

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA
E DO ADOLESCENTE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D
E OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

VERÔNICA INDICATTI FIAMENGI

Porto Alegre, Brasil

2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA
E DO ADOLESCENTE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D
E OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

VERÔNICA INDICATTI FIAMENGI

Orientadora: **Profa. Dra. Elza Daniel de Mello**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Indicatti Fiamenghi, Verônica
Associação entre deficiência de vitamina D e
obesidade em crianças e adolescentes: revisão
sistemática e metanálise / Verônica Indicatti
Fiamenghi. -- 2020.
45 f.
Orientador: Elza Daniel de Mello.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. vitamina D. 2. obesidade. 3. crianças. 4.
adolescentes. I. de Mello, Elza Daniel, orient. II.
Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA
E DO ADOLESCENTE

**ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D
E OBESIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES:
REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

VERÔNICA INDICATTI FIAMENGI

Orientadora: **Profa. Dra. Elza Daniel de Mello**

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Defesa: 17/02/2020

Prof. Dra. Renata Rocha Kieling

Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente – UFRGS

Prof. Dr. Guilherme Guaragna Filho

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA

Prof. Dra. Vandrêa Carla de Souza

Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde - UCS

Porto Alegre, Brasil

2020

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Jaqueline e Vanderlei, que são meu porto seguro, meus maiores incentivadores, minha fonte inesgotável de força e amor.

À minha irmã Stella, minha melhor amiga e minha certeza de que nunca estarei sozinha.

À minha orientadora prof Elza, exemplo de pesquisadora, professora, pediatra e mulher.

Obrigada por tantos ensinamentos, oportunidades e acolhida.

RESUMO

Introdução: A obesidade infantil é uma endemia mundial. A deficiência de vitamina D (vit D) tem prevalência significativa na população pediátrica. Baixos níveis de vit D e o excesso de gordura corporal exercem efeitos negativos mútuos. Há evidências que a obesidade seja um fator de risco para hipovitaminose D. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de deficiência de vit D em crianças e adolescentes obesos quando comparados à controles eutróficos. **Métodos:** Revisão sistemática com metanálise de estudos realizados com pacientes com idade entre 0-18 anos, com diagnóstico de obesidade e deficiência de vit D e grupo controle de indivíduos eutróficos. Os estudos foram identificados por meio de pesquisa nas bases de dados Pubmed, Embase e LILACS sem limitador de tempo. A busca foi realizada através dos termos “obesidade” em combinação com “população pediátrica” e “vit D”. **Resultados:** Foram encontrados 3155 artigos na busca e após análise por dois avaliadores, 20 artigos preencheram os critérios de inclusão. Um total de 24600 crianças e adolescentes foram incluídos. Na metanálise, o risco relativo para associação entre obesidade e deficiência de vit D na população pediátrica foi de 1,41 (IC 95% 1,26-1,59) ($I^2=89\%$, $p <0,01$). **Conclusão:** Crianças e adolescentes obesos apresentam maior risco de apresentar deficiência de vit D.

Palavras-chave: Obesidade, Vitamina D, Metanálise, Crianças, Adolescentes.

ABSTRACT

Introduction: Childhood obesity is a worldwide endemy. The prevalence of vitamin D deficiency is significant in pediatric population. Vitamin D deficiency and the excess of body fat have mutual negative effects. Obesity may be a risk factor for hypovitaminosis D.

Objective: To evaluate the prevalence of vitamin D deficiency in obese children and adolescents when compared to eutrophic controls. **Methods:** Systematic review with meta-analysis covering studies with patients aged 0-18 years old, diagnosed with obesity and vitamin D deficiency and control group of eutrophic patients. The studies were searched at Pubmed, Embase e LILACS databases, without time limit. The search used the terms “obesity” in combination with “pediatric population” and “vitamin D”. **Results:** Through the search were found 3,155 articles and after analysis, 20 studies were selected according to the study objectives. A total of 24,600 children and adolescents were included. Through meta-analysis, the relative risk for the association between obesity and vitamin D deficiency in pediatric population was 1.41 (IC 95% 1.26-1.59) ($I^2=89%$, $p <0.01$). **Conclusion:** Children and adolescents with obesity have higher risk of vitamin D deficiency.

Palavras-chave: Obesity, Vitamin D, Matanalysis, Children, Adolescent.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CDC	Center for Disease Control and Prevention
DP	Desvio-padrão
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC	Índice de Massa Corporal
I^2	Teste de Inconsistência
IC	Intervalo de Confiança
MeSH	Medical Subject Headings
mL	Mililitro
Mmol	Milimol
ng	Nanograma
25 (OH) D	25-hidroxi vitamina D
1,25 (OH) 2D	1,25-di-hidroxivitamina D
PTH	Paratormônio
UI	Unidade Internacional
Vit D	Vitamina D
OMS	Organização Mundial da Saúde
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DE LITERATURA	11
3	JUSTIFICATIVA	17
4	OBJETIVOS	18
4.1	OBJETIVO GERAL	18
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
5	METODOLOGIA	19
5.1	DELINEAMENTO	19
5.2	AMOSTRA	19
5.2.1	Estratégia de busca	19
5.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	20
5.4	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	20
5.5	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	21
5.6	EXTRAÇÃO DOS DADOS	21
5.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
6	ARTIGO ORIGINAL	23
7	CONCLUSÕES	39
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
9	REFERÊNCIAS	41

1 INTRODUÇÃO

A prevalência de obesidade infantil vem aumentando mundialmente nas últimas décadas, configurando uma endemia (ABARCA-GÓMEZ *et al.*, 2017; SKINNER *et al.*, 2018). No Brasil, a Pesquisa Nacional da Saúde do Escolar de 2015 mostrou prevalência de 23,7%, estimando 3 milhões de escolares brasileiros com excesso de peso (IBGE, 2016). Sabe-se que o excesso de peso na infância e na adolescência configura importante fator de risco para obesidade na vida adulta, assim como para o desenvolvimento de comorbidades (ABARCA-GÓMEZ *et al.*, 2017)

Em relação à vitamina D (vit D), além de seu papel na saúde óssea e metabolismo do cálcio e fósforo, é conhecida também sua importância em funções imunológicas e em doenças crônicas (DANKERS *et al.*, 2017). A deficiência de vit D varia com a região geográfica, com prevalência estimada em 15% em estudo com população geral pediátrica nos Estados Unidos da América (MANSBACH; GINDE; CAMARGO, 2009). Recomenda-se a suplementação profilática de vit D em crianças e adolescentes que não tenham exposição solar regular, com ingestão inadequada na dieta e em todas as crianças em aleitamento materno exclusivo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

Sugere-se que os níveis séricos de vit D são mais baixos em indivíduos obesos, gerando risco aumentado de alterações do controle glicêmico e síndrome metabólica (BIKLE, 2014). Metanálise de 2015 com adultos mostrou associação entre deficiência de vit D e obesidade, tendo os indivíduos obesos 3,4 vezes mais chance de apresentar deficiência de vit D quando comparados com controles eutróficos (YAO *et al.*, 2015).

Neste contexto, a realização de revisão sistemática com metanálise permite sumarizar os dados já publicados em pediatria, além de ser uma perspectiva para otimizar o diagnóstico e suplementação de vit D neste grupo de risco.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define obesidade como peso para altura acima de 3 desvios-padrão (DP) da mediana para idade em crianças até 5 anos e Índice de Massa Corporal (IMC) para idade acima de 2 DP da mediana em crianças entre 5 e 19 anos de idade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Outra classificação comumente usada é a do Center for Disease Control and Prevention (CDC), que define sobrepeso como IMC acima do percentil 85% para idade e sexo e obesidade como IMC acima do percentil 95% para idade e sexo (BARLOW, 2007).

Dados recentes reportam alta prevalência de excesso de peso nos Estados Unidos da América, evidenciando que 1 em cada 5 crianças apresenta obesidade. Além disso, houve um aumento dos casos de obesidade grave nos últimos 18 anos, em todas as faixas etárias e populações (SKINNER *et al.*, 2018). No Brasil, dados epidemiológicos mostram que o sobrepeso e a obesidade são encontrados com grande frequência, em todas as classes sócio-econômicas e em diferentes regiões brasileiras. Entre 1989 e 2009, o número de crianças obesas aumentou em mais de 300% (IBGE, 2010).

Fatores genéticos e ambientais contribuem para o risco de obesidade, entretanto o crescimento rápido da prevalência mundial reforça o papel das mudanças alimentares e da diminuição da prática de atividades físicas, que resultam em um desequilíbrio entre a energia ingerida e gasta, com consequente acúmulo calórico (BARLOW, 2007).

A obesidade infanto-juvenil está associada com comorbidades em quase todos os sistemas do corpo. Há um risco aumentado de resistência a insulina, diabetes melitus tipo 2, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, apnéia obstrutiva do sono, fígado gorduroso não alcoólico, problemas ortopédicos, entre outros (KUMAR; KELLY, 2017). Além disso, a obesidade na infância e adolescência é um forte preditor de obesidade na idade adulta. Mesmo

ocorrendo redução de IMC ao longo do tempo, sabe-se que a obesidade infanto-juvenil deixa danos permanentes na saúde do indivíduo quando adulto (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Para o manejo do excesso de peso em crianças, recomenda-se uma abordagem em estágios. O estágio 1 inclui ajustes na dieta e atividade física, com limitação das atividades sedentárias. Se não houver melhora do IMC em 3-6 meses, passa-se para o próximo estágio. No estágio 2, recomenda-se acompanhamento com nutricionista para dieta balanceada, atividade física supervisionada de no mínimo 60 minutos por dia e 1 hora ou menos por dia de televisão e/ou computadores e tablets. O estágio 3 tem um contato mais próximo com profissionais da saúde e uso de mais estratégias comportamentais e de monitoramento. O estágio 4 requer equipe multidisciplinar especialista em obesidade infantil para manejo com dietas com baixas calorias, uso de medicações e/ou cirurgias (BARLOW, 2007).

A tabela 1 descreve estratégias comportamentais para o tratamento da obesidade na infância e adolescência.

A vit D pode ser produzida endogenamente (80-90%) na pele, através da exposição à radiação solar, e também pode ser obtida através da dieta (10-20%) e da ingestão de suplementos (BIKLE, 2014). Quanto ao seu metabolismo, é encontrada inicialmente nas formas de vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalfiferol). As vitaminas D2 e D3 são provenientes da dieta e absorvidas no duodeno e jejuno. A vitamina D3 também é sintetizada na pele pela exposição aos raios ultravioleta B. Ambas as formas sofrem hidroxilação no fígado, resultando na formação de 25(OH)D ou calcidiol, a principal forma circulante. Após, ocorre nova hidroxilação no rim pela ação da enzima 1-alfa-hidroxilase, que converte o calcidiol na forma biologicamente ativa chamada de calcitriol ou 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) (CHRISTAKOS *et al.*, 2010).

Tabela 1 – Estratégias comportamentais para o tratamento da obesidade na infância e adolescência

<p>Abordagens dietéticas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Incentivar consumo de 5 porções de frutas e vegetais diariamente 2. Diminuir consumo de alimentos com alta densidade calórica como gorduras saturadas, salgadinhos e alimentos com alto índice glicêmico, como doces 3. Diminuir consumo de bebidas açucaradas e/ou com aromatizantes 4. Diminuir o consumo de alimentos fora de casa, em particular fast-foods 5. Fazer o desjejum todos os dias 6. Não pular refeições
<p>Atividade física</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Diminuir atividades sedentárias como ver televisão, internet e jogar vídeo game para 2 horas por dia 2. Participar de exercícios divertidos e adequados para a idade 3. Aumentar a intensidade, frequência e duração das atividades físicas gradualmente e de acordo com a tolerância da criança e/ou adolescente 4. Praticar mais de 1 hora de atividade física diariamente

Fonte: KUMAR; KELLY, 2017.

Embora denominada vitamina, sabe-se que a vit D é conceitualmente um pró hormônio que desempenha papel fundamental na homeostase do cálcio e fósforo e no metabolismo ósseo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016). O raquitismo nas crianças e a osteomalácia nos adultos são as principais manifestações de deficiência de vit D na saúde óssea (BIKLE, 2012). Além disso, a vit D também tem ações extra esqueléticas, uma vez que está envolvida na regulação de diversos genes e processos fisiológicos. Sua deficiência parece estar

associada a doenças auto imunes (diabetes melitus tipo 1, esclerose múltipla, doença de Crohn e artrite reumatoide), asma, dermatite atópica, doenças cardiovasculares e diversas neoplasias (BATTALUT *et al.*, 2013; SAGGESE *et al.*, 2015).

O melhor indicador para avaliar o *status* de vit D é o metabólito 25(OH)D (Evidência A) (MAEDA *et al.*, 2014). Não há consenso em relação ao valor de corte para definição de deficiência e insuficiência de vit D. Na literatura médica, os valores variam de 20 a 32ng/mL (50 a 80 mmol/L) (HEANEY *et al.*, 2003; REID; AVENELL, 2011). Um dos fatores que deve ser considerado quando se avaliam os níveis dessa vitamina é a variabilidade dos métodos usados para mensuração, sendo aqueles baseados em cromatografia considerados o padrão-ouro. Métodos imunométricos automatizados podem ser utilizados na prática clínica, considerando-se a boa correlação com o método de excelência, praticidade e menor custo (MAEDA *et al.*, 2014).

Estima-se que 1 bilhão de pessoas no mundo tenha deficiência ou insuficiência de vit D (HOLICK, 2007). No Brasil, também é elevada a prevalência de hipovitaminose D. Em estudo realizado com 254 crianças saudáveis entre 6 e 24 meses de idade em São Paulo, 36% apresentava deficiência ou insuficiência de vit D (ALMEIDA *et al.*, 2018). Santos e colaboradores (2012) encontraram apenas 9,4% de suficiência de vit D em amostra de meninas de 7-18 anos de idade no sul do Brasil.

Os principais fatores de risco para hipovitaminose D são relacionados à diminuição da síntese cutânea (exposição solar inadequada e pele escura), diminuição da ingestão, aleitamento materno exclusivo (pela baixa concentração de vitD no leite materno), enfermidades que afetam a absorção intestinal, doenças hepáticas ou renais que interfiram na síntese da forma ativa, uso de medicamentos e obesidade (HOLICK, 2007).

As manifestações clínicas da hipovitaminose D variam com sua gravidade e duração, podendo ser assintomática ou apresentar-se com atraso do crescimento e desenvolvimento,

irritabilidade, dores ósseas, alterações de cálcio, fósforo e paratormônio (PTH) e raquitismo (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

O tratamento da hipovitaminose D varia com a idade. De acordo com Endocrine Society Clinical Practice Guidelines (2011), em menores de 1 ano de idade recomenda-se a dose de 2000UI/dia por 8-12 semanas, seguido de dose de manutenção de 400-1000UI/dia. Em crianças e adolescentes entre 1 e 18 anos, a dose de tratamento também é de 2000UI/dia por 8-12 semanas, entretanto a dose de manutenção varia de 600-1000UI/dia (HOLICK *et al.*, 2011).

A Sociedade Brasileira de Pediatra recomenda a prevenção através da suplementação de vit D, com 400 UI/dia em menores de 1 ano e 600 UI/dia em maiores de 1 ano, para crianças em aleitamento materno exclusivo iniciando logo após o nascimento, crianças em uso de fórmula láctea fortificada que ingerem volume menor que 1000 mL/dia, crianças e adolescentes que não ingerem pelo menos 600UI/dia de vit D na dieta ou que não se exponham ao sol regularmente (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

A deficiência de vit D e o excesso de gordura corporal exercem efeitos negativos mútuos, decorrentes de processos metabólicos que geram acúmulo de formas inativas e diminuição da biodisponibilidade de vit D, além de diminuição da secreção e sensibilidade dos tecidos à insulina. O acúmulo de tecido adiposo gera alterações inflamatórias, com aumento da produção de citocinas, que resultam na resistência à insulina. A vit D parece ter efeito modulador na expressão de genes reponsáveis pela secreção de citocinas que também reduzem a sensibilidade dos tecidos à insulina (ZAKHAROVA *et al.*, 2019).

Sugere-se que a obesidade seja um fator de risco para a deficiência de vit D. Estudo publicado em 2013 evidenciou que um ponto de IMC levou à redução de 1,15% na concentração de 25(OH)D (VIMALESWARAN *et al.*, 2013).

A relação entre hipovitaminose D e obesidade já foi amplamente estudada na população em geral. Metanálise de 2015 mostrou associação entre deficiência de vitamina D e obesidade, com OR 3.43 (IC 95% 2.33, 5.06) (YAO *et al.*, 2015).

Não há consenso na razão pela qual os níveis de vit D são mais baixos em indivíduos obesos. A principal hipótese seria a absorção da vit D, que é lipossolúvel, pelo tecido adiposo (WORTSMAN *et al.*, 2000). Outras explicações seriam a menor exposição de indivíduos obesos ao sol por serem mais sedentários e também a redução da síntese de 25(OH)D como resultado da esteatose hepática que comumente está presente na obesidade (FLOREZ *et al.*, 2007; TARGHER *et al.*, 2007).

3 JUSTIFICATIVA

A alta prevalência de obesidade infantil é um problema de saúde pública em todo mundo, trazendo preocupações principalmente relacionadas ao desenvolvimento de comorbidades na infância, adolescência e vida adulta (ABARCA-GÓMEZ *et al.*, 2017).

Pelas suas várias ações imunológicas e em diferentes órgãos e sistemas, a vit D vem sendo cada vez mais estudada. A hipovitaminose D também apresenta-se como um problema de saúde pública com o aumento de sua prevalência (SAGGESE *et al.*, 2015; DANKERS *et al.*, 2017).

A obesidade e a hipovitaminose D parecem ser problemas correlacionados e com efeitos deletérios na saúde da população pediátrica.

Apesar disso, não existe consenso na literatura em relação ao aumento do risco de deficiência de vit D em crianças e adolescentes com obesidade, sendo importante estabelecer este dado através da revisão dos estudos já realizados na área.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a razão de prevalência de hipovitaminose D em crianças e adolescentes com obesidade, quando comparados com grupo controle de crianças e adolescentes eutróficos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar o nível sérico de 25-hidroxi vitamina D que é considerado deficiência de acordo com os estudos analisados.
2. Avaliar outros fatores confundidores que podem estar relacionados com a deficiência de vit D e obesidade na população estudada.
3. Analisar a qualidade metodológica dos estudos encontrados sobre a relação entre deficiência de vitamina D e obesidade infantil.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO

Revisão sistemática com metanálise.

5.2 AMOSTRA

Amostra com todos os estudos identificados em busca realizada em junho de 2019 e atualizada em dezembro de 2019. Os estudos foram identificados por meio de pesquisa nas bases de dados Pubmed¹, Embase² e Lilacs³. Para a busca, foram utilizados os termos “obesidade” em combinação com “população pediátrica” e “vitamina D”, através de vocabulários estruturados Medical Subject Headings (MeSH) para Pubmed, Emtree para Embase e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para Lilacs.

O protocolo da revisão sistemática foi registrado no Registro Prospectivo Internacional da Base de Dados de Análises Sistemáticas (PROSPERO) sob o número CRD42019137788.

5.2.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A estratégia de busca dos estudos foi realizada com a intenção de captar a totalidade das referências pertinentes. Foram utilizados os seguintes termos e suas variações como estratégia de busca para o PubMed:

#1 “Obesity”[Mesh] OR “Obesity”[tiab] OR “Overweight”[Mesh] OR “Overweight”[tiab] OR “Pediatric Obesity”[Mesh] OR “Obesity, Pediatric”[tiab] OR “Childhood Onset Obesity”[tiab] OR “Obesity, Childhood Onset”[tiab] OR “Obesity in Childhood”[tiab] OR “Child Obesity”[tiab] OR “Obesity, Child”[tiab] OR “Childhood Obesity”[tiab] OR “Obesity,

¹ Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

² Disponível em: <http://www.embase.com>.

³ Disponível em: <http://www.lilacs.bvsalud.org>.

Childhood”[tiab] OR “Infant Overweight”[tiab] OR “Overweight, Infant”[tiab] OR “Infantile Obesity”[tiab] OR “Obesity, Infantile”[tiab] OR “Infant Obesity”[tiab] OR “Obesity, Infant”[tiab] OR “Childhood Overweight”[tiab] OR “Overweight, Childhood”[tiab] OR “Adolescent Overweight”[tiab] OR “Overweight, Adolescent”[tiab] OR “Adolescent Obesity”[tiab] OR “Obesity, Adolescent”[tiab] OR “Obesity in Adolescence”[tiab] AND

#2 (“Vitamin D”[tiab] OR “Cholecalciferol”[tiab] OR “Hydroxycholecalciferols”[tiab] OR “Ergocalciferols”[tiab] OR “25-Hydroxyvitamin D”[tiab] OR “Dihydrotachysterol”[tiab] OR “Calciol”[tiab] OR “calcifediol”[tiab] OR “Vitamin D3”[tiab] OR “Cholecalciferols”[tiab] OR “Vitamin D deficiency”[tiab] OR “25(OH)D”[tiab] OR “25-Hydroxyvitamin D” OR “Vitamin D” [Mesh]) AND

#3 (“Child”[tiab] OR “Child”[MeSH terms] OR “Children”[tiab] OR “childhood”[tiab] OR “adolescent”[MeSH terms] OR “adolescent”[tiab] OR adolescent*[tiab] OR “pediatric”[tiab] OR “teens”[tiab] OR “teen”[tiab] OR Teenage*[tiab] OR youth*[tiab] OR infan*[tiab])

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Estudos que incluíaam pacientes com idade entre 0 a 18 anos; pacientes com diagnóstico de obesidade infantil e deficiência de vitamina D e grupo controle de pacientes eutróficos; estudos de coorte ou caso controle; artigos publicados em língua portuguesa, inglesa, espanhola e francesa; e artigos documentados e/ou publicados em revistas acessíveis aos pesquisadores.

5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estudos nos quais os pacientes apresentavam diagnóstico de comorbidades que alteram o metabolismo da vit D, tais como doença renal, hepática, gastrointestinal ou endócrina (exemplo: doenças que alteram metabolismo do cálcio) ou que estavam em uso de outras medicações que atuam no metabolismo desta vitamina (exemplo: glicocorticóides); trabalhos com dados incompletos ou não publicados na íntegra.

5.5 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Dois revisores pesquisadores avaliaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos conforme os critérios e elegibilidade previamente descritos. Na falta de informações adequadas no resumo, os estudos foram analisados pelo texto na íntegra. A avaliação pelos revisores não foi mascarada quanto aos autores e aos resultados dos estudos. Todas divergências entre os dois revisores foram solucionadas e sempre entraram em acordo.

5.6 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os dados foram extraídos e compilados numa planilha eletrônica Excel versão 16.0 (Microsoft®), sendo os principais: identificação do estudo, desenho do estudo, idade da população, método para análise da vit D e resultados. Em posse dos dados coletados, realizou-se a tabulação das informações com posterior análise, interpretação e elaboração deste trabalho.

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os estudos foram agrupados em metanálise. A medida de associação utilizada foi o risco relativo com respectivo intervalo de confiança de 95% de pacientes deficientes sobre a amostra total de cada grupo, ponderada pelo peso do estudo, utilizando-se o modelo de efeitos randômicos.

O modelo de efeitos randômicos considera que os estudos incluídos são uma amostra do total de estudos sobre a questão de pesquisa e que a variabilidade no efeito dos mesmos não é devida somente ao acaso, mas também à heterogeneidade entre eles. A estimativa sumária de efeito é mais conservadora, possuindo um intervalo de confiança maior. Esse modelo possui conceitualmente maior poder de generalização (BORESTEIN *et al.*, 2009).

O teste de inconsistência (I^2) foi usado para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Valor $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo.

Gráfico de Forest plot foi criado para o desfecho principal considerando-se a amostra total. Funnel plot foi criado para análise visual de viés de publicação. A análise estatística foi realizada através do pacote “meta” do programa R 3.5.1.

6 ARTIGO DE REVISÃO

ASSOCIATION BETWEEN OBESITY AND VITAMIN D DEFICIENCY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS: A META-ANALYSIS.

Verônica Indicatti Fimenghi^{1*}, Elza Daniel de Mello¹

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, RS, Brazil.

ABSTRACT

Introduction: Childhood obesity is a worldwide endemic. The prevalence of vitamin D deficiency is significant in pediatric population. Vitamin D deficiency and the excess of body fat have mutual negative effects. Obesity may be a risk factor for hypovitaminosis D. **Objective:** To evaluate the prevalence of vitamin D deficiency in obese children and adolescents when compared to eutrophic controls. **Methods:** Systematic review with meta-analysis covering studies with patients aged 0-18 years old, diagnosed with obesity and vitamin D deficiency and control group of eutrophic patients. The studies were searched at Pubmed, Embase e LILACS databases, without time limit. The search used the terms “obesity” in combination with “pediatric population” and “vitamin D”. **Results:** Through the search were found 3,155 articles and after analysis, 20 studies were selected according to the study objectives. A total of 24,600 children and adolescents were included. Through meta-analysis, the relative risk for the association between obesity and vitamin D deficiency in pediatric population was 1.41 (IC 95% 1.26-1.59) ($I^2=89%$, $p < 0.01$). **Conclusion:** Children and adolescents with obesity have higher risk of vitamin D deficiency.

Key-words: Obesity, Vitamin D, Matanalysis, Children, Adolescent.

RESUMO

Introdução: A obesidade infantil é uma endemia mundial. A deficiência de vitamina D tem prevalência significativa na população pediátrica. A deficiência de vitamina D e o excesso de gordura corporal exercem efeitos negativos mútuos. Há evidências que a obesidade é um fator de risco para hipovitaminose D. **Objetivo:** Avaliar a razão de prevalência de hipovitaminose em crianças e adolescentes obesos quando comparados à controles eutróficos. **Métodos:** Revisão sistemática com metanálise de estudos realizados com pacientes com idade entre 0-18 anos, com diagnóstico de obesidade e deficiência de vitamina D e grupo controle pacientes eutróficos. Os estudos foram identificados por meio de pesquisa nas bases de dados Pubmed, Embase e LILACS sem limitador de tempo. A busca foi realizada através dos termos “obesidade” em combinação com “população pediátrica” e “vitamina D”. **Resultados:** Foram encontrados 3155 artigos na busca e após avaliação adequada, 20 artigos preencheram critérios de inclusão. Um total de 24600 crianças e adolescentes foram incluídos. Na metanálise, o risco relativo para associação entre obesidade e deficiência de vitamina D na população pediátrica foi de 1,41 (IC 95% 1,26-1,59) ($p < 0,01$). A heterogeneidade encontrada foi de 89%. **Conclusão:** Crianças e adolescentes obesos apresentam maior risco de apresentar deficiência de vit D.

Palavras-chave: Obesidade, Vitamina D, Metanálise, Crianças, Adolescentes.

INTRODUCTION

Childhood obesity is a worldwide endemic disease(1). It is known that overweight in childhood and adolescence is an important risk factor for obesity in adulthood, as well as for the development of comorbidities(1).

Regarding vitamin D (vit D), in addition to its role in bone health and calcium and phosphorus metabolism, its importance in immune functions and chronic diseases is also known(2). Vit D deficiency varies by geographic region, with an estimated prevalence of 15% in a study with the general pediatric population in the United States of America(3).

The best indicator to assess vit D status is the metabolite 25-hydroxy vitamin D (25 (OH) D) (4).

The relationship between hypovitaminosis D and obesity has been widely studied in the general population. A meta-analysis published in 2015 showed an association between vitamin D deficiency and obesity, with OR 3.43 (95% CI 2.33, 5.06)(5).

Vit D deficiency and excess body fat have mutual negative effects, resulting from metabolic processes that generate accumulation of inactive forms and decrease vit D bioavailability, in addition to decreased tissue secretion and sensitivity to insulin(6). There is no consensus as to why vit D levels are lower in obese individuals. The main hypothesis would be the absorption of vit D, which is fat soluble, by the adipose tissue (7).

Thus, it is known that obesity is a risk factor for hypovitaminosis D, generating a greater chance of changes in glycemic control and metabolic syndrome (8)(9). There is no consensus in the literature regarding the increased risk of vit D deficiency in children and adolescents with obesity.

METHODS

The literature search, study selection based on title and abstract and data extraction were carried out independently by two trained reviewers. In cases of disagreement, it was solved by the reviewers. In case of duplicate articles, only one was considered. The meta-analysis is registered on the PROSPERO Plataform (PROSPERO, University of York, England) under number CRD42019137788.

SEARCH STRATEGY

The studies were identified through research in the PubMed, Embase and LILACS databases, performed in December 2019. For the search, the term “obesity” was used in combination with “pediatric population” and “vitamin D”, through structured Medical Subject Heading (MeSH) keywords for PubMed, Emtree for Embase and Health Science Descriptors (DeCS) for LILACS. The terms used in the search and the number of articles found per database are depicted in Table S1 of the Supplementary Material.

ELEGIBILITY CRITERIA

The inclusion criteria were as follows: studies published in Portuguese, English, Spanish or French, published on any date, evaluating patients aged 0 to 18 years old with diagnosis of obesity or overweight and vitamin D deficiency, with control group of eutrophic patients. Data related to patients with comorbidities that alter vitamin D metabolism (*e.g.* kidney, liver, gastrointestinal or endocrine disease) or using medications that act in the metabolism of this vitamin (*e.g.*, glucocorticoids), and studies with incomplete or data not published in full were excluded.

DATA COLLECTION

After assessing the title, abstract and full text of the studies according to the eligibility criteria, the data of interest were collected using a standard form. The following information was collected: authors, study place, design, year of publication, age of participants, 25-hydroxy vitamin D levels characterized as deficiency, method for assessing 25-hydroxy vitamin D levels, obesity definition by body mass index (BMI), number of patients with obesity and the respective number of patients with vit D deficiency, and number of eutrophic patients and the respective number of patients with vit D deficiency in this group.

STATISTICAL ANALYSIS

The studies were grouped in a meta-analysis. The summary measure used was relative risk (RR) with 95% confidence interval, weighted by the study weight, using the random effect model. The inconsistency test (I^2) was used to assess heterogeneity between studies. A p value <0.05 was considered to be statistically significant. The statistical analysis was performed using the “meta” package of the R program (R Core Team (2017). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, version 3.5.1, Vienna, Austria).

RESULTS

During the search 3155 articles were found, of which 20 studies were relevant to the objectives of this study (Table 1). The flowchart showing the search results and selection details is depicted in Fig.1. A total of 24600 children were included.

The studies were all carried out in countries located in the northern hemisphere. The United States of America is the country with the most publications (n=6), followed by 3 studies carried out in China.

Zhang *et al* (2014)(11) and Wakayo *et al* (2016)(12) evaluated 25(OH)D levels using chromatography, all other studies used immunoassay techniques. Regarding the cutoff point used to define 25(OH)D deficiency, the value of 20 ng/mL was the most frequently used, with only 4 studies using other cutoff points - Huang *et al* (2015)(13), Jari *et al* (2015)(14), Al-sadat *et al* (2016)(15) e Wang *et al* (2016)(16). There were also different definitions of obesity among the studies. Although most of them have used the definition of BMI equal or higher 95th percentile for age, Dylag *et al* (2014)(17) and Durá-Travé *et al* (2018)(18) used as cutoff point the 97th percentile for age.

Figure 1 – Flowchart with the search results and selection details

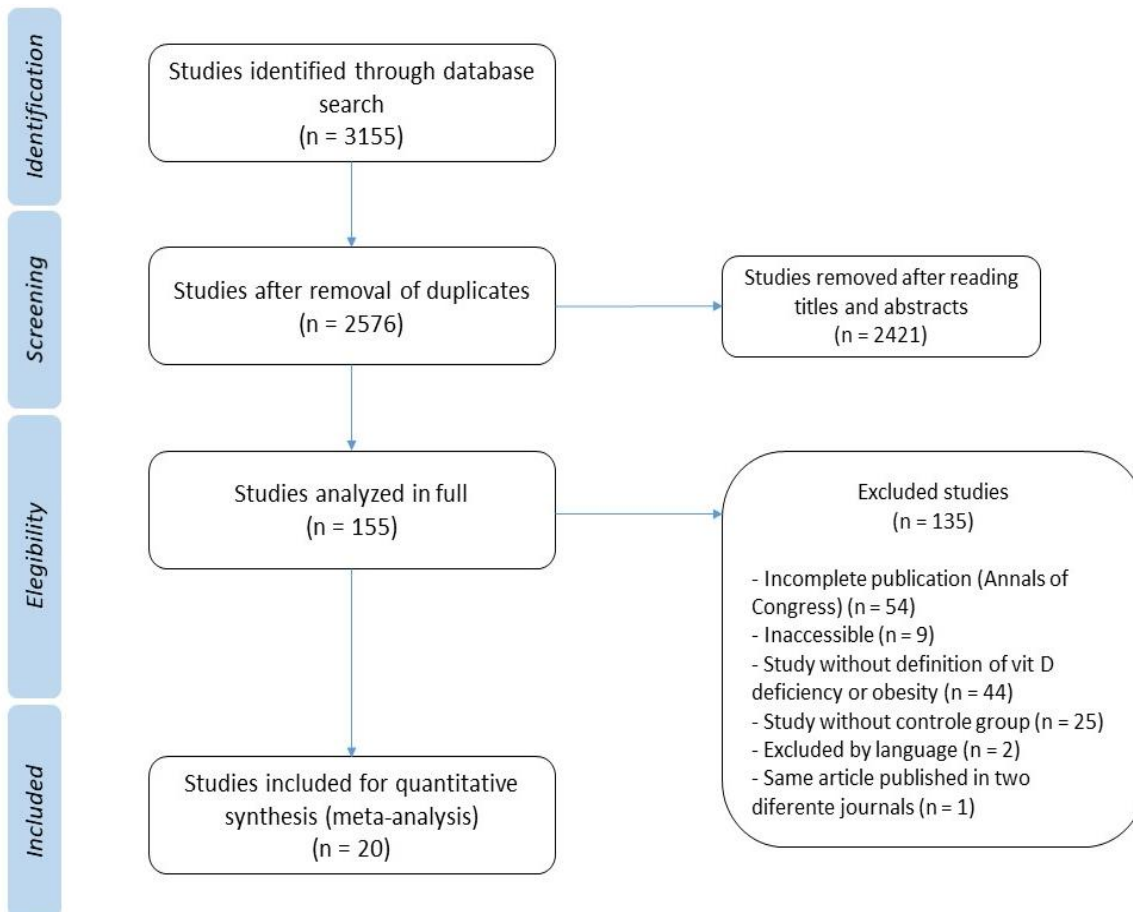


Table 1 – Characteristics of the studies included in the final analysis

Study	Country	Study type	Age (years)	25(OH)D cutoff point (ng/mL)	Method for evaluation of 25(OH)D	Definition of obesity by BMI	Obese (n)	Vit D deficiency in obese (n)	Control (n)	Vit D deficiency in control (n)
RAJAKUMAR <i>et al</i>, 2008(19)	USA	Cross-sectional	6-10	<20	Immunoassay	>p95	21	12	20	8
ELIZONDO-MONTEMAYOR <i>et al</i>, 2010(20)	Mexico	Cross-sectional	6-12	<20	Immunoassay	≥p95	99	27	99	13
KHOR <i>et al</i>, 2011(21)	Malasia	Cross-sectional	7-12	<20	Immunoassay	≥p95	66	60	336	284
RAJAKUMAR <i>et al</i>, 2011(22)	USA	Cross-sectional	8-18	<20	Immunoassay	≥p95	112	73	125	59
SACHECK <i>et al</i>, 2011(23)	USA	Cross-sectional	9-14	<20	Immunoassay	≥p95	65	52	198	142
ABSOUD <i>et al</i>, 2011(24)	England	Cross-sectional	4-18	<20	Immunoassay	≥p95	247	98	852	289
OLSON <i>et al</i>, 2011(25)	USA	Cross-sectional	6-16	<20	Immunoassay	≥p95	411	205	87	19
TURER <i>et al</i>, 2013(26)	USA	Cross-sectional	6-18	<20	Immunoassay	≥p95	2478	930	9814	2227

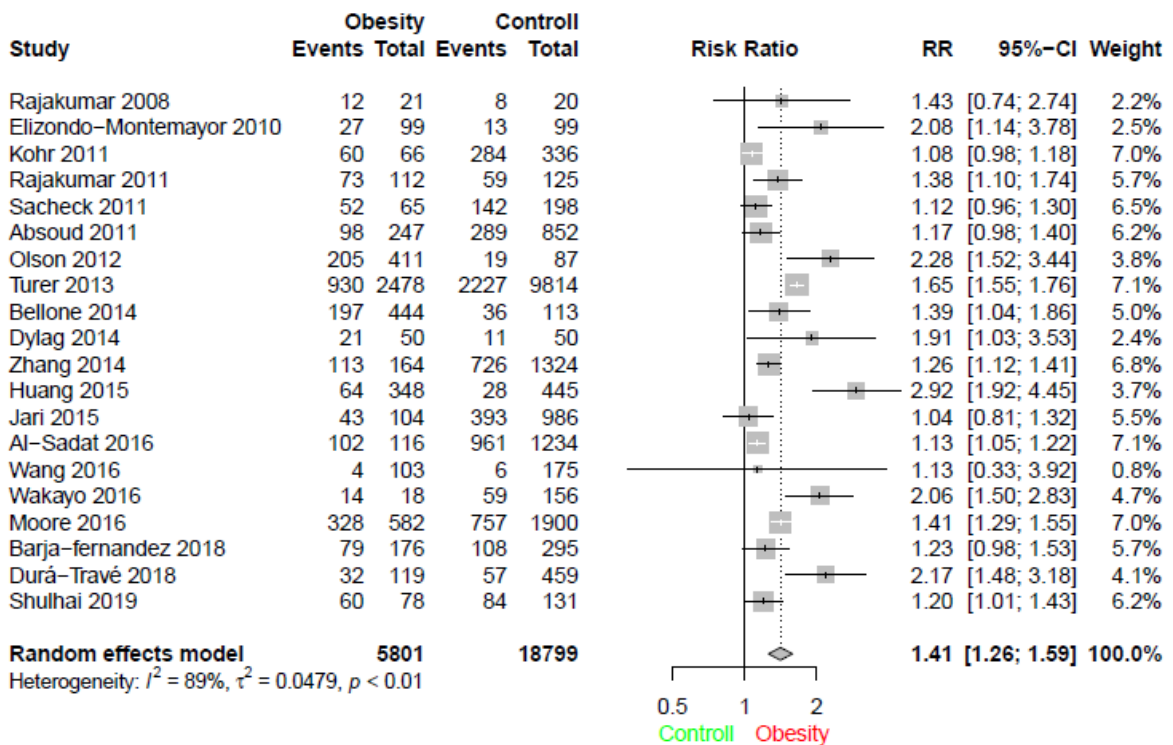
BELLONE <i>et al</i>, 2014(27)	Italy	Cross-sectional	Pacientes pediátricos	<20	Immunoassay	>p95	444	197	113	36
DYLAG <i>et al</i>, 2014(17)	Poland	Cross-sectional	1-5	<20	Immunoassay	≥p97	50	21	50	11
ZHANG <i>et al</i>, 2014(11)	China	Cross-sectional	7-11	<20	Chromatography	≥p95	164	113	1324	726
HUANG <i>et al</i>, 2015(13)	China	Cross-sectional	6-16	<12	Immunoassay	≥p95	348	64	445	28
JARI <i>et al</i>, 2015(14)	Iran	Cross-sectional	10-18	<10	Immunoassay	≥p95	104	43	986	393
AL-SADAT <i>et al</i>, 2016(15)	Malasia	Cross-sectional	12-13	<15	Immunoassay	≥p95	116	102	1234	961
WANG <i>et al</i>, 2016(16)	China	Cross-sectional	8-18	<12	-	≥p95	103	4	175	6
WAKAYO <i>et al</i>, 2016(12)	Ethiop	Cross-sectional	11-18	<20	Chromatography	Não disponível	18	14	156	59
MOORE <i>et al</i>, 2016(28)	USA	Cross-sectional	6-18	<20	-	≥p95	582	328	1900	757
BARJA-FERNANDEZ <i>et al</i>, 2018(29)	Spain	Cross-sectional	2-18	<20	Immunoassay	≥p95	176	79	295	108
DURÁ-TRAVÉ <i>et al</i>, 2018(18)	Spain	Cross-sectional	3,1-15,4	<20	Immunoassay	>p97	119	32	459	57

SHULHAI <i>et al</i>, 2019(30)	Ukraine	Cross-sectional	12-17	<20	Immunoassay	>p95	78	60	131	84
---	---------	-----------------	-------	-----	-------------	------	----	----	-----	----

BMI – body mass index; n - number

In meta-analysis, the relative risk for the association between vit D deficiency and obesity was 1.41 (95% IC = 1.26-1.59), ($I^2=89\%$, $p < 0,01$), as shown in the forest plot (Fig 2.).

Figure 2 - Forest plot of the total study sample and the association between vit D deficiency and obesity



Heterogeneity was found among the studies, tough random effect model was used for meta-analysis. The study that contributed the most for heterogeneity was Turer *et al* (2013)(26). We performed a sensitivity analysis by excluding this study from our analysis, and the relative risk did not change drastically.

Some studies reported other factors associated with vit D deficiency. Khor *et al* (2011)(21) demonstrated higher prevalence of vit d insufficiency in girls (77.5%) than boys (66.1%), with statistic association ($p=0.01$). Rajakumar *et al* (2011)(22) and Turer *et al* (2013)(26) evidenced lower prevalence of hypovitaminosis D in individuals with white skin color and in the summer and autumn seasons. Study of Shulhai *et al* (2019)(30) with ukrainian

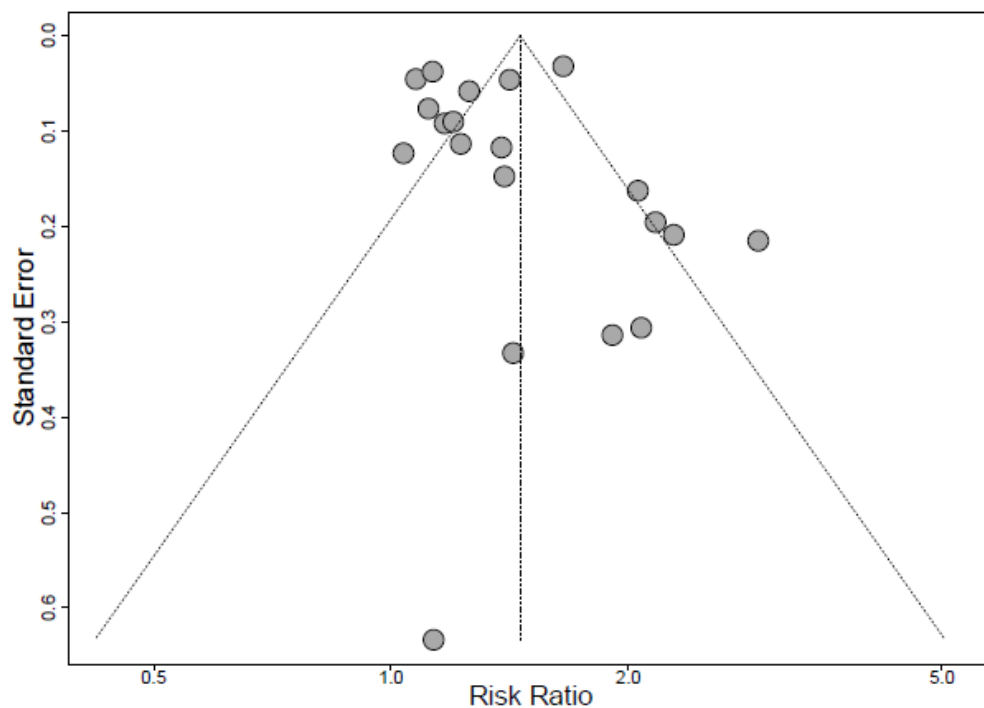
children and adolescents reported a significant effect in vit D deficiency development in individuals that spend more than 4 hours a day in front of computer or television ($p=0.027$).

Two studies also evaluated insulin resistance and its relationship with hipovitaminosis D. Wang *et al* (2016)(16) used fasting glucose and serum insuline measurements to estimate insulin resistance through *Homeostatic Model Assessment* (HOMA-IR) in 278 children and adolescents. In multiple linear regression, there was association among HOMA-IR, BMI and vit D deficiency ($p<0.001$). Huang *et al* (2015)(13) also reported negative association between serum vit D and HOMA-IR in obese children and adolescents.

The severity of obesity also seems to be related with 25(OH)D levels. Turer *et al* (2013)(26) demonstrated that half of the children with severe obesity presents with hipovitaminosis D and even after statistical adjustment for confunding variables, these children have more than double the risk to present with vit D deficiency compared to eutrophic controls.

A funnel plot analysis showed the presence of publication bias (Fig 3).

Figure 3 - Funnel Plot of the studies included in meta-analysis



DISCUSSION

This meta-analysis summarized the data from 20 cross-sectional studies that assessed vit D deficiency in obese and also in eutrophic children and adolescents, comprising a total of 24600 patients.

We confirmed the hypothesis that children and adolescents with excess of weight present higher prevalence of vit D deficiency when compared to control group of eutrophic patients. The physiopathologic basis more accepted is that vit D, being fat-soluble, would be absorbed by adipose tissue in excess (7). The data that excessive screen time (television, computers and tablets) is also related to lower vit D levels reinforces the idea that childhood obesity and hypovitaminosis D association seems to be multifactorial, also influenced by diminished exposure to external activities and sun light (26)(30).

It should be noted that all studies included in the review were carried out in the northern hemisphere. Although in Brazil the majority of the population resides in regions with adequate sun exposure, hypovitaminosis D is also a common problem. A study with 135 healthy Brazilian adolescents showed a prevalence of vit D deficiency of 60%(31). The Brazilian Society of Pediatrics recommends the prevention of deficiency through the supplementation of vit D in children on exclusive breastfeeding, children using fortified milk formula that ingest volume less than 1000 mL / day, children and adolescents who do not ingest at least 600UI / day of vit D in the diet or that are not exposed to the sun regularly, regardless of the region of the country(32).

Epidemiological data on the prevalence of childhood obesity and hypovitaminosis D in pediatrics are worrying. Knowing the immunological functions of vit D and its influence on insulin resistance mechanisms, it is necessary to discuss therapeutic measures that can minimize the consequences on the current and future health of children and adolescents with excess weight and disability from vit D (33).

Studies show that the obese pediatric population does not show the same response to vit D supplementation in the doses routinely used when compared with eutrophic controls (34)(35). There is no consensus on the universally recommended dose for the treatment of hypovitaminosis D in this population, however authors suggest an increase in the dose used regularly(34)(36).

It is also essential to reinforce the importance of lifestyle changes in the pediatric population. It is necessary to encourage the practice of physical exercises, the reduction of screen time and the adoption of healthy eating habits in order to reduce the prevalence of overweight and obesity in children and adolescents and the impact of associated comorbidities, including vit D deficiency (37).

LIMITATIONS

Some limitations of this meta-analysis must be recognized. The systematic review was limited to the published literature and the publication bias should be considered. There was high heterogeneity between the studies evaluated, which was minimized by the use of the random effect model. The studies used different cutoff points for 25 (OH) D deficiency, a factor involved in heterogeneity. Also, hypovitaminosis D has a known multifactorial etiology, which is a possible confounding factor in the analysis. As it is a meta-analysis of cross-sectional studies, it is not possible to infer a cause-effect relationship between the variables studied. Despite the language limitation in inclusion criteria for the convenience of the researchers, the impact was minimal, since only two studies were excluded due to this criteria.

CONCLUSION

This meta-analysis demonstrated an association between obesity and vit D deficiency in the pediatric population. This finding reinforces the importance of stimulating healthy lifestyle habits and highlights the need to assess levels of 25 (OH) D in obese children and adolescents.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

1. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–42.
2. Dankers W, Colin EM, van Hamburg JP, Lubberts E. Vitamin D in autoimmunity: Molecular mechanisms and therapeutic potential. *Front Immunol*. 2017;7(JAN).
3. Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: Do children need more vitamin D? *Pediatrics*. 2009;124(5):1404–10.
4. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):411–33.
5. Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. 2015;8(9):14977–84.
6. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S, et al. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents. Vol. 10, *Frontiers in Endocrinology*. 2019.
7. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690–3.
8. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319–29.
9. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Whittaker JC, Power C, Jarvelin M-R, et al. Genetic association analysis of vitamin D pathway with obesity traits. *Int J Obes (Lond)*. 2013 Oct;37(10):1399–406.
10. Borenstein M, Hedges L V, Higgins J, Rothstein H. Fixed-Effect Versus Random-Effects Models. In: *An Introduction to Meta-Analysis*. 2009.
11. Zhang H, Teng J, Li Y, Li X, He Y, He X, et al. Vitamin D status and its association with adiposity and oxidative stress in schoolchildren. *Nutrition*. 2014 Sep;30(9):1040–4.
12. Wakayo T, Whiting SJ, Belachew T. Vitamin D deficiency is associated with overweight and/or obesity among schoolchildren in central ethiopia: A cross-sectional study. *Nutrients*. 2016 Apr;8(4):190.
13. Huang K, Jiang Y-J, Fu J, Liang J-F, Zhu H, Zhu Z-W, et al. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and glucose homeostasis in obese children and adolescents in Zhejiang, China. *Endocr Pract*. 2015 Oct;21(10):1117–24.

14. Jari M, Qorbani M, Moafi M, Motlagh ME, Keikha M, Ardalan G, et al. Association of 25-hydroxy vitamin D levels with indexes of general and abdominal obesity in Iranian adolescents: The CASPIAN-III study. *J Res Med Sci.* 2015 Feb;20(2):122–6.
15. Al-Sadat N, Majid HA, Sim PY, Su TT, Dahlui M, Abu Bakar MF, et al. Vitamin D deficiency in Malaysian adolescents aged 13 years: Findings from the Malaysian Health and Adolescents Longitudinal Research Team study (MyHeARTs). *BMJ Open.* 2016 Aug;6(8):e010689.
16. Wang L, Wang H, Wen H, Tao H, Zhao X, L. W, et al. Relationship between HOMA-IR and serum Vitamin D in Chinese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Jul;29(7):777–81.
17. Dylag H, Rowicka G, Strucinska M, Riahi A. Assessment of vitamin D status in children aged 1-5 with simple obesity. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2014;65(4):325–30.
18. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulian M, et al. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in Spanish population of school children and adolescents. *Aten Primaria.* 2018;50(7):422–9.
19. Rajakumar K, Fernstrom J, Holick M, et al. Vitamin D status and response to vitamin D³ in obese vs. Non-obese African American children. *Obesity.* 2008;16(1):90–5.
20. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Serrano-Gonzalez M, Cuello-Garcia CA, Borbolla-Escoboza JR. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration, life factors and obesity in Mexican children. *Obesity.* 2010 Sep;18(9):1805–11.
21. Khor G, Chee W, Shariff Z, Poh B, Arumugam M, Rahman J, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health.* 2011 Feb;11:95.
22. Rajakumar K, de las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA, et al. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1560–7.
23. Sacke J, Goodman E, Chui K, Chomitz V, Must A, Economos C, et al. Vitamin D deficiency, adiposity, and cardiometabolic risk in urban schoolchildren. *J Pediatr.* 2011 Dec;159(6):945–50.
24. Absoud M, Cummins C, Lim MJ, Wassmer E, Shaw N. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: A Great Britain population based study. *PLoS One.* 2011;6(7):e22179.
25. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan;97(1):279–85.
26. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics.* 2013 Jan;131(1):e152–61.
27. Bellone S, Esposito S, Giglione E, Genoni G, Fiorito C, Petri A, et al. Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects. *J Endocrinol Invest.* 2014 Sep;37(9):805–9.

28. Moore CE, Liu Y, C.E. M, Y. L. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with total adiposity of children in the United States: National Health and Examination Survey 2005 to 2006. *Nutr Res.* 2016 Jan;36(1):72–9.
29. Barja-Fernandez S, Aguilera CM, Martinez-Silva I, Vazquez R, Gil-Campos M, Olza J, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index. *J Physiol Biochem.* 2018 Feb;74(1):111–8.
30. Shulhai AM., et al. Peculiarities of the prevalence and risk factors for Vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. *Arch Balk Med Union.* 2019;54(1):57–63.
31. Peters BSE, Dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(1):15–21.
32. Alves C de AD, Cargnin KRN, Paula LCP de, Garcia LS, Collet-Solberg PF, Liberatore Jr RDR, et al. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. *Soc Bras Pediatr.* 2016;1–11.
33. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S, et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:103.
34. Castaneda RA, Nader N, Weaver A, Singh R, Kumar S. Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese caucasian adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(4):226–31.
35. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: Prevalence and response to treatment. *J Adolesc Heal.* 2011 May;48(5):448–52.
36. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson J-L, Briend A, Chouraqui J-P, et al. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr.* 2012 Mar;19(3):316–28.
37. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(2):251–65.

7 CONCLUSÕES

Esta metanálise evidenciou maior prevalência de deficiência de vit D em crianças e adolescentes com obesidade quando comparados com indivíduos eutróficos.

A maioria dos estudos publicados na literatura define como deficiência de vit D níveis de 25 (OH) D abaixo de 20ng/mL.

Outros fatores parecem estar relacionados à hipovitaminose D na população pediátrica: cor da pele negra, estações de inverno e primavera e mais de 4 horas de tela por dia.

Devido ao delineamento transversal dos estudos incluídos não se pode estabelecer relação causal, entretanto as bases fisiopatológicas de ambas doenças sugerem que a população infantil com excesso de peso esteja em situação de maior risco para hipovitaminose D.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão sistemática com metanálise mostrou um aumento de prevalência de hipovitaminose D na população pediátrica com obesidade. Por serem doenças cada vez mais presentes na prática pediátrica, considera-se de importância fundamental uma atenção especial ao manejo de ambas patologias, tanto com estímulo à mudanças de estilo de vida quando com suplementação de vit D quando necessário. São necessários mais estudos que definam uma possível necessidade de maiores doses de vit D para crianças e adolescentes obesos que apresentem deficiência deste pró-hormônio.

9 REFERÊNCIAS

- ABARCA-GÓMEZ, L. *et al.* Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, 2017.
- ABSLOUD, M. *et al.* Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a great britain population based study. **PLoS ONE**, v. 6, n. 7, p. e22179, 2011.
- AL-SADAT, N. *et al.* Vitamin D deficiency in Malaysian adolescents aged 13 years: findings from the Malaysian Health and Adolescents Longitudinal Research Team Study (MyHeARTs). **BMJ Open**, v. 6, n. 8, p. e010689, ago. 2016.
- ALMEIDA, A. C. F. *et al.* Do all infants need vitamin D supplementation? **PLoS ONE**, v. 13, n. 4, p. 1–18, 2018.
- BARJA-FERNANDEZ, S. *et al.* 25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index. **Journal of Physiology and Biochemistry**, v. 74, n. 1, p. 111–118, fev. 2018.
- BARLOW, S. E. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. **Pediatrics**, v. 120, n. Supplement 4, p. S164-S192, 2007.
- BATTAULT, S. *et al.* Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. **European Journal of Nutrition**, v. 52, n. 2, p. 429–441, 2013.
- BELLONE, S. *et al.* Vitamin D levels in a paediatric population of normal weight and obese subjects. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 37, n. 9, p. 805–809, set. 2014.
- BIKLE, D. D. Vitamin D and bone. **Current Osteoporosis Reports**, v. 10, n. 2, p. 151–159, 2012.

BIKLE, D. D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications.

Chemistry & Biology, v. 21, n. 3, p. 319–29, 2014.

BORENSTEIN, M. *et al.* Random-effects model. In: BORESTEIN, M. *et al.* **Introduction to meta-analysis**. Hoboken: John Wiley & Sons. Ltd, 2009, p. 69-75.

CASTANEDA, R. A. *et al.* Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese caucasian adolescents. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 78, n. 4, p. 226–231, 2012.

CHRISTAKOS, S. *et al.* Vitamin D: metabolism. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 39, n. 2, p. 243–253, 2010.

DANKERS, W. *et al.* Vitamin D in autoimmunity: molecular mechanisms and therapeutic potential. **Frontiers in Immunology**, v. 7, p. 697, 2017.

DURÁ-TRAVÉ, T. *et al.* Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in Spanish population of school children and adolescents. **Atencion Primaria**, v. 50, n. 7, p. 422–429, 2018.

DYLAG, H. *et al.* Assessment of vitamin D status in children aged 1-5 with simple obesity. **Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny**, v. 65, n. 4, p. 325–330, 2014.

ELIZONDO-MONTEMAYOR, L. *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentration, life factors and obesity in mexican children. **Obesity**, v. 18, n. 9, p. 1805–1811, set. 2010.

FLOREZ, H. *et al.* Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese.

Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, v. 103, n. 3–5, p. 679–681, 2007.

HAREL, Z. *et al.* Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. **Journal of Adolescent Health**, v. 48, n. 5, p. 448–452, maio 2011.

HEANEY, R. P. *et al.* Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin d. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 22, n. 2, p. 142–146, 2003.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 357, n.3, p.

266-281, 2007.

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

HUANG, K. *et al.* The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and glucose homeostasis in obese children and adolescents in Zhejiang, China. **Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists**, v. 21, n. 10, p. 1117–1124, out. 2015.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Antropometria e Estado Nutricional**. Rio de Janeiro, 2010. 107p.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Pesquisa Nacional Saude Escolar 2015**. Rio de Janeiro, 2016. 91p.

JARI, M. *et al.* Association of 25-hydroxy vitamin D levels with indexes of general and abdominal obesity in iranian adolescents: The CASPIAN-III study. **Journal of Research in Medical Sciences**, v. 20, n. 2, p. 122–126, fev. 2015.

K., R. *et al.* Vitamin D status and response to vitamin D³ in obese vs. non-obese African American children. **Obesity**, v. 16, n. 1, p. 90–95, 2008.

KHOR, G. *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. **BMC public health**, v. 11, p. 95, fev. 2011.

KUMAR, S.; KELLY, A. S. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 92, n. 2, p. 251–265, 2017.

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 e Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411–433, 2014.

MANSBACH, J. M.; GINDE, A. A.; CAMARGO, C. A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? **Pediatrics**, v. 124, n. 5, p. 1404–1410, 2009.

MOORE, C. E. *et al.* Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with total adiposity of children in the United States: National Health and Examination Survey 2005 to 2006. **Nutrition Research**, v. 36, n. 1, p. 72–79, jan. 2016.

OLSON, M. L. *et al.* Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 97, n. 1, p. 279–285, jan. 2012.

PETERS, B. S. E. *et al.* Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 54, n. 1, p. 15–21, 2009.

RAJAKUMAR, K. *et al.* Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 96, n. 5, p. 1560–1567, maio 2011.

REID, I. R.; AVENELL, A. Evidence-based policy on dietary calcium and vitamin D. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 3, p. 452–454, 2011.

SACHECK, J. *et al.* Vitamin D deficiency, adiposity, and cardiometabolic risk in urban schoolchildren. **Journal of Pediatrics**, v. 159, n. 6, p. 945–950, dez. 2011.

SAGGESE, G. *et al.* Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. **European Journal of Pediatrics**, v. 174, n. 5, p. 565–576, 2015.

SHULHAI, A. M. .; H.A., P.; O.M., S. Peculiarities of the prevalence and risk factors for Vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine. **Archives of the Balkan Medical Union**, v. 54, n. 1, p. 57–63, 2019.

SKINNER, A. C. *et al.* Prevalence of obesity and severe obesity in US Children, 1999–2016. **Pediatrics**, v. 141, n. 3, p. e20173459, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento científico n° 1, 2016. 10p.

TARGHER, G. *et al.* Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 17, n. 7, p. 517–524, 2007.

TURER, C. B.; LIN, H.; FLORES, G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese us children. **Pediatrics**, v. 131, n. 1, p. e152–e161, jan. 2013.

VIDAILHET, M. *et al.* Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. **Archives de Pédiatrie : Organe Officiel de la Société Française de Pédiatrie**, v. 19, n. 3, p. 316–328, mar. 2012.

VIMALESWARAN, K. S. *et al.* Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. **PLoS medicine**, v. 10, n. 2, p. e1001383, 2013a.

VIMALESWARAN, K. S. *et al.* Genetic association analysis of vitamin D pathway with obesity traits. **International Journal of Obesity (2005)**, v. 37, n. 10, p. 1399–1406, out. 2013b.

WAKAYO, T.; WHITING, S. J.; BELACHEW, T. Vitamin D deficiency is associated with overweight and/or obesity among schoolchildren in central ethiopia: a cross-sectional study. **Nutrients**, v. 8, n. 4, p. 190, abr. 2016.

WANG, L. *et al.* Relationship between HOMA-IR and serum Vitamin D in Chinese children and adolescents. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, v. 29, n. 7, p. 777–

781, jul. 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the Commission on Ending Childhood Obesity. 2016. Disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/end-childhood-obesity/en/>. Acessado em 02 de dezembro de 2019.

WORTSMAN, J. *et al.* Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 3, p. 690–693, 2000.

YAO, Y. *et al.* A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. v. 8, n. 9, p. 14977–14984, 2015.

ZAKHAROVA, I. *et al.* Vitamin D Insufficiency in overweight and obese children and adolescents. **Frontiers in Endocrinology**, v. 10, p. 103, 2019.

ZHANG, H. *et al.* Vitamin D status and its association with adiposity and oxidative stress in schoolchildren. **Nutrition**, v. 30, n. 9, p. 1040–1044, set. 2014.