

Relação da vitamina D sobre a inflamação na obesidade

Relationship of vitamin D on obesity inflammation

Relación de la vitamina D sobre la inflamación en la obesidad

Recebido: 25/09/2019 | Revisado: 30/09/2019 | Aceito: 17/10/2019 | Publicado: 25/10/2019

Stéfany Rodrigues de Sousa Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5308-3522>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: stefany.rsm@gmail.com

Raísa de Oliveira Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5490-3577>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: raisa46@hotmail.com

Loanne Rocha dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5418-6715>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: loanners@gmail.com

Jennifer Beatriz Silva Morais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9055-7851>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: jenniferbeatriz.morais@gmail.com

Juliana Soares Severo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1771-7871>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: ju_ssevero@hotmail.com

Mickael de Paiva Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8446-1351>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: mickaelpaivasousa@gmail.com

Kyria Jayanne Clímaco Cruz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4489-702X>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: kyriajayanne@hotmail.com

Ana Raquel Soares de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5383-0137>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: ana_luizamo@hotmail.com

Dilina do Nascimento Marreiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7550-1403>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: dilina.marreiro@gmail.com

Resumo

Introdução: A literatura tem evidenciado deficiência de vitamina D em indivíduos obesos o que contribui para a manifestação da inflamação crônica de baixo grau. Portanto, esta revisão objetiva trazer informações atualizadas sobre a relação da vitamina D com o processo inflamatório desencadeado na obesidade. **Metodologia:** Realizou-se um levantamento bibliográfico nas bases de dados Pubmed, SciELO, LILACS e Cochrane, utilizando as seguintes palavras-chave: "vitamin D" e "inflammation"; "obesity" e "inflammation"; "vitamin D", "obesity" e "inflammation". **Resultados:** Os indivíduos obesos parecem apresentar deficiência de vitamina D decorrente da ingestão inadequada ou captação aumentada dessa vitamina pelo tecido adiposo o que pode contribuir para o aumento da inflamação crônica de baixo grau, presente na obesidade. **Conclusão:** A inadequação no consumo de vitamina D contribui para a manifestação de sua deficiência em obesos. No entanto, mais estudos são necessários, considerando que o metabolismo desse micronutriente não está completamente elucidado.

Palavras-chave: Micronutriente; Metabolismo; Doenças crônicas.

Abstract

Introduction: The literature has shown vitamin D deficiency in obese individuals, which contributes to the manifestation of low-grade chronic inflammation. Therefore, this review aims to provide updated information on the relationship of vitamin D with the inflammatory process triggered in obesity. **Methodology:** A bibliographic survey was performed in the Pubmed, SciELO, LILACS and Cochrane databases, using the following keywords: "vitamin D" and "inflammation"; "obesity" and "inflammation"; "vitamin D", "obesity" and "inflammation". **Results and Discussion:** Obese individuals appear to have vitamin D deficiency due to inadequate intake or increased uptake of this vitamin by adipose tissue

which may contribute to the increase of chronic low grade inflammation present in obesity. Conclusion: The inadequate intake of vitamin D contributes to the manifestation of its deficiency in obese. However, further studies are needed, considering that the metabolism of this micronutrient is not completely elucidated.

Keywords: Micronutrient; Metabolism; Chronic Diseases.

Resumen

Introduction: La literatura ha evidenciado deficiencia de vitamina D en individuos obesos, lo que contribuye a la manifestación de inflamación crónica de bajo grado. Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo proporcionar información actualizada sobre la relación entre la vitamina D y el proceso inflamatorio desencadenado en la obesidad. Metodología: se realizó una encuesta bibliográfica en las bases de datos Pubmed, SciELO, LILACS y Cochrane, utilizando las siguientes palabras clave: "vitamina D" e "inflamación", "obesidad" e "inflamación", "vitamina D", "obesidad" e "inflamación". Resultados: las personas obesas parecen tener deficiencia de vitamina D debido a una ingesta inadecuada o una mayor absorción de esta vitamina por el tejido adiposo, lo que puede contribuir al aumento de la inflamación crónica de bajo grado presente en la obesidad. Conclusión: la ingesta inadecuada de vitamina D contribuye a la manifestación de su deficiencia en obesos. Sin embargo, se necesitan más estudios, considerando que el metabolismo de este micronutriente no está completamente aclarado.

Palabras clave: Micronutriente; Metabolismo; Enfermedad Crónica.

1. Introdução

A obesidade é uma doença crônica considerada fator de risco para doenças como dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e algumas neoplasias. A patogênese dessa doença é complexa e inclui fatores genéticos e ambientais que ainda não foram totalmente esclarecidos (OMS, 2011; Schmidt, 2015)

O excesso de tecido adiposo disfuncional está envolvido na produção de adipocinas pró-inflamatórias, substâncias que aumentam a produção de radicais livres (Cardoso-Saldaña et al., 2015; Oliveira et al., 2015). Diversas pesquisas têm sido conduzidas na perspectiva de elucidar os mecanismos envolvidos na patogênese da obesidade. Nesse sentido, alterações nutricionais como a ingestão dietética reduzida de alguns nutrientes, a exemplo da vitamina D, tem sido de grande interesse pelos pesquisadores, principalmente devido às funções dessa

vitamina em diversos processos celulares vitais como a diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal e modulação do sistema imune (Ceglia, Nelson, Ware, Alysandratos, Bray, Garganta, Nathan, Hu, Hughes & Pittas, 2017; Gangloff, Bergeron, Beaumont, Nazare, Smith, Borel, Lemieux, Tremblay, Poirier, Alméras & Després, 2015).

A literatura tem evidenciado deficiência de vitamina D em indivíduos obesos, o que contribui para a manifestação da inflamação crônica de baixo grau (Bellan; Pirisi & Sainaghi, 2015). Nos estudos de Amer e Qayyum (2012) foi verificada correlação inversa entre as concentrações séricas de vitamina D e a proteína C reativa em indivíduos obesos.

Além disso, Mousa, Naderpoor, Teede, Scragg e De Courten (2018), por meio de uma metanálise, demonstraram que a suplementação dietética de colecalciferol ajuda a alcançar uma redução significativa na atividade da inflamação, uma vez que há diminuição das concentrações séricas de proteína C-reativa e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em indivíduos obesos e diabéticos.

Assim, o objetivo desta revisão é trazer informações atualizadas sobre a relação do metabolismo da vitamina D com o processo inflamatório desencadeado na obesidade.

2. Metodologia

O levantamento bibliográfico desta revisão narrativa foi realizado nas bases de dados Pubmed, SciELO, LILACS e Cochrane utilizando-se artigos publicados de 2008 a 2018, considerando a busca de referências bibliográficas utilizando as seguintes palavras-chave: "vitamin D" e "inflammation"; "obesity" e "inflammation"; "vitamin D", "obesity" e "inflammation". Assim, foram selecionados primeiramente os artigos por meio da leitura breve dos títulos e resumos por três avaliadores distintos em cada base de dados determinada anteriormente. O levantamento bibliográfico abrangeu ensaios clínicos controlados randomizados de coorte e estudo de caso-controle, bem como meta-análises para embasar e complementar a discussão do artigo. Os artigos foram selecionados quanto à originalidade e relevância, considerando-se o rigor e adequação do delineamento experimental, o número amostral, o tipo de medidas fisiológicas e de desempenho realizadas. Os trabalhos clássicos e recentes foram preferencialmente utilizados.

3. Obesidade e Inflamação

A patogênese da obesidade é complexa e inclui fatores genéticos e ambientais que ainda não foram totalmente esclarecidos (OMS, 2011; Schmidt, 2015). A distribuição anatômica do tecido adiposo se dá nos compartimentos subcutâneo e visceral. Histologicamente, esse tecido é composto por adipócitos, tecido nervoso, fibras de colágeno, leucócitos, células mesenquimais, fibroblastos e pré-adipócitos. O tecido adiposo visceral é metabolicamente mais ativo do que o tecido adiposo subcutâneo, pois os adipócitos presentes nesse tecido possuem propriedades inflamatórias intrínsecas, sendo sensíveis a sinais mediados por citocinas (Mcdade, Rutherford, Adair & Kuzawa, 2008; Kohen, Candela, Fernández, Rosa, Milla, Urbieta & López, 2011; Ramalho & Guimarães, 2008).

Sobre este aspecto, a literatura tem relatado que no tecido adiposo a presença de LDL-colesterol oxidada e lesão tecidual, estimulam a ativação de leucócitos que por sua vez promovem sinais de transdução da cascata inflamatória, induzindo a expressão e secreção de proteínas de fase aguda e mediadores inflamatórios, como o TNF- α , interleucina (IL) -1 β , -6, -8, -10, LIF (fator de inibição da leucina) e prostaglandina. Nesse sentido, o aumento do tecido adiposo na obesidade contribui diretamente para a inflamação sistêmica de baixo grau (Gaffen & Hajishengallis, 2008; Gomes, Telo, Souza, Nicolau, Halpern & Serrano Junior, 2010).

A inflamação crônica de baixo grau é evidenciada pela elevação de citocinas e marcadores inflamatórios e pela presença de macrófagos infiltrados no tecido adiposo branco. Apesar de nem todos os mecanismos estarem esclarecidos, há evidências que os pré-adipócitos podem se transformar em células semelhantes a macrófagos mediante estímulo, e estes por sua vez, são secretores de fatores pró-inflamatórios e desempenham papel chave na inflamação (Brasil, Norton, Rossetti, Leão & Mendes, 2007; Cordero, Jiménez, Perona, López, Ferre, Hita, Baeza, Barrilao & Rivas 2012).

As citocinas podem regular a resposta inflamatória, sendo importantes para a progressão de diversas doenças, pois interferem em funções corporais, como controle da ingestão alimentar, balanço energético, sistema imune, sensibilidade à insulina, angiogênese e pressão arterial. O processo inflamatório também conduz à disfunção endotelial, que desencadeia proliferação e migração celular, estresse oxidativo, apoptose e necrose celular (Gomes et al., 2010).

Pesquisas têm evidenciado que a inflamação sistêmica de baixo grau é uma consequência da obesidade, entretanto outros tecidos inflamatórios como o fígado, são capazes de liberar proteínas de fase aguda como a proteína C reativa, em resposta à

estimulação da IL-6 liberada pelos adipócitos (Mcdade et al., 2008; Ramalho & Guimarães, 2008; Pedersen, Jørgensen, Mortensen, Bruunsgaard, Osler, Sørensen, Rod & Lund 2015).

A proteína C reativa participa diretamente no processo de modulação e função endotelial, e induz a expressão de molécula de adesão intercelular -1 (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), proteína 1 quimiotática de monócitos (MCP-1) e selectinas. Esse marcador inflamatório possui ação reguladora da produção de óxido nítrico no endotélio e coordena a produção e secreção de várias citocinas, aumentando sua atividade pró-inflamatória (Brasil et al., 2007; Gomes et al., 2010).

4. Vitamina D

A vitamina D é um hormônio esteróide que desempenha papel importante na manutenção das concentrações séricas de cálcio e fósforo e promoção da saúde óssea. Esta vitamina engloba um conjunto de moléculas secosteroides derivadas do 7-deidrocolesterol, como o metabólito ativo 1,25-di-hidroxitamina D (calcitriol) e seus precursores: a vitamina D3 ou colecalciferol, vitamina D2 ou ergosterol e a 25-hidroxitamina D (25(OH)D) ou calcidiol. A diferença estrutural entre as duas formas biológicas é a presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados à longa cadeia lateral da forma biológica D2 (Castro, 2011; Maeda, Borba, Camargo, Silva, Borges, Bandeira & Castro, 2014; Percegoni & Castro, 2014; Peters & Martini, 2014).

A síntese cutânea da vitamina D estimulada pelos raios solares ultravioletas (Figura 1) ocorre a partir do 7-deidrocolesterol (metabólito do colesterol), que origina a vitamina D3 por meio da isomerização dependente da temperatura. Esta, por sua vez, é transportada para o fígado onde é hidroxilada no carbono 25, formando a 25(OH)D. A etapa seguinte consiste em outra hidroxilação por meio da ação da enzima 1-hidroxilase, no túbulo proximal do rim, originando 1,25(OH)2D (Holick, Binkley, Ferrari, Gordon, Hanley, Heaney, Murad & Weaver, 2011; Maeda et al., 2014).

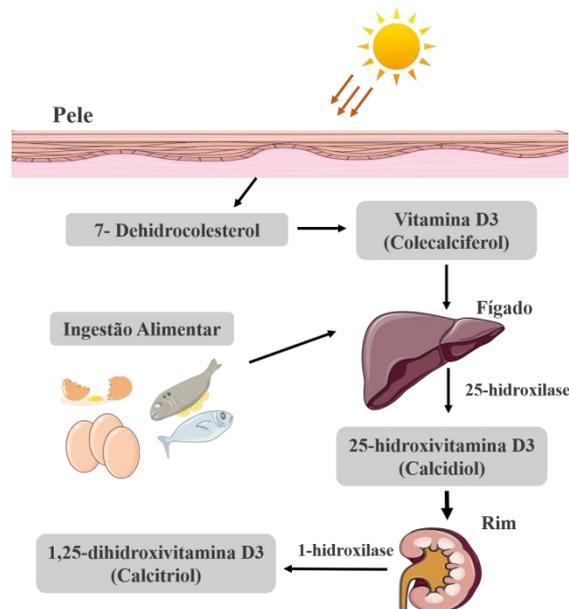


Figura 1. Metabolismo da vitamina D. Adaptado de: Peters & Martini (2014).

As funções biológicas desse nutriente são exercidas por meio da sua ligação a receptores nucleares específicos, denominados receptores de vitamina D (VDR). Esses receptores são expressos em diversos tipos de células e diante da sua ligação aos receptores localizados nessas células é que a vitamina D exerce funções distintas como neuroproteção, em que há síntese de neurotransmissores, diferenciação celular, antiproliferação em células tumorais e indução de apoptose. Além disso, destaca-se o papel importante na absorção intestinal do cálcio, remodelação óssea, estimulação da secreção de insulina e síntese de peptídeos antimicrobianos além da melhora da força muscular e da regulação das vias que auxiliam na função do músculo cardíaco (Inda Filho & Melamed, 2013; Jamka, Woźniewicz, Walkowiak, Bogdański, Jeszka & Stelmach-Mardas, 2015; Mousa et al., 2016).

As fontes relevantes de vitamina D são os alimentos ou a síntese endógena. Os principais alimentos que contêm essa vitamina são atum, salmão, fígado e gema de ovo, sendo a vitamina D2 obtida na alimentação principalmente por meio de alimentos de origem vegetal, enquanto a vitamina D3 em alimentos de origem animal (Maeda et al., 2014). Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, os valores de referência de ingestão para adultos variam entre 400 e 2.000 UI e depende da exposição solar e cor da pele (Hauschild; Schiefe & Thieme, 2015; Inda Filho & Melamed, 2013; Koul, Ahmad, Ahmad, Jan, Shah & Khan 2011).

5. Vitamina D e Inflamação na Obesidade

Em indivíduos obesos a hipertrofia e hiperplasia dos adipócitos são caracterizadas pelo aumento do tamanho e número dessas células. A hipertrofia, em particular, favorece redução da secreção de adiponectina e aumento da secreção de citocinas inflamatórias, tais como IL-6 e IL-8, TNF- α e proteína quimiotática de monócitos (MCP1) (Mutt, Hyppönen, Saarnio, Järvelin & He, 2014; Tao, 2015).

É oportuno destacar que a deficiência de vitamina D parece influenciar em processos inflamatórios e na obesidade. Diversos estudos verificaram uma associação entre doenças inflamatórias e a concentração reduzida no soro de 25(OH)D na população em geral (Mangin, Sinha & Fincher, 2014). Recentemente, estudos têm sugerido associação entre concentrações séricas reduzidas de vitamina D e a presença de obesidade. Pesquisa conduzida em adolescentes obesos mostrou correlação entre a deficiência de vitamina D e o aumento do peso corporal e do índice de massa corpórea (Slusher, Mcallister & Huang, 2015). Sobre este aspecto o metabolismo da vitamina D parece ser influenciado pela adiposidade, sendo que o excesso de tecido adiposo conduz à deficiência dessa vitamina (Vimaleswaran, Berry, Lu, Tikkanen, Pilz, Hiraki, Cooper, Dastani, Li, Houston, Madeira & Michaelsson, 2013).

A vitamina D promove a diferenciação de monócitos para macrófagos, impedindo-os de liberarem citocinas inflamatórias e reduzindo a sua capacidade para apresentar antígenos aos linfócitos por inibir expressão na superfície celular de histocompatibilidade de classe 2 complexo (MHC-II) molecular (Mousa et al., 2016)

Estudos relatam o papel do 1,25(OH)2D na regulação do sistema imune, a partir do seu efeito imunomodulador sobre as células da imunidade inata. Estudos *in vitro* detectaram a ação deste nutriente induzindo à diferenciação de monócitos pela inibição da produção de citocinas como a TNF- α , IL-6, IL-1. Além disso, a 1,25(OH)2D diminui a maturação das células dendríticas, regulando a expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II e de CD40, CD80, CD83 e CD86 e favorecendo a ativação de linfócitos T (Bellan, Pirisi & Sainaghi, 2015).

Essa vitamina também suprime a proliferação das células T e monócitos, e regula negativamente as citocinas pró-inflamatórias, incluindo a proteína C reativa, TNF- α , IL 6, IL-1 e IL-8, enquanto a regulação positiva de citocinas antiinflamatórias tais como associações de IL-10. Os dados *in vitro* também mostraram a ausência de VDR e aumento da atividade do factor nuclear *kappa* B (NFkB), um fator de transcrição com um papel chave na imunomodulação e na fisiopatologia de várias doenças inflamatórias e crônicas (Jamka et al., 2015).

Nesse sentido, a 1,25(OH)₂D está envolvida na regulação da inflamação do tecido adiposo, pois reduz a secreção de citocinas pro-inflamatórias pelos adipócitos, favorecendo redução, por exemplo, de TNF- α induzida pela secreção de MCP-1 (Mutt et al., 2014). Por isso, a influência da vitamina D na redução da inflamação se dá pela modulação da expressão gênica de citocinas mediada pelo receptor desse nutriente. Essa vitamina inibe a produção de IL-2 e estimula os efeitos das células do tipo T-helper 2 dos linfócitos, diminuindo as concentrações de metaloproteinases de matriz. Em monócitos, o receptor de vitamina D regula negativamente a expressão de IL-10, por meio da ligação na região promotora (Al-Daghri, Guerini, Al-Attas, Alokail, Alkharfy, Draz, Agliardi, Costa, Saulle, Mohammed, Biasin & Clerici, 2014; Amer & Quayyum, 2012; Matilainen, Husso, Toropainen, Seuter, Turunen, Gynther, Ylä-Herttuala, Carlberg & Väisänen, 2010).

Segundo Tao (2015) a suplementação de vitamina D inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias em várias linhagens celulares, incluindo monócitos e macrófagos. Essas células expressam a enzima 25-hidroxivitamina D3-1 α -hidroxilase. Por conseguinte, a 1,25(OH)₂D pode ser produzida localmente e exercer seus efeitos imunomoduladores. Em uma metanálise conduzida por Chang, Yi e Yang (2015) verificou-se associação significativa entre a deficiência de vitamina D e obesidade. Segundo os autores a concentração sérica de 25(OH)D é reduzida na obesidade e que a composição e distribuição da gordura corporal em pacientes obesos podem estar associadas ao status da vitamina D, independente do *status* mineral ósseo.

Enquanto que um estudo realizado por Cavalcante, Silva, Costa, Persuhn, Issa, Freire, & Gonçalves (2015) avaliou o efeito da suplementação de megadose de vitamina D3 (200.000 UI) e a influência no polimorfismo do gene VDR sobre o perfil inflamatório e estresse oxidativo em mulheres idosas com deficiência de vitamina D, e concluiu que a suplementação reduziu os marcadores inflamatórios e aumentou a capacidade antioxidante total em mulheres idosas com deficiência da vitamina.

Amer e Quayyum (2012) encontraram relação inversa entre as concentrações séricas reduzidas de vitamina D e os níveis de proteína C reativa em adultos. Sobre este aspecto, a vitamina D e seus análogos inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias que modulam a resposta imunitária específica tecidual e restringem a inflamação por meio dos receptores VDR.

6. Considerações Finais

Diante do exposto, esta revisão consiste em um conjunto de estudos atualizados e publicados nessa temática, que pode servir como norteador no desenvolvimento de pesquisas que possam elucidar mais relações entre a vitamina D e a inflamação crônica de baixo grau presente na obesidade.

Os indivíduos obesos parecem apresentar deficiência de vitamina D decorrente da ingestão inadequada ou captação aumentada dessa vitamina pelo tecido adiposo. Nesse sentido, destaca-se que a deficiência desse nutriente parece contribuir para o aumento da inflamação crônica de baixo grau. Assim, torna-se evidente a necessidade de estudos que possam esclarecer a influência dessa vitamina nos marcadores de inflamação, bem como a importância para intervenções por meio da suplementação com vitamina D para indivíduos obesos.

Referências

Al-Daghri, N.M., Guerini, F.R., Al-Attas, O.S., Alokail, M.S., Alkharfy, K.M., Draz, H.M., Agliardi, C., Costa, A.S., Saulle, I., Mohammed, A.K., Biasin, M & Clerici, M.(2014).

Vitamina D receptor gene polymorphisms are associated inflammosomal activity. *PLoS One*, 9(7):102-141.

Amer, M & Qayyum, R.(2012). Relation between serum 25-hydroxyvitamin d and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *American Journal of Cardiology*, 109:226–230.

Bellan, M., Pirisi, M & Sainaghi, P.P.(2015). Osteoporosis in rheumatoid arthritis: role of the vitamin D/parathyroid hormone system. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 55(3):256-263.

Brasil, A.R., Norton, R.C., Rossetti, M.B., Leão, E & Mendes, R.P.(2007). C-reactive protein as an indicator of low intensity inflammation in children and adolescents with and without obesity. *Jornal de Pediatria*, 83(5):477-480, 2007.

Cardoso-Saldaña G.C., Medina-Urrutia, A.X., Posadas-Romero, C., Juárez-Rojas, J.G., Jorge-Galarza, E., Vargas-Alarcón, G & Posadas-Sánchez, R.(2015). Fatty liver and abdominal fat relationship with high C-reactive protein in adults. *Annals of Hepatology*, 14(5):658-665.

- Castro, L.C.G.(2011). O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(8):566–575.
- Cavalcante., I.G.M., Silva, A.S., Costa, M.J., Persuhn, D.C., Issa, C.T., Freire, T.L.L & Gonçalves, M.C.R.(2015). Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Experimental Gerontology*, 66(1):10-6.
- Ceglia, L., Nelson, J., Ware, J., Alysandratos, K.D., Bray, G.A., Garganta, C., Nathan, D.M., Hu, F.B., Hughes, D.B & Pittas, A.G.(2017). Association between body weight and composition and plasma 25-hydroxyvitamin D level in the Diabetes Prevention Program. *European Journal of Nutrition*, 56(1):161-170.
- Chang, E.J., Yi, D.Y & Yang, H.R.(2015). Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Obese Children with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Korean Medical Science*, 30: 1821-1827.
- Cordero, M.J.A., Jiménez, E.G., Perona, J.S., López, C.A.P., Ferre, J.A. Hita, E.O., Baeza, M.R., Barrilao, R.G & Rivas, F.G.(2012). Obesidad y su relacion con marcadores de inflamacion y acidos grasos de eritrocito en un grupo de adolescentes obesos. *Nutrição Hospitalar*. 27(1):161-164.
- Gaffen, S & Hajishengallis, G.(2008). A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *Journal of Dental Research*, 87(9):817–28.
- Gangloff, A., Bergeron, J., Beaumont, E. P., Nazare, J.A., Smith, J., Borel, A.L., Lemieux, I., Tremblay, A., Poirier, P., Alméras, N & Després, J.P.(2015). Effect of adipose tissue volume loss on circulating 25-hydroxyvitamin D levels: results from a 1-year lifestyle intervention in viscerally obese men. *International Journal of Obesity*, 39(11):1638–43.

Gomes, F., Telo, D.F., Souza, H.P., Nicolau, J.C., Halpern, A & Serrano Junior, C.V.(2010). Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 94(2):273-279.

Hauschild, D.B., Shiefe, M.E.M & Thieme, R.D. *Vitaminas, minerais e eletrólitos: aspectos fisiológicos, nutricionais e dietéticos*. Ed Rubio, 344 p, 2015.

Holick, M.F., Binkley N.C., Ferrari, H.A.B., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H & Weaver, C.M.(2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7):1911-1930.

Inda Filho, A.J & Melamed, M.L.(2013). Vitamin D and kidney disease: what we know and what we do not know. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 35:323–331.

Jamka, M., Woźniewicz, M., Walkowiak, J., Bogdański, P., Jeszka, J & Stelmach-Mardas, M.(2015). The effect of vitamin D supplementation on select inflammatory biomarker in obese and overweight subjects: a systematic review with meta-analysis. *European Journal of Nutrition*, 55(6)2163-2176.

Kohen, V.L., Candela, C.G., Fernández., C.F., Rosa, L.Z., Milla, S.P., Urbietta, M & López, L.M.B.(2011). Parametros hormonales en mujeres con sobrepeso. *Nutrição Hospitalar*, 26(4):884-889.

Koul, P.A., Ahmad, S.H., Ahmad, F., Jan, R.A., Shah, S.U & Khan, U.H.(2011). Vitamin D toxicity in adults: A case series from an area with endemic hypovitaminosis D. *Oman Medical Journal*, 26(3):201-204, 2011.

Maeda, S.S., Borba, V.Z.C., Camargo, M.B.R., Silva, D.M.W., Borges, J.L.C., Bandeira, F & Castro, M.L.(2014). Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(1):411 – 433.

Mangin, M., Sinha, R & Fincher, K.(2014). Inflammation and vitamin D: the infection

connection. *Inflammation Research*, 63(2):803–819.

Matilainen, J.M., Husso, T., Toropainen, S., Seuter, S., Turunen, M.P., Gynther, P., Ylä-Herttuala, S., Carlberg, C & Väisänen, S.(2010). Primary effect of 1, 25(OH)2D3 on IL-10 expression in monocytes is short-term downregulation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1803(11):1276 –1286.

McDade, T W., Rutherford, J.N., Adair, L & Kuzawa, C.(2008). Adiposity and Pathogen Exposure Predict C-Reactive Protein in Filipino Women. *Journal of Nutrition*, 138(12):2442-2447.

Mousa, A., Naderpoor, N., Teede, H., Scragg, R & De Courten, B.(2018). Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*. 76:380–94.

Mutt, S.J., Hyppönen, E., Saarnio, J., Järvelin, M.R & Herzig, K.H.(2014). Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Frontiers in Physiology*, 24(5):228

Oliveira, A.R., Cruz, K.J.C., Morais, J.B.S., Severo, J.S., Freitas, T.E., Veras, A.L., Romero, A.B.R., Colli, C., Nogueira, N.N., Leal, F.L.T & Marreiro, D.N. Magnesium status and its relationship with c-reactive protein in obese women. *Biological Trace Element Research*. 168(2):296-302, 2015.

Pedersen, J.M., Jørgensen, E.B., Mortensen, E.L., Bruunsgaard, H., Osler, M., Sørensen, T.I., Rod, N & Lund, R.(2015). Late Midlife C-Reactive Protein and Interleukin-6 in Middle Aged Danish Men in Relation to Body Size History Within and Across Generations. *Obesity*, 24(2):461-468.

Peters, B. S. E., Martini, A. *Função Planamente Reconhecidas de Nutrientes: Vitamina D*. 2^a ed. São Paulo, 2014.

Ramalho, R, Guimarães, C. Papel do tecido adiposo e dos Macrófagos no estado de inflamação Crônica associada à obesidade. *Acta Médica Portuguesa*, v. 21:489-496, 2008.

Schmidt, A. Relação entre a deficiência de vitamina d e obesidade: uma revisão atual. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, 9(53):207-212, 2015.

Slusher, A.L., Mcallister, M.J & Huang, C.J.(2015). A therapeutic role for vitamin D on obesity-associated inflammation and weight-loss intervention. *Inflammation Research*, 64(8):565-575.

Tao, R.X.(2015). Inverse Correlation between Vitamin D and C-Reactive Protein in Newborns. *Nutrients*, 7(11):9218–9228.

Vimaleswaran, K.S., Berry, D.J., Lu, C., Tikkanen, E., Pilz, S., Hiraki, L.T., Cooper, J.D., Dastani, Z., Li, R., Houston, D.K., Madeira, A.R., Michaelsson, K, et al. . Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Medic*, v. 10, n. 2, p.1001-1383, 2013.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Stéfany Rodrigues de Sousa Melo – 12%

Raísa de Oliveira Santos – 12%

Loanne Rocha dos Santos – 12%

Jennifer Beatriz Silva Morais – 11%

Juliana Soares Severo – 10,6%

Mickael de Paiva Sousa -10,6%

Kyria Jayane Clímaco Cruz - 10,6%

Ana Raquel Soares de Oliveira - 10,6%

Dilina do Nascimento Marreiro - 10,6%