

Associação entre Hipovitaminose D e Resistência Insulínica em crianças e adolescentes com excesso de peso

Association between hypovitaminosis d and insulin resistance in children and adolescents with overweight

Nathália Luiza Ferri Bönmann¹, Deisi Maria Vargas², Luciane Coutinho de Azevedo³

RESUMO

Introdução: A redução dos níveis séricos de vitamina D também foi associada ao aumento da prevalência de Síndrome Metabólica ou a seus componentes individualmente. Na faixa etária pediátrica, essa relação ainda é controversa. **Objetivo:** Avaliar a associação entre vitamina D sérica e parâmetros bioquímicos de resistência insulínica (RI) em crianças e adolescentes com excesso de peso. **Métodos:** Estudo observacional em 122 crianças e adolescentes com excesso de peso acompanhados em serviço de atenção secundária entre agosto de 2014 e dezembro de 2018. As variáveis clínicas foram sexo, idade, IMC (escore-Z), grau de excesso de peso (OMS) e estação do ano. Os parâmetros bioquímicos analisados foram vitamina D, glicemia e insulina de jejum, Modelo de Avaliação da Homeostase para RI (HOMA-IR), relação glicemia/insulina de jejum e Proteína C Reativa (PCR). Utilizaram-se para análise de dados os testes de Kolmogorov-Smirnov, qui-quadrado e de Kruskal-Wallis. O nível de significância estatística adotado foi $p < 0,05$. **Resultados:** Houve associação entre hipovitaminose D sérica e parâmetros bioquímicos de RI. O grupo com hipovitaminose D apresentou maior ocorrência de insulina e HOMA-IR elevados e relação G/I baixa. Constatou-se uma alta ocorrência de insuficiência de vitamina D (69,7%). Os adolescentes apresentaram maiores valores de insulina sérica e índice HOMA-IR, compatível com o seu momento biológico. **Conclusão:** Observou-se associação entre hipovitaminose D sérica e parâmetros bioquímicos de RI de forma que o grupo com hipovitaminose D apresentou maior ocorrência de insulina, HOMA-IR e relação G/I alterados. Verificou-se, ainda, uma alta ocorrência de hipovitaminose D (69,7%).

UNITERMOS: Criança, Adolescente, Obesidade, Vitamina D, Resistência à insulina, Síndrome metabólica

ABSTRACT

Introduction: Reduced serum vitamin D levels have also been associated with an increased prevalence of metabolic syndrome or its individual components. This relationship is still controversial in the pediatric age group. **Objective:** To evaluate the association between serum vitamin D and biochemical parameters of insulin resistance (IR) in children and adolescents with overweight. **Methods:** This is an observational study performed with 122 children and adolescents with overweight who were followed up in a secondary healthcare center between August 2014 and December 2018. The clinical variables analyzed in this study were sex, age, body mass index (BMI, Z-score), degree of overweight (according to the World Health Organization), and season of the year. The analyzed biochemical parameters were vitamin D, fasting blood sugar and insulin, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), fasting glucose/insulin ratio, and C-reactive protein (CRP). Data analysis used Kolmogorov-Smirnov, chi-squared, and Kruskal-Wallis tests. The statistical significance level defined for this study was $p < 0.05$. **Results:** An association was observed between serum hypovitaminosis D and biochemical parameters of IR. The group with hypovitaminosis D presented a higher occurrence of increased insulin and HOMA-IR and a low glucose/insulin ratio. We observed a high occurrence of vitamin D insufficiency (69.7%). Adolescents presented higher values of serum insulin and HOMA-IR, which is compatible with their stage of biological development. **Conclusions:** We observed an association between serum hypovitaminosis D and biochemical parameters of IR in a way that the group with hypovitaminosis D presented a higher occurrence of altered insulin levels, HOMA-IR, and glucose/insulin ratios. We also observed a substantial occurrence of hypovitaminosis D (69.7%).

KEYWORDS: Child, Adolescent, Obesity, Vitamin D, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome

¹ Acadêmica do Curso de Medicina (Universidade de Blumenau)

² Docente titular do Curso de Medicina e do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva (Universidade de Blumenau)

³ Docente titular do Curso de Nutrição e do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva (Universidade de Blumenau)

INTRODUÇÃO

O excesso de peso tem origem multifatorial e complexa (1) e vem atingindo proporções epidêmicas nos últimos anos, tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes. Evidências recentes demonstram associação entre excesso de peso e deficiência de vitamina D na população global (2).

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, obtida a partir de fontes dietéticas, ou por exposição solar (3). Classicamente, é um dos principais reguladores da homeostasia do cálcio e do fósforo. No entanto, também desempenha outras funções, como regulação da função imune, da atividade inflamatória, do metabolismo da glicose e da secreção de insulina por meio de mecanismos endócrinos (4). A redução dos níveis séricos de vitamina D também foi associada ao aumento da prevalência de Síndrome Metabólica, ou a seus componentes individualmente, especialmente à elevação da pressão arterial e à resistência à insulina (5). Encontrou-se associação inversa entre glicose de jejum, insulina de jejum e HOMA-IR em pesquisa realizada com adultos (6). Na faixa etária pediátrica, essa relação ainda é pouco estudada e controversa. Assim, o interesse sobre o estudo da associação entre os níveis séricos de vitamina D e as doenças metabólicas tem ganhado destaque na atualidade, especialmente aquelas relacionadas à obesidade (7).

O objetivo geral deste estudo foi avaliar a associação entre vitamina D sérica e parâmetros bioquímicos de resistência insulínica (RI) em crianças e adolescentes com excesso de peso acompanhados na atenção secundária.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional em 122 crianças e adolescentes com excesso de peso, acompanhados em serviço de atenção secundária à saúde vinculado ao SUS, no período de agosto de 2014 a dezembro de 2018. Foram considerados critérios de exclusão aqueles com obesidade secundária (atraso no desenvolvimento neuropsicomotor – DNPM, baixa estatura e doença do Sistema Nervoso Central), em uso de vitamina D oral (isolada ou como componente de polivitamínicos), e/ou em uso de anticonvulsivantes ou corticosteroide oral, e aqueles com ausência de dosagem de glicemia, insulina e/ou vitamina D.

As variáveis clínicas e sociodemográficas de estudo foram sexo, idade, Índice de Massa Corporal (IMC), grau de excesso de peso e estação do ano. Para o diagnóstico de excesso de peso, utilizaram-se os critérios preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que considera sobrepeso um escore-Z de IMC entre +1 e +2, obesidade um escore-Z superior a +2, e obesidade grave um escore-Z superior a +3 (8). Os participantes foram categorizados em 3 faixas etárias: adolescentes

(10 - 19 anos), escolares (6 - 9 anos) e pré-escolares (2 - 5 anos) (9).

Os parâmetros bioquímicos analisados foram vitamina D (25OHD), glicemia e insulina de jejum, e Proteína C Reativa (PCR). A relação glicose/insulina (G/I) e o índice da homeostase glicêmica (HOMA-IR) foram calculados a partir da glicemia e insulina de jejum. Para HOMA-IR, utilizou-se a fórmula insulina de jejum ($\mu\text{U/L}$) x glicemia de jejum (nmol/L)/22,5, e foram considerados marcadores de resistência à insulina valores superiores a 3,16 (10). A relação G/I foi calculada pela fórmula glicose de jejum/insulina de jejum, e foram considerados marcadores de RI valores de G/I inferiores a 6. Definiu-se hiperinsulinemia como insulina de jejum maior ou igual a 15 mU/L (11). Na categorização dos níveis séricos de 25OHD, considerou-se o ponto de corte em 30 mg/ml. Valores iguais ou superiores foram considerados suficiência de vitamina D, e valores inferiores, hipovitaminose D (12).

Na análise estatística, foi aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a distribuição das variáveis numéricas em relação à normalidade. Vitamina D, insulina, glicemia, relação G/I, PCR e HOMA-IR apresentaram distribuição não paramétrica. O teste de qui-quadrado foi utilizado para estudar associações entre a frequência de hipovitaminose D e os graus de excesso de peso, a ocorrência de hiperinsulinismo e a ocorrência de resistência à insulina. O teste de Kruskal-Wallis foi aplicado para comparar as médias de insulina, relação G/I, PCR e HOMA-IR entre as categorias de excesso de peso. Realizou-se regressão linear simples para avaliar correlações entre os níveis séricos de 25OHD e os demais parâmetros bioquímicos. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$. O banco de dados foi construído no programa EXCEL®, e as análises estatísticas, realizadas no programa StatPlus®. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Humanos da Fundação Hospitalar de Blumenau (CAAE: 98040718.0.0000.5359).

RESULTADOS

Entre agosto de 2014 e dezembro de 2018, foram atendidos no serviço vinculado ao estudo 241 crianças e adolescentes com excesso de peso. Destes, 122 foram incluídos no estudo (Figura 1). A maioria dos participantes estudados encontrava-se na faixa etária da adolescência, tinha obesidade e apresentava hipovitaminose D (Tabela 1). Ao se analisar o *status* de vitamina D, considerando três categorias de excesso de peso (sobrepeso, obesidade e obesidade grave), não se observou diferença significativa. Entretanto, quando o dado foi analisado em duas categorias (categoria 1 = sobrepeso e categoria 2 = obesidade + obesidade grave), verificou-se maior ocorrência de hipovitaminose D na categoria 2 (80% *versus* 20%; $p = 0,04$).

O grupo com hipovitaminose D apresentou maior ocorrência de insulina e HOMA-IR elevados e de relação

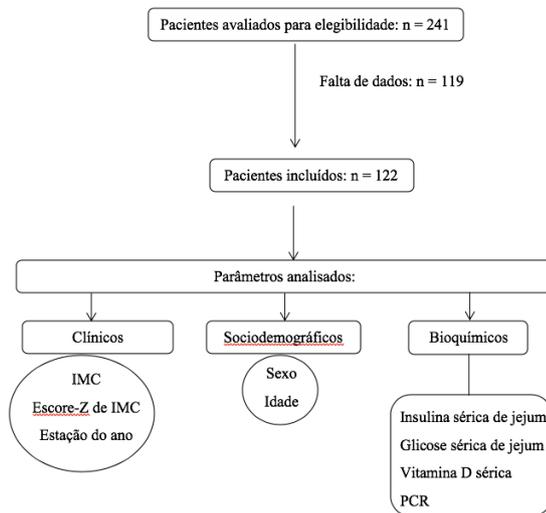


Figura 1 - Fluxograma da estratégia de pesquisa e seleção dos pacientes incluídos.
PCR: proteína C reativa.

G/I baixa, demonstrando que a hipovitaminose D se associou à presença de resistência à insulina e de hiperinsulinismo (Gráfico 1). Não se constatou diferença na ocorrência de hipovitaminose D entre as estações do ano ou entre as faixas etárias. Os índices de resistência à insulina aumentaram progressivamente em relação ao aumento no grau de excesso de peso (Gráfico 2, Painéis A, B e C). O nível de inflamação foi marcadamente superior nos adolescentes com obesidade e obesidade grave em relação àqueles com sobrepeso (Gráfico 2, Painel D).

O grupo de adolescentes apresentou valores superiores de insulina sérica (pré-escolares 18,0 *versus* escolares 17,0 *versus* adolescentes 21,7 UI/L; $p=0,03$) e índice HOMA-IR (pré-escolares 3,9 *versus* escolares 3,5 *versus* adolescentes 4,5; $p=0,03$). Não foi observada associação entre a faixa etária e a relação G/I.

Não se encontraram correlações entre os níveis séricos de 25OHD e os demais parâmetros bioquímicos quando realizada regressão linear simples.

Tabela 1 - Parâmetros clínicos, sociodemográficos e bioquímicos dos participantes da pesquisa.

Variáveis	n (%)	Amplitude	Média \pm DP	IC (95%)
Idade	-	(4,0-18,2)	11,0 \pm 2,8	(10,5- 11,5)
Escore-Z de IMC	-	(1,15-5,19)	2,8 \pm 0,8	(2,7 - 3,0)
Vitamina D (ng/mL)	-	(8,8-97,9)	27,2 \pm 11,6	(25,1-29,2)
Insulina	-	(1,05 - 131,0)	20,3 \pm 16,1	(17,4-23,2)
Relação glicose/insulina	-	(0,66 - 80,9)	6,8 \pm 8,2	(5,35 - 8,3)
HOMA-IR	-	(0,2 - 27,8)	4,2 \pm 3,4	(3,6 - 4,8)
Sexo				
Masculino	63 (51,6)	-	-	-
Feminino	59 (48,4)	-	-	-
Grau de excesso de peso				
Sobrepeso	19 (15,6)	-	-	-
Obesidade	55 (45,1)	-	-	-
Obesidade grave	48 (39,3)	-	-	-
Status de Vitamina D (ng/mL)				
Suficiência (\geq 30,0)	37 (30,3)	-	-	-
Hipovitaminose D ($<$ 30)	85 (69,7)	-	-	-
Faixa etária				
Adolescente	84 (68,8)	-	-	-
Escolar	34 (27,9)	-	-	-
Pré-escolar	4 (3,3)	-	-	-
Estação do ano				
Inverno	22 (18,0)	-	-	-
Outono	33 (27,0)	-	-	-
Primavera	31 (25,4)	-	-	-
Verão	36 (29,5)	-	-	-

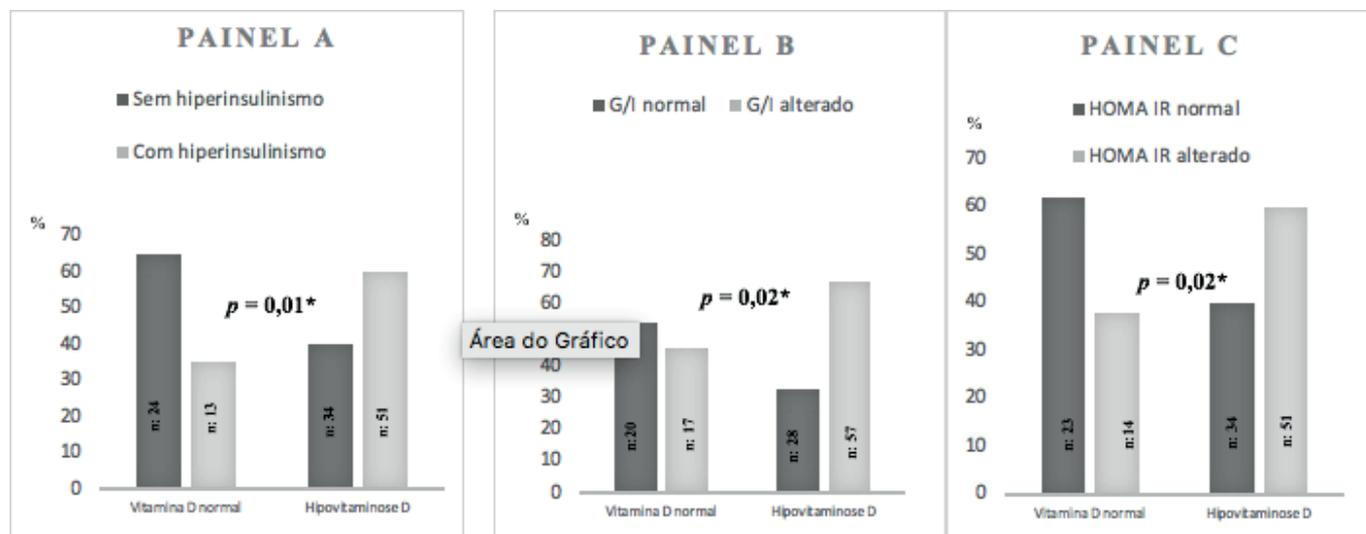


Gráfico 1 - Distribuição das frequências de hiperinsulinismo (Painel A), relação Glicose/Insulina (G/I) baixa (Painel B) e HOMA-IR elevada (Painel C), conforme o *status* de vitamina D.

*Teste qui-quadrado. Nível de significância $p < 0,05$.

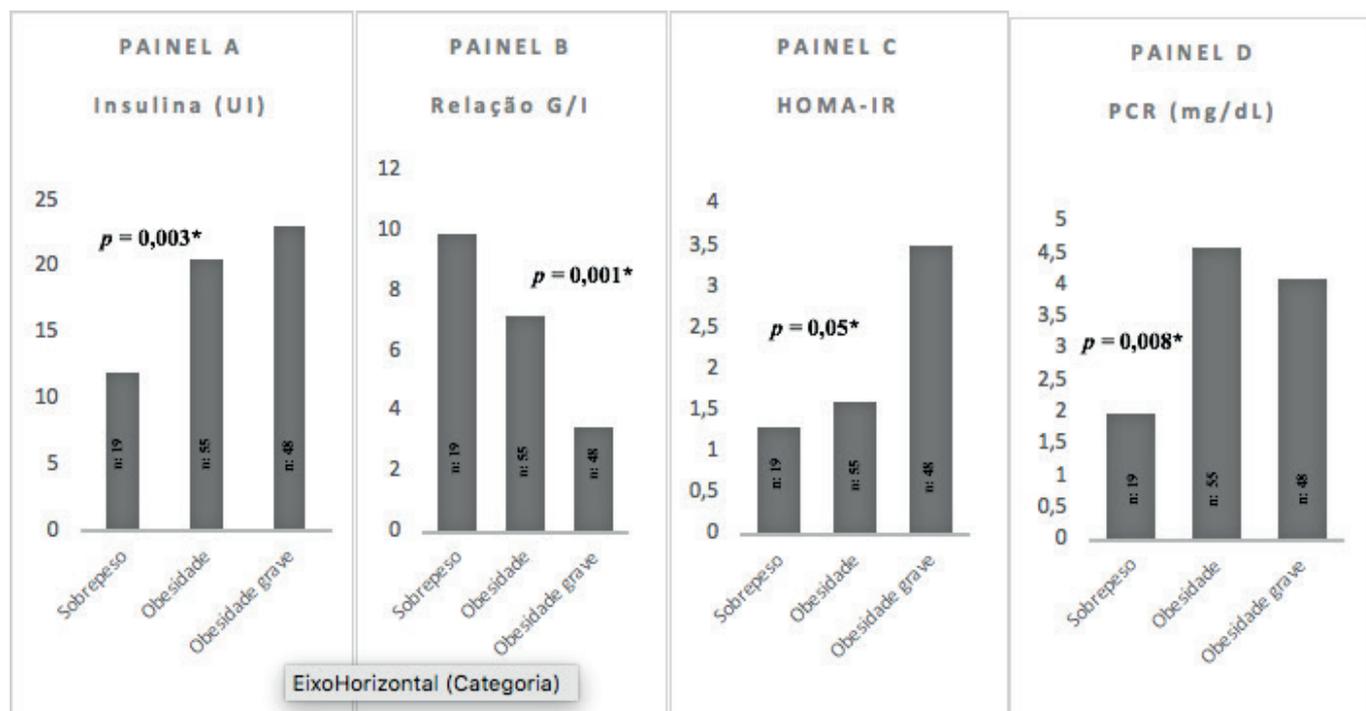


Gráfico 2 - Distribuição das médias de insulina (Painel A), relação G/I (Painel B), HOMA-IR (Painel C) e PCR (Painel D), conforme graus de excesso de peso.

*Teste de Kruskal-Wallis. Nível de significância $p < 0,05$.

DISCUSSÃO

Associação entre vitamina D sérica e parâmetros bioquímicos de RI

Encontrou-se associação entre RI e hipovitaminose D, de modo que os índices de RI aumentaram proporcio-

nalmente ao grau de excesso de peso. Estudos mundiais revelaram associação inversa entre níveis de vitamina D e risco de resistência insulínica ou *Diabetes Mellitus* Tipo 1 e 2 (DMT1/DMT2) em adultos (13,14). O mecanismo de ação entre elas ainda é incerto, mas sabe-se que o desenvolvimento de tolerância à glicose e de DMT2 é precedido por mudanças funcionais das células beta do pâncreas, de

sensibilidade à insulina e inflamações em nível sistêmico, os quais, segundo dados recentes, estariam associados à ação da vitamina D (15).

Em crianças, também há evidências de associação entre baixos níveis de vitamina D e ocorrência de RI (16). Tais resultados coincidem com os deste estudo, o qual mostrou associação entre hipovitaminose D e hiperinsulinemia, e entre hipovitaminose D e alteração de parâmetros de RI.

Em adolescentes participantes do NHANES III, encontrou-se associação inversa entre os níveis de vitamina D e ocorrência de RI. Os adolescentes com níveis séricos de 25(OH)D <15 ng/mL apresentaram níveis de glicose sanguínea elevados em relação aos adolescentes que apresentaram concentrações de 25(OH)D > 26ng/mL (17). Em adultos, quatro meta-análises avaliaram a associação entre a deficiência de 25(OH)D plasmática e o risco de diabetes, e obtiveram resultados semelhantes. Todas evidenciam uma relação negativa entre os níveis de 25(OH)D plasmática e o risco de DM (18).

Considerando seu papel na regulação da função imune e da atividade inflamatória (4), acredita-se que os baixos níveis de vitamina D possam estimular uma ação pró-inflamatória com alteração do sistema imune, e desequilíbrio dos reagentes de fase aguda e de citocinas inflamatórias (19-21). Esse mecanismo inflamatório foi descrito em algumas doenças crônicas como a síndrome metabólica, a obesidade e o diabetes tipo 2, condições clínicas associadas à resistência insulínica (19-21). Entre os marcadores inflamatórios utilizados, a PCR vem se destacando, especialmente nos quadros de excesso de peso. Em revisão sistemática e meta-análise, evidencia-se forte associação entre obesidade e níveis elevados de PCR (22), fenômeno observado neste estudo, em que o valor médio da PCR nos adolescentes com obesidade e obesidade grave foi 130% maior do que o constatado no grupo com sobrepeso, também o grupo com maior ocorrência de hipovitaminose D.

Os adolescentes apresentaram, ainda, os maiores valores de HOMA-IR e insulina sérica de jejum quando comparados com as outras faixas etárias, achado compatível com a redução fisiológica de sensibilidade à insulina durante a puberdade. A RI puberal fisiológica ocorre pela tendência do metabolismo em preservar massa muscular e reservas lipídicas, como fonte energética durante esse período, que se caracteriza por um aumento exponencial no crescimento, no desenvolvimento e na formação óssea (23).

Ocorrência de hipovitaminose D

Observamos alta ocorrência de hipovitaminose D em crianças e adolescentes com excesso de peso. A prevalência de hipovitaminose D em crianças e adolescentes apresenta ampla variação mundial (24-26). Nos EUA, a prevalência de deficiência de vitamina D foi de 21% em crianças e adolescentes saudáveis, 29% naquelas com sobrepeso, 34% naquelas com obesidade, e 49% naquelas com obesidade grave (24). No Irã e no Brasil, a ocorrência de hipovitami-

nose D em crianças e adolescentes com excesso de peso é superior à encontrada nos EUA, com taxas de ocorrência de 96,4% e 71,1%, respectivamente (25,26). A ocorrência observada neste estudo é similar à descrita no Brasil (26), aproximadamente 2/3 das crianças e de adolescentes com excesso de peso apresentam hipovitaminose D. Estudos nacionais e internacionais associam a presença de hipovitaminose D a outros fatores além de IMC elevado, como maior idade, inverno e sexo feminino (24,27). Não observamos associação entre hipovitaminose D e sexo feminino, estação do ano ou faixa etária. Considerando o fato de vivermos em um país tropical e, portanto, com insolação alta, é possível que o grau de adiposidade tenha um papel mais relevante como fator determinante da vitamina D sérica do que a exposição solar.

A explicação mais aceita para a associação entre excesso de peso e hipovitaminose D é o sequestro de vitamina D pelo tecido adiposo, com aumento de sua capacidade de armazenamento, limitando a liberação adequada da vitamina D para os demais órgãos e sistemas, resultando em um quadro de deficiência (28,29). Desta forma, o mecanismo de sequestro da 25(OH)D pelo tecido adiposo resulta em uma relação inversa entre vitamina D e IMC (30). Por outro lado, o mecanismo específico da relação entre vitamina D, obesidade e resistência à insulina é ainda pouco compreendido. Evidências *in vitro* e *in vivo* com animais de experimentação sugerem uma ação direta da vitamina D no tecido adiposo. A presença de receptores para a vitamina D e da enzima 1,25-hidroxilase no tecido adiposo, conferindo-lhe capacidade de produção de 1,25 dihidroxi-vitamina D com ação local, sugere um possível papel da vitamina D no metabolismo e diferenciação do tecido adiposo, regulando a lipogênese e/ou adipogênese, e assim, a sensibilidade à insulina (31).

Como fatores limitadores deste estudo, tem-se o baixo número de adolescentes com sobrepeso, limitando a representatividade desta categoria em relação às demais categorias de excesso de peso, e a ausência de informações a respeito de condições que podem interferir na síntese de vitamina D, como o uso de protetor solar e a prática de atividades ao ar livre.

Concluiu-se que houve associação entre hipovitaminose D e parâmetros bioquímicos de RI nas crianças e adolescentes participantes do estudo, de modo que o grupo com hipovitaminose D apresentou maior ocorrência de insulina de jejum, HOMA-IR e relação G/I alterados. Além disso, o grupo com maior ocorrência de hipovitaminose D (obesidade e obesidade grave) apresentou maior atividade inflamatória. A alta ocorrência de hipovitaminose D observada não mostrou associação com a estação do ano, o sexo ou a faixa etária.

REFERÊNCIAS

1. Nardo Junior N, Bolognese MA, Bianchini JAA, Silva DF da, Mendes AA, Dada RP. Efetividade de um programa multiprofissional

- de tratamento da obesidade em adolescentes: impacto sobre trans-torno de compulsão alimentar periódica. *Segurança Aliment e Nutr.* 2016;23(1):807. doi:10.20396/san.v23i1.8635622
2. Walker GE, Ricotti R, Roccio M, et al. Pediatric obesity and vitamin D deficiency: A proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions. *PLoS One.* 2014;9(1):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0083685
 3. Wagner CL, Greer FR. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-1152. doi:10.1542/peds.2008-1862
 4. Torun E, Gönüllü E, Özgen II, Cindemir E, Öktem F. Vitamin D deficiency and insufficiency in obese children and adolescents and its relationship with insulin resistance. *Int J Endocrinol.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/631845
 5. Challa AS, Makariou SE, Siomou EC. The relation of Vitamin D status with metabolic syndrome in childhood and adolescence: An update. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(11-12):1235-1245. doi:10.1515/jpem-2014-0485
 6. Forouhi NG, Luan JNA, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycaemic status and insulin resistance the medical research council ely prospective study 1990-2000. *Diabetes.* 2008;57(10):2619-2625. doi:10.2337/db08-0593
 7. Cunha KA Da, Magalhães EIDS, Loureiro LMR, Sant'Ana LFDR, Ribeiro AQ, Novaes JF De. Calcium intake, serum vitamin D and obesity in children: Is there an association? *Rev Paul Pediatr.* 2015;33(2):222-229. doi:10.1016/j.rpped.2015.03.001
 8. Básica. S de A. *Protocolos Do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN Na Assistência à Saúde.* Vol 1.; 2008.
 9. Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário de puericultura [internet] [acesso em: 27 jan. 2020]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/pdfs/CalendarioPuericultura_Jan2014.pdf
 10. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2005;115(4):e500-e503. doi:10.1542/peds.2004-1921
 11. Brasileiros A, Vi S, Prev F, Ale A. Aterosclerose Na Infância. *Arg Bras Cardiol.* 2005;85(Suplemento VI):1-36.
 12. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol.* 2009;19(2):73-78. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001
 13. Mathieu, C., Gysemans, C., Giuliotti, A.; Bouillon R. Vitamin D and Diabetes. *Diabetologia.* 2005;48(7):1247-1257. doi:10.1007/978-3-319-73742-3_7
 14. Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Movahedian M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: A triple-masked controlled trial. *J Pediatr (Rio J).* 2014;90(1):28-34. doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.006
 15. Al-Shoumer, Kamal AS; Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes.* 2015;6(8):1057. doi:10.4239/wjd.v6.i8.1057
 16. Kelly A, Brooks LJ, Dougherty S, Carlow DC, Zemel BS. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch Dis Child.* 2011;96(5):447-452. doi:10.1136/adc.2010.187591
 17. Reis, J. P., Von Mühlen, D., Miller III, E. R., Michos, E. D., Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the US adolescent population. *Pediatrics.* 2009;124(3):e371. doi:10.1542/peds.2009-0213.Vitamin
 18. Park SK, Garland CF, Gorham ED, BuDoff L, Barrett-Connor E. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of type 2 diabetes and pre-diabetes: 12-year cohort study. *PLoS One.* 2018;13(4):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0193070
 19. Garcia-Bailo B, El-Soheymy A, Haddad PS, et al. Vitamins D, C, and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: Modulation of inflammation and oxidative stress. *Biol Targets Ther.* 2011;5:7-19. doi:10.2147/BTT.S14417
 20. García-Bailo B, Da Costa LA, Arora P, Karmali M, El-Soheymy A, Badawi A. Plasma Vitamin D and Biomarkers of Cardiometabolic Disease Risk in Adult Canadians, 2007-2009. *Prev Chronic Dis.* 2013;10(2):2007-2009. doi:10.5888/pcd10.120230
 21. Badawi A, Klip A, Haddad P, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2010;3:173-186. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437087> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3047967>.
 22. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(3):232-244. doi:10.1111/obr.12003
 23. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep.* 2016;16(7). doi:10.1007/s11892-016-0751-5
 24. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Overweight and Obese US Children. 2013. doi:10.1542/peds.2012-1711
 25. Motlaghzadeh Y, Sayarifard F, Allahverdi B, et al. Assessment of vitamin D status and response to vitamin D3 in obese and non-obese iranian children. *J Trop Pediatr.* 2016;62(4):269-275. doi:10.1093/tropej/fmv091
 26. Oliveira RMS, Novaes JF, Azeredo LM, Cândido APC, Leite ICG. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr.* 2014;17(4):787-794. doi:10.1017/S1368980013001225
 27. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes.* 2017;7(3):1-5. doi:10.1038/nutd.2016.50
 28. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity 1 - 3. 2000:690-693.
 29. Snijder MB, Van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4119-4123. doi:10.1210/jc.2005-0216
 30. Progress M, Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1980-1982. doi:10.1056/NEJMc072359
 31. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: Considerations and implications. *Int J Obes.* 2012;36(3):387-396. doi:10.1038/ijo.2011.119
-
- ✉ Endereço para correspondência
Deisi Maria Vargas
 Rua Klara Hering, 298
 89.010-560 – Blumenau/SC – Brasil
 ☎ (47) 3321-0277
 ✉ deisifurb@gmail.com
-
- Recebido: 12/5/2020 – Aprovado: 26/7/2020