

Angelica Scherlowski Fassula

**ASSOCIAÇÃO DE COMPONENTES DIAGNÓSTICOS DA  
SÍNDROME METABÓLICA A VITAMINA D E A PROTEÍNA C-  
REATIVA NA POPULAÇÃO ADULTA DE FLORIANÓPOLIS-  
ESTUDO EPIFLORIPA**

Dissertação submetida ao Programa de  
Pós Graduação em Nutrição da  
Universidade Federal de Santa  
Catarina para a obtenção do Grau de  
Mestre em Nutrição.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Yara Maria Franco  
Moreno, Dr.

Florianópolis  
2017

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Fassula, Angelica Scherlowski  
Associação de componentes diagnósticos da Síndrome  
Metabólica a Vitamina D e a Proteína C-reativa na  
população adulta de Florianópolis- Estudo EpiFloripa  
/ Angelica Scherlowski Fassula ; orientador, Yara  
Maria Franco Moreno, 2017.  
182 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de  
Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde,  
Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Florianópolis,  
2017.

Inclui referências.

1. Nutrição. 2. síndrome metabólica, vitamina D,  
proteína C-reativa, obesidade. I. Moreno, Yara Maria  
Franco . II. Universidade Federal de Santa  
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. III.  
Titulo.

Angelica Scherlowski Fassula

**ASSOCIAÇÃO DE COMPONENTES DIAGNÓSTICOS DA  
SÍNDROME METABÓLICA A VITAMINA D E A PROTEÍNA C-  
REATIVA NA POPULAÇÃO ADULTA DE FLORIANÓPOLIS-  
ESTUDO EPIFLORIPA**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 07 de julho de 2017.

---

Prof<sup>ª</sup>. Patrícia Faria Di Pietro, Dr.  
Coordenadora do Curso

**Banca Examinadora:**

---

Prof.<sup>a</sup> Yara Maria Franco Moreno, Dr.  
Orientadora  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Emerson Leonildo Marques, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Emil Kupek, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina

---

Prof. Edson Luiz Silva, Dr.  
Universidade Federal de Santa Catarina



Este trabalho é dedicado aos meus pais, esposo, filhas e companheiros de pesquisa. Vocês foram incentivadores incansáveis.



## AGRADECIMENTOS

A Deus por me conceder a graça de realizar o sonho de cursar o mestrado em Nutrição.

Ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e todo corpo docente, que direcionaram a formação pedagógica exigida no período, bem como à coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

A toda equipe do Projeto EpiFloripa, pela confiança no trabalho e oportunidades incontáveis de aprendizado, em particular os Professores David Alejandro Gonzalez-Chica, Diego Augusto Santos Silva e Marui Weber Giehl Corseuil pela parceria e co-autoria em resumos e no artigo de dissertação .

A todos os participantes voluntários do projeto EpiFloripa, que garantiram avanços na pesquisa científica nacional.

A professora Dra. Yara Maria Franco Moreno, por partilhar conhecimentos técnicos e vivências humanas que aumentaram meu desejo de seguir na área acadêmica. Você não foi apenas minha orientadora, mas uma grande conselheira. Muito obrigada por sua generosidade!

A equipe do laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, que colaboraram com o processo de análises das amostras de soro, na determinação de insulina, e ao professor Dr. Edson Luiz da Silva, que intermediou meu treinamento e a realização dos procedimentos no referido laboratório.

A toda equipe de pesquisa, Daniela Hauschild, Júlia Ventura, Rafaella Silveira Jacinto, Michele Honicky e Luna Oliveira, que contribuíram de forma extraordinária para o desenvolvimento desta dissertação, mesmo não fazendo parte da equipe deste estudo.

A Sarah Caus e Anne Caroline Buzzi, alunas do Curso de Graduação em Nutrição que desenvolveram seu trabalho de conclusão de curso, com dados do EpiFloripa 2014 e a todos os alunos da graduação do Curso de Nutrição, que em algum momento participaram das atividades de docência. Foi um prazer aprender com vocês!

Aos membros da banca de defesa do mestrado, Prof. Dr. Emerson Leonildo Marques, Prof. Dr. Emil Kupek, Prof. Dr. Edson Luiz da Silva e Dra. Silvia Giselle Ibarra Ozcariz, por aceitarem o convite para avaliarem o presente estudo, e contribuir para o aperfeiçoamento do mesmo.

Aos meus pais, por todo esforço e incentivo, não só na minha graduação, mas em toda minha formação humana, para que anos depois eu chegasse aqui. Sem essa motivação e carinho, este momento não aconteceria.

Ao meu maior orgulho, minha família, construída junto com o meu companheiro e amigo da vida, Nei, e pelos dois melhores e maiores presentes: Lara e Carolina. Obrigada por aceitarem o desafio junto comigo, incentivando e dividindo comigo as tarefas e responsabilidades do nosso cotidiano, tornando esta conquista uma vitória nossa!

Finalizo agradecendo novamente à Deus, que ao me proporcionar a realização desta etapa de minha formação, colocou em meu caminho, pessoas tão especiais para serem meus suportes.

Muito Obrigada!

*“Que dentro de nós existam 3 coisas fundamentais: a força, a fé e Deus: A força para viver e lutar pelos sonhos e vitórias, a fé para fazer tudo tornar possível, e Deus para estar no controle de todas as coisas e fazendo o melhor.”*

*(Yla Fernandes)*



## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) é definida por uma situação clínica caracterizada pelo agrupamento de componentes cardiometabólicos, como obesidade central, hipertensão arterial e alteração dos perfis glicêmico e lipídico. Alguns estudos sugerem associação de SM, vitamina D e PCR (proteína C-reativa), formando um complexo esquema fisiopatológico que aumenta o risco cardiovascular

**Objetivo:** Verificar a associação de componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos a vitamina D e a PCR em adultos

**Métodos:** Estudo transversal aninhado na terceira onda da coorte EpiFloripa, que inclui adultos, de ambos os sexos, residentes de Florianópolis, com idade de 23 a 64 anos. O diagnóstico de SM foi realizado pelo critério JIS (*Joint Interim Statement*) 2009. Dados sociodemográficos, hábito tabagista e nível de atividade física foram coletados por entrevista sistematizada. A obesidade central foi avaliada pela Circunferência de Cintura (CC) e percentual de gordura androide, determinada por DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*). Índice de massa corporal (IMC) foi calculado. Pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram aferidas. Perfil glicêmico foi avaliado por glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA<sub>1C</sub>), resistência à insulina (HOMA-IR) e concentração sérica de insulina. Perfil lipídico foi avaliado por concentrações séricas de triglicerídeos, HDL-colesterol, LDL-colesterol e colesterol total. Os desfechos vitamina D e PCR foram avaliados por meio dos marcadores 25 hidroxí vitamina D (25(OH)D) e proteína C-reativa ultrasensível (usPCR). A comparação entre grupo com diagnóstico de SM (SM+) e grupo sem o diagnóstico de SM (SM-), foi realizada pelos testes de Qui-quadrado e Teste T de Student ou Teste

de Mann-Whitney, de acordo com simetria dos dados. Modelos de regressão linear univariada e multivariada foram utilizados para testar associação dos componentes diagnósticos da SM e componentes cardiometabólicos às concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR. Correlação de Spearman foi aplicada para verificar associação entre a concentração sérica de 25(OH)D e usPCR no total da amostra e nos grupos SM- e SM+. Foram considerados significativos valores de  $P < 0,05$ . **Resultados:** A prevalência de SM na amostra foi 30,5%. Em comparação com o grupo SM-, o grupo SM+ apresentou maior prevalência de mulheres (50,9%), com idade mediana de 52 [42-59] anos ( $p < 0,001$ ), menor grau de escolaridade ( $p = 0,001$ ), e maior nível de inatividade física ( $p < 0,001$ ). Todos os componentes diagnósticos de SM, componentes cardiometabólicos, usPCR e 25(OH)D, apresentaram diferença significativa entre grupos SM- e SM+ ( $p < 0,001$ ). O número de componentes diagnósticos de SM, CC, PAS, PAD, concentração sérica de triglicérides, IMC, percentual de gordura androide, HOMA-IR, HbA<sub>1c</sub>, insulina, LDL e colesterol total, foram associados inversamente com concentração sérica de 25(OH)D. O número de componentes diagnósticos, CC, PAS, PAD, concentração sérica de triglicérides, IMC, percentual de gordura androide, HOMA-IR, HbA<sub>1c</sub> e insulina, foram associados diretamente à concentração sérica de usPCR. Glicemia de jejum, LDL e colesterol total, apresentaram associação nula e HDL foi associado inversamente à usPCR. A concentração sérica de usPCR foi associada inversamente à 25(OH)D, no grupo SM+. **Conclusão:** O presente estudo verificou associação inversa de componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos à concentração sérica de 25(OH)D, bem como associação direta de componentes

diagnósticos de SM, exceto HDL que apresentou associação inversa, à concentração sérica de usPCR. A glicemia de jejum apresentou associação nula com 25(OH)D e usPCR o HDL com 25(OH)D e LDL e colesterol total apresentou associação nula com usPCR. Os marcadores usPCR e 25(OH)D, foram associados ao grupo SM+, sugerindo que a 25(OH)D, possa ter um papel na modulação da inflamação crônica e de baixa intensidade, associada à SM.

**Palavras-chave:** Síndrome metabólica, vitamina D, proteína C-reativa, estudo epidemiológico.



# ASSOCIATION OF METABOLIC SYNDROME DIAGNOSTIC COMPONENTS TO VITAMIN D AND C-REACTIVE PROTEIN IN THE ADULT POPULATION OF FLORIANOPOLIS- STUDY EPIFLORIPA

## ABSTRACT

**Introduction:** The Metabolic Syndrome (MetS) is defined by a clinical situation marked by the grouping of cardiometabolic components, such as central obesity, arterial hypertension and alteration of the glycemic and lipid profiles. Some studies have shown an association between MetS, vitamin D and CRP (C-reactive protein), forming a complex pathophysiological scheme which increases cardiovascular risk

**Objective:** To verify the association of diagnostic components of MetS and cardiometabolic components to D vitamin and CRP in adults

**Methods:** Cross-sectional study nested in the third wave of the cohort EpiFloripa, which includes adults, of both sexes, living in Florianópolis, from 23 to 64 years of age. The diagnosis of MetS was performed by the JIS (Joint Interim Statement) criteria 2009. Socio-demographic data, smoking habits and level of physical activity were collected. Abdominal obesity was assessed by Waist Circumference (WC) and by the percentage of android fat, determined by DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*). Body Mass Index (BMI) was calculated. Systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were measured. The glycemic profile was assessed by fasting glycemia, glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1C</sub>), insulin resistance (HOMA-IR) and serum insulin concentration. The lipid profile was assessed by serum triglyceride, HDL-cholesterol concentrations, total cholesterol concentrations and LDL-cholesterol concentrations. Vitamin D and CRP were assessed by the 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and High-

Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP). The comparison between the group with the diagnosis of MetS (MetS+) and the group without the diagnosis of MetS (MetS-) was performed by the Chi-square test and Student's T-test or the Mann-Whitney test, according to the data symmetry. Univariate and multivariate linear regression were used to test the association between diagnostic components of MetS, cardiometabolic components and serum concentrations of 25(OH)D and hsCRP. Spearman correlation was used to test the association between the serum concentration of 25 (OH) D and usPCR in the total sample and in the SM- and SM +. Values of  $P < 0.05$  were considered significant. **Results:** The prevalence of MetS in the sample was 30,5%. Compared with the MetS- group, the MetS+ group had a higher prevalence of women (50.9%), with a median age of 52 [42-59] years ( $p < 0.001$ ), lower educational level ( $p = 0.001$ ), and higher level of physical inactivity ( $p < 0.001$ ). All the diagnostic components of MetS, cardiometabolic components, hsCRP and 25(OH)D, presented significant difference between the MetS- and MetS+ groups ( $p < 0.001$ ). The number of diagnostic components of MetS, WC, SBP, DBP, serum triglyceride concentration, BMI, Android fat percentage, HOMA\_IR, HbA<sub>1c</sub>, insulin, LDL and total cholesterol concentrations were inversely associated with serum concentration of 25(OH)D. The number of diagnostic components, the diagnostic components of MetS, except fasting glycemia, were directly associated with the serum concentration of hsCRP. Cardiometabolic components, except, total cholesterol concentrations and LDL-cholesterol concentrations, were directly associated with the serum concentration of hsCRP. The serum concentration of HDL was inversely associated with hsCRP. The

25(OH)D was inversely associated with hsPCR in the SM+ group.

**Conclusion:** The present study observed an inverse association of the diagnostic components of MetS and cardiometabolic components to serum 25(OH)D concentration, as well as a direct association of the diagnostic components of MetS, except HDL that presented an inverse association, and cardiometabolic components to serum concentrations of hsCRP. These markers were associated with the MetS+ group, suggesting that the 25(OH)D might play a role in the modulation of low-intensity chronic inflammation associated with MetS.

**Keywords:** Metabolic syndrome, vitamin D, C-reactive protein, epidemiological study



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Fisiopatologia da SM.....	46
<b>Figura 2</b> Mecanismo de produção de PCR.....	53
<b>Figura 3</b> Metabolismo da Vitamina D.....	57
<b>Figura 4</b> Ilustração da interação entre 25(OH)D, usPCR e componentes da SM.....	63
<b>Figura 5</b> Modelo causal da Síndrome metabólica em relação às concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR, em adultos de Florianópolis – SC.....	66
<b>Figura 1</b> (Artigo Original) Fluxograma de acompanhamento do estudo EpiFloripa Adulto.....	99
<b>Figura 2</b> (Artigo Original): Gráfico de dispersão entre concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR, em adultos residentes em Florianópolis – 2014-2015.....	129
<b>Figura 6:</b> Ilustração da interação entre 25(OH)D, usPCR , componentes de SM e componentes cardiometabólicos na população de adultos residentes em Florianópolis, bem como a interação de 25(OH)D e usPCR no quadro de SM, em indivíduos residentes em Florianópolis – SC.....	152



## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1</b> - Critérios internacionais para diagnóstico de SM.....	39
<b>Quadro 2</b> - Modelo de análise.....	83



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> (Artigo Original) - Caracterização sociodemográfica da amostra da população de adultos com e sem diagnóstico de Síndrome Metabólica, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (n=830).....	109
<b>Tabela 2</b> (Artigo Original) - Caracterização clínica e bioquímicas da amostra da população de adultos com e sem diagnóstico de Síndrome Metabólica, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (n=830).....	112
<b>Tabela 3</b> (Apêndice) – Prevalência dos componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos, na amostra da população de adultos com e sem diagnóstico de Síndrome Metabólica, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (n=830).....	116
<b>Tabela 4</b> (Artigo Original) – Regressão linear dos componentes diagnóstico de SM e componentes cardiometabólicos as concentrações séricas de 25(OH)D, da amostra da população de adultos, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (n=707).....	120
<b>Tabela 5</b> (Artigo Original) – Regressão linear dos componentes diagnóstico de SM e componentes cardiometabólicos as concentrações séricas de usPCR, da amostra da população de adultos, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (n=601).....	124
<b>Tabela 6</b> (Artigo Original) –Regressão linear das concentrações séricas de usPCR e 25(OH)D, estratificado pelo diagnóstico de SM na amostra de adultos residentes em Florianópolis – 2014/2015 (n=601).....	128



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

25(OH)D	25-Hidroxi-vitamina D
AACE	Do inglês <i>American Association of Clinical Endocrinology</i>
AHA/NHLBI	Do inglês <i>American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute</i>
CC	Circunferência da cintura
CT	Colesterol total
CYP27B1	25-hidroxivitamina D3 1- $\alpha$ - hidroxilase
DBP	Do inglês <i>vitamin D binding protein</i>
DCCT	Do inglês <i>Diabetes control and complications trial</i>
DCV	Doença cardiovascular
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
DXA	Do inglês <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> (Absorciometria de dupla emissão de raios x)
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
ETM	Erro técnico medido
HbA <sub>1C</sub>	Hemoglobina glicada
HDL	Do inglês <i>High Density Lipoproteins</i> (Lipoproteína de alta densidade)
HOMA-IR	Do inglês <i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i> (Modelo de Avaliação da Homeostase da Resistência à insulina)
IDF	Do inglês <i>International Diabetes Federation</i>
IG	Intolerância à glicose
IMC	Índice de Massa Corporal
IOM	Do inglês <i>Institute of Medicine</i>
JIS	Do inglês <i>Joint Interim Statement</i>
LDL	Do inglês <i>Low Density Lipoproteins</i> (Lipoproteína de

	baixa densidade)
MHO	Do inglês <i>Metabolically Healthy Obese</i> (Obesos Metabolicamente Saudáveis)
NCEP/ATPIII	Do inglês <i>National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)</i>
NHANES	Do inglês <i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAI-1	Do inglês <i>Type-1 Plasminogen Activator inhibitor</i> (Inibidor do ativador de Plasminogênio -1)
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Proteína C-reativa
PDA	Do inglês <i>Personal Digital Assistants</i>
RCQ	Relação cintura/quadril
RI	Resistência à insulina
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
SM	Síndrome metabólica
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
usPCR	Proteína C-reativa ultra sensível
UKPDS	Do inglês <i>United Kingdom Propective Diabetes Study</i>
VIGITEL	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VDR	Do inglês <i>vitamin D receptor</i>
VLDL	Do inglês <i>Very Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de muito baixa densidade)
WHO	Do inglês <i>World Health Organization</i>

## Sumário

1	INTRODUÇÃO	31
2	REFERÊNCIAL TEÓRICO	35
2.1	HISTÓRICO E DEFINIÇÕES DE SÍNDROME METABÓLICA	35
2.2	CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA	36
2.3	EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA	44
2.4	ETIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA	45
2.5	FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA	47
2.5.1	OBESIDADE CENTRAL NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA	49
2.5.2	PERFIL GLICÊMICO NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA	51
2.5.2.1	RESISTÊNCIA À INSULINA NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA	51
2.5.2.2	HEMOGLOBINA GLICADA NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA	53
2.5.3	PROTEÍNA C-REATIVA NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA	54
2.5.4	VITAMINA D NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA	57
3	OBJETIVOS	69
3.1	OBJETIVO GERAL	69
3.2	OBJETIVO ESPECÍFICO	69

4	HIPÓTESES	71
5	MÉTODOS	73
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	73
5.2	DESCRIÇÃO DO LOCAL E POPULAÇÃO EM ESTUDO	73
5.3	CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E PROCESSO DE AMOSTRAGEM	75
5.4	DADOS SÓCIO DEMOGRÁFICOS HÁBITO TABAGISTA E NÍVEL ATIVIDADE FÍSICA	76
5.5	DADOS ANTROPOMÉTRICOS	77
5.6	DXA	78
5.7	PRESSÃO ARTERIAL	79
5.8	DADOS LABORATORIAIS	79
5.8.1	COLETA E ARMAZENAMENTO	79
5.8.2	PERFIL GLICÊMICO	80
5.8.3	PERFIL LIPÍDICO	81
5.8.4	VITAMINA D	82
5.8.5	PROTEINAC-REATIVA	83
5.9	DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA	83
5.10	DEMAIS COMPONENTES CARDIOMETABÓLICOS	83
5.11	MODELO DE ANÁLISE	84
5.12	ANÁLISE DOS DADOS	91
5.12	ASPECTOS ÉTICOS	91

6	ARTIGO	93
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	150
	REFERÊNCIAS	157
	ANEXO A – PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	168
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS.	175
	ANEXO C – TERMO DE COMPROMISSO LIVRE E ESCLARECIDO	178
	ANEXO D : ORIENTAÇÕES DA REVISTA PARA AUTORES	184
	APÊNDICE A - Nota à Imprensa	186



## 1 INTRODUÇÃO

O aumento da prevalência de obesidade e doenças cardiovasculares (DCV) como consequência da transição nutricional e epidemiológica ocorridas nos últimos anos, (BATIS et al., 2014; GORTMAKER et al., 2011; SWINBURN et al., 2011) provocou efeito em cascata na prevalência de sintomas e desordens que agrupados, são responsáveis pelo diagnóstico de síndrome metabólica (SM) (ALBERTI et al., 2009; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005).

A SM é definida pelo conjunto de componentes cardiovasculares, como hipertensão arterial, aumento da concentração sérica de triglicerídeos, redução da concentração sérica de HDL-colesterol, associados com obesidade central e hiperglicemia /resistência à insulina (GUNDOGAN et al., 2013).

Neste quadro, onde há excesso de ácidos graxos séricos, que exercem efeito parácrino e endócrino no estado inflamatório, ocorrem alterações hepáticas que culminam no aumento da produção de proteína C-reativa (PCR), acelerando o processo aterosclerótico, o que cria um elo entre obesidade central, inflamação e DCV (ALBERTI et al., 2009a; DEN ENGELSEN et al., 2012).

Desta forma, a SM pode aumentar em 2,5 vezes a chance de mortalidade por causas cardiovasculares (ALBERTI et al., 2009a; “The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome”, 2006a), sendo que a prevalência de SM é influenciada por sexo, idade, fatores étnicos e culturais, além do critério diagnóstico utilizado, o que

dificulta as estimativas e comparações de prevalência mundial (DUTRA et al., 2012).

Em estudo europeu, com uma coorte de holandeses com dados coletados entre 2006-2013, verificou prevalência de SM em 19,2% de homens e 12,1% de mulheres (segundo critério NCEP/ATPIII), com idade entre 18 e 79 anos (SLAGTER et al., 2017). Estudo americano, baseado em dados do NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) 2001-2012, relata prevalência de SM na população de adultos acima de 18 anos na ordem de 28,33% (segundo critério NCEP/ATPIII), sem diferença estatística de prevalência entre sexos (MAZIDI; PENNATHUR; AFSHINNIA, 2017). Já na população brasileira com dados da coorte ELZA-Brasil (estudo multicêntrico), com adultos de 35 a 74 anos, no período de 2008-2010, verificou-se prevalência de SM em 30,7% (segundo critério JIS 2009) da amostra (DREHMER et al., 2017), sendo que em virtude desta alta prevalência, e as consequências relacionadas ao aumento da mortalidade, a SM é considerada um problema de saúde pública e como tal, requer estudos dos fatores associados que possam predizer precocemente riscos de eventos adversos no futuro (SAH et al., 2016).

A vitamina D, avaliada pelas concentrações séricas de 25(OH)D, foi identificada como marcador inversamente associado ao peso corporal, e às repercussões da obesidade como, DM2 (diabetes mellitus tipo 2) entre outras doenças de alta prevalência mundial (AUTIER et al., 2014; NIKOOYEH et al., 2017).

Estudo recente verificou prevalência de 30 à 50% de deficiência de 25(OH)D, sendo identificada pelas baixas concentrações (abaixo de

20 ng/mL) e associados aos quadros de SM (STRANGE; SHIPMAN; RAMACHANDRAN, 2015). Ainda, em metanálise realizada com 28 estudos, demonstrou que concentrações séricas adequadas às recomendações de 25 (OH)D foram associadas à redução de 55% no risco de desenvolver DM2, 51% no risco de desenvolver SM e 33% no risco de desenvolver DCV (PARKER et al., 2010).

A prevalência de deficiência/insuficiência de vitamina D é considerada um problema de saúde pública, uma vez que altas taxas são encontradas em diferentes regiões do planeta, chegando a 90,7% na população iraniana, independente do gradiente de latitude. (NIKOOYEH et al., 2017). Na população brasileira, a prevalência de insuficiência de 25(OH)D, encontra-se na faixa entre 68,3 a 90,6%, dependendo da faixa etária da população e posição geográfica em relação à latitude, logo a incidência de luz solar (MAEDA et al., 2014).

Ainda, foi observado que indivíduos com quadro de obesidade central, compreendem um grupo de risco para deficiência de 25(OH)D, devido à diluição do volume desta vitamina lipossolúvel no tecido adiposo, potencializando os efeitos de um processo inflamatório crônico e de baixa intensidade, caracterizado pela maior expressão de PCR entre outros marcadores (WACKER; HOLICK, 2013). Esta hipótese é reforçada por estudo clínico que avaliou o efeito da suplementação da vitamina D (50000 UI por 3 meses) nas concentrações séricas de PCR, em uma coorte de adolescentes, onde verificou-se redução significativa das concentrações séricas de PCR ( $p=0,007$ ) (TABATABAEIZADEH et al., 2017).

Assim, justificam-se estudos que avaliem possíveis associações entre SM com os marcadores de inflação (PCR) e vitamina D (25(OH)D) na população brasileira, com objetivo de verificar se as vias metabólicas de ação de vitamina D em relação aos componentes diagnósticos de SM são os mesmos descritos na população de outras etnias.

A análise ainda permitirá avaliar o impacto de cada componente diagnóstico de SM sobre o processo inflamatório, permitindo reconhecer quais riscos cardiometabólicos são mais susceptíveis de promover processo inflamatório crônico e de baixa intensidade, aumentando o risco cardiovascular.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 HISTÓRICO E DEFINIÇÕES DE SÍNDROME METABÓLICA

A SM começou a ser descrita na literatura científica com o advento do aumento da prevalência e incidência da obesidade (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005). Este fenômeno é associado à hábitos alimentares inadequados, atividade física insuficiente e ao processo fisiológico de envelhecimento (DREHMER et al., 2017; IM CHO et al., 2016), resultantes da transição nutricional e/ou epidemiológica dos últimos 30 anos (GORTMAKER et al., 2011) .

Contudo, a primeira descrição sobre doenças agrupadas em um indivíduo aconteceu ainda em 1920 por Kylin, pesquisador sueco, que observou alterações relacionadas com hipertensão, hiperglicemia e hiperurcemia (KYLIN, 1923).

Somente em 1947, Vague publica um estudo onde chama a atenção para a adiposidade corporal relacionada com a gordura androide e associada com anormalidades metabólicas como a DM2 tipo 2 e DCV (VAGUE, 1996).

A partir dos anos 80, quando a SM era ainda denominada Síndrome X ou Síndrome de Resistência à insulina, houve um aumento na prevalência de desordens agrupadas, associadas com a epidemia global de obesidade (GORTMAKER et al., 2011).

Assim o termo SM começou a ser aceito e estudado como tal, já que esta pode adquirir diferentes formas, caracterizando assim um quadro sindrômico como o próprio nome define, ou seja, reunindo um conjunto de sinais e sintomas envolvidos em diversos processos

patológicos, sem que haja uma causa específica (ZIMMET; ALBERTI; SHAW, 2001).

## 2.2 CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA

Desde 1998, com o primeiro critério diagnóstico apresentado pela WHO, houveram várias tentativas por parte de entidades internacionais com objetivo de padronizar o diagnóstico, elegendo componentes e pontos de corte seguros quanto à sensibilidade e especificidade do diagnóstico. A descrição dos critérios internacionais mais relevantes estão dispostos no quadro 1.

Em 1999, o *European Group for the Study of Insulin Resistance* apresentou uma proposta similar à proposta da WHO em relação ao critério de inclusão relacionado com o quadro de resistência à insulina ou intolerância à glicose, contudo a obesidade foi avaliada por meio da CC (circunferência de cintura), diferentemente da proposta da WHO, na qual a obesidade era caracterizada por meio da RCQ (razão cintura quadril) e/ou IMC (índice de massa corporal) (BALKAU; CHARLES, 1999).

Em 2001 o *National Cholesterol Education Program for the Adult Treatment Panel III* (NCEP:ATPIII), propôs critérios diagnósticos baseado em parâmetros de glicemia comuns à prática clínica, assim como o *European Group for the Study of Insulin Resistance*, contudo os quadros de resistência à insulina e/ou intolerância à glicose deixam de ser critérios de inclusão e passam a figurar apenas como um dos três possíveis componentes que caracterizam a SM (“Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program

(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)", 2001).

Em 2003 a *American Association of Clinical Endocrinology (AACE)*, apresentou proposta de critério diagnóstico onde a glicemia apresenta um ponto de corte maior que os demais estudos, sendo que a obesidade não foi considerada um fator de caracterização da SM, mas sim um dos componentes a serem avaliados e relacionados com o quadro sindrômico (EINHORN et al., 2003).

Desde 2000 a *International Association for the Study of Obesity*, apoiada pela WHO (Western Pacific Region) e a *International Obesity Task Force*, defendem critérios diagnósticos diferenciados pela etnia em asiáticos, sendo que estudos redefiniram para esta população, o excesso de peso como Índice de Massa Corporal (IMC)  $> 23 \text{ kg/m}^2$ , risco aumentado de obesidade entre  $23\text{-}24,9 \text{ kg/m}^2$  e como obesidade  $> 25 \text{ kg/m}^2$ . A obesidade central, medida entre a última costela e a crista ilíaca no final da aspiração, foi definida como  $> 80 \text{ cm}$  para as mulheres e  $> 90 \text{ cm}$  para homens (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000) .

Apesar de tantos esforços no sentido de padronizar pontos de corte para diferentes etnias, observa-se a dificuldade em padronizar o protocolo de medidas antropométricas relacionadas ao ponto anatômico e a nomenclatura empregada para designar a obesidade central.

Em estudo de revisão realizado em 2011, verificou-se que os termos circunferência de cintura (CC) e circunferência abdominal (CA), são muitas vezes utilizados como sinônimos, mesmo tratando-se de medidas distintas, sendo que a CC é o termo mais utilizado, tanto em estudos nacionais como internacionais (LIMA et al., 2011) , uma vez

que seu ponto anatômico é facilmente reproduzível e um dos métodos mais acurados para determinar a obesidade central (VASQUES et al., 2009).

A CA apresenta divergência entre protocolos que variam entre a medida da maior circunferência acima do quadril ou ainda a aferição coincidindo com a cicatriz umbilical e (VASQUES et al., 2009).

Contudo verificou-se em estudo de revisão, que tanto NCEP/ATPIIIC, como IDF não recomendam pontos anatômicos para aferição da obesidade central (LIMA et al., 2011).

Um grupo de trabalho com a representação da WHO, *International Society for the Study of Obesity* e a *International Obesity Task Force*, reforça que o risco associado à obesidade é contínuo e que há diferenças interétnicas em relação aos vários índices de obesidade e os riscos de DCV, uma vez que em asiáticos urbanos, a faixa de IMC entre 23 e 24 kg/m<sup>2</sup> tem risco equivalente a DM tipo 2, hipertensão e dislipidemia, equivalente ao IMC de 25 à 29 kg/m<sup>2</sup> em indivíduos de outras etnias (WHO EXPERT CONSULTATION, 2004).

Em 2005, a AHA/NHLBI (*American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute*), definiu como critérios diagnósticos três dos cinco componentes e pontos de corte designados pelos demais critérios, sendo que a obesidade central não figura como fator determinante e o ponto de corte é  $\geq 102$  cm para homens e  $\geq 88$  cm para mulheres (GRUNDY et al., 2005).

Com isso, em 2006, a IDF (*International Diabetes Federation*), redefiniu critérios para diagnóstico de SM, uma vez que verificou-se a necessidade de um padrão diagnóstico utilizado em qualquer etnia, e que

identificasse o risco cardiovascular além de mais dois componentes de risco, sendo que o DM2 previamente diagnosticado é considerado como fator de recomendação para diagnóstico de SM (“The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome”, 2006).

O IDF ainda recomendou critérios adicionais, com funções preditoras e que incluíssem avaliação tomográfica de adiposidade visceral e gordura hepática, biomarcadores de tecido adiposo (adiponectina e leptina), marcadores inflamatórios (PCR, interleucina-6, fator de necrose tumoral alfa), entre outros, como os trombóticos e de resistência à insulina (“The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome”, 2006).

Outra vertente a ser analisada e considerada no diagnóstico de SM ainda na primeira década do século XXI, é o grupo de indivíduos obesos protegidos de desordens metabólicas associadas com a obesidade, como alteração de perfil cardiometabólico e inflamatório, resistência à insulina e alterações na pressão arterial sistêmica (KARELIS et al., 2013; KARELIS; RABASA-LHORET, 2008; MESSIER et al., 2010).

Estes indivíduos identificados como obesos metabolicamente saudáveis (MHO) apresentam concentrações de PCR 92% mais baixas, em relação aos obesos em risco para desenvolvimento de SM, o que sugere a adoção da avaliação das concentrações séricas de PCR, como protocolo importante no uso clínico do diagnóstico de SM (KARELIS; RABASA-LHORET, 2008).

No ano de 2009, esforços conjuntos do IDF e AHA/NBLBI, conhecido como critério JIS (*Joint Interim Statement*) mantiveram a

discussão sobre os componentes determinantes da SM, sendo que a obesidade central não figurou como pré-requisito para o diagnóstico, mas sim como um dos cinco critérios, sendo que a presença de três deles, constitui o diagnóstico conclusivo (ALBERTI et al., 2009).

Dados sobre CC em diferentes etnias e aplicação de pontos de cortes relacionados a estes grupos versus o país de residência, permanecem sob discussão, apesar de apresentar pontos de corte recomendados (ALBERTI et al., 2009).

Existem ainda esforços nacionais, para buscar alternativas que se adequem melhor ao perfil da população local e de acordo com faixas etárias de interesse. No Brasil, um grupo de estudo apresentou propostas modificadas aos critérios IDF e NCEP/ATPIII, para população idosa, e que atendessem aos pontos de corte, corrigidos para as questões fisiológicas da terceira idade, como pressão arterial  $\geq 140/90$  mm/Hg e CC  $\geq 92$  cm (PAULA et al., 2010).

Desta forma, os componentes diagnósticos de SM, contemplados na maioria dos critérios diagnósticos de SM são CC, níveis pressóricos e concentrações séricas de glicemia de jejum, HDL e triglicédeos. Contudo há outros componentes cardiometabólicos, que assim como os componentes diagnósticos de SM, também aumentam o risco de desenvolver DM2 e ou DCV, como IMC, percentual de gordura androide, HOMA-IR, HbA<sub>1c</sub>, entre outros (ALBERTI; ZIMMET, 1998; NAMWONGPROM et al., 2014; PARK et al., 2012).

Quadro 1: Critérios internacionais para diagnóstico de SM (continua)

<i>Componentes / Critérios</i>	WHO (1998)	European Group (1999)	NCEP (2001)	AAACE (2003)	AHA/ NHLBI (2005)	IDF (2006)	JIS (2009)
<i>Critérios de Inclusão</i>	IG ou RI + 2 componentes	Idem WHO	Presença de 3 componentes	Não define padrão, sendo avaliado pelo médico	Presença de 3 componentes	CC > do ponto de corte p/etnia +2 componentes	Presença de 3 componentes
<i>Obesidade</i>	RCQ: H > 0,9; M > 0,85 e/ou IMC > 30 kg/m <sup>2</sup>	CC: PA: não indicado H ≥ 94 cm M ≥ 80 cm	CC: PA: não indicado H > 102 cm M > 88 cm	Não considerado o fator de risco	CC: PA: WHO H > 102 cm M > 88 cm	CC: PA: não indicado H europeu > 94 cm H asiático > 90 cm M > 80 cm	CC: PA: não indicado Definições populacionais e étnicas p/etnia
<i>Glicemia</i>	DM2, IG ou RI comprovada pelo Clamp.	Glicose plasmática de jejum >/= 6,1 mmol/L	≥ 110 mg/dL	Glicemia: 110 - 125 mg/dL	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2	≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2

<i>Componentes / Critérios</i>	WHO (1998)	European Group (1999)	NCEP (2001)	AAACE (2003)	AHA/ NHLBI (2005)	IDF (2006)	JIS (2009)
<i>Triglicéridos</i>	$\geq 150$ mg/dL	$> 2$ mmol/L	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL ou tratamento dislipidemia	$\geq 150$ mg/dL ou tratamento dislipidemia	$\geq 150$ mg/dL ou tratamento dislipidemia
<i>HDL</i>	H $< 35$ mg/dL M $< 39$ mg/dL	$< 1$ mmol/L	H $< 40$ mg/dL M $< 50$ mg/dL	H $< 40$ mg/dL M $< 50$ mg/dL	H $< 40$ mg/dL M $< 50$ mg/dL ou tratamento dislipidemia	H $< 40$ mg/dL M $< 50$ mg/dL ou tratamento dislipidemia	H $< 40$ mg/dL M $< 50$ mg/dL ou tratamento dislipidemia
<i>Pressão Arterial</i>	PAS $\geq 140$ mmHg ou PAD $\geq 90$ mmHg ou tratamento hipertensão arterial	PAS $\geq 140$ mmHg ou PAD $\geq 90$ mmHg ou tratamento hipertensão arterial	PAS $\geq 130$ mmHg ou PAD $\geq 85$ mmHg	PAS $\geq 130$ mmHg ou PAD $\geq 85$ mmHg I	PAS $\geq 130$ mmHg ou PAD $\geq 85$ mmHg ou tratamento hipertensão arterial	PAS $\geq 130$ mmHg ou PAD $\geq 85$ mmHg ou tratamento hipertensão arterial	PAS $\geq 130$ mmHg ou PAD $\geq 85$ mmHg ou tratamento hipertensão arterial

<i>Componentes / Critérios</i>	WHO (1998)	European Group (1999)	NCEP (2001)	AACE (2003)	AHA/NHLBI (2005)	IDF (2006)	JIS (2009)
<i>Outros</i>	Excreção urinária de albumina $\geq 20 \mu\text{g}$ ou relação albumina/ creatinina $\geq 30 \text{ mg/g}$			Histórico familiar de DM2, hipertensão, DCV, síndrome do ovário policístico, sedentarismo, idade e etnia que favorece DM2.			

Legenda: H: homem; M: mulher; IG: Intolerância glicídica; RI: Resistência à insulina; RCQ: Relação cintura/quadril; CC: cuniculferência de cintura; PA: ponto anatômico; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; DM2: Diabetes mellitus

Fonte: (ALBERTI; ZIMMET; SHAW, 2005; ALBERTI et al., 2009; ALBERTI; ZIMMET, 1998; BALKAU; CHARLES, 1999; ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005; EINHORN et al., "Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).", 2001)

### 2.3 EPIDEMIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

A prevalência de SM é bastante heterogênea no cenário mundial (IM CHO et al., 2016; ORCES; GAVILANEZ, 2017), sendo que as comparações de prevalência em populações distintas são difíceis de ser realizadas em virtude da diversidade étnica, bem como a possível adoção de diferentes critérios diagnósticos, uma vez que ainda não há consenso sobre a sensibilidade e especificidade de cada um destes (CAMERON; SHAW; ZIMMET, 2004) .

Na Turquia, um estudo que comparou a prevalência de SM, em amostra representativa de adultos e idosos, idade média de  $47 \pm 14$  anos, verificou que segundo IDF a prevalência foi de 44% , enquanto que segundo NCEP/ATPIII, foi de 36,6% (GUNDOGAN et al., 2013).

Estudo com a população de adultos maiores de 18 anos, moradores da cidade de Madrid na Espanha, onde verificou-se prevalência de 32,6%, segundo critério IDF (GRADILLAS-GARCÍA et al., 2015).

Estudo americano, baseado em dados do NHANES 2001-2012, relata prevalência de SM na população de adultos acima de 18 anos na ordem de 28,33% (segundo critério NCEP/ATPIII), não sendo verificada diferença estatística entre sexo, mas sim quanto as diferenças étnicas, uma vez que SM foi mais prevalente entre os indivíduos brancos de origem não hispânica e menos frequente entre os negros não hispânicos (MAZIDI; PENNATHUR; AFSHINNIA, 2017).

Na América latina, temos um estudo de base populacional realizado no equador, entre indivíduos com média de idade de 71,6

anos, verificou que segundo critério NCEP/ATPIII, há prevalência de SM em 66,0% das mulheres e 47,1% dos homens (ORCES; GAVILANEZ, 2017).

No Brasil, ainda há poucos estudos que descrevem a prevalência da SM, sendo que entre adultos residentes na região amazônica, com idade média de 42,2 anos, verificou-se prevalência de SM em 34,1% da amostra (critério Jis 2009), sendo 35,4% entre mulheres e 29,85 entre os homens ( $p=0,1846$ ) (FRANÇA; LIMA; VIEIRA, 2016).

Estudo realizado na cidade de Niterói, com amostra não representativa da população, porém com faixa etária bem definida (acima de 60 anos) verificou que a prevalência de SM segundo os critérios propostos pela WHO foi de 51,9%, NCEP/ATPIII 45,2%, IDF 64,1% e JIS 69,1% (SAAD et al., 2014).

Além da epidemiologia, a compreensão dos aspectos etiológicos e fisiopatológicos é importante dentro do processo de pesquisa nesta área, pois a partir deles, medidas preventivas e terapias podem ser adotadas e desenvolvidas, no sentido de reduzir ou eliminar os impactos da SM.

## 2.4 ETIOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

Diversos estudos sobre SM apontam como agentes causais dieta inadequada, hábito de fumar e sedentarismo (BRAILLON et al., 2017; DREHMER et al., 2017; GOLBIDI; LAHER, 2014), como desencadeadores da obesidade, principalmente abdominal, levando à

respostas compensatórias do principais marcadores fisiopatológicos (EGLIT; RINGMETS; LEMBER, 2013) .

Recente publicação com recomendações de um painel internacional, apresenta prescrições de estilo de vida com objetivo de prevenir e reduzir os riscos de complicações em indivíduos que já apresentem o diagnóstico de SM (PÉREZ-MARTÍNEZ et al., 2017). As recomendações são pontuais em relação à perda de peso, aumentando o gasto energético, por meio de atividade física, aliada à restrição calórica. A dieta por sua vez deve priorizar aumento de consumo de gordura insaturada, consumo moderado de álcool e redução no consumo de bebidas açucaradas, além de proibir o hábito tabagista (PÉREZ-MARTÍNEZ et al., 2017).

Estas prescrições foram elaboradas com base em resultados de estudos observacionais, que encontraram associação entre práticas alimentares ricas em sódio , gordura saturada e açúcares com SM (MAZIDI; PENNATHUR; AFSHINNIA, 2017; MOZAFFARIAN et al., 2011; SONG, 2017).

Em relação à influência da prática da atividade física associado ao desfecho de SM e eventos cardiovasculares, o estudo de coorte EPIC-Norfolk, realizado em dez países europeus apresentou como resultados que a atividade física apresenta um efeito modificador no desenvolvimento de SM e DCV em ambos os sexos, sendo que o aumento da atividade física, está associada com menor prevalência de desfechos cardiovasculares em indivíduos com SM (GOLBIDI; LAHER, 2014).

Dados do estudo de base populacional com uma coorte de adultos – Epifloripa - iniciada no ano de 2009 na cidade de Florianópolis, verificou prevalência em adultos de 16,6% para DM2 e/ou hipertensão arterial sistêmica, sendo que não foi observada adoção de práticas saudáveis quanto à alimentação em virtude do diagnóstico destas comorbidades, relacionadas com a SM (OZCARIZ et al., 2015). Adicionalmente a prevalência de inatividade física em adultos foi de 52,5% no lazer e 50,4% no deslocamento (DEL DUCA et al., 2013).

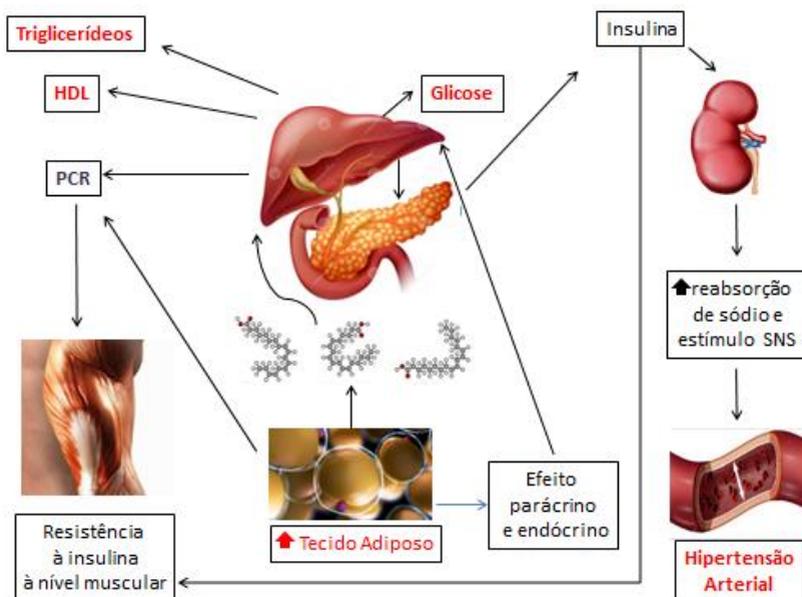
Portanto os fatores citados anteriormente, agem aumentando o risco cardiometabólico por meio do aumento da atividade lipolítica da gordura visceral, reduzem a captação de glicose no fígado, musculatura esquelética e demais tecidos, aumentando ácidos graxos via circulação portal e sistêmica (DESPRÉS et al., 2008; LOPES et al., 2016).

## 2.5 FISIOPATOLOGIA DA SÍNDROME METABÓLICA

No esquema fisiopatológico, apresentado na Figura 1, a SM parte do aumento do tecido adiposo, que libera concentrações maiores ácidos graxos livres, provocando reações em cadeia em vários tecidos: no fígado ocorre o aumento da produção de glicose, triglicerídeos e secreção de lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), bem como anormalidades lipídicas como a redução de lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento da lipoproteína de baixa densidade (LDL). No músculo, os ácidos graxos livres reduzem a sensibilidade à insulina por meio da inibição da captação de glicose mediada pela insulina. Ocorre ainda a redução da glicogênese (que é estimulada pela insulina) – transformação da glicose em glicogênio – e aumento do acúmulo de

lipídeos e triglicerídeos. No pâncreas acontece a hiperinsulinemia por consequência das concentrações aumentadas de glicose e, em certa medida também, pelo aumento de ácidos graxos livres, que estimulam a produção do hormônio. Em nível renal, a hiperinsulinemia aumenta a reabsorção de sódio e estímulo ao Sistema Nervoso Simpático que, juntos, contribuem para o aumento da pressão sanguínea nos vasos, que também estão sob ação dos ácidos graxos livres. O excesso de ácidos graxos livres exerce o efeito parácrino e endócrino do estado inflamatório. No fígado, há a produção de PCR como resultado do processo inflamatório crônico em formação, e é onde as citocinas provocam aumento da glicose , produção de VLDL o que aumenta a resistência à insulina no músculo (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005a; LOPES et al., 2016).

Figura 1: Fisiopatologia da SM.



Legenda: HDL do inglês *High Density Lipoproteins* (*lipoproteína de alta densidade*), PCR: proteína C-Reativa.

Fonte: Adaptado de ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005.

Dados no NHANES 1999 a 2002 compilados por Lin et al., (2008) reforçam a associação do efeito cascata na fisiopatologia da SM, que parte da obesidade (caracterizada por aumento no IMC ou CC). Todo este processo é seguido de inflamação subclínica (definida pelo aumento na excreção de PCR), resistência à insulina e a dislipidemia, o que caracteriza um alto grau de interação entre os processos patológicos envolvidos (LIN et al., 2008; LOPES et al., 2016).

### 2.5.1 OBESIDADE CENTRAL NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA

A obesidade é fortemente associada à SM, DM2 e DCV, visto que o primeiro critério diagnóstico, proposto pela OMS, utilizava o IMC e/ou RCQ como componentes diagnósticos de SM (ALBERTI; ZIMMET, 1998).

Estudos posteriores reiteram que entre 10 a 40% da população com diagnóstico de obesidade, são considerados “metabolicamente saudáveis” (CHUNG et al., 2013; EGLIT; RINGMETS; LEMBER, 2013), bem como a localização anatômica do tecido adiposo associado ao maior risco cardiovascular (LOPES et al., 2016).

Assim o que torna a deposição de tecido adiposo, deletério, é capacidade do mesmo em promover o maior fluxo de ácidos graxos livres para o fígado, através da circulação esplênica, mecanismo este associado ao tecido adiposo visceral, enquanto que o tecido adiposo subcutâneo, provavelmente libere produtos da lipólise para a circulação sistêmica, evitando efeitos diretos sobre o metabolismo hepático, como produção de glicose, síntese de lipídeos e secreção de proteínas pró-trombóticas como fibrinogênio e PAI-1 (AUBERT et al., 2003; LOPES et al., 2016).

Assim o desafio tem sido utilizar indicadores de obesidade central capazes de se correlacionar com o tecido adiposo visceral.

Em relação ao diagnóstico de obesidade central realizado por meio de exames de imagem, temos a opção de medida pelo DXA, que apresentou melhor correlação com o volume medido de gordura visceral por meio de tomografia computadorizada, quando comparado aos

índices comuns de adiposidade, incluindo o índice de massa corporal e circunferência da cintura (CHOI et al., 2015).

Assim, o percentual de gordura androide gerado por meio do DXA, é associado com maior risco cardiometabólico, por apresentar maior correlação com gordura visceral ( $r=0,81$ ), em relação à gordura subcutânea ( $r=0,68$ ), enquanto que a CC apresentou ( $r=0,59$ ) em relação à gordura subcutânea ( $r=0,43$ ). (KANG et al., 2011)

Em estudo tailandês, verificou-se que tanto CC como %G. Androide apresentaram-se correlacionados com número de componentes diagnósticos de SM ( $r=0,59$ ) e ( $r=0,60$ ) respectivamente, contudo CC apresentou maiores valores de correlação com concentrações séricas de triglicerídeos e HDL e níveis pressóricos (NAMWONGPROM et al., 2014).

Lembrando que a medida antropométrica é amplamente utilizada na prática clínica e em pesquisas epidemiológicas, em virtude de seu baixo custo e acessibilidade técnica (LIMA ET AL., 2011; VASQUES et al., 2009).

Faz-se necessário ainda considerar os quadros de lipoatrofia parcial ou completa, associados com resistência à insulina e SM, que compreendem distúrbios menos frequentes e relacionados com base genética da síndrome (GARG; MISRA, 2004).

Especificamente, na população de Florianópolis, o estudo de base populacional – Epifloripa – realizou estudo com objetivo de verificar a prevalência de obesidade central, avaliada pela razão entre as medidas de CC e estatura, onde encontrou-se valores acima da média

nacional, com prevalência de obesidade central de 50,5% nos homens e 38,9% nas mulheres (DE SOUSA et al., 2011).

## 2.5.2 PERFIL GLICÊMICO NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA

### 2.5.2.1 RESISTÊNCIA À INSULINA NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA

As alterações na ação da insulina sobre o metabolismo da glicose dão-se pela redução na capacidade do hormônio em suprimir a produção de glicose pelo fígado e rins, bem como pelo estímulo no transporte de glicose para células dos músculos e tecido adiposo, alterando a atividade enzimática chave que regula o metabolismo (ECKEL; GRUNDY; ZIMMET, 2005a; LOPES et al., 2016).

A hipótese fisiopatológica é de que os ácidos graxos livres, por mecanismos de lipotoxicidade, desenvolvidos por diferentes mecanismos, promovam a resistência à insulina nas células beta do pâncreas, que normalmente são dependentes da glicose (JOSEPH et al., 2004; LOPES et al., 2016; MIKAELA SJÖSTRAND, 2009).

Em condições fisiológicas, os ácidos graxos possuem esta propriedade de estimular a secreção da insulina, contudo em condições de alterações enzimáticas, o aumento na concentração e no tempo de exposição, resultam no efeito de secreção em cascata da insulina (JOSEPH et al., 2004; LOPES et al., 2016; YANEY; CORKEY, 2003).

No ano de 1985, Mathews e colaboradores publicaram um estudo contendo um modelo de avaliação da homeostase, chamado *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR), que compreende um

modelo matemático que prediz o nível de resistência à insulina, por meio da glicemia e insulinemia de jejum (VASQUES et al., 2008).

Estudo brasileiro com objetivo de estabelecer ponto de corte para resistência à insulina, por meio do método HOMA-IR, elegeu indivíduos normais (240 mulheres, 72 homens com idade média:  $37,2 \pm 9,0$  anos e IMC:  $22,6 \pm 2,0$  kg / m<sup>2</sup>). Estes apresentaram HOMA-IR de  $1,66 \pm 0,79$  ( $1,65 \pm 0,81$  em mulheres e  $1,69 \pm 0,72$  nos homens). Os pesquisadores assumiram métodos diferentes para descrever um limite, como o quintil superior e percentil 90 do HOMA em condições normais de glicose em populações não-obesas tolerantes. Considerando os pacientes cujos HOMA-IR estão acima do percentil 90 como sujeitos de resistência à insulina, encontramos um valor limite para a resistência à insulina na população brasileira de 2,7 (GELONEZE et al., 2006).

Estudo realizado com equatorianos, verificou que entre os homens com diagnóstico de SM, 75,1% apresentavam quadro de resistência à insulina, enquanto entre as mulheres a prevalência foi de 86,3% (ORCES, 2017).

Já na população brasileira, verificou-se associação entre indivíduos com peso corporal normal e excesso de massa gorda com resistência à insulina e SM com *odds ratio* 3,81 (IC95% 1,32; 8,68) e 7,36 (IC95% 2,65; 20,45), respectivamente (MADEIRA et al., 2013).

#### 2.5.2.2. HEMOGLOBINA GLICADA NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA

Além da glicose de jejum, a hemoglobina glicada (HbA<sub>1C</sub>), avalia o impacto do controle glicêmico sobre as complicações crônicas do DM2, pois desde 1958 é utilizada como ferramenta de diagnóstico na

avaliação de controle glicêmico em pacientes diabéticos, sendo validada por dois estudos clínicos que avaliam as complicações clínicas envolvidas na DM2: *Diabetes control and complications trial* (DCCT) em 1993 e o *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) em 1998 (NETTO; ET AL., 2009).

Assim, desde 2007 a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), recomenda avaliação de HbA<sub>1C</sub>, uma vez que esta reflete a glicemia média dos indivíduos nos últimos 2 a 3 meses anteriores à realização do teste, sendo que o ponto de corte deste marcador é entre 4,3 e 6,1% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2013).

Estudo sul-coreano identificou que HbA<sub>1C</sub>, quando comparado com glicemia de jejum, aumentou significativamente a taxa de identificação de SM, o que do ponto de vista da prevenção primária, pode aumentar a possibilidade de prevenir o desenvolvimento de DM2 e DCV mediante a adoção de alterações precoces no estilo de vida (PARK et al., 2012).

Ainda em um estudo conduzido entre indianos, as concentrações séricas elevadas de HbA<sub>1C</sub>, apresentaram correlação positiva com TNF- $\alpha$  e HbA<sub>1C</sub>, caracterizando efeito pró-inflamatório (PREMANATH et al., 2016).

Em um quadro estabelecido de resistência à insulina, e mais especificamente no quadro de SM, as alterações do perfil glicêmico, podem estar associados com aumento das concentrações de marcadores inflamatórios, principalmente a PCR (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2013).

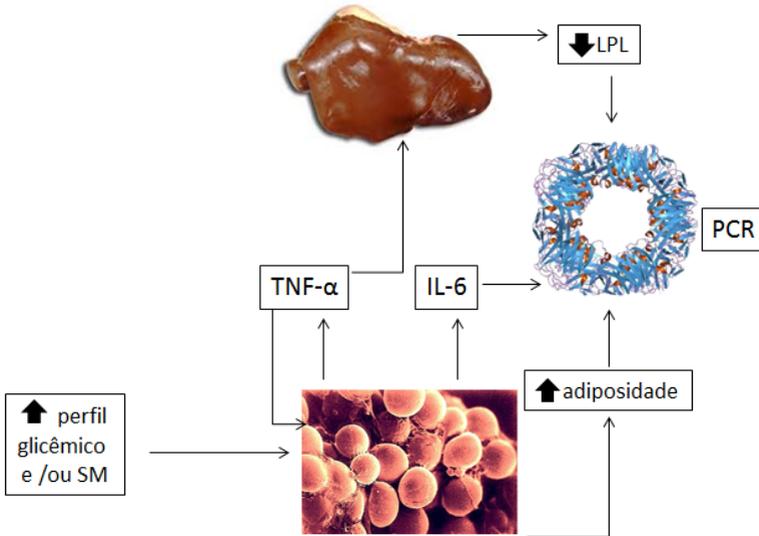
### 2.5.3 PROTEÍNA C-REATIVA NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA

A PCR é uma proteína plasmática de fase aguda, produzida pelo fígado e adipócitos, em resposta a estímulos imunológicos (SAH et al., 2016), sendo que a PCR ultrasensível (usPCR) é definida como um marcador inflamatório associado aos quadros de obesidade e/ou obesidade central, uma vez que as alterações no tecido adiposo promovem um processo inflamação sistêmico, crônico e de baixa intensidade, característicos deste quadro (PRAVENEC et al., 2011). Ainda, encontra-se associada a DCV e SM (MIRHAFEZ et al., 2016)

A usPCR é sensível aos efeitos deletérios promovidos pelo aumento da glicemia de jejum, resistência à insulina e SM, sendo que sua produção é mediada por citocinas inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL6, que são produzidas pelo tecido adiposo, aumentando a lipogênese hepática e estimulando a inflamação de fase aguda. (MA et al., 2012; MIRHAFEZ et al., 2016; PRAVENEC et al., 2011)

Estas citocinas agem em cascata, sendo que o TNF- $\alpha$  é associado à redução enzima da lipase lipoproteica, que age no perfil lipídico e na deposição de gordura central, ao passo que a IL-6 associa-se ao aumento da produção de PCR, entre outros marcadores de inflamação como PAI-1 e fibrinogênio, conforme descrito na Figura 2 (MIRHAFEZ et al., 2016).

Figura 2: Mecanismo de produção de PCR.



Legenda: SM: síndrome metabólica; LPL: Lipase lipoproteica; TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral; IL-6:interleucina 6; PCR: proteína C-reativa.  
 FONTE: Adaptado de MIRHAFEZ et al., 2016.

Dentre os componentes que atuam sob o efeito cascata na fisiopatologia da SM, a usPCR desempenha importante papel neste contexto, estando associados ao aumento do risco cardiovascular (MIRHAFEZ et al., 2015) .

Em relação ao quadro de SM, onde as concentrações séricas de triglicerídeos e usPCR estão elevados, estes dois marcadores ainda podem estimular os adipócitos localizados na região abdominal, liberando PAI-1, reduzindo a atividade fibrinolítica, o que está associado ao aumento no risco de DCV. (MIRHAFEZ et al., 2016).

Estudos recentes, verificaram que as concentrações séricas aumentadas de usPCR, bem como outros marcadores inflamatórios, estavam associados com maiores chances de desenvolver SM, com *odds ratio* 4,26 (ABU-FARHA; BEHBEHANI; ELKUM, 2014).

As concentrações séricas de usPCR são associadas também ao número de componentes da SM, bem como a gravidade ou intensidade destes, sendo que os componentes diagnóstico de SM relacionados com risco aumentado de usPCR são hipertensão arterial, hiperglicemia e baixo HDL-colesterol (SAH et al., 2016).

Este processo inflamatório pode ainda estar associado com a deficiência de vitamina D, que exerce um papel protetor associado às doenças inflamatórias (AUTIER et al., 2014), uma vez que em estudo com indivíduos sadios a suplementação de doses de vitamina D, acima das recomendações diárias, promoveu reduções nas concentrações séricas de usPCR (TABATABAEIZADEH et al., 2017).

#### 2.5.4. VITAMINA D NO QUADRO DE SÍNDROME METABÓLICA

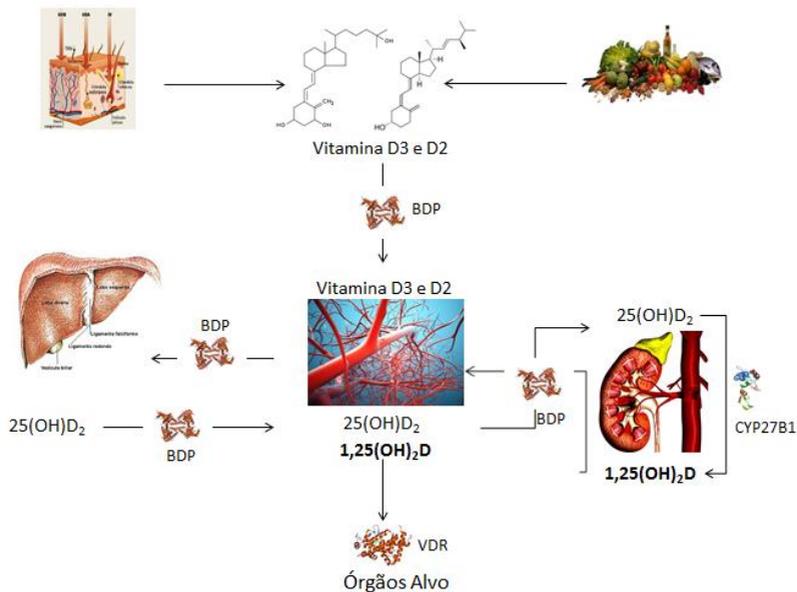
O termo vitamina D engloba um grupo de moléculas secosteróides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC), do qual fazem parte o metabólito ativo ( $1\alpha,25$  diidroxi-vitamina D ou calcitrol), como seus precursores (vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol, vitamina D<sub>2</sub> ou ergosterol e a 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D) ou calcidiol) e os produtos da degradação com atividade metabólica, formando o sistema endocrinológico vitamina D, que é composto por várias moléculas, como a proteína carreadora (DBP, *vitamin D binding protein*), seu

receptor (VDR, *vitamin D receptor*), e enzimas de ativação e inativação (CASTRO, 2011).

Nos seres humanos, apenas de 10% a 20% das necessidades diárias de vitamina D provém da alimentação, sendo que as principais fontes compreendem vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol, de origem animal (presente nos peixes gordurosos de água fria e profunda como atum e salmão e em menor concentração na gema de ovo) e vitamina D<sub>2</sub> ou ergocalciferol, de origem vegetal (presente nos fungos comestíveis) (MAEDA et al., 2014), sendo que, de 90% a 80% das necessidades diárias restantes são sintetizados endogenamente, por uma reação em cascata que envolve a proteína carreadora, o receptor e as enzimas (CASTRO, 2011).

Conforme mostra a Figura 3, a síntese endógena da vitamina D se inicia nas camadas mais profundas da epiderme, por meio do 7-deidrocolesterol (7-DHC), que sob a ação de luz solar direta – radiação ultravioleta B (UVB), promove a quebra fotolítica, dando origem à pré-vitamina D<sub>3</sub>. Por sua propriedade termoinstável, a pré-vitamina D<sub>3</sub> sofre reação de isomerização induzida pelo calor, assumindo uma propriedade mais estável, denominada Vitamina D<sub>3</sub>, que é secretada no espaço extracelular e chega à circulação sanguínea (CASTRO, 2011), sendo que em casos de exposição solar prolongada, entra em ação um mecanismo endógeno de proteção contra a síntese excessiva de colecalciferol, onde a pré-vitamina D<sub>3</sub> sofre isomerização, formando dois produtos fotolíticos inertes: o lumisterol e taquisterol (NORMAN, 2008)

Figura 3: Metabolismo da vitamina D.



Legenda: BDP: *vitamin D binding protein*; 25(OH)D<sub>2</sub>: 25 hidroxil vitamina D; CYP27B1: 1- $\alpha$ - hidroxilase; 1,25(OH)<sub>2</sub>D: 1,25 hidroxil vitamina D; VDR: *vitamin D receptor*.

FONTE: Adaptado de (PEDROSA; CASTRO, 2005)

A vitamina D<sub>2</sub> (origem dietética) e vitamina D<sub>3</sub> (origem dietética e endógena), são transportados no sangue pela proteína carreadora (DBP *vitamin D binding protein*), e ao chegarem ao fígado sofrem hidroxilação no carbono 25, dando origem à 25(OH)D, que acoplada à DBP, é carreada à vários tecidos e células, cujas células contém a enzima 1- $\alpha$ - hidroxilase (CYP27B1), que promove a

hidroxilação no carbono 1 da 25(OH)D, formando a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, que é a molécula metabolicamente ativa (WACKER; HOLICK, 2013).

Os efeitos biológicos da 1,25(OH)<sub>2</sub>D são mediados pelo receptor (VDR, *vitamin D receptor*), que é expresso em quase todas as células humanas e parecer participar de maneira direta ou indireta de da regulação de cerca de 3% do genoma humano (BOUILLON et al., 2008), sendo que como outros membros da família de receptores nucleares, também apresenta respostas rápidas não genômicas, como a migração das células musculares lisas do endotélio, na rápida absorção de cálcio pelo epitélio duodenal e na exocitose de insulina pelas células betapancreáticas (NORMAN, 2008).

Estudos recentes tem ainda investigado a associação entre a deficiência de vitamina D e a falta de receptores VDR com disbiose intestinal (LUTHOLD et al., 2017)

Há consenso na literatura científica de que o 25(OH)D é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para avaliação do *status* de vitamina D de um indivíduo, contudo não há um consenso quanto ao valor do ponto de corte para definição de “suficiência de vitamina D” (MAEDA et al., 2014).

Mediante as evidências científicas geradas por estudos baseados em revisões sistemáticas, no ano de 2011 o Instituto de Medicina (IOM) dos EUA propôs nova recomendação para consumo dietético de 25(OH)D e cálcio, sendo que para faixa etária de 19 a 70 anos a proposta é de 600 UI de vitamina D e para população de risco de 1500 a 2000 UI. Com isso pretende-se atingir concentrações séricas de

25(OH)D desejáveis devem estar acima de 20ng/mL (MEDICINE, 2011).

No mesmo ano, a Sociedade Americana de Endocrinologia, elaborou um guia com objetivo de fornecer orientações clínicas para avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de 25(OH)D com ênfase nos cuidados aos pacientes com risco de deficiência, sendo que a recomendação para concentrações séricas desejáveis de 25(OH)D devem ser acima de 30 ng/mL, (HOLICK et al., 2011), corroborando a importância de garantir o aporte de 25(OH)D, como medida preventiva para várias doenças.

Estudos experimentais tem demonstrado algumas das funções fisiológicas da forma ativa de vitamina D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) por meio de seu receptor no adipócitos. Verificou-se associação desta forma ativa à produção de citocinas (NARVAEZ et al., 2013), contudo outros estudos ainda observaram que  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , aliada a seus metabólitos inativos estão associados à formação de adipócitos na linha celular 3T3-L1 (células oriundas de embriões de camundongos) (MUTT et al., 2014).

Em recente estudo de revisão, abordou-se o papel da vitamina D em um contexto onde verificou-se a associação entre polimorfismo específico da VDR e doenças auto imunes, resultando na alteração do efeito biológico da  $1,25(\text{OH})_2$ , promovendo a ineficácia de ações regulatórias produzidas pelas células do sistema imune (BIZZARO et al., 2017)

Assim na grande parte da população mundial, não acometida por agravos auto-imunes, os estudos de intervenção recentes sugerem que garantir concentrações séricas adequadas de 25(OH)D, estão

associados positivamente com vários indicadores cardiometabólicos (LANDRIER et al., 2016).

É conhecido o papel da vitamina D na homeostase do cálcio e fósforo, bem como o metabolismo ósseo, contudo suas funções se estendem à homeostase de vários processos celulares, como a síntese de antibióticos naturais pelas células de defesa dos mamíferos, participação na regulação do processo de multiplicação e diferenciação celular, ou seja um papel antioncogênico, além da modulação da autoimunidade e síntese de interleucinas inflamatórias (PARKER et al., 2010; WACKER; HOLICK, 2013); MILANOVIC, 2011)

Estudos recentes apontam que a deficiência de vitamina D está associada ao quadro de SM, DM2 e esteatose hepática não alcoólica. Contudo, os efeitos sistêmicos da deficiência deste nutriente se explicam pela presença de receptores de vitamina D em células de diferentes sistemas como gastrointestinal/pancreático (LUTHOLD et al., 2017), cardíaco, hepático, adiposo e endotelial, reforçando o conceito de que a 25(OH)D apresenta funções específicas nestes tecidos (FERDER et al., 2013).

Especificamente no sistema cardiovascular, várias das células deste sistema, expressam a CYP27B1 e/ou o VDR, permitindo que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D participe do controle da função cardíaca e da pressão arterial por meio da regulação do crescimento das células musculares lisas, do grau de contratilidade miocárdica e da inibição da renina, interferindo no sistema renina-angiotensina-aldosterona (BOUILLON et al., 2008; CASTRO, 2011; NORMAN, 2008). Já no metabolismo glicêmico, os prováveis mecanismos envolvidos no controle da síntese e

secreção da insulina envolveriam a modulação do influxo e da reserva de cálcio no citosol, por mecanismos rápidos não genômicos do VDR, na membrana das células betapancreáticas, facilitando a clivagem da proinsulina em insulina pelas endopeptidases cálcio-dependentes e estimulando a exocitose dos grânulos de insulina (CASTRO, 2011; NORMAN, 2008; STRANGE; SHIPMAN; RAMACHANDRAN, 2015)

A fisiopatologia que envolve a deficiência de vitamina D no quadro de SM ainda se explica pela associação com a deposição desta vitamina no tecido adiposo, afetando sua biodisponibilidade e funções metabólicas. Por outro lado, a alteração inflamatória provocada pela SM, estreitamente relacionada com a hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo, também interfere no metabolismo da vitamina D (DING et al., 2012).

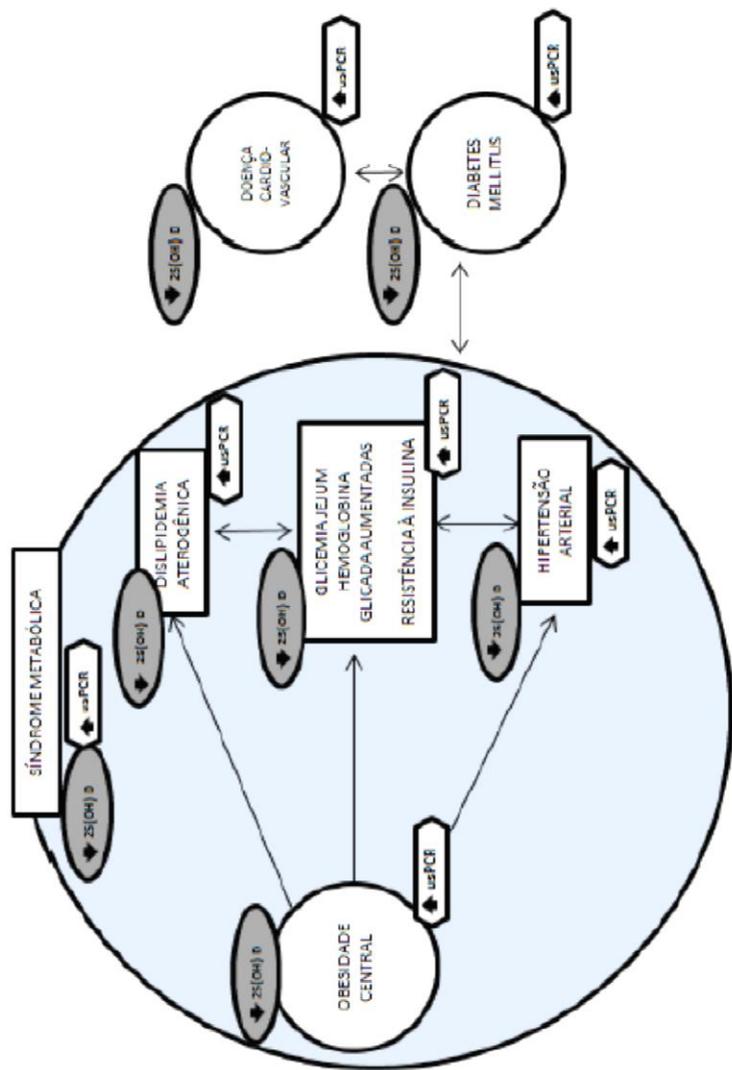
Em estudo que aborda a relação entre as concentrações séricas de 25(OH)D, obesidade e resistência à insulina, em uma amostra com 78 indivíduos aparentemente saudáveis, demonstrou que os indivíduos obesos apresentavam níveis séricos de 25(OH)D mais baixos, quando comparados ao grupo com peso normal. Em relação à resistência à insulina, observou-se que esta não apresentou diferença significativa quando comparados os obesos com e sem SM (LAMENDOLA et al., 2012).

Em estudo com amostra populacional sul-coreana, foi observado que a concentração sérica de 25(OH)D estava inversamente associada à resistência à insulina, triglicerídeos e pressão arterial. Além disso a SM foi mais prevalente no grupo que apresentou concentrações deficientes de 25(OH)D (CHUNG; HONG, 2013).

Estudo realizado com amostra significativa da população turca com diagnóstico de obesidade, verificou que a 25(OH) D foi inversamente associada com a CC, mas não com o IMC, sendo que em quadros de deficiência de 25(OH) D (10 a 20 ng/mL), observou-se associação com hipertensão arterial sistólica, independente do diagnóstico de SM (ESTEGHAMATI; ARYAN; NAKHJAVANI, 2014). Sendo assim, a concentração sérica de 25(OH)D pode ser considerada um marcador de relação inversa, de moderada a forte, para várias condições ou doenças de origem inflamatória (AUTIER et al., 2014).

Na Figura 4, pode-se observar as possíveis associações de cada um dos componentes diagnósticos da SM com a deficiência de 25(OH) D e aumento da PCR.

Figura 4: Ilustração da interação entre 25(OH)D, PCR e componentes da SM :



Legenda: 25(OH)D: vitamina D; PCR: proteína C-reativa  
 Fonte: Adaptado de (STRANGE; SHIPMAN; RAMACHANDRAN, 2015)

## **Justificativa**

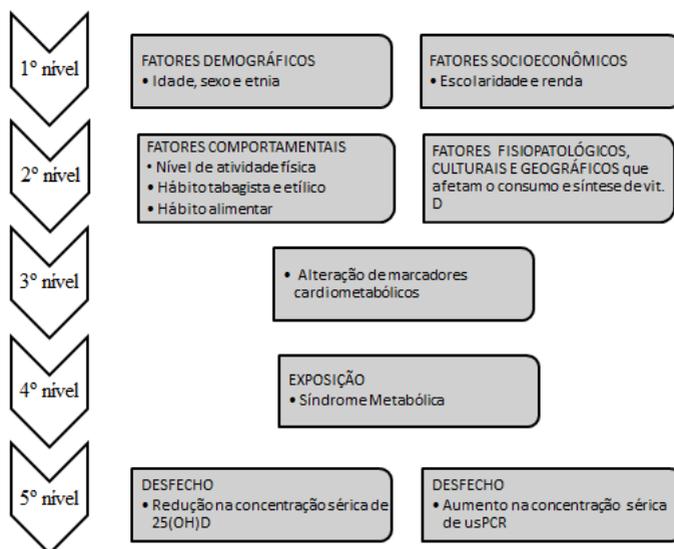
A alta prevalência de SM, o prognóstico associado ao desenvolvimento de diabetes mellitus e DCV, o processo inflamatório crônico e de baixa intensidade e a falta de subsídios que identifiquem os componentes cardiometabólicos que exercem maior impacto neste quadro.

Por outro lado, temos o efeito pró-inflamatório que a deficiência de vitamina D exerce no metabolismo, exigindo estudos que auxiliem na descrição de um modelo fisiopatológico que contemple a associação deste nutriente com os componentes diagnósticos de SM.

Assim, justifica-se a necessidade de identificar a associação do número, tipo de componente diagnóstico de SM e componente cardiometabólicos a marcador inflamatório (usPCR) e a 25(OH)D, bem como investigar o papel destes marcadores na progressão da SM.

Na Figura 5 pode-se observar a hipótese de modelo causal a ser investigada e que contempla o quadro de Síndrome Metabólica associado aos marcadores usPCR e 25(OH)D, possibilitando estudos futuros que possa direcionar adoção de critério diagnóstico de SM, com maior acurácia.

Figura 5: Modelo causal da Síndrome metabólica em relação às concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR, em adultos de Florianópolis - SC



Legenda: 25(OH)D: vitamina D; usPCR: proteína C-reativa ultrassensível.



### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar a associação de componentes diagnósticos de SM as concentrações séricas de 25(OH)D e PCR, em adultos da coorte EpiFloripa 2014, residentes em Florianópolis.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Na coorte de adultos EpiFloripa:

- Identificar a prevalência de SM;
- Identificar a prevalência dos componentes diagnósticos da SM e componentes cardiometabólicos, na amostra total da população, bem como nos grupos SM- e SM+;
- Analisar a associação de número de componentes diagnósticos de SM, seus componentes diagnósticos e componentes cardiometabólicos (IMC, percentual de gordura androide, HOMA-IR, HbA<sub>1c</sub>, insulina, colesterol total e LDL) a concentração sérica de 25(OH)D;
- Analisar a associação de número de componentes diagnósticos de SM, seus componentes diagnósticos e componentes cardiometabólicos (IMC, percentual de gordura androide, HOMA-IR e HbA<sub>1c</sub>, insulina, colesterol total e LDL) a concentração sérica de usPCR;

- Identificar a associação entre a concentração sérica de 25(OH)D e usPCR, na população total e nos grupos SM- e SM+.

#### 4 HIPÓTESES

As hipóteses nula e alternativa estão descritas a seguir:

**Hipótese nula:** Não há associação de número e componentes diagnósticos de SM, componentes cardiometabólicos a vitamina D e a PCR;

**Hipótese alternativa:** Há associação de número e componentes diagnósticos de SM, componentes cardiometabólicos a vitamina D e a PCR.



## 5 MÉTODOS

### 5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo com dados transversais da terceira onda de coleta de dados do estudo de coorte “Estudo EpiFloripa”, iniciado em 2009 com a primeira onda de coleta de dados sucedida pela onda de 2012 e a terceira no ano de 2014 e que contou com uma amostra representativa da população de Florianópolis.

A terceira onda (2014), recebeu financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Chamada MEC/MCTI/CAPES/CNPq/FAPs nº 71/2013 - Programa Ciência Sem Fronteiras –Pesquisador Visitante Especial – PVE).

### 5.2 DESCRIÇÃO DO LOCAL E POPULAÇÃO EM ESTUDO

O presente estudo contempla a população adulta da zona urbana de Florianópolis, capital do estado de Santa Catarina, que segundo dados do IBGE, em 2009 era de 96,7% (BOING et al., 2014).

Segundo dados do IBGE, a população de Florianópolis em 2009 era de aproximadamente 400.000 habitantes, sendo 96,7% destes, residentes na área urbana do município. A qualidade de vida da população da cidade, avaliada pelo índice de desenvolvimento humano municipal (IDH-M) de 0,875, correspondeu a um dos quatro maiores IDH-M do Brasil, taxa de mortalidade infantil foi 9,1/1000 nascidos vivos, em 2006, expectativa de vida foi estimada em 72,8 anos e a taxa de fecundidade em 2,3 filhos por mulher (PNUD, 2013).

Na primeira onda, em 2009, foram considerados elegíveis todos os adultos de 20 a 59 anos, residentes nos domicílios selecionados em

cada setor. Foram excluídos os indivíduos que não aceitaram assinar o termo de consentimento livre e esclarecido – TCLE, que apresentavam amputação de alguma extremidade ou que usavam próteses, os acamados, os impossibilitados de ficarem na posição adequada para a aferição das medidas antropométricas e de medida de pressão arterial, bem como aqueles que não conseguiam responder ao questionário (BOING et al., 2014).

Para o referido projeto de pesquisa ainda foram excluídas as mulheres grávidas, que além de um aumento da circunferência abdominal, também foram poupadas de exporem-se à radiação gerada pelo DXA, bem como os participantes que referiram infecção ou inflamação, com febre e/ou diarreia nos últimos sete dias, uma vez que estes sintomas podem estar associados com aumento nas concentrações séricas de usPCR.

Mediante a adoção destes critérios de exclusão, o total da amostra da população da terceira onda, foi incluído no presente estudo, uma vez que a Organização Mundial de Saúde (OMS), estabelece como ponto de corte 65 anos entre grupo de adultos e idosos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

### 5.3 CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA E PROCESSO DE AMOSTRAGEM:

A amostra da primeira onda (setembro de 2009 a janeiro de 2010) foi calculada considerando estimativas que maximizassem o tamanho de amostra necessário para as diferentes análises a serem realizadas: prevalência desconhecida (50%), nível de confiança de 95%, erro amostral de 3,5 pontos percentuais, efeito do desenho de 2,0

(devido à amostragem por conglomerados) e acréscimo de 10% para possíveis perdas e/ou recusas. O tamanho mínimo da amostra foi estimado em 1720 adultos (BOING et al., 2014).

O processo de amostragem foi realizado por meio de conglomerados, sendo que no primeiro estágio as unidades foram os setores censitários recenseados pelo IBGE, e no segundo estágio, o domicílio, sendo que todos os adultos de cada domicílio sorteados, era elegíveis para participar da pesquisa (BOING et al., 2014).

Todos os 420 setores censitários urbanos da cidade foram ordenados de acordo com a renda média mensal do chefe da família. Utilizou-se então, uma amostra sistemática de 60 setores censitários (60/420), sendo incluídos seis setores censitários em cada decil de renda (BOING et al., 2014).

Na segunda onda de coleta dados (abril de 2012 a dezembro de 2013), foi realizada atualização dos endereços dos participantes do estudo em 2011, por meio de contato telefônico e/ou e-mail, com objetivo de reduzir o percentual de perdas ao longo do seguimento. Mesmo com este procedimento, a taxa de acompanhamento foi de 71%, pois foram obtidas informações completas de pouco mais de 1200 participantes.

Na terceira onda de coleta de dados (agosto de 2014 a junho de 2015), aconteceu mediante contato com todos participantes por meio de telefone, e-mail e redes sociais, com objetivo de atualizar dados cadastrais e sensibilizar os participantes a agendarem a coleta de dados. A terceira onda de coleta de dados se deu nas dependências da

Universidade Federal de Santa Catarina, no Centro de Ciências da Saúde.

Em virtude dos desfechos do presente estudo não terem sido considerados no planejamento da primeira onda de estudo, além das perdas, falecimentos e recusas ocorridas no período de 2009 a 2014, realizou-se o cálculo do poder amostral *post hoc* para esse estudo (MASSAD; ORTEGA; SILVEIRA, 2004), e que será realizado paralelamente com os testes estatísticos previstos no processo e análise dos dados.

#### 5.4 DADOS SÓCIO DEMOGRÁFICOS HÁBITO TABAGISTA E NÍVEL ATIVIDADE FÍSICA

O protocolo de coleta de dados inclui dados sócio-demográficos, hábito tabagista atual e questionário para avaliar nível de atividade Física do VIGITEL – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico - (ANEXO A) (VIGITEL, 2007), utilizando-se *Personal Digital Assistants* (PDA).

Estas variáveis promoveram a caracterização da população, bem como ajustes nas análises estatísticas, sendo que referente aos dados sociodemográficos as variáveis compreendem sexo, escolaridade, renda familiar e hábito tabagista, enquanto que nos dados referentes à atividade física, será avaliado o nível de atividade física no lazer. Esta última foi classificada como ativo fisicamente (mais de 75 minutos semanais de atividade física intensa ou mais de 150 minutos semanais de atividade física moderada) ou inativo fisicamente (menos de 75 minutos semanais de atividade física intensa ou menos de 150 minutos semanais de atividade física moderada) (VIGITEL, 2007).

### 5.5 DADOS ANTROPOMÉTRICOS:

As medidas antropométricas foram coletadas usando técnicas padronizadas para a aferição destas medidas conforme definido pela WHO (1995) e Lohman (1998).

O peso corporal foi obtido em quilogramas (kg), por meio de balanças digitais portáteis (Marte<sup>®</sup> LC 200 pp, São Paulo, Brasil) com capacidade de 150 kg, sensibilidade de 100 g e que passaram por calibração. Para a aferição do peso, as balanças foram colocadas em superfícies planas com os indivíduos vestindo roupas leves, descalços, na posição ortostática (em pé e corpo ereto), braços soltos lateralmente ao corpo, ombros descontraídos e com o peso dividido em ambos os membros inferiores, mantendo a cabeça no plano de Frankfurt.

A estatura foi aferida em centímetros, mantendo os indivíduos descalços e em posição ortostática, por meio de um estadiômetro (Alturaexata<sup>®</sup>, Belo Horizonte, Brasil).

O IMC foi calculado a partir da divisão peso (kg) pela altura (m) ao quadrado. Os valores foram expressos em kg/m<sup>2</sup>.

A CC foi aferida em duplicata, utilizando fita inelástica (Sanny<sup>®</sup>, São Bernardo do Campo, Brasil) com precisão/ resolução de 1mm. A medida de CC foi realizada na região mais estreita da cintura, ou, quando não aparente, no ponto médio entre a última costela e a parte superior da crista ilíaca. Para a aferição destas medidas os examinadores foram instruídos para manter a fita em contato com a pele, sem comprimir os tecidos moles. A CC real do indivíduo foi considerada a média entre as duas medições. Os valores foram expressos em cm.

Estes dados foram registrados utilizando-se *Personal Digital Assistants* (PDA).

A confiabilidade das medidas dos examinadores foi avaliada, conforme recomendado por Habicht (1974), por meio do Erro Técnico de Medida (ETM), tanto intra como inter observador, durante o processo de padronização na aferição das medidas.

Os valores aceitáveis para aferição de estatura foram 1,51 cm e 2,27 cm (intra e inter observador, respectivamente), enquanto que para aferição de CC foram de 0,44 cm e 0,65 cm (intra e inter observador, respectivamente).

## 5.6 DXA

A obesidade central foi avaliada pelo por densitometria de dupla emissão com fonte de raios X, modelo Prodigy Advance da General Electric<sup>®</sup>, EUA). Para calcular o percentual de gordura androide, avaliou-se o corpo inteiro, para a determinação da gordura corporal relativa (% gordura), massa de gordura (kg) e massa magra (kg). O equipamento foi calibrado conforme recomendação do fabricante.

Estes dados foram registrados em banco de dados do software próprio do DXA.

Para realização da varredura total do corpo, o participante foi centralizado na mesa de exame, em decúbito dorsal, de acordo com a linha central da mesa do DXA, a qual é referência para o alinhamento do corpo. Os braços foram estendidos sobre a mesa ao longo do corpo, em rotação lateral, com polegares para cima e as palmas das mãos direcionadas para as pernas. A cabeça foi posicionada para permanecer, aproximadamente, 3 cm abaixo da margem superior da área de varredura da mesa. Os joelhos e pés foram contidos com faixas de

velcro, a fim de impedir qualquer movimento durante a medição. Caso o participante avaliado apresentasse dificuldade em manter a posição de decúbito dorsal sem apoio para a cabeça, foi oferecido um pequeno travesseiro próprio do aparelho, que não modificava o procedimento realizado (SCHOUSBOE et al., 2013).

Os valores de gordura androide foram expressos em percentual.

## 5.7 PRESSÃO ARTERIAL

A medida de pressão arterial foi aferida por esfigmomanômetro de pulso digital (Techline<sup>®</sup>, São Paulo, Brasil) em 2 momentos, sendo a primeira durante a tomada de medidas antropométricas e a segunda, ao final da aplicação dos questionários. Seguiu-se protocolo onde o participante deveria estar sentado, com o braço direito apoiado em superfície que permitisse o ângulo de 90° (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Estes dados foram registrados em PDA, utilizado para registro dos dados antropométricos e aplicação de questionário.

Utilizou-se os valores mínimos de pressão arterial sistólica e diastólica, uma vez que verificou-se aumento significativo nas médias destas variáveis, sendo que entre a primeira e segunda aferição verificou-se diferença de 70-80 mmHg (dados não mostrados).

## 5.8 DADOS LABORATORIAIS

### 5.8.1 COLETA E ARMAZENAMENTO

Foram coletados 30mL de sangue venoso periférico, por venopunção após jejum de 8 à 10 horas, seguindo o protocolo do Setor de Análises Clínicas do Hospital Universitário Professor Polydoro

Ernani de São Thiago - UFSC – (SACL/HU)-(PRADO, M.L., GELBCKE, 2013). O sangue foi coletado em tubos contendo EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético), (Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK), e cinco tubos secos, contendo gel separador (sistema Vacutainer® BD Biosciences - Abingdon, UK), com capacidade para 4 mL.

Ao final da coleta, dos oito tubos de cada participante, dois tubos EDTA (um tubo de 4mL e outro de 2mL) e três tubos de soro de 4mL entraram na rotina de análise do dia do SACL/HU-UFSC, permitindo a determinação do hematócrito completo e concentrações séricas de glicose de jejum, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, 25 (OH)D e usPCR.

As amostras que não foram analisadas imediatamente, foram centrifugados à 3.000 rpm por 15min e 24°C, para a obtenção de soro e plasma, os quais foram aliqüotados em tubos plásticos com tampa e armazenados, em ultrafreezer à -80°C para análises posteriores. Parte deste material foi utilizado para análise da concentração sérica de insulina.

### 5.8.2 PERFIL GLICÊMICO

A concentração de glicose sérica de jejum foi determinada por meio de adaptação do método hexoquinase-glicose-6-fosfato desidrogenase utilizando-se kit cartucho Flex® Reagent Cartridge GLUC e auto-analisador Dimension® Clinical Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, EUA). Os valores foram expressos em mg/dL.

A concentração sérica de insulina foi determinada pelo método de Quimioluminescência por partículas (Centauro<sup>®</sup> Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, EUA). Os valores foram expressos em mU/L.

O HOMA-IR foi calculado por meio da multiplicação dos valores de glicemia de jejum (mmol/L) e insulina de jejum ( $\mu\text{U/mL}$ ), que posteriormente foram divididos por 22,5. (MATHEUS, 1985). Os valores foram expressos em taxa.

A concentração de HbA<sub>1C</sub> foi determinada em amostra de sangue total, por meio do método de cromatografia de troca iônica de alta pressão, utilizando o equipamento D-10 Hemoglobina A<sub>1C</sub> da BIO-RAD<sup>®</sup> (Bio-Rad Laboratories, Berkeley, EUA). Os valores foram expressos em percentual.

### 5.8.3 PERFIL LIPÍDICO

O perfil lipídico das amostras de soro foi avaliado por meio do Colesterol Total, triglicerídeos, HDL-Colesterol (HDL), LDL-Colesterol (LDL).

As concentrações de colesterol total e de triglicerídeos foram obtidas por método enzimático colorimétrico bicromático de ponto final automatizado utilizando kits cartuchos (Flex<sup>®</sup> Reagent Cartridge CHOL e TGL, Newark, EUA). Os valores foram expressos em mg/dL.

O HDL foi determinado por método de detergente seletivo acelerador (Flex<sup>®</sup> Reagent Cartridge AHDL, Newark, EUA.). Os valores foram expressos em mg/dL.

O LDL foi calculado através de análise direta pelo método automatizado de precipitação de lipoproteínas de baixa densidade (Flex<sup>®</sup>

Reagent Cartridge ALDL, Newark, EUA.). Os valores foram expressos em mg/dL.

Todas as medidas foram obtidas por autoanalisador Dimension<sup>®</sup> Clinical Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, EUA).

#### 5.8.4 VITAMINA D

A concentração sérica de 25(OH)D foi determinada pelo método de Quimioluminescência por partículas (Centauro<sup>®</sup> Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, EUA). Os valores foram expressos em ng/mL.

O ponto de corte para diagnóstico de hipovitaminose D, para fins de avaliação de prevalência na amostral, considerou valor até 20 ng/mL (MEDICINE, 2011),

Como a síntese de vitamina D é dependente da exposição solar, considerou-se o fator de radiação solar, ou seja, a emissão de energia solar sob a forma de ondas eletromagnéticas, que se propagam à velocidade da luz e são variáveis na superfície do planeta de acordo com a localização/latitude. Estes fatores geográficos promovem uma maior radiação solar no solstício de verão. Mediante avaliação das medianas de 25(OH)D coletadas nos períodos de maior e menor radiação solar (TIBA, 2000), mais especificamente do estado de Santa Catarina.

Mediante a verificação de diferença estatística destas medianas das concentrações séricas de 25(OH)D coletadas entre estes períodos, procede-se com criação de variável dicotômica de radiação solar (maior e menor radiação solar), que considerou meses de maior radiação solar, com valores acima de 12 MJ/m<sup>2</sup>.dia (setembro a março) e menor

radiação solar com valor inferior a 12 MJ/m<sup>2</sup>.dia (abril a agosto) (TIBA, 2000).

#### 5.8.5 PROTEÍNA C-REATIVA

A concentração sérica de usPCR foi determinada pelo método de imunonefelometria (BN II<sup>®</sup>, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, EUA). Os valores foram expressos em mg/mL.

A usPCR foi avaliada somente de forma contínua, em virtude da ausência de ponto de corte ou referência para quadro inflamatório.

#### 5.9 DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME METABÓLICA

O diagnóstico de SM foi realizado mediante critério diagnóstico JIS 2009 , onde o critério de inclusão é a presença de pelo menos 3 componentes alterados dentre CC, pressão arterial, concentrações séricas de glicemia de jejum, triglicerídeos e HDL (ALBERTI et al., 2009a).

O ponto de corte para diagnóstico de SM em relação à CC considerou valor maior que 90 cm para homens e maior que 80 cm para mulheres, pressão arterial maior ou igual a 130 mm/Hg para níveis sistólicos e maior ou igual a 85 mm/Hg para níveis diastólicos, glicemia maior ou igual a 100 mg/dL, triglicerídeos maior ou igual a 150 mg/dL e HDL menor que 40 mg/dL para homens e menor que 50 mg/dL para mulheres (ALBERTI et al., 2009a).

#### 5.10 DEMAIS COMPONENTES CARDIOMETABÓLICOS

Os componentes cardiometabólicos que não fazem parte do critério diagnóstico de SM e que foram avaliados quanto associação às

concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR, foram IMC, percentual de gordura androide, HOMA-IR e HbA<sub>1c</sub>, insulina, LDL e colesterol total.

A insulina e o percentual de gordura androide foram avaliados somente de forma contínua, por ausência de pontos de corte ou referências para população.

O ponto de corte de IMC para sobrepeso/obesidade considerou valor acima de 25 kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995), HOMA-IR elevado considerou valor acima de 2,7 (GELONEZE et al., 2006), concentração elevada de HbA<sub>1c</sub> considerou valor acima de 6,1% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2013), hipercolesterolemia isolada (LDL) considerou valor maior ou igual a 160 mg/dL e hiperlipidemia mista (colesterol total) considerou valor maior ou igual a 200 mg/dL (JELLINGER et al., 2017).

## 5.11 MODELO DE ANÁLISE

De acordo com quadro 2, foram relacionadas todos os indicadores e variáveis utilizadas no estudo, bem como a forma na qual foram analisadas estatisticamente.

Quadro 2: Modelo de Análise (continua)

Indicador	Variável	Unidade/Ponto de corte	Categorização/ Aplicação
Dados Socio-demográficos	Sexo	Masculino Feminino	Nominal dicotômica/ Variável de caracterização e ajuste
	Escolaridade	Fundamental 1º grau Ensino médio 2º grau	Nominal politômica/ Variável de caracterização e ajuste
		Técnico Superior Pós-graduação Outros	
Nível de radiação solar	Renda Familiar per capita	< 1 salário mínimo 1 a 2 salários mínimos > 3 salários mínimos	Nominal politômica/ Variável de caracterização e ajuste
	radiação solar	Avaliação de 25(OH)D no período de maior radiação solar Avaliação de 25(OH)D no período de maior radiação solar	Nominal Dicotômica/ Variável de ajuste
Hábito Tabagista	Presença do hábito	Fuma atualmente Não fuma atualmente	Nominal Dicotômica/ Variável de caracterização e ajuste

Legenda: 25(OH)D: 25-dihidroxi vitamina D

Quadro 2: Modelo de Análise (continua)

Indicador	Variável	Unidade/Ponto de corte	Categorização/ Aplicação
Realização de atividade física intensa anterior à avaliação	Atividade física intensa anterior à coleta	Realizou Não realizou	Nominal Dicotômica/ Variável de ajuste
Nível de atividade Física	Atividade física no lazer	Ativo fisicamente Inativo fisicamente	Nominal Dicotômica/ Variável de caracterização e ajuste
Síndrome Metabólica	Circunferência de Cintura	Homens > 90 cm, Mulheres > 80 cm	Componentes isolados: variável exposição/ Nominal dicotômica (sim ou não para diagnóstico de SM)/ Estratificação da amostra
	Glicemia	≥ 100 mg/dL	
	Triglicérides	≥ 150 mg/dL	
	HDL	Homens < 40 mg/dL; Mulheres < 50 mg/dL	
	Pressão arterial	PAS ≥ 130 mmHg ou PAD ≥ 85 mmHg	

Legenda: HDL: do inglês *High Density Lipoproteins*; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica;

Quadro 2: Modelo de Análise (continua)

Indicador	Variável	Unidade/Ponto de corte	Categorização/ Aplicação
Número de componentes diagnósticos de Síndrome Metabólica	Idem anterior	Número de componentes diagnósticos	Nominal politômica (um, dois, três, quatro ou cinco componentes diagnósticos)/ Variável exposição
Obesidade central	Percentual de gordura androide	Dados contínuos em %	Variável exposição
Obesidade	Índice de Massa Corporal	Dados contínuos	Variável exposição
		$> 25 \text{ kg/m}^2$	Nominal dicotômica/ Variável de caracterização

Quadro 2: Modelo de Análise (continua)

Indicador	Variável	Unidade/Ponto de corte	Categorização/ Aplicação
Perfil Glicêmico(completo com glicose, avaliada no quadro de Síndrome metabólica)	HOMA –IR	Dados contínuos em taxa	Variável exposição
		<2,7 >2,7	Nominal dicotômica/ Variável de caracterização
	Hemoglobina Glicada	Dados contínuos em %	Variável exposição
		<6,1 >6,1	Nominal dicotômica/ Variável de caracterização
Insulina	Dados contínuos em mU/L	Variável exposição	

Legenda: HOMA-IR: do inglês *Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*; usPCR: Do inglês *High-Sensitivity C-Reactive Protein*.

Quadro 2: Modelo de Análise (final)

Perfil Lipídico (completo com triglicérides e HDL avaliados no quadro de SM)	Colesterol Total	Dados contínuos em mg/dL ≥ 200 mg/dL	Variável exposição Nominal dicotômica/ Variável de caracterização
	LDL	Dados contínuos em mg/dL ≥ 160 mg/dL	Variável exposição Nominal dicotômica/ Variável de caracterização
Status de Vitamina D	25(OH)D	Dados contínuos em ng/mL Até 20 ng/mL Acima de 20, 1ng/mL	Variável Desfecho Nominal Dicotômica/ Variável de caracterização
	Inflamação	Dados contínuos em mg/mL usPCR	Variável Desfecho

Legenda: LDL: Do inglês *Low Density Lipoproteins* (Lipoproteína de baixa densidade); 25(OH)D: 25-dihidroxi vitamina D; usPCR: Do inglês *High-Sensitivity C-Reactive Protein*.

## 5.12 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados correspondentes aos exames de laboratório foram digitados independentemente por dois digitadores experientes no programa EpiData<sup>®</sup> (Odense, Dinamarca), para posterior validação das informações.

Os exames de imagem e dados do questionário, antropométricos e clínicos foram exportados diretamente do banco de dados do PDA para o programa STATA 14.0<sup>®</sup> (Stata Corp., College Station, EUA) utilizando o software STATA TRANSFER 10.0.<sup>®</sup> (Circle Systems, Seattle, EUA) e unificados.

As análises foram realizadas considerando-se o efeito de delineamento do estudo, sendo que a estatística descritiva das características da população e das variáveis estudadas foram estratificadas entre grupo com diagnóstico de SM (SM+) e grupo sem diagnóstico de SM (SM-).

A normalidade dos dados foi avaliada por coeficiente de variação e histograma.

As variáveis quantitativas assimétricas foram apresentadas em medianas e intervalo interquartil e as variáveis simétricas em média e desvio padrão. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequência e intervalo de confiança de 95% (IC 95%). As mesmas foram estratificadas entre grupo com diagnóstico de SM (SM+) e grupo sem diagnóstico de SM (SM-).

Foram aplicados testes de Qui-quadrado, para variáveis qualitativas e Teste T de Student ou Mann-Whitney, para variáveis

quantitativas (de acordo com simetria dos dados), sendo empregados para comparar diferenças entre grupo com diagnóstico de SM (SM+) e grupo sem o diagnóstico de SM (SM-).

A variável desfecho usPCR, foi transformada em logaritmo natural, com objetivo de melhor simetria, e posteriormente transformada em exponencial para interpretação dos resultados.

Modelos de regressão linear univariada e multivariada, foram empregados para avaliar a associação do número de componentes diagnóstico de SM, seus componentes diagnósticos e componentes cardiometabólicos às concentrações séricas de 25(OH)D. Estas análises foram ajustadas para sexo, idade, tabagismo, nível de atividade física, realização de atividade física intensa anterior à coleta de sangue e nível de radiação solar.

Em relação à usPCR, estas análises foram ajustadas para sexo, idade, tabagismo, nível de atividade física e realização de atividade física intensa anterior à coleta de sangue.

Modelos de regressão linear univariada e multivariada, foram empregados para avaliar a associação das concentrações séricas de 25(OH)D a usPCR. Estas análises foram ajustadas para sexo, idade, tabagismo, nível de atividade física, realização de atividade física intensa anterior à coleta de sangue e nível de radiação solar.

Em todos os modelos de regressão, realizou-se cálculo do poder amostral do teste Pos Hoc, considerando valores adequados  $> 80\%$ .

Correlação de Spearman foi empregada para avaliar a associação linear entre a concentração sérica de 25(OH)D e usPCR no total da amostra e nos grupos SM- e SM+.

Para todas as análises, o valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

### 5.13 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa cumpre o proposto pela Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, sendo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UDESC, segundo parecer nº 724.824, emitido em 15/07/2014. (ANEXO B) Cadastro Plataforma Brasil.

Após explicação geral dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos a serem realizados e dúvidas esclarecidas, os participantes foram convidados ler e assinar o TCLE (ANEXO C) ficando com uma cópia de posse do participante e outra com os coordenadores da pesquisa. Foi garantida a confidencialidade das informações, a participação voluntária e a possibilidade de deixar o estudo a qualquer momento, sem necessidade de justificativa.

Mulheres com possibilidade de gestação, ainda que não confirmada, eram impedidas de fazerem o exame do DXA, e excluídas do presente estudo.

## 6 ARTIGO

**PÁGINA DE ROSTO**

**Título:** Associação de componentes diagnósticos da Síndrome Metabólica e cardiometabólicos às concentrações séricas de vitamina D e Proteína C-reativa – Estudo EpiFloripa

**Autores:** Angelica Scherlowski Fassula<sup>1</sup>; Yara Maria Franco Moreno<sup>2</sup>

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome Metabólica (SM) apresenta em sua fisiopatologia um quadro de inflamação crônica e de baixa intensidade, que pode ser associado inversa e diretamente com vitamina D e proteína C-reativa (PCR).

**Objetivo:** Verificar a associação de componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos, a vitamina D e PCR em adultos; e identificar a associação entre PCR e vitamina D nos estratos com diagnóstico de SM (SM+) e sem diagnóstico de SM (SM-).

**Métodos:** Estudo transversal, aninhado em uma coorte de adultos, residentes em Florianópolis – Estudo EpiFloripa. O diagnóstico de SM foi realizado por critério JIS (Join Interin Statement) 2009. Dados sociodemográficos, hábito tabagista e nível de atividade física foram avaliados por meio de questionário. Componentes diagnósticos de SM: CC, pressão arterial e concentrações séricas de triglicerídeos, HDL e glicemia de jejum foram mensurados. Componentes cardiometabólicos índice de massa corporal (IMC) e percentual de gordura androide, avaliada por DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), resistência à insulina (HOMA-IR) e hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), concentração sérica de insulina, LDL e colesterol total foram mensurados. Os desfechos vitamina D e PCR, foram avaliados por meio dos marcadores 25(OH)D e proteína C-reativa ultrasensível (usPCR). Foram realizados testes T, Mann-Whitney, Qui-quadrado, modelos de regressão linear univariada e multivariada, ajustados e correlação de Spearman. As análises com 25(OH)D, foram ajustadas adicionalmente por nível de

radiação solar. Para todas as análises, o valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

**Resultados:** Foram avaliados 830 indivíduos e a prevalência de SM foi de 30,5%. Os componentes diagnósticos de SM e marcadores cardiometabólicos apresentaram diferença significativa ( $p < 0,001$ ) em relação aos grupos SM- e SM+. Os componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos com maior associação a 25(OH)D foram o número de componentes diagnósticos de SM  $\beta$  1,01 (IC95% -1,83; -0,19) e HbA<sub>1c</sub>  $\beta$  1,35 (IC95% -2,64; -0,05) e em relação à PCR foram número de componentes diagnósticos de SM 1,26 (IC95% 1,11; 1,45), e HbA<sub>1c</sub> 1,26 (IC95% 1,05; 1,50). Associação inversa e significativa foi verificada entre usPCR e 25(OH)D 0,96 (IC95% 0,94; 1,01) somente no grupo SM+ .

**Conclusão:** Foi verificada associação inversa de componentes diagnósticos de SM, exceto HDL e glicemia de jejum que apresentaram associação nula, e componentes cardiometabólicos à concentração sérica de 25(OH)D. Em relação à PCR, o HDL foi associado inversamente. Os demais componentes diagnósticos e cardiometabólicos, exceto glicemia de jejum, LDL e colesterol total que apresentaram associação nula, verificou-se associação direta à usPCR. As concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR foram associados no grupo SM+, sugerindo que o marcador 25(OH)D possa ter um papel modulação da inflamação crônica e de baixa intensidade, associada à SM

**Palavras-chave:** Síndrome metabólica, vitamina D, proteína C-reativa, doença cardiovascular, coorte, adultos

## **1. Introdução:**

A Síndrome Metabólica (SM) apresenta prevalência em torno de 30% na população de adultos brasileiros (1) e é definida pela presença de componentes cardiovasculares, hipertensão arterial, aumento da concentração sérica de triglicerídeos, redução da concentração sérica de HDL, associados com obesidade central e hiperglicemia/ resistência à insulina (2). Contudo existem discordâncias em relação aos pontos de corte de seus componentes diagnósticos e a forma como são agrupados (2–4).

A etiologia da SM está associada ao consumo de açúcares de adição, gordura saturada e sódio, bem como ao hábito tabagista e sedentarismo (1,5,6).

A fisiopatologia da SM se caracteriza pela liberação de ácidos graxos livres, que promovem reação em cadeia em vários tecidos, alterando aos marcadores glicêmicos, lipoproteínas, níveis pressóricos e resistência à insulina a nível muscular (7). Essas anormalidades metabólicas encontram-se associadas à inflamação crônica de baixa intensidade, caracterizada pela síntese de proteína C-reativa (PCR) (8,9).

Ainda, o aumento na concentração sérica de usPCR (proteína C-reativa ultrasensível) é explicado pela ação de ácidos graxos nos hepatócitos e adipócitos (10). Estudos apontam associação direta de concentrações séricas de usPCR ao aumento de circunferência de cintura e triglicerídeos (8), sendo que o incremento do quadro inflamatório pode estar associado ao número de componentes diagnósticos de SM (11).

Paralelamente, a hipovitaminose D é associada à inflamação sistêmica e à SM, em virtude da interação do complexo 1,25(OH)D – VDR (*Vitamin D receptor*) em diferentes tecidos (12).

A hipótese levantada é de que o *status* de vitamina D altere o balanço entre citocinas anti e pró-inflamatórias, repercutindo sobre a ação da insulina, metabolismo lipídico e no tecido adiposo (13). Pesquisas recentes mostram a SM associada inversamente à concentração sérica de 25 hidroxí vitamina D (25(OH)D) e diretamente à usPCR (14). Já ensaio clínico com indivíduos saudáveis, observou-se que a suplementação de vitamina D promoveu redução na concentração sérica de usPCR (15).

Estudos apontam associação inversa do tercil inferior (abaixo de 23,5 ng/mL) de 25(OH)D à prevalência de SM e resistência à insulina (16), assim como associação inversa entre concentração sérica de 25(OH)D abaixo de 15,13 ng/mL com a alteração de todos os componentes diagnósticos de SM (17)

Verifica-se ainda, associação entre vitamina D e PCR com outros marcadores cardiometabólicos, como o índice de massa corporal (IMC), percentual de gordura androide, HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) e hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>), uma vez que estes são indicadores de obesidade, obesidade central e marcadores glicêmicos (16,18).

Considerando a importância de verificar a interação das concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR no quadro de SM, bem como adoção de orientações que possam contribuir na prevenção ou agravamento da SM, o presente estudo tem como objetivos: (1) Identificar a

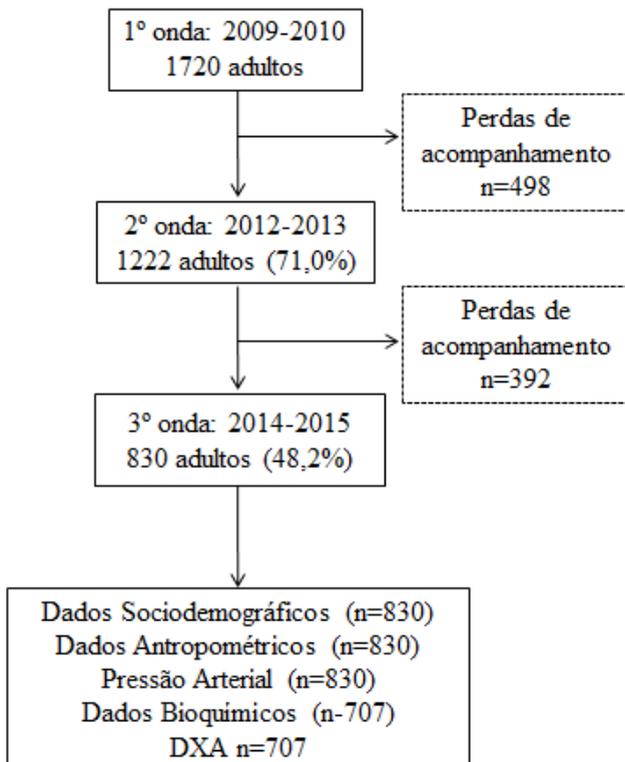
prevalência da SM, seus componentes diagnósticos e componentes cardiometabólicos; (2) Analisar a associação dos componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos as concentrações séricas de 25(OH)D e a usPCR; (3) Identificar a associação entre as concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR na amostra total da população e nos grupos com (SM+) e sem diagnóstico de SM (SM-).

## **2. Métodos**

### ***2.1 Desenho do estudo***

Estudo transversal aninhado em coorte de adultos “Estudo EpiFloripa”, iniciado em 2009. Os dados do presente estudo correspondem à terceira onda realizada no ano de 2014 e que contou com uma amostra representativa da população de Florianópolis, conforme descrito na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma de acompanhamento do estudo de coorte EpiFloripa, SC - 2009 -2014.



Legenda: DXA: Do inglês *Dual-energy X-ray absorptiometry* (Absorciometria de dupla emissão de raios x).

## 2.2 Descrição do local e população em estudo

O presente estudo contemplou a população adulta da zona urbana de Florianópolis, capital do estado de Santa Catarina, que segundo dados do IBGE, em 2009 era de 96,7% (19).

Foram excluídos da amostra inicial, na primeira onda, indivíduos com menos de 20 ou mais de 59 anos, que apresentassem amputação de alguma extremidade ou utilização de próteses, acamados, os impossibilitados de ficar na posição adequada para realização de medidas antropométricas e/ou aferição de pressão arterial ou ainda e indivíduos impossibilitados de responder ao questionário (19).

Na terceira onda os participantes já contavam com idade entre 23 e 64 anos, sendo que o total da população foi incluído no presente estudo, uma vez que a Organização Mundial de Saúde (OMS), estabelece como ponto de corte a idade de 65 anos entre grupo de adultos e idosos (20).

Na terceira onda ainda foram excluídas de todas as análises, mulheres grávidas bem como os indivíduos que apresentassem sintomas de infecção/inflamação nos últimos 10 dias, anteriores à coleta de dados.

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UDESC, segundo parecer nº 724.824. Todos os participantes assinaram o termo de compromisso livre e esclarecido (TCLE).

### ***2.3 Cálculo do tamanho da amostra e processo de amostragem***

No início da coorte calculou-se o tamanho amostral considerando diferentes análises a serem realizadas (19).

No presente estudo foi calculado o poder amostral *pos hoc* considerando as exposições e desfechos eleitos, o poder do teste estatístico em explicar os modelos e o número amostral, que sofreu

alterações no decorrer das ondas, em virtude de perdas de seguimento ocorridas por motivo de recusas e falecimentos.

#### ***2.4 Dados sociodemográficos, hábito tabagista e nível de atividade física***

O protocolo de coleta inclui os dados sociodemográficos, hábito tabagista atual e questionário para avaliar nível de atividade física do VIGITEL – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (21).

Os dados sociodemográficos utilizados no presente estudo, foram sexo, idade, escolaridade e renda, além do hábito tabagista atual.

O nível de atividade física no lazer foi avaliado por meio da intensidade, frequência e duração, sendo categorizado como ativo ou inativo (21).

Estas variáveis foram empregadas na caracterização da população e ajustes das análises estatísticas.

#### ***2.5 Dados antropométricos:***

As medidas antropométricas foram coletadas empregando técnicas padronizadas para a aferição de peso (kg), em balança previamente calibrada, altura (cm), e circunferência de cintura (CC) (cm) (22,23). O índice de massa corporal (IMC) foi calculado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (23).

#### ***2.6 DXA***

A obesidade central foi avaliada pelo densitômetro de dupla emissão com fonte de raios X (DXA, *Dual-energy X-ray absorptiometry*), modelo Prodigy Advance, General Electric<sup>®</sup>, EUA), calibrado conforme recomendação do fabricante.

O corpo inteiro foi avaliado, seguindo protocolos internacionais (24), obtendo a gordura corporal relativa (% gordura) do corpo inteiro e da região abdominal (região androide).

## **2.7 Pressão arterial**

A medida de pressão arterial foi aferida em duplicata, seguindo protocolo da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), por meio de esfigmomanômetro digital de pulso da marca Techline<sup>®</sup> (São Paulo, Brasil).

Utilizou-se os valores mínimos de pressão arterial sistólica e diastólica, uma vez que verificou-se aumento significativo nas médias destas variáveis, sendo que entre a primeira e segunda aferição verificou-se diferença de 70-80 mmHg. Os valores foram expressos em mm/Hg.

## **2.8 Dados laboratoriais**

A coleta de sangue venoso periférico ocorreu por venopunção após jejum de 8 a 10 horas, seguindo o protocolo padrão (25).

### **2.8.1 Perfil Glicêmico**

A concentração sérica de glicose de jejum foi determinada por meio de adaptação do método hexoquinase-glicose-6-fosfato

desidrogenase, utilizando-se kit cartucho Flex<sup>®</sup> Reagent Cartridge GLUC e auto-analisador Dimension<sup>®</sup> Clinical Chemistry System (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, EUA). Os valores foram expressos em mg/dL.

A concentração sérica de insulina de jejum foi determinada pelo método de Quimioluminescência por partículas (Centauro<sup>®</sup> Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, EUA). Os valores foram expressos em mU/L.

Para determinação da resistência à insulina utilizou-se o modelo matemático *Homeostasis Model Assessment* (HOMA-IR) (26).

A concentração sanguínea de HbA<sub>1C</sub> foi determinada por meio do método de cromatografia de troca iônica de alta pressão, utilizando o equipamento D-10 Hemoglobin A1C da BIO-RAD<sup>®</sup> (Bio-Rad Laboratories, Berkeley, EUA). Os valores foram expressos em percentual.

### **2.8.2 Perfil Lipídico**

O perfil lipídico das amostras de soro foi avaliado por meio do Colesterol Total, triglicerídeos, HDL-Colesterol (HDL), LDL-Colesterol (LDL).

As concentrações de colesterol total e de triglicerídeos foram obtidas por método enzimático colorimétrico bicromático de ponto final automatizado utilizando kits cartuchos (Flex<sup>®</sup> Reagent Cartridge CHOL e TGL, Newark, EUA). Os valores foram expressos em mg/dL.

O HDL foi determinado por método de detergente seletivo acelerador (Flex<sup>®</sup> Reagent Cartridge AHDL, Newark, EUA.). Os valores foram expressos em mg/dL.

O LDL foi calculado através de análise direta pelo método automatizado de precipitação de lipoproteínas de baixa densidade (Flex<sup>®</sup> Reagent Cartridge ALDL, Newark, EUA.). Os valores foram expressos em mg/dL.

### **2.8.3. Vitamina D (25(OH)D)**

A concentração sérica de 25(OH)D foi determinada pelo método de Quimioluminescência por partículas (Centauro<sup>®</sup> Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, EUA). Os valores foram expressos em ng/mL.

O ponto de corte para diagnóstico de hipovitaminose D, para fins de avaliação de prevalência na amostral, considerou valor até 20 ng/mL (31).

Como a síntese de vitamina D é dependente da exposição solar, considerou-se o fator de radiação solar, ou seja, a emissão de energia solar sob a forma de ondas eletromagnéticas, que se propagam à velocidade da luz e são variáveis na superfície do planeta de acordo com a localização/latitude. Estes fatores geográficos promovem uma maior radiação solar no solstício de verão. Mediante avaliação das medianas de 25(OH)D coletadas nos períodos de maior e menor radiação solar (27), mais especificamente do estado de Santa Catarina.

Mediante a verificação de diferença estatística destas medianas das concentrações séricas de 25(OH)D coletadas entre estes períodos,

procede-se com criação de variável dicotômica de radiação solar (maior e menor radiação solar), que considerou meses de maior radiação solar, com valores acima de 12 MJ/m<sup>2</sup>.dia (setembro a março) e menor radiação solar com valor inferior a 12 MJ/m<sup>2</sup>.dia (abril a agosto) (27).

#### ***2.8.4. Proteína C-reativa ultrasensível (usPCR)***

A concentração sérica de usPCR foi determinada pelo método de imunonefelometria (BN II<sup>®</sup>, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Newark, EUA). Os valores foram expressos em mg/mL.

A usPCR foi avaliada somente de forma contínua, em virtude da ausência de ponto de corte ou referência para quadro inflamatório.

### ***2.9 Diagnósticos de SM***

O diagnóstico de SM foi realizado mediante critério JIS 2009, onde o critério de inclusão é a presença de pelo menos 3 componentes alterados (2) .

O ponto de corte para diagnóstico de SM em relação à CC considerou valor maior que 90 cm para homens e maior que 80 cm para mulheres; pressão arterial maior ou igual a 130 mm/Hg para níveis sistólicos e maior ou igual a 85 mm/Hg para níveis diastólicos; glicemia maior ou igual a 100 mg/dL; triglicérides maior ou igual a 150 mg/dL e HDL menor que 40 mg/dL para homens e menor que 50 mg/dL para mulheres (2).

### ***2.10 Diagnóstico de outras alterações cardiometabólicas***

Os componentes cardiometabólicos, que não fazem parte do critério diagnóstico da SM, mas que foram avaliados quanto a associação às concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR, , foram IMC, percentual de gordura androide, HOMA-IR e HbA<sub>1c</sub>, insulina, LDL e colesterol total.

A insulina e o percentual de gordura androide foram avaliados somente de forma contínua, por ausência de pontos de corte ou referências para população.

O ponto de corte de IMC para sobrepeso/obesidade considerou valor acima de 25 kg/m<sup>2</sup> (WHO, 1995), HOMA-IR elevado considerou valor acima de 2,7 (28), concentração elevada de HbA<sub>1c</sub> considerou valor acima de 6,1% (29), hipercolesterolemia isolada (LDL) considerou valor maior ou igual a 160 mg/dL e hiperlipidemia mista (colesterol total) considerou valor maior ou igual a 200 mg/dL(30).

### ***2.11. Análise estatística***

A análise estatística dos dados foi realizada no programa estatístico STATA<sup>®</sup> versão 14.0 (Stata Corp., College Station, Texas, EUA).

A normalidade dos dados foi avaliada por coeficiente de variação e histograma. As variáveis quantitativas assimétricas foram apresentadas em medianas e intervalo interquartil e as variáveis simétricas em média e desvio padrão. Variáveis qualitativas foram apresentadas em prevalência e Intervalo de Confiança de 95% (IC95%). As mesmas foram estratificadas entre grupo com diagnóstico de SM (SM+) e grupo sem diagnóstico de SM (SM-).

Foram aplicados testes de Qui-quadrado, para variáveis qualitativas e Teste T de Student ou Mann-Whitney, para variáveis quantitativas (de acordo com simetria dos dados), sendo empregados para comparar diferenças entre grupo com diagnóstico de SM (SM+) e grupo sem o diagnóstico de SM (SM-).

A variável desfecho usPCR, foi transformada em logaritmo natural, com objetivo de melhor simetria, e posteriormente transformada em exponencial para interpretação dos resultados.

Modelos de regressão linear univariada e multivariada, foram empregados para avaliar a associação do número de componentes diagnóstico de SM, seus componentes diagnósticos e componentes cardiometabólicos às concentrações séricas de 25(OH)D. Estas análises foram ajustadas para sexo, idade, tabagismo, nível de atividade física, realização de atividade física intensa anterior à coleta de sangue e nível de radiação solar

Em relação à usPCR, estas análises foram ajustadas para sexo, idade, tabagismo, nível de atividade física e realização de atividade física intensa anterior à coleta de sangue.

Modelos de regressão linear univariada e multivariada, foram empregados para avaliar a associação das concentrações séricas de 25(OH)D a usPCR. Estas análises foram ajustadas para sexo, idade, tabagismo, nível de atividade física, realização de atividade física intensa anterior à coleta de sangue e nível de radiação solar.

Em todos os modelos de regressão, realizou-se cálculo do poder amostral do teste Pos Hoc, considerando valores adequados > 80%.

Correlação de Spearman foi empregada para avaliar a associação linear entre a concentração sérica de 25(OH)D e usPCR no total da amostra e nos grupos SM- e SM+.

Para todas as análises, o valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

### **3. Resultados**

#### ***3.1 Caracterização sociodemográfica da população***

Foram avaliados 830 indivíduos, sendo que a prevalência de SM encontrada foi de 30,5%. O grupo SM+ foi composto por 50,9% de mulheres, com mediana de idade de 52 [IQR 42-59] anos, 29,2% com escolaridade máxima até o ensino fundamental, 34,08% com renda per capita inferior a um salário mínimo mensal, 66,5% inativa fisicamente e 40% com hábito tabagista (Tabela 1).

Tabela 1: Caracterização sociodemográfica da amostra da população de adultos com e sem diagnóstico de Síndrome Metabólica, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (continua).

Variáveis	Total	SM-	SM+	p
<b>Sexo</b>				
Masculino <sup>1</sup>	43,1 (40,37; 45,83)	40,2 (36,35; 44,12)	49,1 (43,73; 54,56)	0,005 <sup>4</sup>
Feminino <sup>1</sup>	56,9 (54,16; 59,62)	59,8 (55,87; 63,64)	50,9 (45,43; 56,26)	
n	830	572	258	
<b>Idade<sup>2</sup></b>	45 [34-54]	42 [33-52]	52 [42-59]	<0,001 <sup>3</sup>
n	829	571	258	
<b>Escolaridade</b>				
Fundamental <sup>1</sup>	20,5 (16,53; 25,20)	17,3 (13,60; 21,73)	29,2 (21,78; 37,85)	0,001 <sup>4</sup>
Ensino Médio <sup>1</sup>	27,0 (22,65; 31,86)	27,9 (22,6; 33,91)	26,3 (20,24; 33,49)	
Técnico <sup>1</sup>	3,1 (2,0; 4,6)	3,2 (2,0; 5,0)	2,6 (1,29; 5,17)	
Superior <sup>1</sup>	28,3 (24,30; 32,66)	27,5 (23,45; 32,03)	28,1 (20,79; 36,70)	
Pós-graduação <sup>1</sup>	20,7 (16,34; 25,79)	23,9 (18,45; 30,41)	12,7 (7,68; 20,43)	
Outros <sup>1</sup>	0,4 (0,00; 0,2)	0,2 (0,00; 0,10)	1,1 (0,14; 7,35)	
n	819	565	254	

Tabela 1: Caracterização sociodemográfica da amostra da população de adultos com e sem diagnóstico de Síndrome Metabólica, residentes em Florianópolis, SC - 2014/2015 (final).

Variáveis	Total	SM-	SM+	p
<b>Renda</b>				
<1 salário <sup>1</sup>	28,37 (22,73; 34,89)	27,66 (22,05; 34,08)	34,08 (25,38; 44,00)	0,449 <sup>†</sup>
1-2 salários <sup>1</sup>	27,83 (23,38; 32,76)	28,66 (23,77; 34,11)	26,55 (20,08; 34,21)	
2-3 salários <sup>1</sup>	15,16 (12,24; 18,62)	15,53 (12,06; 19,77)	11,08 (7,28; 16,51)	
3 ou + salários <sup>1</sup>	28,62 (22,74; 35,33)	28,13 (22,14; 35,02)	28,27 (19,67; 38,81)	
n	812	561	251	
<b>Nível de Atividade Física</b>				
Inativo <sup>1</sup>	54,8 (49,74; 59,84)	49,6 (44,26; 55,14)	66,5 (58,04; 74,03)	<0,001 <sup>‡</sup>
Ativo <sup>1</sup>	45,15 (40,15; 50,25)	50,30 (44,85; 55,73)	33,49 (25,96; 41,95)	
n	657	449	208	
<b>Habito Tabagista</b>				
Não tabagista <sup>1</sup>	65,0 (58,88; 70,60)	67,3 (60,47; 73,40)	60,0 (48,33; 70,60)	0,756 <sup>‡</sup>
Tabagista <sup>1</sup>	35,0 (29,39; 41,11)	32,7 (26,59; 39,52)	40,0 (29,39; 51,66)	
n	376	243	133	

Legenda: n : número absoluto; SM-: sem síndrome metabólica; SM+: com síndrome metabólica

<sup>1</sup> Frequência e intervalo de confiança de 95%; <sup>2</sup> Mediana [intervalo interquartil]; <sup>3</sup> teste Mann-Whitney; <sup>4</sup> teste Qui-quadro

Foi observada diferença entre os grupos SM+ e SM- em relação ao sexo ( $p=0,005$ ), idade ( $p<0,001$ ), nível de atividade física ( $p<0,001$ ) e escolaridade ( $p<0,001$ ) (Tabela 1).

### ***3.2 Caracterização clínica e bioquímica da população***

Os componentes diagnósticos de SM (CC, pressão arterial, glicemia, triglicérides e HDL) apresentaram diferença significativa ( $p<0,001$ ) entre os grupos SM- e SM+. A concentração sérica de HDL foi o único componente diagnóstico que apresentou-se diminuído no grupo SM+ (Tabela 2).

Os componentes cardiometabólicos (IMC, percentual de gordura androide, HOMA-IR e HbA<sub>1c</sub>, insulina, colesterol total e LDL), apresentaram diferença significativa ( $p<0,001$ ) entre os grupos SM- e SM+, sendo que todos apresentaram-se aumentados no grupo SM+.(Tabela 2).

Em relação aos desfechos, tanto a concentração sérica de 25(OH)D, como usPCR, apresentaram diferença significativa ( $p<0,001$ ) entre os grupos SM- e SM+, sendo que a concentração sérica de 25(OH)D apresentou-se diminuída no grupo SM+. (Tabela 2).

Tabela 2: Caracterização clínica e bioquímica da amostra da população de adultos com e sem diagnóstico de Síndrome Metabólica, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (continua).

Variáveis	Total	SM-	SM+	p
<b>Componentes diagnósticos de SM</b>				
CC (cm) <sup>1</sup>	85,35 (12,32)	81,32 (10,82)	93,96 (10,82)	<0,001 <sup>3</sup>
n	830	572	258	-
PAS (mmHg) <sup>1</sup>	133,79 (19,86)	129,26 (18,67)	143,88 (18,68)	<0,001 <sup>3</sup>
n	830	572	258	-
PAD (mmHg) <sup>1</sup>	84,76 (12,48)	82,05 (12,15)	90,46 (11,23)	<0,001 <sup>3</sup>
n	830	572	258	-
Glicemia (mg/dL) <sup>1</sup>	92,16 (18,51)	86,65 (7,25)	102,41(26,86)	<0,001 <sup>3</sup>
n	707	460	247	-
Triglicédeos (mg/dL) <sup>2</sup>	91,00 [62,00-136,00]	75,00 [55,00-105,00]	145,00 [96,00-193,00]	<0,001 <sup>4</sup>
n	707	460	247	-
HDL (mg/dL) <sup>2</sup>	50,00 [41,00-60,00]	55,00 [47,00-65,00]	41,00 [34,00-47,00]	<0,001 <sup>4</sup>
n	707	460	247	-
<b>Componentes Cardiometabólicos</b>				
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>1</sup>	26,85 (4,92)	25,29 (4,08)	30,16 (4,94)	<0,001 <sup>3</sup>
n	829	571	258	-
Gordura Androide% <sup>1</sup>	42,24 (10,35)	39,69 (10,45)	47,12 (7,86)	<0,001 <sup>3</sup>
n	707	459	248	-
HOMA-IR <sup>2</sup>	2,11 [1,42-3,01]	1,7[1,15-2,4]	3,11[2,18-4,37]	<0,001 <sup>4</sup>
n	703	456	247	-

Tabela 2: Caracterização clínica e bioquímica da amostra da população de adultos com e sem diagnóstico de Síndrome Metabólica, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (final).

Variáveis	Total	SM-	SM+	P
HbA <sub>1c</sub> <sup>1</sup> % n	5,38 (0,70) 705	5,23 (0,42) 459	5,65 (1,00) 246	<0,001 <sup>3</sup>
Insulina (mU/l) <sup>2</sup> n	9,29 [6,5-13,02] 708	7,78 [5,51-10,9] 456	12,41 [9,11-17,75] 247	<0,001 <sup>4</sup>
CT (mg/dL) <sup>1</sup> n	189,27 (39,30) 707	184,80 (34,98) 460	197,79 (45,26) 247	<0,001 <sup>3</sup>
LDL (mg/dL) <sup>2</sup> n	120,00 [101,00-146,00] 707	117,00 [98,00-141,00] 460	129,00 [105,00-157,00] 247	<0,01 <sup>4</sup>
<b>Desfechos</b>				
25(OH)D (ng/mL) <sup>2</sup> n	23,50 [19,8-28] 704	23,80 [20,5-28,4] 458	22,70 [18,6-27,3] 246	<0,001 <sup>4</sup>
usPCR (mg/mL) <sup>2</sup> n	1,27 [0,57-3,02] 601	0,95 [0,45-2,37] 396	1,96 [0,96-4,17] 205	<0,001 <sup>4</sup>

Legenda: n: número absoluto; SM-: sem síndrome metabólica; SM+: com síndrome metabólica; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL: *High Density Lipoproteins*; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicada; CT: Colesterol Total; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*; usPCR: proteína C-reativa ultrassensível; 25(OH)D: hidroxivitamina D; <sup>1</sup> Média (desvio padrão); <sup>2</sup> Mediana [intervalo interquartil]; <sup>3</sup> teste T; <sup>4</sup> Teste Mann-Whitney

Em relação à prevalência dos componentes diagnósticos de SM, verificou-se que pressão arterial sistólica foi o componente com maior prevalência, seja na amostra total (54,0%), grupo SM- (43,0%) e grupos SM+ (77,5%). Dentre os componentes cardiometabólicos, o IMC acima de 25 kg/m<sup>2</sup> foi o componente com maior prevalência, seja na amostra total (61,1%), grupo SM\_ (47,6%) e grupos SM+ (89,6%) (Tabela 3).

O *status* de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL, na amostra total foi de 74,64%, no grupo SM- 77,2% e no grupo SM+ 69,8%.

Tabela 3: Prevalência dos componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos, na amostra da população de adultos com e sem diagnóstico de Síndrome Metabólica, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (continua).

Variável	Total	SM-	SM+	p
<b>Exposições componentes diagnósticos de SM</b>				
CC: H < 90 cm; M < 80 cm <sup>1</sup>	51,4 (46,96; 55,80)	67,8 (62,92; 72,36)	16,3 (11,47; 22,76)	<0,001 <sup>2</sup>
CC: H > 90 cm; M > 80 cm <sup>1</sup>	48,6 (44,19; 53,03)	32,2 (27,63; 37,07)	83,7 (77,23; 88,52)	
n	830	572	258	
PAS: ≤130 mmHg <sup>1</sup>	46,0 (42,29; 49,86)	57,0 (52,20; 61,69)	22,5 (16,95; 29,21)	0,001 <sup>2</sup>
PAS: ≥130 mmHg <sup>1</sup>	54,0 (50,13; 57,70)	43,0 (38,30; 47,79)	77,5 (70,78; 83,04)	
n	830	572	258	
PAD: ≤ 85 mmHg <sup>1</sup>	51,3 (46,54; 56,07)	62,2 (56,47; 67,56)	29,0 (21,83; 37,04)	<0,001 <sup>2</sup>
PAD: ≥85 mmHg <sup>1</sup>	48,7 (43,92; 53,45)	37,8 (32,43; 43,52)	71,0 (62,95; 78,16)	
n	830	572	258	
Glicemia: ≤ 100 mg/dL <sup>1</sup>	82,5 (78,58; 85,87)	96,9 (94,69; 98,24)	55,7 (47,89; 63,27)	<0,001 <sup>2</sup>
Glicemia: ≥100 mg/dL <sup>1</sup>	17,5 (14,12; 21,41)	3,1 (1,75; 5,30)	44,3 (36,72; 52,10)	
n	707	460	247	
Triglicédeos ≤150 mg/dL <sup>1</sup>	80,1 (76,21; 83,44)	95,8 (93,44; 97,28)	50,9 (42,40; 59,30)	<0,001 <sup>2</sup>
Triglicédeos ≥ 150 mg/dL <sup>1</sup>	19,9 (16,55; 23,78)	4,2 (2,71; 6,55)	49,1 (40,69; 57,59)	
n	707	460	247	
HDL:H > 40 e M > 50 mg/dL <sup>1</sup>	62,2 (57,16; 66,91)	81,1 (76,66; 84,89)	27,1 (20,00; 35,62)	<0,001 <sup>2</sup>
HDL:H < 40 e M < 50 mg/dL <sup>1</sup>	37,8 (33,08; 42,82)	18,9 (15,10; 23,33)	72,9 (64,37; 79,99)	
n	707	460	247	

Tabela 3: Prevalência dos componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos, na amostra da população de adultos com e sem diagnóstico de Síndrome Metabólica, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (continua).

Variável	Total	SM-	SM+	p
<b>Componentes cardiometabólicos</b>				
IMC: $\leq 24,99 \text{ kg/m}^2$	38,9 (38,82; 43,09)	52,4 (47,19; 57,64)	10,4 (06,77; 15,50)	<0,001 <sup>2</sup>
IMC: $\geq 25 \text{ kg/m}^2$	61,1 (56,90; 65,17)	47,6 (42,35; 52,80)	89,6 (84,49; 93,22)	
	n	571	258	
HOMA-IR $< 2,7^1$	69,9 (65,32; 74,09)	85,2 (81,11; 88,56)	41,5 (34,13; 49,25)	<0,001 <sup>2</sup>
HOMA-IR $> 2,7^1$	30,1 (25,90; 34,67)	14,8 (11,43; 18,88)	58,5 (50,74; 65,86)	
	n	456	247	
HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,1\%^1$	93,6 (91,55; 95,23)	97,0 (94,66; 98,30)	87,4 (82,19; 91,11)	<0,001 <sup>2</sup>
HbA <sub>1c</sub> $\geq 6,1\%^1$	06,4 (4,76; 8,44)	3,0 (1,69; 5,33)	12,6 (8,80; 17,80)	
	n	459	246	
Colesterol total $\leq 200 \text{ mg/dL}$	62,8 (58,15; 67,33)	67,1 (61,83; 72,08)	54,7 (45,92; 63,29)	<0,001 <sup>2</sup>
Colesterol total $\geq 200 \text{ mg/dL}$	37,1 (32,66; 41,84)	32,8 (27,91; 38,16)	45,2 (36,70; 54,07)	
	n	460	247	
LDL $\leq 160 \text{ mg/dL}$	85,4 (82,36; 88,05)	90,4 (86,45; 93,32)	75,9 (69,12; 81,73)	<0,001 <sup>2</sup>
LDL $\geq 160 \text{ mg/dL}$	14,5 (11,94; 17,63)	9,5 (6,67; 13,54)	24,0 (18,26; 30,87)	
	n	460	247	

Legenda: n: número absoluto; SM-: sem síndrome metabólica; SM+: com síndrome metabólica; IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência de cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL: *High Density Lipoproteins*; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicada; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*, usPCR: proteína C-reativa ultrasensível; 25(OH)D: hidroxivitamina D; <sup>1</sup>: Frequência (intervalo de confiança 95%); <sup>2</sup>: Teste qui-quadrado.

### ***3.3 Associação do número, dos componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos a 25(OH)D***

Dentre os componentes diagnósticos de SM, verificou-se que o aumento de um componente diagnóstico de SM associa-se à redução de 1,01 (IC95% -1,83; -0,19) ng/mL de 25(OH)D. Os demais componentes apresentaram-se associados inversamente à concentração sérica de 25(OH)D, exceto HDL com 0,02 (IC95% -0,05; 0,08) e glicemia de jejum com 0,05 (IC95% -0,11; 0,00), que apresentaram associação nula (Tabela 4).

Em relação aos componentes cardiometabólicos, verificou-se que o aumento de um por cento HbA<sub>1c</sub>, associou-se à redução de 1,35 (IC95% -2,64; -0,05) ng/mL de 25 (OH)D. Todos os demais componentes também apresentaram-se associados inversamente à concentração sérica de 25(OH)D (Tabela 4).

Tabela 4: Regressão Linear dos componentes diagnóstico de SM e componentes cardiometabólicos as concentrações séricas de 25(OH)D, da amostra da população de adultos, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (continua).

Variáveis	25(OH)D			25(OH)D		
	Modelo Univariado			Modelo Multivariado*		
<b>Componentes diagnósticos de SM</b>						
	$\beta$	IC95%	p	$\beta$	IC95%	p
Nº de componentes	-0,96	(-1,48; -0,44)	<0,01	-1,01	(-1,83; -0,19)	0,01
CC (cm)	-0,08	(-0,13; -0,02)	<0,01	-0,17	(-0,29; -0,04)	<0,01
PAS (mmHg)	-0,03	(-0,06; -0,01)	0,008	-0,10	(-0,16; -0,03)	<0,02
PAD (mmHg)	-0,07	(-0,12; 0,01)	0,001	-0,16	(-0,28; -0,03)	0,008
Triglicédeos (mg/dL)	-0,02	(-0,02; -0,00)	<0,01	-0,02	(-0,02; -0,00)	<0,01
HDL-c (mg/dL)	-0,00	(-0,04; 0,04)	0,89	-0,02	(-0,05; 0,08)	0,59
Glicemia (mg/dL)	-0,00	(-0,05; 0,00)	0,06	-0,05	(-0,11; 0,00)	0,07
<b>Componentes Cardiometabólicos</b>						
	$\beta$	IC95%	p	$\beta$	IC95%	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,32	(-0,44; -0,19)	<0,01	-0,39	(-0,62; -0,14)	<0,01
% G. Androide (%)	-0,21	(-0,30; -0,12)	<0,01	-0,22	(-0,43; -0,01)	0,03
Homa-IR	-0,43	(-0,63; -0,24)	<0,01	-0,45	(-0,78; -0,11)	<0,01
HbA <sub>1c</sub> (%)	-0,84	(-1,64; -0,03)	0,04	-1,35	(-2,64; -0,05)	0,04
Insulina (mU/l)	-0,17	(-0,24; -0,10)	<0,01	-0,22	(-0,35; -0,09)	<0,01
CT (mg/dL)	-0,03	(-0,04; -0,01)	<0,01	-0,04	(-0,06; -0,02)	<0,01
LDL-c (mg/dL)	-0,02	(-0,04; -0,00)	0,02	-0,03	(-0,06; -0,01)	<0,01

Legenda:  $\beta$ : coeficiente de regressão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; CC: circunferência de cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL-c: *High Density Lipoproteins*; IMC: índice de massa corporal; %G: androide; Percentual de gordura Androide; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicada; CT: Colesterol Total; LDL: do inglês *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade) \* Modelo multivariado ajustado para sexo, idade, tabagismo, nível de atividade física, realização de atividade física intensa anterior à coleta de sangue e nível de radiação solar.  
Poder amostral do teste *pos hoc*: 99%

### ***3.4. Associação do número, dos componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos a usPCR***

Dentre os componentes diagnósticos de SM, verificou-se que o aumento de um componente diagnóstico de SM associa-se ao aumento de 1,26 (IC95% 1,11; 1,45) mg/mL de usPCR. Os demais componentes apresentaram-se associados diretamente, exceto a glicemia de jejum que apresentou associação nula com usPCR 1,00 (IC95% 0,99; 1,01) e HDL, que apresentou associação inversa -0,98 (-0,97; -0,98) (Tabela 5).

Dentre os componentes cardiometabólicos, verificou-se que o aumento de um por cento de HbA<sub>1c</sub>, associou-se ao aumento de 1,26 (IC95% 1,05; 1,49) mg/mL de usPCR. Todos os demais componentes cardiometabólicos apresentaram-se associados diretamente às concentrações séricas de usPCR, exceto colesterol total e LDL, que apresentaram associação nula, no modelo multivariado (Tabela 5).

Tabela 5: Regressão Linear dos componentes diagnóstico de SM e componentes cardiometabólicos as concentrações séricas de usPCR, da amostra da população de adultos, residentes em Florianópolis, SC- 2014/2015 (continua).

Variáveis	usPCR			usPCR		
	Modelo Univariado			Modelo Multivariado*		
Componentes diagnósticos de SM	$\beta$	IC95%	p	$\beta$	IC95%	p
Nº componentes	1,30	(1,20; 1,40)	<0,001	1,26	(1,11; 1,45)	<0,001
CC (cm)	1,02	(1,01; 1,03)	<0,001	1,03	(1,01; 1,04)	<0,001
PAS (mmHg)	1,00	(1,00; 1,00)	0,002	1,01	(1,00; 1,02)	0,002
PAD (mmHg)	1,01	(1,00; 1,02)	0,001	1,03	(1,00; 1,04)	<0,001
Triglicédeos (mg/dL)	1,00	(1,001; 1,00)	<0,001	1,00	(1,00; 1,00)	<0,001
HDL-c (mg/dL)	-0,99	(-0,98; 1,00)	0,001	-0,98	(-0,97; -0,98)	<0,001
Glicemia (mg/dL)	1,00	(1,00; 1,01)	0,010	1,00	(0,99; 1,01)	0,069
Componentes Cardiometabólicos	$\beta$	IC95%	p	$\beta$	IC95%	p
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,09	(1,07; 1,12)	<0,001	1,09	(1,05; 1,13)	<0,001
% G. Androide (%)	1,05	(1,04; 1,06)	<0,001	1,04	(1,03; 1,06)	<0,001
Homa-IR	1,08	(1,03; 1,13)	0,001	1,05	(1,00; 1,11)	0,033
HbA <sub>1c</sub> (%)	1,25	(1,11; 1,40)	<0,001	1,26	(1,05; 1,49)	0,012
Insulina (mU/l)	1,04	(1,02; 1,05)	<0,001	1,03	(1,01; 1,06)	0,006
CT (mg/dL)	1,00	(1,00; 1,00)	0,009	1,00	(0,99; 1,00)	0,25
LDL-c (mg/dL)	1,00	(1,00; 1,00)	0,04	1,00	(0,99; 1,00)	0,14

Legenda:  $\beta$ : coeficiente de regressão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; CC: circunferência de cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HDL-c: *High Density Lipoproteins*; IMC: índice de massa corporal; %G: androide; Percentual de gordura Androide; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glicad; CT: Colesterol Total; LDL: do inglês *Low Density Lipoprotein* (Lipoproteína de baixa densidade). \* Modelo multivariado ajustado para sexo, idade, tabagismo, nível de atividade física e realização de atividade física intensa anterior à coleta de sangue.

Poder amostral do teste Pos Hoc: 99%

### ***3.5. Associação de usPCR e 25(OH)D***

A concentração sérica de usPCR apresentou-se associada inversamente à 25(OH)D, sendo que o aumento de 1 de ng/mL 25(OH)D foi associada à redução de 0,96 (IC95% -0,94; -1,01) mg/mL de usPCR, no grupo SM+, no modelo multivariado . Entretanto, no grupo SM- e no total da amostra, esta associação foi nula, no modelo multivariado (Tabela 6).

A figura 2 representa graficamente a dispersão dada pela correlação entre a concentração sérica de 25(OH)D e usPCR, onde verifica-se que na parcela da amostra, sem diagnóstico de SM esta correlação foi nula ( $p=0,35$ ).

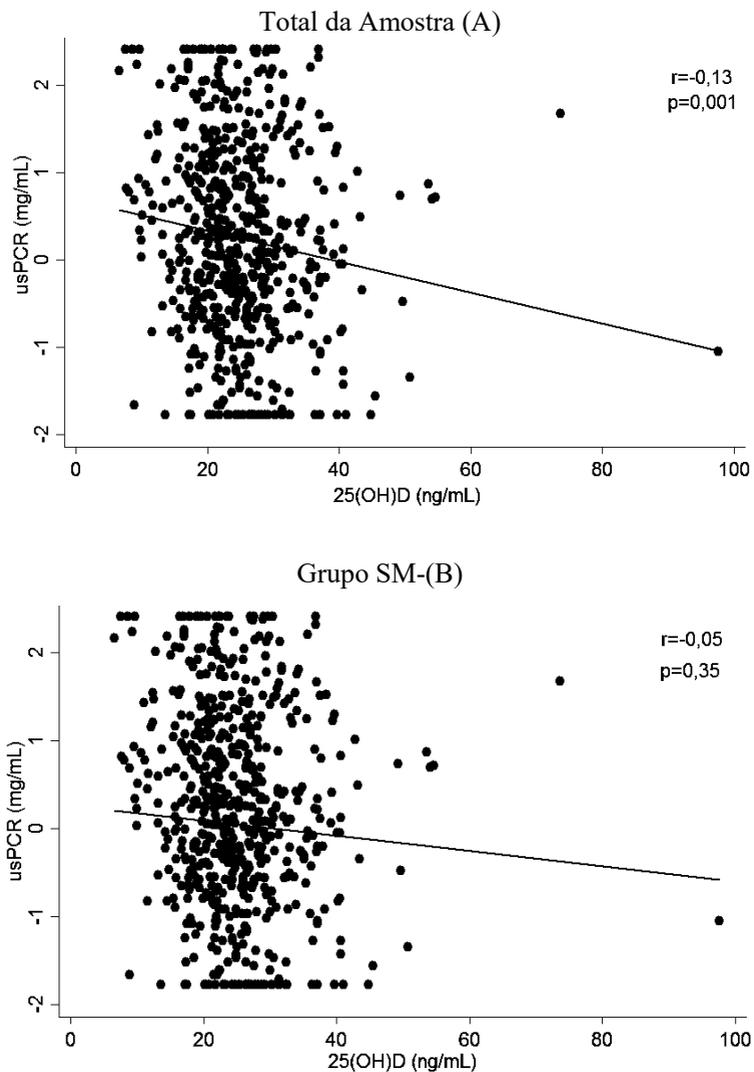
Tabela 6: Regressão Linear das concentrações séricas de usPCR e 25(OH)D, estratificado pelo diagnóstico de SM na amostra de adultos residentes em Florianópolis – 2014/2015.

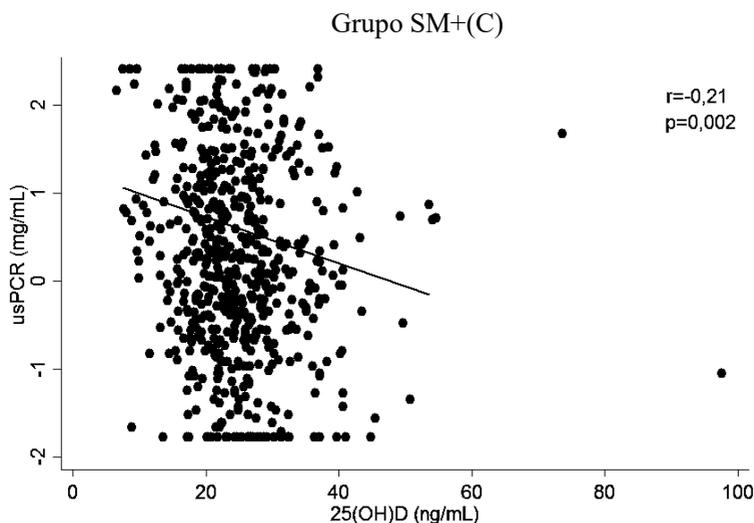
25(OH)D (mg/mL)	usPCR			usPCR		
	$\beta$	IC95%	p	$\beta$	IC95%	p
Total	-0,98	(-0,97; -0,99)	<0,001	-0,99	(-0,97; 1,00)	0,14
SM-	-0,98	(-0,97; -1,00)	0,01	-0,99	(-0,97; 1,01)	0,90
SM+	-0,98	(-0,96; -0,99)	0,01	-0,96	(-0,94; 1,01)	0,003

Legenda:  $\beta$ : coeficiente de regressão; IC95%: intervalo de confiança de 95%; usPCR: proteína C-reativa ultrassensível; 25(OH)D: 25-hidróxi vitamina D; SM-: sem Síndrome Metabólica; SM+: com Síndrome Metabólica\* Modelo multivariado ajustado para sexo, idade, tabagismo, nível de atividade física e realização de atividade física intensa anterior à coleta de sangue e nível de radiação solar.

Poder amostral do teste *post hoc*: 99%

Figura 2: Gráfico de dispersão entre concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR, em adultos residentes em Florianópolis – 2014-2015.





#### 4. Discussão

No presente estudo a prevalência de SM foi de 30,5%. Observou-se associação inversa e direta, respectivamente do número de componentes diagnósticos de SM, de alguns destes componentes e dos componentes cardiometabólicos com as concentrações séricas de 25(OH)D e de usPCR. Em relação à associação de concentração sérica de 25(OH)D a usPCR, verificou-se associação inversa no grupo SM+.

Prevalência de SM de 30,7% foi observada em estudo de coorte multicêntrico de adultos Elsa-Brasil, utilizando o mesmo critério diagnóstico, JIS 2009, em adultos com idade média de  $50,7 \pm 8,7$  anos (1). Esta compatibilidade de prevalência era esperada uma vez que o critério diagnóstico é comum aos dois estudos e a faixa etária dos indivíduos das amostras, são compatíveis.

O Elsa Brasil é um estudo multicêntrico de coorte, composta por 15 mil funcionários de seis instituições públicas de ensino superior e pesquisa de quatro regiões do Brasil, sendo neste aspecto, distinto do perfil da amostra populacional do Estudo EpiFloripa (32).

Em relação aos dados sociodemográficos do presente estudo, verificou-se maior prevalência de SM em mulheres, com maior mediana de idade, inativas fisicamente e com menor nível de escolaridade.

Estudo com população sul coreana também encontrou maior prevalência de diagnóstico de SM em mulheres (60,7%) (33). Os demais resultados sociodemográficos são comparáveis às características da população sul coreana, onde foi verificada associação direta entre inatividade física, idade e SM (34), bem como associação inversa entre escolaridade e SM (33,34).

Estudo com população brasileira, corroborou estas informações, onde verificou-se que a prevalência de SM em mulheres foi maior, sendo que a escolaridade foi observada como um fator protetor ao desenvolvimento da SM, no sexo feminino (35).

No presente estudo, todas as variáveis clínicas e bioquímicas, apresentaram-se diferentes significativamente entre os grupos SM- e SM+.

Encontramos relato na literatura de que o perfil glicêmico mostrou-se elevado no grupo SM+, com diferença significativa na concentração sérica de glicose de jejum (34), HOMA-IR e HbA<sub>1c</sub> (36), em relação ao grupo SM-. Estudo equatoriano mostrou forte associação entre SM e HOMA-IR, já que a *odds ratio* para o desenvolvimento de SM em indivíduos com quadro de resistência à insulina foi de 3,77

(IC95% 3,70; 3,85) para mulheres e 3,42 (IC95% 3,36; 3,48) para homens (37).

Em população sul coreana, o perfil lipídico, mostrou-se aumentado em relação aos triglicerídeos, LDL e colesterol total, e reduzidos quanto ao HDL no grupo SM+, com diferença significativa entre estes marcadores, em relação ao grupo SM-, assim como os níveis pressóricos que mostraram-se aumentados no grupo SM+, com diferença significativa em relação ao grupo SM- (34).

No mesmo estudo a adiposidade mostrou-se aumentada no grupo SM+, em relação à CC e IMC (34). Em estudo tailandês, o percentual de gordura androide (38), apresentou diferença significativa em relação ao grupo SM-. Estudo sul coreano mostrou aumento significativo da gordura androide no grupo SM+, sendo esta avaliada em quilos (36), enquanto no presente estudo, avaliou-se em percentual, assim como o estudo desenvolvido por NAMWONGPROM et al., 2014.

O presente estudo verificou redução na mediana de concentração sérica de 25(OH)D no grupo SM+. Estudo com adultos italianos com média de idade entre 41 e 45 anos, também verificou redução significativa entre médias de concentrações séricas de 25(OH)D entre indivíduos do grupo SM+ (39).

Adicionalmente, estudo observacional conduzido por Engelsen et al (2012) com 1165 adultos noruegueses entre 20 e 70 anos, verificou aumento na média de usPCR do grupo SM+, em relação ao grupo SM-, sendo compatível com os resultados do presente estudo.

Em estudo observacional iraniano com 4391 adultos obesos com média de idade de 48,2 anos, verificou-se aumento na concentração

sérica de usPCR ( $p < 0,001$ ) e redução da concentração sérica de 25(OH)D ( $p < 0,001$ ), em grupo de obesos metabolicamente comprometidos (SM+) (14).

No presente estudo verificou-se associação inversa e direta do número de componentes diagnósticos de SM a concentração sérica de 25(OH)D e usPCR, respectivamente.

Estudo japonês verificou que em amostra de indivíduos do sexo masculino, avaliados quanto ao diagnóstico de SM durante os períodos de maior e menor exposição solar (verão e inverno), encontrou diminuição significativa da prevalência de SM, uma vez que na presença de maior concentração sérica de 25(OH)D, ocorria redução nos níveis pressóricos, diminuindo assim pelo menos um componente diagnósticos de SM (40).

Em estudo conduzido em uma coorte de adultos iranianos portadores de desordens cardiovasculares, verificou que a concentração sérica de usPCR aumentou progressiva e diretamente com o número de componentes de SM. (11).

No presente estudo o perfil glicêmico, avaliado por meio de HOMA-IR, HbA<sub>1c</sub> e insulina, foi associado tanto à concentração sérica de 25(OH)D, de forma inversa, como à usPCR, de forma direta. A glicemia de jejum foi a exceção, pois apresentou associação nula, com ambos marcadores.

Estes resultados podem ser explicados pelos prováveis mecanismos que envolvem a 25(OH)D no controle da síntese e secreção da insulina, modulando o influxo e reserva de cálcio no citosol, por mecanismos rápidos não genômicos da VDR, na membrana das células

betapancreáticas, facilitando a clivagem da proinsulina pelas endopeptidases cálcio-dependentes e estimulando a exocitose dos grânulos de insulina (12,41).

Outros estudos realizados em amostra de adultos, com diagnóstico de obesidade ou sobrepeso, verificaram que a associação entre glicemia de jejum e usPCR foi nula (8,42).

Corroborando os resultados do presente estudo, dados do NHANES, com 8655 indivíduos, identificou associação entre hipovitaminose D e DM2, avaliada por HbA<sub>1c</sub>, sendo que mediante análise por meio de regressão logística, foi verificado que 14,9% desta associação, foi atribuída à inflamação, avaliada pela PCR (43).

Outra hipótese consiste no fato de que a HbA<sub>1c</sub> reflete a média glicêmica dos últimos dois a quatro meses, sendo considerado um parâmetro confiável (44), ao contrário da glicemia de jejum que é um marcador glicêmico imediato.

No presente estudo, perfil lipídico apresentou-se de forma geral associado inversamente. Já o quadro de resistência à insulina avaliada pelo HOMA-IR, e a concentração sérica de insulina, tem seu influxo modulado pelos receptores VDR (12,41), sendo que a resistência à insulina é associada a um quadro de inflamação crônica e de baixa intensidade, característico da SM (7).

à concentração sérica de 25(OH)D e diretamente à concentração sérica de usPCR, sendo que a concentração sérica de HDL apresentou associação nula à concentração sérica de 25(OH)D e associação inversa à concentração sérica de usPCR. LDL e colesterol total apresentaram associação nula à usPCR.

Estudo com adultos verificou correlação moderada e inversa da concentração sérica de 25(OH)D e triglicerídeos e LDL, bem como correlação nula da concentração sérica de 25(OH)D e HDL (45).

Outros estudos apresentam resultados distintos aos verificados no presente estudo, pois verificaram correlação inversa dos triglicerídeos às concentrações séricas de usPCR (45), bem como associação e nula do HDL às concentrações séricas de usPCR (8,45), sendo que verificou-se ainda associação direta entre LDL e colesterol total às concentrações séricas de usPCR (11).

A hipótese para diferentes resultados, em relação à associação do perfil lipídico à concentração sérica de usPCR, pode estar à resposta do primeiro ao processo inflamatório, provavelmente iniciado pelo aumento da adiposidade. Assim, muitas anormalidades do metabolismo lipídico estariam associadas diretamente à resistência à insulina. Este quadro, potencializaria o processo inflamatório, sendo que a associação dos triglicerídeos com o processo inflamatório, pode ser dado pela abundância deste ácido graxo, principalmente na alimentação (46).

Em relação aos níveis pressóricos, no presente estudo, verificou-se associação inversa à concentração sérica de 25(OH)D e direta à concentração sérica de usPCR.

Em estudo conduzido com adultos alemães, verificou-se associação somente da pressão arterial sistólica com a concentração sérica de 25 (OH)D, enquanto que a associação com a pressão diastólica foi nula (47). Já em população de aborígenes canadenses, verificou-se associação de pressão arterial sistólica com a concentração sérica de 25 (OH)D em três modelos de ajustes, enquanto que a associação com a

pressão arterial diastólica ocorreu apenas mediante o ajuste por sexo (48).

A atuação da vitamina D nos níveis pressóricos se dá por meio dos receptores (VDR), que seriam expressos por várias células do sistema cardiovascular e que são responsáveis pelo sistema renina-angiotensina, nas células musculares lisas e endoteliais dos vasos sanguíneos e na função cardíaca (12).

Em estudo conduzido em adultos, verificou-se associação dos níveis pressóricos às concentrações séricas de usPCR (11), contudo, há estudos onde a associação entre os mesmos marcadores, são nulas (8).

A hipótese que pode contribuir para explicação de associação dos níveis pressóricos sistólicos e diastólicos no presente estudo, reside nas altas medianas dos marcadores de pressão arterial e usPCR, bem como a mediana de 25(OH)D, que encontram-se poucos pontos acima do ponto de corte para hipovitaminose.

No presente estudo, os marcadores de adiposidade, CC, percentual de gordura androide e IMC, apresentaram-se associados inversamente à concentração sérica 25(OH)D e diretamente à concentração sérica de usPCR.

Resultados similares são encontrados em estudos que verificaram associação inversa de concentração sérica de 25(OH)D à CC e IMC (49), bem como o aumento de 10 nmol/L de 25(OH)D foi associado à diminuição de 0,03 % gordura androide (18).

Resultados de estudo nacional sugere associação inversa entre a concentração de vitamina D e adiposidade, uma vez que em estudo *in vitro* verificou-se que células tronco mesenquimais derivadas do tecido

adiposo humano sofreram diferenciação, promovendo a hiperplasia dos adipócitos, que podem sequestrar a vitamina D biodisponível para homeostase. A viabilidade destas células tronco foram dependentes do tempo de exposição e da concentração de vitamina D (50).

Já em estudo observacional, realizado com mulheres, observou-se associação inversa entre concentração sérica de 25(OH)D e tamanho de adipócitos ( $\mu\text{m}$ ), bem como a adiposidade visceral ( $\text{cm}^2$ ), reforçando a hipótese de que a adiposidade está associada à redução da biodisponibilidade desta vitamina (51).

Associação direta de CC à concentração sérica de usPCR (8) e IMC (11), são relatados na literatura científica. A hipótese que explica este quadro, encontra-se no metabolismo da vitamina D<sub>3</sub>, que seria sequestrada pelo adipócitos, promovendo a diminuição da biodisponibilidade, já que estudos que comparam a síntese cutânea de vitamina D entre indivíduos obesos e não obesos, reforçam esta tese (43).

Soma-se ainda, o fato de que a associação entre adiposidade e vitamina D também encontra-se em um quadro de causalidade reversa, uma vez que a hipovitaminose D pode contribuir para o aumento da adiposidade e assim, reduzir a biodisponibilidade de vitamina D sintetizada (52).

Em relação aos marcadores de obesidade central CC e percentual de gordura androide, utilizados no presente estudo, considerando o acesso aos equipamentos para aferição da CC e exames de imagem, treinamento do antropometrista e operador de DXA, a CC é

considerada o indicador mais viável, em relação à predição de processo inflamatório crônicos e de baixa intensidade.

No presente estudo, a associação entre concentração sérica de 25(OH)D e concentração sérica de usPCR, mostrou-se inversa no grupo SM+ nas análises univariadas e multivariadas. Estes resultados são corroborados pelos achados de estudos que associam diretamente a vitamina D à modulação anti-inflamatória, principalmente em relação aos desfechos cardiovasculares (53).

Em estudo transversal de base populacional com adultos americanos, acima de 45 anos de idade e que investigou a incidência de doenças cardiovasculares, verificou-se a associação entre a menor concentração de 25(OH)D (<20 ng/mL) com aumento da concentração de usPCR ( $p < 0,001$ ) (49).

Por outro lado, resultado de uma revisão sistemática conduzida em estudos experimentais com amostras de células imunes derivadas de humanos, com objetivo de examinar o efeito da vitamina D em conjunto com estímulo inflamatório, demonstrou que a administração de vitamina D (dependente de dose e tempo de administração), diminuiu o estado inflamatório dos modelos celulares humanos em 14 dos 16 estudos selecionados (54).

Há ainda estudos que apontam grupo de três hipóteses que em grupo ou isoladas, contribuem para a associação entre hipovitaminose D e processo inflamatório: imunosenescência, ou seja, a diminuição funcional do sistema imunológico, em virtude do envelhecimento; a hipótese de falta de interação do metabolismo da vitamina D à nível intestinal e a adiposidade (43).

Como limitações do presente estudo, está o desenho do mesmo que não permite estabelecer causalidade às associações encontradas, a avaliação das associações entre componentes diagnósticos de síndrome metabólica e vitamina D sérica, a ausência de dados que permitissem avaliar os efeitos nos adipócitos, bem como a ausência de informações sobre o uso de suplementos de vitamina D na amostra.

Há ainda questões importantes a serem pontuadas e que foram adotadas no sentido de aumentar a explicação dos modelos de análises. Na ausência de informações na coleta de dados da terceira onda sobre o uso de medicamentos para controle de glicemia, pressão arterial e dislipidemia, os dados sobre o uso destes, são oriundos da coleta de dados de 2009. Estes medicamentos são empregados no tratamento de doenças crônicas e/ou degenerativas (55), e as chances de descontinuação mediante prescrição médica são reduzidas. A descontinuação sem acompanhamento médico está associada com alteração dos marcadores cardiometabólicos, minimizando possíveis vieses de subdiagnóstico de SM por critério JIS 2009.

O segundo ponto corresponde à adoção do critério de exclusão dos indivíduos com sintomas clínicos de infecção e/ou processo inflamatório de alta intensidade, em detrimento do autorrelato de doenças inflamatórias crônicas e que poderiam estar fora do período de latência.

O terceiro ponto corresponde às análises estatísticas com a concentração sérica de 25(OH)D, que contemplou o ajuste por variável de radiação solar, mediante dados solarimétricos do estado de Santa Catarina (27). Mediante análise estatística, verificou-se diferenças

significativas entre mediana de concentração sérica de 25(OH)D, entre parte da amostra que foi avaliada no período de maior e menor incidência solar.

Considerando que o aporte de 25(OH)D requer mais de 80% da produção cutânea, por meio da exposição solar (41), que há controvérsias quanto às evidências científicas em relação aos efeitos da suplementação de 25(OH)D nos desfechos cardiovasculares, (56–58), que o presente estudo encontrou alta prevalência de deficiência/insuficiência de 25(OH)D na população de Florianópolis, bem como a associação deste agravo com desfechos cardiovasculares, sugere-se que autoridades de saúde pública adotem recomendações para população quanto à importância de ingerir alimentos fontes de vitamina D, bem como adotar cuidados para exposição solar segura.

Os pontos fortes compreendem o poder amostral alto (>80 %), bem como a amostra representativa da população em uma capital do sul do Brasil.

O presente estudo ainda avaliou uma gama de componentes cardiometabólicos, não se restringindo apenas aos componentes diagnósticos de SM, bem como ao número de componentes diagnósticos de SM.

O presente trabalho ainda empregou dados de imagem para avaliação da obesidade central, permitindo avaliar a associação deste marcador às concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR, sendo que investigações com estes indicadores de imagem ainda são restritos a trabalhos com amostras menores.

Houve ainda a preocupação de utilizar um critério diagnóstico de SM atualizado, em relação às recentes pesquisas científicas, permitindo ainda comparar a prevalência com dados nacionais e internacionais.

## **5. Conclusão**

O presente estudo verificou prevalência de SM na população adulta de Florianópolis, compatíveis com prevalência nacional, caracterizando um problema de saúde pública. Número de componentes diagnósticos de SM, perfil glicêmico e lipídico, níveis pressóricos e adiposidade mostraram-se associados inversamente com a concentração sérica de 25(OH)D e diretamente com as concentrações de usPCR, exceto HDL que apresentou associação inversa. Verificou-se ainda associação inversa entre concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR no quadro de SM, confirmando que a hipótese fisiopatológica de interação das concentrações séricas de 25(OH)D e usPCR no quadro de SM, podem ser extrapolados para população brasileira, residente em Florianópolis.

Estes dados sugerem que a 25(OH)D possa desempenhar um papel na modulação da inflamação crônica e de baixa intensidade, associada à SM.

## **FINANCIAMENTO**

Este estudo é originário do Projeto EpiFloripa: Estudo Epidemiológico das Condições de Saúde dos Adultos de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil. Este estudo foi financiado pelo Conselho

Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processos de números 485327/2007-4 e 508903/2010-6 e desenvolvido pela Universidade Federal de Santa Catarina. A terceira onda (2014), recebeu financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) (Chamada MEC/MCTI/CAPES/CNPq/FAPs nº 71/2013 - Programa Ciência Sem Fronteiras –Pesquisador Visitante Especial – PVE).

## **AGRADECIMENTOS**

Agradecemos aos técnicos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e da Secretaria Municipal de Saúde de Florianópolis pelo auxílio na operacionalização do deste estudo.

## **CONFLITO DE INTERESSES**

Os autores declaram não possuírem conflito de interesse.

## **REFERÊNCIAS**

1. Drehmer M, Odegaard AO, Schmidt MI, Duncan BB, Cardoso L de O, Matos SMA, et al. Brazilian dietary patterns and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet-relationship with metabolic syndrome and newly diagnosed diabetes in the ELSA-Brasil study. *Diabetol Metab Syndr. BioMed Central*; 2017 May;9(1):13.
2. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, 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*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.

3. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486–97.
5. Golbidi S, Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Res*. 2014 Jan 26: 726861.
6. Braillon A, Wilton AS, Austin PC, al. et, McGarrity T, Riley T. Hepatocellular Carcinoma, Diabetes, and Metabolic Syndrome: Correlation Does Not Mean Causality. *Am J Med*. 2017 May 6;122(0):2731–8.
7. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005; 365(9468):1415–28.
8. den Engelsen C, Koekkoek PS, Gorter KJ, van den Donk M, Salomé PL, Rutten GE. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Jan;11:25.
9. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006 Dec 14; 444(7121):860–7.
10. Sah SK, Khatiwada S, Pandey S, Kc R, Das BKL, Baral N, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Springerplus*. 2016 Jan;5:269.
11. Mirhafez SR, Ebrahimi M, Saberi Karimian M, Avan A, Tayefi M, Heidari-Bakavoli A, et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome:

- evidence-based study with 7284 subjects. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Nov;70(11):1298–304.
12. Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes.* 2015 Jul;6(7):896–911.
  13. Garbossa SG, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017 Jun 13;18(2):243–58.
  14. Esteghamati A, Aryan Z, Nakhjavani M. Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. *Diabetes Metab.* 2014 Nov;40(5):347–55.
  15. Tabatabaeizadeh S-A, Avan A, Bahrami A, Khodashenas E, Esmaeili H, Ferns GA, et al. High-dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: reductions in High-Sensitivity C-Reactive Protein level and Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) distribution. *J Cell Biochem.* 2017 .
  16. Huang C-Y, Chang H-H, Lu C-W, Tseng F-Y, Lee L-T, Huang K-C. Vitamin D status and risk of metabolic syndrome among non-diabetic young adults. *Clin Nutr.* 2015 Jun;34(3):484–9.
  17. Lu Y, Liu M, Pei Y, Li J, Tian H, Cheng X, et al. Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D and risk of metabolic syndrome in China. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jan;8(8):13790–6.
  18. Vitezova A, Muka T, Zillikens MC, Voortman T, Uitterlinden AG, Hofman A, et al. Vitamin D and body composition in the elderly. *Clin Nutr.* 2017 Apr;36(2):585–92.
  19. Boing AC, Peres KG, Boing AF, Hallal PC, Silva NN, Peres MA. EpiFloripa Health Survey: the methodological and operational aspects behind the scenes. *Rev Bras Epidemiol. Associação Brasileira de Saúde Coletiva;* 2014 Mar

- Apr;17(1):147–62.
20. World Health Organization. WHO | Active ageing: a policy framework. World Health Organization; 2002 .
  21. VIGITEL. Vigitel Brasil 2006: vigilância de fatores e risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Ministério da Saúde. 2007.
  22. Lohman et al. Anthropometric standardization reference manual. Human Kine. Champaign; 1998.
  23. World Health Organization (WHO). Expert committee on physical status: the use and interpretation of anthropometry. Physical status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. WHO technical report series, 854. Geneva: WHO, 1995.
  24. Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. J Clin Densitom. 2013 Oct;16(4):455–66.
  25. PRADO, M.L., GELBCKE FL. Fundamentos para o cuidado profissional de Enfermagem. Florianópolis - SC; 2013.
  26. Vasques ACJ, Rosado LEFPL, Alfenas R de CG, Geloneze B. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008 Feb;52(1):32–9.
  27. Tiba C et al. Atlas Solarimétrico do Brasil Banco de Dados Terrestres. 2000.
  28. Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Tambascia MA, Ermetice MN. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. Diabetes Res Clin Pract. 2006 May;72(2):219–20.

29. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2013.
30. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017 Apr;23:1–87.
31. Medicine I of. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. ELSA Brasil: maior estudo epidemiológico da América Latina. *Rev Saude Publica.* 2009.
33. Kim J. Association between serum vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome in middle-aged and older Korean adults. *Eur J Clin Nutr.* 2015 Apr;69(4):425–30.
34. Im Cho K, Hyun Kim B, Gon Je H, Sik Jang J, Hyun Park Y. Gender-Specific Associations between Socioeconomic Status and Psychological Factors and Metabolic Syndrome in the Korean Population: Findings from the 2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Biomed Res Internactional.* 2016.
35. Vidigal F de C, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health.* 2013.
36. Kang SM, Yoon JW, Ahn HY, Kim SY, Lee KH, Shin H, et al. Android Fat Depot Is More Closely Associated with Metabolic Syndrome than Abdominal Visceral Fat in Elderly People. *PLoS One.* 2011.
37. Orces CH, Gavilanez EL. The prevalence of metabolic syndrome among older adults in Ecuador: Results of the SABE survey. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017.
38. Namwongprom S, Mai C, Rerkasem K, Wongthanee A,

- Pruenglampoo S. Original Article Relationship Between Body Composition Parameters and Metabolic Syndrome in Young Thai Adults Address for Correspondence. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2014 Mar;6(4):227–32.
39. Barchetta I, De Bernardinis M, Capoccia D, Baroni MG, Fontana M, Fraioli A, et al. Hypovitaminosis D is independently associated with metabolic syndrome in obese patients. *PLoS One*. 2013 Jan ;8(7):686-89.
  40. Kamezaki F, Sonoda S, Tomotsune Y, Yunaka H, Otsuji Y. Seasonal variation in metabolic syndrome prevalence. *Hypertens Res*. 2010 Jun 19;33(6):568–72.
  41. Castro LCG de. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011 Nov;55(8):566–75.
  42. González AS, Guerrero DB, Soto MB, Díaz SP, Martínez-Olmos M, Vidal O. Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. *Eur J Clin Nutr*. 2006 Jun 22;60(6):802–9.
  43. Gonçalves de Carvalho CMR, Ribeiro SML. Aging, low-grade systemic inflammation and vitamin D: a mini-review. *Eur J Clin Nutr*. 2017 Apr 28;71(4):434–40.
  44. Netto A.P; et al. Atualização sobre Hemoglobina Glicada para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico de diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. *J. Bras Patol. Med. Lab*. 2009. p. 31–48.
  45. Makariou S, Liberopoulos E, Florentin M, Lagos K, Gazi I, Challa A, et al. The relationship of vitamin D with non-traditional risk factors for cardiovascular disease in subjects with metabolic syndrome. *Arch Med Sci*. 2012;8(3):437–43.
  46. Cooke AA, Connaughton RM, Lyons CL, McMorrow AM, Roche HM. Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome. *Eur J Pharmacol*. 2016 Aug 15;785:207–14.

47. Thomas GN, ó Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1158–64.
48. Mansuri S, Badawi A, Kayaniyil S, Cole DE, Harris SB, Mamakeesick M, et al. Associations of circulating 25(OH)D with cardiometabolic disorders underlying type 2 diabetes mellitus in an Aboriginal Canadian community. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Dec;109(2):440–9.
49. Jackson JL, Judd SE, Panwar B, Howard VJ, Wadley VG, Jenny NS, et al. Associations of 25-hydroxyvitamin D with markers of inflammation, insulin resistance and obesity in black and white community-dwelling adults. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016 Sep;5:21–5.
50. Pesarini JR, Oliveira RJ, Pessatto LR, Antonioli-Silva ACMB, Felicidade I, Nardi NB, et al. Vitamin D: Correlation with biochemical and body composition changes in a southern Brazilian population and induction of cytotoxicity in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue. *Biomed Pharmacother*. 2017 Jul;91:861–71.
51. Caron-Jobin M, Morisset A-S, Tremblay A, Huot C, Légaré D, Tchernof A. Elevated Serum 25(OH)D Concentrations, Vitamin D, and Calcium Intakes Are Associated With Reduced Adipocyte Size in Women. *Obesity*. 2011 Jul 28;19(7):1335–41.
52. Drincic AT, Armas LAG, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric Dilution, Rather Than Sequestration Best Explains the Low Vitamin D Status of Obesity. *Obesity*. 2012 Jul 19;20(7):1444–8.
53. Milovanovic M, Pesic G, Nikolic V, Jevtovic-Stoimenov T, Vasic K, Jovic Z, et al. Vitamin D Deficiency is Associated with Increased IL-17 and Tnf $\alpha$  Levels in Patients with Chronic Heart Failure. 2011.
54. Calton EK, Keane KN, Newsholme P, Soares MJ. The Impact of

Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. Polyak SJ, editor. PLoS One. 2015 Nov 3;10(11):e0141770.

55. Brasil. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro 1998. Dispõe sobre a aprovação da política nacional de medicamentos. Disponível em: [http://www.cff.org.br/userfiles/file/portarias/3916\\_gm.pdf](http://www.cff.org.br/userfiles/file/portarias/3916_gm.pdf)
56. Sinha-Hikim I et al. Effect of long term vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation in Latino and African-American subjects with pre-diabetes and hypovitaminosis D. *Horm Metab Res*. 2015 Apr;47(4):280–3.
57. Wamberg L, Kampmann U, Stødkilde-Jørgensen H, Rejnmark L, Pedersen SBB, Richelsen B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels — Results from a randomized trial. *Eur J Intern Med*. 2013 Oct;24(7):644–9.
58. Zittermann A et al. Vitamin D Supplementation enhances the beneficial effects of Weight loss on cardiovascular disease risk markers. *The American journal of clinical nutrition*. 2009. p. 1321–7.

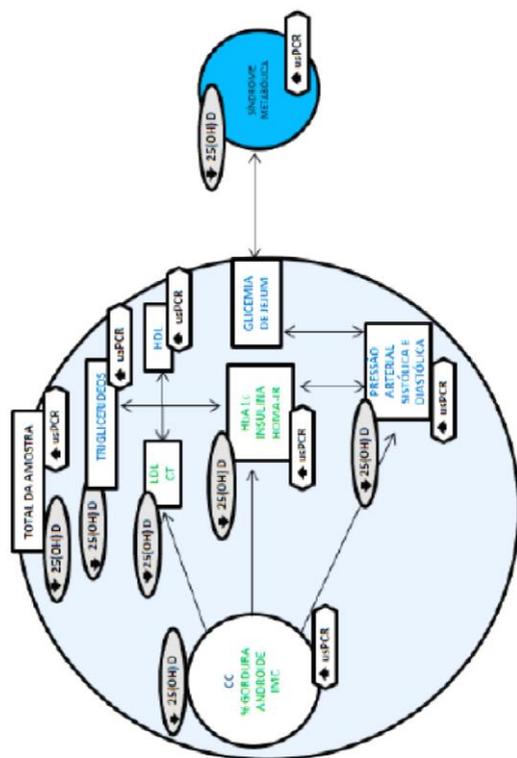


## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo transversal, em adultos residentes em Florianópolis, permitiu chegar as seguintes conclusões:

- A prevalência de SM foi de aproximadamente 30,5%, segundo critério JIS 2009, sendo que o grupo SM+ foi composto pela maior prevalência de mulheres, com maior idade, menor nível de escolaridade e atividade física, o que exige maior atenção dos programas de prevenção à DCV nessa parcela da população;
- Pressão arterial sistólica e IMC foram respectivamente, o componente diagnóstico de SM e componente cardiometabólico com maior prevalência na amostra da população;  
Conforme observado na figura 6, podemos observar:
- O número e os componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos foram associados inversamente com concentrações séricas de 25(OH)D, exceto glicemia de jejum e HDL que apresentaram associação nula;
- O número, os componentes diagnósticos de SM e componentes cardiometabólicos foram associados diretamente com concentrações séricas de usPCR, exceto HDL, que foi associado inversamente e glicemia de jejum, LDL e colesterol total que apresentaram associação nula;
- A concentração sérica de usPCR foi associada com 25(OH)D, no grupo de SM+;

Figura 6: Ilustração da interação entre 25(OH)D, usPCR, componentes de SM e componentes cardiometabólicos na população de adultos residentes em Florianópolis, bem como a interação de 25(OH)D e usPCR no quadro de SM, em indivíduos residentes em Florianópolis - SC



Legenda: CC: circunferência de cintura; %Gordura Androide: percentual de gordura androide; IMC: índice de massa corporal; LDL: do inglês: *Low Density Lipoproteins* (lipoproteína de baixa densidade); CT: colesterol total; HDL: do inglês: *High Density Lipoproteins* (lipoproteína de alta densidade); HbA<sub>1c</sub>: Hemoglobina Glicada; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*, usPCR: proteína C-reativa ultrasensível; 25(OH)D: hidroxivitamina D;



## REFERÊNCIAS

ABU-FARHA, M.; BEHBEHANI, K.; ELKUM, N. Comprehensive analysis of circulating adipokines and hsCRP association with cardiovascular disease risk factors and metabolic syndrome in Arabs. **Cardiovascular diabetology**, 2014.

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**, v. 120, n. 16, p. 1640–5, 2009.

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. **Lancet**, v. 366, n. 9491, p. 1059–62, jan. 2005.

ALBERTI, K. G.; 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**, v. 15, n. 7, p. 539–53, jul. 1998.

AUBERT, H. et al. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 1, n. 4, p. 791–797, abr. 2003.

AUTIER, P. et al. Vitamin D status and ill health: a systematic review. **The Lancet Diabetes & endocrinology**, v. 2, n. 1, p. 76–89, jan. 2014.

BALKAU, B.; CHARLES, M. A. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). **Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association**, v. 16, n. 5, p. 442–3, maio 1999.

BATIS, C. et al. Longitudinal analysis of dietary patterns in Chinese adults from 1991 to 2009. **The British journal of nutrition**, v. 111, n. 8, p. 1441–51, 28 abr. 2014.

BIZZARO, G. et al. Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? **The Israel Medical Association journal : IMAJ**, v. 19, n. 7, p. 438–443, jul. 2017.

BOING, A. C. et al. EpiFloripa Health Survey: the methodological and operational aspects behind the scenes. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, n. 1, p. 147–162, mar. 2014.

BOUILLON, R. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocrine reviews**, v. 29, n. 6, p. 726–76, out. 2008.

BRAILLON, A. et al. Hepatocellular Carcinoma, Diabetes, and Metabolic Syndrome: Correlation Does Not Mean Causality. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 0, p. 2731–2738, 6 maio 2017.

CAMERON, A. J.; SHAW, J. E.; ZIMMET, P. Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 33, n. 2, p. 351–75, table of contents, jun. 2004.

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

CHOI, Y. J. et al. Quantification of Visceral Fat Using Dual-Energy X-Ray Absorptiometry and Its Reliability According to the Amount of Visceral Fat in Korean Adults. **Journal of Clinical Densitometry**, 2015.

CHUNG, J.-Y. et al. Body composition and its association with cardiometabolic risk factors in the elderly: A focus on sarcopenic obesity. **Archives of Gerontology and Geriatrics**, v. 56, n. 1, p. 270–278, 2013.

CHUNG, J.-Y.; HONG, S.-H. Vitamin D status and its association with cardiometabolic risk factors in Korean adults based on a 2008-2010 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. **Nutrition research and practice**, v. 7, n. 6, p. 495–502, dez. 2013.

DE SOUSA, T. F. et al. Factors associated with central obesity in adults from Florianópolis, Santa Catarina: a population based-study. **Revista brasileira de epidemiologia**, v. 14, n. 2, p. 296–309, jun. 2011.

DEL DUCA, G. F. et al. Prevalence and sociodemographic correlates of all domains of physical activity in Brazilian adults. **Preventive medicine**, v. 56, n. 2, p. 99–102, fev. 2013.

DEN ENGELSEN, C. et al. High-sensitivity C-reactive protein to detect metabolic syndrome in a centrally obese population: a cross-sectional analysis. **Cardiovascular diabetology**, v. 11, p. 25, jan. 2012.

DESPRÉS, J.-P. et al. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 28, n. 6, p. 1039–49, 1 jun. 2008.

DING, C. et al. Vitamin D signalling in adipose tissue. **The British journal of nutrition**, v. 108, n. 11, p. 1915–23, 14 dez. 2012.

DREHMER, M. et al. Brazilian dietary patterns and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet-relationship with metabolic syndrome and newly diagnosed diabetes in the ELSA-Brazil study. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 9, n. 1, p. 13, 2017.

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

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

EGLIT, T.; RINGMETS, I.; LEMBER, M. Obesity, high-molecular-weight (HMW) adiponectin, and metabolic risk factors: prevalence and gender-specific associations in Estonia. **PloS one**, v. 8, n. 9, p. 732–73, 9 jan. 2013.

EINHORN, D. et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. **Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, v. 9, n. 3, p. 237–52, jan. 2003.

ESTEGHAMATI, A.; ARYAN, Z.; NAKHJAVANI, M. Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. **Diabetes & metabolism**, v. 40, n. 5, p. 347–55, nov. 2014.

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). **JAMA**, v. 285, n. 19, p. 2486–97, 16 maio 2001.

FERDER, M. et al. The world pandemic of vitamin D deficiency could possibly be explained by cellular inflammatory response activity induced by the renin-angiotensin system. **American journal of physiology. Cell physiology**, v. 304, n. 11, p. C1027-39, 1 jun. 2013.

FRANÇA, S. L.; LIMA, S. S.; VIEIRA, J. R. D. S. Metabolic Syndrome and Associated Factors in Adults of the Amazon Region. **Plos One**, v. 11, n. 12, p. e0167320, 9 dez. 2016.

GARG, A.; MISRA, A. Lipodystrophies: rare disorders causing metabolic syndrome. **Endocrinology and metabolism clinics of North America**, v. 33, n. 2, p. 305–31, jun. 2004.

GELONEZE, B. et al. The threshold value for insulin resistance (HOMA-IR) in an admixed population IR in the Brazilian Metabolic Syndrome Study. **Diabetes research and clinical practice**, v. 72, n. 2, p. 219–20, maio 2006.

GOLBIDI, S.; LAHER, I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. **Journal of diabetes research**, v. 2014, p. 726861, jan. 2014.

GORTMAKER, S. L. et al. Changing the future of obesity: science, policy, and action. **Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 838–47, 27 ago. 2011.

GRADILLAS-GARCÍA, A. et al. Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in adult population of the Community of Madrid. **Endocrinología y nutrición : órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición**, v. 62, n. 4, p. 180–7, abr. 2015.

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**, v. 112, n. 17, p. 2735–52, 25 out. 2005.

GUNDOGAN, K. et al. Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. **Archives of Medical Science**, v. 9, n. 2, p. 243–253, 2013.

HOLICK, M. F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911–30, jul. 2011.

IM CHO, K. et al. Gender-Specific Associations between Socioeconomic Status and Psychological Factors and Metabolic Syndrome in the Korean Population: Findings from the 2013 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. **Biomed Research Internactional**, 2016.

JELLINGER, P. S. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia And Prevention of Cardiovascular Disease. **Endocrine Practice**, v. 23, n. 2, p. 1–87, abr. 2017.

JOSEPH, J. W. et al. Free fatty acid-induced beta-cell defects are dependent on uncoupling protein 2 expression. **The Journal of biological chemistry**, v. 279, n. 49, p. 51049–56, 3 dez. 2004.

KANG, S. M. et al. Android Fat Depot Is More Closely Associated with Metabolic Syndrome than Abdominal Visceral Fat in Elderly People. **PloS one**, 2011.

KARELIS, A. D. et al. The Metabolically Healthy but Obese Individual Presents a Favorable Inflammation Profile. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2 jul. 2013.

KARELIS, A. D.; RABASA-LHORET, R. Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals. **Diabetes & metabolism**, v. 34, n. 2, p. 183–4, abr. 2008.

- LAMENDOLA, C. A. et al. Relations between obesity, insulin resistance, and 25-hydroxyvitamin D. **The American journal of clinical nutrition**, v. 95, n. 5, p. 1055–9, 1 maio 2012.
- LANDRIER, J.-F. et al. Vitamin D modulates adipose tissue biology: possible consequences for obesity? **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 75, n. 1, p. 38–46, 13 fev. 2016.
- LIMA ET AL. Circunferência da Cintura ou Abdominal? Uma revisão Crítica dos referenciais Metodológicos. **Simbio-Logias**, v.4, n.6, dez. 2011.
- LIN, L.-Y. et al. Confirming a biological pathway in the metabolic syndrome--insight from the NHANES 1999-2002. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 16, n. 12, p. 2676–81, dez. 2008.
- LOPES, H. F. et al. Visceral adiposity syndrome. **Diabetology & metabolic syndrome**, v. 8, p. 40, 2016.
- LUTHOLD, R. V et al. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. **Metabolism**, v. 75, n. 1, p. 38–46, 13 fev.2017.
- MA, K. et al. Inflammatory mediators involved in the progression of the metabolic syndrome. **Diabetes/metabolism research and reviews**, v. 28, n. 5, p. 388–94, jul. 2012.
- MADEIRA, F. B. et al. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. **PloS one**, v. 8, n. 3, p. e60673, 2013.
- MAEDA, S. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411–433, jul. 2014.
- MASSAD, E.; ORTEGA, N.; SILVEIRA, P. **Métodos quantitativos em medicina**. [s.l.] Editora Manole Ltda, 2004.
- MAZIDI, M.; PENNATHUR, S.; AFSHINNIA, F. Link of dietary patterns with metabolic syndrome: analysis of the National Health and

Nutrition Examination Survey. **Nutrition & diabetes**, v. 7, n. 3, p. e255, 20 mar. 2017.

MEDICINE, I. OF. **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**. Washington, D.C.: National Academies Press, 2011.

MESSIER, V. et al. Identifying metabolically healthy but obese individuals in sedentary postmenopausal women. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 18, n. 5, p. 911–7, maio 2010.

MIKAELA SJÖSTRAND, J. W. E. Neuroendocrine mechanisms in insulin resistance. **Mol Cell Endocrinol**. v. 297, p. 104-111, janeiro 2009.

MIRHAFEZ, S. R. et al. Cytokine and growth factor profiling in patients with the metabolic syndrome. **The British journal of nutrition**, v. 113, n. 12, p. 1911–9, 28 jun. 2015.

MIRHAFEZ, S. R. et al. Serum high-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in patients with metabolic syndrome: evidence-based study with 7284 subjects. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 70, n. 11, p. 1298–1304, 27 nov. 2016.

MOZAFFARIAN, D. et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. **The New England journal of medicine**, v. 364, n. 25, p. 2392–404, 23 jun. 2011.

MUTT, S. J. et al. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. **Frontiers in physiology**, v. 5, p. 228, 2014.

NAMWONGPROM, S. et al. Original Article Relationship Between Body Composition Parameters and Metabolic Syndrome in Young Thai Adults Address for Correspondence. **J Clin Res Pediatr Endocrinol**, v. 6, n. 4, p. 227–232, 2014.

NARVAEZ, C. J. et al. Induction of STEAP4 correlates with 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulation of adipogenesis in mesenchymal progenitor cells derived from human adipose tissue. **Journal of cellular physiology**, v. 228, n. 10, p. 2024–36, out. 2013.

NETTO, A. P. et al. Atualização sobre hemoglobina glicada (HbA1C)

para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro , v. 45, n. 1, p. 31-48, Feb. 2009 .

NIKOOYEH, B. et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors across latitudinal gradient in Iranian adults: National food and nutrition surveillance. **nutrition and health**, 2017.

NORMAN, A. W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **The American journal of clinical nutrition**, v. 88, n. 2, p. 491S–499S, ago. 2008.

ORCES, C. H.; GAVILANEZ, E. L. The prevalence of metabolic syndrome among older adults in Ecuador: Results of the SABE survey. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, abr. 2017.

OZCARIZ, S. G. I. et al. Dietary practices among individuals with diabetes and hypertension are similar to those of healthy people: a population-based study. **BMC public health**, v. 15, p. 479, jan. 2015.

PARK, S. H. et al. Usefulness of glycated hemoglobin as diagnostic criteria for metabolic syndrome. **Journal of Korean medical science**, v. 27, n. 9, p. 1057–61, set. 2012.

PARKER, J. et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, v. 65, n. 3, p. 225–36, mar. 2010.

PAULA, Hudsara Aparecida de Almeida et al . Comparação de diferentes critérios de definição para diagnóstico de síndrome metabólica em idosas. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 95, n. 3, p. 346-353, Sept. 2010 .

PEDROSA, M. A. C.; CASTRO, M. L. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 4, p. 495–502, ago. 2005.

PÉREZ-MARTÍNEZ, P. et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. **Nutrition Reviews**, v. 75, n. 5, p. 307–326,

maio 2017.

PNUD. **Atlas do desenvolvimento Humano no Brasil 2013**, 2013.

PRADO, M.L., GELBCKE, F. L. **Fundamentos para o cuidado profissional de Enfermagem**. Florianópolis - SC: [s.n.].

PRAVENEK, M. et al. Effects of human C-reactive protein on pathogenesis of features of the metabolic syndrome. **Hypertension**, v. 57, n. 4, p. 731–7, abr. 2011.

PREMANATH, M. et al. Chronic sub-clinical inflammation in the abdominal adipose tissue - Evaluation of inflammatory cytokines and their link with insulin resistance in metabolically obese South Indians: A cross-sectional observational study. **Indian journal of endocrinology and metabolism**, v. 20, n. 1, p. 84–91, 2016.

SAAD, M. A. N. et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Elderly and Agreement among Four Diagnostic Criteria. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, p. 263–269, 2014.

SAH, S. K. et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. **SpringerPlus**, v. 5, p. 269, jan. 2016.

SCHOUSBOE, J. T. et al. Executive Summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on Bone Densitometry. **Journal of Clinical Densitometry**, v. 16, n. 4, p. 455–466, out. 2013.

SLAGTER, S. N. et al. Sex, BMI and age differences in metabolic syndrome: The Dutch Lifelines Cohort Study. **Endocrine Connections**, p. EC-17-0011, 18 abr. 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 3, p. e24–e79, set. 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes**. 2013.

SONG, S. ET AL. Dietary carbohydrate and fat intakes are differentially associated with lipid abnormalities in Korean adults. **Journal of Clinical Lipidology**, v. 11, n. 2, p. 338–347.e3, mar. 2017.

STRANGE, R. C.; SHIPMAN, K. E.; RAMACHANDRAN, S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. **World journal of diabetes**, v. 6, n. 7, p. 896–911, 10 jul. 2015.

SWINBURN, B. A. et al. The global obesity pandemic: Shaped by global drivers and local environments. **The Lancet**, 2011.

TABATABAEIZADEH, S.-A. et al. High-dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: reductions in High-Sensitivity C-Reactive Protein level and Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) distribution. **Journal of Cellular Biochemistry**, abr. 2017.

**The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome.**

Disponível em:

<[http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf)>. Acesso em: 18 jan. 2016.

TIBA, C. et.al. Atlas Solarimétrico do Brasil Banco de Dados Terrestres. 2000.

VAGUE, J. A determinant factor of the forms of obesity. **Obesity Research**, v. 4, n. 2, p. 201–203, 6 mar. 1996.

VASQUES, A. C. J. et al. Análise crítica do uso dos índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na avaliação da resistência à insulina e capacidade funcional das células-beta pancreáticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 1, p. 32–39, fev. 2008.

VASQUES, A. C. J. et al. Diferentes aferições do diâmetro abdominal sagital e do perímetro da cintura na predição do HOMA-IR. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 93, n. 5, p. 511–518, 2009.

VIGITEL. Vigitel Brasil 2006: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **Ministério da Saúde**, 2007.

WACKER, M.; HOLICK, M. F. Vitamin D - effects on skeletal and extraskkeletal health and the need for supplementation. **Nutrients**, v. 5, n. 1, p. 111–48, jan. 2013.

WHO EXPERT CONSULTATION. **Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies.** - PubMed - NCBI. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14726171>>. Acesso em: 19 jan. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO | Active ageing: a policy framework. 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W. P. R. **The Asia- Pacific perspective: redefining obesity and its treatment.** Disponível em: <<http://www.wpro.who.int/nutrition/documents/docs/Redefiningobesity.pdf?ua=1>>. Acesso em: 18 jan. 2016.

YANEY, G. C.; CORKEY, B. E. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. **Diabetologia**, v. 46, n. 10, p. 1297–312, out. 2003.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G.; SHAW, J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. **Nature**, v. 414, n. 6865, p. 782–7, 13 dez. 2001.

**ANEXO A – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO,  
HÁBITO TABAGISTA E NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA**

Caracterização	
<p>1. Identificação _ _ _ _ _</p> <p><b>(Registre estes dados conforme aparecem na folha de agendamento, sem acentos ou caracteres especiais)</b></p>	<p>Cident _ _ _ _ —</p>
<p>2. Nome: _____ _____</p>	<p>Cnome</p>
<p>3. Sexo (1) Masculino (2) Feminino</p>	<p>Csexo _ _</p>
<p>4. O (A) Sr.(a) estudou na escola? (1) Não (2) sim (99) IGN</p>	<p>Cesc _ _</p>
<p>5. Até que série/ano o (a) Sr.(a) estudou? <b>(Especificar a maior titulação. Anote primeiro o grau e depois o número de anos (88) NSA - (99) IGN )</b></p> <p>(1) Fundamental 1º grau (2) Ensino médio 2º grau (3) Técnico (4) Superior (5) Pós graduação (especialização, mestrado, doutorado e pós doutorado) (6) Outros</p>	<p>Censino _ _</p>

<p>Até que série/ano o (a) Sr.(a) completou na escola? _____</p> <p><b>(Agora anote o número de anos concluídos na maior escolaridade</b></p> <p><b>(88) NSA - (99) IGN))</b></p>	Cescanos __
<p>6. Quantas pessoas no total contando com o Sr(a) moram na sua casa? _____ (se ignorado =99)</p>	Cnpess __
<p>7. No MÊS PASSADO, qual foi aproximadamente sua renda familiar em reais, isto é, a soma de todos os rendimentos (salários, bolsa família, soldo, pensão, aposentadoria, aluguel etc.), já com descontos, de todas as pessoas que sempre contribuem com as despesas de sua casa?</p> <p><b>(Caso o entrevistado fale em salários mínimos, pergunte o valor do salário mínimo ao qual se refere e registre os valores em reais. Caso o entrevistado não saiba o valor do salário mínimo considere o valor de R\$835. Caso não saiba informar a renda registrar como 999999).</b></p>	Crendat __ ----- ---
<p>8. Quantos filhos biológicos que nasceram vivos o(a) Sr.(a) tem (ou teve)? _____</p>	Cnumfilhos ---
<p>9. Se já teve filhos, qual a idade do filho mais novo? _____</p> <p><b>(Escreva primeiro o número e depois se o valor se refere a meses ou anos. Se não teve filhos registre 88;</b></p>	Cidadecacul a __

<b>99 - ignorado)</b>	
<p>Agora especifique se o valor acima se refere a meses ou anos; se não teve filhos registre "não se aplica"</p> <p>(1) Meses (2) Anos (3) Não se aplica (4) Ignorado</p>	Cidadecacuti p_
<p>10. Neste momento o (a) Sr.(a) está: <b>(As alternativas de respostas devem ser lidas para o entrevistado)</b></p> <p>(1) casado ou morando c/ companheiro (2) solteiro (3) divorciado ou separado (4) viúvo (5) IGN</p>	Cecivil _
<p>11. Em geral o (a) Sr.(a) diria que sua saúde é: <b>(As alternativas de respostas devem ser lidas para o entrevistado)</b></p> <p>(1) muito boa (2) boa (3) regular (4) ruim (5) muito ruim (6) IGN</p>	Cssl _
<p>14. Considerando o seu peso cinco anos atrás, você diria que o seu peso?</p> <p>(1) aumentou (2) diminuiu (3) não mudou (4) IGN</p>	Cmudancapeso_
<p>15. O quanto acha que o seu peso mudou? <b>(se não mudou o peso ou não soube responder na pergunta anterior, assinalar a opção "não se aplica")</b></p> <p>(1) menos de 1 kg (2) de 1 a 2 kg (3) de 3 a 5 kg (4) mais de 5 kg (5) não se aplica (6) IGN</p>	Cmudancapeso2 _
<b>Questionário sobre atividade física:</b>	
<b>Nas próximas questões vamos perguntar sobre suas atividades físicas do dia-a-dia:</b>	

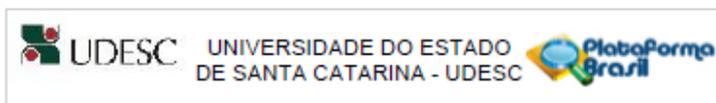
<p>31. Nos últimos três meses, o (a) Sr.(a) praticou algum tipo de exercício físico ou esporte?</p> <p>(1) não → <i>pule para questão 37</i></p> <p>(2) sim</p> <p>(3) ignorado → <i>pule para questão 37</i></p>	Cvigaf1_
<p>32. Qual o principal exercício físico ou esporte que o (a) Sr.(a) praticou?</p> <p>(1) Caminhada (não vale deslocamento para trabalho)</p> <p>(2) Caminhada em esteira</p> <p>(3) Corrida</p> <p>(4) Corrida em esteira</p> <p>(5) Musculação</p> <p>(6) Ginástica aeróbica</p> <p>(7) Hidroginástica</p> <p>(8) Ginástica em geral</p> <p>(9) Natação</p> <p>(10) Artes marciais e luta</p> <p>(11) Bicicleta</p> <p>(12) Futebol</p> <p>(13) Basquetebol</p> <p>(14) Voleibol</p>	Cvigaf2__

<p>(15) Tênis</p> <p>(16) IGN</p> <p>(17) NSA</p> <p>Outro: qual _____</p>	
<p>33. O (A) Sr.(a) pratica o exercício ou esporte pelo menos uma vez por semana?</p> <p>(1) não → <i>pule para questão 36</i></p> <p>(2) sim</p> <p>(3) ignorado → <i>pule para questão 36</i></p>	Cvigaf3_
<p>34. Quantos dias por semana o (a) Sr.(a) costuma praticar exercício ou esporte? <b>(As quatro primeiras alternativas de respostas devem ser lidas para o entrevistado)</b></p> <p>(1) 1 a 2 dias por semana      (2) 3 a 4 dias por semanas</p> <p>(3) 5 a 6 dias por semanas      (4) Todos os dias</p> <p>(5) IGN</p>	Cvigaf4
<p>35. No dia que o (a) Sr.(a) pratica exercício ou esporte, quanto tempo dura esta atividade?</p> <p>(1) Menos que 10 minutos      (2) Entre 10 e 19 minutos</p> <p>(3) Entre 20 e 29 minutos      (4) Entre 30 e 39 minutos</p> <p>(5) Entre 40 e 49 minutos      (6) Entre 50 e 59 minutos</p> <p>(7) 60 minutos ou mais      (8) IGN</p>	Cvigaf5_
<p>36. Nos últimos três meses, o (a) Sr.(a) trabalhou ?</p> <p>(1) Não → <i>pule para questão 41</i></p> <p>(2) Sim</p> <p>(3) IGN → <i>pule para questão 41</i></p>	Cvigaf6_



trajeto (3) Não (4) IGN	
43. Quanto tempo o(a) Sr.(a) gasta para ir e voltar neste trajeto a pé ou de bicicleta? (1) Menos que 10 minutos (2) Entre 10 e 19 minutos (3) Entre 20 e 29 minutos (4) Entre 30 e 39 minutos (5) Entre 40 e 49 minutos (6) Entre 50 e 59 minutos (7) 60 minutos ou mais (8) IGN	Cvigaf13_
44. Quem costuma fazer a faxina da sua casa? (1) Eu sozinho → <i>pule para o questionário de associativismo</i> (2) Eu com outra pessoa (3) Outra pessoa → <i>pule para o questionário de associativismo</i> (4) IGN → <i>pule para o questionário de associativismo</i>	Cvigaf14_
45. A parte mais pesada da faxina fica com: <b>(As três primeiras alternativas de respostas devem ser lidas para o entrevistado)</b> (1) O (A) Sr.(a) (2) Outra pessoa (3) Ambos (4) IGN	Cvigaf15_

## ANEXO B – Parecer Consubstanciado do CEP



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Obesidade abdominal e dieta como determinantes de alterações metabólicas e de risco cardiovascular em adultos no sul do Brasil: estudo longitudinal EpiFloripa

**Pesquisador:** DAVID ALEJANDRO GONZALEZ CHICA

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 31020214.4.0000.0118

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Santa Catarina

**Patrocinador Principal:** FUND COORD DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NIVEL SUP

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 724.824

**Data da Relatoria:** 15/07/2014

**Apresentação do Projeto:**

O pesquisador visa analisar sujeitos contactados no hospital em que será desenvolvida a pesquisa e obter medidas antropométricas além de caracterizar o perfil lipídico, de hemoglobina glicosilada, além de outros parâmetros que possa conter informação sobre o risco de doenças cardiovasculares. Questionários também serão aplicados e o mais invasivo consistiria na coleta de amostras de sangue venoso. O número de sujeitos é de 1200.

**Objetivo da Pesquisa:**

O projeto visa "identificar os pontos de corte de CC e RCA mais apropriados para o rastreamento de alterações em marcadores biológicos (hemoglobina glicosilada, perfil lipídico, proteína C-reativa (PCR), alanina aminotransferase (ALT) e gama-glutamilttransferase (GGT)), em exames de imagem (ultrassom de carótida e percentual de gordura corporal) e sua associação com flexibilidade, aptidão aeróbica e atividade física relacionados com DCV entre indivíduos adultos residentes no município de Florianópolis. O projeto pretende ainda avaliar longitudinalmente os efeitos do incremento da CC e da RCA e do consumo de alimentos ultra-processados sobre estes mesmos marcadores."

**Endereço:** Av. Madre Benvenuta, 2007  
**Bairro:** Itacorubi **CEP:** 88.035-001  
**UF:** SC **Município:** FLORIANÓPOLIS  
**Telefone:** (48)3321-8195 **Fax:** (48)3321-8195 **E-mail:** cep@relatoria@udesc.br



Continuação do Parecer: 724.024

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**
**Riscos:**

Conforme indicado pelo Pesquisador Responsável será coletada uma amostra total de sangue de aproximadamente 65 mL, o que não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. Radiação mínima do DEXA, para avaliação de corpo inteiro 0,0005 msv, sendo que o recomendado para um indivíduo normal é de 3 msv/ano, esta radiação é muito menor que a emitida por um ralo X convencional (ralo X de tórax 0,1 msv), ou que uma mamografia (0,4 msv. Mesmo em situações mais convencionais como um voo de longa duração a radiação recebida é muito maior do que a emitida pelo equipamento (voo de 10 horas recebe 0,03 msv). O DEXA não é recomendado para gestantes, anteriormente à realização do exame todas as mulheres serão questionadas sobre gestação ou suspeita de gravidez. Em caso positivo, as mesmas não serão avaliadas no DEXA.

**Benefícios:**

Acompanhar mudanças no estado de saúde é importante para estabelecer medidas de promoção e prevenção. Os avaliados serão contatados por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no estado de saúde e para obtenção de informações adicionais sobre os exames. Indivíduos com camada íntima média da carótida aumentada, serão encaminhados para Ambulatório do Hospital Universitário, para investigação e tratamento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A obesidade abdominal tem sido alvo de muitas pesquisas, devido às suas consequências na saúde dos indivíduos, por isso pode ser considerado este projeto de relevância social, com importante benefício não só aos sujeitos da pesquisa bem como à comunidade em geral.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

A folha de rosto está corretamente preenchida datada e assinada, inclusive pelos responsáveis pelas instituições participantes. O termo de consentimento livre esclarecido está acessível ao leitor não especialista e indica os benefícios em participar da pesquisa assim como os procedimentos a que os sujeitos estão submetidos. O contato do pesquisador está presente e consistente.

**Recomendações:**
**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

1) Alterar no projeto básico a menção que indica o risco ser inexistente e colocá-la como médio,

Endereço: Av. Madre Benvenuta, 2007	CEP: 88.035-001
Bairro: Itacorubi	
UF: SC	Município: FLORIANÓPOLIS
Telefone: (48)3321-8195	Fax: (48)3321-8195
E-mail: cepch_reitoria@udesc.br	



UDESC

UNIVERSIDADE DO ESTADO  
DE SANTA CATARINA - UDESC



Continuação do Parecer: 724.824

além de indicar os procedimentos a serem tomados em caso de o risco de algum problema na punção para coleta de sangue se realizar, assim como no caso de sujeitos estarem em período Inicial de gestação. - PENDENCIA CUMPRIDA.

2) Conforme Resolução 466/2012 - "VII.1 - Pesquisas envolvendo seres humanos devem ser submetidas à apreciação do Sistema CEP/CONEP, que, ao analisar e decidir, se torna corresponsável por garantir a proteção dos participantes". Assim, se faz necessário incluir no TCLE o endereço do CEP/SH/UEDESC, conforme constam em nossos formulários na página do CEP no site da UDESC. - PENDENCIA CUMPRIDA

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado Aprova o parecer da Relatoria, Processo Aprovado.

FLORIANOPOLIS, 22 de Julho de 2014

Assinado por:

Luctana Dornbusch Lopes  
(Coordenador)

Endereço: Av. Madre Benvenuta, 2007

Bairro: Itacorubi

CEP: 88.035-001

UF: SC

Município: FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3321-8195

Fax: (48)3321-8195

E-mail: cepsh.relatoria@udesc.br

## **ANEXO C – TERMO DE COMPROMISSO LIVRE E ESCLARECIDO**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE**

#### **Apresentação do estudo:**

O Estudo EpiFloripa é uma pesquisa realizada pelos Departamentos de Saúde Pública, Nutrição, Ciências Médicas e Educação Física da Universidade Federal de Santa Catarina e que investigou adultos de 20-59 anos em 2009, época em que você foi entrevistado pela primeira vez. A segunda etapa foi realizada em 2012. Seguindo esse trabalho, voltamos a procurar todos os participantes agora em 2014. O objetivo desta vez é investigar fatores que podem levar ao aparecimento ou agravamento de diversas doenças, para assim poder sugerir medidas mais eficazes de prevenção e tratamento. Para esta nova fase serão realizados exames clínicos para avaliar: quantidade de gordura no seu corpo, saúde dos ossos e das suas artérias, nível de açúcar e gordura no sangue, sinais de inflamação, avaliação da função do fígado, bem como a força e flexibilidade muscular e função respiratória. Além destes exames, serão aplicados questionários que avaliam a qualidade do seu sono, bem como sua participação em grupos e atividades sociais.

#### **Participação no estudo:**

O/A Sr./a é convidado/a a participar novamente do estudo EpiFloripa. Nesta entrevista, o/a Sr./a responderá algumas questões sobre a qualidade do seu sono, bem como sua participação em atividades sociais. Serão realizadas algumas medidas (peso, altura e circunferência de cintura). Será feita também, coleta de sangue (com material estéril e descartável), por pessoa treinada, a fim de analisar os níveis de açúcar no sangue (hemoglobina glicada), gorduras no sangue (colesterol total, HDL colesterol e triglicerídeos), sinais de inflamação

(proteína C-reativa) e de funcionamento do fígado (transaminases). Realizará ainda exames e testes que detectam a saúde da sua artéria carótida (ultra-som na região do pescoço), força muscular nas mãos (preensão manual), quantidade de gordura total, de massa muscular e a saúde dos seus ossos (densitometria corporal), teste de flexibilidade (sentar e levantar), bem como o teste de capacidade respiratória (pico de fluxo expiratório).

Para a coleta de sangue, você deve estar em jejum de no mínimo 12 horas. A avaliação da composição corporal será realizada pela técnica de absorciometria de feixe duplo com equipamento DEXA. Para este exame o (a) Sr/a retirará os sapatos, e acessórios metálicos que estiver usando. O exame dura em média 20 minutos. Também será realizada uma ultrassonografia de carótidas, para medir a espessura (tamanho) da parede desta artéria, com duração aproximada de 5 minutos. O exame de força de preensão manual mede a força em suas mãos, usando um dinamômetro portátil, que tem a duração 2 a 3 minutos. A flexibilidade será avaliada por meio de um teste de sentar e levantar. A capacidade respiratória será medida com o aparelho eletrônico PiKo1. Todos estes testes e exames são rápidos e em geral não acarretam qualquer risco ou prejuízo a sua saúde.

Nem a coleta de sangue e nem os exames a serem realizados terão custo para você. Realizaremos a coleta de uma amostra total de sangue de aproximadamente 65 mL, o que não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. O exame de densitometria para avaliar a saúde dos seus ossos emite uma pequena quantidade de radiação (0,0005 mSV), a qual é muito menor do que a emitida por um raio X convencional (0,1 mSV) não implicando em riscos adicionais para a sua saúde. Mesmo com esta pequena quantidade de radiação o exame apenas não é recomendado para mulheres gestantes ou que tenham suspeita de estar grávidas no momento do exame.

Estas amostras serão coletadas no Laboratório Metabólico do Bloco H do Centro de Ciências da Saúde, sendo que uma parte do sangue coletado será guardada em congeladores especiais localizados no Laboratório Metabólico da Universidade Federal de Santa Catarina para futuras HBsAg, entre outros) e nutricionais (tais como betacaroteno, vitamina C, entre outros).

Após esta primeira etapa, o/a Sr/a. será contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail análises, o que tampouco implicará em custos para o senhor/a. No futuro prevemos que sejam realizadas análises no sangue que será armazenado para avaliar a presença de outros marcadores inflamatórios (tais como interleucina 6, cortisol, entre outros), infecciosos (tais como Anti-HBS, para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Como realizaremos outras visitas ao longo dos anos é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

**Seus direitos como participante:**

Sua participação é inteiramente voluntária, e você poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento, sem qualquer problema, prejuízo ou discriminação no futuro.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do *website* oficial da pesquisa ([www.epifloripa.ufsc.br](http://www.epifloripa.ufsc.br)), através da utilização de senha específica que lhe dará acesso aos seus resultados.

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar as unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número no momento da análise dos dados e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto.

Lembramos que, em relação ao armazenamento das amostras biológicas (de sangue), a qualquer momento e sem quaisquer ônus ou prejuízos, o/a senhor/senhora pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico armazenado.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, o/a Sr/a. pode procurar o Professor David A. González Chica, Programa

de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, no telefone (48) 3721-2223 ou entrar em contato através do e-mail: [epifloripapesquisa@gmail.com](mailto:epifloripapesquisa@gmail.com) ou pelo site [www.epifloripa.ufsc.br](http://www.epifloripa.ufsc.br).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina, o mesmo que pode ser contatado pelo seguinte telefone: (48) 3721-9206.

Sua assinatura abaixo significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa EpiFloripa.

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Assinatura** \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DEPARTAMENTO DE SAÚDE PÚBLICA**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E  
ESCLARECIDO – TCLE**

Eu, \_\_\_\_\_ declaro concordar que  
minhas amostras de sangue sejam armazenadas para futuras análises por  
parte do grupo de pesquisadores do Estudo EpiFloripa.

**Assinatura** \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**DEPARTAMENTO DE SAÚDE PÚBLICA**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E  
ESCLARECIDO – TCLE**

Eu, \_\_\_\_\_ declaro concordar que não há necessidade de assinar novos documentos para autorização de realização de análises em pesquisas futuras em relação ao material biológico já coletado que será armazenado pelo estudo EpiFloripa.

**Assinatura** \_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## ANEXO D : ORIENTAÇÕES DA REVISTA PARA AUTORES



**Metabolism**  
Clinical and Experimental

Articles & Issues ▾ For Authors ▾ Journal Info ▾ Subscribe More Periodicals ▾

follow us on T

### Original Research Papers

Original Research Papers describe original research findings. They should be no longer than 5000 words, excluding the title page, abstract, references, tables, and figure legends, but including the abbreviation list, acknowledgements, funding, disclosure statement, and author contributions. They should contain no more than 10 tables and figures combined and no more than 60 references. Their final accepted version should, in general, not exceed 8 printed journal pages; additional information may be included as a supplementary appendix, to be published online. There is a special interest on randomized controlled trials. Preregistration of randomized controlled trials in a database of clinical trials is a prerequisite for the submission. Furthermore, a CONSORT checklist should be uploaded as a supplementary appendix.

### Article structure

#### *Subdivision - numbered sections*

Divide your article into clearly defined and numbered sections. Subsections should be numbered 1.1 (then 1.1.1, 1.1.2, ...), 1.2, etc. (the abstract is not included in section numbering). Use this numbering also for internal cross-referencing; do not just refer to "the text". Any subsection may be given a brief heading. Each heading should appear on its own separate line.

#### *Introduction*

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

#### *Material and methods*

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced. Methods already published should be indicated by a reference; only relevant modifications should be described.

#### *Theory/calculation*

A Theory section should extend, not repeat, the background to the article already dealt with in the Introduction and lay the foundation for further work. In contrast, a Calculation section represents a practical development from a theoretical basis.

#### *Results*

Results should be clear and concise.

#### *Discussion*

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

#### *Conclusions*

The main conclusions of the study may be presented in a short Conclusions section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

#### *Appendices*

If there is more than one appendix, they should be identified as A, B, etc. Formulae and equations in appendices should be given separate numbering; Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; in a subsequent appendix, Eq. (B.1) and so on. Similarly for tables and figures: Table A.1; Fig. A.1, etc.

### Essential title page information

- **Title.** Concise and informative. Titles are often used in information-retrieval systems. Avoid abbreviations and formulae where possible.
- **Author names and affiliations.** Please clearly indicate the given name(s) and family name(s) of each author and check that all names are accurately spelled. Present the authors' affiliation addresses (where the actual work was done) below the names. Indicate all affiliations with a lower-case superscript letter immediately after the author's name and in front of the appropriate address. Provide the full postal address of each affiliation, including the country name and, if available, the e-mail address of each author.
- **Corresponding author.** Clearly indicate who will handle correspondence at all stages of refereeing and publication, also post-publication. **Ensure that the e-mail address is given and that contact details are kept up to date by the corresponding author.**
- **Present/permanent address.** If an author has moved since the work described in the article was done, or was visiting at the time, a 'Present address' (or 'Permanent address') may be indicated as a footnote to that author's name. The address at which the author actually did the work must be retained as the main, affiliation address. Superscript Arabic numerals are used for such footnotes.

### Structured abstract

A structured abstract, by means of appropriate headings, should provide the context or background for the research and should state its purpose, basic procedures (selection of study subjects or laboratory animals, observational and analytical methods), main findings (giving specific effect sizes and their statistical significance, if possible), and principal conclusions. It should emphasize new and important aspects of the study or observations.

### Highlights

Highlights are mandatory for this journal. They consist of a short collection of bullet points that convey the core findings of the article and should be submitted in a separate editable file in the online submission system. Please use 'Highlights' in the file name and include 3 to 5 bullet points (maximum 85 characters, including spaces, per bullet point). You can view [example Highlights](#) on our information site.

### Keywords

Immediately after the abstract, provide a maximum of 6 keywords, using American spelling and avoiding general and plural terms and multiple concepts (avoid, for example, 'and', 'of'). Be sparing with abbreviations: only abbreviations firmly established in the field may be eligible. These keywords will be used for indexing purposes.

### Abbreviations

Define abbreviations that are not standard in this field in a footnote to be placed on the first page of the article. Such abbreviations that are unavoidable in the abstract must be defined at their first mention there, as well as in the footnote. Ensure consistency of abbreviations throughout the article.

### Acknowledgements

Collate acknowledgements in a separate section at the end of the article before the references and do not, therefore, include them on the title page, as a footnote to the title or otherwise. List here those individuals who provided help during the research (e.g., providing language help, writing assistance or proof reading the article, etc.).

### Formatting of funding sources

List funding sources in this standard way to facilitate compliance to funder's requirements:

Funding: This work was supported by the National Institutes of Health [grant numbers xxxx, yyyy]; the Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [grant number zzzz]; and the United States Institutes of Peace [grant number aaaa].

It is not necessary to include detailed descriptions on the program or type of grants and awards. When funding is from a block grant or other resources available to a university, college, or other research institution, submit the name of the institute or organization that provided the funding.

If no funding has been provided for the research, please include the following sentence:

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### Units

Follow internationally accepted rules and conventions: use the international system of units (SI). If other units are mentioned, please give their equivalent in SI.

### Math formulae

Please submit math equations as editable text and not as images. Present simple formulae in line with normal text where possible and use the solidus (/) instead of a horizontal line for small fractional terms, e.g.,  $XY$ . In principle, variables are to be presented in italics. Powers of e are often more conveniently denoted by exp. Number consecutively any equations that have to be displayed separately from the text (if referred to explicitly in the text).

### Footnotes

Footnotes should be used sparingly. Number them consecutively throughout the article. Many word processors can build footnotes into the text, and this feature may be used. Otherwise, please indicate the position of footnotes in the text and list the footnotes themselves separately at the end of the article. Do not include footnotes in the Reference list.

## **APÊNDICE A - Nota à Imprensa**

### **Estudo com a população de adultos residentes em Florianópolis, verifica associação entre vitamina D, inflamação e Síndrome Metabólica**

A síndrome metabólica é diagnosticada pela presença de três ou mais agravos à saúde dentre: Hipertensão arterial, aumento da circunferência de cintura, aumento da glicemia, aumento de triglicerídeos e redução de HDL colesterol.

Este quadro de Síndrome metabólica ainda é caracterizado pelo aumento de proteína C-reativa, que é um marcador de inflamação, que em concentrações elevadas, pode ainda ser fator de risco para doenças cardiovasculares.

Por outro lado, a prevalência de deficiência de vitamina D aumentou na população, comprometendo o efeito anti-inflamatório que esta vitamina exerce de forma sistêmica, expondo nossa população à riscos de saúde que extrapolam a integridade óssea, podendo se estender à doenças cardiovasculares

A vitamina D pode ter seu aporte garantido pelo consumo alimentar e pela síntese cutânea, que acontece por meio da exposição solar. Entretanto, em virtude desta vitamina não se encontrar em quantidade e variedade tão ampla de alimentos, que fazem parte do

hábito alimentar do brasileiro e de outras populações do mundo, mais de 80% das necessidades diárias, deveriam ser oriunda da síntese cutânea

Este trabalho mostrou que 31,9% da população adulta de Florianópolis avaliada, tem diagnóstico de síndrome metabólica, sendo que 82,4% apresentam concentrações séricas de vitamina D abaixo do recomendado (menores de 30 mg/mL) e 25,06 % da população apresenta marcador de inflamação elevado.

Por vários motivos entre eles, geográficos, sociais e culturais, o aporte de vitamina D pode ser prejudicado, seja pela baixa incidência solar em algumas regiões, períodos chuvosos, falta de atividade física ao ar livre, substituição do aleitamento materno por fórmulas infantis, uso de filtro solar para prevenção de câncer de pele, entre outros.

O Estudo EpiFloripa, uma coorte de adultos entre 20 e 59 anos, iniciou o acompanhamento do estado de saúde de adultos residentes em Florianópolis em 2009, com 1720 adultos, permitindo identificar fatores de risco para a saúde da população, assim como fornecer informações de grande importância para a implementação de políticas, ações e serviços de saúde em Florianópolis. Em 2014, nova avaliação foi realizada, permitindo identificar o percentual de indivíduos com síndrome metabólica e determinar as concentrações séricas de vitamina D e proteína C-reativa, marcador de inflamação, em aproximadamente 710 adultos.

Verificou-se ainda que a presença de cada componente diagnóstico de síndrome metabólica, ou seja (hipertensão arterial, aumento da circunferência de cintura, aumento da glicemia, aumento de triglicerídeos e redução de HDL colesterol ) está associada com a

redução de concentrações séricas de vitamina D e aumento de proteína C-reativa.

O mesmo ocorre mediante o aumento de índice de massa corporal, percentual de gordura abdominal, resistência à insulina e concentração de hemoglobina glicada.

Evidenciou-se a associação da vitamina D e proteína C-reativa nos participantes com síndrome metabólica, em indivíduos com diagnóstico de Síndrome Metabólica.

Conclui-se que a vitamina D é um importante marcador inflamatório, e que são necessárias medidas de saúde pública, no sentido de reduzir o quadro de deficiência, que está associado com inflamação.

Mais informações podem ser solicitadas pelo e-mail: [asfassula@gmail.com](mailto:asfassula@gmail.com).