

Elizabete Alexandre dos Santos¹

Kelly Virecoulon Giudici^{1,2}

Nastasha Aparecida Grande de França¹

Barbara Santarosa Emo Peters¹

Regina Mara Fisberg¹

Lígia Araújo Martini¹

¹ Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Nutrição. São Paulo, SP, Brasil.

² Institute of Aging (Gérontopôle), Toulouse University Hospital, Université Toulouse III Paul Sabatier. Toulouse, France.

Correspondência

Elizabete Alexandre dos Santos
elizabeth.a@usp.br

A ingestão dietética de vitamina K está associada a parâmetros de obesidade entre adolescentes?

Is the dietary intake of vitamin K associated with obesity parameters among adolescents?

Resumo

Introdução: Na adolescência, fase em que ocorrem muitas mudanças na composição corporal, torna-se útil investigar a ingestão de micronutrientes como a vitamina K, que podem estar indiretamente relacionados à obesidade nesses indivíduos. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre a ingestão de vitamina K, o estado nutricional e as concentrações séricas de osteocalcina, leptina e adiponectina em adolescentes. **Metodologia:** Estudo transversal realizado com 129 adolescentes de ambos os sexos, com idade entre 14 e 18 anos, participantes do Inquérito de Saúde no Município de São Paulo 2008 (ISA-Capital 2008). Amostras de sangue venoso periférico foram coletadas para determinar as concentrações séricas de osteocalcina total (tOC), osteocalcina não carboxilada (ucOC), leptina e adiponectina. Foram realizadas correlação de Spearman e regressão linear múltipla para avaliar as associações entre o consumo de vitamina K e as variáveis antropométricas e bioquímicas. **Resultados:** Em indivíduos com peso normal, a ingestão de vitamina K apresentou correlação positiva com a idade ($r = 0,2489$; $p = 0,0174$) e correlação negativa com o peso ($r = -0,2335$; $p = 0,0259$). Na amostra total, a ingestão

de vitamina K não se correlacionou com peso ($r = -0,0856$; $p = 0,3442$), IMC ($r = 0,0669$; $p = 0,4621$), leptina ($r = 0,1291$; $p = 0,1530$), adiponectina ($r = -0,0682$; $p = 0,4517$), tOC ($r = 0,0442$; $p = 0,6256$) e ucOC ($r = -0,1136$; $p = 0,2110$). **Conclusões:** Em indivíduos com peso normal, observou-se correlação negativa entre a ingestão de vitamina K e peso corporal. Ainda não está bem elucidado quais as vias metabólicas envolvidas na relação entre a ingestão de vitamina K e a composição corporal.

Palavras-chave: Ingestão de vitamina K. Filoquinona. Obesidade. Adolescentes.

Abstract

Background: Adolescence is a phase with many changes in body composition, so the investigation of the ingestion of micronutrients like vitamin K becomes important, as it may be indirectly related to obesity among these individuals. Thus, this study aimed to investigate the relationship between vitamin K intake, nutritional status and serum levels of osteocalcin, leptin and adiponectin among adolescents. **Methodology:** Cross-sectional study conducted with 129 adolescents of both sexes, aged 14 to 18 years, participants in the São Paulo Municipal Health Survey 2008 (ISA-Capital 2008). Peripheral venous blood was collected to determine: serum intact total osteocalcin (tOC), undercarboxylated osteocalcin (ucOC), leptin and adiponectin. Spearman's correlation and multiple linear regression were performed to evaluate the associations between vitamin K intake and anthropometric and biochemical variables. **Results:** In normal weight subjects, vitamin K intake had a positive correlation with age ($r = 0.2489$; $p = 0.0174$) and a negative correlation with weight ($r = -0.2335$; $p = 0.0259$). In the total sample, vitamin K intake did not correlate with weight ($r = -0.0856$, $p = 0.3442$), BMI ($r = 0.0669$, $p = 0.4621$), leptin ($r = 0.1291$, $p = 0.1530$), adiponectin ($r = -0.0682$, $p = 0.4517$), tOC ($r = 0.0442$, $p = 0.6256$) and ucOC ($r = -0.1136$, $p = 0.2110$). **Conclusions:** A negative correlation between vitamin K intake and body weight was observed in normal weight subjects. The metabolic pathways involved in the relation between vitamin K intake and body composition remain unclear.

Keywords: Vitamin K intake. Phylloquinone. Obesity. Adolescents.



INTRODUÇÃO

A vitamina K é um micronutriente lipossolúvel, originalmente reconhecido por sua função essencial na coagulação sanguínea.^{1,2} Além de seu papel clássico, vários ensaios clínicos com diferentes populações examinaram seus possíveis efeitos benéficos na densidade mineral óssea (DMO).³ Supõe-se que a vitamina K possa atuar na modulação de algumas citocinas relacionadas à remodelação óssea, tais como interleucina-6 e osteoprotegerina, que interferem no *turnover* ósseo.⁴ O possível mecanismo pelo qual a vitamina K pode estar relacionada ao metabolismo ósseo seria através da osteocalcina, embora os achados na literatura ainda permaneçam controversos.^{3,5}

Osteocalcina (OC) ou proteína GLA óssea é uma proteína sintetizada pelos osteoblastos durante a formação da matriz óssea e contém três resíduos de GLA. No entanto, a capacidade de ligação dos minerais à osteocalcina depende da sua gama-carboxilação, um processo dependente da vitamina K, que por sua vez atua como cofator para a ação da enzima carboxilase.⁶⁻⁸

Na corrente sanguínea, a OC é encontrada nas formas carboxilada (cOC) e não carboxilada (*undercarboxylated osteocalcin* – ucOC).⁹ Na sua forma carboxilada, liga-se à hidroxipatita no osso, enquanto sua porcentagem não-carboxilada, que não é incorporada à matriz óssea, é conhecida por atuar no metabolismo da glicose.^{10,11} Neste sentido, evidências têm mostrado que o tecido ósseo age como um órgão endócrino, afetando o metabolismo energético por meio da osteocalcina. O ucOC atuaria então como um hormônio, aumentando a produção de adiponectina (um hormônio peptídico produzido principalmente pelo tecido adiposo branco, mas também encontrado em outros tecidos, como músculos e ossos)^{12,13} e, em seguida, facilitando a proliferação de células beta-pancreáticas, a secreção e a sensibilidade periférica à insulina.^{9,14,15}

Sugere-se também que as concentrações de osteocalcina possam ser moduladas pela leptina, um hormônio produzido pelos adipócitos que regula o peso corporal, a massa gorda, a ingestão alimentar e o gasto energético.^{16,17} Embora a leptina controle a ingestão de alimentos, indivíduos obesos apresentam grandes concentrações dessa adipocina, levando ao desenvolvimento de resistência à leptina (hiperleptinemia). Assim, nesses indivíduos a leptina não controla adequadamente o consumo e a sensação de saciedade.^{18,19}

Outras ações metabólicas da leptina foram mostradas em estudos *in vitro*: ela exerce uma ação importante, inibindo a produção de osteoclastos e melhorando a diferenciação dos osteoblastos.^{20,21} Segundo Ducy et al.,²² a leptina exerce controle negativo no acúmulo de massa óssea, tendo sido demonstrado que camundongos com deficiência de leptina apresentaram maior quantidade de massa óssea.

A adolescência é uma fase com muitas mudanças na composição corporal, que estão relacionadas ao aumento da massa corporal e desenvolvimento físico, o que envolve também a maturação de órgãos e sistemas para aquisição de habilidades novas e específicas.²³ Resultados da última Pesquisa de Orçamento Familiar (POF 2008 -2009)²⁴ mostraram que 20,5% dos adolescentes brasileiros apresentam sobrepeso e 4,9% são obesos. Estima-se que aproximadamente 10% dos indivíduos entre 5 e 17 anos tenham excesso de peso, e que 2 a 3% sejam obesos.²⁵ Alguns estudos mostraram uma possível associação entre a ingestão de vitamina K e o peso corporal, principalmente com a massa gorda, mas os resultados ainda são controversos.^{9,25,26}

A investigação de fatores que podem estar indiretamente relacionados à obesidade na adolescência torna-se útil, a fim de que se possa complementar o cuidado nutricional nesses indivíduos. Assim, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre a ingestão de vitamina K, o estado nutricional e as concentrações séricas de osteocalcina, leptina e adiponectina em adolescentes.

METODOLOGIA

População de estudo

Trata-se de estudo transversal realizado com os participantes do Inquérito de Saúde no Município de São Paulo 2008 (ISA-Capital 2008), inquérito domiciliar de base populacional, no qual foram coletadas informações gerais e amostras de sangue de 129 adolescentes de ambos os sexos, com idade entre 14 anos e 18 anos, moradores do município de São Paulo. Os participantes deste estudo correspondem a parte de uma amostra contendo 437 adolescentes que preenchiavam os critérios de elegibilidade, dos quais 241 concordaram em participar, mas apenas 129 compareceram ao dia agendado e coletaram a amostra de sangue.

Os critérios de exclusão foram: indivíduos com distúrbio do crescimento ou doenças crônicas não transmissíveis além da obesidade (como diabetes *mellitus* ou hipertensão arterial sistêmica); uso de medicamentos que afetam o metabolismo da glicose, metabolismo ósseo e/ou ingestão de alimentos; mulheres grávidas ou lactantes; e uso de suplementos nutricionais. Além disso, todos os adolescentes do sexo feminino declararam estar na pós-menarca. Todos os participantes e seus responsáveis legais (no caso de adolescentes menores de 18 anos) assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (FSP/USP), sob protocolo número 2307/2011.



Medidas antropométricas

O peso foi aferido em balança digital portátil (Filizola®), com capacidade máxima de 150 kg e precisão de 0,1 kg. As medidas foram realizadas em duplicata, de forma não consecutiva, tendo sido utilizados seus valores médios. Para medir a altura, foi utilizado um estadiômetro da marca Seca Bodymeter 2008®, com capacidade máxima de 2,0m e precisão de 1mm. Posteriormente, o índice de massa corporal (IMC) foi calculado de acordo com a equação: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{estatura(m}^2\text{)}$, e a classificação do estado nutricional foi feita de acordo com os pontos de corte estabelecidos pelas curvas IMC-para-idade da Organização Mundial da Saúde²⁷, em que IMC abaixo do percentil 3 (equivalente ao escore Z <-2): desnutrição; IMC do percentil 3 ao 85 (equivalente aos escores Z entre -2 e 1): peso normal; IMC entre os percentis 85 e 97 (equivalente a escores Z entre 1 e 2): excesso de peso; e IMC com valores maiores ou iguais ao percentil 97 (equivalente ao escore Z ≥ 2): obesidade.

Análises sanguíneas

Após jejum de 12 horas, aproximadamente 20 ml de sangue venoso periférico foram coletados na residência dos adolescentes, utilizando-se materiais descartáveis para determinar as concentrações séricas de osteocalcina total (tOC) intacta, ucOC, leptina e adiponectina. Concentrações séricas de tOC (IBL América, Minneapolis, MN, EUA), ucOC (Cusabio, China), leptina (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, EUA) e adiponectina (Enzo Life Sciences, Farmingdale, NY, EUA), foram determinadas por ensaio de imunoabsorção enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* - ELISA).

Ingestão alimentar

Os dados de ingestão alimentar de vitamina K foram obtidos por meio do recordatório alimentar de 24 horas (R24h), método que consiste em registrar todos os alimentos e bebidas ingeridos pelo indivíduo no dia anterior à entrevista. A coleta de dados foi realizada em dois momentos: em casa e por meio de entrevistas telefônicas. A segunda coleta ocorreu em um dia não consecutivo e permitiu o ajuste da distribuição do consumo de energia, macro e micronutrientes através da remoção da variância intrapessoal. A conversão das medidas caseiras em unidades de peso (g) e volume (mL) foi realizada de acordo com as padronizações descritas em Pinheiro et al.²⁸ e em Fisberg & Villar.²⁹ Alimentos e preparações regionais tiveram o valor nutricional estimado com base na Tabela de Composição de Alimentos (TACO).³⁰ A conversão de nutrientes foi avaliada com o software *Nutrition Data System for Research* (NDS-R) (versão 2007, Nutrition Coordinating Center, Universidade de Minnesota, Minneapolis, EUA).

Análise estatística

A vitamina K teve sua variabilidade intrapessoal ajustada pelo programa *Multiple Source Method* (MSM), um *software online* desenvolvido pelo Departamento de Epidemiologia do Instituto Alemão de Nutrição Humana Postdam-Rehbrucke (DIfE), que, através de uma técnica de modelagem estatística, utiliza o R24h (entre outros tipos de inquéritos alimentares) para estimar a ingestão habitual a partir de medições repetidas desse instrumento.³¹Além disso, para todas as análises estatísticas, a vitamina K ajustada à energia foi usada de acordo com a fórmula: vitamina K/calorias x 1.000. Para minimizar erros devido a super-relato ou sub-relato de consumo, R24h com valores de energia superiores a 4.000 kcal ou inferior a 500 quilocalorias foram excluídos.

Todas as variáveis contínuas tiveram sua distribuição avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Como as variáveis não apresentaram distribuição normal, testes de diferenças entre medianas para dois grupos foram realizados pelo teste de Mann-Whitney-Wilcoxon (Rank-sum). Diferenças de acordo com os quartis de ingestão de vitamina K foram testadas pelo teste Qui-Quadrado de Pearson.

Para fins de comparação, os indivíduos foram classificados de acordo com seu estado nutricional em duas categorias: peso normal e excesso de peso (composto por sobrepeso ou obesidade). Correlações entre a ingestão de vitamina K (ajustada por energia) e todas as variáveis foram avaliadas usando-se a correlação linear de Spearman. Para avaliar as associações entre a ingestão de vitamina K e as variáveis do estudo, foi realizado o teste de regressão linear múltipla com todas as variáveis após transformação logarítmica, uma vez que não apresentaram distribuição normal. As concentrações de leptina, adiponectina, ucOC e tOC foram utilizadas como variáveis dependentes em cada modelo. A vitamina K foi utilizada como variável independente, assim como IMC e sexo (variáveis de ajuste).

Foi utilizado o *software* STATA versão 13 (StataCorp LP®), e para todos os testes estatísticos foi considerado um nível de significância de 5%, tendo sido os resultados com p <0,05 considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

A amostra total foi composta por 129 adolescentes com média de idade de 16,3 anos (± 1,4), dos quais 48,1% (n = 62) eram do sexo feminino e 73,4% estavam com peso normal. As características gerais dos participantes são apresentadas na tabela 1.



Tabela 1. Características e parâmetros metabólicos dos participantes segundo sexo, São Paulo-SP, Brasil, 2018

	Média Sexo Masculino (n= 67)	Média Sexo Feminino (n=62)	Média (DP) Total n=129
Idade (anos)	16,3 (1,4)	16,3 (1,4)	16,3 (1,4)
Peso (kg)	62,1 (11,6)	60,5 (15,9)	61,3 (13,8)
Altura (m)**	1,73 (0,07)	1,62 (0,06)*	1,68 (0,1)
IMC (kg/m²)**	20,8 (3,6)	22,1 (5,97)	21,8 (5,0)
Leptina (ng/mL)	10,4 (11,8)	40,2 (13,6)	24,7 (19,6)
Adiponectina (µg/mL)	31,1 (17,8)	29,3 (16,9)	30,59 (17,33)
tOC (ng/mL)	65,6 (82,8)	50,5 (61,0)	58,3 (73,2)
ucOC (ng/mL)**	1,1 (0,9)	0,9 (1,2)	0,1 (1,1)

IMC, índice de massa corporal, tOC, osteocalcina total ; ucOC, osteocalcina subcarboxilada, DP, desvio-padrão. *p<0.05 (Teste de Mann-Whitney) **n=128.

A ingestão mediana de vitamina K foi de 89,9 µg (ou 45,33 µg/1.000kcal da dieta, sendo 41,74 µg e 48,76 µg para homens e mulheres, respectivamente), sem diferenças de acordo com o sexo ou estado nutricional. Não houve diferença estatisticamente significativa na ingestão de vitamina K ajustada por energia entre os grupos de acordo com o estado nutricional (p = 0,5995) e sexo (p = 0,1111). Na amostra total, a ingestão de vitamina K não se correlacionou com idade (r = 0,1308, p = 0,1477), peso (r = -0,0856, p = 0,3442), IMC (r = 0,0669, p = 0,4621), leptina (r = 0,1291 , p = 0,1530), adiponectina (r = -0,0682, p = 0,4517), tOC (r = 0,0442, p = 0,6256) e ucOC (r = -0,1136, p = 0,2110). No entanto, em indivíduos com peso normal, a ingestão de vitamina K apresentou correlação positiva com a idade (r = 0,2489; p = 0,0174) e correlação negativa com o peso (r = -0,2335; p = 0,0259).

Na amostra total, o IMC apresentou correlação positiva com a leptina (r = 0,5782, p = 0,0000) e correlação negativa com atOC (r = -0,1815, p = 0,0404), sem correlações com adiponectina (r = 0,0903, p = 0,3105) ou com ucOC (r = 0,0970, p = 0,2780).

Avaliando os parâmetros de adiposidade de acordo com os quartis de ingestão de vitamina K, observou-se diferença significativa entre leptina (p = 0,045), peso (p = 0,022) e ucOC (p = 0,042) entre os quartis 1 e 4 (tabela 2).

Tabela 2. Características dos participantes do estudo divididos por quartis de ingestão de vitamina K (ug). São Paulo-SP, Brasil, 2018

Vitamina K (ug)	<35,0 1º Quartil (n=33)	≥35,1-44,7 2º Quartil (n= 32)	≥44,8 – 54,4 3º Quartil (n= 32)	≥44,8 – 54,4 3º Quartil (n= 32)
Idade (anos)	16,2 (1,4)	16,3 (1,3)	16,5 (1,4)	16,4 (1,5)
Peso (kg)	64,9 (15,9)	59,9 (12,9)	55,6 (8,1)	64,7 (15,4)*
IMC (kg/m²)	22,5 (5,5)	20,9 (4,5)	19,5 (2,2)	24,3 (5,8)
Leptina (ng/mL)	25,1 (17,5)	18,5 (21,1)	21,1 (17)	34,2 (19,7)*
Adiponectina (µg/mL)	29,4 (15,6)	32,7 (17)	32 (18,5)	28,4 (18,5)
tOC (ng/mL)	61,2 (90,4)	66,8 (79,7)	57,8 (67)	47,4 (51,6)
ucOC*(ng/mL)	1,2 (1,1)	1,1 (1,1)	0,6 (0,5)	1,0 (1,3)*

IMC, índice de massa corporal; tOC, osteocalcina total; ucOC, osteocalcina subcarboxilada. *p< 0.05 (Teste de Mann-Whitney).

De acordo com a análise de regressão linear múltipla ajustada para estado nutricional e sexo, não houve associações entre a ingestão de vitamina K e leptina, adiponectina, ucOC ou tOC.

DISCUSSÃO

Neste estudo, que teve como objetivo investigar a relação entre a ingestão de vitamina K e as concentrações séricas de osteocalcina, leptina, adiponectina e estado nutricional de adolescentes, a ingestão de vitamina K foi negativamente correlacionada ao peso e positivamente correlacionada com a idade em indivíduos com peso normal. Na amostra total, o IMC foi correlacionado positivamente com a leptina e teve uma correlação negativa com a tOC. Garanty-Bogacka et al.,³³ examinando a relação entre a osteocalcina sérica e fatores de risco metabólicos em crianças e adolescentes obesos, constataram que OC estava inversamente

associada com a massa gorda e com o escore de desvio padrão do IMC (*BMI - standard deviation score* - BMISDS), sugerindo que a osteocalcina atua como um regulador negativo de massa gorda e tem efeitos favoráveis no metabolismo da gordura e glicose. Esse resultado é semelhante ao encontrado em estudo realizado por Reinehr & Roth,¹⁷ no qual a osteocalcina se correlacionou negativamente com o IMC e com o BMISDS em crianças obesas.

A obesidade na infância e adolescência está relacionada ao desenvolvimento de resistência à insulina, causando alterações metabólicas, como tolerância à glicose diminuída e diabetes tipo 2, aterosclerose e hipertensão arterial sistêmica.³⁴ Da mesma forma, a adolescência é um período potencialmente crítico para alterações da composição corporal e desenvolvimento da obesidade na idade adulta.³⁵

Algumas evidências mostraram um possível efeito da ingestão de vitamina K na gordura corporal.²⁶ Knapen et al.,⁹ usando dados combinados de três ensaios clínicos com suplementação de vitamina K, tendo a ucOC como um indicador de baixo nível de vitamina K, encontraram que o melhor status de vitamina K foi relacionado com a manutenção do peso corporal e massa gorda, e que a suplementação com menaquinona (MK), uma das formas de vitamina K, durante três anos foi capaz de prevenir o ganho de peso em mulheres na pós-menopausa. Em outro estudo, Knapen et al.³⁶ constataram que o pior *status* de vitamina K, deduzido pelas baixas concentrações plasmáticas de cOC, foi associado à maior massa gorda em diferentes locais do corpo em mulheres adultas e idosas.

Em estudos com animais, ratos alimentados com uma dieta com adição de filoquinona (PK) – outra forma de vitamina K – e MK mostraram redução significativa de gordura visceral e subcutânea.⁵ Kim et al.³⁷ mostraram que camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura suplementada com MK por três meses ganharam menos peso e menos gordura corporal, apresentando redução das concentrações séricas de glicose e leptina, em comparação com aqueles alimentados com a dieta rica em gordura sem suplementação. No entanto, deve-se ter cautela ao comparar esses resultados com os do presente estudo, tendo em vista que a amostra e as populações estudadas diferem em relação à idade e também à forma de vitamina K estudada (MK ou PK), e se a ingestão foi feita por meio da dieta ou de suplementação.

Ainda não está claro quais mecanismos podem estar envolvidos no papel da vitamina K no peso corporal, mas estudos *in vitro* sugerem que o efeito da vitamina K ocorre no nível celular, influenciando a diferenciação e as funções das células da medula óssea para inibir a adipogênese e a osteoclastogênese.³⁸ Além da inibição da adipogênese, o tratamento com MK-4 inibiu a expressão do fator de diferenciação de osteoclastos (ODF), receptores do fator nuclear kappa-B-ligante (RANKL) –molécula de superfície da membrana que faz parte do fator de necrose tumoral (TNF), essencial para a sobrevivência, desenvolvimento e diferenciação

de osteoclastos³⁹ – e a formação de células semelhantes a osteoclastos induzida por 1,25-di-hidroxivitamina D₃.³⁸

Em humanos, a alta ingestão de MK foi relacionada com a menor prevalência de síndrome metabólica (SM), e o *status* de vitamina K foi associado à sua baixa ocorrência. Além disso, o tercil mais alto para o *status* de vitamina K foi correlacionado com um menor IMC, quando comparado com o tercil mais baixo.⁴⁰ Embora poucos estudos tenham avaliado associações entre o peso corporal e a ingestão de vitamina K, principalmente em adolescentes, sabe-se que o consumo adequado de micronutrientes é essencial para a manutenção de diversas funções metabólicas do organismo.⁴¹ Sua ingestão insuficiente é um dos dez principais fatores de risco para a carga mundial total de doenças em todo o mundo, sendo também considerado o terceiro fator de risco evitável para doenças crônicas não transmissíveis.⁴²

Durante a adolescência, os problemas nutricionais mais prevalentes não são apenas a obesidade e suas comorbidades, mas também algumas deficiências de micronutrientes como vitamina A, ferro e iodo, que podem afetar a saúde e o desempenho dos adolescentes.⁴³ Algumas evidências sugerem que o padrão de ingestão alimentar entre adolescentes não é saudável, uma vez que sua dieta oferece poucos nutrientes advindos de alimentos como frutas e vegetais (fontes de vitaminas e minerais como a vitamina K), e inclui grandes quantidades de alimentos de alta densidade energética, como lanches e refrigerantes, que podem contribuir para a maior prevalência de obesidade.⁴⁴

Assim como no presente estudo, Campos et al.⁴⁵ encontraram correlação positiva entre a leptina e o IMC. Resultados semelhantes também foram encontrados por Van Der Heijden et al.:⁴⁶ não apenas o IMC, mas também a gordura corporal foi correlacionada com a leptina. Além disso, quando a ingestão de vitamina K foi dividida em quartis, uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre o primeiro e o quarto quartil em relação à leptina, peso e ucOC.

Em um estudo com camundongos, além da perda de peso, a infusão intracerebroventricular de leptina também levou à perda óssea, sugerindo que esse hormônio atua através do sistema nervoso central para inibir a formação óssea.²² Esse efeito da leptina é exercido através de um mecanismo hipotalâmico usando dois mediadores neurais: o sistema simpático e o Transcrito Regulado pela Cocaína e Anfetamina (*Cocaine-Regulated Transcript and Amphetamine* - CART), ambos agindo sobre os osteoblastos.^{22,47} Esse mecanismo envolve o transporte de leptina através da barreira hematoencefálica e é necessário para receptores específicos em neurônios serotoninérgicos do sistema nervoso central, inibindo a síntese de serotonina (um regulador hormonal positivo para o apetite e um inibidor da síntese de catecolaminas de neurônios hipotalâmicos).^{22,47-49}

No presente estudo, a adiponectina não mostrou associações com a ingestão de vitamina K ou IMC. Knapen et al.⁹ também não encontraram associações entre as concentrações de vitamina K (determinado pela ucOC) e a adiponectina circulante, antes ou depois da suplementação de vitamina K. No entanto, a suplementação de PK aumentou significativamente a concentração sérica de adiponectina em estudo realizado por Rasekhi et al.,⁵⁰ que investigaram o possível papel da adiponectina como mediadora da homeostase da glicose após a suplementação com PK em mulheres na pré-menopausa com pré-diabetes.

A adiponectina é uma das principais adipocinas presentes no tecido adiposo e desempenha papel essencial na melhora da sensibilidade à insulina, atuando ainda como um regulador anti-inflamatório.^{51,52} Está presente na regulação do metabolismo da glicose e na degradação de ácidos graxos, sendo inversamente correlacionada com leptina. Seus níveis plasmáticos aumentam após a redução de peso e são significativamente reduzidos em indivíduos obesos, em indivíduos resistentes à insulina e em pacientes diabéticos tipo 2.^{51,52}

Há ainda um número limitado de estudos que investigam as relações entre a ingestão dietética de vitamina K e o estado nutricional, especialmente entre adolescentes. No presente estudo, na amostra total, o consumo de vitamina K não foi associado aos parâmetros da obesidade, mas os resultados sugerem uma possível relação entre a ingestão de vitamina K, peso, IMC, leptina e OC total em adolescentes.

Como forças do estudo, podemos citar a medida da osteocalcina em sua versão total e em sua fração não carboxilada, que é a principal forma relacionada à homeostase da glicose. Entretanto, existem algumas limitações que precisam ser mencionadas. Primeiro, as concentrações séricas de vitamina K não foram avaliadas. Em segundo lugar, embora o IMC seja uma boa medida do estado nutricional em um grande número de pessoas, ele não é capaz de avaliar a composição corporal, especialmente a massa gorda.

CONCLUSÕES

Embora não tenham sido observadas associações diretas entre a ingestão de vitamina K e o estado nutricional, osteocalcina e adipocinas, observou-se correlação negativa com o peso corporal em indivíduos com peso normal, indicando um possível papel desta vitamina na regulação do peso. De qualquer forma, ainda não estão claras as vias metabólicas envolvidas na relação entre a ingestão de vitamina K e a composição corporal, de modo que estudos futuros com esta temática se fazem necessários.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa contou com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP): 2011/22768-2 e 2012 / 11061-8. A FAPESP não teve nenhum papel no desenho, análise ou redação deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Hamidi MS, Gajic-Veljanoski O, Cheung AM. Vitamin K and Bone Health. J Clin Densitom. 2013;16(4):409-13

2. 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.

3. 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.

4. Shea MK. Vitamin K, circulating cytokines, and bone mineral density in older men and women. Am J Clin Nutr. 2008; 88(2):356-63.

5. Sogabe N, Maruyama R, Baba O, Hosoi T, Goseki-Sone M. Effects of long-term vitamin K₁ (phyloquinone) or vitamin K₂ (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats. Bone. 2011; 48(5):1036-42

6. Bolton-Smith C, McMurdo MET, Paterson CR, Mole PA, Harvey JM, Fenton ST, et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K₁ (phyloquinone) and vitamin D₃ plus calcium on the bone health of older women. J Bone Miner Res. 2007; 22(4):509-19.

7. 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.

8. Je SH, Joo NS, Choi BH, Kim KM, Kim BT, Park SB et al. 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.

9. 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.



10. Alfadda AA, Masood A, Shaik SA, Dekhil H, Goran M. Association between Osteocalcin, Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Risk Factors: Role of Total and Undercarboxylated Osteocalcin in Patients with Type 2 Diabetes. Int J of Endocrinol. 2013; 2013(9):197519.

11. Redondo MJ, Shirkey BA, Fraga DW, Gaber AO, Sabek OM. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hemoglobin A1c in children with recently diagnosed pediatric diabetes. Pediatr Diabetes. 2017; 18(8):869-73.

12. 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.

13. Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M, Dupont J. Adipokines and the Female Reproductive Tract. Int J Endocrinol. 2014; 2014:232454.

14. Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild type mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2008; 105(13):5266-70.

15. 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; 22:187-94.

16. Prouteau S, Benhamou L, Courteix D. Relationships between serum leptin and bone markers during stable weight, weight reduction and weight regain in male and female judoists. Eur J Endocrinol. 2006; 154(3):389-95.

17. Reinehr T, Roth CL. A new link between skeleton, obesity and insulin resistance: relationships between osteocalcin, leptin and insulin resistance in obese children before and after weight loss. Int J Obes. 2010; 34(5):852-8.

18. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and Leptin Resistance: Distinguishing Cause from Effect. Trends Endocrinol Metab. 2010; 21(11):643-51.

19. Park HK, Ahima RS. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. Metabolism. 2015; 64(1):24-34.

20. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. Endocrinology 1999; 140(4):1630-8.

21. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M et al. Leptin inhibits osteoclast generation. J Bone Miner Res. 2002; 17(2):200-9.

22. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. Cell. 2000; 21;100(2):197-207.

23. Bianculli CH. Crecimiento físico y endocrinología em la pubertad. In: OPS (Organización Panamericana de la Salud). La salud del adolescente y del joven. Washington, DC; 1995. p. 87-94.
24. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil / IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. - Rio de Janeiro: IBGE, 2011. 150 p.
25. Rigby N, James P. Waiting for a green light for health? Europe at the crossroads for diet and disease. Obesity in Europe – 2. International Obesity Task Force Position Paper. IOTF. London: 2003.
26. Shea MK, Booth SL, Gundberg CM, Peterson JW, Waddell C, Dawson-Hughes B, et al. 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: 1029-1034.
27. Shea MK, Booth SL, Weiner DE, Brinkley TE, Kanaya AM, Murphy RA, et al. 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; 147:888-895.
28. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age. Geneva: WHO; 2006.
29. Pinheiro AB, Lacerda EMA, Benzegry EH, Gomes MCS, Costa VM. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. São Paulo: 2004. 130p.
30. 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. 67p.
31. Tabela brasileira de composição de alimentos / NEPA – UNICAMP.-4th ed. Campinas: NEPA- UNICAMP; 2011.
32. 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;65Suppl 1:S87-91.
33. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Rać M, Krupa B, Czaja-Bulsa G, Walczak M et al. Association between serum osteocalcin, adiposity and metabolic risk in obese children and adolescents. *Endokrynol Pol*. 2013; 64(5):346-52.
34. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, Allen K et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2362-74.
35. Diethelm K, Jankovic N, Moreno LA, Huybrechts I, De Henauw S, De Vriendt T, et al. Food intake of European adolescents in the light of different food-based dietary guidelines: results of the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr*. 2012;15(3):386-98.



36. 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; 72:136-141.
37. Kim M, Na W, Sohn C. Menaquinone benefits weight control and improves inflammatory biomarkers in high-fat diet-induced obese rats (815.1). *FASEB J* 2014, 28(Suppl 1).
38. 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.
39. Pereira IA, Pereira RMR. Osteoporose e erosões ósseas focais na artrite reumatoide: da patogênese ao tratamento. *Rev. Bras. Reumatol*. 2004; 44(5): 347-54.
40. 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.
41. Marucci Leão 2012. Consumo de micronutrientes e excesso de peso: existe relação? ver *Bras Epidemiol*. 2012 Mar;15(1):85-95.
42. World Health Organization. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva; 2002.
43. Moreno LA, Gottrand F, Huybrechts I, Ruiz JR, González-Gross M, DeHenauw S; HELENA Study Group. Nutrition and Lifestyle in European Adolescents: The HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Adv Nutr*. 2014 Sep;5(5):615S-623S.
44. Savge GS, Ball K, Worsley A, Crawford D. Food intake patterns among Australian adolescents. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16(4):738-47.
45. Campos RMDS, Masquio DCL, Corgosinho FC, Carvalho-Ferreira JP, Molin Netto BD, Clemente APG et al. Relationship between adiponectin and leptin on osteocalcin in obese adolescents during weight loss therapy. *Arch Endocrinol Metab*. 2018 Jun;62(3):275-284.
46. Van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, Haymond M, Sauer PJJ, Sunehag AL. Obesity-Related Metabolic Risk in Sedentary Hispanic Adolescent Girls with Normal BMI. *Children (Basel)*. 2018 Jun 15;5(6). pii: E79.
47. Karsenty G, Oury F. The central regulation of bone mass, the first link between bone remodeling and energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:4795-801.
48. Karsenty G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. *Cell Metab*. 2006;4(5):341-8.
49. Zanatta LCB, Boguszewski CL, Borba VZC, Kulak CAM. Osteocalcin, energy and glucose metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(5):444-51.

50. Rasekhi H, Karandish M, Jalali MT, Mohammadshahi M, Zarei M, Saki A et al. Phylloquinone supplementation improves glycemic status independent of the effects of adiponectin levels in premonopause women with prediabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Diabetes Metab Disord.* 2015; Jan 14;14(1):1.
51. Kos K, Harte AL, da Silva NF, Tonchev A, Chaldakov G, James Set al. Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(3):1129-36.
52. Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH. Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta Med Indones.*

Colaboradores

Todos os autores contribuíram significativamente para este trabalho. Elizabete A. Santos realizou a revisão de literatura, realizou análises estatísticas e redigiu o manuscrito. Kelly V. Giudici e Lígia A. Martini auxiliaram na coleta de dados, elaboraram o protocolo, auxiliaram nas análises estatísticas, interpretaram os dados e foram responsáveis pela revisão e correção de todo o conteúdo do artigo. Natasha A.G de França e Barbara S. Emo Peters auxiliaram na análise estatística e revisaram criticamente o manuscrito. Regina Mara Fisberg auxiliou na interpretação dos resultados e revisou criticamente o manuscrito. Todos os autores revisaram criticamente o manuscrito e aprovaram a versão final submetida para publicação.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido: 03 de janeiro de 2019

Revisado: 03 de abril de 2019

Aceito: 25 de maio de 2019