Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

**Relação entre ingestão de vitamina K, gordura corporal,
perfil lipídico e homeostase da glicose em adultos e idosos**

Elizabete Alexandre dos Santos

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Nutrição em Saúde Pública para
obtenção do título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientadora: Prof^a Assoc. Lígia Araújo Martini

Co- Orientadora: Prof^a Dra. Kelly Virecoulon Giudici

São Paulo

2018

Relação entre ingestão de vitamina K, gordura corporal, perfil lipídico e homeostase da glicose em adultos e idosos

Elizabete Alexandre dos Santos

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Nutrição em Saúde Pública para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Nutrição em Saúde Pública

Orientadora: Prof^a Assoc. Lígia Araújo Martini

Co- Orientadora: Prof^a Dra. Kelly Virecoulon Giudici

São Paulo

2018

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na sua forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

Esta pesquisa contou com o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob o processo 153369/2016-7 (Bolsa de Mestrado). O ISA-Capital 2015 é financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Além do financiamento do estudo ISA, o presente projeto está inserido no auxílio à pesquisa regular: FAPESP 15/07971-7, sob responsabilidade da Prof^a. Assoc. Lígia Araújo Martini.

*À minha família incrível, pelo seu amor, carinho
e apoio incondicional. Por sempre me darem forças
para continuar caminhando e lutando a cada dia
pela realização dos meus sonhos.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois somente Ele para nos dar a fé e a força necessária para não desistirmos dos nossos sonhos.

Aos meus amados pais, as pessoas mais importantes da minha vida! Agradeço imensamente pela sua luta desde que eu iniciei meus estudos, sempre me incentivando mesmo diante das dificuldades diárias.

Às minhas irmãs Luciana e Lucilene por serem minhas melhores amigas, me ajudarem sempre, por me incentivarem, colocarem meus pés no chão, estarem comigo sempre quando preciso e por serem meu exemplo de dedicação.

À Talita Rosa por ter me incentivado desde o início, quando demonstrei intenção de iniciar essa jornada. Por seu incentivo, pela sua ajuda sempre que necessário desde o desenvolvimento do projeto para inscrição no mestrado. Pelas conversas diárias e por compartilhar comigo as alegrias, os pensamentos e as loucuras da vida acadêmica.

À Elizabeth Mendes, por estar sempre comigo, me apoiando e me encorajando, ouvindo meus desabafos e dividindo comigo as alegrias e as tristezas dessa etapa desafiadora.

À Mariana Valim e Daniela Lee, grande presente deixado pelo tempo trabalhado no Hospital das Clínicas, local em que aprendi muito e que estimulou meu interesse pelo mestrado. Agradeço pela amizade, por sempre acreditarem em minha capacidade e me incentivarem.

Aos meus amigos Renata Habiro, Amanda Fiorellini, Sara Satie e Danilo Henrique, que compartilham comigo tantos anos de amizade, por sempre me encorajarem, pelas conversas, risadas e por estarem sempre por perto, mesmo apesar da distância.

À Ana Carolina Lavio Rocha e Andressa Campos, amigas que fiz durante esse período e que compartilharam comigo dúvidas, dificuldades e até mesmo algumas frustrações com a vida acadêmica.

À minha querida orientadora Lígia Martini, por ter me recebido e me acolhido tão bem em seu grupo de pesquisa. Pela sua paciência, carinho, cuidado e pelas suas críticas construtivas que contribuíram muito para o meu crescimento ao longo desse período.

À minha querida co-orientadora Kelly Giudici que foi fundamental para conclusão deste trabalho. Agradeço muito pela disponibilidade, pela atenção, pela ajuda durante o desenvolvimento de toda dissertação e por me encorajar frente às dificuldades.

À Prof^a Regina Mara Fisberg, pela disponibilidade e pela confiança em permitir a utilização dos dados do ISA Capital 2015 para este estudo e a todos os envolvidos com a coleta dos dados.

À aluna Natasha França por seu carinho, receptividade e atenção desde o início do mestrado. Pela sua grande ajuda nas análises estatísticas e sua enorme disponibilidade sempre que necessário.

Às alunas, Marcela Menah, Mariana de Pádua, Barbara Peters e Patrícia Couceiro pelas reuniões, por dividirem comigo suas experiências e compartilharem tantos conhecimentos diferentes.

À Universidade de São Paulo e a Faculdade de Saúde Pública que me acolheram e tornaram meu sonho realidade, mostrando que tudo tem seu momento certo.

“Eu quase nada sei. Mas desconfio de muita coisa.”

Guimarães Rosa

RESUMO

Santos EA. **Relação entre ingestão de vitamina K, gordura corporal, perfil lipídico e homeostase da glicose em adultos e idosos.** [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2018.

Introdução: Especula-se que exista uma possível relação entre a ingestão de vitamina K e a diminuição da gordura corporal. Além disso, embora os resultados permaneçam controversos, há um número crescente de estudos que apoiam um papel chave dessa vitamina na melhora do perfil lipídico, da sensibilidade à insulina e na redução do risco de diabetes mellitus tipo 2, contudo pouco se sabe sobre quais mecanismos estariam envolvidos. **Objetivo:** Investigar as relações entre a ingestão de vitamina K (na forma de filoquinona - PK), gordura corporal, perfil lipídico e marcadores da homeostase da glicose em adultos e idosos. **Métodos:** Estudo transversal com 298 indivíduos de ambos os sexos, participantes do inquérito ISA – Capital 2015. Amostras de sangue foram coletadas para determinação do perfil lipídico, glicemia de jejum e concentrações de insulina; e índice de estimativa de resistência à insulina (HOMA-IR), índice de estimativa da função de células β -pancreáticas (HOMA- β) e índice de estimativa da sensibilidade à insulina (QUICKI) foram calculados. A ingestão de vitamina K foi avaliada por meio de um recordatório alimentar de 24hrs (repetido em 75% da amostra), e a investigação quantitativa da massa gorda foi conduzida por meio da absorciometria de feixe duplo (DXA). Indivíduos com ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI foram divididos em subgrupos de acordo com o estado nutricional e faixa etária. Foi realizada a Correlação de Spearman em grupos estratificados de acordo com o Índice de Massa Corporal (IMC) e com o Índice de Gordura Corporal (IGC). Para avaliar as associações entre a ingestão de vitamina K e cada uma das medidas bioquímicas e de adiposidade, foi realizada a regressão linear múltipla. **Resultados:** Dentre os avaliados, 46% eram do sexo masculino (n=136), com idade mediana de 61 anos (20 – 94 anos), e 56,4% apresentavam sobrepeso ou obesidade (n=168). A mediana de ingestão de vitamina K foi de 102,7 μ g, ou 59,9 μ g/1000 kcal, sem diferença de acordo com sexo ou idade. A ingestão de vitamina K apresentou correlação negativa com o HOMA-IR ($r = -0,603$; $p = 0,0134$) e correlação positiva com QUICKI ($r = 0,603$; $p = 0,0134$) entre os adultos eutróficos do sexo masculino ($n = 16$). Em idosos com baixo peso ($n = 12$), a ingestão de vitamina K foi negativamente correlacionada com o Colesterol Total (CT) ($r = -0,644$; $p = 0,0443$). Entre as mulheres com elevado IGC e

ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI ($n = 117$), foram observadas correlações negativas entre a ingestão de vitamina K e HOMA-IR ($r = -0,187$; $p = 0,0451$) e correlações positivas com QUICKI ($r = 0,187$; $p = 0,0451$). **Conclusões:** Os resultados encontrados sugerem uma possível relação entre a ingestão dietética de filoquinona, gordura corporal, perfil lipídico e marcadores da homeostase da glicose, em amostra de adultos e idosos.

Descritores: ingestão de vitamina K; filoquinona; gordura corporal; perfil lipídico; homeostase da glicose.

ABSTRACT

Santos EA. **Relationship between vitamin K intake, body fat, lipid profile and glucose homeostasis and in adults and elderly.** [dissertation]. Sao Paulo: Public Health School of São Paulo University; 2018.

Introduction: Recent research have investigated a possible inverse relationship between vitamin K intake and body fat. In addition, although the results remain controversial, there is an increasing number of studies supporting a key role of this vitamin in improving lipid profile, insulin sensitivity and reducing the risk of type 2 diabetes mellitus, but little is known about what mechanisms would be involved. **Objective:** To investigate the relationship between vitamin K intake (in the form of phylloquinone - PK), body fat, lipid profile and markers of glucose homeostasis in adults and elderly. **Methods:** Cross-sectional study with 298 individuals of both sexes, participants in the ISA - Capital 2015 survey. Blood samples were collected for determination of lipid profile, fasting glycemia and insulin concentrations, and homeostasis model assesment estimate for insulin resistance (HOMA-IR), homeostasis model assessment estimate for β -cell function (HOMA- β) and the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) were calculate accordingly. Vitamin K intake was assessed by a 24-hour dietary recall (repeated in 75% of the sample) and quantitative investigation of fat mass was conducted using dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Subjects with vitamin K intake lower than AI values were divided into subgroups according to nutritional status and age group. Spearman correlation was performed in stratified groups according to Body Mass Index (BMI) and Fat Mass Index (FMI). To evaluate the associations between vitamin K intake and each of the biochemical and adiposity measures, multiple linear regression were performed. **Results:** Among the sample, 46% were male ($n = 136$), with a median age of 61 years (20 – 94 years), and 56.4% were overweight or obese ($n= 168$). The median vitamin K intake was 102.7 μg , or 59.9 μg , / 1000 kcal, with no difference according to sex or age. Vitamin K intake presented negative correlation with HOMA-IR ($r = -0.603$; $p = 0.0134$) and positive correlation with QUICKI ($r = 0.603$; $p=0.0134$) among normal weight male adults ($n=16$). In underweight elderly women ($n=12$), vitamin K intake was negatively correlated with total cholesterol (TC) ($r = -0.644$, $p = 0.0443$). Among females with high FMI and vitamin K intake lower than AI values ($n=117$), vitamin K intake was negatively correlated with HOMA-IR ($r = -0.187$; $p = 0.0451$) and positively correlated with QUICKI (r

= 0.187; $p = 0.0451$). **Conclusions:** Results suggest a possible relationship between dietary intake of phylloquinone, body fat, lipid profile and glucose homeostasis, among a sample of adults and elderly.

Keywords: vitamin K intake; phylloquinone; body fat; lipid profile; glucose homeostasis.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	20
1. INTRODUÇÃO.....	21
1.1. FORMAS ESTRUTURAIS DA VITAMINA K.....	21
1.2. ABSORÇÃO DA VITAMINA K.....	22
1.3. INGESTÃO DE VITAMINA K.....	23
1.4. FUNÇÕES DA VITAMINA K.....	25
1.5. VITAMINA K E GORDURA CORPORAL.....	26
1.6 . VITAMINA K E PERFIL LIPÍDICO.....	28
1.7 . VITAMINA K E METABOLISMO DA GLICOSE.....	30
1.8. MICRONUTRIENTES E OBESIDADE.....	31
1.9. JUSTIFICATIVA.....	31
1.10. HIPÓTESE DO ESTUDO.....	32
2. OBJETIVOS.....	33
2.1.OBJETIVO GERAL.....	33
2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
3. MÉTODOS.....	34
3.1.CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTUDO.....	34
3.2. DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	34
3.2.1. Dados do ISA-Capital 2015.....	34
3.2.2. Dados da dissertação de mestrado.....	35
3.3. ASPECTOS ÉTICOS.....	35
3.4. AMOSTRAGEM DO ESTUDO.....	35
3.4.1. Amostragem do ISA-Capital 2015.....	35
3.4.2. Amostragem da dissertação de mestrado.....	36
3.5.COLETA DE DADOS.....	36
3.5.1. Ingestão Alimentar.....	37
3.5.2. Avaliação da ingestão de vitamina K.....	38
3.5.3. Antropometria	39
3.5.4. Avaliação da massa gorda.....	40
3.5.5. Variáveis Bioquímicas e Seus Métodos de Mensuração.....	41

3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	43
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
4.1. ARTIGO.....	46
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
ANEXOS	
ANEXO 1. Autorização de Uso da Figura Extraída de HAMIDI e CHEUNG (2014).	83
ANEXO 2. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	87
ANEXO 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) geral.....	91
ANEXO 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) DXA.....	93
ANEXO 5. Questionário sócio-demográfico.....	95
ANEXO 6. Recordatório Alimentar 24 horas.....	102
ANEXO 7. Instruções e recomendações para realização do exame de absorciometria de feixe duplo (<i>dual- energy x-ray absorptiometry – DXA</i>).....	110
ANEXO 8. Comprovante de Submissão do Artigo.....	111
CURRÍCULO LATTES	
Elizabete Alexandre dos Santos.....	112
Profª Assoc. Lígia Araújo Martini.....	113
Profª Drª Kelly Virecoulon Giudici.....	114

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

INTRODUÇÃO

Figura 1.	Formas de ocorrência natural da vitamina K - filoquinona (vitamina K ₁), menaquinona (vitamina K ₂) e menadiona (vitamina K ₃).....	22
------------------	---	----

MÉTODOS

Tabela 1.	Classificação do IMC para adultos de acordo com a OMS, 1998.....	39
Tabela 2.	Classificação do IMC para idosos de acordo com a OPAS, 2001.....	40
Tabela 3.	Classificação do IGC segundo KELLY et al. 2009.....	41
Tabela 4.	Valores de referência para o perfil lipídico segundo FALUDI et al. 2017.....	42

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1.	Características antropométricas e bioquímicas dos participantes do estudo, de acordo com o sexo.	65
Tabela 2.	Mediana e distribuição percentilar da ingestão de vitamina K.....	67
Tabela 3.	Regressão linear múltipla para marcadores do perfil lipídico, homeostase da glicose e medidas de composição corporal, de acordo com a ingestão de vitamina K.....	68
Figura 1.	Percentual de homens e mulheres com ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI, segundo estado nutricional e idade.....	69
Figura 2	Correlação de Spearman entre a ingestão de vitamina K e o índice de estimativa de resistência à insulina (HOMA IR) (A) e entre a ingestão de vitamina K e o índice de estimativa da sensibilidade à insulina (QUICKI) (B) em adultos eutróficos do sexo masculino com ingestão de vitamina inferior aos valores de AI.....	69
Figura 3.	Correlação de Spearman entre a ingestão de vitamina K e as concentrações de colesterol total em mulheres idosas com baixo peso e ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI.....	70

Figura 4. Correlação de Spearman entre a ingestão de vitamina K e o índice de estimativa de resistência à insulina (HOMA IR) (A) e entre a ingestão de vitamina K e o índice de estimativa da sensibilidade à insulina (QUICKI) (B) em mulheres adultas e idosas com elevado índice de gordura corporal e ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI..... 70

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

µg	– Microgramas / <i>microgram</i>
AI	– Ingestão adequada / <i>adequate intake</i>
AVC	– Acidente vascular cerebral
BRAZOS	– Estudo Brasileiro de Osteoporose / <i>Brazilian Osteoporosis Study</i>
CAPES	– Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CC	– Circunferência da cintura
CEP	– Comitê de Ética em Pesquisa
cm	– Centímetro/ <i>centimeter</i>
CNPq	– Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
cOC	– Osteocalcina carboxilada/ <i>carboxylated osteocalcin</i>
CQ	– Circunferência do quadril
CT	– Colesterol total
DC	– Doença coronariana
DCNT	– Doenças crônicas não-transmissíveis
DCV	– Doenças Cardiovasculares
dp-ucMGP	– <i>Desphospho-uncarboxylated matrix-Gla protein</i>
DK	– Diidrofiloquinona / <i>dihydrophyloquinone</i>
DM2	– Diabetes <i>Mellitus</i> Tipo 2
DMO	– Densidade mineral óssea
DRIs	– Ingestão dietética de referência / <i>Dietary Reference Intakes</i>
DVP	– Doença Vascular Periférica
DXA	– Absorciometria de feixe duplo / <i>dual-energy x-ray absorptiometry</i>
EAR	– Necessidade média estimada / <i>estimated average requirement</i>
EP	– Erro padrão
FAO	– Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura / <i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
FAPESP	– Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FNB	– <i>Food and Nutrition Board</i>
FSP	– Faculdade de Saúde Pública / <i>School of Public Health</i>
g	– gramas
GAS6	– <i>growth-arrest-specific gene 6</i>

GGCX – Gama-glutamyl carboxylase / *gamma-glutamyl carboxylase*

GIP – *Polipeptídeo* insulínotropico dependente de glicose / *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*

GLA – Ácido gama carboxiglutâmico / *carboxyglutamic gamma acid*

GLP-1 – peptídeo-1 do tipo glucagon / *glucagon-like peptide-1*

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HbA1C – Hemoglobina glicada / *glycated hemoglobina*

HDL-c – colesterol da lipoproteína de alta densidade / *high density lipoprotein cholesterol*

HOMA- β – Índice de estimativa da função de células B-pancreáticas/ *Homeostasis model assessment estimate for β cell function*

HOMA-IR – Índice de estimativa de resistência à insulina / *Homeostasis model assesment estimate for insulin resistance*

IAM – Infarto agudo do miocárdio

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC95% - Intervalo de confiança de 95%

IGC – Índice de gordura corporal

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

IOM – Instituto de Medicina / *Institute of Medicine*

ISA - Inquérito de Saúde no Município de São Paulo / *Municipal Health Survey*

kcal – Quilocaloria / *kilocalorie*

kg – Quilograma / *kilogram*

LDL-c – Colesterol da lipoproteína de baixa densidade / *low density lipoprotein cholesterol*

MK – Menaquinona/ *menaquinone*

ml – mililitro

MPM – *Multiple Pass Method*

MSM – *Multiple Source Method*

NDS-R – *Nutrition Data System for Research*

NF κ B – *factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

NHANES III – *National Health and Nutrition Examination Survey III*

NIH – *National Institute of Health*

nmol – Nanomol

NPT – Nutrição parenteral total

OC – Osteocalcina / *osteocalcin*

ODF – Fator de diferenciação dos osteoclastos / *osteoclast differentiation factor*

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPAS – Organização Pan-americana de Saúde

PCR – Proteína C- Reativa / *C-reactive protein*

PIVKA-II – Proteína Induzida pela Ausência da Vitamina K / *protein induced by vitamin K absence-II*

PK – Filoquinona / *phyloquinone*

QFA – Questionário de Frequência Alimentar / *food frequency questionnaire*

QM – Quilomícron / *chylomicrons*

QUICKI – Índice de estimativa da sensibilidade à insulina / *quantitative insulin sensitivity check index*

R24h – Recordatório Alimentar de 24 horas / *24-hour food recall*

RANKL – ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B/ *receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand*

RDA – Ingestão diária recomendada / *recommended dietary allowances*

SM – Síndrome metabólica

TACO – Tabela Brasileira de Composição de Alimentos

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

TG – Triacilgliceróis / *triacylglycerols*

TNF – Fator de necrose tumoral / *tumor necrosis factor*

tOC – Osteocalcina total / *total osteocalcin*

ucOC – Osteocalcina não-carboxilada / *undercarboxylated osteocalcin*

UI – Unidade internacional

UL – Limite máximo tolerável de ingestão / *tolerable upper intake level*

UNESP – Universidade Estadual Paulista

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

USDA – Departamento de Agricultura dos Estados Unidos / *United States Department of Agriculture*

USP – Universidade de São Paulo / *University of São Paulo*

VLDL-c – colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa / *very low density lipoprotein cholesterol*

WHO – *World Health Organization*

APRESENTAÇÃO DA DISSERTAÇÃO

Esta dissertação é apresentada no formato de artigo científico, de acordo com a deliberação da Comissão de Pós-Graduação da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) em sua sessão 9ª/2008 de 05/06/2008, respeitando as normas de apresentação de dissertações defendidas na FSP e publicadas no Guia de Apresentação de Teses da FSP/USP.

Este documento está organizado segundo as seções: **(1) Introdução** – contempla uma revisão da literatura acerca do assunto. São abordados nesta seção: Formas estruturais da vitamina K; Absorção da vitamina K; Ingestão da vitamina K; Funções da vitamina K; Vitamina K e gordura corporal; Vitamina K e perfil lipídico; Vitamina K e metabolismo da glicose; Micronutrientes e obesidade; Justificativa e Hipóteses do estudo; **(2) Objetivos** do estudo; **(3) Métodos** – apresenta em detalhes os procedimentos empregados durante a coleta, tratamento e análise dos dados; **(4) Resultados e Discussão** – são estruturados em um artigo original, o qual contempla todos os resultados das análises estatísticas e a discussão dos dados apresentados, comparando-os aos achados da literatura. O artigo é apresentado em português e será submetido para publicação no idioma do respectivo periódico científico (inglês); **(5) Considerações finais** – contempla a síntese das principais contribuições do estudo para o meio científico e para o campo da Saúde Pública; **(6) Referências bibliográficas** – consultadas para a elaboração do estudo; **Anexos** – questionários utilizados para a coleta de dados e demais documentos de interesse; Primeira página do **Currículo Lattes** da autora, orientadora e co-orientadora.

1. INTRODUÇÃO

1.1 FORMAS ESTRUTURAIS DA VITAMINA K

A vitamina K foi descoberta em 1929 por dois pesquisadores dinamarqueses após observarem em galinhas a presença de síndrome hemorrágica, como sinal característico de uma dieta isenta de gorduras¹. Em seguida, em 1939, Dam, Doizy e Karrer isolaram os fatores com atividade anti-hemorrágica da alfafa e determinaram sua estrutura: 2-metil-3-phytyl-1,4 naftoquinona, que chamaram em conjunto de vitamina K, por conta da primeira letra de *koagulation*^{2,3}. Sendo assim, o termo vitamina K foi designado para representar uma família de compostos que apresentem esta estrutura química comum⁴. Trata-se de uma vitamina lipossolúvel presente na natureza em duas formas: filoquinona (*phylloquinone* – PK) ou vitamina K₁, e menaquinona (MK) ou vitamina K₂⁵⁻⁷ (Figura 1).

A vitamina K₁, também chamada de filoquinona ou fitonadiona, é sintetizada por plantas e é a forma predominante de vitamina K encontrada na dieta humana. Suas principais fontes são vegetais folhosos verdes (como couve, espinafre, brócolis), algumas frutas (como abacate, kiwi e uvas verdes), além de chá verde e algumas ervas como salsinha e coentro. A PK também pode ser encontrada em óleos vegetais tais como óleo de soja, canola e azeite de oliva, sendo melhor absorvida quando obtida por meio desses alimentos em comparação com os citados anteriormente, devido a presença de gordura. A diidrofiloquinona (DK) é uma outra forma de PK presente na dieta. Pode ser encontrada em óleos vegetais parcialmente hidrogenados e apresenta baixa biodisponibilidade e atividade biológica em comparação com a PK^{6,8-10}.

As menaquinonas ou vitamina K₂ incluem uma série de formas da vitamina K que se referem às n-menaquinonas (MK-n), em que a letra “n” refere-se ao número de repetição de 5 unidades de carbono. As principais MK na dieta são a MK-4 e MK-10, e podem ser encontradas em alimentos que contém gorduras, as quais podem aumentar a sua absorção e biodisponibilidade em comparação com as PK. As MK também podem ser endogenamente sintetizadas pela microbiota intestinal de humanos e animais, e podem ser encontradas principalmente em produtos alimentares de origem animal como carnes, ovos e queijos (MK-4 e MK-10) e em elevadas quantidades na soja fermentada, conhecida como *natto*, e em leguminosas (MK-7). Embora a MK-4 seja uma das

principais MK encontradas em alimentos, ela é pouco biodisponível. Contudo, como esta forma também pode ser sintetizada a partir da PK é considerada a forma predominante de vitamina K no organismo ^{6,8-10}.

Há ainda as menadionas (2-metil-1,4-naftoquinona) ou vitamina K₃, um composto sintético com atividade biológica superior às PK e MK, que pode ser convertido em K₂ no trato intestinal. Ao contrário das outras formas de vitamina K, sua absorção não depende diretamente dos sais biliares ³.

Vitamin K1 (phylloquinone)

Vitamin K2 (menaquinones-n, MK-n)

Vitamin K3 (menadione)

Figura 1. Formas de ocorrência natural de vitamina K - filoquinona (vitamina K₁), menaquinona (vitamina K₂) e menadiona (vitamina K₃). Fonte: Adaptado de HAMIDI e CHEUNG¹¹ (uso autorizado – Anexo 1).

1.2 ABSORÇÃO DA VITAMINA K

A vitamina K é absorvida no intestino delgado, mais especificamente no jejuno e íleo terminal, em associação com os ácidos graxos de cadeia longa da dieta e transportada pelas vias linfáticas, sendo necessária a presença de sais biliares e suco

pancreático para sua absorção e máximo aproveitamento^{1,2,3,13}. A vitamina segue pelo fígado, via circulação linfática, incorporada aos quilomícrons (QM), no qual apenas uma pequena parte é armazenada, resultando em baixos níveis circulantes tendo em vista que é distribuída para os demais tecidos³. Aproximadamente de 40 a 80% da vitamina é eficientemente absorvida, dependendo da forma pela qual é administrada e da circulação entero-hepática. O fígado acumula de forma rápida a PK ingerida e contém a maior concentração desta vitamina no organismo, embora possa ser encontrada ainda em menores quantidades no músculo esquelético, e em concentrações significativas no coração e em outros tecidos^{2,8}.

O fígado tem um papel exclusivo na transformação metabólica que leva à excreção da vitamina K do organismo, sendo a fração excretada não dependente da dose ingerida: 20% é excretada pela urina em três dias, enquanto cerca de 40 a 50% é eliminada pelas fezes^{1,2}. Em pessoas que apresentam uma dieta com reduzida ingestão de vitamina K o intenso catabolismo se reflete na rápida depleção das reservas hepáticas¹.

As lipoproteínas ricas em triacilgliceróis (TG) são as principais carreadoras de PK, transportando 83% da PK plasmática, sendo as lipoproteínas de baixa e alta densidade (*low density lipoprotein* – LDL e *high density lipoprotein* – HDL) carreadoras menos importantes, responsáveis por 7,1% e 6,6% do transporte, respectivamente^{2,8}.

Alguns fatores podem interferir na absorção de vitamina K, tais como: lesão do intestino delgado e má absorção, secreção biliar insuficiente, ingestão insuficiente de suas fontes alimentares, uso de anticoagulantes, nutrição parenteral total (NPT), doença renal crônica, deficiência de vitamina D, envelhecimento, ingestão de antibióticos de amplo espectro e ingestão de megadoses de vitaminas A e E, as quais são antagonistas da vitamina K. Além disso, um teor adequado de gorduras na dieta é necessário para que sua absorção seja eficaz, possivelmente pelo estímulo à secreção biliar e à formação de micelas^{1,12,13}.

1.3 INGESTÃO DE VITAMINA K

De acordo com o Instituto de Medicina dos Estados Unidos (*Institute of Medicine* – IOM)¹⁴ a ingestão adequada (*adequate intake* – AI) de vitamina K deve ser

de 90 e 120 µg/dia para mulheres e homens adultos, respectivamente. Tais valores são baseados na ingestão mediana relatada pelo *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) ^{7,15}. Mundialmente, as recomendações dietéticas desta vitamina variam entre 50 e 120 µg /dia, sendo que esta recomendação não diferencia a ingestão de PK ou MK. Contudo, as atuais recomendações constituem-se em bases de dados contendo a composição nutricional dos alimentos, os quais contemplam apenas o conteúdo de PK⁷.

A AI refere-se às recomendações de ingestão de nutrientes que deve ser utilizado em substituição à ingestão dietética recomendada (*recommended dietary allowance* – RDA) quando as evidências científicas não são suficientes para o cálculo da necessidade média estimada (*estimated average requirement* – EAR). É baseada na ingestão média de nutrientes observado ou em valores de ingestão ajustados experimentalmente em uma população ou grupos específicos aparentemente saudáveis^{16,17}. Diante da insuficiência de dados para se estimar a EAR da vitamina K, o *Food and Nutrition Board/Institute of Medicine* (FNB/IOM)¹⁸ estabeleceu a AI para adultos a partir de dados de ingestão representativas da população norte-americana saudável. Não há registros sobre efeitos adversos relacionados com a ingestão excessiva desta vitamina (na forma de alimentos ou suplementos), portanto o seu nível máximo de ingestão tolerável (*tolerable upper intake level* – UL) ainda não foi definido ¹⁷.

De acordo com Souza et al.¹⁹ os brasileiros apresentam ingestão diária de vitamina K de: 88 µg /dia para adultos jovens (20 a 29 anos), 98 µg /dia para adultos (30 a 59 anos) e 104 µg /dia para pessoas idosas (≥60 anos). Entre os sexos a ingestão é de 98 e 99µg/dia para homens e mulheres respectivamente. De acordo com o Estudo Brasileiro de Osteoporose (*Brazilian Osteoporosis Study* – BRAZOS) ²⁰, dois em cada três brasileiros não ingerem a quantidade adequada de micronutrientes considerados essenciais, sendo que cerca de 81% dos brasileiros apresenta ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI. Este fator pode implicar em maior risco para o desenvolvimento de problemas relacionados à coagulação sanguínea, mineralização anormal da cartilagem, fraturas ósseas e doenças cardiovasculares (DCV) ²¹⁻²⁴.

1.4 FUNÇÕES DA VITAMINA K

A vitamina K é originalmente reconhecida pela sua função essencial na coagulação sanguínea, atuando como cofator da enzima carboxilase, conhecida como gama-glutamil carboxilase (GGCX), que converte resíduos específicos de ácido glutâmico de proteínas precursoras para a formação de um novo aminoácido, o ácido gama carboxiglutâmico (GLA), presente nos fatores de coagulação^{3,11}. Além dos fatores de coagulação, outras proteínas presentes nos vasos sanguíneos e ossos são dependentes da vitamina K²⁵, havendo um número crescente de estudos relatando seus efeitos benéficos na redução do risco de mortalidade ou prevenção de DCV, câncer e distúrbios ósseos²⁵⁻³⁰.

Uma série de ensaios clínicos em várias populações têm examinado os efeitos da vitamina K na densidade mineral óssea (DMO)³¹. Evidências mostram que o tecido ósseo age também como um órgão endócrino, atuando no metabolismo energético por ação mediada pela osteocalcina (OC). A OC é uma proteína óssea sintetizada pelos osteoblastos durante a formação da matriz óssea, e contém três resíduos do GLA (sendo por este motivo também conhecida como proteína GLA do osso). Contudo, a capacidade de ligação de minerais à OC depende de sua gama-carboxilação, reação na qual a vitamina K age como um cofator essencial para a ação da enzima carboxilase³²⁻³⁴. O possível mecanismo pelo qual a vitamina K estaria relacionada ao metabolismo ósseo seria, portanto, por meio da OC, porém os resultados dos estudos ainda são controversos^{5,31}.

Na circulação sanguínea, a OC é encontrada nas formas carboxilada (*carboxylated osteocalcin* – cOC) e não carboxilada (*undercarboxylated osteocalcin* – ucOC)⁹. Em sua forma carboxilada, ela se liga à hidroxiapatita no osso, enquanto a porcentagem de ucOC não é incorporada a matriz óssea³¹. Deste modo, acredita-se que a ucOC poderia ser usada como um marcador do *status* de vitamina K, sendo também útil para avaliar a atividade osteoblástica^{9,31}.

Adicionalmente, resultados de estudos realizados com ratos e com seres humanos têm demonstrado uma possível relação entre a ucOC e o metabolismo energético, incluindo gasto de energia, medidas de adiposidade e metabolismo da glicose³⁵⁻³⁸. Dessa forma, há algum tempo tem sido proposto que a ucOC atuaria como um hormônio facilitando a proliferação de células β pancreáticas, aumentando a

secreção de insulina e a sensibilidade dos tecidos periféricos. A ação da ucOC no metabolismo energético ocorre principalmente pelo estímulo da secreção de adiponectina^{9,35-37,39}, um hormônio peptídico produzido principalmente pelo tecido adiposo branco, mas também encontrada em outros tecidos, como músculo e osso^{40,41}. A adiponectina é fortemente expressa no tecido adiposo visceral e na medula óssea, e sua concentração encontra-se diminuída na presença de obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), DCV e dislipidemias⁴².

Em contraste com as outras vitaminas lipossolúveis, pouco se sabe sobre a associação entre vitamina K e adiposidade. Há uma possível relação entre a diminuição da gordura corporal e a ingestão desta vitamina, seja por meio de fontes alimentares ou na forma de suplementos, contudo os achados ainda não são conclusivos^{5,43-45}. Tendo em vista que esta vitamina é solúvel em gordura, pode-se supor que fisiologicamente o tecido adiposo sirva como um local para armazenamento da mesma⁴⁵. Contudo, a ação da vitamina K no tecido adiposo, assim como suas implicações metabólicas, ainda não foram completamente elucidadas^{5,43,45}. A ingestão de vitamina K tem sido associada ainda com a redução do risco de DM2, por meio da melhora da sensibilidade à insulina e com um perfil lipídico favorável^{5, 44, 46-48}.

1.5 VITAMINA K E GORDURA CORPORAL

Especula-se que por ser uma vitamina lipossolúvel, a quantidade e a disponibilidade de vitamina K nos tecidos possa variar de acordo com a quantidade de gordura corporal⁴⁵. Algumas evidências indicam que o seu *status* e/ou sua ingestão, seja por meio da dieta ou na forma de suplementos, possam estar relacionados com menor acúmulo de gordura corporal e menor índice de massa corporal (IMC)⁹ e que indivíduos com maior adiposidade possam ter maior risco de apresentar insuficiência desta vitamina⁴⁵.

Mulheres idosas com maior quantidade de gordura corporal apresentaram menores concentrações plasmáticas de vitamina K (mensurada pela PK) e altas concentrações de proteína induzida pela ausência da vitamina K ou antagonistas II (*protein induced by vitamin K absence-II* – PIVKA-II)⁴⁵, uma forma subcarboxilada de protrombina⁴⁹⁻⁵¹. A sua medida é um método mais sensível para detectar a deficiência

de vitamina K do que o tempo de protombina, que por sua vez não é capaz de detectar precocemente esta deficiência pelo fato de não se alterar até que a concentração de protrombina caia a concentrações menores que 50% do normal⁵⁰. Contudo, seu uso é limitado, pois não diferencia a deficiência de vitamina K nutricional daquela atribuída à disfunção hepática⁴⁹⁻⁵¹. Em homens idosos com maior porcentagem de gordura corporal, foram encontradas elevadas concentrações de PIVKA-II, sugerindo que o aumento da adiposidade estaria associado com baixas concentrações de vitamina K⁴⁴.

Uma possível explicação para o efeito da vitamina K no peso corporal seria a de que ela atua diretamente nas funções celulares, as quais são independentes da gama-carboxilação⁹. Contudo, o mecanismo pelo qual a vitamina K age no tecido adiposo ainda não foi completamente elucidado. Em estudos *in vitro*, TAKEUCHI et al.⁵² apresentaram evidências de que o tratamento com MK-4, mas não com a PK, inibe a adipogênese, além de estimular a diferenciação dos osteoblastos. A MK-4 inibiu a expressão do fator de diferenciação dos osteoclastos (*osteoclast differentiation factor* - ODF) / ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (*receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand* – RANKL) e a formação de células semelhantes aos osteoclastos induzidas pela 1,25-dihidroxitamina D₃. O RANKL, também conhecido como ODF, é uma molécula de superfície da membrana que faz parte da família dos receptores do fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor* - TNF), sendo fundamental para a sobrevivência, desenvolvimento e diferenciação dos osteoclastos⁵³. TAKEUCHI et al.⁵² sugerem que a MK-4 influencie especificamente a diferenciação e as funções das células da medula óssea, a fim de inibir a adipogênese e a osteoclastogênese.

Em humanos, a alta ingestão de MK foi ainda relacionada com a menor prevalência de síndrome metabólica (SM), e o *status* de vitamina K associado com sua baixa ocorrência. Além disso, o maior tercil para *status* de vitamina K relacionou-se com menor IMC, quando comparados com aqueles no menor tercil¹⁰. No que se refere à PK, SOGABE et al.⁵ verificaram que ratos alimentados com uma dieta com adição de PK apresentaram redução significativa da gordura visceral, enquanto que aqueles com adição de MK apresentaram redução significativa tanto na gordura visceral quanto na subcutânea.

1.6 VITAMINA K E PERFIL LIPÍDICO

A vitamina K parece ter um possível efeito cardioprotetor. No processo de aterosclerose, a deficiência vascular desta vitamina pode levar ao aumento da deposição de cálcio no endotélio, à calcificação das artérias coronárias e consequentemente às DCV⁵⁴. Pessoas sob tratamento medicamentoso para hipertensão arterial sistêmica (HAS), e com baixas concentrações plasmáticas de PK (<0,2 nmol/L) apresentaram maior risco para o desenvolvimento de DCV³⁰. Por outro lado, uma alta ingestão de MK na dieta foi associado com menor risco cardiovascular^{27,55,56}.

O aumento das concentrações circulantes de mediadores pró-inflamatórios tais como TNF e proteína C-reativa (PCR), pode ser responsável por um perfil lipídico aterogênico⁵⁷. Por conseguinte, a vitamina K tem um papel importante no controle da inflamação, inibindo a produção de mediadores pró-inflamatórios e consequentemente reduzindo o risco de DCV^{48,58,59}. Tal efeito, portanto, poderia estar relacionado com um perfil lipídico favorável.

No estado de jejum e durante a fase pós-prandial, a PK é transportada principalmente por lipoproteínas ricas em triacilgliceróis (TG), como quilomícrons (QM) e lipoproteínas de densidade muito baixa (*very low density lipoprotein* - VLDL)^{60,61}. Ademais, estudos demonstraram correlações positivas entre as concentrações plasmáticas de PK e TG^{62,63}. As MK de cadeia longa, por sua vez, são transportadas especialmente pela lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein* - LDL)^{60,61}.

Um efeito favorável da vitamina K foi encontrado sobre as concentrações de colesterol plasmático, peroxidação lipídica e na deposição de éster de colesterol na aorta de coelhos com hipercolesterolemia⁶⁴. SOGABE et al.⁵ observaram que a adição de 600mg/kg de PK e 600mg/kg de MK na dieta de ratos reduziu significativamente as concentrações séricas de TG entre os grupos estudados: de 29% (grupo MK) a 48% (grupo PK).

A redução nas concentrações de colesterol total (CT) após a administração de MK-4 em doses de 1 a 100mg/kg/dia foi observada em coelhos hipercolesterolêmicos, contudo as concentrações séricas de colesterol da lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein cholesterol* - HDL-c) e TG não foram alterados. Os autores sugeriram que um possível mecanismo para esse efeito seria o de que a cadeia lateral da

MK-4 possa inibir competitivamente a síntese do colesterol, o que não ocorreria após a suplementação de PK⁶⁴. Em pacientes submetidos à diálise que apresentavam osteoporose secundária ao hiperpartireoidismo, foram encontrados resultados similares àqueles dos estudos experimentais: a administração diária de 45 mg de MK reduziu o CT sérico significativamente, sem alterações nas concentrações de TG e no colesterol da lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein cholesterol* - LDL-c)⁶⁵.

Diminuições significativas nas concentrações de CT, LDL-c e inclusive no HDL-c foram observadas em mulheres na pós-menopausa suplementadas com MK-4 (1,5 mg/dia) por 4 semanas⁶⁶. Além dos estudos de suplementação, em participantes do *Framingham Offspring Study* a alta ingestão de PK na dieta, avaliada por meio de um Questionário de Frequência Alimentar (QFA), associou-se com um perfil lipídico indicativo de menor risco para o desenvolvimento de DCV, com maiores concentrações de HDL-c e menores concentrações de TG⁴⁴. PAN e JACKSON⁶⁷ observaram que a prevalência de baixas concentrações de HDL-c diminuiu progressivamente com o aumento da ingestão de PK, avaliada por meio de um Recordatório Alimentar de 24 horas (R24h). Além disso, houve uma diminuição gradual nas concentrações de PCR com o aumento da ingestão dietética de PK.

Em contrapartida, KOLAH et al.⁶⁸ não observaram alterações no perfil lipídico em estudo de suplementação de vitamina K (10mg de PK/dia) por 8 semanas em mulheres com artrite reumatóide. Adicionalmente, KRISTENSEN et al.⁶⁹ relataram que a suplementação com PK (0,5 mg) por seis semanas em mulheres na pós-menopausa, além de não levar à melhora do perfil lipídico, induziu a um efeito desfavorável, com um aumento de 15% nos TG. Além disso, foi observada uma redução de 5% no HDL-c, embora os autores tenham considerado essa pequena redução sem significado clínico.

Pesquisas que avaliem os possíveis efeitos da vitamina K no perfil lipídico em humanos são escassas. Embora os resultados permaneçam controversos, há um crescente número de documentos que sustentam um papel fundamental dessa vitamina na melhora do perfil lipídico e na prevenção de DCV, contudo pouca informação está disponível acerca dos mecanismos envolvidos⁶⁸. Além disso, supõe-se que existam diferenças funcionais entre as formas de vitamina K devido às suas diferenças estruturais, incluindo propriedades ou funções *redox* de suas cadeias laterais e diferenças na sua utilização por tecidos específicos nas formas de PK e MK, que podem levar a resultados inconsistentes nos estudos realizados⁶⁹.

1.7 VITAMINA K E METABOLISMO DA GLICOSE

A vitamina K parece também exercer um importante papel no metabolismo da glicose, porém as evidências ainda são limitadas em humanos. Esta vitamina tem se destacado por apresentar efeitos benéficos na melhora da sensibilidade à insulina e redução do risco de DM2⁷⁰. Tendo em vista que a inflamação está presente em todas essas condições metabólicas crônicas, o possível mecanismo pelo qual a vitamina K agiria seria por meio da modulação de citocinas e de outros marcadores de risco metabólico relacionados com a resistência à insulina e com o DM2⁴⁸, tais como: grelina, interleucina 6 (IL-6), polipeptídeo insulínico dependente de glicose (*glucose-dependent insulintropic polypeptide* – GIP), peptídeo-1 do tipo glucagon (*glucagon-like peptide-1* – GLP-1), leptina, TNF, visfatina, molécula de adesão intercelular-1 e ligante CD4^{48,58}.

Estudos *in vitro* já mostraram um efeito inibitório da PK nas citocinas inflamatórias relacionadas com o metabolismo da insulina⁷¹. Em humanos, o aumento na ingestão dietética de PK pode promover uma melhora significativa no *status* inflamatório (IL-6, TNF) e a diminuição nos marcadores de risco relacionados com a resistência à insulina e com o DM2 (leptina, visfatina, grelina, GIP, GLP-1)⁴⁸. No *Framingham Offspring Study*, a alta ingestão de PK foi associada com a melhora do controle glicêmico e da sensibilidade à insulina⁵⁸.

BEULENS et al.⁷² verificaram que em adultos e idosos de ambos os sexos a ingestão de PK e MK foi associada com a redução do risco de DM2, e ainda que a alta ingestão de MK foi associada com a diminuição das concentrações de PCR e com a melhora do perfil lipídico. Achados similares foram encontrados por IBARROLA-JURADO et al.⁴⁷ onde a ingestão de PK foi associada com uma redução de 17% no risco de incidência de DM2 e um risco 51% menor de desenvolver DM2 foi observado naqueles que aumentaram a ingestão de PK na dieta. Em contrapartida, a suplementação diária com 0,5 mg de PK por 36 meses teve um efeito protetor sobre a progressão da resistência à insulina, definida pelo índice de estimativa de resistência à insulina (*homeostasis model assesment estimate for insulin resistance* – HOMA-IR), contudo esse resultado foi encontrado somente em idosos do sexo masculino⁴⁶. O fato da vitamina K agir como cofator na carboxilação de proteínas dependentes, tais como a *growth-arrest-specific gene 6* (GAS6), a OC, a protombina e a proteína S, as quais são

também identificadas em órgãos importantes para o metabolismo de glicose e da insulina como o fígado e o pâncreas, poderia ser um outro possível mecanismo biológico para explicar essa associação^{46,73,74}.

1.8 MICRONUTRIENTES E OBESIDADE

Atualmente a obesidade é considerada um grave problema de saúde pública, atingindo cerca de 20% da população adulta de acordo com dados da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO) e da Organização Pan-americana de Saúde (OPAS)⁷⁵. Alguns estudos mostram que a deficiência de determinados micronutrientes, tais como selênio, vitaminas B6, C, D e E pode estar associada com maior acúmulo de gordura corporal e maior IMC⁷⁶⁻⁷⁹. Existem diversos caminhos pelos quais a deficiência de micronutrientes em indivíduos com excesso de gordura corporal possa prejudicar a regulação do apetite e o metabolismo energético, sugerindo que a deficiência de micronutrientes na obesidade pode não ser decorrente unicamente da ingestão inadequada, mas também devido a alterações metabólicas⁸⁰.

O sobrepeso e a obesidade têm sido relacionados com alterações na absorção, distribuição, metabolismo e/ou excreção de micronutrientes⁷⁸, contudo não está claro se a associação entre a obesidade e a deficiência de micronutrientes representa uma relação causal e qual seria a direção desta causalidade⁸¹. Neste contexto, a investigação da associação entre ingestão de vitamina K e a gordura corporal pode contribuir para identificar vias metabólicas adicionais que relacionem a deficiência de micronutrientes com maior acúmulo de gordura corporal, e consequentemente com a presença de obesidade.

1.9 JUSTIFICATIVA

Nos últimos anos as mudanças ocorridas no estilo de vida da população provocaram uma série de alterações nos hábitos alimentares. O aumento do consumo de alimentos processados e ultraprocessados associados à diminuição na ingestão de fontes de vitaminas e minerais tais como frutas, verduras e legumes, relaciona-se com o maior

surgimento de doenças crônicas não-transmissíveis, como a obesidade^{82,83}. A ingestão de alimentos hipercalóricos e ricos em gorduras, somada à deficiência de micronutrientes, pode afetar o metabolismo e contribuir com alterações na composição corporal, com consequente aumento do tecido adiposo.

Conforme exposto, estudos mostram que concentrações insuficientes de determinados micronutrientes podem estar associadas com o aumento do acúmulo de gordura corporal, contudo os estudos que avaliem a vitamina K nesse contexto são escassos. Além disso, tendo em vista que o excesso de gordura corporal pode contribuir com alterações no perfil lipídico e com o metabolismo da glicose, avaliar possíveis efeitos favoráveis da PK neste processo torna-se útil no sentido de contribuir para a identificação de fatores relacionados à obesidade, sendo necessário, portanto, investigar esta relação e qual via metabólica estaria envolvida na mesma.

1.10 HIPÓTESE DO ESTUDO

Diante do exposto, acredita-se que as quantidades de filoquinonas e menaquinonas na dieta possam estar relacionados com a adiposidade, perfil lipídico e metabolismo da glicose. Dessa forma, as hipóteses levantadas no estudo são de que: 1) a ingestão dietética de vitamina K inferior aos valores de AI está relacionada com maior acúmulo de gordura corporal; 2) a ingestão dietética de vitamina K inferior aos valores de AI está associada com um perfil lipídico desfavorável e alterações na sensibilidade à insulina e metabolismo da glicose.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar as relações entre a ingestão de vitamina K (na forma de PK), gordura corporal, perfil lipídico e marcadores da homeostase da glicose em adultos e idosos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar a ingestão de vitamina K na forma de filoquinona.
- Realizar avaliação da composição corporal por meio de medidas antropométricas (peso, estatura, circunferências de cintura e de quadril) e da realização de exame de absorciometria de feixe duplo (DXA) (gordura corporal total, gordura andróide e ginóide, tecido adiposo visceral).
- Mensurar marcadores do perfil lipídico e do metabolismo da glicose.
- Verificar a ingestão de vitamina K segundo valores recomendados de AI, segundo sexo e faixa etária.

3. MÉTODOS

3.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo foi conduzido com participantes do Inquérito de Saúde no Município de São Paulo de 2015 (ISA – Capital 2015), estudo transversal de base populacional realizado com uma amostra probabilística de indivíduos com idade de 12 anos ou mais residentes na cidade de São Paulo. O inquérito foi financiado pela Secretaria Municipal da Saúde de São Paulo e coordenado por uma equipe de pesquisadores da Universidade de São Paulo (USP), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) e Universidade Estadual Paulista (UNESP), além da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e conta com a participação do Instituto de Saúde da Secretaria Estadual da Saúde - SP. O primeiro inquérito foi realizado em 2003 e o segundo em 2008.

O inquérito ISA - Capital visa conhecer e monitorar aspectos de condições de saúde da população paulistana ao longo do tempo e contribuir para a avaliação do impacto das políticas de saúde nesse contexto.

3.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

3.2.1 Dados do ISA-Capital 2015

Trata-se de estudo transversal, realizado por meio de inquérito domiciliar de base populacional, em que foram coletadas informações gerais e amostras de sangue de adolescentes, adultos e idosos não institucionalizados residentes do município de São Paulo.

3.2.2 Dados da dissertação de mestrado

Também apresentando um delineamento transversal, o presente estudo inclui somente os adultos e os idosos participantes do inquérito ISA – Capital 2015, aleatoriamente selecionados para coleta de sangue.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O ISA-Capital 2015 obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP/USP) sob o protocolo CAAE: 44552815.0.0000.5421 (Anexo 2).

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado por todos os participantes nas fases iniciais do estudo está disponível no Anexo 3. Para a etapa em que foi realizada a absorciometria de feixe duplo (DXA), utilizou-se outro TCLE (Anexo 4).

3.4 AMOSTRAGEM DO ESTUDO

3.4.1 Amostragem do ISA-Capital 2015

A amostragem do estudo ISA-Capital 2015 foi estratificada em setores censitários e domicílios, sendo considerados estratos as cinco Coordenadorias de Saúde do Município de São Paulo: Norte, Centro-Oeste, Sudeste, Sul e Leste. Para fins de planejamento da amostra, foram considerados três domínios de estudo: adolescentes (12 a 19 anos), adultos (20 a 59 anos) e idosos (60 anos ou mais), de ambos os sexos, considerando um total desejado de 550 entrevistas em cada domínio sexo e idade (total de 3.300 participantes), com um nível de confiança de 95% e um efeito de delineamento de 2. Sortearam-se 82 setores censitários a partir da listagem de setores urbanos do Censo de 2010 (tipos 1 a 3, correspondentes, respectivamente, a área urbanizada, área não urbanizada e área urbanizada isolada), disponibilizados no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O sorteio foi proporcional ao tamanho dos setores, medido pelo número de domicílios particulares permanentes.

Posteriormente, realizou-se amostragem aleatória com estimativa de 150 participantes em cada estrato de sexo e idade para composição da população que seria convidada a participar da 2ª e 3ª etapa do estudo: a coleta de sangue e a aplicação de segundo inquérito alimentar.

3.4.2 Amostragem da dissertação de mestrado

Foram incluídos no presente estudo dados de 298 adultos e idosos que completaram as duas etapas iniciais do ISA-Capital 2015. O número total de indivíduos garante um poder do estudo ($\beta -1$) de pelo menos 80%, com um intervalo de confiança de 95% (IC95%). Foram considerados como critérios de não inclusão no estudo: gestantes e adolescentes.

3.5 COLETA DE DADOS

O estudo foi dividido em quatro etapas detalhadas abaixo:

1ª Etapa: Entrevistas domiciliares

Os questionários aplicados em entrevistas domiciliares incluíam conjuntos temáticos sobre informações demográficas (sexo, idade e cor da pele autor referida) e socioeconômicas (situação conjugal, escolaridade, renda familiar, características da família e domicílio). Também foram obtidos dados sobre morbidade nos últimos quinze dias, utilização de serviços de saúde, utilização de medicamentos, saúde mental, tabagismo e etilismo, presença de doenças crônicas (hipertensão, DM2, DCV, doença renal crônica e osteoporose) e hábito de atividade física (Anexo 5). Aplicou-se um R24h para avaliação da ingestão alimentar (Anexo 6).

Foram realizadas 4.048 entrevistas domiciliares. Os questionários foram aplicados por entrevistadores treinados, submetidos a constantes reuniões para reavaliação dos procedimentos necessários. Os participantes que aceitaram participar assinaram o TCLE.

2ª Etapa: Coleta de Sangue

O agendamento do exame de sangue foi realizado por telefone, momento no qual o participante era instruído sobre os requisitos para o dia da coleta, tais como estar em jejum por 12 horas e não ingerir bebidas alcoólicas nas 72h prévias. A coleta foi realizada no domicílio do indivíduo por enfermeiros contratados, e o sangue armazenado em tubos devidamente identificados, sendo concluída com o total de 712 participantes adultos e idosos.

3ª Etapa: Segundo R24h

A terceira etapa se deu de forma paralela à quarta etapa. Todos os participantes cujo sangue foi coletado foram convidados a responder a um segundo R24h. Foram obtidas informações quanto à ingestão energética, de macronutrientes e de alguns micronutrientes específicos, como a vitamina K. Foram conduzidas análises para consistência das variáveis dietéticas obtidas previamente à utilização das mesmas.

4ª Etapa: Investigação dos parâmetros da composição corporal

Todos os adultos e idosos que completaram as duas primeiras etapas do estudo ISA-Capital 2015 foram convidados a realizar o exame de absorciometria de feixe duplo (*dual-energy x-ray absorptiometry* – DXA), conduzido nas dependências da FSP/USP. Tanto o convite-reforço, quanto o agendamento e confirmação do mesmo foram realizados via contato telefônico, mediante um roteiro previamente elaborado, o qual contemplava instruções e recomendações aos participantes (ANEXO 7).

3.5.1 Ingestão alimentar

Os dados de ingestão alimentar foram coletados por meio de dois R24h, método que consiste no registro de todos os alimentos e bebidas consumidos pelo indivíduo no dia anterior à entrevista. A coleta dos dados de ingestão alimentar foi realizada em dois momentos. O primeiro recordatório foi coletado no domicílio por um entrevistador e,

em média 185 dias após a realização deste, um segundo recordatório foi feito (em 75% da amostra) por meio de entrevistas telefônicas realizadas por estudantes de Nutrição, em dia não-consecutivo ao primeiro R24h, o que permitiu o ajuste da distribuição da ingestão por meio da remoção da variância intrapessoal da dieta. Deve-se ressaltar que a coleta de informações sobre a ingestão alimentar via contato telefônico é um método considerado válido e confiável, sendo rotineiramente utilizado em estudos sobre ingestão alimentar⁸⁴.

Em ambas as coletas, o registro de ingestão alimentar dos indivíduos foi realizado na forma de medidas caseiras, levando em consideração o modo de preparo, os ingredientes e as marcas comerciais de produtos industrializados, seguindo os procedimentos descritos no *Multiple Pass Method* (MPM) desenvolvido pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), método que propõe a coleta dos dados dietéticos em cinco passos ou etapas sucessivas⁸⁵. Foi realizada a conversão das medidas caseiras em unidades de peso (g) e volume (mL) conforme padronizações descritas por PINHEIRO et al.⁸⁶ e por FISBERG e VILLAR⁸⁷. A conversão das medidas caseiras é uma etapa necessária à utilização do programa computacional *Nutrition Data System for Research* (NDS-R) (versão 2007, *Nutrition Coordinating Center*, Universidade de Minnesota, Minneapolis, EUA), que incorpora os procedimentos do MPM. Na ausência de informações sobre alimentos e preparações regionais, o valor nutricional foi estimado com base em tabela de composição de alimentos nacional (Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO)⁸⁸.

3.5.2 Avaliação da ingestão de vitamina K

Como ainda não há dados suficientes que tenham permitido estabelecer os valores de EAR da vitamina K (*estimated average requirement* / necessidade média estimada) não é possível determinar a ingestão inadequada desta vitamina. O *Food and Nutrition Board* do Instituto de Medicina (FNB/IOM)¹⁸ estabeleceu a ingestão adequada (*adequate intake* – AI) para adultos a partir de dados de consumo representativos de uma amostra saudável da população norte-americana. Neste estudo, os valores de AI (90 µg para mulheres e 120 µg para homens)¹⁴ foram usados apenas para criar subgrupos de participantes com ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI.

3.5.3 Antropometria

Foram mensurados o peso corporal, a estatura, a circunferência da cintura e a circunferência do quadril, conforme os procedimentos detalhados a seguir.

a) Peso e estatura

O peso foi aferido em balança digital portátil da marca Tanita®, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg, e a estatura em estadiômetro de parede da marca Seca®, com precisão de 0,1 cm. A medição foi realizada com os indivíduos descalços, trajando roupas leves e sem o uso de acessórios, como relógio ou colar. As medidas foram realizadas em duplicata, de forma não consecutiva, e quando a diferença foi superior a 0,1 kg e 0,5 cm entre o 1º e o 2º valor de peso e estatura, respectivamente, tomou-se uma terceira medida. Neste caso, a média das duas medidas mais próximas foi utilizada e a outra medida descartada.

Posteriormente foi calculado o IMC, segundo a equação proposta por KEYS et al.⁸⁹:

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Peso (kg)}}{\text{Estatura (m)} \times \text{Estatura (m)}}$$

A classificação do estado nutricional foi realizada de acordo com os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS)⁹⁰ para os adultos (Tabela 1) e pela OPAS⁹¹ para os idosos (Tabela 2).

Tabela 1. Classificação do IMC para adultos, de acordo com a OMS, 1998.

Classificação	IMC (kg/m ²)
Baixo peso	< 18,5
Eutrofia	18,5 – 24,99
Sobrepeso	25 – 29,99
Obesidade	≥30

Fonte: OMS, 1998.

Tabela 2. Classificação do IMC para idosos de acordo com a OPAS, 2001.

Classificação	IMC (kg/m²)
Baixo peso	< 23
Eutrofia	23 – 27,99
Sobrepeso	28 – 29,99
Obesidade	≥30

Fonte: OPAS, 2001.

b) Circunferências da cintura (CC) e do quadril (CQ)

A CC foi tomada no ponto médio entre o último arco intercostal e a crista ilíaca e a CQ medida na região de maior protuberância e foi utilizada para cálculo da relação cintura/quadril. Ambas as circunferências foram medidas em duplicata com uso de uma fita antropométrica inelástica, com precisão de 0,1 cm. Uma terceira medida foi necessária quando a diferença foi superior a 1 cm entre as duas primeiras (valor estipulado para ambos os casos), sendo que neste caso, a média das duas medidas mais próximas foi utilizada e a outra medida descartada.

3.5.4 Avaliação da massa gorda

A investigação quantitativa da massa gorda foi conduzida por meio do DXA, modelo iDXA Advance (GE Healthcare, Madison, WI, EUA), com os indivíduos trajando roupas leves (ou avental), faixa elástica para a região das mamas (no caso das mulheres) e sem qualquer adorno metálico, com os indivíduos posicionados supinamente sobre a mesa do aparelho, obtendo-se valores de:

- Gordura corporal total: em valores absolutos (g) e em percentual (%);
- Percentual de gordura andróide e ginóide e a relação entre ambas (taxa andróide/ginóide)
- Tecido adiposo visceral: em valores de massa (g) e volume (cm³).

Para avaliação do excesso de adiposidade foram considerados os valores absolutos de massa gorda total (gordura corporal total). A classificação foi feita

mediante cálculo do Índice de Gordura Corporal (IGC), de acordo com o proposto por KELLY et al.⁹².

$$\text{IGC (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Massa gorda (kg)}}{\text{Estatura (m)}^2}$$

Tabela 3. Classificação do IGC segundo Kelly et al. 2009.

IGC (kg/m ²)	Homens	Mulheres
Deficiência grave	< 2,00	< 3,50
Deficiência moderada	2,00 – 2,29	3,5 – 3,99
Deficiência leve	2,3 – 2,99	4,00 – 4,99
Normal	3,00 – 6,00	5,00 – 9,00
Excesso	≥ 6,01	≥ 9,01

Fonte: Kelly et al. 2009.

3.5.5 Variáveis bioquímicas e seus métodos de mensuração

As amostras de sangue foram coletadas após 12 a 14 horas de jejum e enviadas ao Laboratório de Genômica Nutricional e Inflamação da FSP/USP, local onde foram processadas e armazenadas. Nove alíquotas por participante foram posteriormente encaminhadas para análise a um laboratório comercial.

O perfil lipídico foi avaliado pelas concentrações séricas do CT, LDL-c, HDL-c, e TG, os quais foram determinados por métodos enzimáticos colorimétricos, utilizando-se reagentes da Cobas – Roche Diagnostics GmbH® (Mannheim, Alemanha). A concentração do colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) foi obtida segundo a seguinte fórmula⁹³:

$$\text{VLDL-c (mg/dL)} = \frac{\text{TG (mg/dL)}}{5}$$

5

O perfil lipídico foi considerado alterado de acordo com os valores de referências apresentados na Tabela 4:

Tabela 4. Valores de referência para o perfil lipídico segundo Faludi et al. 2017⁹⁴.

Variáveis Bioquímicas	Valores considerados alterados
CT (mg/dL)	≥190
HDL-c (mg/dL)	<40
LDL-c (mg/dL)	≥100
VLDL-c (mg/dL)	>30
TG (mg/dL)	≥150

Fonte: Faludi et al. 2017

A determinação da glicemia de jejum foi realizada por meio do método enzimático colorimétrico da glicose oxidase (reação de Trinder), utilizando-se os kits de reagentes da Labtest Diagnóstica® (Lagoa Santa, MG, Brasil). A insulina foi avaliada por imunoensaio multiplex, usando kit LINCOpex® (Linco Research Inc., St. Charles, MO, EUA).

Foi calculado o HOMA-IR, o índice de estimativa da função de células β -pancreáticas (*homeostasis model assessment estimate for β cell function* – HOMA- β) de acordo com as fórmulas propostas por MATTHEWS et al.⁹⁵ e o índice de estimativa da sensibilidade à insulina (*quantitative insulin sensitivity check index* – QUICKI), de acordo com a fórmula proposta por KATZ et al.⁹⁶.

- **HOMA-IR**

$$\frac{[\text{glicose de jejum (mg/dL)}] \times [\text{insulina de jejum (mUI/L)}]}{405}$$

- **HOMA- β**

$$\frac{360 \times [\text{insulina de jejum (mUI/L)}]}{[\text{glicose de jejum (mg/dL)}] - 63}$$

- QUICKI

$$1$$

(log insulina de jejum + log glicose de jejum)

A glicemia foi considerada alterada quando maior ou igual a 100mg/dL⁹⁷. A presença de resistência à insulina foi considerada quando HOMA-IR > 4,65 ou quando HOMA-IR > 3,60 acompanhado de IMC >27,5 kg/m²⁹⁸.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise estatística descritiva, com os dados apresentados em mediana, intervalo interquartil e frequências (%). Todas as variáveis contínuas tiveram sua distribuição avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk.

A vitamina K teve sua variabilidade intrapessoal ajustada pelo programa *Multiple Source Method* (MSM), um *software on-line* desenvolvido pelo Departamento de Epidemiologia do Instituto Alemão de Nutrição Humana Postdam-Rehbrücke (DIfE), que, através de uma técnica de modelagem estatística, usa o R24h (entre outros tipos de pesquisas de alimentos) para estimar a ingestão habitual de medidas repetidas deste instrumento⁹⁹.

Visando minimizar erros por super-relato ou sub-relato da ingestão, foram excluídos recordatórios alimentares cujo valor energético excedeu 4.000 calorias, ou que fosse inferior a 500 calorias. Para todas as análises estatísticas, foi utilizada a vitamina K ajustada por energia de acordo com a fórmula: vitamina K / valor energético total x 1.000.

Nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal, sendo assim foi realizado o teste de Correlação de Spearman para avaliar associações entre a ingestão de vitamina K e todas as variáveis antropométricas e bioquímicas. Para caracterização, os indivíduos com ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI foram divididos em grupos de acordo com o sexo, a faixa etária e o estado nutricional (definido pelo IMC) ou a classificação do índice de gordura corporal.

Para avaliar as diferenças segundo tercís de ingestão de vitamina K foi utilizado o teste Qui-Quadrado de Pearson. Avaliações de diferenças entre as médias de ingestão

de vitamina K de acordo com a idade, sexo e escolaridade foram realizadas por meio dos testes de Mann-Whitney-Wilcoxon (Ranksum) e Kruskal-Wallis.

Para avaliar as associações entre a ingestão de vitamina K e cada uma das bioquímicas e de composição corporal foi realizada regressão linear múltipla. Foram utilizadas como variáveis dependentes cada um dos parâmetros bioquímicos (CT, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, não HDL-c, TG, glicemia, insulina, HOMA-IR, HOMA- β , QUICKI) e antropométricos (peso, altura, IMC, CC, CQ, relação C/Q, IGC, gordura corporal total (% e kg), gordura ginóide e andróide, taxa A/G) e a ingestão de vitamina K foi utilizada como variável independente, assim como o sexo, a idade, a escolaridade, a renda e o uso de anticoagulante (variáveis de ajuste). Como as variáveis não apresentaram distribuição normal, estas foram transformadas para sua versão log.

Para realização das análises foi utilizado o *software* STATA versão 13 (StataCorp LP®) e para todos os testes estatísticos foi considerado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), portanto, os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão são apresentados nesta dissertação sob a forma de artigo científico, sendo um manuscrito com dados originais, intitulado “*Correlações entre ingestão de vitamina K, gordura corporal, perfil lipídico e homeostase da glicose em adultos e idosos*”, submetido para publicação no periódico *Nutrition Research* (Anexo 8).

4.1 ARTIGO

Correlações entre ingestão de vitamina K, gordura corporal, perfil lipídico e homeostase da glicose em adultos e idosos.

Artigo Original

Elizabete A. dos Santos, Kelly V. Giudici, Nastasha A. G. de França, Barbara S. Emo Peters, Regina Mara Fisberg, Lígia A. Martini.

Departamento de Nutrição. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo. São Paulo. Brasil.

Endereço para correspondência

Lígia Araújo Martini. Departamento de Nutrição. Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo. Avenida Doutor Arnaldo, 715 / CEP 01246-904 / Cerqueira César, São Paulo, SP, Brazil.

Tel.: +55 11 3061 7859

Fax: +55 11 3061 7130

E-mail: lmartini@usp.br

Resumo

Introdução: Especula-se que exista uma possível relação entre a ingestão de vitamina K e a diminuição da gordura corporal. Além disso, embora os resultados permaneçam controversos, há um número crescente de estudos que apoiam um papel chave dessa vitamina na melhora do perfil lipídico, da sensibilidade à insulina e na redução do risco de diabetes mellitus tipo 2, contudo pouco se sabe sobre quais mecanismos estariam envolvidos. **Objetivo:** Investigar as relações entre a ingestão de vitamina K (na forma de filoquinona - PK), gordura corporal, perfil lipídico e marcadores da homeostase da glicose em adultos e idosos. **Métodos:** Estudo transversal com 298 indivíduos de ambos os sexos, participantes do inquérito ISA – Capital 2015. Para avaliar as associações entre a ingestão de vitamina K e cada uma das medidas bioquímicas e de composição corporal, foram realizadas Correlação de Spearman e regressão linear múltipla. **Resultados:** Dentre os avaliados, 46% eram do sexo masculino (n=136), com idade

mediana de 61 anos (20 – 94 anos), e 56,4% apresentavam sobrepeso ou obesidade (n=168). A mediana de ingestão de vitamina K foi de 102,7 µg, ou 59,9 µg por 1000 kcal da dieta. Em adultos eutróficos do sexo masculino (n = 16) e em mulheres com elevado Índice de Gordura Corporal (n = 117) a ingestão de vitamina K apresentou correlação negativa com o HOMA-IR ($r = -0,603$ $p = 0,0134$ e $r = -0,187$; $p = 0,0451$, respectivamente) e correlação positiva com QUICKI ($r = 0,603$, $p = 0,0134$ e $r = 0,187$, $p = 0,0451$, respectivamente). Em mulheres idosas com baixo peso (n = 12), a ingestão de vitamina K foi negativamente correlacionada com o colesterol total (CT) ($r = -0,644$, $p = 0,0443$). **Conclusões:** Nossos achados sustentam uma possível relação entre a ingestão de filoquinona, gordura corporal, perfil lipídico e marcadores da homeostase da glicose em adultos e idosos.

Palavras-chave: ingestão de vitamina K; filoquinona; gordura corporal; perfil lipídico; homeostase da glicose.

1. Introdução

O termo vitamina K foi designado para representar uma família de compostos com uma estrutura química comum: 2-metil-3-phytyl-1,4-naftoquinona [1,2,3]. Trata-se de um micronutriente lipossolúvel que ocorre naturalmente em duas formas: filoquinona (PK) ou vitamina K₁ e menaquinona (MK) ou vitamina K₂ [4,4,5]. A vitamina K₁, também chamada de filoquinona ou fitonadiona, é sintetizada pelas plantas e é a forma predominante da vitamina K encontrada na dieta humana. Suas principais fontes são vegetais de folhas verdes (como repolho, espinafre, brócolis), algumas frutas (como abacate, kiwi e uvas verdes), além de chá verde e algumas ervas como salsinha e coentro e óleos vegetais (como óleo de soja, canola e azeite de oliva) [2,5,8,9,10]. As principais MK na dieta são a MK-4 e MK-10, e podem ser encontradas em alimentos que contêm gorduras, as quais podem aumentar a sua absorção e biodisponibilidade em comparação com as PK. As MK também podem ser endogenamente sintetizadas pela microbiota intestinal de humanos e animais, e podem ser encontradas principalmente em produtos alimentares de origem animal como carnes, ovos e queijos (MK-4 e MK-10) e em elevadas quantidades na soja fermentada, conhecida como *natto*, e em leguminosas (MK-7) [2,5,8,9,10].

A vitamina K é originalmente reconhecida pela sua função essencial na coagulação sanguínea, atuando como cofator da enzima carboxilase, conhecida como

gama-glutamil carboxilase (GGCX), que converte resíduos específicos de ácido glutâmico de proteínas precursoras para a formação de um novo aminoácido, o ácido gama carboxiglutâmico (GLA), presente nos fatores de coagulação [3,1] . Além dos fatores de coagulação, outras proteínas presentes nos vasos sanguíneos e ossos são dependentes da vitamina K [12], havendo um número crescente de estudos relatando seus efeitos benéficos na redução do risco de mortalidade ou prevenção de doenças cardiovasculares (DCV), câncer e distúrbios ósseos [12,13,14,15,16,17].

Além de seu papel na coagulação sanguínea, uma possível relação entre a ingestão de vitamina K (por meio de fontes alimentares ou sob a forma de suplementos) e a diminuição da gordura corporal tem sido estudada, mas os resultados ainda não são conclusivos [4,18,19,20]. Tendo em vista que esta vitamina é lipossolúvel, pode-se supor que fisiologicamente o tecido adiposo sirva como um local para armazenamento da mesma²⁰. Contudo, a ação da vitamina K no tecido adiposo, assim como suas implicações metabólicas, ainda não foram completamente elucidadas [4,18,20].

A ingestão de vitamina K também tem sido associada a um perfil lipídico favorável [4,19,21,22,23], mas pesquisas que avaliem seus possíveis efeitos em humanos ainda são escassas. Embora os resultados permaneçam controversos, há um crescente número de documentos que suporta um papel fundamental dessa vitamina na melhora do perfil lipídico e na prevenção de DCV, contudo pouca informação está disponível acerca dos mecanismos envolvidos [24]. A vitamina K, especialmente na forma de PK, parece também desempenhar um importante papel no metabolismo da glicose, mas as evidências em humanos ainda são limitadas. Esta vitamina demonstrou ter efeitos benéficos na melhora da sensibilidade à insulina e na redução do risco de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)[25].

Assim, o objetivo do presente estudo foi investigar a relação entre a ingestão de vitamina K (na forma de PK), gordura corporal, perfil lipídico e marcadores da homeostase da glicose em adultos e idosos.

2. Materiais e Métodos

2.1 Desenho do estudo e população

O presente estudo foi conduzido com participantes do Inquérito de Saúde no Município de São Paulo de 2015 (ISA – Capital 2015), estudo transversal, realizado por meio de inquérito domiciliar de base populacional, em que foram coletadas informações

gerais e amostras de sangue de adolescentes, adultos e idosos residentes do município de São Paulo.

O presente estudo incluiu somente adultos e idosos selecionados aleatoriamente para coleta de sangue. Mulheres grávidas não foram incluídas. O ISA-Capital 2015 obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Saúde Pública da USP (FSP/USP) sob o protocolo CAAE: 44552815.0.0000.5421.

2.2 Medidas antropométricas

O peso foi aferido em balança digital portátil da marca Tanita®, com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg, e a estatura em estadiômetro de parede da marca Seca®, com precisão de 0,1 cm. As medidas foram realizadas em duplicata, de forma não consecutiva, e quando diferença foi superior a 0,1 kg e 0,5 cm entre o 1º e o 2º valor de peso e estatura, respectivamente, tomou-se uma terceira medida. Neste caso, a média das duas medidas mais próximas foi utilizada. Posteriormente, o índice de massa corporal (IMC) foi calculado de acordo com a equação proposta por Keys et al.[26]: $IMC (kg / m^2) = \text{Peso (kg)} / \text{Estatura (m)} \times \text{Estatura (m)}$. A classificação do estado nutricional foi realizada de acordo com os pontos de corte estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization* - WHO) [27] para adultos: baixo peso: <18,5; eutrofia: 18,5 – 24,99; sobrepeso: 25-29,99; obesidade ≥ 30 . Para os idosos, o estado nutricional foi classificado de acordo com as recomendações da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) [28]: baixo peso: <23; eutrofia: 23-27,99; sobrepeso: 28-29,99; obesidade: ≥ 30 .

As circunferências da cintura (CC) e do quadril (CQ) foram medidas em duplicata com uso de uma fita antropométrica inelástica, com precisão de 0,1 cm. Uma terceira medida foi necessária quando a diferença foi superior a 1 cm entre as duas primeiras (valor estipulado para ambos os casos), sendo que neste caso, a média das duas medidas mais próximas foi utilizada. A CC foi tomada no ponto médio entre o último arco intercostal e a crista ilíaca e a CQ medida na região de maior protuberância e foi utilizada para cálculo da relação cintura/quadril.

A investigação quantitativa da massa gorda foi conduzida por meio do DXA, modelo iDXA Advance (GE Healthcare, Madison, WI, EUA), com os indivíduos trajando roupas leves (ou avental), faixa elástica para a região das mamas (no caso das mulheres) e sem qualquer adorno metálico, com os indivíduos posicionados supinamente sobre a mesa do aparelho. Foram determinados os valores de: gordura

corporal total; percentual de gordura andróide e ginóide e a relação entre ambas (taxa andróide / ginóide) e tecido adiposo visceral. Para avaliar o excesso de adiposidade, consideraram-se os valores absolutos de massa gorda total (gordura corporal total) e a classificação foi feita pelo cálculo do Índice de Gordura Corporal (IGC) de acordo com o proposto por Kelly et al.[29]: $\text{Massa gorda (kg)} / \text{Estatura (m)}^2$ sendo considerado elevado o IGC acima de 6,01 kg/m² para homens e acima de 9,01 kg/m² para mulheres.

2.3 Ingestão de Vitamina K

Os dados de consumo alimentar foram coletados por meio de dois recordatórios alimentares de 24 horas (R24h). O primeiro foi coletado em casa por um entrevistador treinado e, 185 dias depois (em média), um segundo R24h foi realizado em 75% da amostra por meio de entrevistas telefônicas, em dia não consecutivo ao primeiro, o que permitiu corrigir a variância intrapessoal da dieta.

O registro da ingestão alimentar dos indivíduos foi realizado na forma de medidas caseiras, levando em consideração o modo de preparo, os ingredientes e as marcas comerciais de produtos industrializados, seguindo os procedimentos descritos no *Multiple Pass Method* (MPM) desenvolvido pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA). Foi realizada a conversão das medidas caseiras em unidades de peso (g) e volume (mL) conforme padronizações descritas por Pinheiro et al.[30] e por Fisberg e Villar [31].

Na ausência de informações sobre alimentos e preparações regionais o valor nutricional foi estimado com base em tabela de composição de alimentos nacional (Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO) [32]. Como ainda não há dados suficientes que tenham permitido estabelecer os valores de EAR da vitamina K (*estimated average requirement* / necessidade média estimada) não é possível determinar a ingestão inadequada desta vitamina. O *Food and Nutrition Board* do Instituto de Medicina (FNB/IOM) [33] estabeleceu a ingestão adequada (*adequate intake* – AI) para adultos a partir de dados de consumo representativos de uma amostra saudável da população norte-americana. Neste estudo, os valores de AI (90 µg para mulheres e 120 µg para homens) [34] foram usados apenas para criar subgrupos de participantes com ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI.

2.4 Variáveis bioquímicas

As amostras de sangue foram coletadas após 12 a 14 horas de jejum e enviadas ao Laboratório de Genômica Nutricional e Inflamação da FSP/USP para processamento e armazenamento. Todas as medições bioquímicas foram realizadas em um laboratório comercial. O perfil lipídico foi determinado pelas concentrações séricas de colesterol total (CT), colesterol da lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoprotein cholesterol* - LDL-c), colesterol da lipoproteína de alta densidade (*high density lipoprotein cholesterol* - HDL-c) e triacilgliceróis (TG), medidas por métodos enzimáticos colorimétricos (Cobas-Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha). A concentração do colesterol da lipoproteína de muito baixa densidade (*very low density lipoprotein cholesterol* - VLDL-c) foi obtida de acordo com a seguinte fórmula [35]: $VLDL-c \text{ (mg / dL)} = TG \text{ (mg / dL)} / 5$. O perfil lipídico foi considerado alterado quando: CT: $\geq 190 \text{ mg/dL}$; HDL-c: $< 40 \text{ mg/dL}$, LDL-c: $\geq 100 \text{ mg/dL}$; VLDL-c: $> 30 \text{ mg/dL}$ e TG: $\geq 150 \text{ mg/dL}$ [36].

A determinação da glicemia de jejum foi realizada por meio do método enzimático colorimétrico da glicose oxidase (Reação de Trinder; Labtest Diagnóstica® (Lagoa Santa, MG, Brasil) e a insulina avaliada por imunoensaio multiplex (LINCoplex® - Linco Research Inc., St. Charles, MO, EUA). O índice de estimativa de resistência à insulina (*homeostasis model assesment estimate for insulin resistance* - HOMA-IR) e o índice de estimativa da função de células B-pancreáticas (*homeostasis model assessment estimate for β cell function* - HOMA- β) foram calculados de acordo com as fórmulas propostas por Matthews et al.[37]: $HOMA-IR = \text{glicemia de jejum (dL)} \times [\text{insulina de jejum (mUI/ L)}] / 405$; e $HOMA-\beta = 360 \times [\text{insulina de jejum (mUI / L)}] / [\text{glicemia de jejum (mg / dL)}] - 63$.

O índice de estimativa da sensibilidade à insulina (*quantitative insulin sensitivity check index* – QUICKI) foi calculado de acordo com a fórmula proposta por Katz et al. [38]: $1/(\log \text{ insulina de jejum} + \log \text{ glicemia de jejum})$. A glicemia foi considerada alterada quando maior ou igual a 100 mg/dL [39]. A presença de resistência à insulina foi considerada quando $HOMA-IR > 4,65$ ou quando $HOMA-IR > 3,60$ acompanhado de $IMC > 27,5 \text{ kg/m}^2$ [40] .

2.5 Análise estatística

Foi realizada análise estatística descritiva, com os dados apresentados em mediana, intervalo interquartil e frequências (%). Todas as variáveis contínuas tiveram sua distribuição avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. A vitamina K teve sua

variabilidade intrapessoal ajustada pelo programa *Multiple Source Method* (MSM), um *software on-line* desenvolvido pelo Departamento de Epidemiologia do Instituto Alemão de Nutrição Humana Postdam-Rehbrücke (DIfE), que, através de uma técnica de modelagem estatística, usa o R24h (entre outros tipos de pesquisas de alimentos) para estimar a ingestão habitual de medidas repetidas deste instrumento [41] .

Visando minimizar erros por super-relato ou sub-relato da ingestão, foram excluídos recordatórios alimentares cujo valor energético excedeu 4.000 calorias, ou que fosse inferior a 500 calorias. Para todas as análises estatísticas, foi utilizada a vitamina K ajustada por energia de acordo com a fórmula: vitamina K / valor energético total x 1.000.

Nenhuma das variáveis apresentou distribuição normal, sendo assim foi realizado o teste de Correlação de Spearman para avaliar associações entre a ingestão de vitamina K e todas as variáveis antropométricas e bioquímicas. Para caracterização, os indivíduos com ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI foram divididos em grupos de acordo com o sexo, a faixa etária e o estado nutricional (definido pelo IMC) ou a classificação do IGC. Para avaliar as diferenças segundo tercís de ingestão de vitamina K foi utilizado o teste Qui-Quadrado de Pearson. Avaliações de diferenças entre as médias de ingestão de vitamina K de acordo com a idade, sexo e escolaridade foram realizadas por meio dos testes de Mann-Whitney-Wilcoxon (Ranksum) e Kruskal-Wallis.

Para avaliar as associações entre a ingestão de vitamina K e cada uma das medidas bioquímicas e de composição corporal foi realizada regressão linear múltipla. Foram utilizadas como variáveis dependentes cada um dos parâmetros bioquímicos (CT, HDL-c, LDL-c, VLDL-c, Não-HDL- c, TG, glicemia, insulina, HOMA-IR, HOMA-β, QUICKI) e antropométricos (peso, altura, IMC, CC, CQ, relação C/Q, IGC, gordura corporal total (% e kg), gordura ginóide e andróide, taxa A/G) e a ingestão de vitamina K foi utilizada como variável independente, assim como o sexo, a idade, a escolaridade, a renda e o uso de anticoagulante (variáveis de ajuste). Como as variáveis não apresentaram distribuição normal, estas foram transformadas para sua versão log.

Para realização das análises foi utilizado o *software* STATA versão 13 (StataCorp LP®) e para todos os testes estatísticos foi considerado um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), portanto, os resultados com $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

3. Resultados

Foram avaliados 298 indivíduos, sendo 46% do sexo masculino ($n = 136$), com idade mediana de 61 anos (**tabela 1**). Entre a amostra, 56,4% apresentavam sobrepeso ou obesidade sendo a obesidade mais prevalente entre os idosos em comparação com os adultos (62,8% vs. 37,2%; $p = 0,0345$). Os indivíduos com IGC elevado totalizaram 76,5% ($n = 228$) da amostra, sendo maior entre os indivíduos do sexo feminino (54% vs 46%, $p < 0,0001$), sem diferença de acordo com a idade. Alterações em pelo menos um dos parâmetros metabólicos avaliados foram observadas em 264 (88,6%) indivíduos, sendo as principais: concentrações elevadas de LDL-c (65%) e glicemia elevada (48,1%), sem diferenças de acordo com a idade.

A mediana de ingestão de vitamina K foi de 102,7 μg , enquanto a ingestão mediana de vitamina K por 1000 kcal da dieta foi de 59,9 μg , sem diferença de acordo com sexo ou idade (**tabela 2**). Considerando os valores de AI de acordo com o sexo, 100% ($n = 136$) dos homens e 95,1% ($n = 154$) das mulheres apresentaram ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI (120 μg e 90 μg , respectivamente). Não foram encontradas diferenças entre as variáveis bioquímicas e antropométricas de acordo com tercis de ingestão de vitamina K, exceto na relação cintura/quadril no 2º tercil: pessoas no segundo tercil de vitamina K tiveram menor relação cintura/quadril do que as no primeiro e terceiro tercis (0,90 vs 0,93 e 0,93, $p = 0,034$) (dados não apresentados).

Indivíduos com ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI foram divididos em subgrupos de acordo com o estado nutricional e faixa etária (**Figura 1**). A ingestão de vitamina K apresentou correlação negativa com HOMA-IR ($r = -0,603$; $p = 0,0134$) e correlação positiva com QUICKI ($r = 0,603$; $p = 0,0134$) (**Figura 2**) entre adultos eutróficos do sexo masculino ($n = 16$). Em idosos com baixo peso e ingestão de vitamina K abaixo da AI ($n = 12$), a ingestão de vitamina K foi negativamente correlacionada com CT ($r = -0,644$, $p = 0,0443$) (**Figura 3**).

Entre as mulheres com elevado IGC e ingestão de vitamina K abaixo da AI ($n = 117$), a ingestão de vitamina K foi negativamente correlacionada com HOMA-IR ($r = -0,187$; $p = 0,0451$) e positivamente correlacionada com QUICKI ($r = 0,187$; $p = 0,0451$) (**Figura 4**).

De acordo com a regressão linear múltipla, não foram encontradas associações entre a ingestão de vitamina K, medidas bioquímicas e de composição corporal (**tabela 3**).

4. Discussão

No presente estudo que avaliou as relações entre a ingestão de vitamina K, gordura corporal, perfil lipídico e homeostase da glicose entre adultos e idosos, em homens adultos eutróficos e em mulheres com elevado IGC e ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI, a ingestão de vitamina K se correlacionou negativamente com HOMA-IR e positivamente com o QUICKI. Avaliando homens e mulheres de 26 a 81 anos, Yoshida et al [42] observaram que a ingestão de PK, avaliada por meio de um questionário de frequência alimentar (QFA), não estava associada às concentrações de HOMA-IR, e nem mesmo com a insulina em jejum ou com as concentrações de glicose e hemoglobina glicada (HbA1C). Porém, o mesmo grupo de pesquisadores verificaram que em homens idosos a suplementação diária com 0,5 mg de PK por 36 meses teve efeito protetor na progressão da resistência à insulina, definida pelo HOMA-IR [21]. Por outro lado, Suksomboon et al. [43], revisando alguns estudos incluindo homens idosos, mulheres na pós-menopausa, mulheres pré-diabéticas na pré-menopausa e indivíduos com história de diabetes, hipertensão ou doença vascular, concluíram que a suplementação com vitamina K₁ (PK) e K₂ (MK-4 e MK-7) não teve efeito sobre a sensibilidade à insulina. Diferenças metodológicas quanto à forma de ingestão de vitamina K (dieta vs. suplementação), tipo (PK vs. MK) e o instrumento utilizado para avaliar a ingestão alimentar (R24h vs. QFA) podem contribuir para as discrepâncias entre os resultados.

De qualquer maneira, sabe-se que a vitamina K age como co-fator na carboxilação de proteínas dependentes, tais como a *growth-arrest-specific gene 6* (GAS6), a osteocalcina (OC), a protombina e a proteína S, as quais são também identificadas em órgãos importantes para o metabolismo de glicose e da insulina como o fígado e o pâncreas, o que poderia ser um possível mecanismo biológico para explicar essa associação [21,44,45]. Tendo em vista que a inflamação está presente em condições metabólicas crônicas, é possível que o efeito da vitamina K na homeostase da glicose também possa ocorrer por meio da modulação de citocinas e de outros marcadores de risco metabólico relacionados com a resistência à insulina e com o DM2 [23]. Ohsaki et al.[46] observaram que a expressão de interleucina 6 (IL-6) foi reduzida pelo tratamento com vitamina K em células cultivadas. Os autores afirmam que o efeito anti-inflamatório da vitamina K pode ser expresso por uma redução no estresse oxidativo e/ou inibição do fator nuclear kappa B (*factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* - NFkB), e assim inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias.

O estudo PREDIMED na Espanha avaliou a ingestão alimentar de vitamina K e marcadores relacionados ao DM2. Após um ano de acompanhamento, os indivíduos com maior ingestão de vitamina K apresentaram menores concentrações plasmáticas de IL-6, grelina, leptina, visfatina, polipeptídeo insulínico dependente de glicose (*glucose-dependent insulintropic polypeptide* - GIP), peptídeo-1 do tipo glucagon (*glucagon-like peptide-1* - GLP-1) e fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor* - TNF). Neste mesmo estudo, observou-se menor risco para o desenvolvimento de DM2 com o aumento da ingestão de vitamina K [23]. Beulens et al.[47] mostraram que a ingestão de PK e MK, avaliada por meio de um QFA, foi associada com a redução do risco de DM2 em adultos e idosos de ambos os sexos. Os autores referem que essa associação foi inversamente linear para as MK, enquanto uma redução significativa do risco com maior ingestão de PK foi observada. A alta ingestão dietética de MK foi ainda associada com menores concentrações de proteína C-reativa (PCR), e com um melhor perfil lipídico.

O efeito anti-inflamatório da vitamina K pode estar, portanto, também relacionado com perfil lipídico favorável. Conforme dito anteriormente, a vitamina K tem um importante papel no controle da inflamação, inibindo a produção de mediadores pró-inflamatórios, tais como TNF e PCR, que quando aumentados podem ser responsáveis por um perfil lipídico aterogênico [23,48,49].

No presente estudo, em mulheres idosas com baixo peso e ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI, a ingestão de vitamina K foi negativamente correlacionada com o CT. Thane et al. [50] verificaram que as concentrações plasmáticas de PK estavam significativamente associadas às concentrações plasmáticas de CT e LDL-c em indivíduos com idade entre 19 e 64 anos. Pan e Jackson [51], em estudo transversal, não encontraram associações entre o consumo de PK e CT, mas observaram que o aumento da ingestão de PK, também avaliado por meio do R24h, diminuiu progressivamente a prevalência de baixas concentrações de HDL-c e diminuiu gradualmente os níveis de PCR. Bram et al.[19] constataram que a maior ingestão de PK na dieta, avaliada por meio de um QFA, estava associada a um perfil lipídico indicativo de menor risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), caracterizado por níveis mais elevados de HDL-c e menores concentrações de TG. Estudos experimentais também encontraram associações entre o consumo de vitamina K e o perfil lipídico [4,52]. Sogabe et al. [4] observaram que a adição de 600 mg/kg de PK na dieta de ratos reduziu significativamente as concentrações séricas de TG em 48%.

Em contrapartida, Kolahi et al.[53] não observaram alterações no perfil lipídico em estudo de suplementação de vitamina K (10mg de PK/dia) por 8 semanas em mulheres com artrite reumatóide. Resultados semelhantes foram encontrados por Kristensen et al. [54], que relataram que a suplementação com PK (0,5 mg) por seis semanas em mulheres na pós-menopausa, além de não levar à melhora do perfil lipídico, induziu a um efeito não favorável, com um aumento de 15% nos TG. Contudo, deve-se salientar que diferentemente do presente estudo, os autores citados estudaram a ingestão de PK na forma de suplementos. Além disso, muitos estudos experimentais e em humanos [52, 55, 56] encontraram associações inversas entre o CT e a vitamina K, porém na forma de MK e por meio da suplementação, o que inviabiliza a comparação dos resultados. Deve-se destacar ainda que as populações estudadas possuem características que diferem no que se refere ao sexo, estado nutricional e faixa etária, o que também pode interferir na comparação com os resultados encontrados no presente estudo.

Embora não tenham sido encontradas correlações diretas entre a ingestão de PK e o IGC no presente estudo, em mulheres com elevado IGC a ingestão de vitamina K correlacionou-se negativamente com os marcadores do metabolismo da glicose. Como esse resultado não foi encontrado em mulheres com níveis normais de gordura corporal, é possível que a massa gorda possa ter influenciado esse resultado. Em nosso estudo, diferenças de acordo com os tercís de ingestão de vitamina K foram observadas apenas para os valores da relação cintura/quadril, porém não se pode inferir que essa medida foi menor com o aumento da ingestão de vitamina K. Por ser uma vitamina lipossolúvel, a quantidade e a disponibilidade de vitamina K nos tecidos pode variar de acordo com a quantidade de gordura corporal, o que significa que indivíduos com maior adiposidade podem estar sob maior risco de insuficiência de vitamina K [20]. De fato, Shea et al. [20] mostraram que mulheres idosas com maior gordura corporal apresentaram menores concentrações plasmáticas de vitamina K (PK) e maiores níveis de proteína induzida pela ausência de vitamina K-II (PIVKA-II), uma forma subcarboxilada da protrombina. Em homens idosos com maior percentual de gordura corporal, foram encontradas concentrações elevadas de PIVKA-II, sugerindo que o aumento da adiposidade estaria associado a níveis mais baixos de vitamina K. Esses dados são consistentes com o estudo de Sogabe et al.[4], no qual ratos alimentados com uma dieta com adição de PK mostraram uma redução significativa da gordura visceral, enquanto aqueles com adição de MK mostraram uma redução significativa na gordura visceral e subcutânea.

Uma possível explicação para o efeito da vitamina K no peso corporal seria que ela atue diretamente nas funções celulares, que são independentes da gama-carboxilação [8]. Takeuchi et al. [57] sugerem que a MK-4 especificamente, influencie a diferenciação e as funções das células da medula óssea a fim de inibir a adipogênese e a osteoclastogênese. Estudos *in vitro* realizados por estes autores apresentaram evidências de que o tratamento com MK-4 inibiu a adipogênese, a expressão do fator de diferenciação dos osteoclastos (*osteoclast differentiation factor* - ODF) / ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa B (*receptor activator of nuclear factor-kappa-B ligand* – RANKL) e a formação de células semelhantes aos osteoclastos induzidas pela 1,25-dihidroxitamina D₃. O RANKL, também conhecido como ODF, é uma molécula de superfície da membrana que faz parte da família dos receptores do TNF, sendo fundamental para a sobrevivência, desenvolvimento e diferenciação dos osteoclastos [58].

Deve-se destacar que no presente estudo, todos os homens e mais de 90% das mulheres avaliadas apresentaram ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI. Contudo, segundo a recomendação do comitê organizador das DRI's (*Dietary Reference Intakes*) não se pode fazer inferências quanto a adequação ou não da ingestão, quando o nutriente apresenta valores de AI, dado que a necessidade individual no nutriente não é conhecida. Além disso, alterações em pelo menos um dos parâmetros metabólicos avaliados foram observadas em 88,6% dos indivíduos, especialmente nas concentrações séricas de LDL-c e glicose. Atualmente cerca de 40% dos brasileiros apresentam hipercolesterolemia [59] e, de acordo com a OMS [60], aproximadamente 17 milhões de pessoas morrem no mundo devido a doenças cardíacas. Além disso, estimativas globais da OMS [61] apontam que 422 milhões de adultos estavam vivendo com diabetes em 2014, e que a glicemia sanguínea acima do ideal causou mais 2,2 milhões de mortes, aumentando os riscos de doenças cardiovasculares e outras doenças. Nesse sentido, as investigações do presente estudo tornam-se relevantes, de modo que estratégias possam ser criadas para enfatizar a importância de uma dieta equilibrada e saudável contendo todos os micronutrientes essenciais, como a vitamina K.

O presente estudo é relevante, pois investigou a associação entre a ingestão de PK, gordura corporal, perfil lipídico e homeostase da glicose em adultos e idosos. O uso de dois R24hrs para avaliar a ingestão de vitamina K pode ser mencionado como um fator positivo neste estudo. Além disso, a exclusão daqueles R24h com consumo de energia abaixo de 500 kcal e acima de 4.000 kcal minimizou possíveis erros de sub ou

super-relato. A avaliação da gordura corporal foi realizada por meio do DXA, considerado padrão ouro na avaliação da composição corporal, e outras medidas antropométricas também foram realizadas, o que permitiu uma melhor avaliação da adiposidade corporal.

Existem, no entanto, algumas limitações a serem mencionadas, como a avaliação da PK não da MK. No entanto, as recomendações atuais baseiam-se em bases de dados contendo a composição nutricional dos alimentos, que incluem apenas o conteúdo da PK. Outro fator que deve ser considerado é que grande parte dos estudos já realizados envolve suplementação e, quando não, a avaliação da ingestão dietética de vitamina K é feita por meio do QFA. Além disso, devido ao seu desenho transversal, não foi possível inferir causalidade, dificultando a comparação dos resultados com estudos longitudinais. A avaliação de marcadores inflamatórios e das concentrações plasmáticas de PK também poderia enriquecer as investigações.

5. Conclusões

Nossos achados suportam a existência da relação entre a ingestão de vitamina K (na forma de PK), gordura corporal, perfil lipídico e marcadores da homeostase da glicose em adultos e idosos. Os resultados encontrados sugerem que uma alimentação equilibrada com consumo adequado de vegetais folhosos e óleos vegetais, fontes de PK, pode exercer efeitos protetores sobre o colesterol total e marcadores da resistência à insulina, uma vez que a ingestão desta forma de vitamina K correlacionou-se negativamente com tais parâmetros metabólicos em grupos específicos. Tais resultados reforçam a necessidade de mais estudos e maior atenção quanto a ingestão de vitamina K. As estratégias nutricionais, incluindo a recomendação para ingestão de alimentos saudáveis, incluindo-se alimentos fonte de vitamina K, podem auxiliar na prevenção do acúmulo excessivo de gordura corporal e alterações metabólicas, como hipercolesterolemia e hiperglicemia, considerando que essas condições estão relacionadas ao surgimento de doenças crônicas não-transmissíveis e, principalmente, de DCV.

6. Referências

- [1]Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary Intakes. Food Nutr Res 2012; 56.
- [2]Dôres SMC, Paiva SAR, Campana AO. Rev. Nutr 2001; 14(3): 207-18.

- [3]Moreira AVB. Vitaminas. In: Silva SMCS, Mura JDP. Tratado de Alimentação, Nutrição & Dietoterapia. 1st ed. São Paulo: Roca; 2007.
- [4]Sogabe N, Maruyama R, Baba O, Hosoi T, Goseki-Sone M. Effects of long-term vitamin K1 (phylloquinone) or vitamin K2 (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. *Bone* 2011; 48(5):1036-42
- [5]Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and Bone Health. *J Clin Densitom* 2013;16(4):409-13.
- [6]Shea MK, Booth SL. Concepts and Controversies in Evaluating Vitamin K Status in Population-Based Studies. *Nutrients* 2016; 8(1), 8.
- [7]Dôres SMC. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes - Vitamina K. São Paulo: ILSI Brasil International Life Science Institute do Brasil; 2010.
- [8]Knapen MHJ, Schurgers LJ, Shearer MJ, Newman P, Theuvsen, Vermeer C. Association of vitamin K status with adiponectin and body composition in healthy subjects: uncarboxylated osteocalcin is not associated with fat mass and body weight. *Br J Nutr* 2012; 108(6):1017-24.
- [9]Dam V, Dalmeijer GW, Vermeer C, Drummen NE, Knapen MH, van der Schouw YT, Beulens JW. Association Between Vitamin K and the Metabolic Syndrome: A 10-Year Follow-Up Study in Adults. *Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(6): 2472–79.
- [10]Iwamoto J, Takada T, Sato Y. Vitamin K nutritional status and undercarboxylated osteocalcin in postmenopausal osteoporotic women treated with bisphosphonates. *Asia Pac J Clin Nutr* 2014;23(2):256-62.
- [11]Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, Takaoka S, Sugimoto T. Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone turnover, and bone mineral density in healthy women. *Clin Nutr* 2010; 29 (6):761-5.
- [12]Kim MS, Kim ES, Sohn CM. Dietary intake of vitamin K in relation to bone mineral density in Korea adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2010-2011). *J Clin Biochem Nutr* 2015; 57(3):223-7.
- [13]Hao G, Zhang B, Gu M, Chen C, Zhang Q, Zhang G, Cao X. Vitamin K intake and the risk of fractures: A meta-analysis. *Medicine* 2017;96(17):e6725.
- [14]Gast GC, de Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JW, Geleijnse JM, Witteman JC, Grobbee DE, Peeters PH, Van Der Schouw YT. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(7):504-10.

- [15]Kim M, Na W, Sohn C. Vitamin K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone-4) supplementation improves bone formation in a high-fat diet-induced obese mice. *J Clin Biochem Nutr* 2013;53(2):108-13.
- [16]Juanola-Falgarona M, Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Corella D, Estruch R, Ros E, Fitó M, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Basora J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Muñoz MÁ, Ruiz-Gutiérrez V, Fernández-Ballart J, Bulló M. Dietary intake of vitamin K is inversely associated with mortality risk. *J Nutr* 2014;144(5):743-50.
- [17]Shea MK, Booth SL, Weiner DE, Brinkley TE, Kanaya AM, Murphy RA, Simonsick EM, Wassel CL, Vermeer C, Kritchevsky SB; Health ABC Study. Circulating Vitamin K is Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease Risk among Those Treated for Hypertension in the Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC). *J Nutr* 2017; 147(5):888-95.
- [18]Knapen MHJ, Jardon KM, Vermeer C. Vitamin K-induced effects on body fat and weight: results from a 3-year vitamin K2 intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2018;72(1):136-41.
- [19]Braam L, McKeown N, Jacques P, Lichtenstein A, Vermeer C, Wilson P, Booth S. Dietary phylloquinone intake as a potential marker for a heart-healthy dietary pattern in the Framingham Offspring Cohort. *J Am Diet Assoc* 2004;104(9): 1410 – 4.
- [20]Shea MK, Booth SL, Gundberg CM, Peterson JW, Waddell C, Dawson-Hughes B, Saltzman E. Adulthood Obesity Is Positively Associated with Adipose Tissue Concentrations of Vitamin K and Inversely Associated with Circulating Indicators of Vitamin K Status in Men and Women. *J Nutr* 2010; 140(5): 1029-34.
- [21]Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C, Dawson-Hughes B, Dallal G, Booth SL. Effect of Vitamin K Supplementation on Insulin Resistance in Older Men and Women. *Diabetes Care* 2008; 31(11):2092-6.
- [22]Ibarrola-Jurado N, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M. Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2012;96(5):1113-8.
- [23]Juanola-Falgarona M, Salas-Salvadó J, Estruch R, Portillo MP, Casas R, Miranda J, MartínezGonzález MA, Bulló M, Salas-Salvado J, Martinez-Gonzalez MA, Bulló M. Association between dietary phylloquinone intake and peripheral metabolic risk markers related to insulin resistance and diabetes in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Cardiovascular Diabetol* 2013; 12:7.

- [24]Kolahi S, Pourghassem Gargari B, Mesgari Abbasi M, Asghari Jafarabadi M, Ghamarzad Shishavan N. Effects of phylloquinone supplementation on lipid profile in women with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Nutr Res Pract* 2015;9(2):186-91.
- [25]Manna P, Kalita J. Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review. *Nutrition* 2016; 32(7-8):732-9.
- [26]Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25(6):329-43.
- [27]World Health Organization. Defining the problem of overweight and obesity. In: World Health Organization - WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO - Technical Report Series; 1998.
- [28]Organización Panamericana de la Salud. División de Promoción y Protección de la Salud (HPP). Encuesta multicentrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina: informe preliminar. Multicenter survey aging, health and wellbeing in Latin América and the Caribbean (SABE): preliminary report. Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud. Washington, D.C: Kingston; 2001.
- [29]Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One* 2009;4(9):e7038.
- [30]Pinheiro AB, Lacerda EMA, Benzegry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. São Paulo: Atheneu; 2004.
- [31]Fisberg RM, Villar BS. Manual de receitas e medidas caseiras para cálculo de inquéritos alimentares: manual elaborado para auxiliar o processamento de dados de inquéritos alimentares. São Paulo: Signus; 2002.
- [32]Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP.- 4th ed. Campinas: NEPA- UNICAMP; 2011.
- [33] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington: National Academy Press; 1997.
- [34]Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC, USA: National Academy Press; 2002.

- [35]Fisberg RM, Sales CH , Fontanelli MM, Pereira JL, Alves PMG, Escuder MML, César CLG, Goldbaum M. 2015 Health Survey of São Paulo with Focus in Nutrition: Rationale, Design, and Procedures. *Nutrients* 2018; 1;10(2).
- [36]Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109(2Supl.1):1-76.
- [37]Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
- [38]Katz A , Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2402-10.
- [39]American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Diabetes Care* 2017; 40(Suppl. 1):S1–S2.
- [40]Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005 Feb;54(2):333-9.
- [41]Harttig U, Haubrock J, Knüppel S, Boeing H; EFCOVAL Consortium. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. *Eur J Clin Nutr* 2011 Jul;65 Suppl 1:S87-91.
- [42]Yoshida M, Booth SL, Meigs JB, Saltzman E, Jacques PF. Phylloquinone intake, insulin sensitivity, and glycemic status in men and women. *Am J Clin Nutr* 2008;88:210–5.
- [43]Suksomboon N, Poolsup N, Darli Ko Ko H. Effect of vitamin K supplementation on insulin sensitivity: a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017 May 2;10:169-77.
- [44]Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ: Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phylloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr* 1996; 75:121–27.
- [45]Stenberg LM, Nilsson E, Ljungberg O, Stenflo J, Brown MA: Synthesis of γ -carboxylated polypeptides by β -cells of the pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 283:454- 9.

- [46]Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006; 70:926–32.
- [47]Beulens JW, Van Der A DL, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM, Van Der Schouw YT. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(8):1699-705.
- [48]Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB Sr, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Keaney JF Jr, Vasani RS, Benjamin EJ. Vitamin K and Vitamin D Status: Associations with Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2008;167(3):313-20.
- [49]Abid Mahdi E, Ali Mohamed L, Abass Hadi M. The relationship between lipid profile and inflammatory markers in patients with early rheumatoid arthritis. *Iraqi Natl J Chem* 2012;47:391-400
- [50]Thane CW, Wang LY, Coward WA. Plasma phylloquinone (vitamin K1) concentration and its relationship to intake in British adults aged 19-64 years. *Br J Nutr* 2006;96(6):1116-24.
- [51]Pan Y, Jackson RT. Dietary phylloquinone intakes and metabolic syndrome in US young adults. *J Am Coll Nutr* 2009; 28(4):369-79.
- [52]Kawashima H, Nakajima Y, Matubara Y, Nakanowatari J, Fukuta T, Mizuno S, Takahashi S, Tajima T, Nakamura T. Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on atherosclerosis and blood coagulation in hypercholesterolemic rabbits. *Jpn J Pharmacol* 1997; 75(2):135-43.
- [53]Kolahi S, Pourghassem Gargari B, Mesgari Abbasi M, Asghari Jafarabadi M, Ghamar zad Shishavan N. Effects of phylloquinone supplementation on lipid profile in women with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Nutr Res Pract* 2015;9(2):186-91.
- [54]Kristensen M, Kudsk J, Bügel S. Six weeks phylloquinone supplementation produces undesirable effects on blood lipids with no changes in inflammatory and fibrinolytic markers in postmenopausal women. *Eur J Nutr* 2008; 47(7):375-9.
- [55]Nagasawa Y, Fujii M, Kajimoto Y, Imai E, Hori M. Vitamin K2 and serum cholesterol in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1998; 351:724
- [56]Koitaya N, Ezaki J, Nishimuta M, Yamauchi J, Hashizume E, Morishita K, Miyachi M, Sasaki S, Ishimi Y. Effect of Low Dose Vitamin K2 (MK-4) Supplementation on

Bio-Indices in Postmenopausal Japanese Women. *J Nutr Sci Vitaminol* 2009;55(1):15-21.

[57]Takeuchi Y, Suzawa M, Fukumoto S, Fujita T. Vitamin K(2) inhibits adipogenesis, osteoclastogenesis, and ODF/RANK ligand expression in murine bone marrow cell cultures. *Bone* 2000;27(6):769-76.

[58]Pereira IA, Pereira RMR. Osteoporose e erosões ósseas focais na artrite reumatóide: da patogênese ao tratamento. *Rev. Bras. Reumatol.* 2004; 44(5): 347-54.

[59]Pereira JC, Barreto SM, Passos VMA. The Profile of Cardiovascular Health of Elderly Brazilian People Needs to Improve: a Population-Based Study. *Arq Bras Cardiol* 2008;91(1):1-10.

[60]World Health Organization. (WHO). Media Centre. The top 10 causes of death, <http://www.who.int/mediacentre> [accessed 08 April 2018].

[61]World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva: WHO; 2016.

.

Tabela 1. Características antropométricas e bioquímicas dos participantes do estudo, de acordo com o sexo.

	Total (n=298)	Sexo Masculino (n= 136)	Sexo Feminino (n=162)	p
	Mediana (Min-Máx)	Mediana (Min-Máx)	Mediana (Min-Máx)	
Idade (anos)	61 (20 – 94)	61,5 (20-94)	60 (20 – 84)*	0,0290
Adultos	48 (20 –59)	49 (20 –59)	46 (20– 59)	0,7011
Idosos	66 (60 – 94)	67 (60 – 94)	66 (60 – 84)	0,2296
Medidas de composição corporal				
Peso (kg)	71,9 (35,1 – 125,1)	77,5 (42,4 – 123,3)	68 (35,1 – 125,2)**	0,0000
Estatura (m)	1,63 (1,40 – 1,89)	1,70 (1,48 – 1,89)	1,58 (1,40 – 1,78)**	0,0000
IMC (kg/m ²)	27,45 (16,69 – 50,30)	27,18 (17,50 – 38,53)	27,96 (16,69 – 50,3)	0,0643
CC (cm) (n=296)	94,7 (0,60 – 141,5)	96,7 (66,8 – 132,8)	93 (6 – 141,5)*	0,0056
CQ (cm) (n=296)	101,8 (81,5 – 152,5)	101 (81,5 – 128,9)	102,5 (81,5 – 152,5)	0,0163
Relação C/Q (n=296)	0,92 (0,05 – 1,17)	0,96 (0,75 – 1,17)	0,90 (0,05 – 1,12)**	0,0000
Gordura corporal total (%)	36,0 (8,0 – 55,7)	29,9 (8 – 52,3)	40,9 (11,6 – 55,7)**	0,0000
Gordura corporal total (kg)	25,2 (4,0 – 67,1)	22,6 (4,7 – 58)	27,7 (4,03 – 67,05)**	0,0000
Gordura andróide (%)	43,4 (4,3 – 65,9)	39,4 (4,3 – 60,7)	47,7 (4,7 – 65,9)**	0,0000
Gordura ginóide (%)	39,2 (6,9 – 60,4)	29,3 (6,9 – 54,6)	44,6 (9,9 – 60,4)**	0,0000
Taxa A/G	1,1 (0,45 – 2,08)	1,27 (0,45 – 2,08)	1,05 (0,48 – 1,45)**	0,0000
IGC (kg/m ²)	9,6 (1,54 – 47,4)	7,9 (1,5 – 18,9)	11,3 (1,92 – 47,4)**	0,0000
Tecido Adiposo Visceral (cm ³)	1222,5 (1,5 – 4722,0)	1629 (6,0 – 4722,0)	1064,0 (1,5 – 3963,0)**	0,0000
Tecido Adiposo Visceral (g)	1161,0 (1,4 – 4455,0)	1523,5 (6 – 4455)	1014,0 (1,4 – 3739,0)**	0,0000
Marcadores da homeostase da glicose				
Insulina (mUI/mL) (n=296)	10,2 (1,9 – 55,4)	9,95 (2 – 45,3)	10,9 (1,9 – 55,4)	0,3990
Glicemia (mg/dL) (n=297)	99 (74 – 346)	101 (76 – 346)	97 (74 – 242)*	0,0340
HOMA-IR (n=296)	2,5 (0,4 – 25,2)	2,6 (0,42 – 16,2)	2,49 (0,37 – 25,20)	0,9290
HOMA-β (n=296)	110 (3,8 – 628,3)	101,3 (3,8 – 628,3)	116,4 (16,88 – 588,27)*	0,0166
QUICKI (n=296)	0,33 (0,25 – 0,46)	0,33 (0,26 – 0,45)	0,33 (0,25 – 0,46)	0,9294
Marcadores do perfil lipídico				
CT (mg/dL) (n=289)	183 (82 – 450)	182 (82 – 313)	184,5 (97 – 450)	0,686
HDL-c (mg/dL) (n=289)	47 (10 – 94)	46 (10 – 87)	47,5 (14 – 94)	0,765
LDL-c (mg/dL) (n=289)	113 (28 – 373)	112 (28 – 204)	113 (36 – 373)	0,515
VLDL-c (mg/dL) (n=289)	23 (6 – 113)	23 (7 – 113)	22 (6 – 60)	0,072
Não-HDL- c (mg/dL) (n=289)	140 (49 – 392)	144 (52 – 276)	137 (49 – 392)	0,659
TG (mg/dL) (n=289)	114 (32 – 567)	115 (33 – 567)	111,5 (32 – 300)	0,078

IMC, índice de massa corporal; CQ, circunferência do quadril; CC, circunferência da cintura; Relação C/Q, relação cintura-quadril; Taxa A /G, taxa andróide-ginóide; IGC, índice de gordura corporal; HOMA-IR, índice de estimativa de resistência à insulina; HOMA-β, índice de estimativa da função de células β-pancreáticas; QUICKI, índice de estimativa da sensibilidade à insulina; CT, colesterol total; HDL-c,

colesterol da lipoproteína de alta densidade; LDL-c, colesterol da lipoproteína de baixa densidade; VLDL-c, colesterol da lipoproteína de densidade muito baixa; Não-HDL-c, colesterol não-HDL-c; TG, Triacilgliceróis; * $p < 0,05$ (teste de Mann-Whitney); ** $p < 0,0001$ (teste de Mann-Whitney).

Tabela 2. Mediana e distribuição percentilar da ingestão de vitamina K.

Sexo	Energia (kcal)	Vitamina K (µg)	Vitamina K (µg / 1000 kcal)	P5	P25	P50	P75	P95
Masculino	1763,1	102,4	59,9	42,4	52,2	59,9	69,2	80,4
Feminino	1462,9**	103	59,7	43,6	52,6	59,7	68,8	84,5

* p <0,05 (teste de Mann-Whitney); ** p <0,0001 (teste de Mann-Whitney).

Tabela 3. Regressão linear múltipla para marcadores do perfil lipídico, homeostase da glicose e medidas de composição corporal, de acordo com a ingestão de vitamina K.

Variável independente	Variáveis dependentes	β	EP	p	IC 95%	R ² Ajustado
Ingestão de vitamina K (μg)	CT (mg/dL)	-0,016	0,071	0,824	- 0,155 a 0,123	-0,002
	HDL-c (mg/dL)	- 0,084	0,110	0,448	-0,134 a 0,301	-0,008
	LDL-c (mg/dL)	-0,036	0,105	0,731	-0,243 a 0,171	-0,009
	VLDL-c (mg/dL)	0,085	0,143	0,553	-0,197 a 0,366	0,017
	Não-HDL- c, (mg/dL)	-0,011	0, 093	0,834	-0,202 a 0,163	-0,008
	TG (mg/dL)	0,085	0,143	0,554	-0,197 a 0,368	0,017
	Glicemia (mg/dL)	0,026	0,070	0,710	-0,112 a 0,164	0,054
	Insulina (mUI/mL)	-0,206	0,188	0,272	-0,576 a 0,163	-0,009
	HOMA-IR	-0,185	0,211	0,383	-0,602 a 0,232	-0,010
	HOMA- β	-0,161	0,214	0,453	-0,583 a 0,260	0,039
	QUICKI	0,027	0,030	0,363	-0,032 a 0,087	-0,010
	Peso (kg)	-0,056	0,059	0,348	-0,172 a 0,061	0,092
	IMC (kg/m ²)	-0,024	0,054	0,651	-0,130 a 0, 082	0,030
	CC (cm)	0,0146	0,063	0,816	-0,109 a 0,138	0,056
	CQ (cm)	-0,006	0,030	0,834	-0,066 a 0,053	0,041
	Relação C/Q	0,022	0,056	0,694	-0,088 a 0,133	0,075
	IGC (kg/m ²)	-0,094	0,115	0,417	-0,321 a 0,133	0,218
	Gordura corporal total (%)	-0,040	0,067	0,546	-0,172 a 0,091	0,370
	Gordura corporal total (kg)	-0,104	0,114	0,361	-0,328 a 0,110	0,105
	Gordura ginóide (%)	- 0,051	0,066	0,442	-0,180 a 0,079	0,498
	Gordura androide (%)	-0,080	0,104	0,446	-0,285 a 0,125	0,132
	Taxa A/G (%)	-0,024	0,068	0,727	- 0,157 a 0,109	0,172

EP: Erro Padrão; IC: Intervalo de Confiança. Modelos ajustados para sexo, idade, escolaridade, renda e uso de anticoagulante.

Figura 1. Percentual de homens e mulheres com ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI, segundo estado nutricional e idade.

Figura 2. Correlação de Spearman entre ingestão de vitamina K e índice de estimativa de resistência à insulina (HOMA-IR) (A) e entre ingestão de vitamina K e índice de estimativa da sensibilidade à insulina (QUICKI) (B) em adultos eutróficos do sexo masculino com ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI.

Figura 3. Correlação de Spearman entre ingestão de vitamina K e concentrações de colesterol total em mulheres idosas com baixo peso com ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI.

Figura 4. Correlação de Spearman entre ingestão de vitamina K e índice de estimativa de resistência à insulina (HOMA-IR) (A) e entre ingestão de vitamina K e índice de estimativa da sensibilidade à insulina (QUICKI) (B) em mulheres adultas e idosas com elevado índice de gordura corporal (IGC) e ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos resultados encontrados, pode-se concluir que há uma possível relação entre a ingestão dietética de filoquinona com a gordura corporal, perfil lipídico e homeostase da glicose em adultos e idosos. Embora a ingestão de filoquinona não tenha apresentado correlação direta com o IGC, CT e frações e marcadores do metabolismo da glicose, quando os indivíduos foram divididos em grupos de acordo com estado nutricional e elevado IGC foram encontradas correlações negativas com o HOMA-IR e CT, e correlações positivas com o QUICKI.

O número limitado de estudos que abordem essas relações dificultou a comparação dos resultados. Poucos estudos avaliam especificamente o efeito da ingestão de vitamina K por meio da dieta, tratando-se em geral de estudos de suplementação, em que muitas vezes esta é realizada em doses elevadas. Além disso, é importante levar em consideração que devido às diferenças estruturais entre as formas de vitamina K, é possível que as filoquinonas e menaquinonas atuem de maneiras distintas no organismo, o que pode levar a discrepâncias nos estudos realizados.

Os achados deste estudo sugerem que uma alimentação equilibrada com consumo adequado de vegetais folhosos e óleos vegetais, fontes de filoquinona, pode exercer efeitos protetores sobre o colesterol total e marcadores da resistência à insulina, uma vez que a baixa ingestão desta forma de vitamina K correlacionou-se negativamente com tais parâmetros metabólicos em grupos específicos.

A ingestão de vitamina K inferior aos valores de AI, apresentada por grande parte da amostra estudada, está de acordo com o que mostram diversos estudos que avaliam a alimentação da população brasileira, atualmente caracterizada pelo baixo consumo de fontes de vitaminas e minerais, tais como hortaliças e frutas, e pelo consumo excessivo de alimentos ultraprocessados, que oferecem menor aporte de micronutrientes essenciais.

As evidências acerca dos mecanismos pelos quais a vitamina K possa agir na gordura corporal, no perfil lipídico e na homeostase da glicose ainda permanecem inconclusivas. Contudo, a investigação dos efeitos anti-inflamatórios desta vitamina pode ser o ponto inicial para estimular e nortear o desenvolvimento de futuros estudos que possam elucidar os mecanismos envolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klack K, Carvalho JF. Vitamina K: metabolismo, fontes e interação com o anticoagulante varfarina. Rev. Bras. Reumatol. [online]. 2006; 46(6): 398-406.
2. Dôres SMC, Paiva SAR, Campana AO. Vitamina K: Metabolismo e Nutrição. Rev. Nutr. 2001; 14(3): 207-18.
3. Moreira AVB. Vitaminas. In: Silva SMCS, Mura JDP. Tratado de Alimentação, Nutrição & Dietoterapia. São Paulo: Roca; 2007.p.86-8.
4. Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes. Food Nutr Res. 2012; 56.
5. Sogabe N, Maruyama R, Baba O, Hosoi T, Goseki-Sone M. Effects of long-term vitamin K1 (phylloquinone) or vitamin K2 (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. Bone. 2011; 48(5):1036-42
6. Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and Bone Health. J Clin Densitom. 2013;16(4):409-13.
7. Shea MK, Booth SL. Concepts and Controversies in Evaluating Vitamin K Status in Population-Based Studies. Nutrients. 2016; 8(1). pii: E8.
8. Dôres SMC. Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes - Vitamina K. São Paulo: ILSI Brasil International Life Science Institute do Brasil; 2010.
9. Knapen MHJ, Schurgers LJ, Shearer MJ, Newman P, Theuwissen, Vermeer C. Association of vitamin K status with adiponectin and body composition in healthy subjects: uncarboxylated osteocalcin is not associated with fat mass and body weight. Br J Nutr. 2012; 108(6):1017-24.
10. Dam V, Dalmeijer GW, Vermeer C, Drummen NE, Knapen MH, van der Schouw YT, Beulens JW. Association Between Vitamin K and the Metabolic Syndrome: A 10-Year Follow-Up Study in Adults. Clin Endocrinol Metab. 2015; 100(6): 2472–79.
11. Hamidi MS, Cheung AM. Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women. Mol Nutr Food Res. 2014; 58(8):1647-57.
12. Mourão DM, Sales NS, Coelho SB, Santana HMP. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. Rev Nutr. 2005; 18: 529-3

13. Kiela PR, Ghishan FK. Physiology of Intestinal Absorption and Secretion. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2016;30(2):145-59.
14. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington, DC, USA: National Academy Press; 2002.
15. Thane CW, Bolton-Smith C, Coward WA. Comparative dietary intake and sources of phylloquinone (vitamin K1) among British adults in 1986 –7 and 2000 –1. *Br J Nutr*. 2006; 96(6):1105-15.
16. Amâncio OMS, Fisberg RM, Marchioni DML. Recomendações Nutricionais. In: Silva SMCS, Mura JDP. *Tratado de Alimentação, Nutrição & Dietoterapia*. São Paulo: Roca; 2007. p.160-1.
17. Franceschini SCC, Priore SE, Euclides MP. Necessidades e Recomendações de Nutrientes. In: Cuppari L. *Guia de nutrição: nutrição clínica no adulto*. São Paulo: Manole; 2005. p.5-19.
18. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine.. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington: National Academy Press; 1997.
19. Souza WN, Rodrigues ML, Penteado MVC. Ingestão habitual de vitamina K em adultos e idosos. *Rev. Nutr*. 2012; 25(4): 507-15.
20. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J*. 2009; 29;8:6.
21. Neogi T, Booth SL, Zhang YQ, Jacques PF, Terkeltaub R, Aliabadi P, Felson DT. Low vitamin K status is associated with osteoarthritis in the hand and knee. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(4):1255-61.
22. Fujita Y, Iki M, Tamaki J, Kouda K, Yura A, Kadowaki E, Sato Y, Moon JS, Tomioka K, Okamoto N, Kurumatani N. Association between vitamin K intake from fermented soybeans, natto, and bone mineral density in elderly Japanese men: the Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. *Osteoporos Int*. 2012; 23(2): 705-14.
23. O'Keefe JH, Bergman N, Carrera-Bastos P, Fontes-Villalba M, DiNicolantonio JJ, Cordain L. Nutritional strategies for skeletal and

- cardiovascular health: hard bones, soft arteries, rather than vice versa. *Open Heart*. 2016; 22; 3(1):e000325.
24. Hao G, Zhang B, Gu M, Chen C, Zhang Q, Zhang G, Cao X. Vitamin K intake and the risk of fractures: A meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(17):e6725.
 25. Kim MS, Kim ES, Sohn CM. Dietary intake of vitamin K in relation to bone mineral density in Korea adults: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2010-2011). *J Clin Biochem Nutr*. 2015; 57(3):223-7.
 26. Yamauchi M, Yamaguchi T, Nawata K, Takaoka S, Sugimoto T. Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone turnover, and bone mineral density in healthy women. *Clin Nutr*. 2010; 29 (6):761-5.
 27. Gast GC, de Roos NM, Sluijs I, Bots ML, Beulens JW, Geleijnse JM, Witteman JC, Grobbee DE, Peeters PH, Van Der Schouw YT. A high menaquinone intake reduces the incidence of coronary heart disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(7):504-10.
 28. Kim M, Na W, Sohn C. Vitamin K1 (phylloquinone) and K2 (menaquinone-4) supplementation improves bone formation in a high-fat diet-induced obese mice. *J Clin Biochem Nutr*. 2013; 53(2): 108-13.
 29. Juanola-Falgarona M, Salas-Salvadó J, Martínez-González MÁ, Corella D, Estruch R, Ros E, Fitó M, Arós F, Gómez-Gracia E, Fiol M, Lapetra J, Basora J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Muñoz MÁ, Ruiz-Gutiérrez V, Fernández-Ballart J, Bulló M. Dietary intake of vitamin K is inversely associated with mortality risk. *J Nutr*. 2014; 144(5):743-50.
 30. Shea MK, Booth SL, Weiner DE, Brinkley TE, Kanaya AM, Murphy RA, Simonsick EM, Wassel CL, Vermeer C, Kritchevsky SB, Health ABC Study. Circulating Vitamin K is Inversely Associated with Incident Cardiovascular Disease Risk among Those Treated for Hypertension in the Health, Aging, and Body Composition Study (Health ABC). *J Nutr*. 2017; 147(5):888-95.
 31. Centi AJ, Booth SL, Caren M, Gundberg CM, Saltzman E, Nicklas B, Shea MK. Osteocalcin carboxylation is not associated with body weight or percent

- fat changes during weight loss in post-menopausal women. *Endocrine*. 2015; 50:627–32.
32. Yaegashi Y, Onoda T, Tanno K, Kuribayashi T, Sakata K, Orimo H. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K. *Eur J Epidemiol*. 2008; 23(3):219-25.
 33. Bolton-Smith C, McMurdo MET, Paterson CR, Mole PA, Harvey JM, Fenton ST, et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K₁ (phylloquinone) and vitamin D₃ plus calcium on the bone health of older women. *J Bone Miner Res*. 2007; 22(4):509-19.
 34. Je SH, Joo NS, Choi BH, Kim KM, Kim BT, Park SB, Cho DY, Kim KN, Lee DJ. Vitamin K Supplement Along with Vitamin D and Calcium Reduced Serum Concentration of Undercarboxylated Osteocalcin While Increasing Bone Mineral Density in Korean Postmenopausal Women over Sixty-Years-Old. *J Korean Med Sci*. 2011; 26: 1093-98.
 35. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, Dacquin R, Mee PJ, McKee MD, Jung DY, Zhang Z, Kim JK, Mauvais-Jarvis F, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007; 130:456–69.
 36. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105:5266–70
 37. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamauchi M, Yamamoto M, Kurioka S, Yano S, Sugimoto T. Serum undercarboxylated osteocalcin was inversely associated with plasma glucose level and fat mass in type 2 diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2011;22(1):187-94.
 38. Lacombe J, Karsenty G, Ferron M. In vivo analysis of the contribution of bone resorption to the control of glucose metabolism in mice. *Mol. Metab*. 2013; 2:498–504.
 39. Prats-Puig A, Mas-Parareda M, Riera-Pérez E, González-Forcadell D, Mier C, Mallol-Guisset M, Díaz M, Bassols J, de Zegher F, Ibáñez L, López-Bermejo A. Carboxylation of osteocalcin affects its association with metabolic parameters in healthy children. *Diabetes Care*. 2010; 33(3):661-3.

40. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2006; 116(7): 1784-92.
41. Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M, Dupont J. Adipokines and the Female Reproductive Tract. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:232454.
42. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectemia in obesity and type 2 diabetes: Close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1930– 35.
43. Knapen MHJ, Jardon KM, Vermeer C. Vitamin K-induced effects on body fat and weight: results from a 3-year vitamin K2 intervention study. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72(1):136-41.
44. Braam L, McKeown N, Jacques P, Lichtenstein A, Vermeer C, Wilson P, Booth S. Dietary phylloquinone intake as a potential marker for a heart-healthy dietary pattern in the Framingham Offspring cohort. *J Am Diet Assoc.* 2004; 104(9): 1410 –14.
45. Shea MK, Booth SL, Gundberg CM, Peterson JW, Waddell C, Dawson-Hughes B, Saltzman E. Adulthood Obesity Is Positively Associated with Adipose Tissue Concentrations of Vitamin K and Inversely Associated with Circulating Indicators of Vitamin K Status in Men and Women. *J Nutr.* 2010; 140(5): 1029-34.
46. Yoshida M, Jacques PF, Meigs JB, Saltzman E, Shea MK, Gundberg C, Dawson-Hughes B, Dallal G, Booth SL. Effect of Vitamin K Supplementation on Insulin Resistance in Older Men and Women. *Diabetes Care.* 2008; 31(11):2092-6.
47. Ibarrola-Jurado N, Salas-Salvadó J, Martínez-González MA, Bulló M. Dietary phylloquinone intake and risk of type 2 diabetes in elderly subjects at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(5):1113-8.
48. Juanola-Falgarona M, Salas-Salvadó J, Estruch R, Portillo MP, Casas R, Miranda J, MartínezGonzález MA, Bulló M, Salas-Salvado J, Martinez-Gonzalez MA, Bulló M. Association between dietary phylloquinone intake and peripheral metabolic risk markers related to insulin resistance and diabetes in elderly subjects at high cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; 12:7.

49. Rezende JR, Alves AP, Oliveira FC, Motta MS, Martins CH, Neto CPW. Diagnóstico da Deficiência de Vitamina K. *Rev. Científica do ITPAC*. 2012; 5(1), Pub.4.
50. Dituri F, Buonocore G, Pietravalle A, Naddeo F, Cortesi M, Pasqualetti P, Tataranno ML, Agostino .PIVKA-II plasma levels as markers of subclinical vitamin K deficiency in term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25(9): 1660-3.
51. Santorino D, Siedner MJ, Mwanga-Amumpaire J, Shearer MJ, Harrington DJ, Wariyar U. Prevalence and Predictors of Functional Vitamin K Insufficiency in Mothers and Newborns in Uganda. *Nutrients*. 2015 16; 7(10):8545-52.
52. Takeuchi Y, Suzawa M, Fukumoto S, Fujita T. Vitamin K(2) inhibits adipogenesis, osteoclastogenesis, and ODF/RANK ligand expression in murine bone marrow cell cultures. *Bone*. 2000; 27(6): 769-76.
53. Pereira IA, Pereira RMR. Osteoporose e erosões ósseas focais na artrite reumatóide: da patogênese ao tratamento. *Rev. Bras. Reumatol*. 2004; 44(5): 347-54.
54. Hartley L, Clar C, Ghannam O, Flowers N, Stranges S, Rees K. Vitamin K for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 21(9): CD011148.
55. Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, Van Der Meer IM, Hofman A, Witteman JC. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr*. 2004; 134(11): 3100-5.
56. Beulens JW, Bots ML, Atsma F, Bartelink ML, Prokop M, Geleijnse JM, Witteman JC, Grobbee DE, van der Schouw YT. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*. 2009; 203(2):489-93.
57. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3:845-52.
58. Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB Sr, Dawson-Hughes B, Ordovas JM, O'Donnell CJ, Kathiresan S, Keaney JF Jr, Vasan RS, Benjamin EJ. Vitamin K and Vitamin D Status: Associations with

- Inflammatory Markers in the Framingham Offspring Study. *American journal of epidemiology*. 2008; 167(3):313-320.
59. Abid Mahdi E, Ali Mohamed L, Abass Hadi M. The relationship between lipid profile and inflammatory markers in patients with early rheumatoid arthritis. *Iraqi Natl J Chem*. 2012;47:391-400.
 60. Schurgers LJ, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 15;1570(1):27-32.
 61. Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost*. 2008; 100:530–47.
 62. Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: Factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:100-108
 63. Cham BE, Smith JL, Colquhoun DM. Interdependence of serum concentrations of vitamin K1, vitamin E, lipids, apolipoprotein A1, and apolipoprotein B: Importance in assessing vitamin status. *Clin Chim Acta*. 1999; 287:45-57.
 64. Kawashima H, Nakajima Y, Matubara Y, Nakanowatari J, Fukuta T, Mizuno S, Takahashi S, Tajima T, Nakamura T. Effects of vitamin K2 (menatetrenone) on atherosclerosis and blood coagulation in hypercholesterolemic rabbits. *Jpn J Pharmacol*. 1997; 75(2):135-43.
 65. Nagasawa Y, Fujii M, Kajimoto Y, Imai E, Hori M. Vitamin K2 and serum cholesterol in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1998; 351:724
 66. Koitaya N, Ezaki J, Nishimuta M, Yamauchi J, Hashizume E, Morishita K, Miyachi M, Sasaki S, Ishimi Y. Effect of Low Dose Vitamin K2 (MK-4) Supplementation on Bio-Indices in Postmenopausal Japanese Women. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2009; 55(1):15-21.
 67. Pan Y, Jackson RT. Dietary phylloquinone intakes and metabolic syndrome in US young adults. *J Am Coll Nutr*. 2009; 28(4):369-79.
 68. Kolahi S, Pourghassem Gargari B, Mesgari Abbasi M, Asghari Jafarabadi M, Ghamar zad Shishavan N. Effects of phylloquinone supplementation on lipid profile in women with rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *Nutr Res Pract*. 2015;9(2):186-91.

69. Kristensen M, Kudsk J, Bügel S. Six weeks phylloquinone supplementation produces undesirable effects on blood lipids with no changes in inflammatory and fibrinolytic markers in postmenopausal women. *Eur J Nutr.* 2008; 47(7):375-9.
70. Manna P, Kalita J. Beneficial role of vitamin K supplementation on insulin sensitivity, glucose metabolism, and the reduced risk of type 2 diabetes: A review. *Nutrition.* 2016; 32(7-8):732-9.
71. Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2006; 70:926–32.
72. Beulens JW, Van Der A DL, Grobbee DE, Sluijs I, Spijkerman AM, van der Schouw YT. Dietary phylloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010; 33(8):1699-705.
73. Thijssen HH, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K status in human tissues: tissue-specific accumulation of phylloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr.* 1996; 75:121–7.
74. Stenberg LM, Nilsson E, Ljungberg O, Stenflo J, Brown MA. Synthesis of carboxylated polypeptides by α -cells of the pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 283:454–59.
75. Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), Organização Pan-americana de Saúde (OPAS). *Panorama da Segurança Alimentar e Nutricional na América Latina e Caribe.* Santiago: FAO, OPAS; 2016.
76. Singh RB, Beegom R, Rastogi SS, Gaoli Z, Shoumin Z. Association of low plasma concentrations of antioxidant vitamins, magnesium and zinc with high body fat per cent measured by bioelectrical impedance analysis in Indian men. *Magn Res.* 1998; 11:3–10.
77. Wallstrom P, Wirfalt E, Lahmann PH, Gullberg B, Janzon L, Berglund G. Serum concentrations of beta-carotene and alpha-tocopherol are associated with diet, smoking, and general and central adiposity. *Am J Clin Nutr.* 2001; 73:777– 85.
78. Kimmons JE, Blanck HM, Tohill BC, Zhang J, Khan LK. Associations between body mass index and the prevalence of low micronutrient levels among US adults. *MedGenMed.* 2006; 8:59.

79. Aasheim ET, Hofso D, Hjelmessaeth J, Birkeland KI, Bohmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr.* 2008; 87:362–69.
80. Astrup A, Bügel S. Micronutrient deficiency in the etiology of obesity. *Int J Obesity.* 2010; 34, 947–48.
81. García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutr Rev.* 2009; 67(10):559-72.
82. World Health Organization (WHO). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: Report of a Joint WHO/ FAO Expert Consultation. Geneva: WHO Technical Report Series; 2003.
83. Prince MJ, Wu F, Guo Y, Robledo LMG, O'Donnell M, Sullivan R, Yusuf S. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet* 2015; 385(9967):549-62.
84. Willet WC. 24-hour dietary recall and food record methods. In: *Nutritional epidemiology.* 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
85. Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler WV, Paul DR, Sebastian RS, Kuczynski KJ, Ingwersen LA, Staples RC, Cleveland LE. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):324-32.
86. Pinheiro AB, Lacerda EMA, Benzegry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. São Paulo: Atheneu; 2004.
87. Fisberg RM, Villar BS. Manual de receitas e medidas caseiras para cálculo de inquéritos alimentares: manual elaborado para auxiliar o processamento de dados de inquéritos alimentares. São Paulo: Signus; 2002.
88. Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP.- 4. ed. rev. e ampl.. -- Campinas: NEPA- UNICAMP; 2011.
89. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis.* 1972; 25(6):329-43.
90. World Health Organization (WHO). Defining the problem of overweight and obesity. In: World Health Organization - WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO - Technical Report Series; 1998.

91. Organización Panamericana de la Salud. División de Promoción y Protección de la Salud (HPP). Encuesta multicentrica salud bienestar y envejecimiento (SABE) en América Latina: informe preliminar. Multicenter survey aging, health and wellbeing in Latin América and the Caribbean (SABE): preliminary report. Reunión del Comité Asesor de Investigaciones en Salud. Washington, D.: Kingston; 2001.
92. Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. PLoS One. 2009;4(9):e7038.
93. Fisberg RM, Sales CH , Fontanelli MM, Pereira JL, Alves PMG, Escuder MML, César CLG, Goldbaum M. 2015 Health Survey of São Paulo with Focus in Nutrition: Rationale, Design, and Procedures. Nutrients. 2018; 1;10(2).
94. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. Arq Bras Cardiol 2017; 109 (2 Supl.1):1-76
95. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28:412-9.
96. Katz A , Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:2402-10.
97. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Diabetes Care 2017; 40(Suppl. 1):S1–S2.
98. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. Diabetes. 2005 Feb; 54(2):333-9.
99. Harttig U, Haubrock J, Knüppel S, Boeing H; EFCOVAL Consortium. The MSM program: web-based statistics package for estimating usual dietary intake using the Multiple Source Method. Eur J Clin Nutr. 2011 Jul;65 Suppl 1:S87-91.

ANEXOS

JOHN WILEY AND SONS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Apr 12, 2018

This Agreement between Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo -- Elizabete Alexandre dos Santos ("You") and John Wiley and Sons ("John Wiley and Sons") consists of your license details and the terms and conditions provided by John Wiley and Sons and Copyright Clearance Center.

License Number	4326650743525
License date	Apr 12, 2018
Licensed Content Publisher	John Wiley and Sons
Licensed Content Publication	Molecular Nutrition & Food Research
Licensed Content Title	Vitamin K and musculoskeletal health in postmenopausal women
Licensed Content Author	Maryam S. Hamidi, Angela M. Cheung
Licensed Content Date	Jun 23, 2014
Licensed Content Volume	58
Licensed Content Issue	8
Licensed Content Pages	11
Type of use	Dissertation/Thesis
Requestor type	University/Academic
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table
Number of figures/tables	1
Original Wiley figure/table number(s)	Figure 1
Will you be translating?	No
Order reference number	Mol Nutr Food Res. 2014 Aug;58(8):1647-57.
Title of your thesis / dissertation	Relation between vitamin K intake, body fat, lipid profile and glucose homeostasis and in adults and elderly
Expected completion date	Jun 2018
Expected size (number of pages)	90
Requestor Location	Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo AV DR ARNALDO 765 SÃO PAULO, SP 04324-090 Brazil Attn: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
Publisher Tax ID	EU826007151
Total	0.00 USD
Terms and Conditions	

TERMS AND CONDITIONS

This copyrighted material is owned by or exclusively licensed to John Wiley & Sons, Inc. or one of its group companies (each a "Wiley Company") or handled on behalf of a society with which a Wiley Company has exclusive publishing rights in relation to a particular work (collectively "WILEY"). By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction

(along with the billing and payment terms and conditions established by the Copyright Clearance Center Inc., ("CCC's Billing and Payment terms and conditions"), at the time that you opened your RightsLink account (these are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

Terms and Conditions

- The materials you have requested permission to reproduce or reuse (the "Wiley Materials") are protected by copyright.
- You are hereby granted a personal, non-exclusive, non-sub licensable (on a stand-alone basis), non-transferable, worldwide, limited license to reproduce the Wiley Materials for the purpose specified in the licensing process. This license, **and any CONTENT (PDF or image file) purchased as part of your order**, is for a one-time use only and limited to any maximum distribution number specified in the license. The first instance of republication or reuse granted by this license must be completed within two years of the date of the grant of this license (although copies prepared before the end date may be distributed thereafter). The Wiley Materials shall not be used in any other manner or for any other purpose, beyond what is granted in the license. Permission is granted subject to an appropriate acknowledgement given to the author, title of the material/book/journal and the publisher. You shall also duplicate the copyright notice that appears in the Wiley publication in your use of the Wiley Material. Permission is also granted on the understanding that nowhere in the text is a previously published source acknowledged for all or part of this Wiley Material. Any third party content is expressly excluded from this permission.
- With respect to the Wiley Materials, all rights are reserved. Except as expressly granted by the terms of the license, no part of the Wiley Materials may be copied, modified, adapted (except for minor reformatting required by the new Publication), translated, reproduced, transferred or distributed, in any form or by any means, and no derivative works may be made based on the Wiley Materials without the prior permission of the respective copyright owner. **For STM Signatory Publishers clearing permission under the terms of the [STM Permissions Guidelines](#) only, the terms of the license are extended to include subsequent editions and for editions in other languages, provided such editions are for the work as a whole in situ and does not involve the separate exploitation of the permitted figures or extracts,** You may not alter, remove or suppress in any manner any copyright, trademark or other notices displayed by the Wiley Materials. You may not license, rent, sell, loan, lease, pledge, offer as security, transfer or assign the Wiley Materials on a stand-alone basis, or any of the rights granted to you hereunder to any other person.
- The Wiley Materials and all of the intellectual property rights therein shall at all times remain the exclusive property of John Wiley & Sons Inc, the Wiley Companies, or their respective licensors, and your interest therein is only that of having possession of and the right to reproduce the Wiley Materials pursuant to Section 2 herein during the continuance of this Agreement. You agree that you own no right, title or interest in or to the Wiley Materials or any of the intellectual property rights therein. You shall have no rights hereunder other than the license as provided for above in Section 2. No right, license or interest to any trademark, trade name, service mark or other branding ("Marks") of WILEY or its licensors is granted hereunder, and you agree that you shall not assert any such right, license or interest with respect thereto
- NEITHER WILEY NOR ITS LICENSORS MAKES ANY WARRANTY OR REPRESENTATION OF ANY KIND TO YOU OR ANY THIRD PARTY, EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE MATERIALS OR THE ACCURACY OF ANY INFORMATION CONTAINED IN THE MATERIALS, INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, ANY IMPLIED WARRANTY OF MERCHANTABILITY, ACCURACY, SATISFACTORY

QUALITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, USABILITY, INTEGRATION OR NON-INFRINGEMENT AND ALL SUCH WARRANTIES ARE HEREBY EXCLUDED BY WILEY AND ITS LICENSORS AND WAIVED BY YOU.

- WILEY shall have the right to terminate this Agreement immediately upon breach of this Agreement by you.
- You shall indemnify, defend and hold harmless WILEY, its Licensors and their respective directors, officers, agents and employees, from and against any actual or threatened claims, demands, causes of action or proceedings arising from any breach of this Agreement by you.
- IN NO EVENT SHALL WILEY OR ITS LICENSORS BE LIABLE TO YOU OR ANY OTHER PARTY OR ANY OTHER PERSON OR ENTITY FOR ANY SPECIAL, CONSEQUENTIAL, INCIDENTAL, INDIRECT, EXEMPLARY OR PUNITIVE DAMAGES, HOWEVER CAUSED, ARISING OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE DOWNLOADING, PROVISIONING, VIEWING OR USE OF THE MATERIALS REGARDLESS OF THE FORM OF ACTION, WHETHER FOR BREACH OF CONTRACT, BREACH OF WARRANTY, TORT, NEGLIGENCE, INFRINGEMENT OR OTHERWISE (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES BASED ON LOSS OF PROFITS, DATA, FILES, USE, BUSINESS OPPORTUNITY OR CLAIMS OF THIRD PARTIES), AND WHETHER OR NOT THE PARTY HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES. THIS LIMITATION SHALL APPLY NOTWITHSTANDING ANY FAILURE OF ESSENTIAL PURPOSE OF ANY LIMITED REMEDY PROVIDED HEREIN.
- Should any provision of this Agreement be held by a court of competent jurisdiction to be illegal, invalid, or unenforceable, that provision shall be deemed amended to achieve as nearly as possible the same economic effect as the original provision, and the legality, validity and enforceability of the remaining provisions of this Agreement shall not be affected or impaired thereby.
- The failure of either party to enforce any term or condition of this Agreement shall not constitute a waiver of either party's right to enforce each and every term and condition of this Agreement. No breach under this agreement shall be deemed waived or excused by either party unless such waiver or consent is in writing signed by the party granting such waiver or consent. The waiver by or consent of a party to a breach of any provision of this Agreement shall not operate or be construed as a waiver of or consent to any other or subsequent breach by such other party.
- This Agreement may not be assigned (including by operation of law or otherwise) by you without WILEY's prior written consent.
- Any fee required for this permission shall be non-refundable after thirty (30) days from receipt by the CCC.
- These terms and conditions together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein) form the entire agreement between you and WILEY concerning this licensing transaction and (in the absence of fraud) supersedes all prior agreements and representations of the parties, oral or written. This Agreement may not be amended except in writing signed by both parties. This Agreement shall be binding upon and inure to the benefit of the parties' successors, legal representatives, and authorized assigns.
- In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions,

these terms and conditions shall prevail.

- WILEY expressly reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
- This Agreement will be void if the Type of Use, Format, Circulation, or Requestor Type was misrepresented during the licensing process.
- This Agreement shall be governed by and construed in accordance with the laws of the State of New York, USA, without regards to such state's conflict of law rules. Any legal action, suit or proceeding arising out of or relating to these Terms and Conditions or the breach thereof shall be instituted in a court of competent jurisdiction in New York County in the State of New York in the United States of America and each party hereby consents and submits to the personal jurisdiction of such court, waives any objection to venue in such court and consents to service of process by registered or certified mail, return receipt requested, at the last known address of such party.

WILEY OPEN ACCESS TERMS AND CONDITIONS

Wiley Publishes Open Access Articles in fully Open Access Journals and in Subscription journals offering Online Open. Although most of the fully Open Access journals publish open access articles under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY) License only, the subscription journals and a few of the Open Access Journals offer a choice of Creative Commons Licenses. The license type is clearly identified on the article.

The Creative Commons Attribution License

The [Creative Commons Attribution License \(CC-BY\)](#) allows users to copy, distribute and transmit an article, adapt the article and make commercial use of the article. The CC-BY license permits commercial and non-

Creative Commons Attribution Non-Commercial License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial \(CC-BY-NC\) License](#) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.(see below)

Creative Commons Attribution-Non-Commercial-NoDerivs License

The [Creative Commons Attribution Non-Commercial-NoDerivs License](#) (CC-BY-NC-ND) permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, is not used for commercial purposes and no modifications or adaptations are made. (see below)

Use by commercial "for-profit" organizations

Use of Wiley Open Access articles for commercial, promotional, or marketing purposes requires further explicit permission from Wiley and will be subject to a fee.

Further details can be found on Wiley Online Library

<http://olabout.wiley.com/WileyCDA/Section/id-410895.html>

Other Terms and Conditions:

v1.10 Last updated September 2015

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Inquérito de saúde de base populacional no município de São Paulo 2014

Pesquisador: Chester Luiz Galvão Cesar

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 32344014.3.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - FSP/USP

Patrocinador Principal: SECRETARIA MUNICIPAL DA SAUDE

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 719.661

Data da Relatoria: 15/08/2014

Apresentação do Projeto:

Informações básicas sobre o projeto foram parcialmente substituídas pelo Pesquisador, alegando equívoco na versão anterior.

Carta de esclarecimento anexa explicita que a presente pesquisa será exclusivamente baseada em questionários, não envolvendo coleta de sangue.

Objetivo da Pesquisa:

Mantido objetivo de avaliar o estado de saúde da população residente no município de São Paulo segundo as condições de vida.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Mantido risco mínimo, decorrente do desconforto das entrevistas.

Nega coleta de material biológico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- 1) O Pesquisador esclareceu que não se trata de estudo multicêntrico e que estará sendo realizado apenas em São Paulo.
- 2) Apresentou documento que comprova a concordância da Instituição Co-participante (Secretaria da Saúde do Município).
- 3) Mantido o TCLE mencionando riscos mínimos (devido às entrevistas), uma vez que afirma que não contemplar coleta de sangue neste projeto, tendo havido equívoco na versão anteriormente

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

Continuação do Parecer: 719.661

apresentada. Na carta de esclarecimentos nega que "haverá retenção de amostras para armazenamento em banco".

4) O cronograma atual encontra-se adequado.

5) Sigilo da pesquisa será mantido.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos/documentos necessários para atender princípios éticos.

Recomendações:

Nada a acrescentar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atendeu às pendências, tendo modificado algumas informações básicas sobre o projeto. Nega que haverá coleta de sangue.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Relator considerou que o Pesquisador forneceu esclarecimentos e atendeu às pendências, considerando aprovado o projeto quanto aos aspectos éticos. O Colegiado acata este parecer.

SAO PAULO, 16 de Julho de 2014

Assinado por:
Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
(Coordenador)

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Indicadores bioquímicos do estado nutricional de micronutrientes e consumo alimentar habitual de residentes do município de São Paulo

Pesquisador: Regina Mara Fisberg

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 36607614.5.0000.5421

Instituição Proponente: Faculdade de Saúde Pública USP/SP

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 823.873

Data da Relatoria: 17/10/2014

Apresentação do Projeto:

Inalterado

Objetivo da Pesquisa:

Inalterado

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos (previamente informados)

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nada a acrescentar nesta versão do projeto

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados

Recomendações:

Nada a acrescentar

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

FACULDADE DE SAÚDE
PÚBLICA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO

Continuação do Parecer: 823.873

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Acatado parecer do relator pela aprovação

SAO PAULO, 08 de Outubro de 2014

Assinado por:

**Sandra Roberta Gouvea Ferreira Vivolo
(Coordenador)**

Endereço: Av. Doutor Arnaldo, 715

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 01.246-904

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3061-7779

Fax: (11)3061-7779

E-mail: coep@fsp.usp.br

Nº do questionário: | | | | | | | | | |

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da pesquisa: **Ingestão e status de micronutrientes e sua relação com a inflamação e fatores de risco cardiovascular em residentes do município de São Paulo**. Esta pesquisa é um subprojeto do **Inquérito de saúde de base populacional no município de São Paulo**, estudo conjunto da Universidade de São Paulo e da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, e tem como objetivo conhecer melhor as condições de vida e de saúde dos moradores do município de São Paulo.

Durante a pesquisa realizaremos uma entrevista com o(a) senhor(a) para coletar informações sobre sua saúde, seus comportamentos relacionados à saúde, bem como uso de serviços de saúde e suas condições socioeconômicas. Vamos medir sua altura, peso, cintura e pressão arterial, bem como coletar sangue (cerca de 30 mL). Depois de um mês o(a) senhor(a) receberá uma ligação telefônica para conversarmos novamente sobre sua alimentação.

O seu sangue será coletado para avaliarmos algumas vitaminas (A, C, D, E, B6 e B12) e minerais (magnésio, zinco, cobre e ferro), seu açúcar, gordura e inflamação. Para entender melhor como você está nutricionalmente, vamos avaliar ainda em seu DNA, que é uma parte das suas células, as variações de genes relacionados às doenças cardiovasculares, à vitamina D, ao magnésio, à obesidade e a fatores associados com o metabolismo de gordura, hipertensão arterial, inflamação e resistência à insulina. A lista detalhada dos genes pode ser vista no anexo

A sua participação neste estudo será muito importante. Com as informações coletadas vamos saber como está o seu consumo alimentar, e compreendermos melhor a relação dos componentes da sua dieta com seu estado de saúde, e assim, propormos melhorias nas condutas clínicas e de prevenção de doenças.

Os desconfortos e riscos da pesquisa são mínimos. Como em qualquer exame de sangue, o(a) senhor(a) poderá sentir tontura por estar em jejum para fazer a coleta de sangue e/ou poderá ficar, por um tempo, com uma mancha um pouco arroxeadada no local da coleta de sangue. A tontura passará logo que o(a) senhor(a) possa se alimentar, e a mancha arroxeadada pode ser evitada apertando-se bem o local da coleta de sangue, por cinco minutos, e não fazendo força muscular no braço no dia da coleta. Caso surja a mancha arroxeadada use compressa fria durante as primeiras 24 h, e compressa morna do segundo dia em diante até não sentir mais desconforto. A mancha desaparece em poucas semanas.

O exame será feito em sua casa por pessoa experiente que usará material descartável e tem habilidade necessária para orientá-lo. As amostras serão armazenadas até realização das análises bioquímicas e genéticas previstas no projeto, sendo seguidos os protocolos de cada análise, de acordo com as boas práticas de laboratório. Caso haja sobra de amostras ela será descartada. Quaisquer procedimentos (perda, alteração, destruição das amostras) fora do esperado lhe serão comunicados, assim como o fim da pesquisa.

Os resultados obtidos serão utilizados apenas para fins de pesquisa, sem que ninguém, além do(a) senhor(a) e do grupo de pesquisadores envolvidos saiba que o(a) senhor(a) está participando dela. Asseguramos que durante todas as fases da pesquisa será mantido sigilo sobre sua participação e os dados serão confidenciais

O(a) senhor(a) não terá nenhuma despesa com a pesquisa, bem como não será pago por participar dela. O(a) senhor(a) pode ter acesso gratuito às informações associadas ao seu material biológico armazenado, bem como ter acesso a todas às informações obtidas a partir dele. Os resultados dos exames bioquímicos serão enviados pelo correio para sua casa, caso deseje, e em caso de alterações, lhe indicaremos uma unidade básica de saúde para que seja atendido.

Para que tenhamos ciência do seu desejo de receber os exames feitos pedimos que assinale uma das opções abaixo:

- () Sim, eu desejo ter acesso aos resultados dos meus exames.
- () Não, eu não desejo ter acesso aos resultados dos meus exames.

A sua decisão pela participação ou não da pesquisa não é obrigatória e a qualquer momento o(a) senhor(a) pode desistir de participar, sem quaisquer prejuízos, inclusive quanto ao seu atendimento na unidade de saúde habitual.

Caso o(a) senhor(a) venha a ter algum dano decorrente direta ou indiretamente da sua participação nesta pesquisa, lhe será assegurada assistência imediata, integral e gratuita pelo tempo necessário, garantida pelo pesquisador responsável ou pelo patrocinador.

Se tiver alguma dúvida sobre esta pesquisa, os pesquisadores responsáveis estarão à disposição para qualquer esclarecimento (contatos presentes abaixo). Caso sinta necessidade de mais detalhes você e/ou o seu responsável podem também entrar em contato com os comitês de ética em Pesquisa que aprovaram esta pesquisa.

Se concordar em participar da pesquisa, pedimos que escreva o seu nome abaixo, em duas vias. O(A) senhor(a) deve rubricar todas as páginas e assinar na última página. O(A) senhor(a) receberá uma das vias assinadas.

Nome do participante da pesquisa: _____

Assinatura ou digital do(a) participante da pesquisa

Designação de pessoas que poderão ter acesso à sua informação genética, em caso de óbito ou condição incapacitante (enumere quantas pessoas desejar):

São Paulo, _____ de _____ de 201 _____

Pesquisadora responsável

Regina Mara Fisberg
Professora Associada da FSP/USP

Contatos para o caso de dúvidas e/ou questionamentos:

Prof. Dr. Chester Luiz Galvão Cesar

Depto de Epidemiologia da Faculdade de Saúde Pública da USP

Av. Dr. Arnaldo, 715. Cerqueira César. São Paulo/SP.
CEP 01246-904
11 3061 7111 clcesar@usp.br

Prof.ª Dr.ª Regina Mara Fisberg

Depto de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da USP

Av. Dr. Arnaldo, 715. Cerqueira César. São Paulo/SP.
CEP 01246-904
11 3061 7869 rfisberg@usp.br

Comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da USP (CEP/FSP-USP)

Av. Dr. Arnaldo, 715. Cerqueira César. São Paulo/SP.
CEP
01246-904
11 3061 7779 coep@fsp.usp.br

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

SEPN 510 NORTE, BLOCO A, 3º andar
Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
CEP: 70750-521 - Brasília-DF
61 3315 5878 ou 61 3315 5879
http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o(a) senhor(a) a participar da pesquisa: **Ingestão de cálcio e de leite e derivados, concentrações séricas de 25(OH)D3 e risco de fraturas por osteoporose: Inquérito de Saúde de base populacional no Município de São Paulo - ISA Capital**. Esta pesquisa é um subprojeto do estudo "Inquérito de saúde de base populacional no município de São Paulo 2014", e do estudo "Indicadores bioquímicos do estado nutricional de micronutrientes e consumo alimentar habitual de residentes do município de São Paulo", estudos conjunto da Universidade de São Paulo e da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo, e que tem como objetivo conhecer melhor as condições de vida e de saúde dos moradores do município de São Paulo.

Durante a pesquisa realizaremos uma entrevista com o(a) senhor(a) para coletar informações sobre sua saúde e sobre sua ingestão de leite durante períodos específicos da vida.. Vamos medir sua altura e peso, realizaremos a densitometria óssea e de corpo total, e avaliaremos sua força muscular e desempenho físico.

A densitometria óssea e de corpo total irá avaliar a "saúde de seus ossos" (a densidade mineral óssea) e a quantidade de gordura corporal, gordura visceral e massa magra presente em seu corpo.

A sua participação neste estudo será muito importante. Com as informações coletadas vamos saber como está o seu consumo de leite e sua saúde óssea, para compreendermos melhor a relação dos componentes da sua dieta com sua saúde óssea, e assim, propormos melhorias nas condutas clínicas e de prevenção de osteoporose.

Os desconfortos e riscos da pesquisa são mínimos, considerando os procedimentos da pesquisa que incluem: preenchimento de questionários, densitometria óssea e de corpo total (exame que avalia a massa óssea, a quantidade de gordura e massa magra no organismo), medida de peso e estatura, medida de força e desempenho físico.

A densitometria óssea não oferece risco ao indivíduo, já que será realizada por profissional treinado na Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo.

Este exame não necessita de preparo prévio e sua radiação é 50 vezes menor do que a oferecida em um exame de raio X comum, tornando sua realização segura.

Os resultados obtidos serão utilizados apenas para fins de pesquisa, sem que ninguém, além do(a) senhor(a) e do grupo saiba que o(a) senhor(a) está participando dela.

O(a) senhor(a) não terá nenhuma despesa com a pesquisa, bem como não será pago por participar dela. O resultado da densitometria óssea e de corpo total, será enviado pelo correio para sua casa, e em caso de alterações, será informado que busque o seu médico ou um serviço de saúde.

A sua decisão pela participação ou não da pesquisa não é obrigatória e a qualquer momento o(a) senhor(a) pode desistir de participar, sem quaisquer prejuízos, inclusive quanto ao seu atendimento na unidade de saúde habitual.

Se tiver alguma dúvida sobre esta pesquisa, os pesquisadores estarão à disposição para qualquer esclarecimento (contato presente no verso desta folha). Caso sinta necessidade de mais detalhes o(a) senhor(a) pode também entrar em contato com o comitê de ética em pesquisa que aprovou esta pesquisa.

Se concordar em participar da pesquisa, pedimos que preencha os dados a seguir, em duas vias, e assine-as. O(A) senhor(a) receberá uma das vias assinadas.

Após ter entendido tudo o que está escrito neste documento e o que o pesquisador nos explicou, eu, _____,

CPF _____ aceito participar como voluntário desta pesquisa, e declaro que os dados que forneço são verídicos.

INFORMAÇÕES DO(A) PARTICIPANTE DA PESQUISA

Sexo: () masculino () feminino Data de nascimento: ____/____/____
Endereço: _____ n° ____
Complemento: _____ Bairro: _____ CEP ____
Telefone: _____ E-mail: _____

Assinatura do(a) participante da pesquisa

São Paulo, ____ de ____ de 201 ____

Pesquisadora responsável

*Barbara Santarosa Emo Peters
Pós doutoranda da FSP/USP*

Contatos para o caso de dúvidas e/ou questionamentos éticos:

Dra. Barbara Santarosa Emo Peters

Depto de Nutrição da Faculdade de Saúde
Pública da USP
Av. Dr. Arnaldo, 715. Cerqueira César. São
Paulo/SP. CEP 01246-904 (11) 97112-4676
email: bpeters@usp.br

Equipe de pesquisa ISA-capital/SP

(11)3061-7804
email: isacapital2014@gmail.com

**Comitê de ética em pesquisa da
Faculdade de Saúde Pública da
USP (CEP/FSP-USP)**

Av. Dr.
Arnaldo, 715. Cerqueira César.
São Paulo/SP. CEP 01246-904
(11) 3061 7779
email: coep@fsp.usp.br

Inquérito de Saúde no Município de São Paulo

2014

RELAÇÃO DE MORADORES DOS DOMICÍLIOS

BLOCO A

A 01. código do entrevistador: |____|____|

visita	data	hora	nome do entrevistador	observações	resultado da visita
	/				
	/				
	/				
	/				

Resultado da visita:

01. preencher bloco A	06. recusa
02. não é domicílio	07. outro
03. domicílio vago	08. encerrar definitivamente
04. domicílio fechado	09. não pertence à população de estudo
05. não conseguiu localizar o morador	10. realizada - tem domínio

A 02a. recusa, especificar: _____

DOENÇAS CRÔNICAS**BLOCO C2**

Vou perguntar a seguir sobre uma série de doenças crônicas e peço que o(a) Sr.(a) me responda quais delas algum MÉDICO já lhe disse que o (a) Sr.(a) tem.

C2 01a. Algum médico já lhe informou que o(a) Sr.(a) tem **hipertensão arterial** ou **pressão alta**?

1. não → pular para C2 02a.

2. sim

9. NS/NR → pular para C2 02a.

C2 02a. Algum médico já lhe informou que o(a) Sr.(a) tem **diabetes**?

1. não → pular para C2 03a.

2. sim

9. NS/NR → pular para C2 03a.

C2 02b. Que idade o(a) Sr.(a) tinha quando **um médico** lhe informou, **pela primeira vez**, que o(a) Sr.(a) tem **diabetes**?

| | | anos

(L)

99. NS/NR

C2 18a. Algum médico já lhe informou que o(a) Sr.(a) tem alguma **outra doença de veias, artérias ou circulação sanguínea**?

1. não → pular para C2 19a.

2. sim

9. NS/NR → pular para C2 19a.

(+ 1)

C2 18b. Qual doença?

_____ | | | | |

9999. NS/NR

C2 19a. Algum médico já lhe informou que o(a) Sr.(a) tem **colesterol elevado**?

1. não → pular para C2 20a.

2. sim

9. NS/NR → pular para C2 20a.

C2 19b. Que idade o(a) Sr.(a) tinha quando **um médico** lhe informou, **pela primeira vez**, que o(a) Sr.(a) tem **colesterol elevado**?

| | | anos

(L)

99. NS/NR

J 01. O(a) Sr.(a) usou algum medicamento **nos últimos 15 dias**? O(a) sr.(a) deve incluir comprimidos, cápsulas, xaropes, adesivos cutâneos, cremes, pomadas, injeções, supositórios, colírios, gotas orais, nasais e auditivas, aerossóis, bombinhas e inalações, qualquer medicamento que tenha usado. Não se esqueça de incluir os medicamentos que o(a) Sr.(a) toma diariamente e os contraceptivos.

- 1. não → pular para J 13.
- 2. sim
- 9. NS/NR → pular para J 13.

J 01a. Qual(is) medicamento(s)?

Entrevistador: Olhar o rótulo dos medicamentos

01. _____

02. _____

03. _____

04. _____

05. _____

06. _____

07. _____

08. _____

09. _____

10. _____

Se o entrevistado for o chefe da família, pular para o Bloco M

L

L 01. Qual é a sua cor ou raça?

1. branca
2. preta
3. amarela
4. parda
5. indígena
6. outra → ir para L 02.

1 a 5 e 9 → pular para L 03.

9. NS/NR

L 02. Outra. Qual?

99. NS/NR

L 13. O(a) Sr.(a) frequenta atualmente algum curso regular em escola ou universidade/faculdade?

1. não → pular para L 16. 2. sim 9. NS/NR → pular para L 16.

L 16. Até que ano da escola o(a) Sr.(a) completou?

01. nunca frequentou, não sabe ler e escrever
02. nunca frequentou, sabe ler e escrever
11. 1º ano do Ensino Fundamental (1º grau ou Primário) - antigo pré
12. 2º ano do Ensino Fundamental (1º grau ou Primário) – antiga 1ª.série
13. 3º ano do Ensino Fundamental (1º grau ou Primário) – antiga 2ª.série
14. 4º ano do Ensino Fundamental (1º grau ou Primário) – antiga 3ª.série
15. 5º ano do Ensino Fundamental ou 1º grau (1ª série do Ginásio) – antiga 4ª.série
16. 6º. ano do Ensino Fundamental ou 1º grau (2ª série do Ginásio) – antiga 5ª.série
17. 7º. ano do Ensino Fundamental ou 1º grau (3ª série do Ginásio) – antiga 6ª.série
18. 8º.ano do Ensino Fundamental ou 1º grau (4ª série do Ginásio) – antiga 7ª.série
19. 9º.ano do Ensino Fundamental ou 1º grau (4ª série do Ginásio) – antiga 8ª.Série
21. 1ª série do Ensino Médio (2º grau ou Colegial)
22. 2ª série do Ensino Médio (2º grau ou Colegial)
23. 3ª série do Ensino Médio (2º grau ou Colegial)
25. cursos técnicos de nível médio incompletos
26. cursos técnicos de nível médio completos
30. curso superior incompleto
31. curso superior completo
32. pós-graduação incompleto
33. pós-graduação completo
99. NS/NR

L 30. Considerando todos os seus rendimentos, com as ocupações, com pensões, bolsas, alugueis e outros, qual foi o seu rendimento líquido global no mês passado?

R\$: |_|_|_|_|_|, 00 → se responder o valor da renda → encerrar o Bloco

99999. NS/NR

L 31. Mas, fazendo um cálculo aproximado o(a) Sr.(a) diria que a sua renda média líquida global no mês passado se situa:

1. inferior a 1 salário mínimo
2. entre 1 e 2 salários mínimos
3. entre 3 e 4 salários mínimos
4. entre 5 e 9 salários mínimos
5. entre 10 e 20 salários mínimos
6. acima de 20 salários mínimos

9. NS/NR

CARACTERÍSTICAS DA FAMÍLIA E DOMICÍLIO

BLOCO M

DEVERÁ SER RESPONDIDO PREFERENCIALMENTE PELO O CHEFE DA FAMÍLIA

PREENCHER UM BLOCO PARA CADA FAMÍLIA

As perguntas M 03. a M 11. devem ser respondidas pelo entrevistador. (Apenas em caso de dúvida, pergunte ao entrevistado).

M 01. N°. do domicílio | | |

_____ | | | M

02. N°. da família | |

M 45. Quantas pessoas na família trabalharam e tiveram rendimentos no mês passado?

| | | | se a renda for igual a zero → pular para M 47.

99. NS/NR → pular para M 47.

M 46. Rendimentos líquidos, incluindo os membros da família com rendimento no mês anterior:

	a. Qual é o nome do morador que teve rendimento?	b. Qual a relação com o responsável pela família?	c. Qual foi a renda líquida no mês passado?
M 46 1.			R\$,00 99999. NS/NR
M 46 2.			R\$,00 99999. NS/NR
M 46 3.			R\$,00 99999. NS/NR
M 46 4.			R\$,00 99999. NS/NR
M 46 5.			R\$,00 99999. NS/NR
M 46 6.			R\$,00 99999. NS/NR
M 46 7.			R\$,00 99999. NS/NR
M 46 8.			R\$,00 99999. NS/NR

M 46 9.			R\$ __ _ _ _ ,00	99999. NS/NR
M 46 10.			R\$ __ _ _ _ ,00	99999. NS/NR

Orientações para M 46:

R\$ |_|_|_|_|,00 → **se o entrevistado responder o valor da renda → pular para M 49.** 99999. NS/NR

(Repetir para todas as pessoas que tiverem renda na família, no mês passado)

M 47. Qual foi a renda média líquida global da família no mês passado?

R\$ |_|_|_|_|,00 → **se responder o valor da renda → pule para M 49.** 99999. NS/NR

M 48. Mas, fazendo um cálculo aproximado o(a) Sr.(a) diria que a renda média líquida global da família no mês passado se situa:

- 1. inferior a 1 salário mínimo
- 2. entre 1 e 2 salários mínimos
- 3. entre 3 e 4 salários mínimos
- 4. entre 5 e 9 salários mínimos
- 5. entre 10 e 20 salários mínimos
- 6. acima de 20 salários mínimos

9. NS/NR

- 1. o chefe de família
- 2. o cônjuge
- 3. o filho ou o enteado
- 4. outro parente

Recordatório alimentar de 24 horas – R24h

REGISTRO INDIVIDUAL DE INGESTÃO DE ALIMENTOS									
Nome do entrevistado: _____						Sexo: Masculino (1) Feminino (2)			
Nº do questionário:						Data de nascimento: / /			
Telefone(s) para contato: _____						E-mail: _____			
Nome do entrevistador: _____						Código do entrevistador:			
Data da entrevista: / /				Dia da semana: Seg () Ter () Qua () Qui () Sex () Sáb () Dom ()		Recordatório: 1º dia (x) 2º dia ()			
No dia de <u>ontem</u> , que horas o(a) Sr(a). acordou? h min						Quantas horas de sono o(a) Sr(a). dormiu <u>ontem</u> ? h min			

No dia de ontem, quais foram os alimentos e bebidas que o(a) Sr(a). consumiu desde a hora que acordou até a hora que foi dormir, incluindo balas, chicletes, cafezinhos e outros alimentos consumidos entre as refeições principais?

PARA O ENTREVISTADOR: registrar horários das refeições; nome das refeições; marcas comerciais; temperos, açúcar e sal adicionados; medidas caseiras (unidades consumidas), tamanho da porção (pequena, média e grande) e utensílios (tipo de colher, copo, xícara, prato, etc).

[illegible]

[illegible]

Recordatório alimentar de 24 horas – R24h

Nº do questionário: |

Data da entrevista: | | / | | / | | | |

[illegible]

Nº do questionário: _____

Data da entrevista: | | | / | | | / | | | | |

[illegible]

REGISTRO INDIVIDUAL DE INGESTÃO DE ALIMENTOS – COMPLEMENTO

Número do questionário: |__| |__| |__| |__| |__| |__| | Data da entrevista: |__| |__| / |__| |__| / |__| |__| |__| |

Qual foi a quantidade de água consumida no dia anterior? (Registrar em medidas caseiras como copos, xícaras, garrafas) _____
ENTREVISTADOR: confirmar se o entrevistado consumiu os seguintes alimentos no dia de ontem, e, caso não tenha preenchido, retomar o recordatório e preencher com os tipos e as quantidades.

Refrigerantes	(1) SIM (2) NÃO	(1) Normal	(2) <i>Light</i> /Zero	(3) Com gelo
Leite	(1) SIM (2) NÃO	(1) Integral	(2) Semidesnatado	(3) Desnatado
Saladas	(1) SIM (2) NÃO	Se sim, descreva os temperos/condimentos: (1) Sal (2) Óleo (3) Azeite (4) Vinagre (5) Limão (6) Outros: _____		
Bebidas (café, chás, sucos, vitaminas de frutas, etc)	(1) SIM (2) NÃO	Se sim, perguntar se acrescentou: (1) Açúcar (2) Adoçantes		
Outras bebidas (com álcool) (cerveja, vinho, licor, uísque, cachaça, drinks, etc)	(1) SIM (2) NÃO			
Doces (chocolate, biscoitos, sorvetes, bolos, tortas, pudins)	(1) SIM (2) NÃO			
Frutas	(1) SIM (2) NÃO			

Os alimentos consumidos ontem foram os que o(a) Sr(a). geralmente come?

(1) SIM (2) NÃO Por quê? _____

O(a) Sr(a). considera que a quantidade do alimento consumido ontem foi?(1) Similar ao que geralmente come (2) Mais do que geralmente come (3) Menos do que geralmente come**Preencha os alimentos que consumiu "mais do que geralmente come" ou "menos do que geralmente come"**

Com que frequência na semana o(a) Sr(a). realiza as seguintes refeições:

REFEIÇÕES	NUNCA	1	2	3	4	5	6	7
Café da manhã								
Lanche da manhã								
Almoço								
Lanche da tarde								
Jantar								
Lanche noturno								

O(A) Sr(a). está tomando algum suplemento alimentar (vitaminas, minerais ou outros produtos)?

- [illegible]

ENTREVISTADOR: Considera que a informação coletada com o entrevistado foi?

- (1) Confiável
- (2) Pouco confiável devido o participante ter sido incapaz de lembrar um ou mais alimentos
- (3) Pouco confiável por outras razões. Qual?

REGISTRO DE RECEITAS NÃO COMUNS OU ESPECIAIS											
Número do questionário: __ __ __ __ __ __						Data da entrevista: __ __ / __ __ / __ __ __ __					

Número do questionário: |__| |__| |__| |__| |__| |__| | **Data da entrevista:** |__| |__| / |__| |__| / |__| |__| |__| |__| |

Nome da receita: _____ **Número da receita:** | | |

[illegible]

Número do questionário: | | | | | | | | Data da entrevista: | | / | | / | | | |

Número da receita:

[illegible]

**INSTRUÇÕES E RECOMENDAÇÕES PARA REALIZAÇÃO DO EXAME DE ABSORCIOMETRIA
DE FEIXE DUPLO (*DUAL- ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY – DXA*)**

- Não ter recebido contraste nos últimos 3 a 6 dias (por causar interferência na imagem);
- No caso de uso de suplementação de cálcio, evitá-la nas 2 horas prévias ao exame (por possível interferência na imagem);
- Não trajar roupas e/ou acessórios que contenham qualquer tipo de metal que possa interferir no exame, tais como: fivelas (cinto), botões, sutiãs com aro metálico e/ou fecho, roupas com zíperes, colchetes, etc. Contudo, era informado ao participante que havia no local um vestiário (provador) onde o indivíduo poderia trocar de roupa, caso preferisse. No caso de o participante não possuir vestimentas adequadas ou esquecer-se de trazê-las, ofertava-se um avental descartável para utilização durante o exame;
- Não ingerir álcool no dia anterior à realização do exame.

ANEXO 8

04/06/2018

Gmail - Fwd: Your co-authored submission

Elizabete A dos Santos <elizabete.nutri21@gmail.com>

Fwd: Your co-authored submission

1 mensagem

Ligia Araujo Martini <lmartini@usp.br>

4 de junho de 2018 11:14

Para: Elizabete A dos Santos <elizabete.nutri21@gmail.com>

----- Forwarded message -----

 From: **Nutrition Research** <EviseSupport@elsevier.com>

Date: 2018-06-04 11:10 GMT-03:00

Subject: Your co-authored submission

 To: lmartini@usp.br

Dear Professor Martini,

You have been listed as a Co-Author of the following submission:

Journal: Nutrition Research

Title: Correlations between vitamin K intake, body fat, lipid profile and glucose homeostasis in adults and elderly

Corresponding Author: Ligia Martini

Co-Authors: Elizabete Alexandre dos Santos, Kelly Giudici, Natasha Aparecida Grande de França, Barbara Santarosa Emo Peters, Regina Fisberg

Ligia Martini submitted this manuscript via Elsevier's online submission system, EVISE®. If you are not already registered in EVISE®, please take a moment to set up an author account by navigating to http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=NR

If you already have an ORCID, we invite you to link it to this submission. If the submission is accepted, your ORCID will be transferred to ScienceDirect and CrossRef and published with the manuscript.

To link an existing ORCID to this submission, or sign up for an ORCID if you do not already have one, please click the following link: [Link ORCID](#)

What is ORCID?

ORCID is an open, non-profit, community-based effort to create and maintain a registry of unique researcher identifiers and a transparent method of linking research activities and outputs to these identifiers.

More information on ORCID can be found on the ORCID website, <http://www.ORCID.org>, or on our ORCID help page:

http://help.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/2210/p/7923

If you did not co-author this submission, please contact the Corresponding Author directly at

lmartini@usp.br. Thank you,
Nutrition Research

This message was sent automatically. Please do not reply

Elizabete Alexandre dos Santos

Bolsista de Mestrado do CNPq

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/2048335106983051>

Última atualização do currículo em 18/04/2018

Nutricionista. Mestranda de Nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (USP). Graduação em Nutrição pelo Centro Universitário São Camilo - Campus Ipiranga (2009); Aprimoramento Profissional em Nutrição Hospitalar pelo Instituto de Infectologia Emílio Ribas (2011); Especialista em Nutrição Humana Aplicada e Terapia Nutricional pelo IMeN Educação. Foi docente do Curso Aprimoramento e Treinamento em Reabilitação da Dor Incapacitante do Programa Nacional de Apoio à Atenção da Saúde da Pessoa com Deficiência (PRONAS/PCD) em parceria com a Rede Lucy Montoro no ano de 2015 contribuindo com a elaboração de material de apoio e ministrando aula presencial e video-aula à médicos residentes da área de Fisiatria. Tem experiência na área de reabilitação física adquirida principalmente no Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IMREA HCFMUSP) e experiência na área de Nutrição, com ênfase na área de Nutrição Clínica, atuando principalmente nos seguintes temas: reabilitação física, doenças crônicas não transmissíveis, obesidade, nutrição e dor crônica e HIV/AIDS. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome

Elizabete Alexandre dos Santos

Nome em citações bibliográficas

SANTOS, E. A.; SANTOS, ELIZABETE ALEXANDRE DOS; Santos, E.A.; Santos, Elizabete Alexandre dos

Endereço

Endereço Profissional

Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública.
Av. Dr. Arnaldo, 715
Cerqueira César
01246904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30617960

Formação acadêmica/titulação

2016

Mestrado em andamento em Nutrição em Saúde Pública.
Faculdade de Saúde Pública da USP, FSP, Brasil.

Título: Relação entre ingestão de vitamina K sobre o perfil lipídico, homeostase da glicose e indicadores de composição corporal, Orientador: Lígia Araújo Martini.

2012 - 2014

Especialização em NUTRIÇÃO HUMANA APLICADA E TERAPIA NUTRICIONAL. (Carga Horária: 360h).
IMEN EDUCAÇÃO, IMEN, Brasil.

Título: Análise do hábito alimentar e do estado nutricional de pacientes com lesão medular após intervenção nutricional.

Orientador: Vera Silva Frangella.

2010 - 2011

Aperfeiçoamento em NUTRIÇÃO HOSPITALAR. (Carga Horária: 1800h).

Instituto de Infectologia Emílio Ribas, IIER, Brasil.

Título: Análise Comparativa de Fórmulas de Estimativa de Peso e Altura Para Pacientes Hospitalizados. Ano de finalização: 2011.

Orientador: Roberta Nemer Camargo.

2006 - 2009

Bolsista do(a): Fundação do Desenvolvimento Administrativo, FUNDAP, Brasil.

Graduação em NUTRIÇÃO.

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO, CUSC, Brasil.

Título: Melhora da qualidade de vida de idosos com câncer em cuidados paliativos: a nutrição como fator preditor.

Orientador: Fernanda Salzani Mendes.

Lúgia Araújo Martini

Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq - Nível 2

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1709520521624949>
Última atualização do currículo em 10/04/2018

113

Nutricionista, mestre em Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo (1993) e Doutora em Ciências - área Nutrição pela Universidade Federal de São Paulo (1998). Realizou Pós-Doutorado no USDA Jean Mayer Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University - Boston MA, durante 3 anos. Foi Pesquisador Associado nível 3 no Mineral Bioavailability Laboratory da mesma instituição entre 2000 e 2001. Atualmente é Professor Associado nível III no Departamento de Nutrição da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, onde participa de atividades de ensino, gestoras e extensão. Formou 21 alunos (8 Doutores), supervisionou 3 pós-doutorandos, e 11 de iniciação científica. É responsável por 3 disciplinas no curso de graduação em Nutrição e 2 na pós-graduação. Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Nutrição em Saúde Pública da USP (2010-2014) e Vice-presidente da Comissão de Pós-graduação da FSP-USP (2013-2015). Vice-chefe do Departamento de Nutrição (201-2016), representante da categoria de professor associado no Conselho do Departamento e na Congregação da FSP-USP. Membro do conselho deliberativo do Núcleo de Pesquisas em Alimentos e Nutrição - NAPAN- da USP (2012-2016). Em 2013 participou do grupo de pesquisas do Prof Michael Holick na Boston University desenvolvendo a técnica de extração de vitamina D em alimentos. Em 2017-2018 realizou estágio senior junto ao Centro de Estudos em Antropologia Social (CEAS) da Universidade de Coimbra. É membro da American Society of Clinical Nutrition, Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição (SBAN), Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo (ABRASSO). Atua como editor contribuinte do Nutrition Reviews e revisor científico da Clinical Nutrition, Annals of Nutrition and Metabolism, Journal of Nutrition, Nutrition Research, Nutrition, Osteoporosis International, Cadernos de Saúde Pública entre outras. É consultor ad hoc de agências de fomento CNPq, FAPESP e outras. Ao longo da carreira científica publicou mais de 90 artigos em periódicos arbitrados, possibilitando no momento índice H = 23 (SCOPUS). São destaques de sua publicação científica os aspectos nutricionais relacionados ao metabolismo ósseo, fato este que contribui para o reconhecimento como líder na área. Os principais focos de suas pesquisas são: metabolismo mineral ósseo, vitamina D, hormônios calcêmicos e composição corporal. Líder do grupo pesquisa CNPq Abordagem Nutricional do Metabolismo Ósseo (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome

Lúgia Araújo Martini

Nome em citações bibliográficas

MARTINI, LA;Martini, L. A.;Martini, Lúgia A.;Martini, Lúgia Araújo;Araujo Martini, Lúgia;MARTINI, LÍGIA

Endereço

Endereço Profissional

Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Nutrição.
Av: Dr. Arnaldo, 715
Cerqueira Cesar
01246904 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 30617859
Fax: (11) 30617130

Formação acadêmica/titulação

1994 - 1998

Doutorado em Nutrição (Conceito CAPES 6).

Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, Brasil.

Título: Influência dos fatores dietéticos sobre a massa óssea de pacientes litiascos, Ano de obtenção: 1998.

Orientador: Profa Dra Ita Pfeifferman Heilberg.

Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

Palavras-chave: dieta; densidade mineral óssea; litíase renal; hipercalcúria.

Grande área: Ciências da Saúde

Setores de atividade: Cuidado À Saúde das Pessoas

Kelly Virecoulon Giudici

Bolsista de Pós-doutorado Júnior do CNPq

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/7047961890409888>

Última atualização do currículo em 12/03/2018

Nutricionista formada pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP) (2010). Doutora em Ciências na área de concentração Nutrição em Saúde Pública pela mesma instituição (2015), com período de estágio de pesquisa realizado na Purdue University (Estados Unidos) (2013). Tem experiência em pesquisa na área de obesidade, metabolismo ósseo e vitamina D com crianças e adolescentes e avaliação da ingestão alimentar de indivíduos adultos vivendo com HIV/Aids. Participou da Equipe de Pesquisa em Epidemiologia Nutricional (EREN) da Université Paris 13 (França) em 2016, desenvolvendo estudo sobre trajetórias de crescimento e risco para o desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis. Atualmente é pós-doutoranda do Departamento de Nutrição da FSP/USP e co-orientadora de Mestrado do Programa de Pós- Graduação em Nutrição em Saúde Pública da FSP/USP. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome Kelly Virecoulon Giudici
Nome em citações bibliográficas GIUDICI, K. V.

Endereço

Endereço Profissional Universidade de São Paulo.
Av. Doutor Arnaldo, 715
01246-903 - Sao Paulo, SP - Brasil

Formação acadêmica/titulação

2011 - 2015 Doutorado em Nutrição em Saúde Pública.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
com período sanduíche em Purdue University (Orientador: Connie Marie Weaver). Título: Relação entre tecido adiposo e osso: associações entre vitamina D, osteocalcina, adipocinas e homeostase da glicose em crianças e adolescentes, Ano de obtenção: 2015.
Orientador: Lígia Araújo Martini.
Bolsista do(a): Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP, Brasil.
2006 - 2010 Graduação em Nutrição.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Pós-doutorado

2017 Pós-Doutorado.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
2016 Pós-Doutorado.
Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité, UP13, França.

Atuação Profissional

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Vínculo institucional
2017 - Atual

Vínculo: Pós-doutoranda, Enquadramento Funcional: Pós-doutoranda, Regime: Dedicção exclusiva.

Vínculo institucional
2011 - 2015

Vínculo: Aluna de Doutorado Direto, Enquadramento Funcional: Bolsista de Doutorado Direto FAPESP, Regime: Dedicção exclusiva.

Vínculo institucional