



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Nutrição

Mitsu de Azevedo Oliveira

**Associação entre vitamina D e saúde metabólica de indivíduos
adultos: Estudo Pró-Saúde**

Rio de Janeiro

2019

Mitsu de Azevedo Oliveira

**Associação entre vitamina D e saúde metabólica de indivíduos adultos: Estudo
Pró-Saúde**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientadora: Prof^a Dra^a Flávia Fioruci Bezerra

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CEH/A

O48

Oliveira, Mitsu de Azevedo.

Associação entre vitamina D e saúde metabólica de indivíduos adultos: Estudo Pró-Saúde/ Mitsu de Azevedo Oliveira. – 2019. 112 f.

Orientadora: Flávia Fioruci Bezerra.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Nutrição

1. Nutrição – Teses. 2. Obesidade – Teses. 3. Saúde metabólica – Teses. 4. Vitamina D – Teses. I. Bezerra, Flávia Fioruci. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Nutrição. III. Título.

es

CDU 612.3

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Mitsu de Azevedo Oliveira

**Associação entre vitamina D e saúde metabólica de indivíduos adultos: Estudo
Pró-Saúde**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 30 de julho de 2019

Banca examinadora:

Profª Drª Flávia Fioruci Bezerra (Orientadora)
Instituto de Nutrição - UERJ

Profª Drª Fabrícia Junqueira das Neves
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UFRJ

Profª Drª Márcia Regina Simas Torres Klein
Instituto de Nutrição - UERJ

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

À minha mãe, meu exemplo de força, determinação, honestidade e responsabilidade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pois sem Ele nada disso seria possível. Ele tem sido o meu auxílio e refúgio nas horas difíceis e durante este tempo me fortaleceu, renovando minhas forças e acalmando meu coração para que eu sinta, sobretudo, paz.

À minha mãe, meu exemplo. Sou grata diariamente pela sua vida. Foi ela que me ensinou os valores e princípios que tenho hoje e que foi a minha maior incentivadora para que sempre evolua. A pessoa que mais me incentiva a continuar estudando e ser o melhor que eu posso. A grande benção da minha vida.

Aos meus ex professores da UNIRIO, com destaque à minha ex orientadora Prof^a Dr^a Lúcia Rodrigues, que foi a pessoa com quem iniciei minha carreira na pesquisa, durante a graduação, através da Iniciação Científica e à Prof^a Dr^a Maria Lourdes Ferreirinha. Elas foram mais que professoras, foram amigas e continuam me incentivando e me fazendo lembrar que estou no caminho correto.

À minha orientadora Prof^a Dra^a Flávia Fioruci, usada por Deus para me abrir as portas a esta nova fase da minha vida. A ela, o meu muito obrigada por acreditar e investir em mim, por ser tão dedicada ao que faz, por ser tão presente e por me ensinar tanto neste período, extraíndo o meu melhor.

Aos professores da UERJ, que contribuíram para o meu crescimento e amadurecimento. Difícil é citar nomes, pois seriam vários, mas sou grata a cada um que esteve perto, seja contribuindo com sugestões através do NENFE, através das aulas que tive e através dos sorrisos, abraços e incentivos que recebi nos corredores da UERJ.

Aos colegas de mestrado (e doutorado), com quem dividi dúvidas e “desesperos”, que me ajudaram, tornando a caminhada mais leve.

Que darei eu ao Senhor, por todos os benefícios que me tem feito?

Bíblia Sagrada; Salmos 116:12

RESUMO

OLIVEIRA, M.A. *Associação entre vitamina D e saúde metabólica de indivíduos adultos: Estudo Pró-Saúde*. 2019. 112 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Este estudo investigou a associação entre as concentrações séricas de 25(OH)D e a saúde metabólica de indivíduos adultos. Trata-se de um estudo seccional aninhado em uma coorte denominada Estudo Pró-Saúde (EPS). Durante a 4ª fase do estudo (2012-2013), 520 indivíduos foram randomicamente convidados a realizar avaliações complementares. Destes, 511 indivíduos com idade entre 33 e 79 anos foram incluídos no presente estudo. Foram coletados dados de massa corporal total e estatura, para o cálculo do índice de massa corporal (IMC), de pressão arterial, bioquímicos [triglicerídeos, colesterol total e frações, leptina, adiponectina, glicose, insulina, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), proteína C-reativa (PCR) e 25-hidroxivitamina D - 25(OH)D] e de composição corporal, além de sócio-demográficos e de estilo de vida. Os participantes foram alocados em função do seu estado nutricional (eutrófico, sobrepeso e obeso) e de saúde metabólica, seguindo a definição harmonizada proposta por Ortega, Lavie e Blair, de 2016 (metabolicamente saudável – MS e não saudável - MNS), em 6 grupos (fenótipos): eutrófico MS e MNS, sobrepeso MS e MNS e obeso MS e MNS. A idade dos participantes foi em média $51,7 \pm 7,9$ anos e o percentual de mulheres foi de 51,7% (n = 264). Do total de participantes, 2,0% foram classificados como obesos MS, correspondendo a 6,2% do total de indivíduos obesos (n = 161). Do total de indivíduos estudados, 56,0% apresentaram concentrações de 25(OH)D < 20 ng/mL, compatível com inadequação de vitamina D. Nos subgrupos de mesmo estado nutricional, não foram observadas diferenças significativas entre as concentrações de 25(OH)D de indivíduos classificados como MS ou MNS. Após ajuste por covariáveis, as concentrações de 25(OH)D foram menores (p-valor <0,05) nos indivíduos obesos (definidos tanto pelo IMC quanto pelo percentual de gordura corporal). Após ajuste por fatores de confusão, a 25(OH)D se associou inversamente com massa gorda total, tecido adiposo subcutâneo (TAS), tecido adiposo visceral (TAV), insulina, triglicerídeos, TNF- α , HOMA-IR e leptina. A partir do modelo bruto de regressão logística, não foi observada associação entre 25(OH)D e saúde metabólica definida pelo conjunto de critérios adotado. Portanto, os resultados do presente estudo sugerem que as concentrações de 25(OH)D estão mais relacionadas ao estado nutricional dos indivíduos do que à saúde metabólica propriamente dita e não contribuem para a determinação de um perfil metabólico saudável, ao menos considerando a classificação de saúde metabólica utilizada.

Palavras-chave: Obesidade metabolicamente saudável. Saúde metabólica. Vitamina D.

ABSTRACT

OLIVEIRA, M.A. Association between vitamin D and metabolic health of adults: Pró-Saúde Study. 2019. 112 f. Dissertação (Mestrado em Alimentação, Nutrição e Saúde) – Instituto de Nutrição, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

This study investigated the association between serum concentrations of 25(OH)D and the metabolic health of adult subjects. This is a cross-sectional study nested within a cohort called Pró-Saúde Study (EPS). In parallel with the 4th study wave (2012-2013), 520 subjects were randomly invited to perform additional data collection. A total of 511 aged 33-79 years were included in the present study. Data collection included: total body mass and stature [for body mass index (BMI) calculation], blood pressure, biochemical indexes (triglycerides, total cholesterol and fractions, leptin, adiponectin, glucose, insulin, tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), c-reactive protein (CRP) and 25-hydroxyvitamin D - 25(OH)D) and body composition, as well as socio-demographic and lifestyle factors. Participants were allocated according to their nutritional status (eutrophic, overweight and obese) and metabolic health (metabolically healthy - MH and unhealthy - MU) in 6 groups (phenotypes): eutrophic MH and MU, overweight MH and MU and obese MH and MU. The mean age was 51.7 ± 7.9 years, and 51.7% (n = 264) were female. Of the total participants, 2.0% were classified as obese MH, corresponding to 6.2% of the total obese individuals (n = 161). Serum 25(OH)D concentrations <20 ng/mL, indicating vitamin D insufficiency, were prevalent in 56.0% of the entire sample. In subgroups with the same nutritional status, no significant differences in 25(OH)D concentrations were observed between individuals classified as MH or MU. Serum 25(OH)D concentrations were lower (p-value <0.05) in obese individuals (defined by both BMI and body fat percentage) and were affected by metabolic health factor (p-value = 0.02). After adjusting for confounding factors, 25(OH)D was inversely associated with total fat mass, subcutaneous adipose tissue (SAT), visceral adipose tissue (VAT), insulin, triglycerides, TNF- α , HOMA-IR and leptin. Considering the crude model of logistic regression, there was no association between 25(OH)D and metabolic health, defined by the set of criteria adopted. Therefore, the results of the present study suggest that 25(OH)D concentrations are more related to the nutritional status of the individuals than to the metabolic health itself and do not contribute to the determination of a healthy metabolic profile, at least considering the adopted metabolic health classification.

Key words: Metabolically healthy obesity. Metabolic health. Vitamin D

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Critérios de diagnóstico da “Síndrome X”	19
Quadro 2 - Critérios de diagnóstico da SM, segundo o NCEP-ATP III.....	20
Quadro 3 - Propostas de definição da obesidade metabolicamente saudável.	25
Quadro 4 - Diferenças na caracterização dos fenótipos obeso metabolicamente saudável e não saudável.....	25
Figura 1 - Estruturas da vitamina D2 e da vitamina D3.	30
Quadro 5 - Resumo de estudos envolvendo vitamina D e obesidade metabolicamente saudável.....	47
Gráfico 1 - Interação entre concentrações de 25(OH)D, estado nutricional e saúde metabólica.	64
Gráfico 2 - Interação entre concentrações de 25(OH)D, estado nutricional e saúde metabólica, com a utilização do percentual de gordura corporal para definir obesidade.	64

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Descrição de dados sociodemográficos dos participantes, alocados de acordo com o fenótipo.....	60
Tabela 2 - Perfil metabólico dos participantes de acordo com o estado nutricional e saúde metabólica.....	63
Tabela 3 - Frequência de indivíduos de acordo com o estado de vitamina D em cada um dos seis fenótipos.....	65
Tabela 4 - Frequência de indivíduos de acordo com o estado de vitamina D em função da saúde metabólica.....	66
Tabela 5 - Chance de apresentar o fenótipo metabolicamente não saudável em função das concentrações de 25(OH)D.....	66
Tabela 6 - Associação entre as concentrações séricas de 25(OH)D e indicadores de saúde metabólica.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADA	Associação Americana de Diabetes
CC	Circunferência de cintura
CA	Circunferência abdominal
DCV	Doença cardiovascular
DBP	Proteína ligante da vitamina D
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DM 2	Diabetes <i>mellitus</i> do tipo 2
7-DHC	7-deidrocolesterol
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada
HDL-c	Lipoproteína de alta densidade
HOMA-IR	Modelo de Avaliação da Homeostase
IDF	Federação Internacional de Diabetes
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 10
IMC	Índice de massa corporal
LDL-c	Lipoproteína de baixa densidade
NCEP ATP III	Programa Nacional de Educação sobre Colesterol – Painel de Tratamento de Adultos III
MS	Metabolicamente saudáveis
MNS	Metabolicamente não saudáveis
OMS	Organização Mundial da Saúde
25(OH)D	25-hidroxivitamina D
25(OH) ₂ D	1,25-di-hidroxivitamina D
PTH	Paratormônio
PCR	Proteína C-reativa
Pre D3	Pré vitamina D ₃
RI	Resistência à insulina
SM	Síndrome metabólica
SRA	Sistema renina-angiotensina
TAS	Tecido adiposo subcutâneo

TAV	Tecido adiposo visceral
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
UVB	Radiação ultravioleta B
VDR	Receptor nuclear de vitamina D

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	14
1	REVISÃO DA LITERATURA	16
1.1	Obesidade	16
1.2	Síndrome Metabólica	19
1.3	Obesidade metabolicamente saudável e não saudável	23
1.4	Vitamina D	29
1.4.1	<u>Caracterização química e fontes de obtenção</u>	29
1.4.2	<u>Metabolismo e mecanismo de ação da vitamina D</u>	31
1.4.3	<u>Indicadores de estado nutricional da vitamina D</u>	34
1.4.4	<u>Deficiência de vitamina D: Diagnóstico, epidemiologia e fatores de risco</u>	35
1.4.5	<u>Funções clássicas e efeitos extraesqueléticos da vitamina D</u>	39
1.4.6	<u>Vitamina D e Resistência a insulina/Diabetes</u>	40
1.4.7	<u>Vitamina D, HAS e outras doenças cardiovasculares</u>	41
1.4.8	<u>Vitamina D e imunidade</u>	43
1.4.9	<u>Vitamina D e câncer</u>	44
1.4.10	<u>Vitamina D e obesidade</u>	45
1.4.11	<u>Vitamina D e obesidade metabolicamente saudável</u>	46
2	JUSTIFICATIVA	51
3	OBJETIVOS	52
3.1	Geral	52
3.2	Específicos	52
4	MATERIAL E MÉTODO	53
4.1	Desenho e população de estudo	53
4.2	Coleta de dados	54
4.2.1	<u>Avaliação antropométrica</u>	54
4.2.2	<u>Aferição de pressão arterial</u>	54
4.2.3	<u>Avaliação bioquímica</u>	54
4.2.4	<u>Avaliação de composição corporal</u>	55
4.2.5	<u>Coleta de dados sócio-demográficos e de estilo de vida</u>	55
4.3	Definição de Saúde Metabólica	56
4.4	Classificação de estado nutricional de vitamina D	57

4.5	Análise estatística	57
4.6	Aspectos éticos	58
5	RESULTADOS	59
6	DISCUSSÃO	68
	CONCLUSÕES	77
	REFERÊNCIAS	78
	APÊNDICE A - Recorte do Manual de Operações Pró-Saúde	105
	APÊNDICE B - Convite para a realização de exames complementares	107
	APÊNDICE C - Recorte do Manual de Operações Pró-Saúde	108
	APÊNDICE D - Recorte do questionário Pró-Saúde. Dentre as avaliações que constam no questionário completo, estão aqui detalhadas somente aquelas utilizadas neste estudo	109
	APÊNDICE E - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido	111

INTRODUÇÃO

Segundo o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), 1,9 bilhões de adultos no mundo estão obesos (OMS, 2017). De acordo com o Panorama da Segurança Alimentar e Nutricional na América Latina e Caribe, em 2014, no Brasil, mais de 50% da população apresentava sobrepeso e 20%, obesidade (FAO, 2016).

A obesidade é desenvolvida de forma crônica e multifatorial, resultando de uma combinação de fatores genéticos, ambientais, psicológicos e comportamentais (PI-SUNYER, 2002). Ela está associada a várias comorbidades, como resistência à insulina (RI), diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM 2), hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemias e doença cardiovascular (DCV) (ARTHAM *et al.*, 2009). Contudo, estima-se que de 10 a 44% dos indivíduos obesos apresentem um perfil metabólico favorável, não apresentando anormalidades associadas (PRIMEAU *et al.*, 2011). Este grupo é denominado “obesos metabolicamente saudáveis”. Há, ainda, o reconhecimento de um outro fenótipo, apresentado como “obesos metabolicamente não saudáveis”, que, inversamente ao primeiro grupo de indivíduos, possui um perfil metabólico desfavorável, associado às doenças previamente citadas (BLÜHER, 2010).

Ainda não existe uma definição consensual para classificação dos indivíduos obesos como metabolicamente saudáveis (BOONCHAYA-ANANT; HOLICK; APOVIAN, 2014; ESTEGHAMATI *et al.*, 2014; AL-KHALIDI *et al.*, 2018). De forma semelhante, os mecanismos envolvidos na determinação do perfil metabólico destes indivíduos que os tornam mais ou menos protegidos também não está completamente elucidado (GAUTHIER *et al.*, 2014; AHL *et al.*, 2015; GONÇALVES; GLADE; MEGUID, 2016). Nesse sentido, tem emergido o interesse pela identificação de marcadores clínicos que caracterizem os indivíduos obesos MS.

A discussão em torno desse tema tem levado alguns pesquisadores a avaliarem se a saúde metabólica é um preditor mais importante de algumas doenças e de mortalidade do que a obesidade por si (RHEE *et al.*, 2014; AL-KHALIDI *et al.*, 2018). Sendo assim, a vitamina D emerge como possível biomarcador envolvido no desenvolvimento e/ou preservação da saúde metabólica de indivíduos obesos e não obesos, devido a seus vários efeitos no organismo que se estendem para além das funções calcêmicas. Os efeitos extraesqueléticos incluem benefícios sobre doenças auto-imunes, doenças cardiovasculares, memória e disfunção neurológica, doenças

renais, diabetes, câncer e outras doenças (HOLICK, 2012) e recentemente, diversos estudos epidemiológicos têm relatado uma associação inversa entre deficiência de vitamina D e a prevalência dessas doenças (HAN *et al.*, 2017; DEUSTER *et al.*, 2017; KE *et al.*, 2017; SONG, 2017).

Considerando o exposto, o presente estudo objetiva investigar a associação entre vitamina D e a saúde metabólica de indivíduos adultos. Os resultados obtidos poderão ser úteis para a identificação de outros biomarcadores que possam contribuir para uma melhor compreensão dos fatores de risco e/ou proteção envolvidos no fenótipo "obeso metabolicamente saudável" e na saúde metabólica dos indivíduos em geral.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Obesidade

A prevalência da obesidade tem aumentado muito nas últimas décadas, de uma forma global. Segundo o Relatório da OMS (OMS, 2017), 1,9 bilhões de adultos no mundo estão obesos e mais de 340 milhões de crianças e adolescentes, entre 5 e 19 anos de idade, tem sobrepeso ou obesidade. Ainda segundo esses dados, a prevalência de obesidade no mundo praticamente triplicou desde 1975 (OMS, 2017). No Brasil, segundo o Panorama da Segurança Alimentar e Nutricional na América Latina e Caribe, o sobrepeso em adultos passou de 51,1% em 2010, para 54,1% em 2014. Em 2010, 17,8% da população brasileira era obesa, em 2014, o índice chegou aos 20% (FAO, 2016).

A obesidade é desenvolvida de forma crônica e multifatorial, resultante de uma combinação de fatores genéticos, ambientais, psicológicos e comportamentais (NAMMI *et al.*, 2004; BLÜHER, 2009) e vem sendo caracterizada como um estado inflamatório de baixo grau (HARFORD *et al.*, 2011). Além disso, está bem estabelecida a sua associação com comorbidades como dislipidemias, DM, HAS e outros eventos cardiovasculares (TURER; BRADY; DE FERRANTI, 2018).

A maior função do tecido adiposo é o armazenamento de energia (ARNER, 2003). Contudo, evidências crescentes sugerem o funcionamento também como um sistema endócrino pela sua capacidade de secretar um conjunto de proteínas chamadas adipocinas (WAKI; TONTONOZ, 2007; CUSI, 2012; BOOTH *et al.*, 2016). Portanto, o tecido adiposo produz uma variedade de proteínas pró-inflamatórias e antiinflamatórias, incluindo leptina, resistina, adiponectina, visfatina e omentina, bem como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) (SMITKA; MARESOVÁ, 2015). Com o ganho de peso excessivo, há um remodelamento do tecido adiposo, com aumento do tamanho dos adipócitos, morte dos mesmos e recrutamento de macrófagos, resultando na secreção de adipocinas e citocinas pró-inflamatórias por ambos os adipócitos e as células imunes infiltrantes (BAI; SUN, 2015; PIROLA; FERRAZ, 2017).

A leptina é uma das proteínas produzidas pelo tecido adiposo, em proporção à sua quantidade (STERN *et al.*, 2016). Trata-se de um hormônio que atua na regulação do metabolismo energético. A leptina age sobre o sistema nervoso

central, em particular o hipotálamo, suprimindo a ingestão de alimentos e estimulando o gasto de energia (MEIER e GRESSNER, 2004). Ao ligar-se aos seus receptores, a leptina é capaz de suprimir a produção e secreção do neuropeptídeo Y, um forte estimulador do sistema nervoso central (KLOK *et al.* 2007). A produção de leptina é aumentada em função do ganho de peso e recentemente, a obesidade tem sido caracterizada por hiperleptinemia e resistência à leptina (CONSIDINE *et al.*, 1996; CONSIDINE R.V., 2011; FARR *ET AL.*, 2015). A resistência à leptina pode estar relacionada a defeitos na capacidade de a barreira hematoencefálica transportar leptina ou na resposta dos circuitos neurais a jusante para responder à leptina (BANKS, W.A., 2012; CRUJEIRAS *et al.*, 2015).

A adiponectina é uma proteína secretada principalmente no tecido adiposo (ACHARI; JAIN, 2017). Esta adipocina possui efeitos antidiabéticos, antiinflamatórios e antiaterogênicos (MAGGE *et al.*, 2011). Ela atua por meio dos receptores AdipoR1 e AdipoR2, encontrados predominantemente no músculo esquelético e no fígado, respectivamente (LAGO *et al.*, 2007), e também através do caderina-T, receptor mais recentemente descoberto das formas hexamérica e de alto peso molecular da adiponectina (HUG *et al.*, 2004). Dentre as ações da adiponectina estão a inibição da expressão de moléculas de adesão, redução da síntese de TNF- α , diminuição da proteína C-reativa (PCR) e a inibição da adesão de monócitos às células endoteliais, conferindo-lhe papel de proteção cardiovascular (HAN *et al.*, 2017; KAWANO; ARORA, 2009; ZHANG *et al.*, 2017). Além disso, ela suprime a gliconeogênese hepática, estimula a oxidação de ácidos graxos e aumenta a absorção de glicose nos músculos esqueléticos (KUŹNIEWSKI *et al.*, 2016). A adiponectina também promove aumento na produção de óxido nítrico, uma substância vasodilatadora, contribuindo, também dessa forma, na prevenção de eventos cardiovasculares (GASBARRINO *et al.*, 2016; LOPEZ-JARAMILLO, 2016). Baixos níveis de adiponectina estão associados a RI, DM e ao risco de desenvolvimento de eventos CV (LIM *et al.*, 2008; OSEI; GAILLARD; SCHUSTER, 2005).

Frente a um excesso de ingestão calórica, o organismo provoca mudanças a fim de se adaptar. Uma forma de adaptação, neste caso, é a capacidade do tecido adiposo de se expandir e armazenar adequadamente o excedente de energia. Na obesidade, contudo, o tecido adiposo pode falhar ao expandir, conduzindo, portanto, à deposição de gordura em outros tecidos e prejudicando a homeostase metabólica (GOOSSENS, 2008). Ainda assim, vale ressaltar que a expansão do tecido adiposo

não se traduz necessariamente em anormalidades (GOOSSENS, 2017). Além disso, os fatores determinantes de maior ou menor expansibilidade do tecido não estão bem compreendidos, mas podem envolver origem genética (WEYER *et al.*, 2001). O remodelamento do tecido adiposo ocorre por hiperplasia (aumento do número de adipócitos) ou hipertrofia (aumento do tamanho dos adipócitos) (CUTHBERTSON *et al.*, 2017). A incapacidade de aumento do tecido adiposo através da hiperplasia dos adipócitos, devido a uma diferenciação prejudicada, leva a um aumento por hipertrofia (GOOSSENS, 2008). Essa expansão, contudo, gera adipócitos grandes, que apresentam uma secreção alterada de citocinas e estão associados a RI e DM 2 sendo, portanto, disfuncionais (GOOSSENS, 2017). A disfunção do tecido adiposo é um fator determinante do risco individual de comorbidades associadas a obesidade (BLÜHER, 2009).

O tecido adiposo pode ser dividido em dois compartimentos principais: TAS e TAV (ARNER, 2003), que apresentam importantes diferenças entre si, no que diz respeito a morfologia, drenagem, função endócrina e associação a doenças. O TAV contém um maior número de adipócitos grandes (TCHERNOF; DESPRES, 2013), além de irregulares, em contraste com o TAS, que contém adipócitos pequenos e portanto, mais sensíveis à insulina e com melhor absorção de ácidos graxos livres, impedindo a sua deposição em tecido não adiposo (IBRAHIM, 2010). Quanto à drenagem, a gordura visceral drena para a veia porta, fornecendo altas concentrações de ácidos graxos para o fígado, favorecendo o desenvolvimento de dislipidemias, RI, diabetes e portanto, sustentando as associações a doenças e aumento de risco cardiovascular atribuídos a esse tipo de gordura. Além disso, o TAV secreta maiores concentrações de citocinas inflamatórias, apresentando maior expressão de TNF- α , proteína inflamatória de macrófagos, IL-6, interleucina 8 e proteína C3 (componente do sistema complemento) (KWON; KIM; KIM, 2017).

Ao analisar somente o TAV, este depósito está positivamente associado à RI, risco de DM 2, HAS e risco de DCV (BOYKO *et al.*, 2000; HAYASHI *et al.*, 2003), mas a adiposidade subcutânea está moderadamente ou mesmo negativamente relacionada ao risco de DCV e de mortalidade (KOSTER *et al.*, 2015; ANTONOPOULOS; TOUSOULIS, 2017).

No estudo de Fox e colaboradores (2007), TAS e TAV foram correlacionados com múltiplos fatores de risco de eventos metabólicos, embora as correlações dos fatores de risco fossem significativamente mais fortes para TAV do que para TAS.

Mais tarde, Neeland e colaboradores (2013), observaram que o TAV correlacionou-se positivamente com um fenótipo dislipidêmico, enquanto o TAS se correlacionou inversamente com os marcadores dislipidêmicos (NEELAND *et al.*, 2013).

1.2 Síndrome Metabólica

Uma síndrome pode ser definida como um agrupamento de fatores que ocorrem mais frequentemente juntos, e não aleatoriamente. Neste sentido, a síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco para DCV e diabetes (ALBERTI *et al.*, 2009). Diferentes definições clínicas já foram propostas para seu diagnóstico.

Em 1988, Reaven usou o termo “Síndrome X”, porém não incluía a obesidade como um dos critérios de diagnóstico. Os componentes da síndrome de acordo com essa proposta estão listados no quadro 1. Essa proposta considera a RI como anormalidade básica, da qual todas as outras alterações provavelmente são secundárias e aumentam o risco para doença arterial coronariana (REAVEN, 1988).

Quadro 1- Critérios de diagnóstico da “Síndrome X”

Resistência a insulina
Intolerância a glicose
Hiperinsulinemia
Lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) aumentada
Lipoproteína de alta densidade (HDL-c) diminuída
Hipertensão

Contudo, a primeira definição formal de SM foi proposta em 1998, por um grupo de consulta da OMS, juntamente com o Comitê de Especialistas da Associação Americana de Diabetes, que reexaminou critérios e classificação de DM e sugeriu como definição de SM a intolerância à glicose, tolerância à glicose prejudicada ou DM e/ou RI em conjunto com dois ou mais dos seguintes componentes: pressão arterial aumentada ($\geq 160/90$ mmHg); triglicéridos plasmáticos aumentados (≥ 150 mg/dl); baixo HDL-c (< 35 mg/dL para homens e < 39 mg/dL para mulheres); obesidade central (razão cintura-quadril $> 0,90$ para homens e $> 0,85$ para mulheres e/ou IMC > 30 kg/m²); microalbuminúria (taxa de excreção urinária de albumina ≥ 20 µg/min) (ALBERTI; ZIMMET, 1998).

O diagnóstico mais amplamente utilizado tem sido a definição do Programa Nacional de Educação sobre Colesterol – Painel de Tratamento de Adultos III (NCEP ATP III), de 2001, que não exige obrigatoriamente a regulação deficiente da glicose ou RI como um componente de diagnóstico. Neste programa, a SM é identificada pela presença de três ou mais dos componentes listados no quadro 2 (NCEP, 2001).

Quadro 2 - Critérios de diagnóstico da SM, segundo o NCEP-ATP III.

Componentes	Parâmetros
Circunferência de cintura (CC):	
Homens	>102 cm
Mulheres	>88 cm
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL
HDL-c:	
Homens	<40 mg/dL
Mulheres	<50 mg/dL
Pressão arterial sistólica ou diastólica	≥ 130 mmHg ou ≥ 85 mmHg
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dL
*A presença de DM não exclui o diagnóstico de SM	

Mais recentemente, em 2005, a Federação Internacional de Diabetes (IDF) estabeleceu uma nova definição de SM (IDF, 2005). Este novo conceito concorda, basicamente, com os critérios propostos pelo NCEP ATP III, mas considera os pontos de corte de CC de acordo com a etnia (por exemplo, em indivíduos de origem europeia o ponto de corte reduz de 102 para 94 cm em homens e de 88 para 80 cm em mulheres), reduz o ponto de corte da glicemia de jejum (de 110 para 100 mg/dL) e torna a obesidade abdominal um componente obrigatório, sendo necessário, além desta, apresentar mais, no mínimo, 2 outros componentes (os mesmos do critério NCEP ATP III) para ter a síndrome.

Após a publicação da IDF, também em 2005, a American Heart Association e o National Heart, Lung, and Blood Institute, realizou pequenas modificações nos critérios da SM, dando origem à definição revisada de SM do NCEP. Esta revisão mantém a estrutura geral dos critérios do ATP III, mas reduz o ponto de corte da glicemia de jejum de 110 para 100 mg/dL, ajuste este que corresponde aos critérios da American Diabetes Association (ADA). Além disso, este relatório considera que algumas pessoas manifestarão características de RI e SM com apenas moderados aumentos na CC (por exemplo, entre 94 e 101 cm nos homens ou 80 e 87 cm nas mulheres). Nenhuma dessas características fenotípicas ou diferenças étnicas foi incluída nos critérios diagnósticos do ATP III, mas se os indivíduos com tais

características tiverem apenas elevações moderadas da CC e pelo menos duas características da SM do ATP III, deve-se considerar a possibilidade de gerenciá-las de forma semelhante às pessoas com 3 fatores de risco do ATP III (GRUNDY *et al.*, 2006).

Em 2009, Alberti e colaboradores, na tentativa de harmonizar os critérios mais utilizados, apresentaram uma nova definição de SM, denominada Joint Interim Statement (JIS), na qual a presença de pelo menos três componentes alterados em cinco é necessária, contudo sem a obrigatoriedade de qualquer componente específico. Essa nova definição manteve os pontos de corte para CC considerando a etnia, conforme estabelecido anteriormente pelo IDF (ALBERTI *et al.*, 2009).

Além disso, desde que a ADA estabeleceu um ponto de corte de hemoglobina glicada (HbA1c) para diagnóstico de DM 2, vários autores têm considerado a utilização da HbA1c como critério de definição de disglucemia na SM (KIM *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2013; SUN *et al.*, 2013). Segundo Ong e colaboradores (2010), o uso de HbA1c em vez de glicose de jejum é viável para definir SM, pelo menos para a amostra de americanos utilizada, pois ela também identifica indivíduos com risco cardiovascular aumentado. Contudo, é importante levar em conta o critério de SM utilizado e são necessários mais estudos para extrapolação de resultados para outras populações (ONG *et al.*, 2010).

Czel (2006) mostrou que a SM definida conforme os critérios ATP III, após ajuste para confundidores foi significativamente preditiva de eventos vasculares tanto em homens quanto em mulheres, diabéticos ou não. Em contraste, a SM definida pelos critérios do IDF não foi preditiva nem em homens nem nas mulheres. Semelhantemente, segundo Luk e colaboradores (2008), a definição de SM de acordo com o IDF falhou na predição de doença coronariana, após ajustes para fatores de confusão. Por outro lado, indivíduos com SM definida conforme o NCEP ATP III tinham um risco aumentado de desenvolvimento de eventos cardiovasculares (LUK *et al.*, 2008).

As diferentes definições utilizadas levam a uma variação nos valores de prevalência da SM (KHOSRAVI-BOROUJENI *et al.*, 2015). De uma forma global, a prevalência de SM tem aumentado em todo o mundo.

Belfki e colaboradores (2013), ao analisarem uma população de adultos da Tunísia (África) representativa nacionalmente, observaram que a prevalência de SM, (segundo os critérios do NCEP) entre esses indivíduos foi de 30%, sendo maior em

mulheres e aumentando com a idade em ambos os gêneros. Além disso, a área urbana esteve significativamente associada a maiores chances de SM, mesmo após ajuste para covariáveis. Segundo os autores, a urbanização está frequentemente associada a um aumento de renda e à adoção de um estilo de vida com hábitos alimentares poucos saudáveis, além da possível contribuição do estresse psicológico associado à urbanização (BELFKI *et al.*, 2013).

Liu e colaboradores (2018) observaram diferentes prevalências de SM entre chineses segundo diferentes definições: 32,5% e 38,8% de acordo com o IDF e ATP III atualizado, respectivamente, além da análise de outras definições. Além disso, encontraram associação significativa entre definições de SM diagnosticadas por IDF e ATP III revisado e acidente vascular cerebral isquêmico. O risco estimado foi maior e mais significativo para o ATP revisado do que o IDF, o que indica que o ATP III atualizado pode ser uma definição mais favorável de SM para pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (LIU *et al.*, 2018). Já segundo Luk e colaboradores (2008), dos 6350 indivíduos chineses avaliados, 54,2% e 50,5% apresentavam SM pelos critérios do IDF e NCEP-ATP III, respectivamente (LUK *et al.*, 2008).

Segundo o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2006, 34% da população com 20 anos de idade ou mais apresentavam SM. De acordo com o estudo, a prevalência de SM aumentou com a idade e o IMC para ambos os sexos (ERVIN, 2009). Em 2010, também segundo dados do NHANES, a prevalência de SM era de 22,9% na população americana, havendo um declínio em relação ao ano de 1999. Contudo, mesmo com esse declínio, aproximadamente um quinto da população dos EUA apresentava SM. Além disso, há uma divergência nas tendências dos componentes individuais da síndrome, principalmente na CC, uma vez que a prevalência de obesidade abdominal na população aumentou para 56,1% (BELTRÁN-SÁNCHEZ *et al.*, 2013).

No Brasil, Silveira e colaboradores (2010), ao avaliarem em 2004/2005, 3599 participantes da Coorte de Nascimento Pelotas de 1982, observaram uma prevalência de SM de 5,9% e 6,7% pelo NCEP-ATP III e IDF, respectivamente (SILVEIRA *et al.*, 2010). Entretanto, Dutra e colaboradores (2012), ao utilizarem dados de um estudo transversal de base populacional ocorrido em 2007, observaram que, dentre 2130 adultos residentes no Distrito Federal (Brasil), 32% apresentavam SM (DUTRA *et al.*, 2012).

A causa da SM não é totalmente compreendida, mas tanto a RI quanto a obesidade central tem sido considerados fatores significativos no desenvolvimento da síndrome (MAGLIANO; SHAW; ZIMMET, 2006). Além disso, a predisposição genética, a inatividade física e a alimentação inadequada estão entre os principais fatores que contribuem para o surgimento da SM, sendo necessárias ações de prevenção primária (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2005).

Muitos genes podem estar implicados na etiologia da SM e a nutrigenômica aparece como um campo interessante neste contexto. Neste sentido, modificações no estilo de vida, incluindo a adoção de hábitos alimentares saudáveis e perda de peso confirmam a nutrição como um fator ambiental que desempenha um papel fundamental na prevenção da SM (LEVESQUE; LAMARCHE, 2008).

A adiposidade visceral também contribui no desenvolvimento da SM. Esta relação envolve características biológicas da gordura adiposa visceral, especificamente o perfil de secreção de adipocinas, o que pode contribuir no desenvolvimento de DCV (MATSUZAWA, 2006).

1.3 Obesidade metabolicamente saudável e não saudável

Apesar da obesidade ser considerada fator de alto risco para uma série de doenças, incluindo a SM, nem todos os indivíduos obesos apresentam esse perfil de risco. Estima-se que entre 10 e 44% da população obesa possui um perfil metabólico favorável, que inclui sensibilidade a insulina normal, normoglicemia, normotensão, concentrações adequadas de HDL-c e baixa ou nenhuma inflamação (HAJIAN-TILAKI; HEIDARI, 2018; KIMOKOTI *et al.*, 2015; PRIMEAU *et al.*, 2011). Este grupo tem sido denominado “obesos metabolicamente saudáveis”. Há, ainda, o reconhecimento de um outro fenótipo, apresentado como “obesos metabolicamente não saudáveis”, que, inversamente ao primeiro grupo de indivíduos, possui um perfil metabólico desfavorável, associado às doenças citadas anteriormente.

Apesar das diferenças na nomenclatura utilizada, a existência de um fenótipo obeso MS vem sendo reportada na literatura desde 1999 (Wei *et al.*, 1999; Lee, Blair; Jackson, 1999). Wei e colaboradores (1999) mostraram que a baixa aptidão cardiorrespiratória foi o principal preditor de mortalidade, tanto por DCV quanto por todas as causas, e, assumindo a existência de relação causal entre esses fatores, estimou que o número de mortes poderia ser 44% menor caso os indivíduos obesos

apresentassem boa aptidão cardiorrespiratória. Portanto, segundo os autores, avaliar a aptidão cardiorrespiratória permite uma estratificação de risco mais completa em pacientes com sobrepeso e obesidade e pode melhorar a tomada de decisão clínica (WEI *et al.*,1999). Lee, Blair e Jackson (1999) mostraram que homens magros e com baixa aptidão cardiorrespiratória tinham um risco maior de mortalidade por todas as causas e por DCV em relação aos homens obesos com boa aptidão cardiorrespiratória. Os autores observaram que a obesidade não pareceu aumentar o risco de mortalidade de forma independente, e que homens com boa aptidão cardiorrespiratória tinham maior longevidade do que os homens com baixa aptidão cardiorrespiratória, independentemente da sua composição corporal (LEE; BLAIR; JACKSON,1999). Mais recentemente, Ortega, Lavie e Blair (2016) discutiram o paradigma “fat-but-fit” (obeso porém saudável) e apoiaram a ideia de que ter peso adequado por si só pode não ser suficiente para preservar uma saúde cardiovascular ótima (ORTEGA; LAVIE; BLAIR, 2016).

A falta de padronização na literatura para estabelecimento de diagnóstico da obesidade metabolicamente saudável gera dificuldades. Sendo assim, sua prevalência em uma determinada população difere dependendo da definição utilizada. Em 2004, Karelis, Brochu e Rabasa-Lhoret desenvolveram um primeiro conjunto de marcadores clínicos para identificar esses indivíduos, que envolvia parâmetros do NCEP ATP III, lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e de sensibilidade à insulina (KARELIS; BROCHU; RABASA-LHORET, 2004). Posteriormente, em 2008, Karelis e Rabasa-Lhoret propuseram uma nova definição, baseada na citada anteriormente, de 2004, porém com algumas modificações, como a exclusão do componente colesterol total e modificação do ponto de corte do Modelo de Avaliação da Homeostase para resistência à insulina (HOMA-IR). Destaca-se ainda que esta nova definição incluiu a PCR como novo componente pertencente ao conjunto de critérios estabelecidos (KARELIS; RABASA-LHORET, 2008). Esta inclusão baseia-se nas evidências que mostram a PCR como importante marcador para uso clínico. Mais recentemente, Ortega, Lavie e Blair (2016) propuseram uma nova definição. Esta proposta ocorreu mediante a dificuldade de comparação de dados, limitando o potencial de futuras meta-análises para avaliação dos prognósticos de indivíduos obesos MS e frente ao crescimento da literatura ao redor deste tema. Teve como base uma revisão completa da literatura e opiniões dos principais grupos sobre este tema. Além disso, levou em consideração

consensos anteriores de grandes Organizações Internacionais e utilizou marcadores relativamente simples, baratos e de fácil mensuração (ORTEGA; LAVIE; BLAIR, 2016). Esta proposta classifica o indivíduo como obeso MS se este for obeso ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e atender a 0 dos 4 critérios da SM (excluindo CC, por apresentar colinearidade com o IMC). Os três estudos supra citados foram destacados pois se propuseram a sugerir um conjunto de marcadores clínicos para identificação de indivíduos obesos MS. O resumo de suas definições propostas está apresentado no quadro 3. Vale ainda ressaltar que para todas as propostas supracitadas, o uso de medicamentos para controle de qualquer um dos marcadores clínicos é alternativo.

Quadro 3 - Propostas de definição da obesidade metabolicamente saudável.

	Karelis, Brochu e Rabasa-Lhoret (2004) Presença de até 1 anormalidade metabólica: $\geq 150 \text{ mg/dL}$ $\leq 50 \text{ mg /dL}$	Karelis e Rabasa-Lhoret (2008) Presença de até 1 anormalidade metabólica: $\geq 150 \text{ mg/dL}$ $\leq 50 \text{ mg /dL}$	Ortega, Lavie e Blair (2016) Presença de 0 anormalidades metabólicas: $\geq 150 \text{ mg/dL}$ Homens $< 40 \text{ mg / dL}$ Mulheres $< 50 \text{ mg / dL}$
Triglicerídeos HDL-c			
LDL-c	$\geq 100 \text{ mg /dL}$	$\geq 100 \text{ mg /dL}$	-
Colesterol total	$\geq 200 \text{ mg /dL}$	-	-
HOMA-IR	≥ 1.95	≥ 2.7	-
PCR	-	$\geq 3.0 \text{ mg/L}$	-
Pressão arterial	-	-	Sistólica $\geq 130 \text{ mmHg}$ Diastólica $\geq 85 \text{ mmHg}$
Glicose de jejum	-	-	$\geq 100 \text{ mg/dL}$

Várias características distinguem os indivíduos obesos MS dos obesos MNS (quadro 4), o que contribui para maior compreensão de fatores protetores e podem servir para redirecionar o foco das abordagens globais no manejo dos riscos da obesidade.

Quadro 4 - Diferenças na caracterização dos fenótipos obeso metabolicamente saudável e não saudável.

Obeso metabolicamente saudável	Obeso metabolicamente não saudável
Alta sensibilidade a insulina	Baixa sensibilidade a insulina
Baixas concentrações de triglicerídeos	Altas concentrações de triglicerídeos
Baixa inflamação	Alta inflamação
Alto HDL-c	Baixo HDL-c
Concentrações adequadas de adiponectina	Baixas concentrações de adiponectina
Menos tecido adiposo visceral	Mais tecido adiposo visceral

A distribuição da gordura corporal parece ser um sinal para o desenvolvimento do fenótipo obeso MS (GONÇALVES; GLADE; MEGUID, 2016). Apesar de apresentarem IMC similares, obesos MS e MNS apresentam diferentes quantidades de TAV (CAMHI; KATZMARZYK, 2014). Obesos MS podem apresentar cerca de 49% menos TAV que obesos MNS (BROCHU *et al.*, 2001). Embora a obesidade seja definida com base no IMC, sua condição heterogênea leva a considerar este índice como um biomarcador insuficiente pois indivíduos com IMC similares podem apresentar diferentes níveis de risco para a saúde (NEELAND; POIRIER; DESPRÉS, 2018). Neste sentido, Gonçalves, Glade e Meguid (2016) ressaltam a importância de se considerar não só IMC por si, mas a distribuição relativa de gordura corporal para a determinação de um perfil metabólico favorável ou não de um indivíduo (GONÇALVES; GLADE; MEGUID, 2016).

Indivíduos obesos MS também são caracterizados por uma alta expansibilidade do TAS, adipócitos menores e mais sensíveis à insulina (CUTHBERTSON *et al.*, 2017; GOOSSENS, 2017). Na maioria dos indivíduos obesos, a capacidade de extensibilidade do tecido é excedida e portanto, a gordura se acumula no fígado e músculo. Contudo, nos indivíduos obesos MS, o TAS tem uma capacidade maior de expandir, conduzindo a preservação da sensibilidade a insulina. O mecanismo responsável por essa maior capacidade de expansão ainda é desconhecido (JUNG; LEE; SONG, 2017). A deposição de gordura ectópica é um fator que contribui para as consequências metabólicas da obesidade. A gordura ectópica é o acúmulo de gordura em ou ao redor de órgãos ou compartimentos específicos do corpo, como o omento, fígado, músculo e pâncreas. Ela pode conduzir a inflamação, RI e é contribuinte independente para risco cardiovascular (LIM; MEIGS, 2014). Em obesos MS, essa deposição reduzida é uma característica protetora (GONÇALVES; GLADE; MEGUID, 2016).

Obesos MS também apresentam um estado inflamatório mais favorável (NAVARRO *et al.*, 2015). O perfil inflamatório favorável já foi sugerido como principal fator na diminuição do risco cardiovascular em obesos MS, inclusive (GONÇALVES; GLADE; MEGUID, 2016).

A adiponectina também é considerada um marcador de saúde metabólica de diferenciação entre os fenótipos obeso MS e MNS (além dos fenótipos não obeso MS e MNS). De fato já foi observado que as concentrações de adiponectina eram

significativamente mais altas entre indivíduos MS comparados aos MNS, sendo eles obesos ou não (AHL *et al.*, 2015).

Predisposição genética e/ou fatores de estilo de vida também tem sido sugeridos no desenvolvimento da obesidade metabolicamente saudável (GONÇALVES; GLADE; MEGUID, 2016). O contexto de estilo de vida inclui fatores dietéticos e de atividade física, mas sua associação aos fenótipos obeso MS e MNS ainda não está clara. Phillips e colaboradores (2013) não observaram diferenças no consumo de calorias, ingestão de macronutrientes e qualidade da dieta entre os indivíduos obesos MS e MNS, segundo a maioria dos critérios de classificação utilizados. O exame dos comportamentos de estilo de vida entre os indivíduos obesos não revelou diferenças no nível de intensidade, tempo total diário e cumprimento das diretrizes atuais de atividade física (PHILLIPS *et al.*, 2013). Slagter e colaboradores (2018), em seu estudo, estabeleceram padrões dietéticos definidos como "salgadinhos e doces", "carne e álcool", "pão, batatas e snacks doces" e "frutas, verduras e peixes". Os autores observaram que homens obesos MS tiveram uma pontuação mais alta nos padrões de "salgadinhos e doces" do que os homens obesos MNS, contudo não foram encontradas diferenças significativas para os demais padrões alimentares. As mulheres obesas MS tiveram uma pontuação mais alta no padrão "salgadinhos e doces" e no padrão "frutas, legumes e peixes", porém pontuações mais baixas no padrão "carne e álcool" e "pão, batatas e snacks doces". Além disso também não foram observadas diferenças na ingestão total de energia ou na ingestão de macronutrientes (% da ingestão de energia) entre os fenótipos de saúde metabólica. Por outro lado, quanto à atividade física, indivíduos obesos MS eram mais fisicamente ativos que indivíduos obesos MNS (SLAGTER *et al.*, 2018).

Tem sido sugerido que a obesidade metabolicamente saudável se configure como um estado de transição que a longo prazo, pode ser descompensado. Bradshaw e colaboradores (2017), em uma coorte, compararam a incidência de anormalidades cardiometabólicas entre indivíduos de peso normal MS, com indivíduos com sobrepeso MS e obesos MS e demonstraram que o risco de desenvolver uma ou mais anormalidades cardiometabólicas durante mais de 9 anos de acompanhamento foi 23% maior nos indivíduos com sobrepeso MS em comparação aos indivíduos de peso normal também MS e 45% maior para obesos MS em comparação aos de peso normal MS. Obesos MS desenvolveram cada um dos componentes da SM mais rapidamente do que os indivíduos MS de peso normal

(BRADSHAW *et al.*, 2017). Soriguer e colaboradores (2013), objetivando avaliar a persistência da obesidade metabolicamente saudável ao longo dos anos e verificar a hipótese de um menor risco para DM 2 em indivíduos obesos MS em uma coorte no sul da Espanha, observaram que, dependendo do critério diagnóstico utilizado, dos obesos MS, entre 30,1% a 47,8% se tornaram MNS após 6 anos de seguimento (SORIGUER *et al.*, 2013). No estudo de Ycaza, Donegan e Jensen (2018), foi observado que 80% dos obesos MS versus 68% dos indivíduos de peso normal MS desenvolveram um ou mais fatores de risco ou complicações cardiometabólicas após um seguimento médio de 15 anos (YCAZA; DONEGAN; JENSEN, 2018). Eshtiaghi e colaboradores (2015), mostraram que, ao final de 10 anos de seguimento, 42,1% dos obesos MS desenvolveram SM. A mesma tendência foi observada quando um critério mais rigoroso foi utilizado para definir a “obesidade abdominal metabolicamente saudável” (presença de zero dos seguintes componentes na linha de base: hiperglicemia em jejum ou após 2h, hipertrigliceridemia, baixo HDL e alteração na PA, sendo o uso de medicamentos para controle de qualquer um destes alternativo), no qual 66,5% dos obesos MS desenvolveram pelo menos 1 componente da SM, e cerca de 24% desenvolveram a síndrome (ESHTIAGHI *et al.*, 2015).

O conceito de “MS e MNS” tem chamado a atenção de vários pesquisadores e levado a investigação da saúde metabólica como um determinante de doenças e de mortalidade mais importante do que a obesidade por si. Rhee e colaboradores (2013) observaram que, ao comparar o valor médio de score de calcificação arteriana entre quatro diferentes fenótipos, na análise post-hoc não houve diferenças entre os grupos com o mesmo estado metabólico de saúde. Ou seja, obesos MS e não obesos MS, assim como obesos MNS e não obesos MNS, não foram estatisticamente diferentes entre si (RHEE, EUN-JUNG *et al.*, 2013). Em 2014, Rhee e colaboradores mostraram que indivíduos MNS, independente do estado nutricional, avaliado pelo IMC, apresentaram risco aumentado para o desenvolvimento de diabetes em 4 anos de seguimento, em comparação com os não obesos MS. Além disso, comparados a este último grupo, os obesos MS não apresentaram risco aumentado de diabetes (RHEE *et al.*, 2014). Hamer e Stamatakis (2012), ao examinarem a associação entre obesidade metabolicamente saudável e risco de mortalidade por DCV e todas as causas, observaram que, comparados com os não obesos MS, os obesos MS não estavam em risco elevado

de DCV e mortalidade por todas as causas. Além disso, ambos os não obesos e obesos com duas ou mais anormalidades metabólicas estavam em risco elevado. Os achados, portanto, sugerem que os fatores de risco metabólicos são preditores mais importantes de DCV e mortalidade do que a adiposidade por si (HAMER; STAMATAKIS, 2012).

As recomendações de tratamento para obesidade não fazem distinção entre obesos MS e obesos MNS, contudo, a estratificação de indivíduos obesos com base em sua saúde metabólica pode ser importante na determinação da estratégia terapêutica adequada a ser utilizada (PHILLIPS *et al.*, 2013).

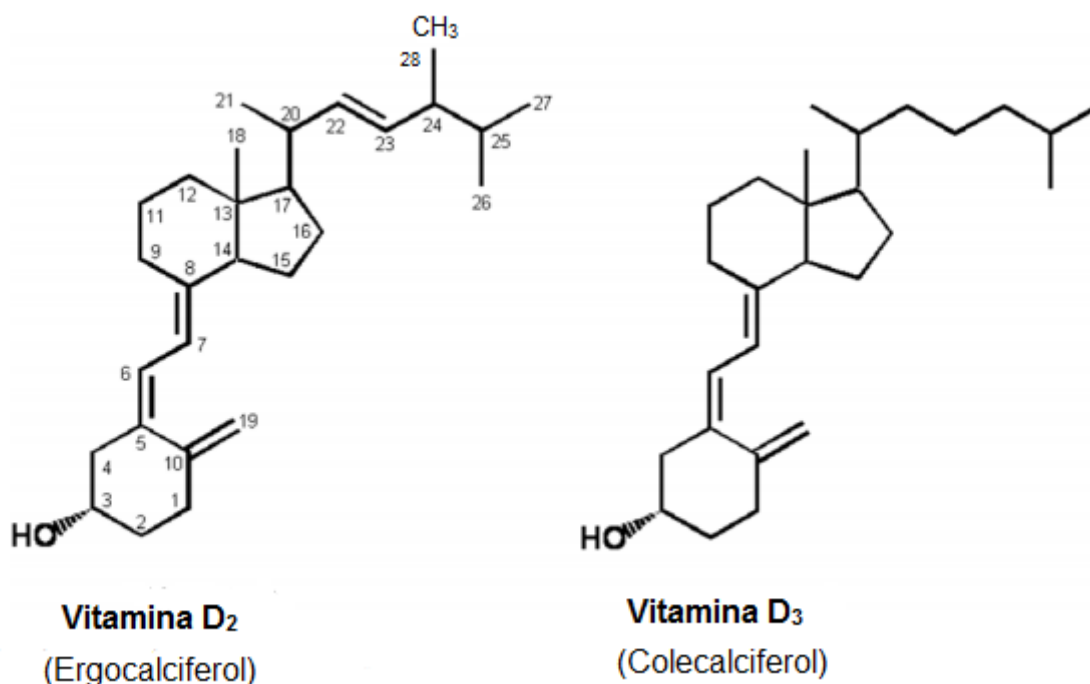
1.4 Vitamina D

1.4.1 Caracterização química e fontes de obtenção

Vitamina D (calciferol) é um termo genérico que se refere a um conjunto de estruturas secoesteróides (HOLICK, 2005). A estrutura geral da vitamina D contém os anéis de carbono A,B,C e D e as cadeias laterais que diferem entre as moléculas. A estrutura dos anéis A, B, C e D é derivada do ciclopentanoperidrofenanteno, presente na estrutura geral dos esteróides (NORMAN, 2008). Secoesteróides são substâncias que sofrem quebra em um dos anéis do ciclopentanoperidrofenanteno. Na vitamina D, essa quebra ocorre na ligação entre os carbonos 9 e 10 do anel B, o que justifica a inclusão do “9,10-seco” na sua nomenclatura oficial (BOUILLON *et al.*, 1995).

A primeira vitamina D foi isolada da irradiação do ergosterol de levedura. Pensava-se que esta forma era igual àquela produzida na pele de animais e humanos. Contudo, após análises, chegou-se à conclusão de que a vitamina D proveniente da pele e de leveduras apresentavam estruturas diferentes. Sendo assim, em 1937 este pensamento foi confirmado após determinação da estrutura da vitamina D oriunda da pele de um animal (HOLICK, 2005). As duas principais formas da vitamina D são a vitamina D₂ (ergocalciferol) e vitamina D₃ (colecalfiferol) (DING *et al.*, 2012). As formas D₂ e D₃ diferem entre si pela presença de uma dupla ligação entre os carbonos 22 e 23 e de um grupamento metil no carbono 24 apenas na vitamina D₂ (figura 1) (HOLICK, 2005).

Figura 1 - Estruturas da vitamina D2 e da vitamina D3.



Fonte: Adaptado de Holick (2005) e Brown e Slatopolsky (2008).

A vitamina D₂ é obtida somente pela forma dietética. A vitamina D₃, por sua vez, pode tanto ser sintetizada na pele, em sua maior parte, como pode ser também obtida por fontes dietéticas, ainda que com pequena contribuição (HOLICK, 2009). A forma D₂ está presente em cogumelos e a D₃ é encontrada principalmente em óleo de fígado e carne de peixe gordo, mas também em menor quantidade em produtos lácteos e gema de ovo (MAURYA; AGGARWAL, 2017). Estima-se que 80-90% do requerimento de vitamina D do corpo é adquirido através da síntese cutânea e o restante de fontes alimentares (WILLETT, 2005). Dada a capacidade da síntese endógena, embora comumente referida desta forma, a vitamina D não é tecnicamente uma vitamina, pois não é um fator dietético essencial, por isso é classificada como hormônio (NORMAN, 2008). A síntese cutânea da vitamina D ocorre a partir do 7-deidrocolesterol, através da exposição à radiação ultravioleta B (UVB). A exposição à luz solar causa transformação fotoquímica de 7-deidrocolesterol (7-DHC) à pré vitamina D (pre D₃) na pele humana. A absorção do fóton UVB pelo 7-DHC promove a quebra fotolítica da ligação entre os carbonos 9 e 10 do anel B do ciclo pentanoperidrofenantreno, formando uma molécula secosteróide, que é a pre D₃ (HOLICK; MACLAUGHLIN; DOPPELT, 1981). Comprimentos de onda ótimos para a produção de pre D₃ estão entre 295 e 300 nm

(MACLAUGHLIN; ANDERSON; HOLICK, 1982). A pre D₃ resultante é convertida a vitamina D₃ (colecalfiferol) via isomerização térmica (DING *et al.*, 2012). Para aumentar a isomerização da pre D₃, o 7-DHC é incorporado à cadeia lateral de ácidos graxos e ao grupo dos triglicerídeos na membrana plasmática. Após isomerização, a D₃ é expulsa da membrana plasmática para o espaço extracelular, onde entra no leito capilar dérmico (HOLICK, 2008).

Em situações de exposição prolongada ao sol, a pre D₃ é submetida, por fotoisomerização, a dois produtos biologicamente inertes, o lumisterol e o taquisterol. Devido a ausência de afinidade da proteína ligante de vitamina D (DBP) pelo lumisterol e à afinidade mínima pelo taquisterol, a circulação destes produtos é insignificante e eles são descartados durante a renovação natural da pele (HOLICK; MACLAUGHLIN; DOPPELT, 1981). Este mecanismo endógeno protege contra a síntese excessiva de vitamina D₃ e uma possível intoxicação.

1.4.2 Metabolismo e mecanismo de ação da vitamina D

A vitamina D (D₂ ou D₃) obtida por fontes dietéticas é emulsionada em gotas lipídicas no estômago e duodeno (REBOUL, 2015). Durante muito tempo relatou-se o mecanismo de absorção intestinal da vitamina D ocorrido por um processo de difusão passiva (HOLLANDER, 1976). Contudo, estudos mais recentes têm sugerido o envolvimento de alguns transportadores de colesterol, como SR-BI, CD36 ou NPC1L1 neste fenômeno (REBOUL; BOREL, 2011; GONCALVES *et al.*, 2015). Além disso, a difusão passiva parece ocorrer em concentrações farmacológicas destes compostos, enquanto que o transporte mediado por proteínas parece ocorrer em doses dietéticas (REBOUL; BOREL, 2011). As formas D₂ e D₃ são similarmente absorvidas pelos enterócitos e incorporadas aos quilomícrons (REBOUL, 2015). Ainda que a via principal de transporte para o fígado seja feita em quilomícrons, existem evidências de que a transferência dos quilomícrons para a DBP também é possível no decorrer desse trajeto (JONES, G., 2016, p.280). O transporte da D₃ oriunda da pele é realizado pela DBP, sendo direcionada até os tecidos de armazenamento ou até o fígado para a primeira etapa de ativação.

A vitamina D, então, em ambas as formas, entra na circulação e é primeiro hidroxilada no fígado a 25-hidroxivitamina D [(25(OH)D] por CYP2R1, uma 25-hidroxilase. Tem sido sugerido que defeitos no gene dessa enzima pode conduzir a

uma disfunção da vitamina D (JONES; KOTTLER; SCHLINGMANN, 2017). Para que seja convertida em sua forma biologicamente ativa é necessária uma segunda etapa de hidroxilação, que ocorre principalmente nos rins, resultando na 1,25-di-hidroxitamina D [1,25(OH)₂D] (PIKE; CHRISTAKOS, 2017). Essa segunda etapa é executada pela CYP27B1, uma enzima do citocromo 450, que controla, por sua vez, a atividade biológica da vitamina D. Embora o rim seja o principal local de produção dessa enzima, outros tecidos são capazes de sintetizá-la, ainda que em menor quantidade (ZEHNDER *et al.*, 2001). A forma ativa da vitamina D é então transportada pela circulação através da DPB, para os órgãos-alvo (BARRAL, 2007).

A DBP é carreadora de vários metabólitos da vitamina D. Ela transporta cerca de 95-99% do total de 25(OH)D e tem maior afinidade por 25(OH)D, 24,25(OH)₂D e 25,26 (OH)₂D, com menor afinidade por 1,25(OH)₂D (SU; NARLA; ZHU, 2014). Os metabólitos de vitamina D₂ se ligam similarmente, mas com menor afinidade pela DBP que os metabólitos da D₃ (HERRMANN *et al.*, 2017).

Para manter a homeostase mineral, a produção e degradação de 1,25 (OH)₂D é fortemente regulada (ST-ARNAUD;GLORIEUX, 1998). A produção renal de 1,25(OH)₂D é regulada pelos níveis de paratormônio (PTH), afim de manter a homeostase do cálcio e pelo fator de crescimento fibroblástico, como mecanismo regulatório das concentração de fosfato (JEONG *et al.*, 2017).

O processo de inativação da 25(OH)D e da 1,25(OH)₂D é catalisado pela 24-hidroxilase (CYP24A1), uma enzima mitocondrial, que age pela hidroxilação dos carbonos 23 ou 24 (CASTRO, 2011). A CYP24A1 catalisa a conversão tanto de 25 (OH)D como de 1,25(OH)₂D em uma série de produtos hidroxilados (JONES; PROSSER; KAUFMANN, 2014). A via 24-hidroxilase resulta em ácido calcitróico e a via 23-hidroxilase produz 25(OH)D-26,23-lactona e 1,25(OH)₂D-26,23 lactona, ambos direcionados para excreção através da bile (BIKLE; MALMSTROEM; SCHWARTZ, 2017).

As ações biológicas da 1,25 (OH)₂D são mediadas pelo receptor nuclear de vitamina D (VDR), um fator de transcrição pertencente à superfamília de receptores nucleares de hormônios (MOHR *et al.*, 2001; PINETTE *et al.*, 2003). Esta superfamília compreende mais de 60 receptores nucleares para ligantes lipofílicos, como hormônios esteróides/tireoidianos, vitamina A e vitamina D (KATO, 2000).

O VDR possui vários domínios estruturais, definidos como domínio N-terminal A/B, região C ou domínio de ligação ao DNA (DBD), região de dobradiça e domínio

de ligação multifuncional do ligante (LBD), cada qual com seu papel funcional (NEZBEDOVA; BRTKO, 2004). Como fosfoproteína, o VDR funciona como resíduo-chave que serve como substrato para a fosforilação, que ocorre nos sítios DBD e LBD. O DBD contém estruturas chamadas dedos de zinco (zinc fingers), importantes na interação com a molécula de DNA (THOMAZ, 2013).

O VDR liga a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ com alta afinidade e regula a expressão de genes via ligação de DNA mediada por zinco e interações protéicas (HAUSSLER, M. R. *et al.*, 1997). Após ligação à $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, o VDR é fosforilado pela proteína quinase C em serina-51, num domínio de localização nuclear entre os dois dedos de zinco na região de ligação de DNA e por caseína quinase II (CKII) em serina-208, um resíduo de um domínio de ligação hormonal que é potencialmente envolvido na modulação positiva da transativação (HAUSSLER, M. R. *et al.*, 1995). A associação de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ com VDR provoca o recrutamento do receptor X do ácido retinóico (RXR), formando um complexo heterodímero VDR-RXR com alta afinidade por uma série de elementos de respostas de vitamina D (VDREs) no DNA (BARRAL, 2007; PIKE; MEYER, 2010). Esta interação com o DNA leva à transcrição dos genes seguida da síntese de RNAm para várias proteínas, resultando nos efeitos biológicos da vitamina D (HAUSSLER, M. R. *et al.*, 1995; THOMAZ, 2013).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ gera respostas biológicas tanto pela regulação da transcrição genética (respostas genômicas clássicas), que duram de horas a dias, como pela rápida ativação de caminhos de transdução de sinal na membrana plasmática (respostas rápidas ou não-genômicas), que duram de segundos a minutos (BIKLE, 2014; FLEET, 2004; ISSA; LEONG; EISMAN, 1998; PEDROZO *et al.*, 1999). Contudo, tem sido discutida a participação de VDR nuclear nas ações não-genômicas, assim como a possibilidade das ações rápidas não genômicas modularem a função genômica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (LOPES *et al.*, 2017). As respostas genômicas resultam da interação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ com o VDR nuclear, enquanto que as respostas não genômicas são mediadas pela interação do hormônio com o VDR de membrana (VDRm), localizado em invaginações na membrana externa da célula (NORMAN, 2008). Estas respostas rápidas incluem a absorção de Ca^{2+} pelo intestino, exocitose de insulina de células β pancreáticas, modulação da placa de crescimento de condrócitos de cartilagem, crescimento e diferenciação de células musculares lisas vasculares e queratinócitos e abertura de canais de cálcio e cloro (HUHTAKANGAS *et al.*, 2004).

Além disso, tem sido mostrado que as respostas genômicas e não genômicas à $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ exigem diferentes configurações conformacionais para ligarem à estrutura do LBD no VDR (NORMAN, 2006). A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ possui características estruturais que a tornam conformacionalmente flexível (MOHR *et al.*, 2001; NORMAN *et al.*, 2001). Essa mobilidade conformacional gera uma ampla gama de formas moleculares disponíveis para ligação aos receptores e respostas distintas em vários tecidos (NORMAN *et al.*, 2002). Por exemplo, as respostas clássicas necessitam da ligação do ligando com a forma 6-s-trans, enquanto que a forma preferida para as respostas rápidas é a 6-s-cis (NORMAN *et al.*, 1997).

1.4.3 Indicadores de estado nutricional da vitamina D

Mais de 50 metabólitos de vitamina D foram descritos até agora, apesar de apenas alguns já terem sido quantificados no sangue. Dentre eles, apenas 2 metabólitos, $25(\text{OH})\text{D}$ e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, receberam a maior atenção (ZERWEKH, 2008). Destes, a $25(\text{OH})\text{D}$ fornece a melhor avaliação do estado nutricional da vitamina D (VEMULAPATI *et al.*, 2017) e por isso tem sido o marcador biológico de estado nutricional mais comumente utilizado.

A escolha da $25(\text{OH})\text{D}$ como marcador de estado nutricional é consensual e é justificada por vários motivos. Em primeiro lugar, suas concentrações séricas são minimamente reguladas e portanto refletem tanto a síntese cutânea quanto a ingestão dietética (CASHMAN *et al.*, 2017). Além disso, as concentrações séricas de $25(\text{OH})\text{D}$ são mais altas do que todos os outros metabólitos de vitamina D [são cerca de 1000 vezes maiores que $1,25(\text{OH})_2\text{D}$], facilitando a sua quantificação (BIKLE; MALMSTROEM; SCHWARTZ, 2017). Outra razão reside no fato de a $25(\text{OH})\text{D}$ ser muito mais estável do que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no corpo (WANG, HANMIN *et al.*, 2017). A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é rigorosamente regulada pelas necessidades de cálcio (ZERWEKH, 2008) e possui uma meia-vida curta, de aproximadamente 4h de permanência na circulação (HOLICK, 2011), enquanto a meia-vida da $25(\text{OH})\text{D}$ é estimada em 2-3 semanas (PRENTICE, 2008).

A deficiência de vitamina D freqüentemente é seguida de hiperparatireoidismo secundário, que induz à expressão renal de 1α -hidroxilase, com consequente ativação de vitamina D e aumento sérico de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Portanto, indivíduos deficientes em vitamina D podem apresentar níveis séricos normais de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

(HERRMANN *et al.*, 2017). Por essas razões, é de pouca utilidade sua medição. Contudo, a mensuração de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tem sido de utilidade clínica no que refere ao diagnóstico de doenças relacionadas ao metabolismo de cálcio e alterações renais (HOLICK, 2009).

Em indivíduos saudáveis, o pool circulante de vitamina D é composto por três principais metabólitos: vitamina D circulante ligada à DBP, representando cerca de 85% dos metabólitos, vitamina D ligada à albumina, em cerca de 15% e em sua forma livre, cerca de menos de 1% (TSUPRYKOV *et al.*, 2018). A fração dos metabólitos da vitamina D biodisponíveis correspondem a fração livre e ligada à albumina (BIKLE; MALMSTROEM; SCHWARTZ, 2017). A soma dessas 3 frações compreende a $25(\text{OH})\text{D}$ total.

Muitos biomarcadores fornecem informações sobre o suprimento de vitamina D, função e parâmetros intermediários de saúde ou doença (PRENTICE, 2008). Como relatado acima, a $25(\text{OH})\text{D}$ pode ser considerada um marcador de suprimento para os tecidos, enquanto que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ total é considerada um marcador de função, uma vez que esta é responsável pelas ações biológicas da vitamina D. Outros marcadores de função incluem a fração livre de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e sua razão para a concentração de $25(\text{OH})\text{D}$ ou $24,25(\text{OH})_2\text{D}$ no plasma. Marcadores potenciais dos intermediários de saúde ou doença incluem a fração de absorção de cálcio, densidade mineral óssea, função muscular, incidência de fratura, sensibilidade à insulina e resposta imune inata (PRENTICE; GOLDBERG; SCHOENMAKERS, 2008).

1.4.4 Deficiência de vitamina D: Diagnóstico, epidemiologia e fatores de risco

O diagnóstico de deficiência de vitamina D depende da utilização de pontos de corte ainda não consensuais na literatura mundial. De acordo com o Instituto de Medicina Americano (IOM), a deficiência de vitamina D é determinada por uma concentração sérica de $25(\text{OH})\text{D}$ inferior a 12 ng/ml (< 30 nmol/L), sendo 12-19 ng/ml (30-49 nmol/L) considerada como insuficiência e a partir de 20ng/ml (50nmol/L), suficiência. Esta recomendação se baseia em evidências científicas disponíveis que apoiam um papel fundamental do cálcio e da vitamina D na saúde esquelética. Para resultados extra-esqueléticos, as evidências foram inconsistentes (ROSS *et al.*, 2011). Parece haver um acordo universal que os níveis desejados de

vitamina D na população estejam acima de 25-30 nmol/L (10-12 ng/mL) (CASHMAN et al., 2017).

Por outro lado, a Sociedade Norte-Americana de Endocrinologia (Endocrine Society) afirma que os indivíduos devem ser identificados como deficientes em vitamina D se apresentarem concentrações < 20 ng/ml (50 nmol/L). Dessa forma, sugeriu-se que a insuficiência de 25(OH)D seja definida por uma concentração de 25(OH)D de 20-29 ng/ml (50 – 74 nmol/L) e suficiência de 30-100 ng/ml (75 - 250 nmol/L). Estas recomendações estão baseadas em estudos que observaram uma diminuição até o alcance de um platô de PTH com concentrações de 25(OH)D entre 30 e 40 ng / ml e aumento da eficiência da absorção intestinal de cálcio em 45-65% em mulheres quando estas tiveram suas concentrações séricas de 25(OH)D aumentadas de 20 ng/ml para 32 ng/ml (HOLICK, 2011).

A prevalência de um estado inadequado de vitamina D é, de forma geral, considerada alta. No entanto, cabe ressaltar que a falta de consenso na adoção dos pontos de corte afetam diretamente os relatos de prevalências de suficiência, insuficiência e deficiência de vitamina D.

O estudo de Pludowski e colaboradores (2014), resumiu dados disponíveis sobre o estado da vitamina D em populações de diferentes idades na Europa Central. A concentração média de 25(OH)D no sangue entre neonatos variou entre 7 e 24 ng/mL, dependendo da estação. Para idosos com idade igual ou superior a 60 anos, as concentrações de 25(OH)D no inverno variaram de 11 ng/mL na Ucrânia a 20 ng/mL na Hungria. No verão as concentrações de 25(OH)D variaram de 15 ng/mL na Ucrânia para 33 ng/mL na Hungria. As concentrações máximas de 25(OH)D foram mais elevadas para as pessoas mais jovens e mais baixas para as pessoas mais velhas (PLUDOWSKI *et al.*, 2014).

No estudo de Cashman (2016), que avaliou as concentrações séricas de 25(OH)D em populações representativas da Europa, os autores observaram que 13,0% dos 55844 indivíduos apresentavam deficiência de vitamina D, segundo o ponto de corte de 10 ng/mL (IOM). Esta prevalência foi elevada para 40,4% quando um ponto de corte mais rígido, de 20 ng/mL (Sociedade de Endocrinologia Americana), foi adotado (CASHMAN, 2016).

Os Estados Unidos e outros países desenvolvidos apresentam uma tendência à baixas concentrações de 25(OH)D possivelmente devido ao aumento da adiposidade, diminuição da mobilidade e medo do sol (LIPS, 2010). O NHANES

2007-2010 forneceu as primeiras concentrações séricas de 25(OH)D nacionais representativas dos Estados Unidos. No geral, observou-se que crianças (1-5 anos de idade) apresentaram concentrações de 25(OH)D significativamente maiores que adolescentes (12-19 anos) e adultos de 20-59 anos, concentrações significativamente mais baixas do que os adultos mais velhos (≥ 60 anos). Após estratificação em pontos de corte, observou-se também que 5,9% da população apresentaram concentrações totais de 25(OH)D < 30 nmol/L (12ng/mL) e 64% < 75 nmol/L (30ng/mL). Os indivíduos com uma ingestão maior de vitamina D (dieta, suplementos ou ambos) e aqueles que relataram consumir qualquer suplemento da vitamina tiveram uma concentração de 25(OH)D significativamente superior. As concentrações de 25(OH)D também foram significativamente maiores para as pessoas que foram examinadas de maio a outubro do que para aqueles examinados de novembro a abril, demonstrando a influência das estações nos resultados, uma vez que o primeiro período de tempo abriga todos os meses do verão e parte da primavera e outono (SCHLEICHER *et al.*, 2016).

Na América do Sul, em vários estudos, uma alta prevalência de indivíduos com 25(OH)D abaixo de 50 nmol/L (20ng/mL) foi observada (VAN SCHOOR; LIPS, 2017). Pereira-santos e colaboradores (2018) ao conduzirem uma metanálise, observaram que a concentração média de vitamina D na população brasileira entre os anos 2000 e 2017, foi de 67,65 nmol/L. O nível mais alto foi observado na região Nordeste (74,9 nmol/L). A prevalência de deficiência de vitamina D foi de 28,16%, com maior frequência na população mais velha. Os maiores níveis de deficiência foram observados nas regiões sul e sudeste. A taxa de insuficiência de vitamina D foi de 45,26% e a maior ocorrência foi entre as regiões sudeste e nordeste (PEREIRA-SANTOS *et al.*, 2018).

No estudo de Eloi e colaboradores (2016), que analisou retrospectivamente os resultados das concentrações de 25(OH)D de brasileiros de 2 a 95 anos, residentes em São Paulo, Brasil, demonstrou que 33,9% das amostras apresentaram concentrações séricas de 25(OH)D insuficientes ou deficientes, quando o ponto de corte adotado foi de 20 ng/mL. Essa prevalência aumentou para 70.7 % de insuficiência ou deficiência quando o ponto de corte utilizado foi de 30 ng/mL. As prevalências de deficiência não foram diferentes entre os gêneros, contudo, foram significativamente maiores durante o inverno. O pico das

concentrações de 25(OH)D ocorreram durante a 9.8ª semana do ano (início de março) (ELOI *et al.*, 2016).

Os fatores que influenciam a síntese cutânea de vitamina D incluem estação do ano, latitude, hora do dia, pigmentação da pele, uso de protetor solar e extensão de cobertura da vestimenta (CANNELL *et al.*, 2008). Indivíduos com baixa exposição solar (CANUTO *et al.*, 2015), pele negra (RICHARD; ROHRMANN; QUACK LÖTSCHER, 2017), mais velhos (CABRAL *et al.*, 2013) e com baixo consumo de alimentos fonte (CHEN *et al.*, 2007) apresentam maior risco de deficiência de vitamina D. A melanina é altamente eficiente na absorção da radiação UVB. Portanto, uma pele hiperpigmentada apresenta síntese reduzida de vitamina D₃ (WEBB *et al.*, 2018). Idosos também apresentam uma pele com menor capacidade de produção de vitamina D₃ (MACLAUGHLIN; HOLICK, 1985). Os residentes em lares de idosos podem ainda ser menos móveis e conseqüentemente terem menor exposição à luz solar (VAN SCHOOR; LIPS, 2017). Além disso, a obesidade também é apontada como fator de risco para deficiência de vitamina D (VANLINT, 2013). Também se encontram nesse grupo de risco crianças prematuras, pacientes com síndromes de má absorção, que foram submetidos a cirurgia bariátrica ou em uso de grande quantidade de medicamentos, incluindo aqueles para tratamento de AIDS/HIV, pois estas drogas favorecem o catabolismo de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D (HOLICK *et al.*, 2011). As concentrações de 25(OH)D também são geralmente baixas em lactentes e mulheres na menopausa (WANG *et al.*, 2017).

A deficiência de vitamina D pode resultar em raquitismo, osteomalácia e contribuir na patogênese da osteoporose (LIPS, 2006). A deficiência de vitamina D leva a uma diminuição da absorção intestinal de cálcio (HOLICK, 2003). Como mecanismo compensatório, ocorre aumento da secreção de paratormônio (PTH), que por sua vez, estimula a diferenciação de osteoblastos em osteoclastos, promovendo remodelamento ósseo, com o lançamento de enzimas e ácido clorídrico para liberar cálcio dos ossos para dentro da circulação, favorecendo o desenvolvimento de osteopenia, osteoporose e aumentando o risco de fratura (HOLICK, 2008).

Estes são os efeitos clássicos resultantes da deficiência da vitamina D. Contudo, mais de 200 genes são regulados por este hormônio (RAMAGOPALAN *et al.*, 2010), através do VDR, presente em diversos tecidos do corpo (DE JONGH; VAN SCHOOR; LIPS, 2017). Sendo assim, vários órgãos respondem a vitamina D e,

portanto, sua baixa concentração sérica pode afetar várias funções do organismo, podendo resultar em múltiplas doenças, sejam elas agudas, autoimunes ou crônicas (BINKLEY; RAMAMURTHY; KRUGER, 2015; RITU; GUPTA, 2014).

1.4.5 Funções clássicas e efeitos extraesqueléticos da vitamina D

A resposta clássica que o sistema endócrino da vitamina D desempenha é a manutenção da homeostase esquelética, através de mecanismos indiretos e diretos. O efeito indireto é a atuação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no intestino, para estimular a absorção de cálcio e fósforo, mantendo as concentrações plasmáticas destes íons em níveis suficientes para a mineralização óssea normal (CARPENTER *et al.*, 2017; CHRISTAKOS *et al.*, 2003). A absorção intestinal de cálcio ocorre por transporte transcelular ativo ou transporte paracelular passivo (CHRISTAKOS, 2012). No intestino, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ afeta ambos os processos de transporte de cálcio trans e paracelular, contudo, no último caso, ainda existem controvérsias (WONGDEE; CHAROENPHANDHU, 2015). A primeira fase do processo transcelular envolve a entrada de cálcio no enterócito através dos canais seletivos de cálcio TRPV5 ou TRPV6, induzido por $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que medeia a absorção de cálcio através da membrana da borda em escova (CHRISTAKOS *et al.*, 2011). A segunda etapa envolve o movimento de cálcio pelo interior da célula, através da difusão de cálcio, que é facilitada pela calbindina D9K (CHATTERJEE, 2001). A calbindina é uma proteína de ligação ao cálcio que tem sua síntese aumentada pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Na terceira fase ocorre extrusão de cálcio da célula intestinal contra um gradiente de concentração (CHATTERJEE, 2001).

Contudo, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ também exerce seus efeitos diretos no osso, através dos osteoblastos, estimulando sua diferenciação e função e promovendo mineralização (KRAICHELY; MACDONALD, 1998). Estes efeitos são mediados pelo VDR presente nessas células.

As ações anabólicas da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no osso envolvem duas proteínas: proteína relacionada com o receptor de lipoproteínas de baixa densidade (LRP5) e osteocalcina. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta significativamente a expressão de LRP5, que atua via sinalização de Wnt (HAUSSLER, MARK R. *et al.*, 2013). Wnt são genes que codificam uma grande família de fatores de crescimento. Nos seres humanos, foram identificadas 19 proteínas Wnt, que desempenham um papel importante na

osteoblastogênese e formação óssea (MILLER, 2002; YAVROPOULOU; YOVOS, 2007).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ também atua na homeostase óssea através da estimulação à síntese de osteocalcina (AVOLIO *et al.*, 2008). A osteocalcina, por sua vez, atua na absorção de cálcio e regulação da formação óssea (SOUZA *et al.*, 2010).

Embora os efeitos ósseos da vitamina D sejam muito bem aceitos e elucidados, à este hormônio tem sido atribuídos muitos outros efeitos extraqueléticos (FELDMAN *et al.*, 2014; HOLICK, 2012). A presença do VDR em células diferentes das do intestino, osso, rim e glândula paratireóide levaram ao reconhecimento de ações não-calcêmicas de ligantes de VDR (NAGPAL; NA; RATHNACHALAM, 2005). Os efeitos extraesqueléticos sugeridos incluem benefícios sobre doenças auto-imunes, doenças cardiovasculares, memória e disfunção neurológica, doenças renais, diabetes, câncer e outras doenças (WIMALAWANSA, 2011). Diversos estudos epidemiológicos têm relatado uma associação inversa entre vitamina D e a prevalência dessas doenças. No entanto, dados na literatura sobre o efeito da suplementação de vitamina D sobre esses desfechos são controversos.

1.4.6 Vitamina D e Resistência a insulina/Diabetes

Estudos têm mostrado associações entre concentrações séricas baixas de $25(\text{OH})\text{D}$ e resistência a insulina e DM (FOROUHI *et al.*, 2008; MEZZA *et al.*, 2012; TEEGARDEN; DONKIN, 2009; SONG *et al.*, 2013). Essas associações podem ser derivadas tanto de efeitos diretos quanto indiretos da vitamina D. De fato as células β -pancreáticas expressam o VDR, que medeia as respostas diretas ao hormônio (CAVALIER *et al.*, 2011), assim como a 1α -hidroxilase, enzima responsável pela conversão à forma ativa da vitamina D (BLAND *et al.*, 2004).

Os efeitos diretos envolvem o aumento no transporte de glicose em resposta ao estímulo de insulina pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, que ligada ao VDR, exerce um estímulo genômico (TAI *et al.*, 2008). Contudo, a vitamina D também exerce efeitos não genômicos nas células beta. Em modelo animal, o análogo $1\alpha,25(\text{OH})_2$ lumisterol₃ aumentou a secreção de insulina via aumento do influxo dos canais de Ca^{2+} , agindo através do VDRm (KAJIKAWA *et al.*, 1999).

Um importante efeito indireto da vitamina D no DM se baseia na dependência de cálcio das endoproteinasas que liberam insulina a partir da conversão de

próinsulina (BOUCHER, 2011; PALOMER *et al.*, 2008; WOLDEN-KIRK *et al.*, 2011). Outro efeito indireto da vitamina D se apoia na supressão de PTH, que por sua vez se associa inversamente à sensibilidade a insulina (CHIU *et al.*, 2004).

Além disso, a vitamina D exerce efeitos imunomodulatórios e antiinflamatórios (BRAGAZZI *et al.*, 2017), o que poderia ser benéfico na característica autoimune do DM 1 (TAKIISHI *et al.* 2010) e na melhora da inflamação no DM 2 (GEORGE; PEARSON; WITHAM, 2012; XUAN; ZHAO; LIU, 2013).

Apesar dos diversos estudos epidemiológicos relatando associação inversa entre vitamina D e RI/DM, dados na literatura sobre o efeito da suplementação de vitamina D sobre esses desfechos são controversos. Enquanto alguns estudos observaram melhora da RI (DUTTA *et al.*, 2014), outros demonstraram não haver melhora na tolerância oral à glicose e marcadores do estado glicêmico (MOREIRA-LUCAS *et al.*, 2017) e na RI (POOLSUP; SUKSOMBOON; PLORDPLONG, 2015).

1.4.7 Vitamina D, HAS e outras doenças cardiovasculares

Vários estudos têm observado associação inversa entre baixas concentrações de 25(OH)D e pressão arterial elevada e risco de HAS (KE *et al.*, 2017; PACIFICO *et al.*, 2011; TOMAINO *et al.*, 2015; FORMAN; CURHAN; TAYLOR, 2008; SKAABY; THUESEN; LINNEBERG, 2017). As evidências clínicas e epidemiológicas sugerem que a vitamina D pode regular a pressão sanguínea através da regulação do sistema renina-angiotensina (SRA) (LI, YAN CHUN *et al.*, 2004; VERHAVE; SIEGERT, 2010). A vitamina D regula negativamente a expressão da renina e, portanto, a atividade do SRA (LI *et al.*, 2002). A ligação da 1,25(OH)₂D ao VDR suprime a expressão de renina através da ligação ao fator de transcrição *CREB* (cAMP response element-binding protein). Como resultado, a estimulação da transcrição da renina é inibida porque CREB não é mais capaz de estimular a transcrição da renina pela ligação aos elementos de resposta de cAMP na região promotora do gene da renina (PILZ *et al.*, 2009).

As associações de vitamina D com prevalência de outras doenças cardiovasculares também tem atraído muito interesse (BRANDENBURG; VERVLOET; MARX, 2012; GOUNI-BERTHOLD; KRONE; BERTHOLD, 2009; KULOĞLU *et al.*, 2013; MAJEED, 2017). Baixas concentrações de vitamina D estão associadas a doença da artéria coronária e infarto agudo do miocárdio (MOTIWALA;

WANG, 2011). A vitamina D também se associa inversamente a disfunção endotelial (MICHOS, 2008). As células vasculares endoteliais são cruciais para a inibição da aterogênese por causa de suas propriedades anti-trombóticas e anti-inflamatórias (C. BREWER; D. MICHOS; P. REIS, 2011). Em condições fisiológicas, o endotélio atua criando mecanismos anticoagulantes, inibindo a proliferação e migração celulares e controlando a resposta inflamatória (BAHIA *et al.*, 2006). Neste sentido, podem haver efeitos diretos na parede vascular pois a conversão em $1,25(OH)_2D$ resulta em uma regulação parácrina/intrácrina da ativação das células endoteliais à inflamação (C. BREWER; D. MICHOS; P. REIS, 2011). Os caminhos sugeridos para o controle da função das células endoteliais incluem redução da expressão de moléculas de adesão, inibição da proliferação de células musculares lisas e ativação de macrófagos (MUSCOGIURI *et al.*, 2012).

Além disso, a vitamina D é capaz de regular o processo aterosclerótico. A ativação do VDR reduz a expressão de NF-KB e IL-6 em células endoteliais (PILZ *et al.*, 2016). Pesquisas têm mostrado que a vitamina D aumenta a expressão de citocinas antiinflamatórias, tais como interleucina 10 (IL-10) e reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α (PÉREZ-HERNÁNDEZ *et al.*, 2016). Um estudo conduzido por Oh e colaboradores (2009), mostrou que a $1,25(OH)_2D$ diminuiu a infiltração de colesterol no macrófago em pacientes obesos, diabéticos e hipertensos (OH *et al.*, 2009). SCHLEITHOFF e colaboradores (2006), em um ensaio clínico duplo cego, observaram que após o tempo de intervenção, as concentrações medianas de IL-10 aumentaram 43% no grupo suplementado. Embora TNF- α não tenha diferido significativamente neste grupo, no grupo controle os valores aumentaram em 12% (SCHLEITHOFF *et al.* 2006).

Outras propriedades antiateroscleróticas da vitamina D incluem a regulação negativa do fator tecidual F3 e positiva da trombomodulina em células endoteliais e macrófagos, além de aumento da produção do óxido nítrico endotelial (PILZ *et al.*, 2016).

Sugere-se ainda o efeito protetor cardiovascular da vitamina D parcialmente mediado pela adiponectina (GANNAGÉ-YARED *et al.*, 2009). Adiponectina é uma adipocina secretada por adipócitos e seus níveis no sangue estão inversamente associados à obesidade, inflamação, RI e medidas de espessura da camada íntima (DU *et al.*, 2018). Ela exerce potentes efeitos antiinflamatórios, suprimindo citocinas pró-inflamatórias e induzindo a expressão de genes antiinflamatórios, por exemplo,

de hemeoxigenase I e IL-10 (TILIJIA PUN; PARK, 2018). Três mecanismos pelos quais a vitamina D pode aumentar a adiponectina estão propostos. São eles a supressão do gene TNF- α , do SRA do tecido adiposo, ambos que regulam a produção de adiponectina (MOUSA *et al.*, 2017) e a osteocalcina (BAZIAR *et al.*, 2014). O SRA do tecido adiposo inibe a secreção de adiponectina e a vitamina D, por sua vez, diminui a atividade deste sistema (VAIDYA *et al.*, 2011). Além disso, a vitamina D está associada à regulação positiva da osteocalcina. A adição de osteocalcina em culturas de células de adipócitos aumentou a expressão de um gene de adiponectina (BAZIAR *et al.*, 2014).

Contudo, apesar de tais evidências de associação inversa entre 25(OH)D e estes eventos cardiovasculares, dados na literatura sobre a suplementação de vitamina D nesses desfechos são controversos. Enquanto alguns estudos observaram diminuição dos marcadores inflamatórios e moléculas de adesão (SALEKZAMANI *et al.*, 2017), outros demonstraram não haver melhora na pressão arterial (BEVERIDGE *et al.*, 2015; SWART *et al.*, 2018). Em indivíduos com sobrepeso e obesidade, uma revisão sistemática com metanálise sugeriu que a suplementação de vitamina D não promove mudanças significativas nas concentrações de marcadores inflamatórios (JAMKA *et al.*, 2015).

1.4.8 Vitamina D e imunidade

Células envolvidas em respostas do sistema imune inato e adaptativo expressam VDR e portanto, podem responder a 1,25(OH)₂D (WHITE, 2012). O sistema endócrino da vitamina D está envolvido em vários processos biológicos que modulam respostas imunes e tem um importante papel em doenças autoimunes. A atuação da vitamina D no sistema imune ocorre principalmente através dos seguintes mecanismos: aumento de células T regulatórias, diminuição da proliferação de células T helper 1 (Th1) e citocinas (MATTNER *et al.*, 2000), redução da secreção de IL-2 e interferon- γ (IFN γ), supressão de maturação e função de células dendríticas (PENNA; ADORINI, 2000) e estímulo a células T helper 2 (Th2) e IL-10 (BOONSTRA *et al.*, 2001). Além disso, a 1,25(OH)₂D ainda exerce seus efeitos através da regulação negativa de células T helper 17, a qual tem sido relatado na literatura o seu envolvimento na patogênese de doenças autoimunes, como artrite

reumatóide, psoríase e lúpus eritematoso (ARICAN *et al.*, 2005; COLIN *et al.*, 2010; WONG *et al.*, 2008).

Estudos recentes têm mostrado associações inversas entre vitamina D e doenças autoimunes, tais como psoríase, artrite reumatóide, entre outras (ARANOW, 2011; LEE, Y. H.; BAE, 2016; LEE, Y H; SONG, 2017; SALEH; DHUBAIBI, 2018). Em doenças autoimunes, as células Th1 são direcionadas contra as proteínas do próprio corpo, o que resulta em condições patológicas. Células Th1 são alvos diretos de 1,25(OH)₂D (CANTORNA *et al.*, 2004). Neste sentido, 1,25(OH)₂D atua na função imunológica suprimindo o desenvolvimento de respostas das células Th1 e favorecendo as células T regulatórias e Th2 (VANHERWEGEN; GYSEMANS; MATHIEU, 2017).

1.4.9 Vitamina D e câncer

Pesquisas têm sugerido uma associação entre a exposição ao sol, o estado da vitamina D e o risco de desenvolver uma variedade de cânceres dos mais comuns (HOLICK, 2014). Tem sido relatado que concentrações elevadas de vitamina D na circulação estão associadas a um risco reduzido de desenvolver certos tipos de câncer (DEUSTER *et al.*, 2017; FENG *et al.*, 2017). Estudos ecológicos baseados na variação geográfica da incidência de câncer e taxas de mortalidade fizeram contribuições importantes para a hipótese da radiação UVB como fator profilático contra o câncer (GRANT, 2012).

Garland e Garland (2006) demonstraram uma forte associação inversa entre luz solar e câncer de colon, confirmando a possibilidade de atuação da vitamina D na prevenção do câncer de cólon. A associação demonstrou que as taxas de mortalidade por câncer de cólon são mais baixas em estados metropolitanos localizados em climas ensolarados do que em estados metropolitanos localizados em climas relativamente mais escuros. O mecanismo proposto foi a redução da resposta inflamatória à flora bacteriana e outros agentes presentes no lúmen do cólon via absorção aumentada de cálcio, promovida pela vitamina D.

Há também evidências de que a vitamina D pode atuar de forma direta em células cancerígenas através de mecanismos que incluem prevenção da proliferação celular, indução da apoptose e supressão de fatores de crescimento que promovam metástase (MOUKAYED; GRANT, 2013). A vitamina D também pode inibir os

iniciadores da angiogênese celular em várias linhagens celulares de câncer (MOUKAYED; GRANT, 2013). Além disso, ainda regula a autofagia associada ao câncer (WANG, JIANRONG *et al.*, 2008). Ela atua inibindo o mTOR, responsável pela promoção do crescimento e progressão do tumor e pela regulação negativa da autofagia (LIMA, 2014).

1.4.10 Vitamina D e obesidade

Recentemente, três mecanismos tem sido sugeridos para explicar os níveis geralmente mais baixos de vitamina D em obesos. São eles: a menor exposição solar, sequestro no tecido adiposo e diluição volumétrica. Indivíduos obesos tendem a uma mobilidade mais limitada, praticando menos atividades ao ar livre, além de usarem roupas mais cobertas por receio de discriminação (POURSHAHIDI, 2015). Também tem sido sugerido na literatura que os baixos níveis de 25(OH)D em obesos podem ser devido a um sequestro pelo tecido adiposo, diminuindo sua disponibilidade na circulação (WORTSMAN *et al.*, 2000). Blum e colaboradores (2008) sugeriram, através de seus resultados, que há uma associação positiva moderadamente forte entre o conteúdo de vitamina D₃ no soro e no tecido adiposo, pelo menos em indivíduos obesos (BLUM *et al.*, 2008). Esses dados apoiam o conceito do tecido adiposo como local de armazenamento da vitamina D. Além disso, sustentando o conceito da diluição volumétrica, Drincic e colaboradores (2012) mostraram que um modelo dilucional volumétrico representa essencialmente toda a variabilidade na concentração sérica de 25(OH)D atribuível à obesidade. Os autores propuseram que incrementos de colecalciferol seriam distribuídos no soro e na totalidade de gordura corporal (DRINCIC *et al.*, 2012). Portanto, dado um certo incremento de colecalciferol, seria de se esperar, em um indivíduo com 2 vezes mais massa gorda, um aumento nas concentrações de 25(OH)D equivalente a metade do aumento em um indivíduo de peso normal. O estudo apoia ainda, que a vitamina D armazenada em gordura pode ser retirada e ir para o soro, ligada a DBP, para então ser encaminhada ao fígado para sofrer hidroxilação. Segundo os mesmos autores, a associação inversa observada entre vitamina D e medidas antropométricas está relacionada ao maior volume de distribuição da 25(OH)D em massa tecidual.

1.4.11 Vitamina D e obesidade metabolicamente saudável

Apesar do reconhecimento do fenótipo obeso MS, outros fatores que contribuem para a preservação deste perfil metabólico favorável ainda precisam ser elucidados. Um possível fator que pode contribuir para a melhor compreensão deste fenótipo é a vitamina D. Há na literatura evidências de uma relação entre deficiência de vitamina D e desordens metabólicas. Recentemente, alguns pesquisadores incluíram a análise da 25(OH)D em seus estudos e relataram o estado nutricional deste metabólito em indivíduos obesos MS, além de encontrarem associações entre 25(OH)D e outros biomarcadores. Os resultados, porém, são conflitantes. Alguns estudos observaram concentrações séricas de 25(OH)D significativamente mais altas nos obesos MS em comparação aos MNS (BOONCHAYA-ANANT; HOLICK; APOVIAN, 2014; ESTEGHAMATI *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2016). Entretanto, outros autores não observaram diferença significativa entre estes fenótipos (HONG *et al.*, 2013; AL MASRI *et al.*, 2017; AL-KHALIDI *et al.*, 2018). Além disso, vários estudos têm mostrado uma associação inversa entre 25(OH)D e adiposidade. As prevalências de indivíduos metabolicamente saudáveis entre os obesos, os critérios para definição de saúde metabólica e os principais resultados encontrados nestes estudos estão descritos no quadro 5.

Quadro 5 - Resumo de estudos envolvendo vitamina D e obesidade metabolicamente saudável.

Autor/Ano	Local e população de estudo (n)*	Definição de obesidade metabolicamente saudável	Prevalência de Obesos MS**	Principais resultados
Hong <i>et al.</i> (2013)	Coréia, >18 anos (16 190) - NOMS (8051) - NOMNS (3043) - Obeso MS (2318) - Obeso MNS (2778)	IMC \geq 25 kg/m ² + Presença de até 1 componente da SM	47,7%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ As concentrações séricas de 25(OH)D não diferiram significativamente entre os indivíduos obesos MS e MNS; ▪ Obesos MNS apresentaram as maiores concentrações de AST e ALT em comparação aos MS; ▪ Comparados aos obesos MNS, os obesos MS foram associados com um risco menor de apresentar enzimas hepáticas anormais (após ajuste para covariáveis).
Boonchayanant, Holick e Apovian (2014)	- EUA, > 18 anos (191) - Obeso MS (63) - Obeso MNS (128)	IMC \geq 30 kg/m ² + HOMA-IR < 2,5	33%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ As concentrações séricas de 25(OH)D foram significativamente mais altas nos obesos MS, comparados aos MNS; ▪ 48,7% dos indivíduos apresentaram deficiência de vitamina D, segundo o ponto de corte de 30 ng/mL; ▪ 25(OH)D foi inversamente correlacionada com IMC, peso corporal, CC e níveis de HbA1c.
Esteghamati <i>et al.</i> (2014)	-Irã, > 18 anos (4391) - Obeso MS (1800/1689) - Obeso MNS (2591/2702)	IMC \geq 25,2 kg/m ² e 27,3 kg/m ² + Utilização de 2 conjuntos de critérios diferentes: ▪ Presença de até 1 componente da SM, usando a definição de SM proposta pelo IDF (2005) ▪ Presença de até	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 41.9% de acordo com os critérios do IDF; ▪ 38.4% de acordo com a definição de Karelis <i>et al.</i> (2008). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obesos MS, independente da definição utilizada, apresentaram concentrações de 25(OH)D mais altas, em comparação aos obesos MNS; ▪ 25(OH)D foi inversamente correlacionada com a CC; ▪ Obesos no quartil mais baixo de 25(OH)D tinham uma maior razão de chances (OR) para SM, comparados aos obesos no quartil mais alto, porém sem significância estatística; ▪ 25(OH)D foi inversamente associada à glicose de jejum e HbA1c somente em obesos MS (de acordo com as 2 definições); ▪ PCR e fibrinogênio não foram significativamente diferentes entre indivíduos deficientes e não deficientes em vitamina D, independente do estado de saúde metabólica (MS ou MNS).

Autor/Ano	Local e população de estudo (n)*	Definição de obesidade metabolicamente saudável	Prevalência de Obesos MS**	Principais resultados
		1 anormalidade metabólica, segundo Karelis <i>et al.</i> (2008)		
Wang <i>et al.</i> (2016)	China, > 40 anos (n=1292) - NOMS (415) - NOMNS (249) - Obeso MS (231) - Obeso MNS (397)	IMC \geq 25 kg/m ² + Presença de até 1 componente da SM (ATP III)	36,7% *Considerou-se sobrepeso e obesidade no grupo de obesos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ As concentrações séricas de 25(OH)D foram significativamente mais altas nos obesos MS, em relação aos MNS; ▪ As concentrações séricas de 25(OH) não foram significativamente diferentes entre indivíduos de peso normal e obesos MS;
Ha <i>et al.</i> (2017)	Coréia, >50 anos (5830) -NOMS (SI) -NOMNS (SI) - Obeso MS (SI) - Obeso MNS (SI)	IMC \geq 25kg/m ² + Ausência de SM (ATP III) ou os quartis mais baixos de RI	-	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Em indivíduos do sexo masculino, as concentrações séricas de 25(OH)D, foram significativamente mais altas em obesos MS, em comparação aos obesos MNS (modelo ajustado). Contudo, no sexo feminino, não houve diferença significativa entre os fenótipos; ▪ Mulheres obesas MS apresentaram menores concentrações de PTH, em comparação às obesas MNS. Contudo, entre os homens os resultados não foram significativos; ▪ A prevalência de deficiência de vitamina D foi de 50.2% e 73.6%, respectivamente, entre obesos MS e obesos MNS. (ponto de corte=30 ng/mL); ▪ Obesos MNS apresentaram uma OR=2.54 para deficiência de vitamina D, em relação a referência (peso normal e metabolicamente saudável).
Al Masri <i>et al.</i> (2017)	- França, adultos (158) - Obeso MS (93) - OIR (65)	IMC \geq 30 kg/m ² + HOMA-IR \leq 3	58,8%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ As concentrações de 25(OH)D não diferiram entre obesos MS e obesos insulino-resistentes (OIR); ▪ 47,36% apresentaram deficiência de vitamina D (amostra total) e destes, 40,74% eram insulino-resistentes e 59,26% eram obesos MS. ▪ 25(OH) D não se associou com RI.
Sukumar <i>et al.</i> (2018)	Estados Unidos, 22 - 51 anos (27)	IMC \geq 25 kg/m ²	51,8%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ As concentrações de magnésio e osteocalcina foram maiores em obesos MS;

Autor/Ano	Local e população de estudo (n)*	Definição de obesidade metabolicamente saudável	Prevalência de Obesos MS**	Principais resultados
	<ul style="list-style-type: none"> - Obeso MS (14) - Obeso MNS (13) 	<p style="text-align: center;">+</p> Presença de até 1 anormalidade: -CC > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres; - Percentual de tronco médio > 20% para homens e mulheres; - Gordura corporal > 36% para homens e mulheres.		<ul style="list-style-type: none"> ▪ As concentrações de PTH foram menores em obesos MS; ▪ As concentrações de 25(OH)D não diferiram entre os fenótipos.
Farzadfar <i>et al.</i> (2018)	Irã, entre 18 e 50 anos (215) <ul style="list-style-type: none"> - Obeso MS (110) - Obeso MNS (105) 	<p style="text-align: center;">IMC ≥ 30 kg/m²</p> <p style="text-align: center;">+</p> Ausência de SM (ATP III)	51,1%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Na <i>baseline</i>, as concentrações séricas de 25(OH)D, não diferiram entre os fenótipos; ▪ Os 2 fenótipos foram subdivididos em 2 grupos: placebo e suplementação (todos apresentavam deficiência ou insuficiência de vitamina D). Os grupos suplementados apresentaram aumento nas concentrações de 25(OH)D após 4 meses de intervenção; ▪ Após intervenção, houve diminuição de 8 metabólitos associados a biomarcadores lipídicos apenas no grupo de obesos MNS suplementado. Assim, suplementos de vitamina D em obesos MNS com insuficiência ou deficiência de vitamina D pode contribuir para uma melhoria do perfil lipídico sérico e de enzimas hepáticas.
Al-khalidi <i>et al.</i> (2018)	- Canadá, ≥ 20 anos (11 333) <ul style="list-style-type: none"> - PNMS (1939) - PNMNS (2441) - SPMS (922) 	<p style="text-align: center;">IMC ≥ 30 kg/m²</p> <p style="text-align: center;">+</p> Presença de 0 componentes da SM, segundo	12,5%	<ul style="list-style-type: none"> ▪ As concentrações séricas de 25(OH)D não diferiram significativamente entre os indivíduos obesos MS e MNS; ▪ O fenótipo obeso MS não esteve associado ao risco de mortalidade cardiometabólica nem por outras causas; ▪ No fenótipo obeso MNS, houve uma associação inversa significativa entre 25 (OH) e risco de mortalidade cardiometabólica, mas a partir de 50

Autor/Ano	Local e população de estudo (n)*	Definição de obesidade metabolicamente saudável	Prevalência de Obesos MS**	Principais resultados
	<ul style="list-style-type: none"> - SPMNS (3100) - Obeso MS (367) - Obeso MNS (2564) 	Ortega, Lavie e Blair (2016)		nmol/L, não houve redução do risco de mortalidade (modelo ajustado por covariáveis); <ul style="list-style-type: none"> ▪ As concentrações de 25(OH)D abaixo de 50 nmol/L foram inversamente associadas ao risco aumentado de mortalidade cardiometabólica e por todas as causas.

SI = sem informação; *Todos os estudos incluíram indivíduos de ambos os sexos masculino e feminino; ** Prevalência observada considerando apenas a população obesa (obesos = 100%); NOMS: Não obeso metabolicamente saudável/ PNMS: Peso normal metabolicamente saudável/ SPMS: Sobrepeso metabolicamente saudável/ MS: Metabolicamente saudável/ MNS: Metabolicamente não saudável.

2 JUSTIFICATIVA

O conceito de "obesidade metabolicamente saudável" e "obesidade metabolicamente não saudável" tem levado a investigação da saúde metabólica como um determinante de doenças mais importante do que a obesidade por si só. A intensa discussão a respeito da saúde metabólica de obesos faz emergir interesse por biomarcadores que contribuam para a caracterização do perfil metabólico destes indivíduos. Neste sentido, a identificação de biomarcadores adicionais, para além daqueles classicamente adotados para avaliação de risco de comorbidades (tais como glicose, triglicéridos, PA, entre outros), pode contribuir para uma melhor compreensão dos fatores de risco e/ou proteção envolvidos no fenótipo "obeso metabolicamente saudável" e na saúde metabólica dos indivíduos em geral.

Tem sido sugerido que a vitamina D é capaz de aumentar a absorção de glicose e a disponibilidade de insulina, de regular a pressão arterial e o processo aterosclerótico, além de possuir atividade anti-inflamatória e imunomodulatória. Dessa forma, é possível que a vitamina D possa contribuir para a determinação da saúde metabólica de indivíduos obesos. Além disso, comparada a outros biomarcadores adicionais, tais como adiponectina, TNF- α e IL-6, é menos dispendiosa e de maior aplicabilidade. No entanto, estudos investigando a associação entre vitamina D e saúde metabólica de obesos, são escassos e conflitantes. É possível que parte da controvérsia na literatura seja decorrente da utilização de critérios diferentes para a definição de saúde metabólica. A adoção de um critério considerado mais rigoroso para classificar os indivíduos como saudáveis, juntamente com a investigação de um conjunto amplo de marcadores bioquímicos e de composição corporal pode contribuir para refinar a exploração da associação desta vitamina com desfechos metabólicos em uma população com elevada prevalência de sobrepeso e obesidade.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Investigar a associação entre vitamina D e a saúde metabólica de indivíduos adultos.

3.2 Específicos

- a) Classificar os indivíduos de acordo com o estado metabólico em seis fenótipos: eutrófico MS, eutrófico MNS, sobrepeso MS, sobrepeso MNS, obeso MS e obeso MNS;
- b) Comparar as concentrações séricas dos indicadores estudados e a distribuição de gordura entre os compartimentos subcutâneo e visceral considerando os seis diferentes fenótipos;
- c) Avaliar a associação entre as concentrações de vitamina D e os demais biomarcadores investigados;
- d) Analisar a frequência dos diferentes fenótipos metabólicos de acordo com o estado de vitamina D;
- e) Avaliar a chance de os indivíduos apresentarem o fenótipo metabolicamente não saudável em função das concentrações de vitamina D.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Desenho e população de estudo

O presente estudo é parte de uma coorte cujo objetivo é investigar aspectos socioeconômicos e psicossociais associados a condições e comportamentos de saúde em uma população de funcionários técnico-administrativos da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Este estudo longitudinal, denominado Estudo Pró Saúde (EPS), passou por 4 fases de coleta de dados. A Fase 1 foi realizada em 1999 e contou com a participação de 4.030 funcionários. Nesta etapa, os participantes preencheram um questionário e tiveram peso e estatura aferidos. A fase 2, realizada em 2001-2, contou com a participação de 3.574 funcionários que também preencheram um questionário, desta vez com novos aspectos incorporados e tiveram, além de peso e estatura, pressão arterial e circunferência abdominal aferidos. Na fase 3, ocorrida entre 2006-7, foram realizados os mesmos procedimentos descritos anteriormente e, finalmente, entre 2012-13 ocorreu a fase 4 (Apêndice A – Recorte do manual de operações Pró-Saúde). Nesta fase do estudo, além da aplicação de questionário e aferições de medidas como peso, estatura e pressão arterial, uma subamostra de 520 participantes estratificada por sexo, idade (<50 anos e ≥50 anos) e escolaridade (< nível médio e ≥ nível médio), considerando as proporções destes estratos na coorte, foi selecionada através de sorteios aleatórios e convidada a participar das avaliações complementares (Apêndice B – Convite para realização de exames complementares).

Para as análises do presente estudo, foram excluídos 5 indivíduos por serem classificados como baixo peso pelo IMC, 3 por possuírem dados faltantes necessários à classificação do IMC e 1 pela ausência de dados necessários à classificação da saúde metabólica. Desta forma, este estudo seccional incluiu 511 participantes que realizaram as avaliações complementares, que incluíram exames bioquímicos e absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA). A equipe foi devidamente treinada quanto à coleta de dados dos participantes que aceitaram participar das avaliações complementares do estudo.

4.2 Coleta de dados

4.2.1 Avaliação antropométrica

Com relação aos dados antropométricos, para obtenção da massa corporal, foi utilizada uma balança (OMRON) com capacidade máxima de 200 kg. O participante foi orientado a subir na balança com o corpo ereto, imóvel, peso distribuído igualmente nos dois pés e com os braços estendidos ao longo do corpo. Já para a medida de estatura, foi utilizado um estadiômetro portátil. O participante foi orientado a se manter de pé, imóvel, ereto, com os braços estendidos ao longo do corpo e com a cabeça erguida sob o plano de Frankfört. Com as informações de peso e estatura foi calculado o IMC. A partir desta informação os participantes foram categorizados segundo a OMS (1998) em: eutrofia ($18,5 \leq \text{IMC} < 24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso ($25 \leq \text{IMC} < 29,9 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Os mesmos pontos de corte foram aplicados para a classificação de adultos e idosos devido à baixa frequência de idosos na população estudada e à utilização frequente destes mesmos pontos de corte pelos estudos que investigam estes fenótipos (BOONCHAYAANANT; HOLICK E APOVIAN, 2014; AL-MASRI *et al.*, 2017; ALKHALIDI *et al.*, 2018).

4.2.2 Aferição de pressão arterial

A pressão arterial foi medida com um dispositivo oscilométrico clinicamente validado, que registra a pressão da artéria braquial (OMRON HEM-7113) de acordo com as instruções do fabricante. Os participantes foram solicitados a relaxar durante cinco minutos e a sentar-se na posição vertical. Um manguito de braço de tamanho apropriado foi colocado nos braços no mesmo nível do coração, e três medidas de pressão arterial sistólica (mmHg) e pressão arterial diastólica (mmHg) foram tomadas. O valor médio da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foi calculado e utilizado no presente estudo.

4.2.3 Avaliação bioquímica

No que diz respeito aos dados bioquímicos, as amostras de sangue (30mL) foram coletadas após jejum noturno de 12h, por profissional capacitado,

em tubos vacutainer® (Becton, Dickinson & Company do Brasil) contendo EDTA-Na como anticoagulante e tubos sem anticoagulante para obtenção do soro. Esta coleta foi realizada no Laboratório Interdisciplinar de Avaliação Nutricional (LAN/INU/ UERJ). O processamento e o armazenamento das amostras biológicas foram realizados pelo Laboratório de Lípidos (LabLip), da UERJ, situado na Policlínica Piquet Carneiro. As análises de triglicérides, colesterol total e frações, glicose, insulina, e PCR-us foram realizados utilizando Analisador Automático A25 (BioSystems) no LabLip. O HOMA-IR foi calculado a partir das informações de glicose e insulina de jejum (MATTHEWS *et al.*, 1985). As análises de leptina e adiponectina, por imunoenensaio enzimático (ELISA), e de vitamina D, na forma 25(OH)D, por imunoenensaio por quimioluminescência (Liaison, Diasorin), foram realizadas sob responsabilidade do Laboratório de Fisiopatologia e Bioquímica da Nutrição. A determinação das concentrações de TNF α e de IL-6 foi realizada por imunoenensaio enzimático (ELISA) no Laboratório de Microbiologia e Imunologia da UERJ.

4.2.4 Avaliação de composição corporal

A composição corporal dos participantes foi avaliada por DXA utilizando o equipamento iDXA (GE, Health Care). A massa gorda total foi determinada a partir da análise de corpo inteiro utilizando o *software enCore 2008 versão 12.20*. O tecido adiposo visceral (TAV) foi estimado a partir da região androide com auxílio do *software CoreScan VAT* para o DXA. O tecido adiposo subcutâneo total foi estimado subtraindo-se o TAV da massa gorda total. Todos os escaneamentos foram realizados pelo mesmo profissional capacitado para o manuseio do equipamento e posicionamento correto dos participantes. (Apêndice C – Recorte do manual de operações Pró-Saúde).

4.2.5 Coleta de dados sócio-demográficos e de estilo de vida

Informações sobre idade, sexo, raça/cor, tabagismo, consumo de álcool e prática de atividade física foram coletadas a partir da aplicação e questionários auto-preenchidos (Apêndice D – Recorte do questionário Pró-Saúde).

A informação da raça/ cor foi obtida através da seguinte pergunta: “O Censo Brasileiro (IBGE) usa os termos preta, parda, branca, amarela e indígena

para classificar a cor ou raça das pessoas. Se você tivesse que responder ao Censo do IBGE, hoje, como se classificaria a respeito de sua cor ou raça?”. O tabagismo foi avaliado a partir do seguinte questionamento: “Você fuma cigarros atualmente?”, apresentando como respostas as seguintes opções: 1. Sim; 2. Não, nunca fumei; 3. Não, parei de fumar há um ano ou MAIS; 4. Não, parei de fumar há MENOS de um ano. O consumo de álcool foi avaliado a partir da aplicação de questionário de frequência alimentar (DA ROCHA, 2017). Os participantes foram solicitados a indicar a frequência e quantidade de consumo de bebidas alcoólicas nos últimos 6 meses. O consumo médio diário de bebidas alcoólicas foi estimado em doses diárias, adotando como padrão 13g de álcool puro como sendo igual a 1 dose, que é equivalente a um copo de 250 mL de cerveja ou a um copo de 140 mL de vinho. Os participantes com um consumo de 0g de álcool foram classificados como não etilistas. A atividade física foi investigada por uma questão dicotômica: “Nas últimas duas semanas, você praticou alguma atividade física para melhorar sua saúde, condição física ou com objetivo estético ou de lazer?” (Sim vs. Não).

Informações sobre o uso de medicamentos também foram obtidas a partir da aplicação de questionários e foram utilizadas para a classificação dos indivíduos de acordo com sua saúde metabólica (Apêndice D – Recorte do questionário Pró-Saúde). A informação sobre o uso de suplemento de vitamina D foi coletada a partir de duas questões diferentes: uma sobre o uso de medicamentos nos últimos sete dias; e outra sobre o tratamento atual da osteoporose. A resposta positiva a qualquer uma das questões foi registrada como “sim”. Nenhum detalhe sobre tempo e dose foi incluído.

4.3 Definição de Saúde Metabólica

O critério para ser denominado metabolicamente saudável seguiu a definição harmonizada proposta por Ortega, Lavie e Blair (2016), por ser esta uma definição que teve como base uma revisão completa da literatura e opiniões dos principais grupos sobre este tema, que não admite anormalidades metabólicas levando em consideração os biomarcadores da SM e que tem sido utilizada nos estudos recentes (AL-KHALIDI *et al.*, 2018; CADENAS-SANCHEZ *et al.*, 2017; LEE, HYUN JUNG *et al.*, 2017). Seguindo essa proposta, os indivíduos do

presente estudo foram considerados metabolicamente saudáveis caso apresentassem zero dos seguintes componentes da SM: triglicerídeos séricos ≥ 150 mg/dL ou a ingestão de fármacos para a redução de triglicerídeos; níveis séricos de HDL-c <40 mg/dL para homens e <50 mg/dL para mulheres ou a ingestão de medicamentos para aumento de HDL-c; pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg e pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg ou história de uso de drogas anti-hipertensivas e glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou uso de medicamentos hipoglicemiantes. Por outro lado, foram classificados como metabolicamente não saudáveis (MNS) os indivíduos que apresentaram 1 ou mais dos componentes acima. Após classificação segundo IMC + saúde metabólica, os indivíduos foram, então, alocados em 6 grupos: eutróficos MS, eutróficos MNS, sobrepesos MS, sobrepesos MNS, obesos MS e obesos MNS.

4.4 Classificação de estado nutricional de vitamina D

Para a categorização em função do estado nutricional de vitamina D, foram adotados os pontos de corte do IOM, nos quais a deficiência de vitamina D é determinada por uma concentração sérica de 25(OH)D inferior a 12 ng/ml (< 30 nmol/L), sendo 12-19 ng/ml (30-49 nmol/L) considerada como insuficiência e a partir de 20ng/ml (50 nmol/L), suficiência.

4.5 Análise estatística

Foi realizada análise estatística descritiva e inferencial. A normalidade da distribuição foi avaliada utilizando o teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis foram apresentadas através de média, desvio-padrão, mediana, mínimo, máximo e frequências, conforme apropriado. Comparações entre os grupos conforme os fenótipos foram avaliadas por análise de variância (ANOVA), com pós teste de Tukey ou Kruskal-Wallis seguido por teste de comparações múltiplas de Dunn, para distribuição normal e não paramétrica, respectivamente. O efeito do estado nutricional e da saúde metabólica, bem como a interação dos mesmos, sobre as concentrações de 25(OH)D foi testado através da análise de variância (Two-way ANOVA), com ajuste por covariáveis (sexo, idade, raça/cor, estação do ano e suplemento de vitamina D). As associações entre 25(OH)D e indicadores de

saúde metabólica foram analisadas através de regressão linear múltipla, considerando a 25(OH)D como variável independente (exposição), com os seguintes ajustes: modelo 1 - ajustado por sexo, idade, raça/cor, tabagismo e atividade física; modelo 2 - ajustado pelas variáveis do modelo 1 acrescidas do IMC. As variáveis de ajuste foram selecionadas a partir de evidências na literatura a respeito da influência do sexo, idade, raça/cor, tabagismo, atividade física e IMC sobre os indicadores de saúde metabólica (FRANK *et al.*, 2014; KAPURU *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2016; KING *et al.*, 2017). Para comparação da distribuição de frequências foi aplicado o teste Qui-quadrado. A chance de os indivíduos apresentarem o fenótipo metabolicamente não saudável (desfecho) em função da 25(OH)D (exposição) foi testada por regressão logística, com ajuste por sexo, idade, tabagismo, atividade física e IMC. As variáveis de ajuste foram incluídas tomando por base conhecimentos prévios na literatura sobre a contribuição do sexo, da idade, do tabagismo e do IMC no desenvolvimento da saúde metabólica (desfecho) (GODAY *et al.*, 2016). Todos os testes consideraram um valor de $p < 0,05$ como estatisticamente significativo. O processamento dos dados foi realizado através do software SPSS Versão 22.0 (SPSS, Inc.).

4.6 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto Social de Medicina da UERJ (CAAE: 04452412.0.0000.5260) e foi conduzido após consentimento expresso dos voluntários, previamente esclarecidos dos objetivos do estudo (Apêndice E- Termo De Consentimento Livre e Esclarecido).

5 RESULTADOS

presente estudo contou com a participação de 511 participantes, sendo 51,6 % (n=264) do sexo feminino. A média de idade foi de $51,6 \pm 7,9$ anos, 48,3% dos participantes se autodeclararam de cor branca, todos consumiam menos de uma dose diária de bebida alcoólica (100%) e a maioria nunca havia fumado (60,0%) (**Tabela 1**). Os participantes do estudo foram alocados em 6 grupos, em função do seu estado nutricional (eutrófico, sobrepeso e obeso) e de saúde metabólica (MS e MNS), conforme descrito na seção de método. Do total de participantes, 2% foram classificados como obesos MS, correspondendo a 6,2% do total de indivíduos obesos (n=161) (Tabela 1).

O perfil metabólico dos participantes foi caracterizado em função dos seis fenótipos (**Tabela 2**). Entre os indivíduos de mesmo estado nutricional, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no percentual de gordura, no TAV e no TAS entre aqueles classificados como MS ou MNS. No entanto, indivíduos obesos apresentaram maior percentual de massa gorda total (43,5% e 41,7% para MS e MNS, respectivamente), quando comparados aos indivíduos eutróficos (31,6% e 30,0% para MS e MNS, respectivamente; $p < 0,001$). O mesmo padrão de diferenças entre os fenótipos foi observado para a quantidade de TAS. Porém, neste caso, indivíduos obesos apresentaram maior quantidade de TAS (35,2 kg para MS e 34,7 kg para MNS), quando comparados aos indivíduos com sobrepeso (26,4 Kg e 25,4 Kg para MS e MNS, respectivamente, $p < 0,001$), que por sua vez apresentaram uma quantidade maior que os eutróficos (18,8 kg e 17,9 kg para MS e MNS, respectivamente, $p < 0,001$). Em relação ao TAV, indivíduos obesos (1370 g e 1980 g, para MS e MNS, respectivamente) apresentaram valores mais elevados ($p < 0,001$) quando comparados aos eutróficos (389 g e 712 g para MS e MNS, respectivamente).

Tabela 1 - Descrição de dados sociodemográficos dos participantes, alocados de acordo com o fenótipo.

	Total	Eutrófico		Sobrepeso		Obeso	
		MS	MNS	MS	MNS	MS	MNS
N	511	43	99	41	167	10	151
Idade (anos)	51,6±7,9	48,3±6,4	52,6±8,7	50,8±7,4	52,0±8,0	46,6±4,1	52,1±7,7
Sexo							
Feminino	264 (51,6)	28 (65,1)	44 (44,4)	29 (70,7)	79 (47,3)	8 (80,0)	76 (50,3)
Raça/cor							
Preta	108 (21,1)	5 (11,6)	15 (15,2)	6 (14,6)	43 (25,7)	5 (50,0)	34 (22,5)
Parda	143 (27,9)	13 (30,2)	40 (40,4)	9 (22)	43 (25,7)	1 (10,0)	37 (24,5)
Branca	247 (48,3)	23 (53,5)	41 (41,4)	26 (63,4)	76 (45,5)	4 (40,0)	77 (51)
Amarela	1 (0,2)	1 (2,3)	-	-	-	-	-
Indígena	5 (0,9)	-	1 (1)	-	2 (1,2)	-	2 (1,3)
IMC (Kg/m ²)	28,1±4,9	22,1±1,4	22,9±1,4	26,8±1,2	27,4±1,3	33,1±3,0	33,9±3,7
Tabagismo							
Não fumante	306 (59,8)	35 (81,4)	62 (62,6)	23 (56,1)	93 (55,7)	6 (60,0)	87 (57,6)
Fumante atual	53 (10,3)	2 (4,7)	10 (10,1)	3 (7,3)	25 (15)	-	13 (8,6)
Ex-fumante	150 (29,3)	6 (14)	26 (26,2)	15 (36,6)	49 (29,3)	3 (30,0)	51 (33,8)
Bebida alcoólica							
Não consome	210 (41,0)	24 (55,8)	42 (42,4)	12 (29,3)	61 (36,5)	4 (40,0)	67 (44,4)
Menos de 1 dose/dia	208 (40,6)	16 (37,2)	40 (40,4)	21 (51,2)	69 (41,3)	6 (60,0)	56 (37,1)
1 dose/dia ou mais	93 (18,2)	3 (7)	17 (17,2)	8 (19,5)	37 (22,2)	-	28 (18,5)
Atividade física							
Sim	207 (40,5)	23 (53,5)	48 (48,5)	19 (46,3)	63 (37,7)	4 (40,0)	50 (33,1)
Suplementação de Vitamina D							
Sim	35 (6,8)	7 (16,3)	4 (4,0)	4 (9,7)	8 (4,7)	1 (10,0)	11 (7,3)

Valores representam média ± DP ou frequências (%).

Frequências (%) apresentadas em relação ao total de cada fenótipo.

1 dose diária corresponde a 13g de álcool/dia.

Entre os indivíduos de mesmo estado nutricional, não foram observadas diferenças significativas entre aqueles classificados como MS ou MNS nas concentrações de leptina e de adiponectina. Como esperado, as concentrações de leptina foram maiores ($p < 0,05$) nos indivíduos obesos (MS= 9,7 ng/mL e MNS=6,1 ng/mL) quando comparados aos eutróficos (MS=3,0 ng/mL e MNS=1,9 ng/mL). Cabe ressaltar que os indivíduos obesos e com sobrepeso classificados como MNS apresentaram concentrações de adiponectina (32,0 ng/mL e 37,3 ng/mL, respectivamente) menores que indivíduos eutróficos MS (50,9 ng/mL, p -valor $<0,05$) (Tabela 2). Em relação a razão leptina/adiponectina, os indivíduos obesos (MS e MNS) apresentaram uma razão maior quando comparados aos eutróficos (MS e MNS) ($p < 0,05$). A razão não foi diferente entre obesos MS e MNS ($p > 0,05$).

As concentrações de glicose foram significativamente menores nos indivíduos MS, quando comparados aos MNS, em cada estado nutricional. As concentrações de insulina e o HOMA-IR não foram significativamente diferentes entre eutróficos MS e MNS, nem entre os obesos MS e MNS. Contudo, os obesos MNS apresentaram concentrações de insulina (17,0 UI/mL) maiores quando comparados aos indivíduos eutróficos MS (6,5 UI/mL, $p < 0,001$) e eutróficos MNS (9,0 UI/mL, $p < 0,001$). O mesmo padrão de diferenças entre os fenótipos foi observado para o HOMA-IR.

Em relação ao perfil lipídico, não houve diferença entre os seis fenótipos para as concentrações de colesterol total e LDL-c. Por outro lado, as concentrações de HDL-c foram menores nos obesos MNS (47 mg/dL), quando comparados aos eutróficos MS (56 mg/dL, $p < 0,001$) e eutróficos MNS (52 mg/dL, $p < 0,001$).

As concentrações de PCR foram maiores nos obesos MNS (0,41 mg/dL) quando comparados aos eutróficos MS (0,13 mg/dL, $p < 0,001$) e eutróficos MNS (0,10 mg/dL, $p < 0,001$). Não foram observadas diferenças significativas entre os seis fenótipos para as concentrações de IL-6 e TNF- α .

Quanto aos níveis pressóricos, os indivíduos MS, em cada estado nutricional, apresentaram valores de pressão arterial sistólica menores ($p < 0,05$) que seus equivalentes MNS. O mesmo padrão foi observado para a pressão arterial diastólica, com exceção aos obesos, que não apresentaram diferença significativa entre MS e MNS.

Nos subgrupos de mesmo estado nutricional, não foram observadas diferenças entre as concentrações de 25(OH)D de indivíduos classificados como MS ou MNS. Contudo, indivíduos eutróficos MNS apresentaram concentrações de 25(OH)D (22,5 ng/mL) maiores do que aquelas observadas nos indivíduos com sobrepeso MNS (19,3 ng/mL, $p = 0,01$), obesos MS (13,3 ng/mL, $p = 0,006$) e obesos MNS (17,6 ng/mL, $p < 0,001$).

A influência do estado nutricional, da saúde metabólica, bem como da interação entre esses fatores sobre as concentrações de 25(OH)D foram exploradas por análise de variância, com ajuste por sexo, idade, raça/cor, suplemento de vitamina D e estação do ano. Os resultados dessa análise estão apresentados no **Gráfico 1**. As concentrações de 25(OH)D foram afetadas pelo estado nutricional ($p\text{-valor} = 0,001$) e pela saúde metabólica ($p\text{-valor} = 0,023$). Não foi observada interação estatisticamente significativa entre esses fatores.

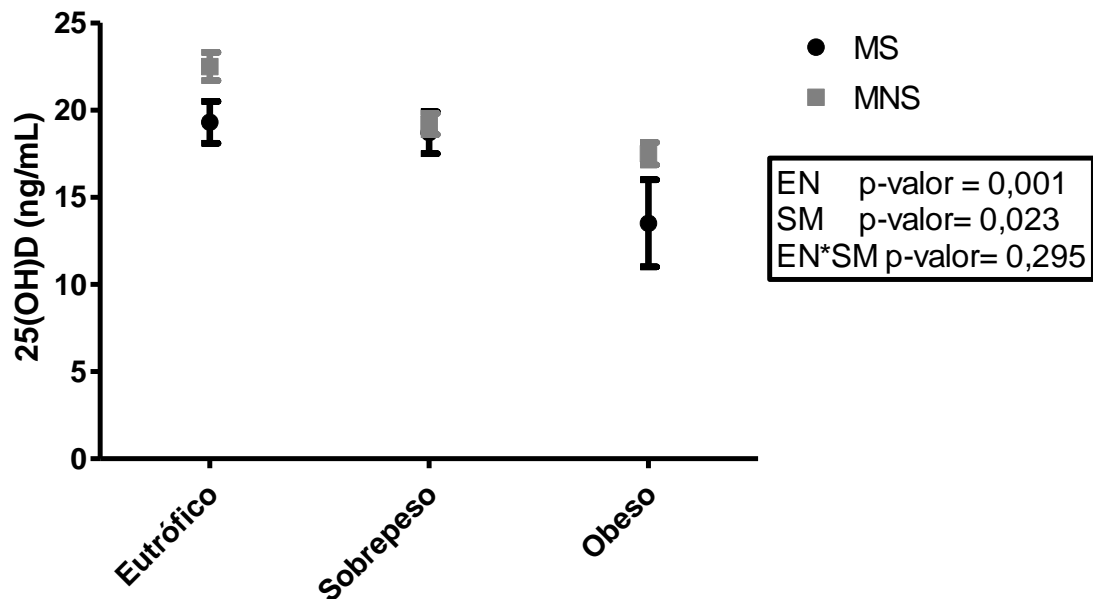
Adicionalmente, além da classificação pelo IMC, os indivíduos tiveram seu estado nutricional classificado em obesos e não obesos em função do percentual de gordura corporal (ROLLAND *et al.*, 2009). Após análise de variância com ajuste para sexo, idade, raça/cor, suplemento de vitamina D e estação do ano, também foi observado que o estado nutricional ($p\text{-valor} = 0,011$) contribuiu para a determinação das concentrações de 25(OH)D (**Gráfico 2**). Além disso, observou-se uma interação entre estado nutricional e saúde metabólica ($p\text{-valor} = 0,04$).

Tabela 2 - Perfil metabólico dos participantes de acordo com o estado nutricional e saúde metabólica.

	Eutrófico		Sobrepeso		Obeso	
	MS	MNS	MS	MNS	MS	MNS
Massa gorda total (%)	31,6±7,0 ^a	30,0± 7,8 ^a	37,5±7,0 ^{bc}	35,4±6,1 ^b	43,5±4,6 ^{cd}	41,7±7,3 ^d
TAV (g)	389 (43-1242) ^a	712 (91-1569) ^{ab}	878(243-1906) ^{bc}	1203 (159-3497) ^c	1367 (630-2132) ^{cd}	1980 (474-6325) ^d
TAS (kg)	18,8(7,3-28,0) ^a	17,9(7,9-26,6) ^a	26,4(15,1-35,0) ^b	25,4(15,7-36,8) ^b	35,2(31,6-45,0) ^c	34,7(16,5-86,5) ^c
Leptina (ng/mL)	3,0 (0,2-19,1) ^{ab}	1,9 (0,1-20,4) ^a	5,0 (0,3-20,0) ^{bcd}	4,3 (0,4-25,7) ^{bc}	9,7 (3,4-16,6) ^{cd}	6,1 (0,3-29,0) ^d
Adiponectina (ng/mL)	50,9 (20,8-225,4) ^a	47,1 (0,6-272,8) ^{ac}	46,8(13,5-268) ^{ac}	37,3(0,5-224,6) ^{bc}	45,7(20,5-88,4) ^{ac}	32,0 (0,7-347,8) ^{bc}
Razão leptina/adiponectina	0,07(0,01-0,40) ^a	0,05(0-1,13) ^{ab}	0,09(0,01-0,77) ^{abc}	0,13(0,01-23,92) ^c	0,27(0,04-0,68) ^{cd}	0,20(0-7,33) ^d
Glicose (mg/dL)	81 (68-97) ^a	87 (70-192) ^{bc}	86 (59-98) ^{ac}	90 (62-330) ^b	83 (78-98) ^{ac}	98 (57-364) ^d
Insulina (UI/mL)	6,5 (1-21) ^a	9 (1-60) ^a	10,5 (1-27) ^a	14,0 (2-72) ^b	10,5 (5-40) ^{abc}	17,0 (3-68) ^c
HOMA-IR	1,2 (0,1-3,7) ^a	2,0 (0,1-14,2) ^a	2,0 (0,1-6,0) ^a	3,2 (0,4-16,6) ^b	2,0 (1-8,4) ^{abc}	4,6 (0,5-36,6) ^c
Triglicerídeos (mg/dL)	76 (40-146) ^a	115 (46-538) ^{bc}	93 (40-144) ^{ab}	138 (41-485) ^{cd}	84 (46-123) ^{ab}	166 (44-704) ^d
Colesterol total (mg/dL)	202±35	208±45	206±34	209±40	191±29	205±41
HDL-c (mg/dL)	56 (42-92) ^a	52 (25-106) ^a	57 (40-95) ^a	46 (25-104) ^{bc}	55 (50-86) ^{ac}	47 (23-84) ^b
LDL-c (mg/dL)	126±30	126±37	128±32	128±33	114±29	117±38
PCR (mg/dL)	0,13 (0,01-0,60) ^a	0,10 (0,01-4,00) ^a	0,21(0,02-2,94) ^{abc}	0,20 (0,01-1,99) ^b	0,26(0,06-1,40) ^{abc}	0,40(0,01-5,95) ^c
IL-6 (pg/mL)	0,3 (0,0-19,4)	0,5 (0-48,3)	0,0 (0-10,6)	0,5 (0-101,8)	2,1 (0-19,3)	0,5 (0-55,9)
TNF- α (pg/mL)	0,3 (0-13,5)	0,6 (0-21,1)	0,3 (0-10,4)	0,8 (0-93,4)	2,0 (0-49,2)	0,8 (0-26,7)
PAS (mmHg)	108 (92-127) ^a	127 (92-177) ^{bc}	114 (95-128) ^a	125 (91-186) ^c	110 (94-124) ^{ab}	125 (99-225) ^c
PAD (mmHg)	69 (56-81) ^a	76 (57-101) ^{bc}	70 (57-82) ^a	79 (58-109) ^{bc}	73 (65-82) ^{ac}	79 (58-117) ^{bc}
25(OH)D (ng/mL)	19,5±6,4 ^{ab}	22,5±9,0 ^b	18,6±7,8 ^{ab}	19,3±8,4 ^a	13,3±2,9 ^a	17,6±7,1 ^a

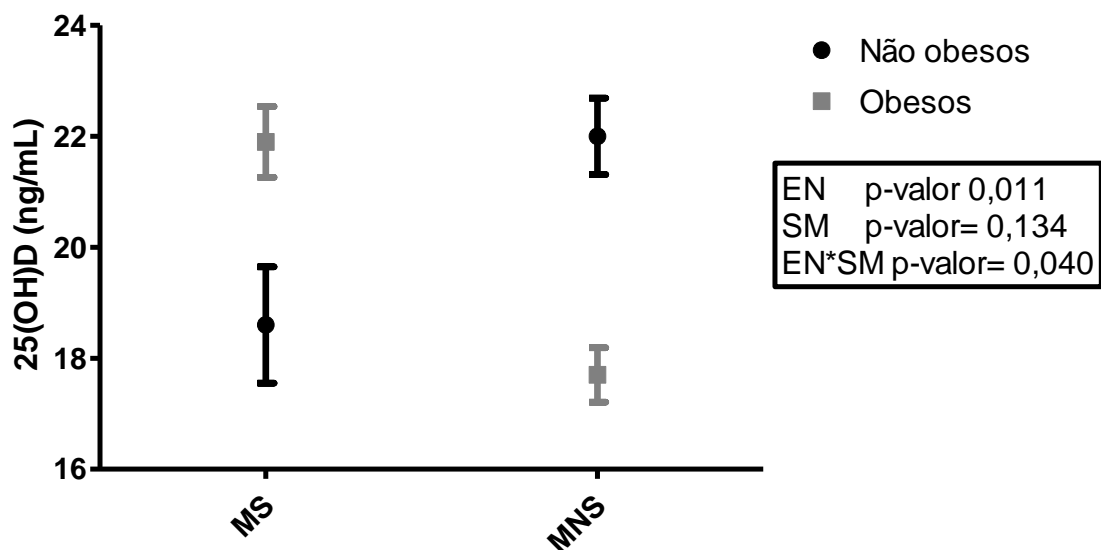
Resultados apresentados como Média \pm DP ou Mediana (Mín-Máx). Letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatisticamente significativa por ANOVA com pós teste de Tukey ou Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn ($P < 0,05$). MS: Metabolicamente saudável; MNS: Metabolicamente não saudável. TAV: tecido adiposo visceral; TAS: tecido adiposo subcutâneo; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica.

Gráfico 1 - Interação entre concentrações de 25(OH)D, estado nutricional e saúde metabólica.



P-valor obtido por ANOVA two-way, com ajuste para sexo, idade, raça/cor, estação do ano e uso de suplemento de vitamina D. EN: Estado nutricional; SM: Saúde metabólica; MS: Metabolicamente saudável; MNS: Metabolicamente não saudável.

Gráfico 2 - Interação entre concentrações de 25(OH)D, estado nutricional e saúde metabólica, com a utilização do percentual de gordura corporal para definir obesidade.



Estado nutricional classificado em função do percentual de gordura corporal em não obesos e obesos ($\geq 30\%$ e $\geq 40\%$ para homens e mulheres, respectivamente). P-valor obtido por ANOVA two-way, com ajuste para sexo, idade, raça/cor, estação do ano e uso de suplemento de vitamina D. EN: Estado nutricional; SM: Saúde metabólica. MS: Metabolicamente saudável; MNS: Metabolicamente não saudável.

Do total de indivíduos estudados, 56,0% apresentaram concentrações de 25(OH)D < 20 ng/mL, compatível com inadequação de vitamina D. Os indivíduos classificados em cada um dos seis fenótipos foram alocados de acordo com seu estado de adequação (suficiência, 25(OH)D \geq 20 ng/mL) ou inadequação (insuficiência + deficiência, 25(OH)D < 20 ng/mL) de vitamina D (IOM, 2011). A maioria dos indivíduos eutróficos (MS e MNS), apresentou adequação de vitamina D, enquanto que a maioria dos participantes com excesso de peso (sobrepeso e obesidade), independente da saúde metabólica, apresentou inadequação (**Tabela 3**). Vale ainda destacar que nenhum indivíduo obeso MS apresentou concentrações adequadas de 25(OH)D.

Tabela 3 - Frequência de indivíduos de acordo com o estado de vitamina D em cada um dos seis fenótipos.

Fenótipos	Total (n)	Inadequação	Adequação
		n (%)	n (%)
EMS	43	20 (46,5)	23 (53,5)
EMNS	97	39 (40,2)	58 (59,8)
SPMS	41	26 (63,4)	15 (36,6)
SPMNS	166	94 (56,6)	72 (43,4)
OMS	10	10 (100)	0 (0)
OMNS	150	95 (63,3)	55 (36,7)
P-valor		0,001	

EMS: Eutrófico metabolicamente saudável; EMNS: Eutrófico metabolicamente não saudável; SPMS: Sobrepeso metabolicamente saudável; SPMNS: Sobrepeso metabolicamente não saudável; OMS: Obeso metabolicamente saudável; OMNS: Obeso metabolicamente não saudável. P-valor obtido através do teste de Qui-Quadrado. Inadequação – 25(OH)D < 20 ng/mL; Adequação - 25(OH)D \geq 20 ng/mL.

Os participantes eutróficos, com sobrepeso e obesos foram conjuntamente alocados em função do estado de saúde metabólica (MS ou MNS) e distribuídos em três categorias de acordo com o estado de vitamina D: deficiência, 25(OH)D < 12 ng/mL; insuficiência, 25(OH)D 12-20 ng/mL; suficiência, 25(OH)D \geq 20 ng/mL (**Tabela 4**). Após análise por qui-quadrado, foi observado que a distribuição dos indivíduos em função das categorias de adequação do estado de vitamina D foi semelhante entre aqueles classificados como MS e MNS.

Tabela 4 - Frequência de indivíduos de acordo com o estado de vitamina D em função da saúde metabólica.

Saúde metabólica	Total (n)	Deficiência N (%)	Insuficiência N (%)	Suficiência N (%)	P- valor
MS	94	18 (19,1)	38 (40,4)	38 (40,4)	0,74
MNS	413	75 (18,2)	153 (37,0)	185 (44,8)	

MS: Metabolicamente saudável; MNS: Metabolicamente não saudável. P-valor obtido através do teste de Qui-Quadrado. Deficiência – 25(OH)D < 12 ng/mL; Insuficiência - 25(OH)D ≥ 12 ng/mL e < 20 ng/mL; Suficiência - 25(OH)D ≥ 20 ng/mL.

A chance de apresentar o fenótipo metabolicamente não saudável em função das concentrações de 25(OH)D foi explorada através de análise de regressão logística (**Tabela 5**). Após ajuste por fatores de confusão, foi observado que cada unidade incremental de 25(OH)D contribui de forma muito pequena na escala de razão de chances para o desenvolvimento do fenótipo metabolicamente não saudável [OR 95% IC= 1.04 (1.00 - 1.07)].

Tabela 5 - Chance de apresentar o fenótipo metabolicamente não saudável em função das concentrações de 25(OH)D.

25(OH)D	OR (95% IC)
	MNS
Modelo bruto	1.02 (0.99 - 1.04)
Modelo ajustado*	1.04 (1.00 - 1.07)

Concentrações séricas de 25(OH)D (contínua) como variável de exposição; MNS: Metabolicamente não saudável.

*Ajustado por sexo, idade, tabagismo, atividade física e IMC.

Através da análise de regressão linear, observou-se que a 25(OH)D se associou inversamente a massa gorda total, gordura subcutânea e visceral, leptina, insulina, HOMA-IR, triglicérides e TNF- α após ajuste por sexo, idade, raça/cor, tabagismo e atividade física (**tabela 6**). Essas associações permaneceram significativas após ajuste por covariáveis do modelo 1 acrescido do IMC (Tabela 6).

Tabela 6 - Associação entre as concentrações séricas de 25(OH)D e indicadores de saúde metabólica.

	Modelo 1		Modelo 2	
	B	95% IC	B	95% IC
Massa gorda total (%)	-0,17	-0,23; -0,10	-0,06	-0,10; -0,02
TAV (g)	-21,3	-30,0; -12,6	-7,15	-13,0; -1,2
TAS (kg)	-0,23	-0,33; -0,14	-0,05	-0,09; -0,006
Leptina (ng/mL)	-0,11	-0,17; -0,06	-0,08	-0,13; -0,03
Adiponectina (ng/mL)	-0,01	-0,51; 0,49	-0,19	-0,69; 0,30
Glicose (mg/dL)	-0,32	-0,69; 0,04	-0,08	-0,44; 0,27
Insulina (UI/mL)	-0,24	-0,36; -0,12	-0,15	-0,27; -0,03
HOMA-IR	-0,07	-0,11; -0,04	-0,04	-0,08; -0,008
Triglicerídeos (mg/dL)	-2,44	-3,49; -1,38	-1,78	-2,82; -0,75
Colesterol total (mg/dL)	-0,36	-0,79; 0,08	-0,35	-0,79; 0,09
HDL-c (mg/dL)	0,009	-0,12; 0,14	-0,08	-0,20; 0,05
LDL-c (mg/dL)	0,12	-0,28; 0,51	0,07	-0,33; 0,47
PCR (mg/dL)	-0,005	-0,01; 0,002	0,001	-0,005; 0,007
IL-6	-0,09	-0,19; 0,03	-0,09	-0,21; 0,02
TNF- α	-0,11	-0,21; -0,01	-0,11	-0,22; -0,01
PAS (mmHg)	0,04	-0,13; 0,22	0,12	-0,05; 0,29
PAD (mmHg)	-0,005	-0,11; 0,11	0,05	-0,06; 0,16

Valores de B e IC 95% obtidos por regressão linear múltipla. Modelo 1 - Ajustado por sexo, idade, raça/cor, tabagismo e atividade física; Modelo 2 - Ajustado pelas variáveis do modelo 1 acrescidas do IMC.

6 DISCUSSÃO

Até o momento não há um consenso sobre a definição a ser utilizada para a classificação da saúde metabólica. Ainda assim, a maioria dos estudos utiliza biomarcadores da SM, que inclui medidas de pressão arterial, triglicérides, HDL-c e glicose plasmática (GODAY *et al.*, 2013; GONZALEZ-GIL *et al.*, 2017; CATOI *et al.*, 2018; Schulze, M.B., 2018). Além disso, o critério de ausência de alterações nestes biomarcadores para a classificação de saúde metabólica, adotado no presente estudo, foi utilizado anteriormente pelo Projeto Obeso Saudável, o BioSHaRE-EU, um projeto colaborativo internacional entre institutos europeus e canadenses. O BioSHaRE teve como objetivo desenvolver ferramentas de harmonização de dados para biobancos e coortes existentes em toda a Europa e aplicá-las a pesquisas epidemiológicas (VLIET-OSTAPTCHOUK *et al.*, 2014).

No presente estudo, os indivíduos MS eram, em sua maioria, do sexo feminino, mais jovens, em sua maior parte não fumantes, não etilistas ou consumiam menos de 1 dose/dia e mais fisicamente ativos. Resultados semelhantes foram observados em outros estudos (PHILLIPS *et al.*, 2013; BELL *et al.*, 2015; ROOIJ *et al.*, 2016; SLAGTER *et al.*, 2018). Goday e colaboradores (2016), através de um modelo de regressão, observaram que houve um aumento de quase cinco vezes no risco de apresentar o fenótipo não saudável entre os indivíduos mais velhos (com 55 anos ou mais). Outros fatores associados ao fenótipo foram o sexo masculino, tabagismo, consumo excessivo de álcool e nenhum exercício físico (GODAY *et al.* 2016). Tais resultados corroboram, portanto, com o presente estudo, que observou uma média de idade maior e uma maior proporção de homens entre os indivíduos MNS. Vale ressaltar que os autores citados, em análise exploratória, utilizaram o critério considerado mais rigoroso para a definição de saúde metabólica, ou seja, não atender a nenhum critério da diretriz NCEP-ATP III, classificação essa semelhante a utilizada em nosso estudo. Adicionalmente, tem sido relatado que indivíduos MS são mais ativos e apresentam maior aptidão cardiorrespiratória, sugerindo que o seu perfil metabólico mais saudável poderia ser, parcialmente, devido a estes fatores (ROOIJ *et al.*, 2016; ORTEGA *et al.*, 2018).

Em função da ausência de um conjunto de critérios consensual para definição de saúde metabólica, a prevalência de indivíduos obesos MS varia em larga escala, tornando mais difícil a comparação de dados. Em diferentes estudos, a prevalência

de obesos MS variou de 1,3 a 25,8% (WANG *et al.*, 2015). No estudo de Velho e colaboradores (2010), menos de 5% de todos os indivíduos obesos, independente do marcador antropométrico usado para definir obesidade (obesidade abdominal, IMC ou percentual de gordura corporal) foram considerados como obesos MS por todas as definições utilizadas, corroborando com o presente estudo, que encontrou uma prevalência de 6,2%, dentre os obesos (VELHO *et al.*, 2010). Pajunen (2011) e Al-Khalidi (2018), juntamente com seus respectivos colaboradores, encontraram uma prevalência de 3,3% e 3,2%, respectivamente, de indivíduos obesos MS, dentre a população total. Esses achados, portanto, corroboram com o presente estudo, que encontrou uma prevalência também baixa, de 2% de obesos MS dentre a população total de indivíduos (PAJUNEN *et al.*, 2011; AL-KHALIDI *et al.*, 2018). Por outro lado, Diniz e colaboradores (2016), no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA Brasil, encontraram uma prevalência de obesos MS que variou de 17,5% a 26,8%, dependendo da classificação de saúde metabólica utilizada (DINIZ *et al.*, 2016). As prevalências mais elevadas podem estar relacionadas ao conjunto de critérios adotados para definir saúde metabólica. Diferenças relacionadas a outros estudos que encontraram prevalências mais altas de indivíduos obesos MS podem estar relacionadas também à idade e a questões comportamentais da população (ESTEGHAMATI *et al.*, 2014; SUKUMAR *et al.*, 2018).

No presente estudo, apesar da diferença não ter sido significativa, obesos MS apresentaram menos TAV, comparados aos obesos MNS, de forma semelhante a estudos anteriores em que indivíduos obesos MS são caracterizados por apresentar proporcionalmente mais TAS e menos TAV (GOOSSENS, 2017; IACOBINI *et al.*, 2019). Enquanto o TAV está causalmente relacionado à RI e DCV, a adiposidade subcutânea tem sido moderadamente ou mesmo negativamente relacionada ao risco de DCV e de mortalidade (Koster *et al.*, 2015; GONZÁLEZ *et al.*, 2017). O TAV tem sido reconhecido por um perfil secretório distinto do TAS, apresentando adipócitos hiperlipolíticos e menos sensíveis à insulina. Portanto, uma menor proporção desse compartimento nos obesos MS pode contribuir para explicar o perfil protetor encontrado nesses indivíduos. O TAV está relacionado ao desenvolvimento do fenótipo metabolicamente não saudável e já foi observado que este depósito de gordura corporal é preditor da conversão da obesidade metabolicamente saudável para não saudável (HWANG *et al.*, 2015).

É bem aceito na literatura que um aumento nas concentrações séricas de leptina ocorra em função do aumento do IMC (ABDULLAH *et al.*, 2009). Utilizando dados do Framingham Heart Study, Zachariah e colaboradores (2017) observaram que indivíduos obesos MS e MNS apresentavam um perfil de adipocinas alterado em comparação com o grupo de referência (eutróficos MS). De forma semelhante, no presente estudo, foi observado que os indivíduos obesos, independente de seu estado metabólico, apresentaram maiores concentrações de leptina quando comparados aos eutróficos. No entanto, não foi observada diferença significativa entre as concentrações de leptina de obesos MS e MNS. Estudos comparando as concentrações de leptina entre obesos MS e MNS já reportaram ausência de diferença entre os fenótipos (BOYARINOVA *et al.* 2015) ou menores concentrações entre os MS (JAMAR *et al.*, 2016). Contudo, ainda que no estudo de Jamar e colaboradores (2016) as concentrações de leptina tenham sido menores nos obesos MS, vale ressaltar que ambos os grupos de obesos (MS e MNS) apresentaram hiperleptinemia, indicando, portanto, risco para DCV.

Além da leptina, o tecido adiposo é fonte de adiponectina, uma adipocina que, contrariamente à primeira, exibe propriedades antiinflamatórias e antiaterogênicas (WOODWARD; AKOUMIANAKIS; ANTONIADES, 2017). Concentrações mais baixas de adiponectina são observadas em indivíduos com obesidade (ARITA *et al.*, 1999; WEYER *et al.*, 2001; Frystyk *et al.*, 2007). É possível que o mecanismo envolvido nessa associação inclua a supressão da produção de adiponectina no tecido adiposo pelo TNF- α (MAEDA *et al.*, 2002). Contudo, concentrações mais altas tem sido observadas em alguns indivíduos obesos MS, que tem sido descritos como apresentando hiperadiponectinemia paradoxal, sugerindo, portanto, que a adiponectina em concentrações mais elevadas nestes indivíduos pode contribuir com um perfil de risco metabólico favorável e, conseqüentemente, para a diminuição do risco de DCV (DOUMATEY *et al.*, 2012). No presente estudo, entre os indivíduos MS, as concentrações de adiponectina nos obesos não foram diferentes das concentrações observadas nos eutróficos. No entanto, adotando o grupo de eutróficos MS como referência, observou-se menores concentrações de adiponectina nos indivíduos obesos MNS. É possível que esses achados sejam resultantes da influência da distribuição da gordura corporal sobre a adiponectina. Tem sido sugerido que adipócitos viscerais têm padrões distintos de expressão gênica, com menor expressão de adiponectina (MACOTELA *et al.*, 2012). Portanto,

a produção de adiponectina pelo TAV é reduzida, enquanto a produção pelo TAS permanece inalterada, de forma que indivíduos com maior razão TAS/TAV podem apresentar concentrações mais altas dessa adipocina, o que por sua vez resultaria em melhores efeitos metabólicos nesses indivíduos (GUENTHER *et al.*, 2014).

A leptina e adiponectina são consideradas mediadoras da associação entre obesidade e aterosclerose (SATOHI *et al.*, 2004). Nesse sentido, a relação entre essas adipocinas tem sido a base para o cálculo da razão leptina/adiponectina, considerada um marcador sensível para o desenvolvimento de RI, SM e triagem para disfunção endotelial (LIAO *et al.*, 2013). No presente estudo, não foi encontrada diferença significativa entre as razões leptina/adiponectina de obesos MS e MNS. Embora resultados semelhantes tenham sido reportados comparando obesos MS e MNS (JAMAR *et al.* 2016; LARSEN *et al.* 2018), o estudo de Alfadda (2014) observou menor razão leptina/adiponectina entre os obesos MS, comparados aos seus equivalentes MNS (ALFADDA, 2014).

A obesidade tem sido associada a aumento na secreção de insulina e diminuição do seu *clearance*, promovendo hiperinsulinemia (FERRANNINI *et al.*, 1997; KIM *et al.*, 2017). Estudos também têm observado concentrações mais elevadas de insulina entre indivíduos com excesso de peso (JONES *et al.*, 2000; KIM; HEAVEN; KIM, 2017). Concordando, parcialmente, com tais achados, no presente estudo os indivíduos com sobrepeso MNS e obesos MNS, apresentaram maiores concentrações de insulina quando comparados aos eutróficos (MS e MNS).

O índice HOMA-IR tem sido frequentemente utilizado como método alternativo na avaliação da RI, por apresentar boa correlação com o método padrão do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (WALLACE; LEVY; MATTHEWS, 2004). Apesar de não haver um ponto de corte único para definir RI, tem sido bem aceito o valor de 2,5 em adultos (MADEIRA *et al.*, 2005; OWEI *et al.*, 2017). Sendo assim, no presente estudo, dentre os indivíduos com excesso de peso, 68,1% apresentavam RI. Contudo, obesos MS apresentaram um HOMA-IR semelhante ao dos eutróficos MS (p -valor $>0,05$). Embora a diferença não seja significativa entre obesos MS e MNS, os obesos MNS apresentaram um valor de HOMA-IR duas vezes maior, o que reflete sua condição metabólica. Resultados semelhantes já foram previamente reportados (BUSCEMI *et al.*, 2017).

Tem sido sugerido que o excesso de tecido adiposo conduz a uma disfunção dos adipócitos, com consequente produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como

TNF- α e IL-6, estando associadas a distúrbios metabólicos como RI e DM2 (VOLP *et al.*, 2008). Essa disfunção, no entanto, parece depender da capacidade de expansão e distribuição do tecido adiposo, uma vez que a incapacidade de armazenamento de gordura no depósito subcutâneo aumenta a propensão para o armazenamento de gordura visceral (GOOSSENS *et al.*, 2017). Contudo, os fatores que determinam maior ou menor capacidade de expansibilidade para armazenamento no TAS não estão bem elucidados, mas parecem envolver fatores genéticos (YEOH *et al.*, 2015).

Há evidências de que a inflamação desenvolve um papel chave no desenvolvimento de desordens metabólicas (GONÇALVES *et al.*, 2016). Contudo, indivíduos obesos MS têm sido caracterizados por um perfil inflamatório benigno (PHILLIPS; PERRY, 2013). No presente estudo, os obesos MS apresentaram concentrações de TNF- α , IL-6 e PCR semelhantes às concentrações encontradas nos eutróficos MS. Além disso, as concentrações de PCR estiveram abaixo do ponto de corte estabelecido pelo FDA (2005), como de alto risco para DCV ($>0,3$ mg/dL), o que corrobora com a hipótese de ausência de inflamação significativa entre os obesos MS, tal como já observado anteriormente (KARELIS *et al.*, 2005). Tais observações podem ser consideradas um traço característico da condição benigna do fenótipo obeso MS, favorecendo, assim, um perfil de baixo risco metabólico e cardiovascular. Por outro lado, os indivíduos obesos MNS, foram o único grupo a apresentar concentrações de PCR consideradas como alto risco para DCV (FDA, 2005). Há mecanismos celulares que suportam a ideia de que a RI observada nos obesos MNS também possa estar relacionada à inflamação nos mesmos (YE, 2013; FREITAS *et al.*, 2014; ZAND; MORSHEDZADEH; NAGHASHIAN, 2017).

De forma coerente com o que vem sendo observado na literatura (Samuel; Borrel, 2014; González *et al.*, 2015), o presente estudo demonstrou que indivíduos com excesso de peso (sobrepeso e obesidade), tanto MS quanto MNS apresentaram concentrações menores de 25(OH)D em relação aos eutróficos, mesmo quando esses últimos são classificados como MNS. Estes resultados sugerem que as concentrações de 25(OH)D estão relacionadas ao estado nutricional que, mesmo após ter sido classificado em função do percentual de gordura corporal, permaneceu afetando as concentrações de 25 (OH)D (gráfico 2). Estudos anteriores já identificaram a gordura corporal como um determinante das concentrações de 25(OH)D (HAN *et al.*, 2014; YEUM *et al.*, 2018). Vários

mecanismos têm sido sugeridos para explicar as concentrações geralmente mais baixas de vitamina D em obesos. Alguns consideram que essa observação seja uma consequência da menor exposição solar entre os obesos, assim como do sequestro no tecido adiposo e da diluição volumétrica (WORTSMAN *et al.*, 2000; DRINCIC *et al.*, 2012; POURSHAHIDI, 2015). Por outro lado, dados experimentais sugerem que a deficiência de vitamina D poderia promover maior adiposidade. A deficiência moderada a grave de vitamina D leva ao aumento do hormônio da paratireoide, que pode promover o influxo de cálcio nos adipócitos e, assim, aumentar a lipogênese. Por fim, tem sido relatado que a deficiência de vitamina D pode levar ao excesso de diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos (MCCARTY e THOMAS, 2008; WOOD, 2008).

Quando os indivíduos foram classificados em função do IMC, as concentrações de 25(OH)D também foram afetadas pela saúde metabólica. Apesar do ajuste por suplemento de vitamina D, é possível que os indivíduos MNS sejam melhor informados e mais orientados, uma vez que provavelmente vão mais frequentemente a consultas com profissionais de saúde, por consequência fazendo uso de mais medicamentos, inclusive de suplementos da vitamina D.

A prevalência de inadequação de vitamina D entre os obesos (MS + MNS) foi de 65,6%. Corroborando com estes resultados, Ong e colaboradores (2018) também observaram uma alta frequência (68,1%) de indivíduos com insuficiência de 25(OH)D (< 20 ng/mL) entre os obesos. Por outro lado, González e colaboradores (2015) identificaram uma alta prevalência de adequação (69,7%) de 25(OH)D entre os indivíduos com sobrepeso, o que não é comumente observado na literatura. Essa diferença pode ser explicada pelo fato de os indivíduos deste estudo terem sido selecionados entre os assistentes de uma clínica de endocrinologia e, portanto, provavelmente não seriam representativos de todos os indivíduos desse contexto.

Os estudos que comparam as concentrações de 25(OH)D entre indivíduos obesos MS e MNS são escassos e os resultados, conflitantes. Alguns estudos observaram concentrações séricas de 25(OH)D significativamente mais altas nos obesos MS em comparação aos obesos MNS (BOONCHAYA-ANANT; HOLICK; APOVIAN, 2014; ESTEGHAMATI *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2016). Por outro lado, outros autores não observaram diferença significativa entre as concentrações de 25(OH)D de obesos MS e obesos MNS (HONG *et al.*, 2013; AL MASRI *et al.*, 2017; AL-KHALIDI *et al.*, 2018). Em concordância com estes últimos trabalhos, o presente

estudo também não encontrou diferença significativa entre as concentrações de 25(OH)D de obesos MS e MNS. Al Masri e colaboradores (2017) encontraram concentrações de 25(OH)D menores nos indivíduos obesos MS, em comparação aos obesos MNS (19.50 ± 8.11 ng/ml vs. 21.94 ± 9.69 ng/ml), porém não significativamente diferentes, corroborando, portanto, com o presente estudo (AL MASRI *et al.*, 2017). Diferenças em relação aos demais estudos poderiam ser parcialmente explicadas por questões metodológicas, uma vez que o grupo de indivíduos obesos MS apresentou um número de indivíduos diminuído, o que poderia influenciar os resultados. Contudo, em análise exploratória, a fim de aumentar o número de indivíduos obesos MS para verificar esta questão, os participantes foram divididos em não obesos ($IMC < 25\text{kg/m}^2$) MS e MNS e obesos, desta vez incluindo os indivíduos com sobrepeso ($IMC \geq 25\text{kg/m}^2$), MS e MNS. Após análise por ANOVA, também não foram observadas diferenças significativas entre as concentrações de 25(OH)D de obesos MS e MNS (dados não mostrados).

No presente estudo, a 25(OH)D se associou inversamente com massa gorda total, TAS, TAV, insulina, triglicérides, TNF- α , HOMA-IR e leptina. Nossos achados foram consistentes com outros estudos (VILARRASA *et al.*, 2010; CEGLIA *et al.*, 2015; MANOY *et al.*, 2017). Mousa e colaboradores (2016) encontraram uma associação inversa entre 25(OH)D e percentual de gordura corporal e não encontraram associação entre 25(OH)D e glicose, HDL-c, PCR e PA, assim como no presente estudo (MOUSA *et al.*, 2016). No *Framingham Heart Study*, foi observada associação entre 25(OH)D e TAS, além de TAV. Os autores sugerem, baseados na hipótese do sequestro da 25(OH)D pelo tecido adiposo, que variações nas concentrações de 25(OH)D, a forma de armazenamento da vitamina D, devem correlacionar-se estreitamente com variações nas medidas de TAS, uma vez que este é o depósito de gordura de maior volume do corpo (CHENG *et al.*, 2010).

A associação inversa entre 25(OH)D e triglicérides já foi demonstrada em outros estudos (SUN *et al.*, 2013; LUPTON *et al.*, 2016; SOUZA *et al.* 2017; ALKHATATBEH *et al.*, 2017). Uma possível explicação seria pelo fato de a 25(OH)D ser convertida localmente no metabólito ativo da 1,25(OH) $_2$ D e induzir sinais autócrinos nos enterócitos (PONDA *et al.*, 2012). Tem sido sugerido que a forma ativa da vitamina D influencia na homeostase lipídica através do aumento da absorção de cálcio, diminuindo assim a quantidade de cálcio disponível para ligação à gordura (sabões cálcio-ácido graxo) e portanto, diminuindo a absorção lipídica

(BOON *et al.*, 2007). Jorde e colaboradores (2011), em seu estudo longitudinal ao longo de 14 anos sugeriram que a associação entre 25(OH)D e triglicerídeos poderia contribuir para explicar a relação entre as baixas concentrações de 25(OH)D e mortalidade (JORDE *et al.*, 2011).

Estudos anteriores também demonstraram associação inversa entre 25(OH)D e insulina e RI (LIU *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2018). A forma ativa da vitamina D aumenta a transcrição do gene da insulina e regula positivamente o seu receptor (MAESTRO *et al.*, 2002). Também regula Ca^{2+} nas células β -pancreáticas, estimulando a exocitose dos grânulos de insulina. Além disso, está envolvida nos tecidos que respondem à insulina, aumentando a sensibilidade e portanto, prevenindo contra a RI. A deficiência de vitamina D também sido relacionada ao aumento dos níveis de PTH, associados à RI através da redução da captação de glicose no tecido adiposo, fígado e músculo (SZYMCZAK-PAJOR; ŚLIWIŃSKA, 2019). Como mecanismo compensatório à RI, ocorre hiperinsulinemia, pois as células β pancreáticas aumentam sua atividade para liberar mais insulina e superar a resistência. Portanto, baixas concentrações de 25(OH)D também estão associadas a hiperinsulinemia (PERGOLA *et al.*, 2013; URRUNAGA-PASTOR *et al.*, 2019).

A vitamina D também tem sido associada inversamente à pressão arterial. Evidências robustas têm demonstrado uma associação inversa entre baixas concentrações de 25(OH)D e risco de HAS (KE *et al.*, 2017; PACIFICO *et al.*, 2011; TOMAINO *et al.*, 2015). A plausibilidade biológica para tal associação envolve a regulação, pela vitamina D, da expressão de renina e, portanto, o controle da atividade do sistema renina-angiotensina. Contudo, assim como em outros estudos, o presente trabalho não encontrou associação significativa entre esses dois biomarcadores (MOUSA *et al.*, 2016). Os baixos níveis pressóricos na amostra total podem contribuir para explicar essa diferença em relação aos demais estudos.

Vale ressaltar, que dos componentes que integram a classificação de saúde metabólica utilizada no presente trabalho, apenas os triglicerídeos apresentaram associação inversa significativa, porém fraca, com as concentrações de 25(OH)D.

No presente estudo, após análise de regressão logística binária, no modelo bruto não foi observada associação entre 25(OH)D e saúde metabólica. Após ajuste por fatores de confusão, essa associação passou a ser significativa, porém com uma contribuição muito pequena das concentrações de 25(OH)D na escala de razão de chances para o desenvolvimento do fenótipo metabolicamente não saudável. Neste

sentido, os estudos epidemiológicos recentes conduzidos para investigar a associação entre as concentrações de 25(OH)D e SM têm mostrado resultados inconsistentes (JU; JEONG; KIM, 2014). Alguns estudos na literatura observaram que baixas concentrações de 25(OH)D estavam associadas a chance aumentada de desenvolvimento da SM (GAGNON *et al.*, 2012; LEE *et al.*, 2019; PANNU *et al.*, 2017). Por outro lado, outros estudos observaram ausência de associação (AMIRBAIGLOO *et al.*, 2013; MANSOURI *et al.*, 2018). Mehri *et al.* (2019), observaram que indivíduos com concentrações de 25(OH)D de 20-29 ng/mL e ≥ 30 ng/mL apresentaram razões de chances para o desenvolvimento de SM de 1,01 e 0,95, respectivamente, comparados àqueles com 25(OH)D <20 ng/mL, sem significância estatística. Com exceção aos triglicérides, estes autores também não encontraram associação significativa entre 25(OH)D e os componentes da síndrome, corroborando, portanto, com o presente estudo (MEHRI *et al.*, 2019). Diferenças entre os demais achados podem ser atribuídas à classificação de saúde metabólica utilizada.

É importante ressaltar que tais estudos são observacionais e não provam causalidade. Portanto, mais ensaios clínicos randomizados serão necessários para abordar essa questão e posteriormente determinar se de fato a suplementação de vitamina D é eficaz no desenvolvimento de um fenótipo metabolicamente saudável. Até o momento, achados de vários ensaios clínicos randomizados mostraram que a suplementação de vitamina D não foi associada à diminuição do risco de distúrbios de saúde (WOOD *et al.*, 2012; ZUK; FITZPATRICK; ROSELLA, 2016; MOUSA *et al.*, 2017).

CONCLUSÕES

No presente estudo, investigamos a associação entre vitamina D e a saúde metabólica de indivíduos adultos. Utilizando um critério de classificação que não admite nenhuma anormalidade metabólica considerando os componentes da síndrome metabólica, foi observada uma baixa prevalência de indivíduos metabolicamente saudáveis, principalmente entre os obesos. Também foi observado que os indivíduos MS eram mais jovens, em sua maioria não fumantes, não etilistas ou consumiam menos de 1 dose de bebida alcoólica ao dia e eram mais fisicamente ativos.

Os indivíduos obesos MS apresentaram concentrações de insulina, adiponectina e o HOMA-IR semelhantes às dos eutróficos MS, além de não terem apresentado um perfil inflamatório significativo.

As concentrações de 25(OH)D foram menores em indivíduos obesos, independente de seu estado metabólico, quando comparados aos eutróficos.

Dentre os componentes integrantes da classificação de saúde metabólica utilizada no presente estudo, a 25(OH)D esteve inversamente associada apenas às concentrações de triglicerídeos. Por outro lado, foi observada uma associação significativa inversa entre 25(OH)D e massa gorda total, gordura visceral e subcutânea, leptina, insulina, HOMA-IR e TNF- α , o que levanta hipóteses de uma possível contribuição positiva na saúde metabólica caso seja utilizada uma classificação diferente da adotada.

Os resultados do presente estudo sugerem que as concentrações de 25(OH)D estão mais relacionadas ao estado nutricional dos indivíduos do que à saúde metabólica propriamente dita e não contribuem para a determinação de um perfil metabólico saudável, ao menos considerando a classificação utilizada.

REFERÊNCIAS

ABDULLAH, A. R.; HASAN, H. A.; RAIGANGAR, V. Analysis of the relationship of leptin, high-sensitivity C-reactive protein, adiponectin, insulin, and uric acid to metabolic syndrome in lean, overweight, and obese young females. *Metabolic syndrome and related disorders*, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 17-22, 2009.

ACHARI, A. E.; JAIN, S. K. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, [s.l.], v. 18, n. 6, 2017.

ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, [s.l.], v. 120, n. 16, p. 1640-1645, 2009.

AHL, S. et al. Adiponectin levels differentiate metabolically healthy vs unhealthy among obese and nonobese white individuals. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, [s.l.], v. 100, n. 11, p. 4172–4180, 2015.

ALFADDA, A.A. Circulating adipokines in healthy versus unhealthy overweight and obese subjects. *International journal of endocrinology*, [s.l.], v. 2014, 2014.

AL-KHALIDI, B. et al. Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III. *Clinical nutrition*, [s.l.], p. 1–9, 2018.

ALKHATATBEH, M. J. et al. High prevalence of vitamin D deficiency and correlation of serum vitamin D with cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. *Metabolic syndrome and related disorders*, [s.l.], v. 15, n. 5, p. 213-219, 2017.

AL MASRI, M. et al. Vitamin D status is not related to insulin resistance in different phenotypes of moderate obesity. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, [s.l.], v. 42, n. 4, p. 438-442, 2017.

ALBERTI, K. G. M. M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . *Circulation*, [s.l.], v. 120, n. 16, p. 1640–1645, 2009.

ALBERTI, K.G.M.M.; ZIMMET, P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes *mellitus* and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes *mellitus* provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, [s.l.], v. 15, n. 7, p. 539–553, 1998.

- AMIRBAIGLOO, A. *et al.* Absence of association between vitamin D deficiency and incident metabolic syndrome: Tehran Lipid and Glucose Study. *Metabolic syndrome and related disorders*, [s.l.], v. 11, n. 4, p. 236-242, 2013.
- ANTONOPOULOS, A. S.; TOUSOULIS, D. The molecular mechanisms of obesity paradox. *Cardiovascular Research*, [s.l.], v. 113, n. 9, p. 1074–1086, 2017.
- ARICAN, O. *et al.* Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators of Inflammation*, [s.l.], v. 2005, n. 5, p. 273–279, 2005.
- ARITA, Y. *et al.* Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and biophysical research communications*, [s.l.], v. 257, n. 1, p. 79-83, 1999.
- ARNER, P. The adipocyte in insulin resistance: Key molecules and the impact of the thiazolidinediones. Stockholm, *Trends in Endocrinology and Metabolism*, [s.l.], v. 14, n. 3, p. 137–145, 2003.
- ARTHAM, S. M. *et al.* Obesity and hypertension, heart failure, and coronary heart disease-risk factor, paradox, and recommendations for weight loss. *The Ochsner journal*, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 124–32, 2009.
- ASPELL, N. *et al.* The prevalence and determinants of vitamin D status in the elderly community: Results of the English Longitudinal Study of Aging (ELSA). *Nutrientes*, [s.l.], n. v. 11, n. 6, p. 1253, 2019.
- AVOLIO, G. *et al.* O papel da vitamina D 3 e da osteocalcina no metabolismo ósseo : uma análise necessária para se otimizar a osseointegração. *Revista Inst Ciencia e Saúde*, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 347–350, 2008.
- BAHIA, L. *et al.* O Endotélio na Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 291–303, 2006.
- BAI, Y.; SUN, Q. Macrophage recruitment in obese adipose tissue. *Obesity Reviews*, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 127–136, 2015.
- BANKS, W. A. Role of the blood–brain barrier in the evolution of feeding and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences*, [s.l.], v. 1264, n. 1, p. 13-19, 2012.
- BARRAL, D. Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 309–315, 2007.
- BAZIAR, N. *et al.* Effect of Therapeutic Dose of Vitamin D on Serum Adiponectin and Glycemia in Vitamin D-Insufficient or Deficient Type 2 Diabetic patients. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, [s.l.], v. 16, n. 9, 2014.
- BELFKI, H. *et al.* Prevalence and determinants of the metabolic syndrome among Tunisian adults: Results of the Transition and Health Impact in North Africa (TAHINA)

project. *Public Health Nutrition*, [s.l.], v.16, n. 4, p. 582–590, 2013.

BELTRÁN-SÁNCHEZ, H. *et al.* Prevalence and Trends of Metabolic Syndrome in the Adult U.S. Population, 1999-2010. *Journal of the American College of Cardiology*, [s.l.], v. 62, n. 8, p. 697–703, 2013.

BELL, J. A. *et al.* Healthy obesity and objective physical activity–. *The American journal of clinical nutrition*, [s.l.], v. 102, n. 2, p. 268-275, 2015.

BIKLE, D. D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry and Biology*, [s.l.], v. 21, n. 3, p. 319–329, 2014.

BIKLE, D. D.; MALMSTROEM, Sofie; SCHWARTZ, Janice. Current Controversies: Are Free Vitamin Metabolite Levels a More Accurate Assessment of Vitamin D Status than Total Levels?. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, [s.l.], v. 46, n. 4, p. 901–918, 2017.

BINKLEY, N.; RAMAMURTHY, R.; KRUGER, D.. *Endocrinol Meta Clin North Am*, [s.l.], v. 39, n. 2, p. 287–305, 2015.

BJELAKOVIC, G *et al.* Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults. [s.l.], n. 3, 2015.

BLAND, R. *et al.* Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, [s.l.], v. 89–90, p. 121–125, 2004.

BLÜHER, M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, [s.l.], v. 117, n. 6, p. 241–250, 2009.

BLÜHER, M. The distinction of metabolically “healthy” from “unhealthy” obese individuals. *Current Opinion in Lipidology*, [s.l.], v. 21, n. 1, p. 38–43, 2010.

BLUM, M. *et al.* Vitamain D3 in fat tissue. *Endocrine*, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 90–94, 2008.

BOONCHAYA-ANANT, P.; HOLICK, M. F; APOVIAN, C. M. Serum 25 Hydroxyvitamin D Levels and Metabolic Health Status in Extremely Obese Individuals. [s.l.], v. 0, n. 0, p. 1–5, 2014.

BOON, N. *et al.* An intervention study of the effects of calcium intake on faecal fat excretion, energy metabolism and adipose tissue mRNA expression of lipid-metabolism related proteins. *International journal of obesity*, [s.l.], v. 31, n. 11, p. 1704, 2007.

BOONSTRA, A. *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Has a Direct Effect on Naive CD4+ T Cells to Enhance the Development of Th2 Cells. *The Journal of Immunology*, [s.l.], v. 167, n. 9, p. 4974–4980, 2001.

BOOTH, A. *et al.* Adipose tissue: An endocrine organ playing a role in metabolic

regulation. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, [s.l.], v. 26, n. 1, p. 25–42, 2016.

BOUCHER, B. J. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. *Current drug targets*, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 61–87, 2011.

BOUILLON, R. *et al.* Structure-Function Relationships in the Vitamin D Endocrine System. *Endocrine Reviews*, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 200–257, 1995.

BOYKO, E.J. *et al.* Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes care*, [s.l.], v. 23, n. 4, pp.465-471, 2000.

BOYARINOVA, M. A. *et al.* Adipokine levels in metabolically healthy obese subjects in the russian population. *Kardiologiia*, [s.l.], v. 56, n. 8, p. 40-45, 2015.

BUSCEMI, S. *et al.* Characterization of metabolically healthy obese people and metabolically unhealthy normal-weight people in a general population cohort of the ABCD study. *Journal of diabetes research*, [s.l.], [s.n.], 2017.

BRADSHAW, P. T. *et al.* Incidence of components of metabolic syndrome in the metabolically healthy obese over 9 years follow-up: the Atherosclerosis Risk In Communities study. *International Journal of Obesity*, [s.l.], [s.n.], p. 1–28, 2017.

BRAGAZZI, N. L. *et al.* Vitamin D and rheumatoid arthritis: An ongoing mystery. *Current Opinion in Rheumatology*, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 378–388, 2017.

BRANDENBURG, V. M.; VERVLOET, M. G.; MARX, N. The role of vitamin D in cardiovascular disease: From present evidence to future perspectives. *Atherosclerosis*, [s.l.], v. 225, n. 2, p. 253–263, 2012.

BROCHU, M. *et al.* What Are the Physical Characteristics Associated with a Normal Metabolic Profile Despite a High Level of Obesity in Postmenopausal Women?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 86, n. 3, p. 1020–1025, 2001.

BROWN, A. J.; SLATOPOLSKY, E. Vitamin D analogs: Therapeutic applications and mechanisms for selectivity. *Molecular Aspects of Medicine*, [s.l.], v. 29, n. 6, p. 433–452, 2008.

BREWER, L. C.; MICHOS, D. E.; REIS, J. P. Vitamin D in Atherosclerosis, Vascular Disease, and Endothelial Function. *Current Drug Targets*, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 54–60, 2011.

CABRAL, M. A. *et al.* Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics. *Clinical Interventions in Aging*, [s.l.], v. 8, p. 1347–1351, 2013.

CADENAS-SANCHEZ, C. *et al.* Prevalence of Metabolically Healthy but Overweight/Obese Phenotype and Its Association With Sedentary Time, Physical Activity, and Fitness. *Journal of Adolescent Health*, [s.l.], v. 61, n. 1, p. 107–114,

2017.

CAMHI, S. M.; KATZMARZYK, P. T. Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. *International Journal of Obesity*, [s.l.], v. 38, n. 8, p. 1142–1145, 2014.

CANNELL, J. J. *et al.* Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin.Pharmacother*, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 107–118, 2008.

CANTORNA, M. T. *et al.* Vitamin D status, 1, 25-dihydroxyvitamin D3, and the immune system. *The American journal of clinical nutrition*, [s.l.], v. 80, n. 6, p. 1717S-1720S, 2004.

CANUTO, J. M. P. *et al.* Risk factors associated with hypovitaminosis D in HIV/aids-infected adults. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, [s.l.], v. 59, n. 1, p. 34–41, 2015.

CARPENTER, T. O. *et al.* Rickets. *Nature Reviews Disease Primers*, [s.l.], v. 3, [s.n.], 2017.

CASHMAN, K. D.; DOWLING, K. G. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *American Journal of Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 103, n. 4, p. 1033–1044, 2016.

CASHMAN, K. D. *et al.* 25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker of Vitamin D Status and Its Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, [s.l.], v. 8, n. 6, p. 947–957, 2017.

CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [s.l.], v. 55, n. 8, p. 566–575, 2011.

CĂTOI, A. *et al.* Metabolically healthy versus unhealthy morbidly obese: chronic inflammation, nitro-oxidative stress, and insulin resistance. *Nutrients*, [s.l.], v. 10, n. 9, p. 1199, 2018.

CAVALIER, E. *et al.* Vitamin D and type 2 diabetes *mellitus*: Where do we stand? *Diabetes and Metabolism*, [s.l.], v. 37, n. 4, p. 265–272, 2011.

CEGLIA, L. *et al.* Association between body weight and composition and plasma 25-hydroxyvitamin D level in the Diabetes Prevention Program. *European journal of nutrition*, [s.l.], v. 56, n. 1, p. 161-170, 2017.

CHATTERJEE, M. Vitamin D and genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, [s.l.], v. 475, n. 1, p. 69–87, 2001.

CHEN, T. C. *et al.* Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, [s.l.], v. 460, n. 2, p. 213–217, 2007.

CHENG, S. *et al.* Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes*, [s.l.], v. 59, n. 1, p. 242-248, 2010.

CHIU, K. *et al.* Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, [s.l.], v. 79, n. 4, p. 820–5, 2004.

CHRISTAKOS, S. Mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on intestinal calcium absorption. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, [s.l.], v. 13, p. 39–44, 2012.

CHRISTAKOS, S. *et al.* New insights into the mechanisms of vitamin D action. *Journal of Cellular Biochemistry*, [s.l.], v. 88, n. 4, p. 695–705, 2003.

CHRISTAKOS, S. *et al.* Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Molecular and cellular endocrinology*, [s.l.], v. 347, n. 1-2, pp.25-29, 2011.

COLIN, E. M. *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, [s.l.], v. 62, n. 1, p. 132–142, 2010.

CONSIDINE, R. V. Increased serum leptin indicates leptin resistance in obesity. *Química clínica*, [s.l.], v. 57, n. 10, p. 1461-1462, 2011.

CONSIDINE, R. V. *et al.* Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, [s.l.], v. 334, n. 5, p. 292-295, 1996.

CUSI, K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: Pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*, [s.l.], v. 142, n. 4, p. 711–725.e6, 2012.

CRUJEIRAS, A. B. *et al.* Resistência à leptina na obesidade: uma paisagem epigenética. *Ciências da vida*, [s.l.], v. 140, p. 57-63, 2015.

CUTHBERTSON, D. J. *et al.* What have human experimental overfeeding studies taught us about adipose tissue expansion and susceptibility to obesity and metabolic complications? *International Journal of Obesity*, [s.l.], v. 41, n. 6, p. 853–865, 2017.

CZEL, S. T. A. Adult Treatment Panel III 2001 but Not International Diabetes Federation 2005 Criteria of the Metabolic Syndrome Predict. *Diabetes care*, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 901–907, 2006.

DA ROCHA, T. F. *et al.* Alcohol consumption is associated with DXA measurement of adiposity: The Pró-Saúde Study, Brazil. *European journal of nutrition*, [s.l.], v. 56, n. 5, p. 1983-1991, 2017.

DE JONGH, R. T.; VAN SCHOOR, N. M.; LIPS, P. Changes in vitamin D endocrinology during aging in adults. *Molecular and Cellular Endocrinology*, [s.l.], v. 453, p. 144–150, 2017.

DEUSTER, E. *et al.* Vitamin D and VDR in gynecological cancers-A systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, [s.l.], v. 18, n. 11, 2017.

DING, C. *et al.* Vitamin D signalling in adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, [s.l.], v. 108, n. 11, p. 1915–1923, 2012.

DINIZ, Maria de Fátima Haueisen Sander *et al.* Factors associated with metabolically healthy status in obesity, overweight, and normal weight at baseline of ELSA-Brasil. *Medicine*, São Paulo, v. 95, n. 27, 2016.

DOUMATEY, A. P. *et al.* Paradoxical hyperadiponectinemia is associated with the metabolically healthy obese (MHO) phenotype in African Americans. *Journal of endocrinology and metabolism*, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 51, 2012.

DRINCIC, A. T. *et al.* Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*, [s.l.], v. 20, n. 7, p. 1444–1448, 2012.

DU, Y. *et al.* Effect of Serum Adiponectin Levels on the Association Between Childhood Body Mass Index and Adulthood Carotid Intima-Media Thickness. *American Journal of Cardiology*, [s.l.], v. 121, n. 5, p. 579–583, 2018.

DUTRA, E. *et al.* Metabolic syndrome in central Brazil: prevalence and correlates in the adult population. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 20, 2012.

DUTTA, D. *et al.* Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: an open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Research and Clinical Practice*, [s.l.], v. 103, n. 3, p. e18-e23, 2014.

ELOI, M. *et al.* Vitamin D deficiency and seasonal variation over the years in São Paulo, Brazil. *Osteoporosis International*, [s.l.], v. 27, n. 12, p. 3449–3456, 2016.

ERVIN, R. B. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. *National health statistics reports*, [s.l.], n. 13, p. 1–7, 2009.

ESHTIAGHI, R. *et al.* Natural course of metabolically healthy abdominal obese adults after 10 years of follow-up: The Tehran Lipid and Glucose Study. *International Journal of Obesity*, [s.l.], v. 39, n. 3, p. 514–519, 2015.

YCAZA, A. E.; DONEGAN, D.; JENSEN, M. D. Long-term metabolic risk for the metabolically healthy overweight/obese phenotype. *International Journal of Obesity*, [s.l.], v. 42, n. 3, p. 302–309, 2018.

ESTEGHAMATI, A. *et al.* Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults : Associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. *Diabetes and Metabolism*, [s.l.], 2014.

- FARR, O. M.; GAVRIELI, A.; MANTZOROS, C. S. Aplicações de leptina em 2015: o que aprendemos sobre a leptina e a obesidade ?. *Opinião atual em endocrinologia, diabetes e obesidade*, [s.l.], [s.n.], 2015.
- FARZADFAR, F. *et al.* Effectiveness of vitamin D therapy in improving metabolomic biomarkers in obesity phenotypes: Two randomized clinical trials. *International Journal of Obesity*, [s.l.], [s.n.], p. 1, 2018.
- FELDMAN, D. *et al.* The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature Reviews Cancer*, [s.l.], v. 14, n. 5, p. 342–357, 2014.
- FENG, Q. *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D and lung cancer risk and survival A dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine*, [s.l.], [s.n.], p. 1–6, 2017.
- FERRANNINI, E. *et al.* Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *The Journal of clinical investigation*, [s.l.], v. 100, n. 5, p. 1166-1173, 1997.
- FLEET, J. C. Recent Advances in Nutritional Sciences of 1 , 25 Dihydroxyvitamin D : They Mean ?. *Journal of Nutrition*, [s.l.], v. 25, n. 12, p. 3215–3218, 2004.
- FOROUHI, N. G. *et al.* The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990 – 2000. *Diabetes*, [s.l.], v. 57, n. 10, p. 2619–2625, 2008.
- FOX, C. S. *et al.* Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: Association with metabolic risk factors in the framingham heart study. *Circulation*, [s.l.], v. 116, n. 1, p. 39–48, 2007.
- FRANK, A. T. H. *et al.* Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. *Circulation*, [s.l.], v. 129, n. 5, p. 570-579, 2014.
- FREITAS, M. C.; CESCHINI, F. L.; RAMALLO, B. T. Resistência à insulina associado à obesidade: efeitos anti-inflamatórios do exercício físico. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, São Paulo, v. 22, n. 3, p. 139-147, 2014.
- FRYSTYK, J. *et al.* Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 92, n. 2, p. 571-576, 2006.
- GAGNON, C. *et al.* Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 97, n. 6, p. 1953-1961, 2012.
- GANNAGÉ-YARED, Y., M. H. *et al.* Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *European Journal of Endocrinology*, [s.l.], v. 160, n. 6, p. 965–971, 2009.

GARLAND, C. F.; GARLAND, F. C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *International Journal of Epidemiology*, [s.l.], v. 9, n. 3, p. 227–231, 2006.

GASBARRINO, K. *et al.* Circulating adiponectin and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism: Clinical and Experimental*, [s.l.], v. 65, n. 7, p. 968–986, 2016.

GEORGE, P. S.; PEARSON, E. R.; WITHAM, M. D. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 29, n. 8, p. 142–150, 2012.

GODAY, A. *et al.* Prevalence and clinical characteristics of metabolically healthy obese individuals and other obese/non-obese metabolic phenotypes in a working population: results from the Icaria study. *BMC Public Health*, [s.l.], v. 16, n. 1, p. 248, 2016.

GONÇALVES, A. *et al.* Fat-soluble vitamin intestinal absorption: Absorption sites in the intestine and interactions for absorption. *Food Chemistry*, [s.l.], v. 172, p. 155–160, 2015.

GONÇALVES, C. G.; GLADE, M. J.; MEGUID, M. M. Metabolically healthy obese individuals: Key protective factors. *Nutrition*, [s.l.], v. 32, n. 1, p. 14–20, 2016.

GOOSSENS, G. H. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obesity Facts*, [s.l.], v. 10, n. 3, p. 207–215, 2017.

GOOSSENS, G. H. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology and Behavior*, [s.l.], v. 94, n. 2, p. 206–218, 2008.

GONZÁLEZ, L. *et al.* Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico. *Nutrition research*, [s.l.], v. 35, n. 4, p. 287-293, 2015.

GONZÁLEZ-GIL, E. M. *et al.* Inflammation in metabolically healthy and metabolically abnormal adolescents: The HELENA study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, [s.l.], v. 28, n. 1, p. 77-83, 2017.

GOUNI-BERTHOLD, L.; KRONE, W.; BERTHOLD, H. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Current Vascular Pharmacology*, [s.l.], v. 7, n. 3, p. 414–422, 2009.

GUENTHER, M. *et al.* Adiposity distribution influences circulating adiponectin levels. *Translational Research*, [s.l.], v. 164, n. 4, p. 270-277, 2014.

GRANT, W. B. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Research*, [s.l.], v. 32, n. 1 PART 2, p. 223–236, 2012.

GRUNDY, S. M. *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific

statement. *Circulation*, [s.l.], v. 112, n. 17, p. 2735-2752, 2006.

HA, J. *et al.* Parathyroid hormone and vitamin D are associated with the risk of metabolic obesity in a middle-aged and older Korean population with preserved renal function: A cross-sectional study. *PloS one*, [s.l.], v. 12, n. 4, p. e0175132, 2017.

HAJIAN-TILAKI, K. HEIDARI, B. Metabolically healthy obese and unhealthy normal weight in Iranian adult population: Prevalence and the associated factors. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 129–134, 2018.

HAMER, M.; STAMATAKIS, E. Metabolically healthy obesity and risk of all-cause and cardiovascular disease mortality. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, [s.l.], v. 97, n. 7, p. 2482–2488, 2012.

HAN, B. *et al.* Investigation of Vitamin D status and its correlation with insulin resistance in a Chinese population. *Public Health Nutrition*, [s.l.], v. 20, n. 9, p. 1602–1608, 2017.

HAN, S. *et al.* Association between body fat and vitamin D status in Korean adults. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, [s.l.], v. 23, n. 1, p. 65-75, 2014.

HAN, X. *et al.* Adiponectin improves coronary no-reflow injury by protecting the endothelium in rats with type 2 diabetes mellitus. *Bioscience Reports*, [s.l.], v. 37, n. 4, p. BSR20170282, 2017.

HARFORD, K. A. *et al.* Fats, inflammation and insulin resistance: Insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society*, [s.l.], v. 70, n. 4, p. 408–417, 2011.

HAYASHI, T. *et al.* Visceral adiposity and the prevalence of hypertension in Japanese Americans. *Circulation*, [s.l.], v. 14, [s.n.], p.1718-1723, 2003.

HAUSSLER, M. R. *et al.* New understanding of the molecular mechanism of receptor-mediated genomic actions of the vitamin D hormone. *Bone*, [s.l.], v. 17, n. 2 SUPPL. 1, 1995.

HAUSSLER, M. R. *et al.* The vitamin D hormone and its nuclear receptor: Molecular actions and disease states. *Journal of Endocrinology*, [s.l.], v. 154, [s.n.], 1997.

HAUSSLER, M. R. *et al.* Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified Tissue International*, [s.l.], v. 92, n. 2, p. 77–98, 2013.

HERRMANN, M. *et al.* Assessment of vitamin D status – a changing landscape. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, [s.l.], v. 55, n. 1, p. 3–26, 2017.

HO, V. *et al.* Prevendo concentrações séricas de vitamina D com base em fatores de estilo de vida auto-relatados e atributos pessoais. *British Journal of Nutrition*, [s.l.], v. 120, n. 7, p. 803-812, 2018.

HOLICK, M. F.; MACLAUGHLIN, J. A.; DOPPELT, S.H. Regulation of Cutaneous Previtamin D₃ Photosynthesis in Man: Skin Pigment Is Not an Essential Regulator. *Science*, [s.l.], v. 211, n. 4482, p. 590–593, 1981.

HOLICK, M.F. Vitamin D: physiology, dietary sources and requirements. In: *Encyclopedia of human nutrition*. 2nd ed. Academic Press, [s.l.], [s.n.], 2005.

HOLICK, M. F. Cancer, sunlight and vitamin D. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*, [s.l.], v. 1, n. 4, p. 179–186, 2014.

HOLICK, M. F. *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, [s.l.], v. 96, n. 7, p. 1911–1930, 2011.

HOLICK, M. F. Vitamin D: A D-Lightful health perspective. *Nutrition Reviews*, [s.l.], v. 66, n. SUPPL.2, 2008.

HOLICK, M. F. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of Cellular Biochemistry*, [s.l.], v. 88, n. 2, p. 296–307, 2003.

HOLICK, M. F. Vitamin D: Extraskkeletal Health. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, [s.l.], v. 38, n. 1, p. 141–160, 2012.

HOLICK, M. F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Annals of Epidemiology*, [s.l.], v. 19, n. 2, p. 73–78, 2009.

HOLLANDER, D. Mechanism and site of small intestinal uptake of vitamin D₃ in pharmacological concentrations. *American Journal of Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 29, n. 9, p. 970–975, 1976.

HONG, H. C. *et al.* Liver enzymes and vitamin D levels in metabolically healthy but obese individuals: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Metabolism*, [s.l.], [s.n.], 2013.

HUG, C. *et al.* T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, [s.l.], v. 101, n. 28, p. 10308–10313, 2004.

HUHTAKANGAS, J. A. *et al.* The Vitamin D Receptor Is Present in Caveolae-Enriched Plasma Membranes and Binds 1 α ,25(OH)₂-Vitamin D *in Vivo* and *in Vitro*. *Molecular Endocrinology*, [s.l.], v. 18, n. 11, p. 2660–2671, 2004.

HWANG, Y. C. *et al.* Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype. *International journal of obesity*, [s.l.], v. 39, n. 9, p. 1365, 2015.

IACOBINI, C. *et al.* Metabolically healthy versus metabolically unhealthy obesity. *Metabolism*, [s.l.], [s.n.], 2018.

IBRAHIM, M. M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Structural and functional

differences. *Obesity Reviews*, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 11–18, 2010.

ISSA, L. L.; LEONG, G. M.; EISMAN, J. A. Review Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflammation Research*, [s.l.], v. 47, n. 1998, p. 451–475, 1998.

JAMAR, G. *et al.* Leptin as a cardiovascular risk marker in metabolically healthy obese: hyperleptinemia in metabolically healthy obese. *Appetite*, [s.l.], v. 108, [s.n.], p. 477-482, 2017.

JAMKA, M. *et al.* The effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in obese and overweight subjects: a systematic review with meta-analysis. *European journal of nutrition*, [s.l.], v. 55, n. 6, p. 2163-2176, 2016.

JEONG, H. Y. *et al.* Vitamin D and hypertension. *Electrolyte and Blood Pressure*, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 1–11, 2017.

JONES, G.; KOTTLER, M. L.; SCHLINGMANN, K. P. Genetic Diseases of Vitamin D Metabolizing Enzymes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, [s.l.], v. 46, n. 4, p. 1095–1117, 2017.

JONES, C. N. O *et al.* Roles of insulin resistance and obesity in regulation of plasma insulin concentrations. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, [s.l.], v. 278, n. 3, p. E501-E508, 2000.

JONES, G.; PROSSER, D. E.; KAUFMANN, M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *Journal of Lipid Research*, [s.l.], v. 55, n. 1, p. 13–31, 2014.

JORDE, R.; GRIMNES, G. Vitamina D e saúde metabólica com especial referência ao efeito da vitamina D nos lípidos séricos. *Progresso na pesquisa lipídica*, [s.l.], v. 50, n. 4, p. 303-312, 2011.

JUNG, C. H.; LEE, W. J.; SONG, K. H. Metabolically healthy obesity: A friend or foe? *Korean Journal of Internal Medicine*, [s.l.], v. 32, n. 4, p. 611–621, 2017.

KAJIKAWA, M. *et al.* An insulinotropic effect of vitamin D analog with increasing intracellular Ca²⁺ concentration in pancreatic β -cells through nongenomic signal transduction. *Endocrinology*, Riverside, [s.l.], v. 140, n. 10, p. 4706–4712, 1999.

KARELIS, A. D. *et al.* The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 90, n. 7, p. 4145-4150, 2005.

KARELIS, A. D.; BROCHU, M.; RABASA-LHORET, R. Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? *Diabetes & metabolism*, [s.l.], v. 30, n. 6, p. 569-572, 2004.

KARELIS, A. D.; RABASA-LHORET, R. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. *Diabetes and Metabolism*, [s.l.], v. 2, n. 34, p. 183-184, 2008.

KATO, S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. *Journal of biochemistry*, [s.l.], v. 127, n. 5, p. 717–22, 2000.

KAWANO, J.; ARORA, R. The role of adiponectin in obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *Journal of the CardioMetabolic Syndrome*, [s.l.], v. 4, n. 1, p. 44–49, 2009.

KE, L. *et al.* Hypertension and other cardiovascular risk factors are associated with vitamin D deficiency in an urban Chinese population: A short report. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, [s.l.], v. 173, p. 286–291, 2017.

KHOSRAVI-BOROJENI, H. *et al.* Does the impact of metabolic syndrome on cardiovascular events vary by using different definitions? *BMC Public Health*, [s.l.], v. 15, n. 1, p. 1313, 2015.

KIM, H. K. *et al.* Usefulness of hemoglobin A1c as a criterion of dysglycemia in the definition of metabolic syndrome in Koreans. *Diabetes Research and Clinical Practice*, [s.l.], v. 95, n. 3, p. 333–339, 2012.

KIMOKOTI, R. W. *et al.* Metabolically Healthy Obesity Is Not Associated with Food Intake in White or Black Men. *Journal of Nutrition*, [s.l.], v. 145, n. 11, p. 2551–2561, 2015.

KIM, M. K.; REAVEN, G. M.; KIM, S. H. Dissecting the relationship between obesity and hyperinsulinemia: role of insulin secretion and insulin clearance. *Obesity*, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 378-383, 2017.

KING, C. C. *et al.* Longitudinal impact of smoking and smoking cessation on inflammatory markers of cardiovascular disease risk. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, [s.l.], v. 37, n. 2, p. 374-379, 2017.

KLOK, M. D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews*, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 21-34, 2007.

KRAICHELY, D. M.; MACDONALD, P. N. Transcriptional activation through the vitamin D receptor in osteoblasts. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, [s.l.], v. 3, p. d821–d833, 1998.

KONRADSEN, S. *et al.* Serum 1, 25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *European journal of nutrition*, [s.l.], v. 47, n. 2, p. 87-91, 2008.

KOSTER, A., MURPHY, R.A., Eiriksdottir, G., Aspelund, T., Sigurdsson, S., Lang, T.F., Gudnason, V., Launer, L.J. and Harris, T.B. Fat distribution and mortality: the AGES-Reykjavik Study. *Obesity*, [s.l.], v. 23, n. 4, pp.893-897, 2015.

KULOĞLU, O. *et al.* Serum 25-Hydroxyvitamin D Level Is Associated With Arterial Stiffness, Left Ventricle Hypertrophy, and Inflammation in Newly Diagnosed Hypertension. *Journal of Investigative Medicine*, [s.l.], v. 61, n. 6, p. 989–994, 2013.

- KUŹNIEWSKI, M. *et al.* Carboxylated and intact osteocalcin predict adiponectin concentration in hemodialyzed patients. *Renal Failure*, [s.l.], v. 38, n. 3, p. 451–457, 2016.
- KWON, H.; KIM, D.; KIM, J. S. Body Fat Distribution and the Risk of Incident Metabolic Syndrome: A Longitudinal Cohort Study. *Scientific Reports*, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 1–8, 2017.
- LAGO, F. *et al.* Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, [s.l.], v. 3, n. 12, p. 716–724, 2007.
- LANG, P. O. *et al.* How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporosis International*, [s.l.], v. 24, n. 5, p. 1537–1553, 2013.
- LEE, H. J. *et al.* Atrial fibrillation risk in metabolically healthy obesity: A nationwide population-based study. *International Journal of Cardiology*, [s.l.], v. 240, p. 221–227, 2017.
- LEE, S. E. *et al.* Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in South Korea: Findings from the Korean National Health Insurance Service Database (2009–2013). *Plos One*, [s.l.], v. 13, n. 3, p. e0194490, 2018.
- LEE, Y. H.; BAE, S. C. Circulating leptin level in rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity: a meta-analysis. *Zeitschrift für Rheumatologie*, [s.l.], v. 75, n. 10, p. 1021–1027, 2016.
- LEE, Y. H.; SONG, G. G. Association between circulating leptin levels and systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*, [s.l.], v. 0, p. 1–8, 2017.
- LEE, Chong Do; BLAIR, Steven N; JACKSON, Andrew S. Cardiorespiratory fitness , body composition , and all-cause and cardiovascular disease mortality in men 1 – 3.[s.l.], [s.n.], 1999.
- LEE, Su Jin *et al.* Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome and its components in elderly men and women: the Korean Urban Rural Elderly cohort study. *BMC geriatrics*, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 102, 2019.
- LEVESQUE, J.; LAMARCHE, B. The metabolic syndrome: Definitions, prevalence and management. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, [s.l.], v. 1, n. 3, p. 100–108, 2008.
- LI, P. *et al.* Usefulness of hemoglobin A(1c) as a criterion to define metabolic syndrome in nondiabetic Chinese adolescents. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, [s.l.], v. 61, n. 3, p. 586–592, 2013.
- LI, Y. *et al.* 1,25 dihydroxyvitamin D3 is a negative regulator of renin angiotensin system. *Journal of CLinical Investigation*, [s.l.], v. 110, n. 2, p. 229–238, 2002.

- LI, Y. C. *et al.* Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, [s.l.], v. 89–90, p. 387–392, 2004.
- LIM, S. *et al.* Association of adiponectin and resistin with cardiovascular events in Korean patients with type 2 diabetes: The Korean atherosclerosis study (KAS). A 42-month prospective study. *Atherosclerosis*, [s.l.], v. 196, n. 1, p. 398–404, 2008.
- LIM, S.; MEIGS, J. B. Links between ectopic fat and vascular disease in humans. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, [s.l.], v. 34, n. 9, p. 1820–1826, 2014.
- LIPS, P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, [s.l.], v. 92, n. 1, p. 4–8, 2006.
- LIPS, P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, [s.l.], v. 121, n. 1–2, p. 297–300, 2010.
- LI, D. *et al.* Higher serum 25 (OH) D level is associated with decreased risk of impairment of glucose homeostasis: data from Southwest China. *BMC endocrine disorders*, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 25, 2018.
- LIAO, Y. *et al.* Leptin to adiponectin ratio as a useful predictor for cardiac syndrome X. *Biomarkers*, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 44-50, 2013.
- LIU, E. *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *The Journal of nutrition*, [s.l.], v. 139, n. 2, p. 329-334, 2008.
- LIU, Q. *et al.* Comparing associations of different metabolic syndrome definitions with ischemic stroke in Chinese elderly population. *European Journal of Internal Medicine*, [s.l.], v. 47, n. July 2017, p. 75–81, 2018.
- LOPES, V. M. *et al.* Highly prevalence of vitamin D deficiency among Brazilian women of reproductive age. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, [s.l.], v. 61, n. 1, p. 21–27, 2017.
- LOPEZ-JARAMILLO, P. The Role of Adiponectin in Cardiometabolic Diseases: Effects of Nutritional Interventions. *Journal of Nutrition*, [s.l.], v. 146, n. 2, p. 422S–426S, 2016.
- LUK, A. O. Y. *et al.* The NCEP-ATPIII but not the IDF criteria for the metabolic syndrome identify Type 2 diabetic patients at increased risk of chronic kidney disease. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 25, n. 12, p. 1419–1425, 2008.
- LUPTON, J. R. *et al.* Deficient serum 25-hydroxyvitamin D is associated with an atherogenic lipid profile: The Very Large Database of Lipids (VLDL-3) study. *Journal of clinical lipidology*, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 72-81. e1, 2016.

MAEDA, N. *et al.* Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature medicine*, [s.l.], v. 8, n. 7, p. 731, 2002.

MACLAUGHLIN, J.; ANDERSON, R.; HOLICK, M. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science*, [s.l.], v. 216, n. 4549, p. 1001–1003, 1982.

MACLAUGHLIN, J.; HOLICK, M. F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *Journal of Clinical Investigation*, [s.l.], v. 76, n. 4, p. 1536–1538, 1985.

MCCARTY, M. F.; THOMAS, C. A. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Medical hypotheses*, [s.l.], v. 61, n. 5-6, p. 535-542, 2003.

MACOTELO, Y. *et al.* Intrinsic differences in adipocyte precursor cells from different white fat depots. *Diabetes*, [s.l.], v. 61, n. 7, p. 1691-1699, 2012.

MAESTRO, B. *et al.* Ativação transcricional do gene do receptor de insulina humana por 1, 25-di-hidroxivitamina D3. *Bioquímica celular e função*, [s.l.], v. 20, n. 3, p. 227-232, 2002.

MADEIRA, I. R. *et al.* Ponto de corte do índice Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) avaliado pela curva Receiver Operating Characteristic (ROC) na detecção de síndrome metabólica em crianças pré-púberes com excesso de peso. *Arq. bras. endocrinol. metab*, [s.l.], v. 52, n. 9, p. 1466-1473, 2008.

MAGGE, S. N. *et al.* Adiponectin is associated with favorable lipoprotein profile, independent of BMI and insulin resistance, in adolescents. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, [s.l.], v. 96, n. 5, p. 1549–1554, 2011.

MAGLIANO, D. J.; SHAW, J. E.; ZIMMET, P. Z. How to best define the metabolic syndrome. *Annals of Medicine*, [s.l.], v. 38, n. 1, p. 34–41, 2006.

MAJEED, F.. Low levels of Vitamin D an emerging risk for cardiovascular diseases : A review. [s.l.], v. 11, n. 5, 2017.

MANSOURI, M. *et al.* Association of vitamin D status with metabolic syndrome and its components: A cross-sectional study in a population of high educated Iranian adults. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, [s.l.], v. 12, n. 3, p. 393-398, 2018.

MATTNER, F. *et al.* Inhibition of Th1 development and treatment of chronicrelapsing experimental allergic encephalomyelitis by a non-hypercalcemic analogue of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *European Journal of Immunology*, [s.l.], v. 30, n. 2, p. 498–508, 2000.

MATTHEWS D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*, [s.l.], v. 28, p. 412–419, 1985.

MAURYA, V. K.; AGGARWAL, M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *Journal of Food Science and Technology*, [s.l.], v. 54, n. 12, p. 3753–3765, 2017.

MEIER, U.; GRESSNER, A. M. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry*, [s.l.], v. 50, n. 9, p. 1511-1525, 2004.

MEHRI, Z. *et al.* Association between vitamin D status and metabolic syndrome and its components in resident teachers in the city of Yazd. *Endocrinologia, diabetes e nutricion*, [s.l.], [s. n.], 2019. "No prelo".

MEZZA, T. *et al.* Vitamin D deficiency: A new risk factor for type 2 diabetes? *Annals of Nutrition and Metabolism*, [s.l.], v. 61, n. 4, p. 337–348, 2012.

MICHOS, E. D.; MELAMED, M. L. Vitamin D and cardiovascular disease risk. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, [s.l.], v. 11, n. 1, 2008.

MILLER, J. R. The Wnts. *Genome biology*, [s.l.], v. 3, n. 1, p. REVIEWS3001, 2002.

MOHR, S. C. *et al.* Why do we need a three-dimensional architecture of the ligand-binding domain of the nuclear 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D-3 receptor? *Steroids*, [s.l.], v. 66, n. 3–5, p. 189–201, 2001.

MOTIWALA, S. R.; WANG, T. J. Vitamin D and cardiovascular disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, [s.l.], v. 20, n. 4, p. 345–353, 2011.

MOUKAYED, M.; GRANT, W. B. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*, [s.l.], v. 5, n. 10, p. 3993–4021, 2013.

MOREIRA-LUCAS, T. S. *et al.* Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 133-141, 2017.

MOUSA, A. *et al.* Relationship between vitamin D and gestational diabetes in overweight or obese pregnant women may be mediated by adiponectin. *Molecular Nutrition & Food Research*, [s.l.], [s.n.], p. 1700488, 2017.

MOUSA, A. *et al.* Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, [s.l.], v. 105, n. 6, p. 1372-1381, 2017.

MURAY, S. *et al.* Influence of vitamin D receptor gene polymorphisms and 25-hydroxyvitamin D on blood pressure in apparently healthy subjects. *Journal of hypertension*, [s.l.], v. 21, n. 11, p. 2069-2075, 2003.

MUSCOGIURI, G. *et al.* Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, [s.l.], v. 22, n. 2, p. 81–87, 2012.

NAGPAL, S.; NA, S.; RATHNACHALAM, R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews*, [s.l.], v. 26, n. 5, p. 662–687, 2005.

NAVARRO, E. *et al.* Can metabolically healthy obesity be explained by diet, genetics, and inflammation? *Molecular Nutrition and Food Research*, [s.l.], v. 59, n. 1, p. 75–93, 2015.

NEELAND, I. J.; POIRIER, P.; DESPRÉS, J. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity. *Circulation*, [s.l.], v. 137, n. 13, p. 1391–1406, 2018.

NEZBEDOVA, P; BRTKO, J. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inducible transcription factor and its role in the vitamin D action. *Endocrine Regulations*, [s.l.], v. 38, p. 29–38, 2004.

NORMAN, A. W. *et al.* Comparison of 6-s- cis - and 6-s- trans -Locked Analogs of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D 3 Indicates That the 6-s- cis Conformation Is Preferred for Rapid Nongenomic Biological Responses and That Neither 6-s- cis - nor 6-s- trans - Locked Analogs Are Preferred. *Molecular Endocrinology*, [s.l.], v. 11, n. 10, p. 1518–1531, 1997.

NORMAN, A. W. *et al.* Different shapes of the steroid hormone 1 α ,25(OH)₂-vitamin D₃ act as agonists for two different receptors in the vitamin D endocrine system to mediate genomic and rapid responses. *Steroids*, [s.l.], v. 66, n. 3–5, p. 147–158, 2001.

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*, [s.l.], v. 88, n. 2, pp.491S-499S, 2008.

NORMAN, A. W. Minireview: Vitamin D receptor: New assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*, [s.l.], v. 147, n. 12, p. 5542–5548, 2006.

NORMAN, A. W. *et al.* Update on biological actions of 1 α ,25(OH)₂-vitamin D₃ (rapid effects) and 24R,25(OH)₂-vitamin D₃. *Molecular and Cellular Endocrinology*, [s.l.], v. 197, n. 1–2, p. 1–13, 2002.

ONG, K. L. *et al.* Using glycosylated hemoglobin to define the metabolic syndrome in United States adults. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 33, n. 8, p. 1856–1858, 2010.

ONG, M. W.; TAN, C. H.; CHENG, A. K. S. Prevalence and Determinants of Vitamin D Deficiency Among the Overweight and Obese Singaporeans Seeking Weight

Management Including Bariatric Surgery: a Relationship with Bone Health. *Obesity surgery*, [s.l.], v. 28, n. 8, p. 2305-2312, 2018.

ORTEGA, F. B.; LAVIE, C. J.; BLAIR, S. N. Obesity and cardiovascular disease. *Circulation Research*, [s.l.], v. 118, n. 11, p. 1752–1770, 2016.

OSEI, K.; GAILLARD, T. SCHUSTER, D.. Plasma adiponectin levels in high risk African-Americans with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes. *Obesity research*, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 179–85, 2005.

OWEI, I. *et al.* Insulin-sensitive and insulin-resistant obese and non-obese phenotypes: role in prediction of incident pre-diabetes in a longitudinal biracial cohort. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, [s.l.], v. 5, n. 1, p. e000415, 2017.

PACIFICO, L. *et al.* Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *European Journal of Endocrinology*, [s.l.], v. 165, n. 4, p. 603–611, 2011.

PAJUNEN, P. *et al.* Metabolically healthy and unhealthy obesity phenotypes in the general population: the FIN-D2D Survey. *BMC public health*, [s.l.], v. 11, n. 1, p. 754, 2011.

PALOMER, X. *et al.* Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, [s.l.], v. 10, n. 3, p. 185–197, 2008.

PANNU, P. K. *et al.* The associations of vitamin D status and dietary calcium with the metabolic syndrome: an analysis of the Victorian Health Monitor survey. *Public health nutrition*, [s.l.], v. 20, n. 10, p. 1785-1796, 2017.

PEDROZO, H. *et al.* JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH Volume 14, Number 2, 1999 Blackwell Science, Inc. © 1999 American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 856–867, 1999.

PENNA, G.; ADORINI, L. 1 ,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Differentiation, Maturation, Activation, and Survival of Dendritic Cells Leading to Impaired Alloreactive T Cell Activation. *The Journal of Immunology*, [s.l.], v. 164, n. 5, p. 2405–2411, 2000.

PEREIRA-SANTOS, M. *et al.* Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: geospatial meta-analysis in Brazil. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, [s.l.], v. 8398, p. 00–00, 2018.

PERGOLA, G. *et al.* Possible role of hyperinsulinemia and insulin resistance in lower vitamin D levels in overweight and obese patients. *BioMed research international*, [s.l.], v. 2013, 2013.

PÉREZ-HERNÁNDEZ, N. *et al.* Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review. *The Korean Journal of Internal Medicine*, [s.l.], v. 31, n. 6, p. 1018–1029, 2016.

PHILLIPS, C. M. *et al.* Defining Metabolically Healthy Obesity: Role of Dietary and Lifestyle Factors. *PLoS ONE*, [s.l.], v. 8, n. 10, p. e76188, 2013.

PHILLIPS, C. M.; PERRY, I. J. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 98, n. 10, p. E1610-E1619, 2013.

PI-SUNYER, F. X. The Obesity Epidemic: Pathophysiology and Consequences of Obesity. *Obesity Research*, [s.l.], v. 10, n. S12, p. 97S–104S, 2002.

PIKE, J. W. CHRISTAKOS, S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, [s.l.], v. 46, n. 4, p. 815–843, 2017.

PIKE, J. W. MEYER, M.B. The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology And Metabolism*, [s.l.], v. 39, n. 2, p. 255–269, 2010.

PILZ, S. *et al.* Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nature Reviews Cardiology*, [s.l.], v. 13, n. 7, p. 404–417, 2016.

PILZ, S. *et al.* Vitamin D status and arterial hypertension: A systematic review. *Nature Reviews Cardiology*, [s.l.], v. 6, n. 10, p. 621–630, 2009.

PINETTE, K. V. *et al.* Vitamin D receptor as a drug discovery target. *Mini.Rev.Med Chem*, [s.l.], v. 3, n. 1389–5575, p. 193–204, 2003.

PIROLA, L.; FERRAZ, J. C. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity. *World Journal of Biological Chemistry*, [s.l.], v. 8, n. 2, p. 120, 2017.

POOLSUP, N.; SUKSOMBOON, N.; PLORDPLONG, N. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetic Medicine*, [s.l.], v. 33, n. 3, p. 290-299, 2016.

PONDA, M. P. *et al.* Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation*, [s.l.], v. 126, n. 3, p. 270-277, 2012.

PLUDOWSKI, P. *et al.* Vitamin D status in central Europe. *International Journal of Endocrinology*, [s.l.], [s.n.], v. 2014, 2014.

POURSHAHIDI, L. K. Vitamin D and obesity: Current perspectives and future directions. *Proceedings of the Nutrition Society*, [s.l.], v. 74, n. 2, p. 115–124, 2015.

PRENTICE, A. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Nutrition Reviews*, [s.l.], v. 66, n. SUPPL.2, p. 153–164, 2008.

PRENTICE, A.; GOLDBERG, G. R.; SCHOENMAKERS, I. Vitamin D across the

lifecycle: Physiology and biomarkers. *American Journal of Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 88, n. 2, p. 500–506, 2008.

PRIMEAU, V. *et al.* Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *International Journal of Obesity*, [s.l.], v. 35, n. 7, p. 971–981, 2011.

RAMAGOPALAN, S. V. *et al.* A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding : Associations with disease and evolution A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding : Associations with disease and evolution. [s.l.], [s.n.], p. 1352–1360, 2010.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, [s.l.], v. 37, n. 12, p. 1595–1607, 1988.

REBOUL, E. Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. *Food Funct.*, v. 6, n. 2, p. 356–362, 2015.

REBOUL, E.; BOREL, P. Proteins involved in uptake, intracellular transport and basolateral secretion of fat-soluble vitamins and carotenoids by mammalian enterocytes. *Progress in Lipid Research*, [s.l.], v. 50, n. 4, p. 388–402, 2011.

RHEE, E. *et al.* Metabolic Health Is More Closely Associated with Coronary Artery Calcification than Obesity. *PLoS ONE*, [s.l.], v. 8, n. 9, p. e74564, 2013.

RHEE, E. J. *et al.* Metabolic health is a more important determinant for diabetes development than simple obesity: A 4-year retrospective longitudinal study. *PLoS ONE*, [s.l.], v. 9, n. 5, p. 1–8, 2014.

RICHARD, A. ROHRMANN, S.; QUACK LÖTSCHER, K. C. Prevalence of vitamin D deficiency and its associations with skin color in pregnant women in the first trimester in a sample from Switzerland. *Nutrients*, [s.l.], v. 9, n. 3, 2017.

RITU, G.; GUPTA, A. Vitamin D deficiency in India: Prevalence, causalities and interventions. *Nutrients*, [s.l.], v. 6, n. 2, p. 729–775, 2014.

ROLLAND, Y. *et al.* Difficulties with physical function associated with obesity, sarcopenia, and sarcopenic-obesity in community-dwelling elderly women: the EPIDOS (EPIDemiologie de l'OSteoporose) Study. *The American journal of clinical nutrition*, [s.l.], v. 89, n. 6, p. 1895-1900, 2009.

ROSS, A. C. *et al.* The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 96, n. 1, p. 53–58, 2011.

ROOIJ, B. H. *et al.* Physical activity and sedentary behavior in metabolically healthy versus unhealthy obese and non-obese individuals–The Maastricht Study. *PloS one*, [s.l.], v. 11, n. 5, p. e0154358, 2016.

SALEKZAMANI, S. *et al.* The effects of vitamin D supplementation on proatherogenic inflammatory markers and carotid intima media thickness in subjects with metabolic

syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Endocrine*, [s.l.], v. 57, n. 1, p. 51-59, 2017.

SALEH, M. D. A. Association between Vitamin D deficiency and psoriasis: An exploratory study. *International Journal of Health Sciences*, [s.l.], v. 12, n. 1, 2018.

SAMUEL, L.; BORRELL, L. N. The effect of body mass index on adequacy of serum 25-hydroxyvitamin D levels in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006. *Annals of epidemiology*, [s.l.], v. 24, n. 10, p. 781-784, 2014.

SATOH, N. *et al.* Leptin-to-adiponectin ratio as a potential atherogenic index in obese type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, [s.l.], v. 27, n. 10, p. 2488-2490, 2004.

SCHLEICHER, R. L. *et al.* National Estimates of Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Metabolite Concentrations Measured by Liquid Chromatography – Tandem Mass Spectrometry in the US Population during 2007 – 2010 1 – 4. [s.l.], [s.n.], p. 1–11, 2016.

SCHLEITHOFF, S. S. *et al.* Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, [s.l.], v. 83, n. 4, p. 754–759, 2006.

SZYMCZAK-PAJOR, I.; ŚLIWIŃSKA, A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*, [s.l.], v. 11, n. 4, p. 794, 2019.

STERN, J. H.; RUTKOWSKI, J. M.; SCHERER, P. E. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. *Cell metabolism*, [s.l.], v. 23, n. 5, p. 770-784, 2016.

SWART, K. M. A *et al.* Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, [s.l.], v. 107, n. 6, p. 1043-1053, 2018.

SILVEIRA, V. M. F. *et al.* Metabolic syndrome in the 1982 Pelotas cohort: effect of contemporary lifestyle and socioeconomic status. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [s.l.], v. 54, n. 4, p. 390–7, 2010.

SILVA, R. C. *et al.* Physical activity and lipid profile in the ELSA-Brasil study. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, [s.l.], v. 107, n. 1, p. 10-19, 2016.

SKAABY, T.; THUESEN, B. H.; LINNEBERG, A. Vitamin D, Cardiovascular Disease and Risk Factors. *Advances in experimental medicine and biology*, [s.l.], v. 996, [s.n.], p. 221–230, 2017.

SLAGTER, S. N. *et al.* Dietary patterns and physical activity in the metabolically (un)healthy obese: The Dutch Lifelines cohort study. *Nutrition Journal*, [s.l.], v. 17, n. 1, p. 1–14, 2018.

SCHULZE, M. B. Metabolic health in normal-weight and obese individuals. *Diabetologia*, [s.l.], v. 62, n. 4, p. 558-566, 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 84, n. suplemento I, p. 4–28, 2005.

SONG, Y. *et al.* Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*, [s.l.], v. 36, n. 5, p. 1422–1428, 2013.

SORIGUER, F. *et al.* Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective pizarra study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, [s.l.], v. 98, n. 6, p. 2318–2325, 2013.

SOUZA, R. F. *et al.* Glicocorticoides e osteoporose. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, [s.l.], v. 6, p. 57–64, 2010.

SOUZA, W. N. *et al.* Better body composition and lipid profile can be associated with vitamin D status in Spanish elderly? The PHYSMED study. *The journal of nutrition, health & aging*, [s.l.], v. 21, n. 10, p. 1329-1336, 2017.

SU, Z.; NARLA, S. N.; ZHU, Y. 25-Hydroxyvitamin D: Analysis and clinical application. *Clinica Chimica Acta*, [s.l.], v. 433, p. 200–205, 2014.

SUKUMAR, D. *et al.* Can Bone Regulating Hormones and Nutrients Characterize the Metabolically Healthy Obese Phenotype?. *The FASEB Journal*, [s.l.], v. 31, n. 1_supplement, p. 797.9-797.9, 2017.

SUN, X. *et al.* Impact of HbA1c criterion on the definition of glycemic component of the metabolic syndrome: The China health and nutrition survey 2009. *BMC Public Health*, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 1–9, 2013.

TAI, K. *et al.* Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition*, [s.l.], v. 24, n. 3, p. 279–285, 2008.

TCHERNOF, A.; DESPRES, J. P. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiological Reviews*, [s.l.], v. 93, n. 1, p. 359–404, 2013.

TEEGARDEN, D.; DONKIN, S. S. Vitamin D: Emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutrition Research Reviews*, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 82–92, 2009.

THOMAZ, A. M.. *Expressão Do Receptor De Vitamina D Recombinante: Um Importante Alvo Biológico*. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2013.

TILIIJA PUN, N.; PARK, P. Adiponectin inhibits inflammatory cytokines production by Beclin-1 phosphorylation and B-cell lymphoma 2 mRNA destabilization: role for autophagy induction. *British Journal of Pharmacology*, [s.l.], v. 175, n. 7, p. 1066–1084, 2018.

TOMAINO, K. *et al.* Association between serum 25-hydroxy Vitamin D levels and blood pressure among adolescents in two resource-limited settings in Peru. *American Journal of Hypertension*, [s.l.], v. 28, n. 8, p. 1017–1023, 2015.

TSUPRYKOV, O. *et al.* Why should we measure free 25(OH) vitamin D? *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, [s.l.], v. 25, 2018.

TURER, C. B.; BRADY, T. M.; DE FERRANTI, S. D. Obesity, Hypertension, and Dyslipidemia in Childhood Are Key Modifiable Antecedents of Adult Cardiovascular Disease. *Circulation*, [s.l.], v. 137, n. 12, p. 1256–1259, 2018.

URRUNAGA-PASTOR, D. *et al.* Association between vitamin D deficiency and insulin resistance markers in euthyroid non-diabetic individuals. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 258-263, 2019.

VAIDYA, A. *et al.* The influence of body mass index and renin-angiotensin-aldosterone system activity on the relationship between 25-hydroxyvitamin D and adiponectin in Caucasian men. *European Journal of Endocrinology*, [s.l.], v. 164, n. 6, p. 995–1002, 2011.

VAN SCHOOR, N.; LIPS, P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, [s.l.], v. 46, n. 4, p. 845–870, 2017.

VAN VLIET-OSTAPTCHOUK, J. V. *et al.* The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC endocrine disorders*, [s.l.], v. 14, n. 1, p. 9, 2014.

VANHERWEGEN, A. S.; GYSEMANS, C.; MATHIEU, C. Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, [s.l.], v. 453, p. 52–67, 2017.

VANLINT, S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 949–956, 2013.

VELHO, S. *et al.* Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *European journal of clinical nutrition*, [s.l.], v. 64, n. 10, p. 1043, 2010.

VEMULAPATI, S. *et al.* A Quantitative Point-of-Need Assay for the Assessment of Vitamin D3 Deficiency. *Scientific Reports*, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 1–8, 2017.

VERHAVE, G; SIEGERT, C. E. H. Role of vitamin D in cardiovascular disease. *The Netherlands journal of medicine*, [s.l.], v. 68, n. 3, p. 113–8, 2010.

VILARRASA, N. *et al.* Is plasma 25 (OH) D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population?. *Endocrine*, [s.l.], v. 38, n. 2, p. 235-242, 2010.

VOLP, A. C. P. *et al.* Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic

syndrome. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, São Paulo, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008.

WANG, B. *et al.* Dynamic status of metabolically healthy overweight/obesity and metabolically unhealthy and normal weight and the risk of type 2 diabetes *mellitus*: A cohort study of a rural adult Chinese population. *Obesity Research and Clinical Practice*, [s.l.], v. 12, n. 1, p. 61–71, 2018.

WANG, H. *et al.* Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging and Disease*, [s.l.], v. 8, n. 3, p. 346, 2017.

WANG, J. *et al.* Vitamin D3 induces autophagy of human myeloid leukemia cells. *Journal of Biological Chemistry*, [s.l.], v. 283, n. 37, p. 25596–25605, 2008.

WANG, S. *et al.* Nutrient status of vitamin D among chinese children. *Nutrients*, [s.l.], v. 9, n. 4, p. 1–10, 2017.

WANG, X. *et al.* Metabolically obese individuals of normal weight have a high risk of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *The American journal of the medical sciences*, [s.l.], v. 352, n. 4, p. 360-367, 2016.

WANG, B. *et al.* Prevalence of metabolically healthy obese and metabolically obese but normal weight in adults worldwide: a meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research*, [s.l.], v. 47, n. 11, p. 839-845, 2015.

WALLACE, T. M.; LEVY, J. C.; MATTHEWS, D. R. Uso e abuso da modelagem HOMA. *Diabetes care*, [s.l.], v. 27, n. 6, p. 1487-1495, 2004.

WEBB, A. R. *et al.* Colour counts: Sunlight and skin type as drivers of vitamin D deficiency at UK latitudes. *Nutrients*, [s.l.], v. 10, n. 4, p. 4–10, 2018.

WEI, M. *et al.* Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *Jama*, [s.l.], v. 282, n. 16, p. 1547–1553, 1999.

WEYER, C. *et al.* Subcutaneous abdominal adipocyte size, a predictor of type 2 diabetes, is linked to chromosome 1q21-q23 and is associated with a common polymorphism in LMNA in Pima Indians. *Molecular Genetics and Metabolism*, [s.l.], v. 72, n. 3, p. 231–238, 2001.

WHITE, J. H. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 21–29, 2012.

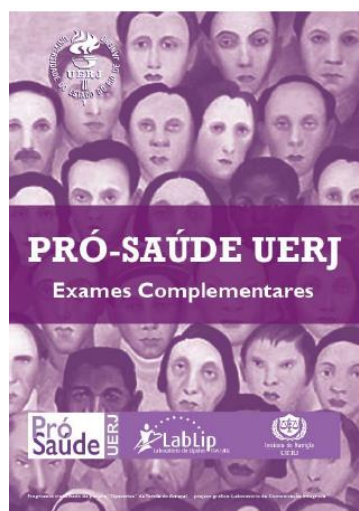
WILLETT, A. M. Vitamin D status and its relationship with parathyroid hormone and bone mineral status in older adolescents. *Proceedings of the Nutrition Society*, [s.l.], v. 64, n. 2, p. 193–203, 2005.

WIMALAWANSA, S. J. Vitamin D: an essential component for skeletal health. *Annals of the New York Academy of Sciences*, [s.l.], v. 1240, [s.n.], p. 1–12, 2011.

- WOOD, A. D. *et al.* Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 97, n. 10, p. 3557-3568, 2012.
- WOLDEN-KIRK, H. *et al.* Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, [s.l.], v. 347, n. 1–2, p. 106–120, 2011.
- WOOD, R. J. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutrition reviews*, [s.l.], v. 66, n. 1, p. 40-46, 2008.
- WONGDEE, K.; CHAROENPHANDHU, N. Vitamin D-enhanced duodenal calcium transport. In *Vitamins & Hormones* (Vol. 98, pp. 407-440). Academic Press, [s.l.], [s.n.], 2015.
- WONG, C. K. *et al.* Hyperproduction of IL-23 and IL-17 in patients with systemic lupus erythematosus: Implications for Th17-mediated inflammation in auto-immunity. *Clinical Immunology*, [s.l.], v. 127, n. 3, p. 385–393, 2008.
- WOODWARD, L.; AKOUMIANAKIS, L.; ANTONIADES, C. Unravelling the adiponectin paradox: novel roles of adiponectin in the regulation of cardiovascular disease. *British journal of pharmacology*, [s.l.], v. 174, n. 22, p. 4007-4020, 2017.
- XUAN, Y.; ZHAO, H.; LIU, J. Vitamin D and Type 2 diabetes *mellitus* (维生素D与2型糖尿病). *Journal of Diabetes*, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 261–267, 2013.
- YAVROPOULOU, M. P.; YOVOS, J. G. The role of the Wnt signaling pathway in osteoblast commitment and differentiation. *Hormones (Athens, Greece)*, [s.l.], v. 6, n. 4, p. 279–294, 2007.
- YE, J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of medicine*, [s.l.], v. 7, n. 1, p. 14-24, 2013.
- YEOH, A. J. *et al.* The association between subcutaneous fat density and the propensity to store fat viscerally. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 100, n. 8, p. E1056-E1064, 2015.
- YEUM, K.; DAWSON-HUGHES, B.; JOO, N. Fat Mass Is Associated with Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration Regardless of Body Size in Men. *Nutrients*, [s.l.], v. 10, n. 7, p. 850, 2018.
- ZACHARIAH, J. P. *et al.* Relação prospectiva de adipocinas circulantes à síndrome metabólica incidente: o Framingham Heart Study. *Jornal da American Heart Association*, [s.l.], v. 6, n. 7, p. e004974, 2017.
- ZAND, H.; MORSHEDZADEH, N.; NAGHASHIAN, Farnush. Signaling pathways linking inflammation to insulin resistance. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, [s.l.], v. 11, p. S307-S309, 2017.

- ZHANG, J. *et al.* A novel mechanism of diabetic vascular endothelial dysfunction: Hypoadiponectinemia-induced NLRP3 inflammasome activation. [s.l.], Elsevier B.V., v. 1863, 2017.
- ZEHNDER, D. *et al.* Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 86, n. 2, p. 888-894, 2001.
- ZERWEKH, J. E. Blood biomarkers of vitamin D status. *American journal of clinical nutrition*, [s.l.], v. 87, p. 1087–1091, 2008.
- ZUK, A.; FITZPATRICK, T.; ROSELLA, L. C. Effect of vitamin D3 supplementation on inflammatory markers and glycemic measures among overweight or obese adults: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS One*, [s.l.], v. 11, n. 4, p. e0154215, 2016.

APÊNDICE A - Recorte do Manual de Operações Pró-Saúde



1. Apresentação

A realização de “Censos Saúde” entre funcionários técnico-administrativos da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) constitui a atividade principal do Pró-Saúde UERJ, um programa de atividades de pesquisa e ensino desenvolvidas por um grupo multidisciplinar de pesquisadores, funcionários, bolsistas, e alunos de graduação e pós-graduação, da UERJ, FIOCRUZ, UFRJ e outras instituições. Em seu conjunto, os “Censos Saúde” constituem um estudo longitudinal – Estudo Pró-Saúde (EPS), cujo objetivo principal consiste na investigação de aspectos socioeconômicos e psicossociais associados a condições e comportamentos de saúde nessa população de funcionários.

A Fase 1 do EPS foi realizada em 1999 e contou com a participação de 4.030 funcionários, representando 91% dos indivíduos elegíveis. Nesta etapa, além do preenchimento de um questionário, foram aferidos o peso e a altura dos participantes. Em 2001-2, 3.574 funcionários participaram da Fase 2 do estudo; alguns aspectos relacionados à saúde foram monitorados e novos aspectos incorporados ao questionário, além da aferição da pressão arterial e da circunferência abdominal.

Em 2006-7, foi realizada a Fase 3, na qual algumas informações foram confirmadas por meio de um breve questionário, e foram aferidas novamente algumas medidas importantes, como peso, altura, circunferência abdominal e

pressão arterial. A coleta de dados alcançou a participação de 94% dos 3.253 funcionários que participaram da linha de base do estudo (Fases 1 e 2). Sem considerar os óbitos ocorridos no período, foi obtida uma cobertura de 95,3% da população-alvo.

Em outubro de 2011, foi iniciada a Fase 4 com previsão para término em final de 2012. Nesta fase do estudo, além da aplicação de questionário e aferições de medidas como peso, altura, circunferência abdominal, pressão arterial, circunferência de pescoço, força manual, e aptidão cardiorrespiratória, serão realizadas avaliações complementares como: densitometria óssea, exames bioquímicos, bioimpedância, índice tornozelo braquial, dobras cutâneas e avaliação cognitiva – em subamostra de 800 participantes prioridade 1 residentes no município do Rio de Janeiro. Estas avaliações serão realizados em parceria com o Instituto de Nutrição (INU) e o Laboratório de Lipídeos (LabLip) da UERJ.

O presente manual define os principais procedimentos e atitudes a serem adotados nas diversas etapas e situações relativas à condução das Avaliações Complementares da Fase 4 do EPS. Constitui material de leitura e referência permanentes para todos os envolvidos nas várias etapas –coordenadores, supervisores e pesquisadores de campo, além de revisores e digitadores dos dados. Seu conteúdo visa atender à necessidade de estrita padronização de todos os procedimentos, e poderá sofrer emendas e acréscimos durante o trabalho de campo.

APÊNDICE B - Convite para a realização de exames complementares

Caro participante,

Nesta fase do Pró-Saúde UERJ ampliaremos as nossas avaliações de saúde, oferecendo a voluntários exames de sangue (colesterol, diabetes, hemograma) e avaliação da composição corporal e saúde óssea.

Teremos recursos para realizar estes exames em aproximadamente 700 pessoas, que serão selecionadas, por meio de um sorteio, entre todos os participantes do Pró-Saúde que se voluntariarem. Aqueles selecionados realizarão todos os exames no Instituto de Nutrição (12º andar do Pavilhão João Lira Filho) em uma única manhã, em horário pré agendado.

Gostaríamos de saber se você aceitaria realizar os exames adicionais, caso fosse sorteado.

1 Sim

2 Não

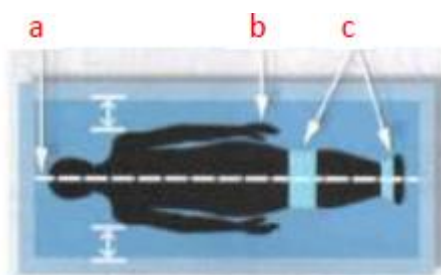
MUITO OBRIGADO!

APÊNDICE C - Recorte do Manual de Operações Pró-Saúde

2.5.4. Densitometria óssea

Certifique-se de que o participante não tenha sido submetido a algum exame radiológico contrastado nos últimos 7 dias.

1. Peça ao participante que remova os sapatos e todos os objetos metálicos (cintos, bijuterias, botões metálicos, zíperes, etc...) que possam interferir na análise.
2. Registre o nome, data de nascimento, sexo, etnia, altura e peso do participante na caixa de diálogo “informações do paciente” e selecione OK.
3. Na tela principal selecione medir na barra de ferramentas. A tela nova medição é exibida. Selecione o local que deseja realizar a medição.
4. Selecione corpo inteiro na barra de ferramentas nova medição e ajude o participante a posicionar-se corretamente na mesa do scanner como descrito a seguir:
 - a. Centralize o corpo do participante na mesa de exame. Use a linha central da mesa como referência para proceder ao alinhamento.



- b. As mãos do participante deverão estar viradas para o lado com os polegares para cima, com as palmas direcionadas para as pernas e os braços estendidos ao longo do corpo.
- c. Duas fitas de velcro deverão ser afixadas no participante, uma na altura dos joelhos e outra na altura dos calcanhares.
- d. Peça ao participante que não se mova até o término do exame.
- e. Selecione iniciar na barra de ferramentas nova medição. Monitore a imagem para assegurar que esteja correta.
- f. Assim que a medição terminar, selecione descanso para deslocar o braço do scanner para a posição inicial.

APÊNDICE D - Recorte do questionário Pró-Saúde. Dentre as avaliações que constam no questionário completo, estão aqui detalhadas somente aquelas utilizadas neste estudo

Recorte do questionário de fase 4:

C3. Nas ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, você praticou alguma atividade física para melhorar sua saúde, condição física ou com objetivo estético ou de lazer?

1 Sim

2 Não

C6. Você fuma cigarros atualmente?

1 Sim

2 Não, nunca fumei

3 Não, parei de fumar há um ano ou MAIS

4 Não, parei de fumar há MENOS de um ano

G14. Qual é o seu sexo?

1 Masculino

2 Feminino

G15. Qual é a sua data de nascimento?

|_|_| / |_|_| / |_|_|_|_|

Dia Mês Ano

G17. O Censo Brasileiro (IBGE) usa os termos preta, parda, branca, amarela e indígena para classificar a cor ou raça das pessoas. Se você tivesse que responder ao Censo do IBGE, hoje, como se classificaria a respeito de sua cor ou raça?

1 Preta

2 Parda

3 Branca

4 Amarela

5 Indígena

Medicamentos:

1 Sim

2 Não

Se sim, qual(is)?

Recorte do questionário de fase 4 – Complementar:

Consumiu bebidas alcóolicas nas últimas 48h?

1 Sim

2 Não

APÊNDICE E - Termo De Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Declaro, por meio deste termo, que concordei em participar de avaliações complementares de saúde do Estudo Pró-Saúde UERJ 2011-12 realizadas em parceria com o Instituto de Nutrição (INU) e o Laboratório de Lipídios (LabLip) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Afirmo que aceitei participar por minha própria vontade, sem receber qualquer incentivo financeiro. Fui informado(a) que seus objetivos consistem na investigação de condições e hábitos de vida e saúde entre os funcionários técnico-administrativos da UERJ.

Fui também esclarecido(a) de que os usos das informações por mim oferecidas estão submetidos às normas éticas destinadas à pesquisa envolvendo seres humanos, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde.

Minha colaboração se fará de forma anônima, por meio de preenchimento de questionário, realização de avaliação cognitiva, coleta de sangue para realização de exames complementares, verificação de pressão arterial, densitometria óssea e composição corporal.

A coleta de sangue será realizada em local adequado por profissional treinado e capacitado, com uso de material descartável e procedimentos de assepsia. Fui informado(a) que a área ao redor do local em que for inserida a agulha poderá ficar vermelha, um pouco inchada e porventura com pequeno hematoma, porém sem risco para a minha saúde.

As amostras de sangue serão armazenadas, sem identificação nominal, de formasegura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas, sob guarda do LabLip (Laboratório de Lipídeos da Policlínica Piquet Carneiro - UERJ).

Análises adicionais, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolooriginal da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e após minha assinatura em novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Como posso verificar todas as informações coletadas e obtidas por questionário eanálises bioquímicas serão mantidas em sigilo e analisadas apenas como estatística, ou seja, respostas individuais não constarão de nenhum relatório. Entretanto terei acesso aos resultados dos exames e medidas realizados e se porventura eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais serei orientado(a) a procurar as unidades da rede SUS ou outro serviço de preferência para acompanhamento médico.

Fui informado(a) que poderei contatar o pesquisador responsável, Prof. EduardoFaerstein, no tel: 2334-0886, ou ainda o Comitê de Ética em Pesquisa do IMS - 2334-0235 ramal 108, e-mail: cep-ims@ims.uerj.br.

A equipe de campo ofertou-me uma cópia assinada deste Termo de Consentimento, e fui ainda informado(a) de que posso me retirar desta pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo, sanções ou constrangimentos a minha pessoa.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____

Assinatura _____ do(a) _____ participante:

Assinatura do(a) pesquisador(a): _____

Nome _____ legível _____ sem _____ abreviaturas _____ do(a) _____ participante: