NI (8888)NSA	QUAS	
68. Caso a escola não forneça mais a merenda, você teria condições financeiras de mandar lanche todos os dias para a criança? (0) Sim (1) Não (77) NI	COND	
69. Você costuma mandar algum lanche para a criança na escola quando ele/a está na escola? (0) Sim (1) Não Qual? _____ POR QUÊ MANDA LANCHE? _____	LANC	
70. A merenda escolar é servida regularmente na escola do seu filho? (0) Sim (1) Não (77) NI	FMER	
71. Você tem conhecimento de atrasos do repasse dos recursos e/ou entrega dos alimentos na escola? (1) Sim (2) Não (77) NI	ATRA	
72. As aulas já foram suspensas devido a falta da merenda escolar? (0) Sim (1) Não (77) NI	SUSP	
73. Você já ouviu falar do Conselho de Alimentação Escolar? (0) Sim (1) Não (*Caso a resposta seja NÃO, colocar o código (8888) NSA na questão 74.	CAE	
74. Você participa do CAE? (0) Sim (1) Não (3) Pertence ao CAE, mas não desenvolve atividades.	PARTI	

RECORDATÓRIO 24 HORAS			NQUES			
PESQUISADOR:			Dat. Entre:			
NOME DA CRIANÇA:			Dia semana:			
NOME DA ESCOLA:			Ano:			
REFEIÇÃO	ALIMENTOS	MEDIDA CASEIRA	GRAMA/ML			
REFEIÇÃO:						
HORA:						
LOCAL:						
REFEIÇÃO:						
HORA:						
LOCAL:						
REFEIÇÃO:						
HORA:						
LOCAL:						
REFEIÇÃO:						
HORA:						
LOCAL:						
REFEIÇÃO:						
HORA:						
LOCAL:						

A criança consumiu: () Bala/chiclete () Doce () Chocolate () Refrigerante () Salgadinho () Ketchup/Mostarda

Consumo de água: _____ ml

OBSERVAÇÕES:

ANTROPOMETRIA E PRESSÃO ARTERIAL		
PESQUISADOR(A):	NQUES:	
NOME DA ESCOLA:	ESCOLA:	
NOME CRIANÇA:	ANO:	
NOME DA MÃE/ RESPONSÁVEL:		
Altura 1: _____ cm	ALTU	
Peso 1: _____ Kg	PES	
IMC: _____ Kg/m ²	IMC	
Perímetro da Cintura Cicatriz: _____ cm	PCC	
Perímetro da Cintura Ponto Médio: _____ cm	PCPM	
Perímetro do Pescoço: _____ cm	PESC	
Pressão Sistólica: 1ª Med: ____ 2ª Med: ____ 3ª Med: ____ Média: _____	PAS	
Pressão Diastólica: 1ª Med: ____ 2ª Med: ____ 3ª Med: ____ Média: _____	PAD	

APÊNDICE 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar dos projetos “Vitamina D na infância: ingestão, níveis séricos e associação com fatores cardiovasculares e Avaliação do Programa Nacional de Alimentação Escolar (PNAE) como política de segurança alimentar e nutricional em Viçosa-MG” cujo os objetivos são avaliar a ingestão e níveis séricos de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância e avaliar se o Programa Nacional de Alimentação Escolar é efetivo na promoção da segurança alimentar e nutricional de crianças matriculadas em escolas urbanas de Viçosa-MG. A avaliação nutricional das crianças será realizada por meio das medidas de peso, altura, pregas cutâneas e circunferências da cintura e do quadril, bem como análise da composição corporal e da pressão arterial. Será realizada coleta de sangue para análise dos níveis de colesterol total e frações, triglicerídeos, glicose, insulina, vitamina D, paratormônio e marcadores inflamatórios. Todos os dados serão utilizados com a finalidade de pesquisa e, se necessário, para projetos a ela vinculados, mantendo total sigilo sobre a identidade do seu filho (a). Seus dados serão mantidos em lugar seguro e só os pesquisadores terão acesso.

Como benefício da pesquisa, todos os participantes terão direito a orientações nutricionais individuais para melhoria dos hábitos alimentares e do estado nutricional. A participação das crianças não envolve nenhum risco potencial à saúde. Entretanto poderá ocorrer desconforto ou incômodo na coleta de sangue e na aferição das medidas antropométricas durante avaliação nutricional na escola. Como medida preventiva, a coleta de sangue será realizada por enfermeiros devidamente treinados com materiais descartáveis, sem risco de contaminação. A avaliação nutricional será realizada em salas agradáveis e com privacidade para minimização de possíveis constrangimentos, sendo todas as medidas antropométricas indolores.

Se você não concordar com a participação do seu filho(a), não haverá nenhum problema e não afetará a realização do estudo. Todos os procedimentos serão gratuitos e realizados segundo a Resolução CNS 466/2012. Se você tiver alguma dúvida ou consideração a fazer quanto aos aspectos éticos da pesquisa, procure a pesquisadora responsável: Prof^a. Juliana Farias de Novaes. Departamento de Nutrição e Saúde (DNS)/UFV. Tel: 3899-3735. Email: jnovaes@ufv.br

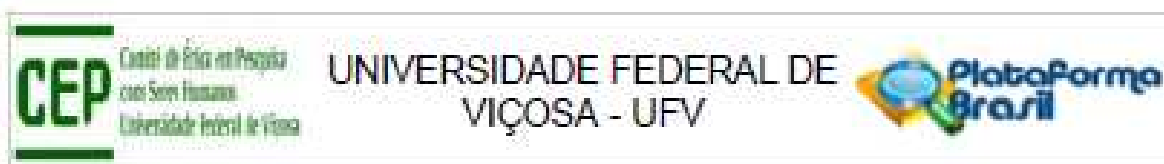
Prof ^a . Juliana Farias de Novaes	Ana Paula Pereira Castro	Luana Cupertino Milagres
Coordenadora do projeto – DNS/UFV	Doutoranda	Mestranda
Fernanda M. de Albuquerque	Mariana De Santis Filgueiras	Naruna Pereira Rocha
Mestranda	Mestranda	Mestranda

Para conhecimento: Endereço e contato do **Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa – CEP/UFV:** Prédio Arthur Bernardes, piso inferior, campus UFV. Telefone: (31)3899-2492. email: cep@ufv.br site: www.cep.ufv.br

Eu, _____ declaro que fui informado (a) dos objetivos do estudo acima descrito, de maneira clara e detalhada e esclareci as minhas dúvidas. Declaro também que autorizo de livre e espontânea vontade, a participação do meu filho(a) _____ e que recebi uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
Viçosa, ____ de _____ de 2015
Assinatura: _____

9. ANEXO

ANEXO 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: VITAMINA D NA INFÂNCIA: INGESTÃO, NÍVEL SÉRICO E ASSOCIAÇÃO COM FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

Pesquisador: Juliana Farias de Novaes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 19532414.9.0000.5153

Instituição Proponente: Departamento de Nutrição e Saúde

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 663.171

Data da Relatoria: 03/06/2014

Apresentação do Projeto:

O presente protocolo foi enquadrado como pertencente à(s) seguinte(s) Área(s) Temática(s): "Ciências da Saúde e Saúde Coletiva / Saúde Pública".

No documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", Item Introdução, lê-se: "A 1,25(OH)₂D₃ (vitamina D) é um hormônio que regula o metabolismo do cálcio e do fósforo. Sua principal função é manter os níveis de cálcio e fósforo em um estado normal capaz de propiciar condições à maioria das funções metabólicas, entre elas a mineralização óssea (HOLICK, 2006). A vitamina D é essencial durante a infância porque está envolvida no crescimento. Os níveis séricos normais de vitamina D determinam a absorção de 30% de cálcio da dieta e a sua deficiência pode causar atraso no crescimento, anormalidades ósseas e aumento do risco de fraturas (BUENO&CZEPIELEWSKI, 2008). A síntese cutânea da vitamina D, a partir da exposição solar, é a principal fonte para os indivíduos, além desta vitamina também ser obtida pela alimentação e uso de suplementos. Entretanto, a síntese cutânea pode variar de acordo com a época do ano, pigmentação da pele, idade e uso de filtros solares (HOLICK, 2007). Supõe-se que uma alimentação saudável seja suficiente para fornecer níveis adequados de vitamina D, entretanto, nem sempre isto ocorre. Existem alguns alimentos fontes de vitamina D tais como gema de ovo, fígado, manteiga e leite que podem ser menos consumidos em

Endereço: Universidade Federal de Viçosa, prédio Arthur Bernardes, piso inferior
Bairro: campus Viçosa CEP: 36.570-000
UF: MG Município: VIÇOSA
Telefone: (31)3899-2492 Fax: (31)3899-2492 E-mail: cep@ufv.br

Continuação do Parecer: 683.171

função do teor aumentado de colesterol. Óleos de peixe também são excelentes fontes de vitamina D apesar de, muitas vezes, não serem consumidos em quantidades necessárias por populações (CALVO & WHITING, 2006). A deficiência/insuficiência de vitamina D tem sido considerada um problema de saúde pública no mundo (BINKLEY et al., 2010). Apesar do Brasil ser um país de clima tropical, níveis subclínicos de vitamina

D tem sido encontrados na população (PETERS et al., 2009; FOSS, 2009). Em estudos brasileiros, realizados com adolescentes, foram encontradas prevalências de 60 e 70,6% de níveis séricos insuficientes de vitamina D nos municípios de São Paulo (SP) e Juiz de Fora (MG), respectivamente (PETERS et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2013). Um adequado nível de vitamina D é essencial em todos os estágios de vida e há um consenso de que a concentração sérica de calcitriol [25(OH)D] é o melhor indicador desta vitamina (BINKLEY et al., 2010). Baixos níveis de calcitriol afetam diretamente a absorção de cálcio e

a mineralização óssea. Além disso, estudos têm mostrado que a deficiência desta vitamina é um fator associado ao desenvolvimento de doenças metabólicas e endócrinas (FOSS, 2009; BORGES et al., 2011). A vitamina D pode estar envolvida em vários processos tais como diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (ex: Insulina), sistema imune e diversas doenças crônicas não-transmissíveis tais como obesidade, intolerância a glicose, aumento da pressão arterial e dislipidemias (KELLY et al., 2011). Estudos epidemiológicos recentes têm demonstrado que altos níveis séricos da 25-hidroxivitamina D (25OHD) estão associados com menor pressão arterial média e com redução da prevalência de hipertensão (PARIKH et al., 2005; SCRAGG et al., 2007). Por outro lado, a elevação na pressão arterial está associada com a gordura visceral, assim como níveis séricos de vitamina D também se apresentam reduzidos em indivíduos com maior quantidade de gordura corporal (SYME et al., 2008). A vitamina D pode afetar a resposta insulínica ao estímulo da glicose direta ou indiretamente (ZEITZ et al., 2003). O efeito direto parece ser mediado pela ligação da 1,25(OH)₂D₃ ao receptor da vitamina D da célula-. Além disso, a ativação da vitamina D pode ocorrer dentro das células- pela enzima 1-hidroxilase, expressa nessas células (BLAND et al., 2004). O efeito indireto é mediado pelo fluxo de cálcio intra e extracelular nas células-. O aumento na 1,25(OH)₂D₃ e no PTH induz maior influxo de cálcio para o interior das células. Como a secreção de insulina é um processo cálcio-dependente mediado pela 1,25(OH)₂D₃ e pelo PTH, o aumento nas concentrações destes, devido à insuficiência de 25(OH)D, pode reduzir a capacidade secretora dessas células (ZEITZ et al., 2003;). Além disso, a deficiência de 25(OH)D parece dificultar a capacidade das células- na conversão da pró-insulina a insulina (AYESHA et al., 2001). Em resumo, os efeitos da vitamina D no diabetes

Continuação do Parecer: 683.171

evidenciam que a deficiência de 25(OH)D altera síntese e secreção de insulina, tanto em modelos animais como em humanos (SCHUCH et al.,2009).O marcante número de publicações que identificam uma inadequação na concentração sérica de vitamina D em todo o mundo tem despertado o interesse de pesquisadores de avaliar a relação desta vitamina com doenças metabólicas (PETERLICK & CROSS,2005). Entretanto, esses estudos foram realizados principalmente com adultos e idosos e, até o momento, não há pesquisas avaliando vitaminaD sérica em crianças no Brasil. Como estudos epidemiológicos têm constatado aumento da prevalência de obesidade e de comorbidades associadas na infância (WANG et al., 2002; CÂNDIDO et al., 2009),o objetivo deste estudo é avaliar a ingestão e nível sérico de vitamina D entre crianças, e suas associações com fatores de risco cardiovasculares.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", o objetivo do projeto é: "Avaliar a ingestão e nível sérico de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância."

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores indicam no documento intitulado "PB_PROJETO_DE_PESQUISA_195324%20(1).pdf", os seguintes Riscos: "A participação das crianças não envolve nenhum risco potencial à saúde. Entretanto poderá ocorrer desconforto ou incômodo na coleta de sangue e na aferição das medidas antropométricas durante avaliação nutricional. Como medida preventiva, a coleta de sangue será realizada por enfermeiros devidamente treinados com materiais descartáveis, sem risco de contaminação. A avaliação nutricional será realizada em salas agradáveis e com privacidade para minimização de possíveis constrangimentos, sendo todas as medidas antropométricas indolores." e os seguintes benefícios: "Os resultados de ingestão e níveis séricos de vitamina D e suas associações com fatores de risco cardiovasculares na infância serão apresentados para a Prefeitura Municipal de Viçosa com o objetivo de subsidiar as políticas públicas de saúde, bem como os programas de atenção à saúde de crianças, de forma a aprimorar a prática dos profissionais envolvidos na área de saúde pública,especialmente aqueles do município de Viçosa e microrregião. O objetivo é estabelecer uma relação de diálogo entre pesquisadores e sociedade, fortalecendo a integração ensino-pesquisa

-serviço,fundamentados nas propostas do SUS através da qualificação dos profissionais e dos serviços prestados, com benefício direto à população e com alcance social local e regional.Este projeto proporcionará atendimentos nutricionais individuais com as crianças visando à reeducação alimentar e alteração do estilo de vida, quando necessário. Esta orientação nutricional será

Continuação do Parecer: 003.171

importante para promoção da alimentação saudável e do estilo de vida ativo, prevenindo assim, os fatores de risco cardiovasculares na vida atual e futura.”. Os benefícios apresentados pelos pesquisadores sobrepõem os riscos informados, sendo estes considerados mínimos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto apresentado atendeu as exigências referentes aos aspectos éticos que envolvem as pesquisas com seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Ao término da pesquisa é necessária a apresentação do Relatório Final e após a aprovação desse, deve ser encaminhado o Comunicado de Término dos Estudos.

Projeto analisado durante a 3ª reunião de 2014.

VICOSA, 27 de Maio de 2014

Assinado por:
Patrícia Aurélio Del Nero
(Coordenador)