Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Programa de Pós-Graduação em Nutrição
Curso de Doutorado em Ciências da Nutrição

Avaliação do estado nutricional de vitamina D e sua relação com os perfis ósseo e metabólico em adolescentes obesos graves antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux

Jacqueline de Souza Silva

Orientadora: Profª Drª Andréa Ramalho

Rio de Janeiro

2016

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Centro de Ciências da Saúde
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Programa de Pós-Graduação em Nutrição
Curso de Doutorado em Ciências da Nutrição

Avaliação do estado nutricional de vitamina D e sua relação com os perfis ósseo e metabólico em adolescentes obesos graves antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux

Jacqueline de Souza Silva

Defesa de Tese do Curso de Doutorado em Ciências da Nutrição apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Doutor em Ciências da Nutrição

Orientadora: Profª Drª Andréa Ramalho

Rio de Janeiro

2016

UNIVERSIDADE DO BRASIL
UFRJ

Avaliação do estado nutricional de vitamina D e sua relação com os perfis ósseo e metabólico em adolescentes obesos graves antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux

Jacqueline de Souza Silva

Defesa de Tese do Curso de Doutorado em Ciências da Nutrição apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Doutor em Ciências da Nutrição

Aprovada por:

_____
Profª Drª Andréa Ramalho - Presidente
Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____
Profª Drª Eliane Lopes Rosado - Membro Titular
Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____
Profª Drª Elizabeth Accioly - Membro Titular
Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____
Profª Drª Elisa Lacerda - Membro Titular
Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____
Profª Drª Carla Nogueira - Membro Titular
Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____
Profª Drª Cláudia Cople - Membro Titular
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2016

"Nos alegremos nos próprios problemas, sabendo que o problema produz perseverança; a perseverança, experiência; a experiência, esperança. E a esperança não confunde, porque o amor de Deus é derramado em nosso coração pelo Espírito Santo, que nos foi dado".

Romanos 5:3-5

AGRADECIMENTOS

- A *Deus* por seu amor incondicional por mim. E este Teu imenso amor ganha um rosto quando encontro em minha vida pessoas maravilhosas que me ajudam a viver neste mundo, por vezes, tão hostil. Receba toda a minha gratidão, amado da minha alma.

- Ao meu marido *Gilson*, que chamo carinhosamente de "meu bem". E você é mesmo um bem na minha vida, querido. Apesar de todos os momentos difíceis destes últimos anos, você sempre esteve comigo. Obrigada por tua presença, amor, carinho, apoio, coragem e paciência. Amo você!

- Aos meus filhos *João Filipe e Júlia*, vocês são os bens mais preciosos que eu tenho. Sem vocês, minha vida não teria sentido. Sem vocês, nada teria cor. Sem vocês, eu não teria conhecido o amor incondicional, forte, corajoso e que ultrapassa toda a compreensão. Por vocês, vale a pena viver e morrer. Amo vocês!!

- Aos meus pais *Maria e Reynaldo* e meus irmãos *Rosi e Xande*, que com alegria, simplicidade, humor e coragem, sempre estão comigo. Amo muito!

- À Professora *Andréa Ramalho,* sinceramente, não conseguirei escrever aqui tudo o que gostaria de lhe dizer. E para não ser prolixa, te deixo as palavras da doce Cora Coralina: "Se a gente cresce com os golpes duros da vida, também podemos crescer com os toques suaves na alma". O crescimento sempre acontece. Sempre. Obrigada.

- À Professora *Eliane Rosado*, por tua competência, firmeza, doçura, paciência e por ter aceito gentilmente fazer a revisão deste trabalho. É uma honra tê-la como Revisora. Você tem a minha admiração e meu carinho!

- À Professora *Elizabeth Accioly*, pelo carinho, paciência, nobreza e generosidade ao longo destes 30 anos, desde a graduação até aqui. É realmente uma honra tê-la na minha trajetória profissional. Você é uma pessoa incrível!

- À Professora *Carla Nogueira,* minha gratidão e admiração. Você consegue ser uma profissional competente sem arrogância e uma pessoa nobre sem afetação. Continue assim, por favor! E vamos comemorar!

- Às Professoras *Elisa Lacerda*, *Cláudia Cople, Avany Fernandes e Renata Perez* por contribuições valiosas e imprescindíveis. É uma honra e alegria tê-las comigo neste momento. Vocês são profissionais admiráveis!

- Às amigas *Cláudia Saunders*, *Cristiane Chagas* e *Gabriela Villaça,* pela amizade a qualquer tempo e pelo colo a qualquer hora. Vocês têm toda a minha admiração, amizade e amor. Estamos juntas hoje e sempre!

- À equipe do *Centro Multidisciplinar de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, Drª Silvia Pereira, Drº Carlos Saboya* e, aos adolescentes participantes do estudo, pois sem eles nada disto seria possível.

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Jacqueline de Souza.
Avaliação do estado nutricional de vitamina D e sua relação com o perfil ósseo e metabólico em adolescentes obesos graves antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux / Jacqueline de Souza Silva – Rio de Janeiro: UFRJ/Instituto de Nutrição Josué de Castro, 2016.
xiv, 138 f.: il.; 31 cm.
Orientadora: Rejane Andréa Ramalho
Tese (Doutorado) – UFRJ/Instituto de Nutrição Josué de Castro/Programa de Pós-Graduação em Nutrição, 2016.
1. Estado Nutricional. 2. Vitamina D. 3. Deficiência de vitamina D. 4. Obesidade. 5. Adolescentes. 6. Cirurgia Bariátrica. Tese I. Silva, Rejane Andréa Ramalho Nunes da. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro. III. Título.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar o estado nutricional de vitamina D e antropométrico em adolescentes obesos graves antes e após o *Bypass* Gástrico em Y de Roux (BGYR) e sua relação com alterações ósseas e metabólicas. Estudo prospectivo longitudinal com adolescentes obesos graves de ambos os sexos, com idade entre 15 e 20 anos e índice de massa corporal (IMC)/idade no percentil superior a 99,9. Os adolescentes foram avaliados antes e após 6 e 12 meses do BGYR no Centro Multidisciplinar de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, no município do Rio de Janeiro e no pós-cirúrgico foram suplementados com 1.800UI de vitamina D e 250mg de carbonato de cálcio. Na avaliação laboratorial foram obtidos dados de 25(OH)D, cálcio, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, hormônio da paratireoide (PTH), colesterol total (CT), high density lipoprotein (HDL-c), low density lipoprotein (LDL-c), triglicerídeos, leptina sérica, glicemia, Homeostatic Model Assessment (HOMA-IR) e proteína C reativa (PCR). Foram avaliadas a idade óssea por radiografia, a DMO por DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*) e a esteatose hepática (EH) por ultrassonografia abdominal total. Foram obtidos dados de perímetro da cintura (PC); peso; estatura e calculado o IMC. Foi avaliada também a relação entre o sucesso da cirurgia e o estado nutricional de vitamina D. O nível de significância adotado pelo estudo foi de 5%. A amostra foi constituída por 64 adolescentes sendo 65,6% do sexo feminino, com mediana de idade de 17,5 anos. A mediana da idade óssea no pré-operatório foi de 16,4 anos para as meninas e de 17,2 anos para os meninos. Observou-se redução ao longo dos tempos avaliados, nas variáveis peso, IMC, PC, esteatose hepática, síndrome metabólica, hipertensão arterial sistêmica e das dislipidemias ($p<0,0001$). A prevalência da deficiência de vitamina D (DVD) foi elevada no pré-operatório (43,7%), aos 6 meses reduziu para 23,4%, porém aos 12 meses houve aumento para 70,0% ($p=0,001$). A deficiência de cálcio no pré-operatório foi 65,6%, com melhora aos 6 meses, porém com piora significativa aos 12 meses ($p<0,0001$). As concentrações séricas do PTH tiveram aumento em todo o tempo de seguimento, alcançando inadequação de 70,0% ao final de 1 ano ($p<0,001$). Observou-se queda da DMO do colo do fêmur de 2,5% ($p < 0,0001$) e da coluna lombar 3,5% ($p < 0,0001$) de 6 meses para 12 meses. A redução da DMO da coluna lombar foi maior naqueles com PTH inadequado ($p = 0,015$). A melhora da EH foi relacionada ao aumento sérico da vitamina D. Observou-se correlação negativa entre as concentrações séricas de vitamina D e PTH ($r_s = -0,327$; $p = 0,008$); LDL-c ($r_s = -0,274$; $p = 0,028$) e PCR ($r_s = -0,202$; $p = 0,021$). O sucesso cirúrgico foi alcançado por 82,8% dos adolescentes no período avaliado. Aqueles que não alcançaram o sucesso cirúrgico apresentaram, ao final de 12 meses, concentrações séricas de vitamina D superiores se comparado aos que perderam peso mais rapidamente. Os valores séricos do PTH foram mais elevados aos 12 meses, principalmente naqueles que obtiveram sucesso cirúrgico. A DVD foi elevada no pré-operatório do BGYR com piora após 12 meses de pós-operatório e, com redução significativa da DMO ao final deste período, apesar da vigência da suplementação oral diária de vitamina D e cálcio. O sucesso da cirurgia apresentou impacto negativo no estado nutricional de vitamina D e no perfil ósseo, apesar da suplementação vitamínica e aumento da exposição solar; e positivo na redução de peso, IMC, PC, esteatose hepática, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica e dislipidemias. Recomenda-se a investigação da DVD em adolescentes obesos graves antes e após o BGYR e acompanhamento por tempo superior a 1 ano após o procedimento cirúrgico.

Palavras-chave: Adolescentes obesos graves; Bypass Gástrico em Y de Roux; deficiência de vitamina D; obesidade; cirurgia bariátrica; densidade mineral óssea; esteatose hepática.

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the nutritional status of vitamin D in severe obese adolescents before, 6 and 12 months after the Gastric Bypass Roux en Y Roux (RYGB) and its relation to bone and metabolic changes. Longitudinal prospective study of severely obese adolescents of both sexes, aged between 15 and 20 years and body mass index (BMI)/age in the upper percentile to 99.9. The adolescents were assessed before and after 6 and 12 months after RYGB the Multidisciplinary Center for Metabolic and Bariatric Surgery, in the municipality of Rio de Janeiro, and in the postsurgical period were supplemented with 1.800UI of vitamin D and 250 mg calcium carbonate. The laboratory tests were obtained 25 (OH) D data, calcium, phosphorous, magnesium, alkaline phosphatase, parathyroid hormone (PTH), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL-C), low density lipoprotein (LDL c), triglycerides, serum leptin, glucose, Homeostatic Model Assessment (HOMA-IR) and C-reactive protein (CRP). We evaluated bone age by radiography, BMD by DXA (Dual-energy X-ray absorptiometry) and hepatic steatosis by total abdominal ultrasound. Waist circumference; weight and height and calculated BMI were obtained. It was also evaluated the relationship between the success of the surgery and the vitamin A status D. The level of significance for the study was 5%. The sample consisted of 64 adolescents and 65.6% female, with a median age of 17.5 years. The median bone age preoperatively was 16.4 years for girls and 17.2 years for boys. A decrease over the time periods, the variables weight, BMI, PC, fatty liver, metabolic syndrome, hypertension and dyslipidemia ($p < 0.0001$). The prevalence of vitamin D deficiency (VDD) was elevated preoperatively (43.7%) at 6 months decreased to 23.4%, but at 12 months there was an increase to 70.0% ($p = 0.001$). Calcium deficiency preoperatively was 65.6%, with improvement at 6 months, but with significantly worse at 12 months ($p < 0.0001$). Serum concentrations of PTH had increased throughout the follow-up time, reaching inadequacy 70.0% at the end of 1 year ($p < 0.001$). There was decrease in femoral neck BMD of 2.5% ($p < 0.0001$) and lumbar spine by 3.5% ($p < 0.0001$) 6 months to 12 months. The reduction in lumbar spine BMD was higher in those with inadequate PTH ($p = 0.015$). The improvement of EH was related to increased serum vitamin D. There was a negative correlation between serum vitamin D with PTH ($r = -0.327$; $p = 0.008$); LDL-C ($r = -0.274$; $p = 0.028$) and CRP ($r = -0.202$; $p = 0.021$). Surgical success was achieved by 82.8% of adolescents in the study period. Those who did not achieve surgical success presented at the end of 12 months, serum concentrations of vitamin D higher compared to those who lost weight more quickly. The serum PTH values were higher at 12 months, especially those who obtained surgical success. The VDD was raised in RYGB preoperative worsening after 12 months postoperatively, and with a significant reduction in BMD at the end of this period, despite the existence of daily oral supplementation of vitamin D and calcium despite vitamin supplementation and increased sun exposure. The success of surgery had a negative impact on the nutritional status of vitamin D and bone profile, however, positive in reducing weight, BMI, PC, EH, hypertension, metabolic syndrome and dyslipidemia. It is recommended to VDD research in severely obese adolescents before and after RYGB and monitoring for longer than one year after surgery.

Keywords: Severe Obese adolescents; Gastric Bypass; Roux-en-Y bypass; vitamin D deficiency; obesity; bariatric surgery; bone mineral density; hepatic steatosis.

SUMÁRIO

1. Introdução **01**

2. Revisão da literatura **02**
2.1. Obesidade na adolescência 02
2.1.1. Caracterização do problema 02
2.1.2. Aspectos epidemiológicos 04
2.1.3. Diagnóstico da obesidade 05
2.1.4. Consequências da obesidade 07
2.2. Obesidade grave ou classe III e Cirurgia Bariátrica 09
2.3. Cirurgia Bariátrica na Adolescência 09
2.4. Vitamina D 11
2.4.1. Metabolismo 11
2.4.2. Funções 13
2.5. Deficiência de Vitamina D 18

3. Justificativa **34**

4. Objetivos **34**
4.1. Objetivo geral 34
4.2. Objetivos específicos 34

5. Casuística e métodos **35**
5.1. Desenho do estudo e casuística 34
5.2. Aspectos éticos 36
5.3. Instrumentos de coleta de dados e rotina da equipe 36
5.4. Estado Nutricional Vitamina D 37
5.5. Protocolo de exposição solar 38
5.6. Exames laboratoriais 38
5.7. Diagnóstico da DMO 41
5.8. Avaliação antropométrica 44
5.9. Análise estatística 44

6. Resultados Manuscrito 1 **45**
Resumo 46
Abstract 47
Introdução 48
Casuística e Métodos 49
Resultados 52
Discussão 56
Manuscrito 2 **65**
Resumo 65
Abstract 66
Introdução 67
Casuística e Métodos 69
Resultados 73
Discussão 78

Manuscrito 3 – Aceito para Publicação **88**

7. Conclusões **113**

8. Recomendações **114**

9. Referências **115**

Anexo 1 **132**

Anexo 2 **133**

Anexo 3 **134**

Anexo 4 **137**

Anexo 5 **138**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

$1,25(OH)_2D$ – 1,25-dihidroxivitamina D

25(OH)D – 25-hidroxivitamina D

ABSA – American Bariatric Surgical Association

AGL'S – Ácidos Graxos Livres

APSA – American Pediatric Surgical Association

BGAL – Banda Gástrica Laparoscópica

BGYR – Bypass Gástrico em Y de Roux

PC – Perímetro da Cintura

CLAE-UV – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência – Ultravioleta

CEP– Comitê de Ética em Pesquisa

CNS – Conselho Nacional de Saúde

DCNT – Doenças Crônicas não Transmissíveis

DCV – Doença Cardiovascular

DXA – *Dual Energy X-ray Absorptiometry*

DM – Diabetes Mellitus

DM 1 – Diabetes Mellitus tipo 1

DM 2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DMO – Densidade Mineral Óssea

DVD – Deficiência de Vitamina D

EO – Estresse Oxidativo

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HC – Hormônio de Crescimento

HDL-c – High Density Lipoprotein

HOMA IR – Homeostatic Model Assessment

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDF – International Diabetes Federation

IMC – Índice de Massa Corporal

IOM – Institute of Medicine

LDLc –Low Density Lipoprotein

MS – Ministério da Saúde

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

NIH – National Institutes of Health

OMS – Organização Mundial da Saúde

RDA – Recommended Dietary Allowance

RI – Resistência à Insulina

SAS –Sistema de Atenção à Saúde

SBC – Sociedade Brasileira de Cardiologia

SBCBM – Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica

SISVAN – Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional

SM – Síndrome Metabólica

SUS – Sistema Único de Saúde

PCR – Preotéina C reativa

PTH – Hormônio da Paratireóide

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNFα – Fator de Necrose Tumoral Alfa

UI – Unidade Internacional

USDA – US Department of Agriculture

VLDLc – Very Low Density Lipoprotein

WHO – World Health Organization

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

QUADRO 1 - Critérios de indicação da cirurgia bariátrica na adolescência **10**

QUADRO 2 - Valores de referência do perfil lipídico proposto para a faixa etária de 2 a 19 anos **39**

QUADRO 3 - Pontos de corte para definição de síndrome metabólica adolescentes **40**

QUADRO 4 - Classificação da Obesidade em adolescentes, de acordo com a WHO **42**

FIGURA 1 - Fluxograma de coleta de dados e rotina da equipe **36**

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1 **44**

TABELA 1 - Características da amostra segundo as variáveis antropométricas nos 3 tempos do estudo

TABELA 2 - Análise longitudinal da Vitamina D e demais variáveis do perfil ósseo nos 3 tempos do estudo

TABELA 3 - Percentual de inadequação e adequação das variáveis categóricas do perfil ósseo

TABELA 4 - Análise longitudinal da DMO do colo do fêmur e coluna lombar aos 6 e 12 meses

TABELA 5 - Variação da DMO da coluna lombar (Z-score) segundo a classificação da Vitamina D, Cálcio e PTH em 12 meses

TABELA 6 - Comparação das variáveis ósseas após 6 e 12 meses segundo o subgrupo de sucesso cirúrgico

ARTIGO 2 **63**

TABELA 1 - Percentual de inadequação e adequação das variáveis Vitamina D, Cálcio e PTH nos 3 tempos de seguimento

TABELA 2 - Percentual de inadequação e adequação das variáveis bioquímicas nos 3 tempos de seguimento do estudo

TABELA 3 - Análise percentual da Esteatose Hepática, Hipertensão Arterial Sistêmica e Síndrome Metabólica nos 3 tempos de seguimento do estudo

TABELA 4 - Correlação entre os deltas da Vitamina D de cada período com os deltas correspondentes das variáveis bioquímicas e antropométricas

TABELA 5 - Variação da Vitamina D de cada período segundo a evolução da Esteatose Hepática.

TABELA 6 - Comparação das variáveis bioquímicas expressas em mediana segundo o subgrupo de sucesso cirúrgico.

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido **132**

ANEXO 2 - Comitê de Ética em Pesquisa **133**

ANEXO 3 - Formulário de coleta de dados **134**

ANEXO 4 - Protocolo de exposição solar **137**

ANEXO 5 - Aceite de Publicação do Artigo 3 na Revista Nutrición Hospitalaria **138**

LISTA DE UNIDADES DE MEDIDAS

cm – centímetro

g - grama

g/cm^2 – grama por centímetro quadrado

Kg – kilograma

Kg/m^2 – kilograma por metro quadrado

µg – micrograma

µg/dL – microgramas por decilitro

µmol/L – micromoles por litro

mg – miligrama

mg/cm^2 – miligramas por centímetro quadrado

mg/dL – miligramas por decilitro

ml – mililitros

mM – milímetro

ng/mL – nanograma por mililitro

nm – nanômetro

pg/mL – picogramas por mililitro

UI – Unidades Internacionais

1-INTRODUÇÃO

A obesidade é considerada como o distúrbio nutricional e metabólico mais prevalente no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, mais de um 1,9 bilhões de adultos apresentam excesso de peso corporal, dentre eles, aproximadamente 600 milhões são considerados obesos. Estima-se que estes números dobrem até 2030[1].

Apesar de o aumento da sua prevalência ser amplamente distribuído nas diversas populações, independentemente do sexo e da idade, nos últimos 15 anos a obesidade na adolescência mais que dobrou em várias regiões do mundo[2]. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)[3] é observada elevação de excesso de peso e obesidade nesta população, com aumento contínuo e progressivo ao longo das três últimas décadas.

Ng *et al*[4] estimaram a prevalência global, regional e nacional de excesso de peso e obesidade em adultos, adolescentes e crianças (n=19.244) durante 1980-2013. O estudo encontrou prevalência de excesso de peso e obesidade de 27,5% para os adultos e de 47,1% para crianças e adolescentes. Nos países desenvolvidos, 23,8% dos meninos e 22,6% das meninas estavam com excesso de peso e obesidade. Já nos países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, a prevalência de 8,1% em 1980 foi para 12,9% em 2013 nos meninos e, de 8,4% para 13,4% nas meninas[4].

Sabe-se que na obesidade grave o tratamento clínico é ineficaz e a cirurgia bariátrica se impõe como uma forma de controle a médio e longo prazos. *O Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR) é uma técnica cirúrgica que vem sendo realizada em adolescentes tanto no Brasil [5] como em outros países [6], trazendo benefícios evidentes na qualidade de vida dos adolescentes obesos [6].

Porém, apesar da redução de 35 a 37% do índice de massa corporal (IMC) no período de 1 a 2 anos[7] e melhora das doenças associadas a obesidade [8], desordens metabólicas derivadas do procedimento cirúrgico podem contribuir para a instalação e agravamento de deficiências nutricionais como as de vitaminas e minerais[9] e entre essas, a de vitamina D[10] e cálcio[11], que apresenta grande relevância nesse momento de intenso crescimento e desenvolvimento.

A vitamina D é essencial em todos os estágios de vida e sua deficiência afeta diretamente a absorção de cálcio e a mineralização óssea[12]. Além disso, estudos têm mostrado que a deficiência de vitamina D (DVD) está associada com o desenvolvimento de doenças metabólicas e endócrinas [13;14;15].

O aumento da DVD tem ocorrido concomitantemente ao da obesidade, e a associação entre essas duas condições tem sido observada em adolescentes [8;10;11]. Estudos sugerem que

existe alteração do metabolismo endócrino da vitamina D na obesidade e que o conteúdo de gordura corporal é inversamente associado com a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) [16;17;18].

Os efeitos da forma biologicamente ativa da vitamina D (1,25(OH)2D ou calcitriol) são mediados pelo receptor de vitamina D (VDR), presente nos principais sítios de ação desta vitamina, como rim, glândulas paratireoides, intestino e osso. A descoberta de que o VDR é expresso em quase todas as células do corpo sugere o envolvimento da vitamina D em vários outros sistemas, além dos tecidos musculoesqueléticos [19].

Esta vitamina pode estar envolvida em vários processos como diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal, como observado com a insulina, sistema imune e diversas enfermidades como obesidade, intolerância à glicose, elevação da pressão arterial sistêmica e dislipidemias [20;21].

A vitamina D também pode apresentar efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Este fato pode exercer influência na condição autoimune do diabetes mellitus tipo 1 (DM 1) e atenuar a inflamação crônica, frequentemente observada na resistência à insulina (RI), em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Além disso, esta vitamina pode estimular a liberação de insulina pelas células β-pancreáticas [22].

As publicações que identificam inadequação sérica de vitamina D em todo o mundo têm despertado, cada vez mais, o interesse de se avaliar a relação desta vitamina no contexto ósseo e metabólico. Entretanto, os estudos têm sido realizados principalmente com adultos e idosos e, até o momento, são escassos os estudos com adolescentes.

Com isso, ao considerar os agravos à saúde decorrentes da obesidade grave na adolescência e das consequências nutricionais provocadas pela realização da BGYR, o presente estudo teve por objetivo avaliar a magnitude da associação entre o estado nutricional de vitamina D e alterações dos perfis ósseo e metabólico em adolescentes antes, 6 meses e 1 ano após a cirurgia de BGYR, buscando subsidiar o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle da inadequação do estado nutricional de vitamina D para o público em questão.

2- REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Obesidade na adolescência

2.1.1. Caracterização do problema

A adolescência é o período entre a infância e a vida adulta que, segundo a Organização

Mundial de Saúde (OMS), corresponde ao intervalo dos 10 aos 19 anos. A puberdade é o período caracterizado por mudanças hormonais que possibilitam o completo crescimento, desenvolvimento e maturação do indivíduo nesse período. O crescimento se refere ao aumento, seja de tamanho, número ou volume, de células ou órgãos; o crescimento linear se refere à estatura, e o desenvolvimento é aquisição de funções [23].

Dentre os principais eventos nesse período, destaca-se o aumento considerável de peso e estatura, conhecido como estirão puberal; o aumento da massa óssea; a maturação sexual; aumento dos órgãos internos e conseqüente expansão do volume sanguíneo; e modificações na composição corporal. É nesse período que são adquiridos cerca de 25% da estatura final e de 50% do peso final que será atingido na vida adulta [24]. Quando o pico de velocidade do crescimento é alcançado, ocorre aumento da gordura corporal no sexo feminino e da massa muscular, no sexo masculino [25;26].

Apesar de a massa óssea completar-se somente na vida adulta, por volta dos 30 anos de idade[27], há incremento de 30% da densidade mineral óssea (DMO) durante o desenvolvimento puberal e 20% no período final da adolescência, aos 20 anos [28]. O crescimento e a mineralização do tecido esquelético são processos regulados por fatores genéticos, raciais, hormonais e nutricionais[29].

Esse conjunto de alterações metabólicas características desse momento biológico, associa-se à demanda aumentada de macro e micronutrientes, com vistas a atender as necessidades nutricionais nesse período, e os fatores genéticos[30] e ambientais podem influenciar essas alterações e o estado nutricional do adolescente[31].

Segundo Katzmarzyk *et al*[30], o estudo do número de genes e regiões cromossômicas que tem sido associado ao fenótipo da obesidade humana continua em expansão. A coexistência de obesidade em vários membros da família confirma a participação da herança genética na incidência da obesidade e a probabilidade de que os filhos sejam obesos, quando os pais o são é alta [32].

Dentre os fatores ambientais, a urbanização e a industrialização podem favorecer a obesidade ao influenciar e, até determinar, os hábitos alimentares dos adolescentes. O papel da indústria de alimentos, das cadeias de *fast food*, da extensa programação na televisão, suas propagandas e os jogos no computador, mantêm crianças e adolescentes cada vez mais expostas ao hiperconsumo calórico e às formas de lazer sedentário, com conseqüente diminuição da atividade física[33]. Há poucos estudos no Brasil, sobre a prevalência de inatividade física em crianças e adolescentes, porém o percentual varia de 42 a 93,5%,

dependendo do critério utilizado[34;35]. Peters *et al*[33] encontraram entre adolescente de ambos os sexos, a prevalência de 41,9% de inatividade física, sendo 29,7% para os meninos e 52,8% para as meninas.

Os padrões alimentares dos adolescentes são estabelecidos por um processo complexo que envolve fatores internos e externos tais como as preferências alimentares, a disponibilidade dos alimentos, a percepção corporal e a influência dos pais e colegas [36]. É observado o consumo elevado de alimentos ricos em gorduras saturadas, açúcar e sal e redução no consumo de frutas, hortaliças e cereais. Desta forma, ocorre aumento da ingestão calórica e diminuição da ingestão de micronutrientes, estando esses cada vez mais distantes das recomendações nutricionais o que, concomitantemente, favorece a obesidade e as deficiências de vitaminas e minerais [37;38], dentre essas a de vitamina D e cálcio.

As necessidades de cálcio durante a puberdade e adolescência são maiores do que em qualquer outro período da vida, em função do acelerado crescimento e desenvolvimento. O depósito mineral ósseo durante o crescimento puberal depende da ingestão e absorção adequada de cálcio, assim como da redução de sua excreção[39]. O estado nutricional adequado de vitamina D também favorece essa absorção, uma vez que a essa vitamina regula o metabolismo do cálcio e fósforo e sua deposição nos ossos [29].

A obesidade na adolescência pode resultar, em curto prazo, em hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, disfunção cardiovascular, RI, DM 1, e aterosclerose; e em longo prazo, a persistência e progressão da obesidade, doenças cardiovasculares, DM 2, morte prematura ou morbidade na vida adulta [40;41;42].

2.1.2. Aspectos epidemiológicos

A obesidade é uma doença crônica que se caracteriza pelo acúmulo excessivo de gordura corporal em extensão tal, que acarreta prejuízos à saúde do indivíduo[1]. Sua prevalência vem adquirindo proporções epidêmicas em todo o mundo nas últimas décadas, sendo um dos principais problemas de saúde pública da sociedade moderna [43]. Somente no ano de 2010, estimou-se que a obesidade em todo o mundo foi responsável por causar 3,4 milhões de mortes, 3,9% dos anos de vida perdidos, e 3,8% dos anos de vida ajustados por incapacidade [4].

Estudo recente conduzido por Ng et al.[4] constatou que mais de 50% dos 671 milhões de indivíduos obesos em todo o mundo vivem em dez países, listados em ordem de número de

indivíduos obesos: EUA, China, Índia, Rússia, Brasil, México, Egito, Alemanha, Paquistão e Indonésia. Ao contrário de outros grandes riscos globais, como o tabagismo e a desnutrição infantil, a obesidade está aumentando em todo o mundo.

Estudo recente realizado por Skinner *et al*[43] realizado para examinar a prevalência de obesidade ao longo do tempo, durante 14 anos do contínuo National Health and Nutrition Examination Survey de 1999 a 2012, utilizou uma amostra representativa (n = 26 690) de crianças e adolescentes nos Estados Unidos, com idades entre 2 a 19 anos, revelou que 17,3% das crianças e adolescentes estão com obesidade classe 1; 5,9% classe 2 e 2,1% classe 3. E segundo os autores, há tendência de aumento das formas mais graves de obesidade e outras investigações sobre as causas e as soluções para este problema são necessários.

Na América Latina, uma revisão sistemática conduzida por Rivera *et al*[42] demonstrou que 16,6% a 35,8% dos adolescentes de 12-19 anos de idade são obesos. Neste estudo em particular, estima-se que 20% a 25% das crianças e adolescentes entre 5 e 19 anos são afetados pela obesidade.

No Brasil, uma avaliação temporal foi realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística[3], que verificou prevalência de 20,5% de excesso de peso e 4,9% de obesidade em adolescentes entre 10 e 19 anos, sendo observado aumento contínuo e progressivo ao longo dos quatro inquéritos realizados em 3 décadas. Nos 34 anos decorridos de 1974-1975 a 2008-2009, a prevalência de excesso de peso aumentou em seis vezes no sexo masculino, de 3,7% para 21,7% e em quase três vezes no sexo feminino, de 7,6% para 19,4%. Ao avaliar a evolução da prevalência de obesidade, observou-se no sexo masculino, aumento de 0,4% para 5,9%, e no feminino de 0,7% para 4,0%.

Estes resultados demonstram a relevância clínica e epidemiológica da obesidade no contexto da saúde pública no mundo e no Brasil, uma vez que afeta diretamente a população do mundo todo, inclusive os adolescentes.

2.1.3. Diagnóstico da obesidade

Índice de massa corporal (IMC)

É possível estabelecer um diagnóstico quantitativo da obesidade, usando o IMC ou índice de Quetelet, que é obtido pela razão entre o peso e a estatura (peso/estatura^2). Devido à facilidade de aplicação, o baixo custo e por ser um bom indicador da gordura corporal, o IMC tem sido amplamente utilizado na avaliação de obesidade[44]. *Dual energy X-ray*

absorptiometry (DXA), pesagem hidrostática e tomografia computadorizada, podem estimar precisamente a gordura corporal, mas o alto custo desses métodos limita seu uso na prática clínica[45].

Entretanto, é importante destacar que o IMC apresenta variação de acordo com a idade e o sexo sendo necessária, nos adolescentes, sua avaliação a partir de curvas de percentis de IMC. O IMC para idade é recomendado, internacionalmente, no diagnóstico individual e coletivo, considerando-se que incorpora a informação da idade do indivíduo, apresenta boa correlação com a adiposidade corporal e pode proporcionar continuidade em relação ao indicador utilizado na vida adulta [46].

O Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomenda o uso das curvas de percentil de IMC por idade e gênero para fazer a classificação nutricional de obesidade. Esta classificação é realizada de acordo com a referência da OMS, 2007, que determina para adolescentes de 10 a 19 anos, a classificação de obesidade para IMC/idade na faixa de percentil > que 97 e ≤ a 99,9 e, como obesidade grave, os indivíduos que se encontrem em percentil > que 99,9 de IMC/idade [46].

Perímetro da cintura

A medida do perímetro da cintura (PC) em adultos é utilizada como ferramenta importante para avaliação de risco de doenças cardiovasculares e metabólicas, visto que a obesidade andróide (região abdominal) está associada ao desenvolvimento dessas doenças e parece predizer melhor o tecido adiposo visceral[47]. No entanto, na infância e adolescência esse indicador tem sido empregado com cautela, devido à escassez de estudos associados à variação do crescimento físico em cada faixa etária.

Taylor *et al*[48] e Freedman *et al*[49] propõem pontos de corte da PC isolada para crianças e adolescentes. Taylor et al.[48] com amostra de 580 crianças e adolescentes, entre 3 e 19 anos, procuraram validar a medida como indicadora de adiposidade central utilizando o DXA, considerado padrão ouro de avaliação da adiposidade. A partir dos dados, foi produzida uma tabela com pontos de corte para a medida da PC baseados no percentil 80.

Freedman *et al*[49] com dados provenientes do *Bogalusa Heart Study*, avaliaram a relação entre a medida da PC com o perfil lipídico e valores de insulina em 2.996 indivíduos entre 5 e 17 anos. Ao final, considerando o risco de alterações nas avaliações laboratoriais estudadas, produziram tabelas com pontos de corte baseados no percentil 90 da distribuição de PC encontrada.

Almeida *et al*[50] avaliaram comparativamente a sensibilidade e a especificidade dessas duas tabelas na detecção de valores elevados de IMC, colesterol total, insulinemia, leptinemia e *homesostasis model assessment* (HOMA). Apesar de algumas limitações em seu estudo, consideraram a referência de Taylor, melhor do ponto de vista de triagem, selecionando indivíduos com maior probabilidade de apresentar as alterações estudadas e a referência de Freedman mostrou-se mais adequada para uso clínico, sendo recomendada sua utilização pela Sociedade Brasileira de Pediatria[51] principalmente, quando não for possível dosagens bioquímicas.

2.1.4 Etiopatogenias da obesidade

A obesidade na adolescência está relacionada a importantes alterações no metabolismo glicídico e lipídico, que podem contribuir para o desenvolvimento de lesões precoces de aterosclerose e aumento da taxa de morbimortalidade na vida adulta por DCV, principalmente pela correlação com os fatores de risco, como a RI, a HAS, DM 2, dislipidemias e esteatose hepática (EH)[52].

É preciso considerar que a puberdade é um período caracterizado por mudanças hormonais importantes, entre essas, o aumento da RI, visto que a concentração de insulina plasmática em jejum aumenta de duas a três vezes durante o período do estirão de crescimento[53]. Na presença da obesidade, ocorre aumento da prevalência do DM 2, uma vez que o tecido adiposo é considerado um órgão endócrino, agindo na regulação do metabolismo da glicose e na função das células β-pancreáticas e a RI desempenha importante papel nesta condição metabólica[54].

Outro aspecto importante é que a obesidade associada à RI é responsável por mecanismos desencadeadores de anormalidades lipídicas. Várias alterações no perfil lipídico têm sido observadas em indivíduos obesos, incluindo elevadas concentrações de colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e baixas concentrações séricas de lipoproteína de alta densidade (HDL-c). Essas alterações podem ser responsáveis pelo aumento do risco de DCV, e ainda contribuir para o aumento do estresse oxidativo na obesidade [55;56].

A obesidade é considerada uma síndrome inflamatória crônica por sua associação com inúmeras adipocinas pró-inflamatórias e, essa condição inflamatória responde de forma proporcional ao aumento da adiposidade corporal, ou seja, quanto maior o número e o

tamanho dos adipócitos, maior a produção dessas adipocinas e de proteínas de fase aguda [57], entre elas a leptina e a proteína C reativa (PCR).

A leptina é um hormônio produzido principalmente por adipócitos em toda extensão corporal e, uma vez na corrente sanguínea, se liga a receptores específicos no cérebro, levando ao sistema nervoso central sinal de saciedade, regulando a ingestão alimentar, apetite, gasto energético e peso corporal[23]. Possui papel modulador da resposta imune, atuando em processos inflamatórios, nos quais o aumento de suas concentrações pode causar comprometimento na resposta imunológica. Indivíduos obesos que apresentam concentrações séricas aumentadas de leptina estão mais suscetíveis à inflamação e às doenças infecciosas que indivíduos eutróficos [58].

A proteína C reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda produzida pelo fígado em resposta às citocinas, que reflete inflamação ativa[59;60]. A inflamação tem papel potencial no início, na progressão e na desestabilização das placas de ateroma. Assim que os macrófagos se infiltram na parede vascular, promovem liberação de citocinas que modulam a migração, a proliferação e a função de células inflamatórias[60]. Alemzadeth et al. [55] observaram forte associação do paratormônio (PTH) com as concentrações séricas da PCR e biomarcadores de RI e sugerem que o PTH pode ser um preditor de inflamação crônica e dislipidemia em adolescentes obesos com DVD.

Outras doenças podem estar presentes na obesidade, dentre elas, a doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA)[61] e a DVD[62]. O espectro da DHGNA varia da EH que se acredita ser benigna e não progressiva à esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), mais grave e potencialmente progressiva, é marcada por inflamação hepática, lesão hepatocelular e fibrose.

A EH é fortemente associada com a obesidade, síndrome metabólica, RI e DM 2, sendo relacionada com a deficiência ou insuficiência de vitamina D[63]. Segundo Compher *et al*[62] indivíduos obesos podem ainda apresentar alteração na síntese de calcidiol (25(OH)D) pela presença da EH.

A obesidade grave em adolescentes pode conduzir ao risco aumentado da persistência e progressão da obesidade, morte prematura ou morbidade na vida adulta [40;41]. O tratamento clínico conservador para perda de peso na obesidade grave geralmente é ineficaz e a cirurgia bariátrica é justificada como forma de controle da obesidade a médio e longo prazos[64].

2.2. Obesidade grave ou classe III e cirurgia bariátrica

De acordo com a recomendação do *American College of Physicians*[64], a cirurgia bariátrica deve ser considerada como opção de controle da obesidade para pacientes com IMC≥40kg/m² e/ou IMC ≥35,0kg/m² com doenças associadas, que instituíram, porém sem sucesso, em seguir um tratamento nutricional, com atividades físicas regulares, com ou sem tratamento farmacológico.

As cirurgias bariátricas podem ser didaticamente classificadas em procedimentos que limitam a capacidade gástrica - procedimentos restritivos; que interferem na absorção - procedimentos disabsortivos, ou ainda uma combinação de ambas as técnicas, conhecidas como mistas, pois promovem a restrição e a disabsorção [65].

Globalmente, o procedimento mais realizado é a gastroplastia redutora com derivação em Y-de-Roux ou bypass gástrico em Y-de-Roux (BGYR) representando 45% dos procedimentos, seguido da gastrectomia vertical, conhecida por técnica de sleeve gástrico (SG), com 37%, de acordo com este mesmo inquérito internacional. No Brasil, a escolha pelo BGYR é ainda mais expressiva representando aproximadamente 70% das cirurgias realizadas em 2013 em 1.165 centros bariátricos federalizados [66].

No BGYR é realizada a criação de um reservatório gástrico junto à pequena curvatura do estômago, reduzindo-o a cerca de 30 a 50 ml de volume. O estômago remanescente, incluindo todo o fundo e o antro gástrico; o duodeno e os primeiros 30 a 50 cm de jejuno ficam excluídos do trânsito alimentar, além de 1 a 2 metros do jejuno proximal sem a presença de enzimas digestivas [67;68].

Desta forma, cerca de 2 metros de intestino delgado (duodeno e jejuno proximal) não absorvem adequadamente o alimento e que associada à restrição gástrica com conseqüente redução de secreções gástricas e biliares, corroboram para perda de peso do paciente [67;68].

2.3. Cirurgia bariátrica na adolescência

A cirurgia bariátrica em adolescentes com obesidade grave foi considerada procedimento inadequado durante muito tempo, por falta de parâmetros seguros de indicação, altos índices de complicações e pela alta morbi-mortalidade. Havia ainda, a preocupação que as cirurgias poderiam possivelmente ocasionar problemas emocionais e prejuízos no crescimento e desenvolvimento desses adolescentes, em função do momento biológico de intensas mudanças, ficando a indicação restrita a casos extremos e criteriosamente selecionados [70].

As técnicas cirúrgicas que vem sendo utilizadas em adolescentes são o BGYR, a Banda Gástrica Laparoscópica (BGAL) e a Gastrectomia Vertical ou Sleeve Gástrico (SG). Porém, o BGYR é a uma das mais realizadas em todo o mundo. Inge *et al* [6] estabeleceram critérios de indicação cirúrgica para adolescentes obesos graves (Quadro 1).

Quadro 1. Critérios de indicação da cirurgia bariátrica na adolescência

Falha no tratamento clínico com equipe multidisciplinar ≥ 6 meses
Ter atingido ou estar próximo ao estágio IV de Tanner
IMC ≥ 40kg/m² e > 35kg/m^2 com doenças associadas à obesidade
Demonstrar compromisso e capacidade de compreensão do procedimento cirúrgico para seguir todas as informações necessárias no pré e pós-operatório
Concordar em não engravidar, no mínimo, um ano após a cirurgia
Ser capaz de seguir e aderir a suplementação vitamínica no pós-operatório por tempo indeterminado
Fornecer consentimento informado para o tratamento cirúrgico
Ter o apoio e suporte da família

No Brasil, os procedimentos cirúrgicos para obesidade estão sendo realizados tanto pelo serviço privado, como pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que teve sua inclusão desde o ano de 1999, com a vigência atual da Portaria nº 424/MS/GM, de 19 de Março de 2013[71]. Indivíduos que apresentem IMC ≥ 40 Kg/m² ou com IMC > 35 kg/m^2 e com comorbidades: alto risco de DCV, DM, HAS de difícil controle, apneia do sono, doenças articulares degenerativas, sem sucesso no tratamento clínico longitudinal realizado por no mínimo dois anos e que tenham seguido protocolos clínicos.

Nos adolescentes entre 16 e 18 anos, o tratamento cirúrgico não deve ser realizado antes da consolidação das epífises de crescimento. Portanto, a avaliação clínica do jovem necessita constar em prontuário e deve incluir a análise da idade óssea e avaliação criteriosa do risco-benefício, realizada por equipe multiprofissional com participação de dois profissionais médicos especialistas na área.

O Ministério da Saúde não menciona qual a idade óssea deve ser considerada, porém segundo Fitzgerald & Baur[72], indicam o procedimento cirúrgico para os adolescentes obesos graves com idade entre 14 e 15 anos, respeitando a idade óssea mínima de 13,5 anos para as meninas e 15,5 para os meninos.

Lawson *et al*[73] relataram em estudo multicêntrico, a experiência do Grupo de Estudo de Pediatria Bariátrica de três serviços de Cirurgia Pediátrica associados – Cincinnati, Gainesville e Alabama, que os adolescentes apresentaram bons resultados quanto à perda de peso e baixa morbidade após 1 ano de seguimento, sendo resultados semelhantes comparados aos observados em adultos.

O adolescente submetido à cirurgia bariátrica frequentemente evolui com remissão total do DM 2, HAS [74;75]; da dislipidemia[7;76]; da apnéia do sono [77]; melhora da qualidade de vida[78] e ressocialização dos pacientes com conclusão de cursos secundários e universitários [6].

Porém, são observadas complicações pós-operatórias, e as mais comuns são reanastomose[79], infecção e deiscências de feridas[80], embolia pulmonar, infecção de ferida operatória, estenoses de anastomoses gastro-jejunais, úlcera marginal, obstrução de intestino delgado, hérnias incisionais, episódios de síndrome de dumping e desequilíbrio eletrolítico[75].

Dentre as deficiências nutricionais observadas no pós-cirúrgico, às de vitaminas e minerais merecem atenção, destacando-se a anemia por deficiência de ferro[6;73] e por deficiência de folato [74]; hipocalemia [73] e DVD [81].

Os adolescentes exigem acompanhamento cuidadoso e por tempo indeterminado, mudanças nos hábitos alimentares com diminuição da ingestão de gorduras e açúcares, e prática de atividade física regular[82]. Outro ponto a ser monitorado é o cumprimento quanto à adesão ao uso de suplementos vitamínicos [83].

2.4. Vitamina D

2.4.1. Metabolismo

A vitamina D proveniente de fontes alimentares é classificada por ergocalciferol ou vitamina D2, e pode ser encontrada em peixes gordurosos, como salmão e atum, óleo de fígado de peixe, fígado e gema de ovo; e outros alimentos, como leite, suco, pão e cereais podem ser enriquecidos com essa vitamina. É absorvida principalmente no jejuno, incorporada aos quilomicrons e transportada pela via linfática até o fígado[84;85]. A fonte alimentar pode contribuir em torno de 10% a 15% para as concentrações séricas adequadas de vitamina D[23].

A síntese cutânea é a principal fonte de vitamina D e a luz solar é fundamental para sua ativação. Durante a exposição à luz solar, o 7-dehidrocolesterol na pele absorve a radiação ultravioleta (UVB), convertendo-se em pré-vitamina D3. Após a sua formação, a pré-vitamina

D3 sofre transformação termoinduzida para vitamina D3, também classificada por colecalciferol [86].

Após a síntese cutânea, a vitamina D3 entra na circulação, e pode ser amazenada no tecido adiposo para uso futuro ou metabolizada no fígado[23]. Ela é transportada para o fígado, unida à proteína ligante da vitamina D (DBP), onde ocorre a primeira hidroxilação, no carbono 25 pela ação da enzima D-25-hidrolase (25-OHase), resultando em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). A 25(OH)D retorna à circulação e no rim sofre a segunda hidroxilação, no carbono 1, pela ação da 25-hidroxivitamina D3-1α-hidrolase (1-OHase), resultando em 1,25-dihidroxivitamina D (1,25$(OH)_2$D), que é a forma biologicamente ativa.

A regulação desse sistema de ação da vitamina D ocorre pelo controle da concentração circulante do 1,25$(OH)_2$D. Sua produção ocorre de acordo com as necessidades de cálcio do organismo e os fatores de regulação mais importantes são: a concentração de 1,25 $(OH)_2$D, por feedback negativo, controla sua própria produção; o aumento do PTH, que ocorre quando há concentrações reduzidas de 25(OH)D e cálcio, produzindo estímulo da produção renal de 1,25 $(OH)_2$D, que segue até o intestino delgado, onde aumenta a eficiência da absorção de cálcio, e associada ao PTH, induz indiretamente as células-tronco monocíticas a se tornarem osteoclastos funcionais maduros que, por sua vez, mobilizam os depósitos de cálcio do osso; e as concentrações séricas de cálcio e fósforo que, quando estão elevadas, reduzem sua produção e quando estão diminuídas, aumentam a formação do 1,25 $(OH)_2$D [85; 87].

Esse mecanismo promove estado nutricional adequado, capaz de propiciar condições à maioria das funções metabólicas, entre elas a mineralização óssea[88], essencial durante a infância e adolescência. As concentrações séricas adequadas de vitamina D determinam absorção de 30% a 40% de cálcio dietético, enquanto as inadequadas, somente de 10% a 15%[86]. Sua deficiência pode causar atraso no crescimento, anormalidades ósseas e aumento do risco de fraturas [39].

O Instituto de Medicina recomenda ingestão de 600 UI/dia de vitamina D para adolescentes e adultos, com nível superior de ingestão segura de vitamina D fixado em 4.000 UI/dia[89]. Porém, essa recomendação proposta pela IOM parece não ser suficiente para atingir o estado adequado dessa vitamina, principalmente àqueles que exigem maiores demandas nutricionais e/ou possuem fatores que influenciam na disponibilidade da vitamina D.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego conduzido por Putman *et al*[90] com 56 adolescentes americanos sem DVD, observaram que a suplementação com vitamina D3 de 200 e 1000 UI por 11 semanas não aumentou as concentrações séricas de 25(OH)D, ou seja,

não houve diferença significativa entre os grupos. E segundo Braegger *et* al.[91]adolescentes obesos, da raça negra e sem exposição solar adequada, uma suplementação oral de vitamina D deve ser considerada.

As diretrizes da *Endocrine Society Clinical Practice* com o objetivo de manter as concentrações de 25(OH)D dentro dos valores normais de 30ng/mL, para crianças e adolescentes entre 1 e 18 anos, recomendam 600-1.000UI/dia (limite superior de 4.000UI/dia) e, para aqueles acima de 18 anos, entre 1.500-2.000UI/dia (limite superior de 10.000UI/dia)[85].

2.4.2 Funções da vitamina D

A função mais consolidada e estudada da vitamina D está relacionada ao metabolismo ósseo pela manutenção das concentrações séricas de cálcio e fósforo[12]. A idade para o pico da massa óssea, um importante determinante para o risco de osteoporose, é estimada em torno dos 20 anos, com o incremento mais intenso no início da adolescência e a ingestão adequada principalmente de vitamina D, cálcio, magnésio e fósforo na infância e adolescência, pode reduzir o risco de osteoporose, por maximizar o pico de massa óssea na idade adulta [23].

Atualmente, a descoberta da presença de receptores de vitamina D (VDR) em tecidos do cérebro, mama, cólon, células imunes, vasculares ou do miocárdio, também sugere o envolvimento e a mediação da vitamina D em vários outros sistemas, além dos tecidos musculoesqueléticos [19].

2.4.2.1 - Cálcio

O cálcio é o mineral mais abundante encontrado no organismo, sendo que cerca 99% de sua reserva encontra-se em tecidos ósseos e dentes. É também encontrado nos líquidos intra e extracelular em menor quantidade. A reserva de cálcio está em equilíbrio dinâmico e constante, e sua concentração plasmática é uma das variáveis controladas com maior precisão no organismo[19].

Além da sua atuação essencial na formação dos ossos, o cálcio está envolvido na coagulação sanguínea, contração muscular, sinalização intracelular, secreção hormonal, transmissão nervosa e atividade de inúmeras enzimas[19].

O cálcio também tem sido proposto para ajudar a reduzir risco de doença cardiovascular, diminuindo a absorção intestinal de lipídios pelo aumento da excreção por meio das fezes, diminuindo, assim, as concentrações de colesterol no sangue [39].

A diminuição das concentrações séricas de cálcio faz com que a vitamina D e o PTH ajam nas células do tecido adiposo e aumente o influxo do cálcio para o seu interior, estimulando desta forma a atividade de enzimas relacionadas à lipogênese e ao fator inibidor da lipólise. A alteração na composição dos adipócitos favorece o acúmulo de ácidos graxos nessas células, por meio de sua influência nas vias metabólicas envolvidas [92].

Não há produção endógena do cálcio, sendo adquirido pela alimentação e/ou suplementação. Suas principais fontes são encontradas nos produtos lácteos, os vegetais folhosos verdes escuros, sardinha, ostras e salmão [23]. Holick *et al* [93] sugerem que crianças e adolescentes nos Estados Unidos estão tornando-se carentes de vitamina D, sendo classificados com deficiência ou insuficiência, possivelmente pelo aumento na incidência de obesidade, aumento na proteção solar e redução no consumo de leite.

Além da sua ingestão adequada, a absorção do cálcio da dieta depende de vários fatores para sua adequada utilização, entre eles o consumo de vitamina D e fósforo; presença de ácido fítico e oxalato nos alimentos fonte; ingestão elevada de proteína e sódio; cafeína e refrigerantes. Esses fatores podem interferir na absorção e excreção desse mineral, o que pode favorecer a redução da DMO em adolescentes [93].

A absorção do cálcio ocorre por meio de dois mecanismos, por transporte ativo saturável e por difusão passiva, onde a primeira necessita de uma proteína ligadora, a calbindina, mediada pela vitamina D, e a segunda ocorre de forma facilitada ou difusão passiva [94]. Quando a ingestão de cálcio é baixa, a calbindina contribui para sua absorção. À medida que o consumo aumenta, há saturação desse componente, aumentando a absorção por difusão passiva. Porém, vários fatores interferem na absorção de cálcio, dentre eles o estado nutricional de vitamina D e o tempo de trânsito intestinal [39].

A deficiência de fósforo e a redução da produção de ácido clorídrico também influenciam sua absorção, este último por reduzir a solubilidade dos sais insolúveis de cálcio. Logo, a absorção ativa acontece de forma mais eficiente no duodeno e no jejuno proximal, devido à acidez e à presença da calbindina [95;96].

A absorção intestinal ativa de cálcio é primariamente regulada pela $1,25(OH)_2D_3$. Outros hormônios também podem influenciar no aumento de sua absorção, como o PTH e o hormônio do crescimento, via interação com a conversão renal de 25(OH)D a $1,25(OH)_2D_3$ ou pela influência da $1,25(OH)_2D_3$, que atua mediando a homeostase de cálcio na absorção intestinal, em diferentes segmentos do intestino, mas principalmente no duodeno. O cálcio pode ser perdido no lúmen intestinal devido à secreção do suco

digestivo, porém uma parte deste é reabsorvido, e o restante excretado pelas fezes [39; 96]. Considera-se que uma vez que o trato gastrointestinal esteja íntegro, cerca de 20 a 60% do cálcio consumido é absorvido [23].

O metabolismo de cálcio é regulado, em grande parte, pelo sistema endócrino, onde a vitamina D e o PTH promovem equilíbrio constante de sua concentração sérica promovida pela rápida liberação da reserva óssea [97;23].

A secreção desse hormônio é determinada pela concentração sérica de cálcio iônico. Quando a concentração plasmática de cálcio diminui, há estimulo a produção de PTH e calcitriol. O PTH atua induzindo atividade enzimática no rim, para que haja aumento da reabsorção tubular de cálcio, ativação da reabsorção óssea e aumento do trabalho de osteoclastos. Além disso, atua ativando a vitamina D para que esta aumente a absorção de cálcio no intestino [19;23].

O PTH e a vitamina D atuam sinergicamente na reabsorção tubular renal e na mobilização das reservas de cálcio ósseo[96]. A vitamina D é um potente estimulador do transporte de cálcio pela atuação no receptor e na proteína transportadora de cálcio[98] e a concentração sérica de PTH está diretamente relacionada ao consumo de cálcio, concentração sérica de vitamina D e idade [99]. O PTH também possui papel importante na interação cálcio e fósforo.

2.4.2.2 - Importância do fósforo no metabolismo do cálcio

O cálcio e o fósforo participam da fase mineral do osso, onde 85% do fósforo total do organismo estão depositados sobre as proteínas da matriz óssea, dando rigidez ao tecido e conferindo suas propriedades mecânicas de proteção e sustentação [23].

Cerca de 70% do fósforo no organismo se encontra na forma de fosfato inorgânico. A maioria do fosfato é ultrafiltrável, e aproximadamente 85% é reabsorvido no túbulo proximal vinculado ao transporte de sódio/potássio e a um co-transporte sódio/fósforo. E o PTH é o principal regulador da eliminação de fosfato, inibindo a reabsorção tubular; e a vitamina D tem efeito similar, porém menos importante [23].

O osso é o principal depósito de fosfato no organismo, mesmo sendo a fonte dietética a mais disponível. Quando as concentrações de fosfato se encontram abaixo de 1,5-2 mg/dL, pode haver problemas com a mineralização óssea, como é o caso do raquitismo por hipofosfatemia [23].

Nas situações de baixas concentrações séricas de cálcio, devido ao consumo dietético diminuído, há estímulo na secreção de PTH, aumentando sua reabsorção óssea e renal, além do aumento da reabsorção intestinal. A absorção intestinal de fosfato é similar à do cálcio, sendo necessária adequada concentração de fosfato sérico para que se produza adequada mineralização. Em condições fisiológicas normais, a absorção líquida de fosfato é mais linear com teor de fósforo dietético. Sua absorção é prejudicada quando há forma quelada com cátions, como cálcio ou alumínio [100;19;23].

Por seus mecanismos hormonais de regulação, a calcemia e a fosfatemia tendem a mover-se em sentido oposto, mantendo um produto constante, exceto quando existe déficit de vitamina D. Então, proporções semelhantes de cálcio e fosfato são necessárias para adequada mineralização óssea, estima-se que a otimização desses elementos acontece quando a relação cálcio/fósforo é igual a 1 [101].

2.4.2.3 - Importância do magnésio no metabolismo do cálcio

O osso é o principal depósito de magnésio, mesmo seu conteúdo sendo muito abaixo da quantidade de cálcio e fósforo. O magnésio é um íon intracelular presente no plasma, em quantidades próximas a 1% e cerca de 60% se encontra no tecido ósseo. Esse mineral é essencial para o funcionamento adequado das glândulas paratireóides e está envolvido na homeostase de cálcio, pois funciona como um sensor nos receptores de PTH e da vitamina D ativa, o calcitriol, participando assim na regulação do cálcio. O componente celular é proporcional à quantidade desse nutriente e sua absorção é regulada pela vitamina D [23].

Apesar do fato da maior parte do magnésio não se encontrar circulante, 95% deste é reabsorvido pelo túbulo renal, processo responsável pela regulação das concentrações séricas de magnésio normais. O PTH e a aldosterona também modulam a excreção renal de magnésio e a hipomagnesemia é uma possível causa de hipocalcemia [23].

De fato, a ingestão adequada de nutrientes envolvidos com o metabolismo ósseo como o cálcio, fósforo, magnésio, vitamina D, proteína e valor energético total da dieta são importantes para manutenção da saúde geral e considerados fundamentais para o desempenho das funções relacionadas à massa óssea [102;103], principalmente na infância e adolescência.

2.4.2.4 - Deficiência de cálcio e obesidade

O balanço negativo das concentrações séricas de cálcio pode ser resultado de hábitos alimentares inadequados e esses podem ser observados com frequência nos adolescentes obesos, cuja dieta predominantemente consiste na elevada ingestão de gorduras e açúcares e baixa ingestão de leite e derivados lácteos, tendo como consequência o agravamento da obesidade e doenças associadas[37;38], uma vez que a ingestão inadequada de cálcio está negativamente relacionada ao IMC [92].

A participação do cálcio na fisiopatologia da obesidade e seu elo com a osteoporose foi discutida por Rosen & Klibanski[104] que relatam que o hipotálamo modula a reserva óssea e de gordura por meio do sistema nervoso simpático através da regulação do apetite, sensibilidade à insulina e remodelação do esqueleto. Além disso, a medula óssea, osteoblastos e adipócitos originam-se do mesmo precursor, de modo que a obesidade e a osteoporose não só podem co-existir, mas o excesso de gordura visceral pode contribuir para a perda da massa óssea [105].

Indivíduos obesos tendem a apresentar maiores concentrações de cálcio intracelular nos adipócitos comparados a indivíduos eutróficos[106]. O cálcio atua interferindo diretamente no desenvolvimento dos adipócitos bloqueando enzimas atuantes na formação deste grupo celular. A baixa ingestão de cálcio leva ao aumento das concentrações plasmáticas de hormônios calcitróficos como o PTH e a vitamina D, que por sua vez estão envolvidos na regulação do cálcio intracelular, aumentando assim a concentração deste mineral no interior dos adipócitos.

A ação destes hormônios nos adipócitos acarreta a inibição da proteína desacopladora 2 (UCP2), responsável pela oxidação lipídica (lipólise), este fato leva ao estímulo da Agouti, umas das enzimas responsáveis pela lipogênese, favorecendo o acúmulo de ácidos graxos nestas células [104;92].

Estudos mostram que a suplementação de cálcio pode auxiliar no tratamento da obesidade, visto que sua ingestão adequada promove diminuição do cálcio intracelular, que por sua vez resulta na inibição da lipogênese e estímulo da lipólise, desfavorecendo assim o depósito e acúmulo de ácidos graxos nos adipócitos. Além dessa ação, o cálcio pode ser responsável pela alteração da absorção de gordura à nível intestinal, onde este atua estabelecendo uma ligação com os ácidos graxos limitando a sua absorção [105;92].

2.5. Deficiência de vitamina D – uma pandemia

A deficiência de vitamina D (DVD) é atualmente reconhecida como uma pandemia e um problema de saúde pública atingindo tanto os grupos de risco tradicionais, crianças, mulheres grávidas, idosos quanto adolescentes e adultos jovens [107;108;93]. Estima-se que 1 bilhão de pessoas no mundo apresentem algum grau de DVD [107].

Holick *et al* [93] sugerem que crianças, adolescentes e adultos nos Estados Unidos estão tornando-se carentes de vitamina D, sendo classificados com deficiência ou insuficiência, possivelmente pela redução no consumo de leite, aumento na incidência de obesidade, aumento na proteção solar.

Apesar da vitamina D, historicamente, ser estudada em relação ao papel que desempenha no metabolismo ósseo e homeostase do cálcio, atualmente a descoberta da presença de VDR em tecidos do cérebro, mama, cólon, células imunes, vasculares ou do miocárdio, sugere o envolvimento e a mediação da vitamina D em vários outros sistemas, além dos tecidos musculoesqueléticos [109].

A vitamina D parece interagir direta ou indiretamente com mais de 200 genes, incluindo aqueles responsáveis pela regulação de diferenciação e proliferação celular, apoptose e angiogênese, sugerindo porque sua deficiência pode estar relacionada na patogênese de diversas doenças, como as doenças autoimunes; infecciosas; cardiovasculares; DM; HAS e a obesidade [110; 97;111;112].

Muitos são os fatores que estão sendo estudados em relação a essa deficiência que atualmente atinge a maioria dos países ao redor do mundo. A literatura mostra que os atuais hábitos de exposição ao sol não favorecem o estado da vitamina D adequado para a maioria dos indivíduos. Os resultados de estudo realizado em Manchester, Reino Unido, indicam que a exposição diária a 0,5 SED (dose eritematosa padrão) entre 11:00-13:00h, utilizando vestuário típico de verão, não foi suficiente para atingir o estado adequado de vitamina D no final do verão [113].

E apesar da suposta maior exposição solar no Brasil, concentrações séricas inadequadas de 25(OH)D são encontradas em diferentes regiões. Santos *et al* [114] ao avaliarem 234 meninas adolescentes da região Sul do Brasil, encontraram DVD em 36,3% e insuficiência de vitamina D em 54,3% da amostra.

Estudo conduzido por Peters *et al* [10] encontraram 60% de insuficiência de vitamina D em 136 adolescentes de ambos os sexos da região Sudeste, no estado de São Paulo. Somente

27,9% dos adolescentes relataram prática regular de atividade física ao ar livre e, 17,6% faziam uso de protetor solar diário.

2.5.1. Exposição solar

A síntese cutânea, a partir da exposição solar, é a principal fonte de vitamina D para os indivíduos; mas essa também pode ser obtida pela alimentação e pelo uso de suplementos vitamínicos [19].

Supõe-se que a alimentação saudável seja suficiente para fornecer concentrações adequadas de vitamina D, entretanto, nem sempre isto ocorre. Apesar dos alimentos serem fontes razoáveis de vitamina D, a ingestão dietética pode variar de um país para outro e até mesmo nos alimentos considerados fonte, os teores de vitamina D são altamente variáveis, fazendo com que a quantidade deste hormônio circulante dependa quase que exclusivamente da síntese cutânea [115].

A síntese cutânea de vitamina D é um processo autoregulado e, sob exposição prolongada ao sol, tanto a pró-vitamina D (7-dehidrocolesterol) e a vitamina D3 (colecalciferol) são transformadas em fotoprodutos inativos, fazendo que com o aumento de suas concentrações não alcançem valores tóxicos. Logo, a exposição solar excessiva não resulta em intoxicação de vitamina D, porém pode causar danos ao DNA e queimaduras solares e, assim, aumentar o risco para o câncer de pele [113].

O tempo de exposição ao sol necessário para a síntese cutânea ideal da vitamina D pode variar de acordo com a hora do dia; estação do ano; latitude; altitude; condições climáticas; poluição atmosférica, por diminuir a absorção de fótons UVB; cor da pele; idade; IMC; área do corpo exposta e uso de medidas de proteção solar [19].

Os indivíduos da raça negra, que possuem maior pigmentação de melanina são 90% menos eficientes na produção de vitamina D cutânea em comparação com os indivíduos brancos e, o uso de filtro solar com fator de proteção 30 aplicado adequadamente, pode reduzir de 95% a 99% a síntese cutânea da vitamina D [109]. Diante da influência de tantos fatores, é difícil estabelecer um tempo padrão de exposição solar diária necessário para atingir um adequado estado de vitamina D [19].

Pesquisas mostram que os indivíduos com exposição solar limitada, como os idosos, têm maior dependência das fontes dietéticas para manter o estado ideal de vitamina D, seja por meio do aumento do consumo de alimentos ricos ou fortificados com vitamina D ou da suplementação[116]. Porém, ainda não está clara qual dose de suplementação de vitamina D

corresponde à quantidade de radiação UVB exposta, no que diz respeito à eficiência para aumentar as concentrações séricas de 25(OH)D [112].

Além disso, a eficácia da exposição à radiação UVB e da suplementação de vitamina D em aumentar as concentrações séricas de 25(OH)D parece ser dependente do estado inicial da vitamina. Estudos mostram que baixas concentrações iniciais de 25(OH)D estão associadas com grandes aumentos absolutos e relativos no estado nutricional dessa vitamina após intervenção [116].

Estudo de Hall *et al*[117] sugerem que os requerimentos de vitamina D em indivíduos afrodescendentes (com pigmentação escura) e baixa exposição solar, devem ser duas vezes maiores quando comparado a indivíduos com descendência europeia e com maior exposição solar.

Esses dados reforçam que, além da principal fonte exógena da vitamina D (25(OH)D) ser a exposição à luz solar, outros fatores influenciam nas concentrações séricas adequadas dessa vitamina, como a cor da pele, idade, sexo, estilo de vida e IMC [30].

2.5.2. Deficiência de Vitamina D e Obesidade

O aumento da DVD em todo o mundo está ocorrendo concomitante ao da obesidade, e uma associação entre essas duas situações tem sido observada, tanto em adultos quanto em adolescentes[118;100;119]. Um estudo conduzido por Turer *et al* [120] encontraram em uma amostra representativa de crianças e adolescentes nos Estados Unidos (n= 12.292), a prevalência de 49,0% de DVD entre as crianças e adolescentes obesos graves (n=581) e de 34,0% entre os obesos (n=1897).

Concentrações reduzidas de vitamina D são frequentemente observadas em indivíduos obesos[121;122] e, esses apresentam o dobro do risco para desenvolver DVD quando comparados aos indivíduos eutróficos[123]. Fish *et al*[124] mostraram que a vitamina D está relacionada inversamente com IMC, indicando que obesidade é fator de risco para sua deficiência.

Estudo conduzido por Vimaleswaran *et al*[125] buscou explorar a causalidade e direção da relação entre IMC e 25(OH)D usando marcadores genéticos como variáveis instrumentais. Foram utilizadas informações de 21 coortes de adultos, com um total de 42.024 participantes, e observou-se que o aumento de 1Kg/m² no IMC foi associada à redução de 1,15% da concentração de 25(OH)D. O estudo também sugere que o IMC maior leva à diminuição de 25 (OH) D, enquanto que os efeitos das baixas concentrações de 25(OH)D com o aumento do IMC são provavelmente pequenos [125].

Como observado em adultos, embora existam menos dados na literatura, estudos indicam que crianças e adolescentes obesos também têm concentrações séricas de vitamina D significativamente diminuídas em comparação com os seus pares não obesos [114;86].

Estudo com 68 adolescentes obesos mostrou inadequadas concentrações de vitamina D de 100% em meninas e 91% em meninos, segundo pontos de corte recomendados por Holick *et al* [86], e os resultados de um ensaio clínico com 58 adolescentes obesos (IMC médio: 36±5Kg/m²) mostraram que o conteúdo de gordura corporal está associado à deficiência ou insuficiência de vitamina D [126].

Evidências sugerem que uma das causas da deficiência de 25(OH)D em indivíduos obesos possa estar relacionada à presença de receptores no tecido adiposo, o que causaria o aprisionamento da vitamina D nos adipócitos, diminuindo a sua biodisponibilidade para os tecidos alvo[124]. Adicionalmente, sua demanda pode estar aumentada devido ao componente inflamatório causado pela própria obesidade. Em indivíduos obesos, o tecido adiposo aumenta a capacidade de sintetizar moléculas com ação pró-inflamatória, as adipocinas, que têm como função a regulação do apetite e do balanço energético, imunidade, inflamação e resposta de fase aguda[57].

O conjunto de fatores que envolvem a hipertrofia dos adipócitos, a produção de adipocinas, a redução da oxigenação do tecido adiposo e a presença de endotoxinas no sangue levam ao aumento da infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Segundo Bulló *et al* [57], a condição inflamatória responde de forma proporcional ao aumento da adiposidade corporal, ou seja, quanto maior o número e o tamanho dos adipócitos, maior a produção de citocinas pró-inflamatórias e de proteínas de fase aguda, entre elas a leptina e a PCR, pois parece existir forte relação positiva entre estas, sugerindo que desempenham importante papel de ligação entre mecanismos inflamatórios e metabólicos.

A composição corporal parece interferir na síntese e no metabolismo da vitamina D, motivo pelo qual indivíduos obesos tendem a ter concentrações séricas mais baixas que a população não obesa[123]. Campos *et al*[127] avaliaram a influência da gordura visceral e subcutânea na densidade mineral óssea (DMO) de adolescentes pós-puberes e, foi observado que a gordura visceral exerce efeito negativo sobre a massa óssea, enquanto que a subcutânea influencia de forma positiva nesta variável apenas em meninos e, sugere que essas formas opostas de interação do tecido adiposo com a massa óssea ocorram pelas diferenças na expressão e secreção das adipocinas.

Griz *et al* [128] sugerem que a leptina parece ter múltiplos efeitos centrais e periféricos no metabolismo ósseo. Embora a leptina periférica possua efeitos anabólicos ósseos (com possível inibição dos osteoclastos) particularmente no esqueleto apendicular, a leptina central é deletéria para o esqueleto axial, uma vez que ela parece ativar um caminho que inibe a síntese renal da forma ativa da vitamina D. Com isso, parece que os efeitos da sinalização da leptina no osso diferem significativamente entre as regiões axial e apendicular.

Estudo realizado por Carrillo *et al*[129] mostraram relação inversa mais forte entre 25(OH)D e o perímetro abdominal em indivíduos obesos, do que quando relacionado à gordura corporal total. Oliveira *et al* [118] em estudo transversal, observaram insuficiência de vitamina D em 70,6% dos 160 adolescentes com idades entre 15 e 17 anos e as concentrações séricas de 25 (OH) foram estatisticamente mais baixas em adolescentes com excesso de peso e obesidade abdominal.

Castaneda *et al* [130] compararam 40 adolescentes caucasianos obesos e não obesos entre 12 e 18 anos, cuja prevalência de DVD foi de 78% nos obesos e 61% nos não obesos, e uma suplementação diária de Vitamina D3 (colecalciferol) com 2000UI diárias foi ofertada por um período de 12 semanas. Após esses período foi observado que o aumento nas concentrações de 25(OH)D foi significativamente maior nos adolescentes não obesos, sendo normalizado em 89% em comparação à normalização de apenas 50% nos adolescentes obesos.

Os autores sugerem que os adolescentes obesos apresentam baixa resposta à suplementação de vitamina D e, por isso recomendam que a suplementação dos adolescentes obesos seja duas vezes maior que os usados para adolescentes não obesos [130]. É reconhecido que as crianças, adolescentes e adultos obesos necessitam de 2 a 5 vezes mais vitamina D para tratar e prevenir a DVD [85].

As orientações da Sociedade de Endocrinologia Americana sugerem a necessidade de maior ingestão de vitamina D em adultos obesos [85], no entanto as diretrizes pediátricas não recomendam o ajuste de doses de vitamina D para a prevenção ou tratamento da DVD em crianças e adolescentes obesos.

É possível que a associação entre obesidade e baixas concentrações de vitamina D seja influenciada também por fatores comportamentais, pois indivíduos obesos, sobretudo com obesidade grave, parecem ter menor exposição ao sol por mobilidade limitada; redução da prática de atividade ao ar livre; maior uso de vestuário e, em alguns casos, uso de protetor solar. Além dessa menor exposição ao sol levar a redução da produção endógena da vitamina D a partir do precursor 7-deidrocolesterol presente na pele[131]. Mourão *et al* [132] observaram

que indivíduos obesos apresentavam resposta atenuada à irradiação quando comparados aos eutróficos, com 57% a menos na taxa de conversão de 7-deidrocolesterol a colecalciferol (D_3).

A síntese cutânea da vitamina D pode ser influenciada também por outros fatores como, idade; latitudes elevadas; meses do inverno; poluição atmosférica por diminuir a absorção de fótons UVB; maior pigmentação da pele [133] e ingestão inadequada de alimentos fontes de vitamina D [134].

Além disso, a presença da EH frequente nos indivíduos obesos pode contribuir para redução das concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) ou calcidiol, principal forma de circulação da vitamina D, uma vez que a sua formação depende da hidroxilação do colecalciferol (vitamina D3) que ocorre no fígado [62].

2.5.3. Deficiência de Vitamina D e Doenças Hepáticas

A DHGNA afeta cerca de 20 a 30% da população adulta e 8% dos adolescentes em diversos países. Esta doença é fortemente associada à obesidade, em particular à adiposidade visceral e RI e, com o aumento da prevalência da obesidade, está se tornando rapidamente uma das doenças de fígado mais comum nos Estados Unidos e em todo o mundo [135].

A DHGNA é comumente associada à obesidade classe III, e indivíduos que são submetidos à biópsia hepática, aproximadamente 74% a 90% apresentam alterações por acúmulo de triglicerídeos. Além disso, a probabilidade de desenvolvimento de esteato-hepatite aumenta na obesidade classe III, com 15 a 20% destes pacientes com diagnóstico de esteato-hepatite não alcoólica (EHNA)[124].

Idade avançada, obesidade e DM 2, foram identificados como preditores de DHGNA em adultos, [136], enquanto raça e etnia, sexo masculino, obesidade e RI podem ser preditores de DHGNA em crianças e adolescentes [137].

Ao longo das últimas três décadas, a prevalência de obesidade na infância e adolescência tem sido elevada, e com isso o aumento de doenças associadas à obesidade, como a DHGNA. É a forma mais comum de doença hepática entre os adolescentes, com prevalência de 8,0% (conforme definido pela ALT> 30 U/L) entre os adolescentes de 12 a 19 anos [138].

O espectro da DHGNA varia da EH, que se acredita ser benigna e não progressiva à EHNA, mais grave e potencialmente progressiva, que é marcada por inflamação hepática, lesão hepatocelular e fibrose. A EH é fortemente associada com a obesidade, síndrome

metabólica (SM), RI e DM 2, os quais estão relacionados com a deficiência ou insuficiência de vitamina D [63].

A vitamina D pode induzir a CYP3A4, uma enzima essencial para o catabolismo de ácidos biliares, indicando um potencial papel na absorção de lipídios. Por isso, especula-se que a DVD pode exacerbar a EHNA em parte, através da regulação negativa insuficiente da biodisponibilidade dos ácidos biliares [139].

A DVD é frequentemente encontrada em pacientes com doenças hepáticas crônicas. A vitamina D ativa pode suprimir a ativação de células estreladas hepáticas in vitro e a cirrose hepática induzida por toxina em modelos animais. No entanto, ainda não está claro quais valores de insuficiência ou deficiência de vitamina D podem ir além de suas funções clássicas [140].

É reconhecido que os adolescentes com obesidade e doenças associadas apresentam maior risco para o desenvolvimento de EH e que o aumento do IMC é um preditor independente de hipovitaminose D [141].

Com o aumento progressivo da DVD e a elevada da prevalência da EH, é possível que haja associação entre as concentrações inadequadas de vitamina D e DHGNA nesta população. Um estudo realizado com crianças identificou menores concentrações de 25(OH)D naquelas com DHGNA comprovada por biópsia. Provavelmente, a primeira hidroxilação da vitamina D, que ocorre no fígado, possa estar reduzida quando há dano hepático pré-existente, ao invés das baixas concentrações de vitamina D levarem à doença hepática[142]. É importante considerar as implicações da inadequação do estado nutricional de vitamina D no desenvolvimento e na progressão da obesidade e suas doenças associadas.

2.5.4. Deficiência de Vitamina D e Doenças Cardiovasculares

A obesidade na adolescência está relacionada a importantes alterações no metabolismo glicídico e lipídico, que podem contribuir para o desenvolvimento de lesões precoces de aterosclerose e aumento da taxa de morbimortalidade na vida adulta por DCV, principalmente pela relação com os fatores de risco, como a RI, a HAS, DM 2 dislipidemias [52].

Recentemente, a DVD tem sido relacionado à patogênese da RI [143]; DM 2 [144]; HAS [145]; dislipidemia[146] e DCV[147]. O VDR é encontrado em toda a extensão corporal e em diferentes tipos celulares, incluindo osteoblastos, células β pancreáticas e células nervosas. Dentro do

sistema cardiovascular, os VDR são encontrados na musculatura lisa vascular, endotélio e cardiomiócitos [19].

É estimado que 200 genes que são diretamente ou indiretamente regulados pela 1,25(OH)D, têm uma vasta gama de ações biológicas provadas, incluindo inibição da proliferação celular e indução da diferenciação terminal, inibição da angiogênese, estimulação da produção de insulina, indução da apoptose, inibição da produção de renina e estimulação da produção catelicidina [148].

De acordo com os estudos experimentais, algumas ações de proteção vascular relacionadas à vitamina D podem ser mediadas através do aumento do óxido nítrico (NO), inibição da formação de células espumosas pelo macrófago ou redução da expressão de moléculas de adesão em células endoteliais [149]. Estas evidências são corroboradas por estudos observacionais, mostrando que baixas concentrações de vitamina D estão associadas à disfunção endotelial e com o aumento da rigidez arterial [111;150].

Estudo conduzido por Atabek *et al* [151] encontraram prevalência de DVD em 46,6% de crianças e adolescentes obesos, e as concentrações baixas de vitamina D foram associadas com o aumento da espessura da íntima média e com a síndrome metabólica (p = 0,03, p = 0,04, respectivamente).

Os valores elevados de PTH, resultantes das baixas concentrações séricas de vitamina D, também têm sido implicados na liberação de insulina prejudicada a partir de células β-pancreáticas e, alterações no perfil lipídico foram associadas a elevação do PTH em adolescentes obesos, o que implica em maior risco de morbidades cardiovasculares [55].

Oliveira *et al* [118] em um estudo transversal, observaram insuficiência de vitamina D em 70,6% dos 160 adolescentes com idades entre 15 e 17 anos. As concentrações séricas de 25(OH) foram estatisticamente mais baixas em adolescentes com fatores de risco para DCV como excesso de peso, obesidade abdominal, hipercolesterolemia, concentrações mais elevadas de PTH, RI, hiperinsulinemia e HAS ($P < 0,05$).

Dong *et al* observaram que adolescentes que receberam 2.000 UI/dia de vitamina D3 aumentaram suas concentrações plasmáticas médias de 25(OH)D de 13,2±3,4 para 34,2±12,1 ng/mL e reduziram significativamente a rigidez da parede arterial. Estes resultados são corroborados por outro estudo que mostrou que concentrações séricas de 25(OH)D menores de 30 ng/mL foram associados com HAS, glicemia elevada e SM em adolescentes [152].

2.5.8. Deficiência de Vitamina D e Diabetes Mellitus

A identificação de receptores da 1,25 $(OH)_2D$ e a expressão da 1 α hidroxilase em células β pancreáticas, suporta a possibilidade do papel da vitamina D na patogénese da DM 2 [153] pois sua deficiência promove prejuízo na secreção de insulina e induz a intolerância à glicose [154].

Nos indivíduos obesos, observa-se que nos estágios iniciais da doença, devido à RI, as células ß pancreáticas aumentam a produção e a secreção de insulina como mecanismo compensatório, enquanto a tolerância à glicose permanece normal. Este estado permanece durante algum tempo, até que se observa o declínio na secreção de insulina e, consequentemente, diminuição da tolerância à glicose. Portanto, o aumento da produção endógena de glicose acontece no estágio tardio do desenvolvimento do DM 2 [155].

A 1,25(OH)2D3 desempenha papel importante na homeostase da glicose por meio de mecanismos diferentes. Ela não só melhora a sensibilidade à insulina nas células-alvo (fígado, músculo esquelético e tecido adiposo), como também aumenta e melhora a função das células-β. Além disso, a 1,25-di-hidroxivitamina D protege as células-β de ataques imunes prejudiciais, diretamente através da sua ação sobre as células-β, e também indiretamente agindo sobre diferentes células imunes e inflamatórias, incluindo macrófagos, células dendríticas e uma variedade de células T [156].

A vitamina D pode apresentar efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, e exercer, por exemplo, influência na condição autoimune do DM 1 e atenuar a inflamação crônica, frequentemente observada na RI em pacientes com DM 2 [157].

A vitamina D ainda pode ter efeito benéfico sobre a ação da insulina, quer diretamente, estimulando a expressão de receptores de insulina e, assim, melhorando a capacidade de resposta da insulina para o transporte de glicose, ou indiretamente, através do seu papel na regulação do cálcio extracelular, assegurando o influxo de cálcio através da membrana celular e um pool adequado de cálcio citosólico intracelular, já que o cálcio é essencial para os processos intracelulares mediados por insulina em tecidos que respondem à insulina, tais como os músculos do esqueleto e no tecido adiposo [158].

Nos últimos anos tem se verificado aumento da prevalência de DM em crianças e adolescentes. Neste sentido, deve-se enfatizar que o DM 2 tem contribuído com mais de 30% dos novos casos de DM, mostrando possível relação do aumento da prevalência de obesidade infantil com o desenvolvimento desta doença [152].

Concentrações séricas de 25(OH)D de 15 ng/mL têm sido sugeridas como limiar para os efeitos negativos da DVD sobre a sensibilidade à insulina em adolescentes obesos afro-americanos. Isto destaca o papel da vitamina D na promoção da função adequada das células β-pancreáticas e sensibilidade adequada à insulina periférica e, portanto, possível papel para a prevenção do DM 2 [159].

Crianças e adolescentes com deficiência ou insuficiência de vitamina D tiveram risco 2,5 vezes maior de aumento da glicemia, risco de 2,4 vezes maior de pressão arterial elevada, e risco quatro vezes maior de síndrome metabólica, que podem preceder a DM 2 [152].

Estudo realizado com adolescentes obesos apresentando média de concentração sérica de 25(OH)D de 19,6±7,1ng/mL, avaliou o efeito da suplementação de vitamina D3 (4000UI/dia) ou placebo. Após 6 meses verificou-se que pacientes suplementados apresentaram aumento da concentração sérica de 25(OH)D (19,5ng/mL comparado a 2,5ng/mL no grupo placebo; p=0,001), insulina em jejum (26,5 comparado a 1,2 um/mL no grupo placebo; p=0,026), HOMA-IR (21,36 comparado a 0,27 no grupo placebo; p=0,033) e proporção de leptina para adiponectina (21,41 comparado a 0,10 no grupo placebo; p=0,045). Estes autores concluíram que a correção do estado nutricional de vitamina D através da suplementação pode ser um complemento eficaz ao tratamento padrão da obesidade com RI associada [160].

Porém, apesar dessas associações encontradas entre concentrações séricas de vitamina D e glicemia, estudo sugere que não há evidências suficientes para recomendar a suplementação de vitamina D visando melhora da glicemia ou da RI em pacientes com DM, com tolerância à glicose diminuída ou com glicemia normal[22].

2.5.9. Deficiência de Vitamina D e Dislipidemias

As alterações lipídicas estão presentes nos adolescentes obesos, tais como as concentrações de CT, LDL-c e TG elevadas e a concentração de HDL-c reduzida. Acredita-se que a vitamina D pode afetar diretamente as concentrações séricas de lipídios, uma vez que esta é considerada essencial para a manutenção das concentrações adequadas de apolipoproteína AI, um componente principal da lipoproteína do HDL-c [161].

Estudo com 217 crianças e adolescentes obesos (12,9±5,5 anos) nos Estados Unidos, mostrou associação significativa entre a insuficiência de vitamina D e diminuição do HDL-c (p=0,008). Os autores encontraram correlação positiva significativa e independente entre as concentrações séricas de 25(OH)D e apolipoproteína AI [119].

Outro estudo demonstrou associação entre as concentrações de 25(OH)D e a hipertrigliceridemia e, associação entre concentrações séricas de 25(OH)D e dislipidemia, após ajuste para potenciais variáveis de confusão tais como o IMC. O que sugere que a 25(OH)D pode desempenhar papel importante no perfil lipídico e que essa associação pode ser mediada por inflamação, uma vez que essa não foi encontrada quando a PCR foi introduzida como covariável na análise [100].

Valle *et al* [162], verificaram que das 61 crianças e adolescentes obesos avaliados, 27,9% (17) eram hiperinsulinêmicos e apresentavam concentrações plasmáticas de triglicerídeos significativamente mais elevadas e de apolipoproteína A-I menores do que aqueles com concentrações normais de insulina. Neste estudo, a insulina foi um fator preditor independente para triglicerídeos (p=0,004) e apolipoproteína A-I (p=0,005), mesmo quando ajustada pela idade, IMC e relação circunferência cintura/quadril, mostrando que valores elevados de insulina têm influência direta sobre o perfil lipídico já nesta faixa etária.

Alterações no perfil lipídico têm sido associadas à elevação do PTH em adolescentes obesos. O hiperparatiroidismo secundário, isto é, resultante das baixas concentrações séricas de vitamina D, tem sido implicado na liberação de insulina prejudicada a partir de células β-pancreáticas [55].

Oliveira *et al* [118] em estudo transversal, observaram insuficiência de vitamina D em 70,6% dos 160 adolescentes com idades entre 15 e 17 anos. As concentrações séricas de 25(OH) foram estatisticamente mais baixas em adolescentes com fatores de risco para DCV como excesso de peso, obesidade abdominal, hipercolesterolemia, valores mais elevados do PTH, RI, hiperinsulinemia e HAS.

2.5.10. Deficiência de Vitamina D e Hipertensão Arterial Sistêmica

A DVD tem sido associada com valores mais elevados de pressão arterial, o que já foi mostrado na maioria, mas não em todos os estudos prospectivos e meta-análises[163;111]. Possíveis mecanismos para a associação da vitamina D com a pressão arterial incluem a associação inversa das concentrações de vitamina D com a atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o efeito na melhora da função endotelial e na prevenção do hiperparatireoidismo secundário [164].

É reconhecido que o PTH é um indicador da DVD, hipertrofia do miocárdio e valores mais elevados de pressão sanguínea[165]. Estudo transversal com 2385 adultos relatou associação

inversa entre as concentrações séricas de 25(OH)D e os valores de pressão arterial, bem como da prevalência de HAS, mesmo após ajuste para sexo, idade, IMC e atividade física [166].

Meta-análise com 11 estudos prospectivos publicados entre 2005 e 2012, compreendeu um total de 283.537 participantes e 55.816 casos de HAS com seguimento médio de nove anos, e avaliou a associação valores basais de vitamina D com o risco de desenvolver a HAS. Os autores relataram associação inversa significativa das concentrações séricas basais de vitamina D com o risco de HAS. Ao avaliar dose-resposta em cinco estudos que relataram risco relativo para a exposição de vitamina D, os autores verificaram que o risco de HAS foi reduzido em 12% por cada incremento de 10 ng / mL de 25 (OH) D [167].

Kumar *et al* [152] observaram que concentrações séricas de 25(OH)D menores que 30 ng/mL foram fortemente associadas com HAS, glicemia elevada e SM em adolescentes. Este mesmo estudo mostrou que crianças com DVD apresentaram risco 2,5 vezes maior para glicemia elevada; 2,4 vezes maior para HAS, e 4 vezes maior para síndrome metabólica.

2.5.11. Deficiência de Vitamina D e Bypass Gástrico em Y de Roux

As alterações anatômicas e fisiológicas, e os componentes restritivo e disabsortivo do BGYR, podem favorecer a DVD. Essas alterações levam à redução da capacidade de absorção de nutrientes, eletrólitos e sais biliares, tornando o adolescente vulnerável a deficiências de nutrientes essenciais ao metabolismo ósseo [168].

1-Má digestão e absorção decorrentes do BGYR

A ingestão drasticamente diminuída pela redução da capacidade gástrica com conseqüente aclorodria/hipocloridria, associada à exclusão do duodeno e os primeiros centímetros do jejuno do trânsito alimentar, reduz significativamente as enzimas digestivas e os sítios de absorção, favorecendo a má digestão e deficiências dos nutrientes absorvidos nesses segmentos intestinais, como o cálcio e a vitamina D [169].

Há alteração no processo de absorção de cálcio, já que este é absorvido principalmente no duodeno e no jejuno proximal por meio do processo ativo mediado pela vitamina D [23;170], situação agravada pela ausência ou redução do ácido clorídrico.

Em paralelo, outro aspecto importante após a cirurgia é que com a diminuição da absorção de lipídios, consequentemente ocorre redução na absorção de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina D. O *bypass* desses segmentos intestinais, a alteração do pH

gástrico, o déficit de vitamina D e a freqüente intolerância a lactose são fatores adicionais para diminuição da absorção de cálcio intestinal [171].

A ocorrência de intolerâncias gastrointestinais, como a Síndrome de *Dumping,* que se caracteriza por mal estar generalizado, sudorese, tremor, náuseas e palpitações que ocorrem logo após a ingestão de carboidratos, sendo acompanhada ou não de diarreia [172], também contribuem para a diminuição da ingestão alimentar.

Somente após o terceiro mês de cirurgia, ocorre evolução gradativa de consistência próxima do ideal para nutrição satisfatória, quando quase todos os alimentos são introduzidos na dieta. Geralmente a dieta de consistência normal, com introdução de todos os alimentos acontece por volta do quarto mês pós-operatório [173;174]. Porém, a ingestão extremamente hipocalórica que ocorre durante o 1º ano de pós-operatório também interfere no estado nutricional.

Carnes, vegetais folhosos, e outros alimentos podem ser rejeitados, pois estes necessitam de mastigação prolongada. O leite e seus derivados também não são bem tolerados por esses pacientes, devido a frequente intolerância à lactose após o BGYR, que se justifica pela redução na produção de lactase [175]. Este fato pode contribuir para baixa ingestão de cálcio, uma vez que este mineral é encontrado em maior parte em produtos lácteos. A ingestão diminuída de vegetais folhosos também contribui para essa deficiência, pois os vegetais verde-escuros também são fontes de cálcio [23].

O tratamento cirúrgico reduz a absorção de nutrientes, exacerbando a deficiência de vitaminas e minerais, e pode ser agravada se houver baixa adesão à prescrição de suplementos vitamínicos e minerálicos no pós-operatório [176], intensificando a presença de deficiências nutricionais, já instaladas antes mesmo da realização da cirurgia.

2- Hiperparatireoidismo secundário

Para compensar a ingestão inadequada, a absorção insuficiente e o aumento da excreção de cálcio após a cirurgia bariátrica, o organismo é induzido ao estado de hiperparatireoidismo secundário[177]. Para otimizar a absorção de cálcio e inibir a hipersecreção de PTH, a concentração sérica de vitamina D deve estar dentro dos padrões de normalidade [171]. Porém, segundo Ernst *et al*, mais de 80% dos pacientes candidatos à cirurgia bariátrica já apresentam algum grau de hipovitaminose D, além de hiperparatireoidismo secundário, o qual apresenta prevalência de aproximadamente de 36%.

Adicionalmente, a má absorção induzida pela cirurgia em indivíduos que já possuiam concentrações elevadas de PTH e/ou baixas concentrações de vitamina D tem a capacidade de aumentar ainda mais o risco de doença óssea metabólica[124]. O hiperparatireoidismo secundário tem sido encontrado após oito semanas da realização da RYGB [178]. Youssef *et al*[179] encontraram as concentrações séricas de PTH aumentadas em aproximadamente 50% dos indivíduos, sendo que desses, 30% estavam associados à hipovitaminose D após a cirurgia. Nesse sentido, valores inferiores a 10 ng/mL são considerados deficiência grave, sendo associados ao desenvolvimento de osteomalácia [180].

Segundo Johnson *et al*[181], indivíduos apresentam risco de reabsorção óssea, mesmo com a suplementação de vitamina D no pós-operatório, uma vez que as concetrações de PTH continuaram altas, possivelmente devido à baixa absorção de cálcio. Estudo feito por JIN *et al* [182], mostrou associação entre cálcio e PTH, visto que após 2 semanas de cirurgia, todos os indivíduos com hiperparatireoidismo apresentaram concentrações séricas de cálcio normais. Além disso, houve aumento significativo das concentrações séricas de PTH após 1 ano do BGYR.

Quando as concentrações séricas de cálcio encontram-se baixas, o PTH aumenta sua reabsorção no túbulo renal por meio da ativação da vitamina D, que irá aumentar a absorção de cálcio no intestino, estimulando a reabsorção óssea, na tentativa de manter o equilíbrio no metabolismo ósseo [94]. Esse dado é corroborado pelo estudo feito por Valderas *et al* [183] que mostrou correlação positiva entre PTH e um marcador bioquímico de rebsorção óssea, as carboxiterminais.

O mecanismo pelo qual se produz efeito sobre o metabolismo ósseo, como o aumento da reabsorção e perda de massa óssea é complexo e vai além de uma simples restrição calórica após a cirurgia, envolvendo vários hormônios como estrogênio, leptina, adiponectina, insulina, entre outros [184].

3- Perda de peso

O adolescente submetido à cirurgia bariátrica frequentemente evolui com remissão total de DM 2, HAS, SM, dislipidemia e apnéia do sono. Ocorre melhora da qualidade de vida; da auto-estima e ressocialização, inclusive com a conclusão de cursos secundários e universitários [185].

Embora não existam comprovações e consenso na literatura sobre a relação entre a perda de peso e a diminuição da densidade mineral óssea, estudos mostram que essa perda de

peso parece contribuir para a redução da densidade mineral óssea, uma vez que a carga mecânica sobre o esqueleto se torna diminuída [186;187].

O impacto é maior em indivíduos que apresentaram rápida e intensa perda de peso, comparados aos que tiveram moderada perda por um longo período [189]. Alguns estudos têm mostrado um risco maior na perda óssea e redução da densidade mineral óssea em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica [81;190].

Kaulfers *et al*[81] ao realizarem uma revisão retrospectiva com 61 adolescentes americanos submetidos ao BGYR, constataram por meio do *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA), diminuição de 14% do conteúdo mineral ósseo e correlação entre a perda de peso com o referido conteúdo mineral (r=0,31; *p*=0,02) 12 meses após a cirurgia. A redução na massa magra após o BGYR tem sido observada e relacionada principalmente com a perda de peso acentuada, e a manutenção adequada da massa magra é essencial por seu papel na sustentação do esqueleto[186].

4- Ação da leptina

A leptina é um hormônio com ação anorexígena produzida pelo tecido adiposo branco e correlaciona-se positivamente com a gordura corporal [191]. Além da sua atividade na regulação do peso corporal, a leptina parece ser o sinal bioquímico que informa o cérebro que as reservas energéticas são suficientes para sustentar o início das mudanças hormonais e de composição corporal que ocorrem na puberdade, sendo observado aumento em suas concentrações séricas nesse período [192].

A redução de gordura após a cirurgia bariátrica promove diminuição das concentrações séricas de leptina, com consequente redução da produção de osteoprotegerina (OPG). A OPG, também conhecida como fator inibidor dos osteoclastos, é uma citocina antagonista, também membro da família dos receptores do fator de necrose tumoral (TNF). A OPG é produzida e liberada pelos osteoblastos ativados e possui papel importante na regulação do metabolismo ósseo, já que inibe a maturação e ativação dos osteoclastos, e o aumento de sua atividade reabsortiva, além de sua capacidade de regular o sistema de diferenciação osteoblástica e de intervir no sistema de regulação osteoclástica[193; 171].

Estudos mostram que a leptina pode atuar no metabolismo ósseo, possivelmente pela ação osteogênica[194;195]. Porém existem resultados controversos sobre a relação entre leptina e massa óssea em indivíduos obesos, como mostra estudo transversal de Wu *et al* [196].

Segundo Paula & Rosen[197], a leptina induz à perda de massa óssea indiretamente pela estimulação do sistema simpático, mas atua diretamente nos osteoblastos, na estimulação da formação óssea. Com isso doenças osteometabólicas, como hiperparatireoidismo secundário, osteomalácia e osteoporose podem ser complicações potenciais da cirurgia bariátrica[198] e comprometer a densidade mineral óssea dos adolescentes [81].

Os dados sobre as alterações no metabolismo ósseo de adolescentes obesos graves e submetidos à cirurgia bariátrica são limitados e, suas consequências ao longo prazo são desconhecidas. Até o momento, não há diretrizes para o diagnóstico e prevenção das consequências do procedimento cirúrgico sobre a densidade mineral óssea nessa população.

3– JUSTIFICATIVA

Considerando os agravos decorrentes da obesidade grave em adolescentes e das conseqüências nutricionais provocadas pela realização do BGYR, que dentre outras alterações, provoca a diminuição da área absortiva de nutrientes; redução na ingestão alimentar e severa restrição lipídica no pós-operatório, os achados da literatura mostram que a marcante redução das concentrações séricas de vitamina D encontra-se associada ao aumento de chances do desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Sendo assim, observa-se a importância da realização de estudos que avaliem o estado nutricional de vitamina D e a sua relação com o perfil ósseo e metabólico em adolescentes obesos graves submetidos ao BGYR antes e após 6 e 12 meses da cirurgia, na perspectiva de contribuir para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e controle da inadequação do estado nutricional de vitamina D.

4 – OBJETIVOS

4.1- Objetivo geral

Avaliar o estado nutricional de vitamina D e sua relação com os perfis ósseo e metabólico em adolescentes obesos graves submetidos ao BGYR antes e após 1 ano de acompanhamento.

4. 2- Objetivos específicos

1-Avaliar as concentrações séricas de 25(OH)D, cálcio, PTH, fosfatase alcalina, fósforo e magnésio e determinar a frequência de inadequação dessas variáveis antes, 6 meses e 1 ano após o BGYR.

2-Avaliar a evolução da densidade mineral óssea aos 6 e 12 meses após o BGYR e a sua relação com a deficiência/insuficiência da Vitamina D e inadequação do cálcio e PTH aos 12 meses.

3-Caracterizar o sucesso cirúrgico e a sua relação com as concentrações de 25(OH)D, cálcio, PTH e densidade mineral óssea aos 12 meses pós-cirúrgico do BGYR.

4-Identificar o percentual de inadequação das variáveis antropométricas e descrever as prevalências de esteatose hepática, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica, nos diferentes tempos estudados.

5-Relacionar as concentrações séricas de 25(OH)D com as variáveis laboratoriais, antropométricas e presença de esteatose hepática, hipertensão arterial e síndrome metabólica, em cada período do estudo.

6-Comparar as variáveis metabólicas, segundo o sucesso cirúrgico, aos 12 meses após o BGYR.

5- MATERIAIS E MÉTODOS

5.1- Desenho do estudo e casuística

Estudo prospectivo longitudinal com população constituída por adolescentes obesos graves avaliados antes e após 6 e 12 meses do BGYR. O referido estudo faz parte de uma investigação mais ampla intitulada "Avaliação do estado nutricional de micronutrientes em indivíduos com obesidade grave submetidos a Gastroplastia Redutora em Y de Roux".

A obtenção da amostra foi por conveniência, composta por adolescentes atendidos e com indicação cirúrgica no Centro Multidisciplinar de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, no município do Rio de Janeiro. Assim, todos os adolescentes atendidos no período do estudo tiveram a mesma probabilidade de compor a presente amostra. O período da coleta foi de janeiro de 2012 a setembro de 2015.

Critérios de inclusão para a cirurgia

- Adolescentes obesos com IMC para idade ≥ percentil 99,9 no pré-operatório do *Bypass* Gástrico em Y de Roux (*National Institutes of Health*)[199], acompanhados pelo serviço de nutrição da equipe multidisciplinar da referida clínica.

-Ambos os sexos e idade entre 15 e 20 anos.

-Maturação sexual no estágio maior ou igual a IV ou V, segundo Tanner.

-Idade óssea mínima de 13,5 para o sexo feminino e de 14,5 anos para o sexo masculino.

A inclusão do paciente no projeto foi feita mediante autorização formal assinada pelo responsável legal do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 1) ou pelo próprio paciente com idade superior a 18 anos, de acordo com a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde.

Critérios de exclusão para a cirurgia

Cirurgias disabsortivas e restritivas prévias; em uso de drogas hepatotóxicas; esteróides e suplemento contendo vitamina D e cálcio; gestantes e nutrizes; neoplasias; doenças hepáticas, exceto esteatose hepática e síndrome disabsortiva intestinal.

5.2 - Aspectos éticos

O referido estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (nº011/10) do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ (Anexo 2).

Todos os pacientes que participaram do estudo receberam o diagnóstico do estado nutricional, orientação nutricional e foram orientados a fazerem uso da suplementação padrão do protocolo da Clínica. Nos primeiros 40 dias de pós-operatório a suplementação de rotina adotada pela clínica, contem 400 UI de vitamina D e 80mg de carbonato de cálcio. Após este período, a suplementação passa a ser com 1.800 UI de vitamina D e 250mg de carbonato de cálcio até completar um ano.

5.3 - Instrumento de coleta de dados e rotina da equipe

O instrumento empregado na coleta de dados foi constituído de formulário preenchido por meio de entrevista e consulta aos prontuários (Anexo 3). Os pacientes foram submetidos a avaliações clínica, antropométrica e laboratorial no pré-operatório e após a realização do BGYR e, avaliados a cada trimestre no primeiro ano, semestralmente do segundo ao terceiro ano e anualmente a partir deste (Figura1).

Os pacientes participaram de duas reuniões no pré-operatório sendo uma geral, onde vários temas referentes à cirurgia bariátrica foram abordados e outra específica, que enfatiza os riscos e conseqüências do procedimento cirúrgico.

Os pacientes foram esclarecidos sobre os riscos e conseqüências do procedimento cirúrgico; a influência das modificações anatômicas do trato gastrointestinal no estado nutricional com ênfase em vitaminas e minerais; a necessidade imperiosa de mudança nos hábitos alimentares por meio da reeducação alimentar; a obrigatoriedade de suplementação vitamínica e minerálica por tempo indeterminado; a realização de consultas com equipe multidisciplinar e de rotina bioquímica trimestral no primeiro, semestral do segundo ao terceiro ano e anual a partir deste; a liberdade de deixar de participar do estudo sem que isso traga prejuízo à continuidade obrigatória do seu tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D e a garantia de sigilo e privacidade.

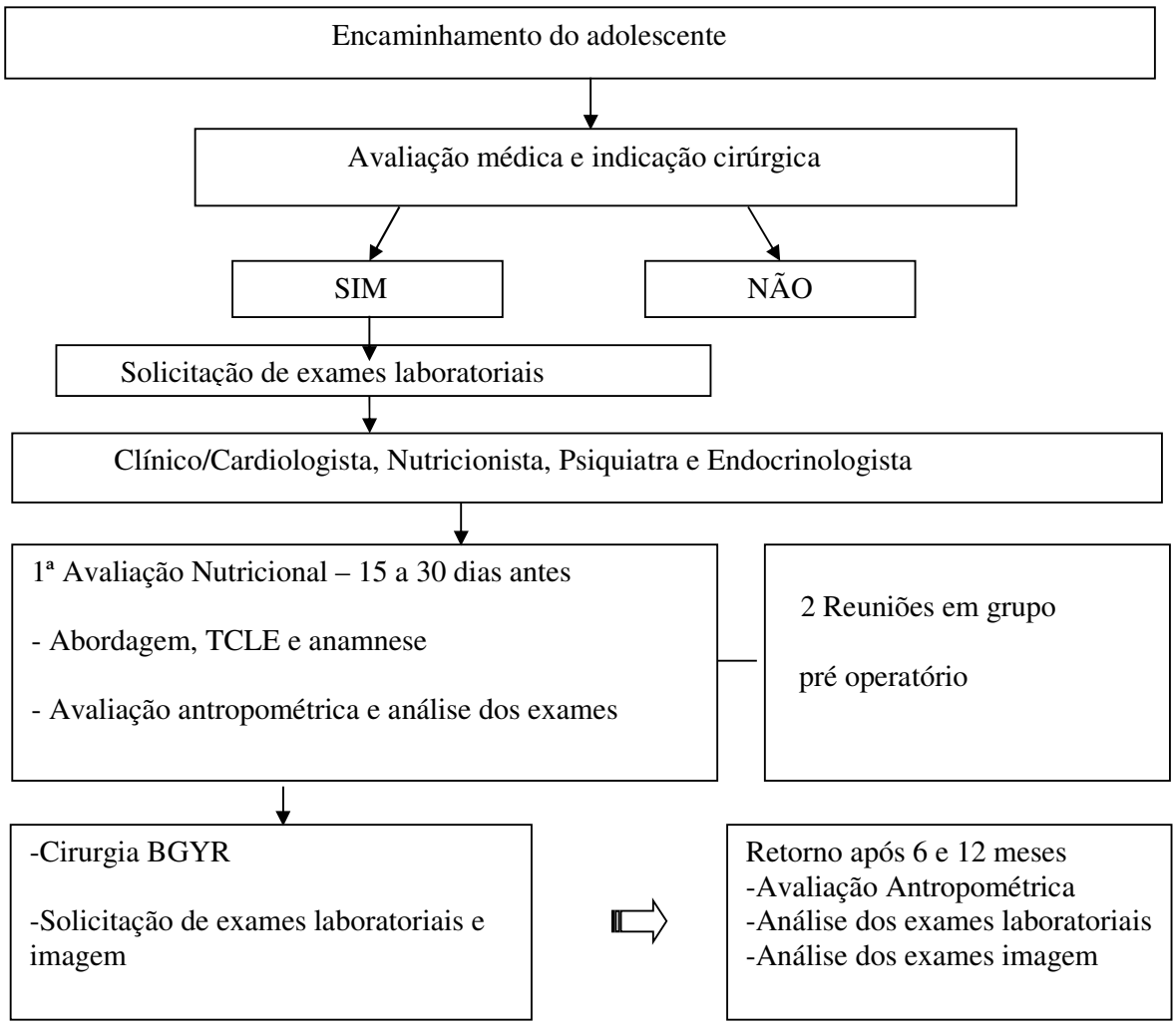

Figura 1 – Fluxograma de coleta de dados e rotina da equipe

5.4 - Estado nutricional de vitamina D

O sangue coletado para quantificação de vitamina D ocorre em tubo heparinizado e as amostras foram centrifugadas em até 2 horas após a coleta para separação e extração do soro. Após a centrifugação, o soro foi extraído e transferido para eppendorfs previamente rotulados com tinta indelével, envolvidos com papel alumínio e, novamente, etiquetados para armazenamento imediato em refrigeração, à temperatura de 2 a 8ºC, para posterior análise.

A análise da vitamina D foi feita sob a forma de 25(OH)D e o método utilizado para sua quantificação é a cromatografia líquida de alta eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV), considerada padrão-ouro para essa análise. A técnica utilizada foi a de separação de misturas, de modo que o mesmo aparelho fazia a separação dos analitos contidos na amostra e sua quantificação, empregando uma fase móvel líquida e uma fase estacionária finamente

dividida. A fase móvel foi um liquido de baixa viscosidade e a fase estacionária é um adsorvente sólido através do qual, por recurso em alta pressão, se faz passar a fase estacionária. O processo da quantificação funciona, basicamente, pela adsorção do analito de interesse na fase estacionária. O tempo de retenção permite a separação das várias substâncias que compõe a amostra em analitos e interferentes [200].

Os valores séricos obtidos foram comparados com os pontos de corte para normalidade propostos por Holick *et al* [85]. Deste modo, a concentração sérica de vitamina D foi classificada como deficiência (≤ 20 ng/mL), insuficiência (≥ 21 ng/mL e < 29 ng/mL) e adequado (≥ 30 ng/mL e < 100 ng/mL).

5.5. Protocolo de avaliação de exposição solar

Para a complementação da avaliação do estado nutricional de vitamina D foi realizada pesquisa de exposição solar dos adolescentes integrantes do estudo mediante a aplicação de protocolo validado por Hanwell *et al* [201], antes e após a cirurgia (Anexo 3). O tempo de exposição solar foi avaliado de acordo com a quantidade de minutos diários, sendo considerado tempo de exposição adequado ≥ 20 minutos/dia.

5.6. Avaliação do PTH sérico

A coleta do sangue realizada para quantificação de PTH foi realizada em tubo não heparinizado. As amostras foram centrifugadas imediatamente após a coleta para separação e extração do soro. Após a centrifugação, o soro foi extraído e transferido para eppendorfs previamente rotulados com tinta indelével, para armazenamento imediato em freezer, a uma temperatura de -20ºC, para posterior análise. O método utilizado para análise do PTH foi o ensaio imunoenzimático por quimioluminiscência. A técnica baseia-se em uma reação imunológica entre antígeno e anticorpo, onde o hormônio é marcado com isótopo radioativo (quimioluminescência). O ensaio imunoquimioluminométrico utiliza uma enzima como marcador, e o substrato forma um produto instável de alta energia. O sinal gerado é mensurável após alguns segundos utilizando-se aparelho luminômetro. A quantidade de reagente marcado quantifica o anticorpo não marcado. O ponto de corte utilizado para indicar hiperparatireoidismo secundário foram concentrações séricas superiores a 53,0 pg/mL [202].

5.7 - Avaliação da leptina sérica

O sangue coletado para quantificação de leptina ocorreu em tubo não heparinizado. As amostras são prontamente centrifugadas a 3000 rpm após a coleta para separação e extração do soro. Após a centrifugação, o soro é extraído e transferido para eppendorfs previamente rotulados com tinta indelével, envolvidos com papel alumínio e novamente etiquetados para ser mantido sob refrigeração a temperatura de 2 a 8ºC, para posterior análise.

A leptina foi analisada pelo método radioimunoensaio, onde são utilizados anticorpos conjugados com radioisótopos para quantificar os ensaios. O radioimunoensaio é um método sensível para a análise quantitativa das reações antígeno-anticorpo, permitindo medidas rápidas e precisas, onde a quantidade de reagente marcado (antígeno) quantifica o anticorpo não-marcado na amostra. Os valores séricos obtidos são comparados com os pontos de corte específicos para população obesa e de acordo com o sexo.

Os valores de leptina foram expressos em ng/ml, e o ponto de corte para inadequação utilizado foi do kit ELISA DBC Inc. (feminino >11,1 ng/mL e masculino >5,6 ng/mL).

5.8 – Avaliação da resistência à insulina

A resistência à insulina foi determinada pelo método *Homeostasis Model Assessment Inde*x (HOMA) por meio do cálculo, no qual HOMA -IR = insulinemia de jejum (mU/L) x glicemia de jejum (mmol/L)/22,5. O ponto de corte adotado é de >3,16 [203].

5.9 - Avaliação da proteína C reativa (PCR)

Dosada por método de nefelometria. Partículas de poliestireno recobertas com um anticorpo monoclonal anti-PCR sofrem aglutinação quando misturadas aos soros de pacientes que contêm PCR. A intensidade da luz dispersa é proporcional à concentração de PCR da amostra. A concentração da PCR (expressa em mg por litro de soro), é calculada a partir de uma curva elaborada com um soro padrão, testado em diferentes diluições. O ponto de corte adotado para inadequação foi de > 0,50 mg/dL [204].

5.10 – Outros exames laboratoriais

Foram realizados exames laboratoriais para a avaliação do perfil lipídico, considerando o CT e TG, obtidos por meio do método colorimétrico enzimático, e as frações LDL-c e HDL-c, obtidos pelo método de inibição seletiva. Os valores de referência adotados (Quadro 2) foram aqueles da I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia [205].

Quadro 2 - Valores de referência do perfil lipídico propostos para a faixa etária de 2 a 19 anos

Lipídios	Desejáveis (mg/dL)	Limítrofes (mg/dL)	Aumentados (mg/dL)
Colesterol total	< 150	150-169	≥ 170
LDL-c	< 100	100-129	≥ 130
HDL-c	≥ 45		
TG	< 100	100-129	≥ 130

LDLc =Low Density Lipoprotein, HDL-c =High Density Lipoprotein, TG=Triglicerídios

A determinação das concentrações séricas de glicose foi realizada pelo método enzimático colorimétrico, e o ponto de corte adotado para inadequação é de ≥ 100,0mg/dL, considerado pelo *International Diabetes Federation* (IDF)[206].

A análise do cálcio iônico foi realizada pela dosagem direta por eletrodo seletivo, e considerado como inadequados valores < 1,20 mmol/L [207].

A análise da fosfatase alcalina foi realizada pelo método enzimático colorimétrico, e considerado como inadequados valores > 128,0 U/L[207].

A análise do fósforo foi realizada pelo método colorimétrico e, considerado como inadequados valores < 4,0 mg/dL [207].

A análise do magnésio foi realizada pelo método colorimétrico e, considerado como inadequados valores < 1,6 mg/dL [207].

5.11 - Hipertensão arterial sistêmica (HAS)

A aferição da pressão arterial foi realizada no membro superior direito, na posição supina, com o paciente sentado e em repouso por, pelo menos, cinco minutos. O esfigmomanômetro utilizado foi o de coluna de mercúrio com o ponto zero localizado ao nível da linha axilar média. Os manguitos são adequados à circunferência e comprimento do braço dos indivíduos, de acordo com as normas da V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial [208]. Foram realizadas três medidas com intervalo de, no mínimo, um minuto entre as mesmas, sendo a média das duas últimas consideradas a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) do paciente.

A classificação adotada para o diagnóstico da HAS foi baseada na I Diretriz de Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência da Sociedade Brasileira de Cardiologia [205] que classifica: normalidade (PAS e PAD em percentis <90; pré-hipertensão (PAS e/ou PAD em percentis >90 e <95 ou sempre que a PA >120/80mmHg); HAS estágio 1

(PAS e/ou PAD em percentis entre 95 e 99 acrescido de 5 mmHg) e HAS estágio 2 (PAS e/ou PAD em percentis > 99 acrescido de 5 mmHg). Configura portanto, HAS, valores de PAS e/ou PAD maiores ou iguais ao percentil 95 para sexo, idade e altura.

5.12 – Diagnóstico da esteatose hepática

Para o diagnóstico da EH foi utilizada ultrassonografia de abdome total [209], realizada em visor C, Philips®, transdutor convexo de 2-5 MHz, realizada por um único médico especialista em diagnóstico por imagem.

5.13 - Síndrome metabólica

Para o diagnóstico da SM foram utilizados os critérios propostos pela International Diabetes Federation [206.] Para os adolescentes com idade menor que 16 anos foram utilizados os critérios da IDF modificados para esta população, que considera o PC igual ou superior ao percentil 90 e a presença de duas ou mais das mesmas características clínicas utilizadas para os adultos [210]. Para os adolescentes com 16 anos ou mais foram utilizados os mesmos critérios dos adultos, como recomendado pelo IDF. O quadro 3 mostra os pontos de corte para definição da SM para adolescentes.

Quadro 03. Pontos de corte para definição de síndrome metabólica adolescentes

Componentes da SM	Adolescentes ≥ 16 anos	Adolescentes < 16 anos
Obesidade	PC ≥ 90 cm para homens e PC ≥ 80 cm para mulheres	PC ≥ percentil 90
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL	≥ 100 mg/dL
Triglicerídeos	≥ 150 mg/dL	≥ 150 mg/dL
HDL-colesterol	< 40 mg/dL para homens e < 50 mg/dL para mulheres	< 40 mg/dL
Pressão Arterial	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85	PAS ≥ 130 ou PAD ≥ 85

PAS= pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, PC=perímetro da cintura

5.14 - Avaliação da DMO

A DMO estabeleceu-se como o método mais moderno, aprimorado e inócuo para avaliação das medidas da DMO e por meio delas comparar com os padrões para idade e sexo, condição indispensável para o diagnóstico de doenças que possam atingir os ossos. É o único método reconhecido pela Organização Mundial de Saúde que permite o diagnóstico de osteoporose.

O método de diagnóstico foi feito por imagem, baseando-se na medida de transmissão de raios X com 2 níveis de energia. Este feixe atravessa o indivíduo no sentido póstero-anterior e é captado por um detector. O programa calcula a densidade de cada amostra e diferencia o conteúdo mineral ósseo dos tecidos moles (gordura, água, músculos e órgãos) através da atenuação da energia de forma diferente entre os tecidos, permitindo assim a construção da imagem da área de interesse. O exame fornece o valor absoluto da DMO da área estudada, em g/cm^2 e o percentual de perda óssea em relação à média da população da mesma faixa etária.

As vértebras lombares (L1-L4) e o colo do fêmur, foram identificadas com o auxílio do *software* apropriado (Encore). O exame da coluna lombar é usado como diagnóstico de osteoporose e apresenta maior sensibilidade para monitoração terapêutica, pois é uma área onde acontece um rápido *turnover* do osso metabolicamente ativo. A análise do fêmur proximal envolve a medida de DMO de três regiões: colo do fêmur, trocanter maior e Triângulo de Wards. Por convenção, o exame é realizado apenas à direita, e a aquisição da imagem é realizada no mesmo local e por um único profissional devidamente treinado.

A DMO foi avaliada nos sítios coluna lombar L1-L4 e colo de fêmur através da técnica da absorciometria de feixe duplo de energia, emitida por uma fonte de raios X – DXA, modelo *HOLOGIC Discovery A* (*Hologic Inc.®, Waltham, Massachusetts, USA*).

O critério utilizado para classificação da massa óssea é o proposto pela Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens), sendo considerada massa óssea abaixo da faixa esperada para a idade se o Z-score for < -2DP e, massa óssea dentro dos limites esperados para a idade quando o Z-score for > -2DP [211].

Porém, algumas condições clínicas podem inviabilizar o exame, tais como grandes deformidades, uso de próteses metálicas na área do exame, peso corporal acima de 125 Kg entre outras condições. Tendo em vista a população estudada, não foi possível a realização do exame no período pré-operatório.

5.15 - Idade óssea

A idade óssea, que estima o nível da maturidade biológica, é determinada por meio de radiografia da mão e punho no lado esquerdo do paciente, onde centros de ossificação dessas determinadas regiões são comparados com um modelo de referência [212]. Esse exame radiológico foi realizado no Laboratório conveniado e por um único profissional devidamente treinado.

5.16 – Avaliação antropométrica

A avaliação antropométrica foi realizada por único avaliador durante a consulta de rotina dos pacientes, com obtenção dos dados de peso, estatura e perímetro da cintura.

O peso foi obtido por meio de balança eletrônica do tipo plataforma (Filizola), com capacidade de 300 kg, com variação de 100g. A estatura foi obtida mediante a utilização de estadiômetro, acoplado à balança, de extensão até 200 cm, com precisão de 0,1 cm, com o paciente em pé, descalço, calcanhares juntos, costas eretas e braços estendidos sobre o corpo [213]. A estatura foi registrada em centímetros, considerando a primeira casa decimal.

Com os dados do peso e da estatura foi calculado o IMC para classificação do estado nutricional e foram considerados como obesidade grave os que se encontravam igual ou acima do percentil 99,9 (Quadro 4) [214].

Quadro 4- Classificação da Obesidade em adolescentes, de acordo com a WHO.

Percentil IMC/Idade	**Classificação**
≥ Percentil 3 e ≤ Percentil 85	Eutrofia
> Percentil 85 e ≤ Percentil 97	Sobrepeso
> Percentil 97 e ≤ Percentil 99,9	Obesidade
> Percentil 99,9	Obesidade Grave

Fonte: WHO, 2007

Mediante a utilização do IMC, classificado segundo os pontos de corte propostos pela OMS (1998), foi avaliado o sucesso cirúrgico após 1 ano [215;216], considerando a seguinte classificação:

- IMC < 30kg/m^2 para pacientes com IMC inicial < 50kg/m^2 ou
- IMC < 35kg/m^2 para pacientes com IMC inicial ≥ 50kg/m^2 .

A medida do perímetro da cintura (PC) foi realizada com fita métrica inextensível de 200 cm e variação de 0,1 cm, no maior diâmetro sagital abdominal, estando o adolescente em pé, com abdômen relaxado, braços ao longo do corpo, pés juntos e com o peso dividido em ambas as pernas. A medida foi realizada ao final da expiração normal do indivíduo. O ponto de corte utilizado foi baseado no percentil 90, proposto por Freedman *et al* [217].

5.17 - Análise estatística

A análise descritiva apresentou na forma de tabelas os dados observados, expressos pela mediana e amplitude interquartílica (AIQ) para dados numéricos (quantitativos) e pela frequência (n) e percentual (%) para dados categóricos (qualitativos), juntamente com alguns gráficos ilustrativos.

A análise inferencial foi composta pelos seguintes métodos:

1) A *ANOVA de Friedman* foi usada para verificar se existe variação significativa na Vitamina D e nas variáveis antropométricas, metabólicas e ósseas ao longo de três momentos de avaliação (pré-operatório, 6 meses e 12 meses), juntamente com o *teste de comparações múltiplas de Nemenyi*, que identificou quais os momentos que diferiram significativamente entre si;

2) O *teste dos postos sinalizados de Wilcoxon* foi aplicado para verificar se existe variação significativa nas medidas de densitometria óssea de 6 meses para 12 meses;

3) A *ANOVA para medidas repetidas de dados categóricos* pelo procedimento CATMOD[3] do pacote estatístico SAS® System foi utilizado para verificar se existe variação significativa na EH, HAS, SM e classificação de algumas variáveis de perfil ósseo;

4) O coeficiente de correlação de *Spearman* foi utilizado para medir o grau de associação entre os deltas da Vitamina D com os correspondentes das demais variáveis numéricas;

5) A *ANOVA de Kruskal-Wallis* foi usada para verificar se existe diferença significativa no delta da Vitamina D entre as categorias de evolução da HE e HAS, juntamente com o *teste de comparações múltiplas de Dunn*, que identificou quais as categorias que diferiram significativamente entre si e o *teste de Mann-Whitney* para comparação das variáveis numéricas entre os subgrupos com e sem sucesso cirúrgico.

Foram aplicados testes não paramétricos, pois as variáveis numéricas não apresentaram distribuição Gaussiana, devido à rejeição da hipótese de normalidade segundo o teste de Shapiro-Wilks. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo *software* SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

RESULTADOS

ARTIGO CIENTÍFICO Nº 01

IMPACTO DO BYPASS GÁSTRICO EM Y DE ROUX SOBRE O PERFIL ÓSSEO DE ADOLESCENTES APÓS 1 ANO DE ACOMPANHAMENTO

RESUMO

O aumento da deficiência de vitamina D (DVD) tem sido observado concomitante ao da obesidade, inclusive em adolescentes. Esta deficiência pode ser agravada naqueles que se submetem ao *Bypass* Gástrico em Y de Roux (BGYR) para controle da obesidade grave, uma vez que essa técnica cirúrgica promove alterações metabólicas que favorecem complicações nutricionais, como a deficiência de vitamina D (DVD), um importante micronutriente na homeostase osteomineral e do metabolismo do cálcio. O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da BGYR sobre o perfil ósseo de adolescentes após 1 ano de acompanhamento. Estudo prospectivo longitudinal com adolescentes obesos graves de ambos os sexos, com idade entre 15 e 20 anos e IMC/idade no percentil superior a 99,9. Os adolescentes foram avaliados antes e após 6 e 12 meses do BGYR. No pós-cirúrgico foram suplementados com 1.800UI de vitamina D e 250mg de carbonato de cálcio. Foram avaliados as concentrações séricas da 25(OH)D, cálcio, hormônio da paratireoide (PTH), fosfatase alcalina (FA), fósforo, magnésio. A idade óssea foi avaliada por radiografia e a densidade mineral óssea (DMO) por DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*). Foram obtidos dados de perímetro da cintura (PC); peso; estatura e, calculado o IMC. Foi avaliada a relação entre o sucesso da cirurgia e o estado nutricional de vitamina D. O nível de significância adotado pelo estudo foi de 5%. A amostra foi constituída por 64 adolescentes, com mediana de idade de 17,5 anos, sendo 65,6% do sexo feminino. A prevalência da DVD foi elevada no pré-operatório (43,7%), reduzida aos 6 meses (23,4%) porém, aos 12 meses, houve um aumento para 70,0% (p=0,001). A deficiência de cálcio no pré-operatório foi 65,6%, com melhora aos 6 meses, porém com piora significativa aos 12 meses. As concentrações séricas do PTH tiveram aumento significativo em todo o tempo de seguimento, alcançando inadequação de 70,0% ao final de 1 ano. Observou-se queda da DMO do colo do fêmur de 2,5% ($p < 0,0001$) e da coluna lombar 3,5% ($p < 0,0001$) de 6 meses para 12 meses. A redução da DMO da coluna lombar foi maior naqueles com PTH inadequado ($p = 0,015$). O sucesso cirúrgico foi alcançado por 82,8% dos adolescentes e se associou com a diminuição das concentrações séricas de vitamina D. Aqueles que não alcançaram o sucesso cirúrgico apresentaram, ao final de 12 meses, concentrações séricas de vitamina D superiores se comparado aos que perderam peso mais rapidamente. O PTH sérico foi mais elevado aos 12 meses, principalmente naqueles que obtiveram sucesso cirúrgico. O BGYR agravou as deficiências de vitamina D e cálcio e o hiperparatireoidismo secundário. Ocorreu diminuição da DMO e o sucesso da cirurgia apresentou impacto negativo no estado nutricional de vitamina D e no perfil ósseo.

Palavras chave: Adolescente; Obesidade Grave; Deficiência de vitamina D; Bypass Gástrico em Y de Roux; Densidade Mineral Óssea

ABSTRACT

The increase in vitamin D deficiency (VDD) has been observed concomitant with obesity, including adolescents. This deficiency can be exacerbated in those who undergo Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) to control severe obesity. However, this surgical technique promotes metabolic alterations favoring nutritional complications such VDD, an important micronutrient in osteomineral homeostasis and the metabolism of calcium. The aim of this study was to evaluate the impact of RYGB on bone health in adolescents after 1 year of follow-up. Longitudinal prospective study of severely obese adolescents of both sexes, aged between 15 and 20 years and BMI/age percentile greater than 99.9. The adolescents were assessed before and after 6 and 12 months after RYGB and in the postsurgical period were supplemented with 1.800UI of vitamin D and 250 mg calcium carbonate. We evaluated the serum levels of 25(OH)D, calcium, parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (ALP), phosphorus, magnesium. Bone age was assessed by radiography and bone mineral density (BMD) by DXA (Dual -energy X -ray absorptiometry). Waist circumference, weight; height was evaluated. The relationship between the success of the surgery and the vitamin A status D. The level of significance for the study was 5%. The sample consisted of 64 adolescents with a mean age of 17.5 years and 65.6% female. The prevalence of DVD was elevated preoperatively (43.7%), reduced to 6 months (23.4%), but at 12 months there was an increase to 70.0% ($p= 0.001$). Calcium deficiency preoperatively was 65.6%, with improvement at 6 months, but with significantly worse at 12 months. Serum concentrations of PTH increased significantly throughout the follow-up time, reaching inadequacy 70.0% at the end of 1 year. There was decrease in femoral neck BMD measurements of 2.5% ($p < 0.0001$) and lumbar spine by 3.5% ($p < 0.0001$) 6 months to 12 months. The reduction in lumbar spine BMD was higher in those with inadequate PTH ($p = 0.015$). Surgical success was achieved by 82.8% of adolescents and was associated with a decrease in vitamin D serum concentrations Those who did not achieve surgical success presented at the end of 12 months, serum concentrations of vitamin D higher compared to that they lost weight more rapidly. Serum PTH was higher at 12 months, especially those who obtained surgical success. The RYGB aggravated deficiencies in vitamin D and calcium and secondary hyperparathyroidism. There was a decrease in BMD and the success of the surgery had a negative impact on the nutritional status of vitamin D and bone profile.

Keywords: Severe Obese Adolescents; Vitamin D deficiency; Roux-en-Y Gastric Bypass; Bone mineral density

Introdução

A função mais consolidada da vitamina D está relacionada à saúde óssea, sendo responsável pela manutenção das concentrações séricas de cálcio e fósforo; maturação do colágeno e matriz celular [1] sendo essencial aos períodos de crescimento e desenvolvimento observados na infância e adolescência.

A deficiência de vitamina D (DVD) é atualmente reconhecida como uma pandemia e um problema de saúde pública atingindo, tanto adultos, quanto adolescentes [2;3;4]. Estima-se que 1 bilhão de pessoas no mundo apresentem algum grau de DVD [2].

HOLICK *et al*. [4] sugerem que crianças, adolescentes e adultos nos Estados Unidos estão tornando-se carentes de vitamina D, devido ao aumento na incidência de obesidade, redução no consumo de leite e aumento na proteção solar.

Um estudo conduzido por TURER *et al*. [5] encontraram em uma amostra representativa de crianças e adolescentes nos Estados Unidos (n= 12.292), a prevalência de 49,0% de DVD entre as crianças e adolescentes obesos graves e de 34,0% entre os obesos.

O aumento da prevalência da obesidade grave em adolescentes pode conduzir ao risco aumentado da persistência e progressão da doença, morte prematura ou morbidade na vida adulta [6;7]. Nesses casos, o tratamento clínico conservador geralmente é ineficaz [8] e a cirurgia bariátrica se impõe como uma forma de controle a médio e longo prazos. *O Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR) é a técnica cirúrgica mais realizada em adolescentes, tanto no Brasil [9] como em outros países [10]. Porém, apesar da redução do Índice de Massa Corporal (IMC) [11] e melhora das doenças associadas à obesidade [12], desordens metabólicas derivadas do procedimento cirúrgico promovem alterações metabólicas que favorecem complicações nutricionais, como a DVD, um importante micronutriente na homeostase osteomineral e do metabolismo do cálcio [13].

É importante considerar que antes mesmo do procedimento cirúrgico, os adolescentes obesos já podem apresentar DVD [14; 15]. E após a BGYR, alguns fatores podem contribuir ainda mais para a deficiência dessa vitamina e diminuição da densidade mineral óssea (DMO), como o aumento das concentrações séricas do hormônio da paratireoide (PTH), secundário à inadequação do consumo de cálcio. Sendo o PTH considerado um marcador precoce de descalcificação óssea, é responsável pela regulação da absorção de cálcio [16;17]. Adicionalmente, a absorção de vitamina D também pode ser prejudicada também pela redução na ingestão de lipídios no pós-operatório e pela diminuição de sais biliares, decorrente das alterações do trato digestório [14;18].

A DVD leva à diminuição na absorção de cálcio e aumento secundário do PTH, agravando, ainda mais, a deficiência dessa vitamina, trazendo possíveis prejuízos à DMO nestes adolescentes [19].

Com isso, o objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da BGYR sobre o perfil ósseo de adolescentes após um ano de acompanhamento na perspectiva de subsidiar estratégias nutricionais de prevenção e controle.

Casuística e Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo longitudinal com população constituída por adolescentes obesos graves avaliados antes e após 6 e 12 meses do BGYR. O referido estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ (nº011/10) e a inclusão dos pacientes foi realizada mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, pelo responsável legal ou pelo próprio paciente, quando esse apresentasse idade superior a 18 anos, de acordo com a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde.

A obtenção da amostra foi por conveniência, composta por adolescentes com indicação cirúrgica, atendidos no Centro Multidisciplinar de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, no município do Rio de Janeiro. Assim, todos os adolescentes atendidos no período de janeiro de 2012 a setembro de 2015 tiveram a mesma probabilidade de compor a presente amostra.

Os critérios de inclusão foram adolescentes, de ambos os sexos, com idade entre 15 e 20 anos com IMC/idade no percentil superior a 99,9. Não foram incluídos aqueles que realizaram cirurgias disabsortivas e restritivas prévias, que tinham síndromes disabsortivas intestinais, neoplasias, em uso de suplemento contendo vitamina D e cálcio, gestante ou nutriz, ou que apresentassem doenças renais e doenças hepáticas, exceto esteatose hepática.

Todos os pacientes que participam do estudo receberam o diagnóstico do estado nutricional, orientação nutricional e foram orientados a fazerem uso da suplementação padrão do protocolo estabelecido pelo Centro Multidisciplinar. Nos primeiros 40 dias de pós-operatório a suplementação de rotina adotada pela clínica, contém 400 UI de vitamina D e 80mg de carbonato de cálcio. Após este período a suplementação passa a ser de 1.800 UI de vitamina D e de 250mg de carbonato de cálcio até completar um ano.

Os pacientes foram submetidos às avaliações antropométrica, laboratorial e clínica antes e após 6 e 12 meses da cirurgia. Na avaliação antropométrica foi medido o peso corporal por meio de balança eletrônica do tipo plataforma, com capacidade de 300 kg com variação de 100g. A estatura foi obtida mediante a utilização de estadiômetro acoplado à balança, de

extensão até 200 cm, com precisão de 0,1 cm, com o paciente em pé, descalço, calcanhares juntos, costas eretas e braços estendidos sobre o corpo. Com os dados do peso e da estatura foi calculado o IMC para classificação do estado nutricional e foram considerados como portadores de obesidade grave os que se encontravam igual ou acima do percentil 99,9 [20].

Mediante a utilização do IMC, classificado segundo os pontos de corte propostos pela OMS (1998), foi avaliado o sucesso cirúrgico, sendo considerada a seguinte classificação: IMC < 30kg/m^2 para pacientes com IMC inicial < 50kg/m^2 ou IMC < 35kg/m^2 para pacientes com IMC inicial ≥ 50kg/m^2 [21;22].

O perímetro da cintura (PC) foi medido com fita métrica flexível e inelástica, de 200 cm e variação de 0,1 cm. A medição foi realizada no maior diâmetro sagital abdominal, estando o adolescente em pé, com abdômen relaxado, braços ao longo do corpo, pés juntos e com o peso dividido em ambas as pernas. A medida foi realizada ao final da expiração do indivíduo. O ponto de corte foi baseado no percentil 90, proposto por Freedman [23].

Todas as medidas foram feitas em duplicata, por um único avaliador treinado, aceitaram-se variações de 0,5 cm e foi calculada a média entre os valores.

A coleta de material para análise dos dados bioquímicos foi realizada em laboratório especializado, conveniado com a clínica. As amostras de sangue de 10 mL foram obtidas por punção venosa dos pacientes, após jejum de 12 horas.

A análise da vitamina D foi feita pela quantificação da 25(OH)D. Utilizou-se o método da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV), considerada padrão-ouro para essa análise. A deficiência de vitamina D foi definida como valores menores ou iguais a 20,0 ng/mL, a insuficiência entre 21 ng/ml e 29 ng/ml e a suficiência entre 30 ng/ml e 99 ng/ml [24].

Para a complementação da avaliação do estado nutricional de vitamina D foi realizada a avaliação da exposição solar dos pacientes mediante protocolo traduzido para língua portuguesa, validado por Hanwell [25]. O tempo de exposição solar foi avaliado nos tempos propostos pelo estudo, de acordo com a quantidade de minutos diários, sendo considerado tempo de exposição adequado ≥ 20 minutos/dia.

O método utilizado para análise do PTH foi o ensaio imunoenzimático por quimioluminiscência e o ponto de corte utilizado para indicar hiperparatireoidismo secundário como concentrações séricas superiores a 53,0 pg/mL [26]. A análise do cálcio iônico foi realizada pela dosagem direta por eletrodo seletivo e foram considerados inadequados valores

< 1,20 mmol/L e da fosfatase alcalina (FA) pelo método enzimático colorimétrico sendo considerados inadequados, valores > 128,0 U/L.[27].

A análise do fósforo e do magnésio foram realizadas pelo método colorimétrico sendo considerados inadequados, valores < 4,0 mg/d e < 1,6 mg/dL respectivamente [27].

A proteína C reativa (PCR) foi dosada por método de nefelometria. O ponto de corte adotado, para considerar elevado risco cardiovascular, foi maior que 0,5 mg/dL [28].

A idade óssea foi determinada por meio de radiografia da mão e punho no lado esquerdo do paciente, onde centros de ossificação dessas regiões foram comparados com um modelo de referência [29].

A densidade mineral óssea (DMO) foi avaliada nos sítios coluna lombar L1-L4 e colo de fêmur através da técnica da absorciometria de feixe duplo de energia, emitida por uma fonte de raios X – DXA (*Dual-energy X-ray absorptiometry*), modelo *HOLOGIC Discovery A* (*Hologic Inc.®, Waltham, Massachusetts, USA*).

O critério utilizado para classificação da massa óssea foi o proposto pela Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens), sendo considerada massa óssea abaixo da faixa esperada para a idade quando o Z-score < -2DP e, massa óssea dentro dos limites esperados para a idade quando o Z-score > -2DP [30].

Considerando que algumas condições clínicas podem inviabilizar a realização do DXA, como o caso de peso corporal acima de 125 Kg [30], não foi possível a realização do referido exame no período pré-operatório.

A análise estatística foi processada pelo *software* SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC). Foram utilizados os seguintes testes: ANOVA de *Friedman* para verificar variação significativa nas concentrações de vitamina D, nas variáveis antropométricas e ósseas ao longo de três momentos de avaliação (pré-operatório, 6 meses e 12 meses), juntamente com o teste de comparações múltiplas de *Nemeny*; Teste *Wilcoxon* para verificar variação significativa nas medidas do DXA de 6 meses para 12 meses; ANOVA para medidas repetidas de dados categóricos pelo procedimento CATMOD do pacote estatístico SAS® System para verificar variação e classificação de algumas variáveis de perfil ósseo; Coeficiente de correlação de *Spearman* para medir o grau de associação entre os deltas da Vitamina D com os correspondentes das demais variáveis numéricas; ANOVA de *Kruskal-Wallis* para verificar diferença no delta da Vitamina D juntamente com o teste de comparações múltiplas de *Dunn; e teste de Mann-Whitney* para comparação das variáveis

numéricas entre os subgrupos com e sem sucesso cirúrgico. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

A amostra foi constituída por 64 adolescentes sendo 65,6% (n=42) do sexo feminino e 34,4% (n=22) do sexo masculino, com mediana de idade de 17,5 anos (16-18 anos). A mediana da idade óssea no pré-operatório foi de 16,4 anos (15-17 anos) para as meninas e de 17,2 anos (16-18 anos) para os meninos.

Apesar da amostra ter sido formada predominantemente por adolescentes do sexo feminino, do ponto de vista estatístico, não foi encontrada diferença significativa entre os sexos, razão pela qual optou-se por análise conjunta visando obtenção de resultados mais robustos.

Observou-se redução significativa, ao longo do tempo, em todas as variáveis antropométricas (Tabela 1).

Tabela 1. Características gerais da amostra de adolescentes antes e após Bypass Gástrico em Y de Roux segundo as variáveis antropométricas

Variável	Momento	Mediana	AIQ	*p valor* [a]	Diferenças significativas [b]
Peso (Kg)	Pré	123,0	113,0 - 136,0	< 0,0001	Pré ≠ 6m
	6 meses	82,8	72,8 - 94,0		Pré ≠ 12m
	12 meses	76,1	68,3 - 87,2		6m ≠ 12m
IMC (Kg/m^2)	Pré	44,1	41,4 - 47,8	< 0,0001	Pré ≠ 6m
	6 meses	28,9	26,9 - 33,0		Pré ≠ 12m
	12 meses	27,1	24,3 - 30,4		6m ≠ 12m
PC (cm)	Pré	123,0	114,0 - 128,0	< 0,0001	Pré ≠ 6m
	6 meses	93,0	89,0 - 101,0		Pré ≠ 12m
	12 meses	86,5	80,0 - 92,8		6m ≠ 12m

AIQ: amplitude interquartílica (Q1 - Q3).
[a] ANOVA de Friedman; [b] teste de comparações múltiplas de Nemenyi, ao nível de 5%; [c] teste dos postos sinalizados de Wilcoxon.
IMC=Índice de Massa Corporal, PC=Perímetro da cintura

O tempo de exposição solar (atividade ao ar livre) no pré-operatório foi de 17,0 minutos/dia (16-18 minutos). Após 6 e 12 meses de cirurgia esse tempo foi de 22,0 minutos/dia (17-27 minutos) e de 29,0 minutos/dia (23-34 minutos), respectivamente. Houve

relato de utilização de protetor solar em 80% dos adolescentes avaliados. Na tabela 2, pode-se observar a análise longitudinal da vitamina D e variáveis do perfil ósseo.

Tabela 2. Análise longitudinal das concentrações séricas de Vitamina D sérica e demais variáveis do perfil ósseo dos adolescentes antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux

Variável	Tempo	Mediana	AIQ	*p valor* [a]	Diferenças significativas [b]
Vitamina D (ng/mL)	Pré	21,0	16,3 - 27,0	0,010	Pré ≠ 6m
	6 meses	25,5	21,0 - 29,0		6m ≠ 12m
	12 meses	20,0	16,0 - 27,0		
Cálcio (mmol/L)	Pré	1,08	1,02 - 1,22	< 0,0001	Pré ≠ 6m
	6 meses	1,25	1,20 - 1,26		6m ≠ 12m
	12 meses	1,14	1,03 - 1,19		
PTH (pg/ml)	Pré	44,0	33,0 - 56,7	0,001	Pré ≠ 6m
	6 meses	52,0	40,3 - 66,3		Pré ≠ 12m
	12 meses	63,0	50,0 - 78,0		6m ≠ 12m
FA (U/L)	Pré	74,0	68,0 - 84,0	0,64	
	6 meses	74,0	67,0 - 93,8		
	12 meses	78,0	68,3 - 93,8		
Fósforo (mg/dL)	Pré	3,30	2,70 - 3,90	0,57	
	6 meses	3,45	2,83 - 3,90		
	12 meses	3,65	2,90 - 3,90		
Mg (mg/dL)	Pré	2,00	1,80 - 2,10	0,018	Pré ≠ 6m
	6 meses	2,10	1,90 - 2,58		6m ≠ 12m
	12 meses	2,00	1,90 - 2,10		

AIQ: amplitude interquartílica (Q1 - Q3).
[a] ANOVA de Friedman; [b] teste de comparações múltiplas de Nemenyi, ao nível de 5%.
PTH=Hormônio da paratireoide FA=Fosfatase Alcalina Mg=Magnésio

Observou-se variação significativa ao longo do tempo na maioria das variáveis do perfil ósseo, exceto na fosfatase alcalina e fósforo. As concentrações séricas da vitamina D aumentam após 6 meses, porém reduzem após 1 ano e apresentaram valores menores do que no pré-operatório. Comportamento semelhante acontece com o cálcio e magnésio. Já o fósforo e o PTH se elevam ao longo do tempo.

Na tabela 3, pode-se observar a análise longitudinal em (%) do estado nutricional de vitamina D categorizadas em deficiente, insuficiente e suficiente, e outras variáveis do perfil categorizadas em inadequado e adequado.

Tabela 3. Percentual de inadequação e adequação da Vitamina D, Cálcio e PTH dos adolescentes antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux

Variável	Categoria	Pré		6 meses		12 meses		*p valor* [a]	Diferenças significativa [a]
		N	%	N	%	N	%		
Vitamina D	Deficiente	28	43,7	15	23,4	34	53,1	0,001	Pré ≠ 6m
	Insuficiente	28	43,7	34	53,1	22	34,4		6m ≠ 12m
	Suficiente	8	12,5	15	23,4	8	12,5		
Cálcio	Inadequado	42	65,6	15	23,4	50	78,1	<0,0001	Pré ≠ 6m
	Adequado	22	34,4	49	76,6	14	21,9		6m ≠ 12m
PTH	Inadequado	22	34,0	32	50,0	45	70,0	<0,0001	Pré ≠ 12m
	Adequado	42	66,0	32	50,0	19	30,0		6m ≠ 12m

[a] ANOVA para medidas repetidas de dados categóricos pelo procedimento CATMOD do software SAS®.
PTH=Hormônio da paratireoide

Observou-se redução da DVD do pré-operatório para 6 meses, porém houve aumento da deficiência com percentuais acima de 50% ao final de 1 ano. A inadequação de cálcio reduziu aos 6 meses, porém aumentou significativamente após 12 meses. Já o PTH a inadequação foi elevada e progressiva ao longo do tempo estudado.

A análise longitudinal da DMO do colo do fêmur e da coluna lombar pode ser observada na tabela 4.

Tabela 4. Análise longitudinal da DMO do colo do fêmur e da coluna lombar aos 6 e 12 meses dos adolescentes submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux

Variável	Tempo	Mediana	AIQ	*p valor*	Diferenças significativas
DMO fêmur (Z-escore)	6 meses	-0,1	-0,2 - 1,0	< 0,0001	6m ≠ 12m
	12 meses	-0,2	-0,8 - -0,1		
DMO coluna (Z-escore)	6 meses	-0,2	-1,0 - 1,0	< 0,0001	6m ≠ 12m
	12 meses	-0,5	-1,0 - -0,3		

AIQ: amplitude interquartílica (Q1 - Q3). Teste dos postos sinalizados de Wilcoxon.
DXA= *Dual-energy X-ray absorptiometry*

Observou-se redução significativa nas medidas do delta DMO do colo do fêmur de 2,5% e da coluna lombar 3,5% de 6 meses para 12 meses. A redução da DMO da coluna lombar foi maior no subgrupo com PTH inadequado comparado com o adequado.

A tabela 5 demonstra a mediana e amplitude interquartílica (AIQ) do delta absoluto da DMO da coluna lombar, segundo o estado nutricional de vitamina D (deficiente, insuficiente e suficiente), cálcio (inadequado e adequado) e PTH (inadequado e adequado) e o correspondente nível descritivo (*p valor*) do teste estatístico.

Tabela 5. Variação da DMO (Z-score) da coluna lombar dos adolescentes submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux segundo a classificação do estado nutricional de Vitamina D, Cálcio e PTH em 12 meses

Variável	Categoria	N	Mediana	AIQ	*P valor*
Vitamina D	Deficiente	34	-3,0	-5,8 - -0,8	0,52
	Insuficiente	22	-2,0	-4,3 - -2,0	
	Suficiente	8	-2,0	-2,8 - -2,0	
Cálcio	Inadequado	50	-2,0	-4,3 - -1,8	0,90
	Adequado	14	-2,0	-4,0 - -1,8	
PTH	Inadequado	45	-4,0	-8,0 - -2,0	**0,015**
	Adequado	19	-2,0	-3,0 - -1,0	

[a] ANOVA de Kruskal-Wallis (Vitamina D) ou de Mann-Whitney (Cálcio e PTH).
DXA= *Dual-energy X-ray absorptiometry* PTH=Hormônio da paratireóide

Observou-se que a redução (delta) da DMO da coluna lombar foi significativamente maior no subgrupo com PTH inadequado do que no adequado.

Não foi observada diferença significativa da DMO (Z-score) do colo do fêmur segundo a classificação de inadequação e adequação da vitamina D (p=0,95); cálcio (p=0,95) e PTH (p=0,80) em 12 meses.

Quanto ao sucesso cirúrgico, 82,8% dos adolescentes alcançaram a perda de peso que caracteriza sucesso até 1 ano da realização da BGYR e, 17,2% foram classificados naqueles que não tiveram sucesso dentro de 12 meses. Dentre aqueles que tiveram sucesso foi observado que as concentrações séricas de vitamina D foram maiores após 6 meses quando comparadas aos que não tiveram sucesso, porém, foram menores após 1 ano. Já as concentrações do PTH permaneceram maiores tanto aos 6 quanto aos 12 meses naqueles que tiveram sucesso cirúrgico (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação das concentrações séricas de Vitamina D, Cálcio e PTH dos adolescentes após 6 e 12 meses segundo o sucesso cirúrgico.

Variável	Sucesso (n=53/82,8%)		Insucesso (n=11/17,2%)		*p valor*
	Mediana	IIQ	Mediana	IIQ	
Vitamina D 6 meses (ng/mL)	27,4	20,5 - 37,0	24,0	21,0 - 33,0	**0,048**
Vitamina D 12 meses (ng/mL)	19,0	17,0 - 25,5	23,0	14,0 - 27,0	**0,047**
Cálcio 6 meses (mmol/L)	1,00	1,20 - 1,27	1,25	1,15 - 1,26	**0,000**
Cálcio 12 meses (mmol/L)	1,00	1,04 - 1,20	1,10	1,03 - 1,24	**0,000**
PTH 6 meses (pg/ml)	57,0	41,0 - 66,0	46,0	37,0 - 67,0	**0,000**
PTH 12 meses (pg/ml)	72,0	62,0 - 87,0	61,0	45,0 - 77,0	**0,000**

IIQ: intervalo interquartílico (Q1-Q3). Teste de Mann-Whitney. PTH=Hormônio da paratireóide

Discussão

Nossos resultados demonstram elevado percentual de DVD no pré-operatório e alguns mecanismos podem justificar a alta deficiência observada neste período, como o aprisionamento da vitamina D no tecido adiposo, a baixa frequência à exposição solar, a redução da capacidade da síntese cutânea, a ingestão insuficiente de alimentos fonte de vitamina D e cálcio, e alterações no metabolismo hepático [34;35;36].

Após 6 meses de cirurgia, apesar de uma diminuição da deficiência, a DVD voltou a ser elevada ao final de 12 meses da BGYR, quando somente 12,5% da amostra total estavam com concentrações adequadas dessa vitamina. Esses resultados são preocupantes, merecendo destaque o fato das elevadas prevalências de DVD terem ocorrido paralelamente ao aumento do tempo de exposição solar, que se apresentaram acima do ponto de corte preconizado por Holick e da utilização de suplemento de vitamina D, equivalente a três vezes as recomendações diárias preconizadas pelo *Institute of Medicine* (IOM, 2011).

O aumento nas concentrações séricas de 25(OH)D, após 6 meses do procedimento cirúrgico pode ser justificado pelo impacto inicial da perda de peso pois é reconhecido que, nos primeiros 6 meses, ocorre maior perda proporcional de peso após BGYR [33;31;13], com

possível liberação do estoque de vitamina D que estava retido no tecido adiposo, aumentando as concentrações séricas e sua biodisponibilidade para os tecidos alvo [34;35;36].

Ao final de um ano, os pacientes apresentaram redução na concentração sérica de 25(OH)D, alcançando percentual de DVD superior ao pré-operatório. Apesar da manutenção da perda de peso, esta não era tão intensa quanto as observadas nos 6 primeiros meses, e grande parte do tecido adiposo já havia sido perdido, com consequente redução dos estoques retidos da vitamina D.

Neste momento, destacamos três fatores envolvidos nas alterações observadas após 1 ano de pós-operatório: o componente disabsortivo da técnica cirúrgica que pode contribuir para a redução da absorção da vitamina D, como mostra o estudo realizado por Kaulfers et al. [13]; o aumento do hiperparatireoidismo secundário, corroborado pelo estudo de Karefylakis et al. [37] e a deficiência de cálcio.

Há alteração no processo de absorção de cálcio, já que este é absorvido principalmente no duodeno e no jejuno proximal, por meio de processo ativo mediado pela vitamina D [38;39], situação essa agravada pela ausência ou redução do ácido clorídrico decorrente da técnica cirúrgica. O leite e seus derivados também não são bem tolerados por esses pacientes, devido a frequente intolerância à lactose após a RYGB que se justifica pela redução na produção de lactase [1]. Este fato pode contribuir para uma baixa ingestão de cálcio, uma vez que este mineral é encontrado principalmente em produtos lácteos. A ingestão diminuída de vegetais observada nesses pacientes contribui para essa deficiência, pois os vegetais verde-escuros também são fontes de cálcio, ainda que em menor biodisponibilidade. Em paralelo, outro aspecto importante após a cirurgia é a diminuição da absorção de lipídios, com consequentemente redução na absorção de vitaminas lipossolúveis, como a vitamina D.

O *bypass* dos segmentos intestinais, a alteração do pH gástrico, o déficit de vitamina D e a freqüente intolerância à lactose são fatores adicionais para diminuição da absorção de cálcio intestinal [40;41], Para compensar a ingestão inadequada, a absorção insuficiente e o aumento da excreção de cálcio após a cirurgia bariátrica, o organismo é induzido a um estado de hiperparatireoidismo secundário [40]. Para otimizar a absorção de cálcio e inibir a hipersecreção de PTH, as concentrações séricas de vitamina D devem estar dentro dos padrões de normalidade [41]. Porém, segundo Ernst et al. mais de 80% dos pacientes candidatos à cirurgia bariátrica já apresentam DVD, além de hiperparatireoidismo secundário de, aproximadamente, 36%.

Adicionalmente, a má absorção induzida pela cirurgia em indivíduos que já possuiam concentrações elevadas de PTH e/ou baixas concentrações de vitamina D, aumenta o risco de desenvolverem doenças ósseas [42]. O hiperparatireoidismo secundário tem sido encontrado após oito semanas da realização do BGYR [39]. Youssef et al. [43] encontraram as concentrações séricas de PTH aumentadas em, aproximadamente, 50% dos indivíduos sendo que desses, 30% estavam associados à DVD após a cirurgia. Nesse sentido, valores séricos de 25(OH)D inferiores a 10 ng/mL são considerados deficiência grave, sendo associados à diminuição da DMO [44].

Indivíduos no pós-operatório do BGYR apresentam risco de reabsorção óssea, mesmo com a suplementação oral de vitamina D após a cirurgia [45], condição essa que se assemelha à do presente estudo, pois as concentrações séricas de PTH continuaram altas, possivelmente devido a baixa absorção de cálcio.

Quando as concentrações séricas de cálcio encontram-se baixas, o PTH aumenta sua reabsorção no túbulo renal através da ativação da vitamina D, que irá aumentar a absorção de cálcio no intestino, estimulando a reabsorção óssea, na tentativa de manter o equilíbrio no metabolismo ósseo [47].

No presente estudo, foi observada queda significativa nas medidas da DMO do colo do fêmur ($p < 0,0001$) e da coluna L1 e L4 ($p < 0,0001$) de 6 meses para 12 meses, apesar da vigência da suplementação de vitamina D e cálcio por tempo indeterminado.

Kaulfers et al. [13] ao realizarem uma revisão retrospectiva com 61 adolescentes americanos submetidos à BGYR, constataram por meio do DXA, diminuição de 14% do conteúdo mineral ósseo 12 meses após a cirurgia. A redução na massa magra após o BGYR tem sido observada e relacionada principalmente com a perda de peso acentuada e a manutenção adequada da massa magra é essencial por seu papel na sustentação do esqueleto [48].

Embora não exista consenso na literatura sobre a relação entre a perda de peso e a diminuição da DMO, estudos mostram que essa perda ponderal parece contribuir para a sua redução, uma vez que a carga mecânica sobre o esqueleto se torna diminuída [48;49].

Este impacto é maior em indivíduos que apresentaram rápida e intensa perda de peso, comparados aos que tiveram moderada perda por longo período [50]. Alguns estudos têm mostrado risco maior na perda óssea e redução da DMO em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica [13;51], e os resultados do presente estudo corroboram este dado, pois foi observado que aqueles que atingiram o sucesso cirúrgico foram os mais comprometidos em

relação às concentrações séricas de vitamina D e aumento do PTH ao final dos 12 meses após a realização da cirurgia. Aqueles que não alcançaram o sucesso cirúrgico, apresentaram, ao final do tempo de acompanhamento, concentrações séricas de vitamina D superiores se comparados aos que perderam peso mais rapidamente. Tal fato pode estar relacionado a perda de peso mais lenta, com liberação contínua da vitamina D que se encontrava retida na massa adiposa.

Os valores séricos do PTH foram elevados aos 12 meses, principalmente, naqueles que obtiveram sucesso cirúrgico e nossos resultados mostram perda de massa óssea na coluna lombar superior naqueles com PTH inadequado. O significado clínico deste dado, juntamente com concentrações inadequadas de 25(OH)D com ou sem hiperparatireoidismo secundário é grave, uma vez que esse adolescente ainda encontra-se em crescimento e desenvolvimento da DMO.

Esta situação, até o momento, é em grande parte, pouco elucidada em adolescentes, pois a DVD nessa faixa etária pode ser um achado mais agudo em oposição da DVD de longa data em adultos, com elevação crônica do PTH. Os valores de referência de normalidade utilizados para o PTH merecem reflexão, uma vez que podem superestimar os valores normais para crianças e adolescentes, tendo em vista que foram calculados a partir de amostras populacionais que incluíram indivíduos adultos e idosos.

Os mecanismos que produzem perda de massa óssea em consequência da realização da cirurgia são diversos e não dependem apenas da má absorção de vitamina D e cálcio. A literatura mostra que além da redução do consumo e da absorção desses nutrientes, o hiperparatireoidismo secundário e a diminuição da carga mecânica no esqueleto são fatores envolvidos na DMO após a RYGB. Outro fator importante é a questão hormonal, a qual também participa desse processo. A redução do peso corporal produz redução importante das concentrações séricas de leptina e um possível aumento na atividade reabsortiva dos osteoclastos [52].

A ausência de marcadores de formação e reabsorção óssea foi considerada como limitação do presente estudo.

Conclusão

A realização do BGYR em adolescentes obesos agravou as deficiências de vitamina D e cálcio e o hiperparatireoidismo secundário, principalmente ao final de 1 ano do pós-operatório apesar da vigência de suplementação de vitamina D e cálcio e aumento da exposição solar. A

diminuição da DMO e a perda de massa óssea se associaram com o PTH elevado. O sucesso da cirurgia apresentou impacto negativo no estado nutricional de vitamina D e no perfil ósseo.

Ressalta-se a importância de um protocolo de suplementação, com atenção especial para a dose e a forma dos nutrientes, objetivando a adequação do estado nutricional de vitamina D e de cálcio, na perspectiva de minimizar possíveis desfechos negativos desencadeados pela presença das referidas deficiências nutricionais no segmento estudado.

REFERÊNCIAS

[1] HOLICK, M.F. Vitamin D: Extrasketal Health. **Rheumatic Disease Clinic of North America**, v.38, n.1, pp.141-160, 2012.

[2] SCHOOR, N.M.V & LIPS, P. Worldwide vitamin D status**. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism,** v. 25, n.2, pp.671-80, 2011.

[3] CIANFERROTTI, L. & MARCOCCI, C. Subclinical Vitamin D deficiency. **Best Practice & Research. Clinical Endocrinoly & Metabolism**, v.26, n.4, pp. 523-537, 2012.

[4] HOLICK, M.F. The D-lightful vitamin D for children health. **J Parenter Enteral Nutr.** 2012, v.36, n.1, suppl. 9S-19S, 2012.

[5] TURER, C.B., LIN, H., FLORES, G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. **Pediatrics**, v.131, n.1, pp.152-161, 2013.

[6] HODGES, A.E., SMITH, C., TIDWELL, S. *et al*. Promoting physical activity in preschoolers to prevent obesity: a review of the literature. **Journal of Pediatric Nursing**, vol. 28, pp. 3–19, 2013.

[7] DAMIANI, D., CARVALHO, D.P., OLIVEIRA, R.G. Obesidade na infância: um grande desafio. **Pediatria Moderna**, vol. 36, pp. 489–528, 2000.

[8] HOLTERMAN, M.J., LE HOLTERMAN, A.X., BROWNE, A.F. Pediatric obesity. **The Surgical Clinics of North America**, v. 92, n.3, pp.559-582, 2012.

[9] MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL/GABINETE DO MINISTÉRIO. Diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade. **MS/GM**, Portaria nº 424, de 19 de Março de 2013.

[10] INGE, T.H., KREBS, N.F., GARCIA, V.F. *et al*. Bariatric Surgery for Severely Overweight Adolescents: Concerns and Recommendations. **Pediatrics**, v. 114, n.1, pp. 217-223, 2004.

[11] INGE, T.H., JENKINS, T.M., ZELLER, M. *et al*. Baseline BMI is a strong predictor of nadir BMI after adolescent gastric bypass. **The Journal of Pediatrics**, v.156, n.1, pp.103-108, 2010.

[12] GÖTHBERG, G., GRONOWITZ, E., FLODMARK, C.E. *et al*. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with morbid obesity-surgical aspects and clinical outcome. **Seminars in Pediatric Surgery**, v.23, n.1, pp.11-16, 2014.

[13] KAULFERS, A.M., BEAN, J.A., INGE, T.H. *et al*. Bone loss in adolescents after bariatric surgery. **Pediatrics**, v.127, n.4, pp.956-61, 2011.

[14] ATABEK, M.E., EKLIOGLU, B.S., AKYUREK, N., ALP, H. Association between vitamin D level and cardiovascular risk in obese children and adolescents. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v.27, n.7-8, pp. 661-66, 2014.

[15]WORTSMAN, J., MATSUOKA, L.Y., CHEN, T.C, *et al*. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n.3, pp. 690-693, 2000.

[16] SCHWEITZER, D.H. Mineral metabolism and bone disease after bariatric surgery and ways to optimize bone health. **Obesity Surgery**, v. 17, n. 11, pp. 1510-16, 2007.

[17] YBARRA, J., SÁNCHEZ-HERNÁNDEZ, J., GICH, I. *et al*. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. **Obesity Surgery,** v. 15, n. 3, pp. 330-35, 2005.

[18] SHILS, M.E., SHIKE, M., ROSS, A. C. *et al*. Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. 2 ed. Barurei, SP: **Manole**, 2009.

[19] SHANKAR, P., BOYLAN, M., SRIRAM, K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. **Nutrition,** v. 26, n. 11-12, pp. 1031-37, 2010.

[20] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity. **World Health Organization**, Geneva Switzerland, 1998.

[21] GUMBS AA, POMP A, GAGNER M. Revisional bariatric surgery for inadequate weight loss. **Obesity Surgery**. v.17, n.9, pp.1137-45, 2007.

[22] CUMMINGS DE, OVERDUIN O, FOSTER-SCHUBERT K. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. **J Clin Endocrinol Metab**. v.89, n.6, pp.2608-15, 2010.

[23] FREEDMAN, D.S. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 2, pp. 308-317, 1999.

[24] HOLICK, M.F., BINKLEY, N.C., BISCHOFF-FERRARI, H.A. *et al*. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, pp. 1911-1930, 2011.

[25] HANWELL, H.E., VIETH, R., COLE, D.E. *et al*. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.121, pp.334–337, 2010.

[26] KAO, P.C. Parathyroid hormone assay. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 57, pp. 596-7, 1982.

[27] KOLETZKO, B. Pediatric Nutrition in Practice. **Switzerland: Karger**. pp.85-89, 2008.

[28] MAQSOOD, M., DANCHECK, B., GAMBLE, M.V. *et al*. Vitamin A deficiency and inflammatory markers among preschool children in the Republic of the Marshall Islands. **Nutrition Journal**, n. 3, pp. 1-6, 2004.

[29] GREULICH, W.W. & PYLE, S.I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the hand and wrist. **Stanford University Press**, 1950.

[30] BRANDÃO, C.M.A., CAMARGOS, B.M., ZERBINI, C.A. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia***,* v. 53, n. 1, pp. 107-12, 2009.

[31] PUTMAN, M.S., PITTS, S.A., MILLIREN, C.E. *et al.* A randomized clinical trial of vitamin D supplementation in healthy adolescents. **The Journal of Adolescent Health,** v.52, n.5, pp. 592-598, 2013.

[32] BRAEGGER, C., CAMPOY, C., COLOMB, V. *et al.* Vitamin D in the healthy European paediatric population. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.56, n.6, pp.692-701, 2013.

[33] INGE TH, COURCOULAS AP, JENKINS TM *et al.* Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. **N Engl J Med**. Jan v.14, n.374(2), pp.113-23, 2016.

[34] FORREST, K.Y.; STUHLDREHER, W.L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. **Nutr Res**, v.31, n.1, pp.48-54, 2011.

[35] GEMMEL, K., PRACHAND, V.N., WITHAM, M.D. Vitamin D deficiency in preoperative bariatric surgery patients. **Surg Obes Relat Dis**, v.5, pp.54-59, 2009.

[36] VANLINT S. Vitamin D and Obesity. **Nutrients**, v.5, n.3, pp.949-56, 2013.

[37] KAREFYLAKIS, C., NÄSLUND, I., EDHOLM, D. *et al.* Vitamin D status 10 years after primary gastric bypass: gravely high prevalence of hypovitaminosis D and raised PTH levels. **Obesity Surgery.** Mar; v.24, n.3, pp.343-8, 2014.

[38] SHILS, M.E., SHIKE, M., ROSS, A. C. *et al*. Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. 2 ed. Barurei, SP: **Manole**, 2009.

[39] WILLIAMS, S.E., COOPER, K., RICHMOND, B. *et al*. Perioperative management of bariatric surgery patients: focus on metabolic bone disease. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 75, n. 5, pp. 333-336, 2008.

[40] SHANKAR, P., BOYLAN, M., SRIRAM, K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. **Nutrition,** v. 26, n. 11-12, pp. 1031-1037, 2010.

[41] RUIZ-ESQUIDE, V., PERIS, P., GIFRE, L. *et al*. Abnormalities of bone metabolism in bariatric surgery. **Medicina Clinica (Barc)**, v.136, n.5, pp.215-21, 2011.

[42] FISH, E., BEVERSTEIN, G., OLSON, D. *et al*. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. **The Journal of Surgical Research**, v.164, n.2, pp.198-202, 2010.

[43] YOUSSEF, Y., RICHARDS, W.O., SEKHAR, N. *et al.* Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. **Surgical Endoscopy**, v. 21, n. 8, pp. 1393-1396, 2007.

[44] JOHNSON, J.M. *et al*. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. **Annals of Surgery**, v. 243, n. 5, pp. 701, 2006.
[45] SCHWEITZER, D.H. Mineral metabolism and bone disease after bariatric surgery and ways to optimize bone health. **Obesity Surgery**, v. 17, n. 11, pp. 1510-16, 2007.

[46] JIN, J., ROBINSON, A.V., HALLOWELL, P.T. *et al*. Increases in parathyroid hormone (PTH) after gastric bypass surgery appear to be a secondary nature. **Surgery**, v. 142, n. 6, pp. 914-20, 2007.

[47] PAIXÃO, M.P.C.P. & BRESSAN, J. Cálcio e saúde óssea: tratamento e prevenção. **Revista Saúde e Pesquisa,** v. 3, n. 2, pp. 237-46, 2010.

[48] REID, I.R. Relashioships between fat and bone. **Osteoporosis International**, v. 19, n. 5, pp. 595-606, 2008.

[49] HERNANDEZ HERNANDEZ, J., MORAL J.R., MACIAS, J.G. Metabolic syndrome: how about bone? **Medicina Clinica,** v. 130, n. 19, pp. 745-50, 2008.

[50] SHAPSES, A.S., RIEDT, C.S. Bone, body weight and weight reduction: what are the concern. **Journal of Nutrition**, v. 136, n. 6, pp. 1453-6, 2006.

[51] VIÉGAS, M. *et al*. Bariatric surgery and bone metabolism: a systematic review. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, n. 2, pp. 158-63, 2010.

[52] ABDEEN, G. & ROUX, C.W. Mechanism underlying the weight loss and complications of Roux-em-Y Gastric Bypass. Review. **Obesity Surgery**, v.26, pp410-21, 2016.

ARTIGO CIENTÍFICO Nº 02

ASSOCIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL DE VITAMINA D COM A PERDA DE PESO CORPORAL E ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM ADOLESCENTES NO PRÉ E PÓS-OPERATÓRIO DO BYPASS GÁSTRICO EM Y DE ROUX

RESUMO

O aumento da obesidade vem ocorrendo paralelamente ao da deficiência de vitamina D (DVD) e a associação entre essas duas condições tem sido observada em adolescentes. O Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR) é efetivo para o controle da obesidade grave e das doenças associadas, porém alterações metabólicas após a cirurgia podem agravar a DVD e prejudicar importantes funções metabólicas. O objetivo do estudo é avaliar o estado nutricional de vitamina D e sua relação com a perda de peso corporal e alterações metabólicas em adolescentes submetidos a BGYR, após um ano de acompanhamento. Estudo prospectivo longitudinal com adolescentes obesos graves, de ambos os sexos, com idade entre 15 e 20 anos e IMC/idade no percentil superior a 99,9. Os adolescentes foram avaliados antes e após 6 e 12 meses do BGYR e, no pós-cirúrgico foram suplementados com 1.800UI de vitamina D e 250mg de carbonato de cálcio. Foram avaliadas as concentrações séricas da 25(OH)D, cálcio iônico, hormônio da paratireoide (PTH), perfil lipídico, leptina, glicemia e calculado o Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR). Foi realizado o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica (HAS), esteatose hepática (EH), síndrome metabólica (SM). Foram obtidos dados de perímetro da cintura (PC); peso; estatura e, calculado o IMC. Foi avaliada a relação entre o sucesso da cirurgia e o estado nutricional de vitamina D. O nível de significância adotado pelo estudo foi de 5%. A amostra foi constituída por 64 adolescentes sendo 65,6% do sexo feminino, com mediana de idade de 17,5 anos (16-18 anos). O percentual de DVD foi elevado no pré-operatório (43,7%), com redução aos 6 meses (23,4%) e aumento para 70,0% (p=0,001) aos 12 meses pós-cirúrgico. A deficiência de cálcio no pré-operatório foi 65,6%, com melhora aos 6 meses, porém com piora significativa aos 12 meses (p<0,0001). As concentrações séricas do PTH tiveram aumento significativo em todo o tempo de seguimento, alcançando inadequação de 70,0% ao final de 1 ano. Foi observado redução nas variáveis peso, IMC, PC, dislipidemias, SM, HAS e EH (p<0,0001), ao longo do acompanhamento. A melhora da EH foi relacionada ao aumento sérico da vitamina D. Observou-se correlação negativa entre as concentrações séricas de vitamina D com PTH (r_s = -0,327; p = 0,008); LDL-c (r_s = -0,274; p = 0,028) e PCR (r_s = -0,202; p = 0,021). A DVD foi elevada no pré-operatório do BGYR com piora após 12 meses de pós-operatório O sucesso da cirurgia apresentou impacto negativo nas concentrações de vitamina D e cálcio, principalmente após 1 ano de seguimento e, positivo na redução de peso, IMC, PC, lipemia, SM, HAS e EH. A melhora da EH foi relacionada com o estado nutricional mais adequado de vitamina D. Recomenda-se a investigação da DVD em adolescentes obesos graves antes e após o BGYR e, acompanhamento por tempo superior a 1 ano após o procedimento cirúrgico.

Palavras chave: Adolescente obeso grave; Deficiência de vitamina D; Bypass Gástrico em Y de Roux; Alterações metabólicas; Esteatose Hepática

ABSTRACT

The increase in obesity has occurred in parallel with vitamin D deficiency (VDD) and the association between these two conditions has been observed in adolescents. Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) is effective for the control of severe obesity and associated diseases, but metabolic changes after surgery can aggravate VDD and impair their metabolic functions. The aim of the study was to assess the nutritional status of vitamin D and its relationship to weight loss and metabolic alterations in undergoing RYGB, after a year of follow-up. A prospective longitudinal study of severely obese adolescents of both sexes and aged between 15 and 20 years and BMI / age percentile greater than 99.9. The adolescents were assessed before and after 6 and 12 months RYGB and in the postsurgical period were supplemented with 1.800 UI of vitamin D and 250 mg calcium carbonate. We evaluated serum concentrations of 25(OH)D, ionized calcium, parathyroid hormone (PTH), lipid profile, leptin, blood glucose and calculated the Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR). We conducted a diagnosis of systemic arterial hypertension (SAH), hepatic steatosis (HS), metabolic syndrome (MS). We obtained data waist circumference (WC), weight, height and calculated BMI. We evaluated the relationship between the success of the surgery and the vitamin status D. The level of significance for the study was 5%. The sample consisted of 64 adolescents and 65.6% female, with a median age of 17.5 years (16-18 years). The VDD percentage was elevated preoperatively (43.7%), with a reduction at 6 months (23.4%) and increased to 70.0% ($p = 0.001$) at 12 months post-surgery. Calcium deficiency preoperatively was 65.6%, with improvement at 6 months, but with significantly worse at 12 months ($p < 0.0001$). Serum concentrations of PTH increased significantly throughout the follow-up time, reaching inadequacy 70.0% at the end of 1 year. It was observed reduction in weight, BMI, PC, dyslipidemias, SM, SH and EH ($p < 0.0001$) during follow-up. The improvement of EH was related to increased serum vitamin D. There was a negative correlation between serum vitamin D with PTH ($r = -0.327$; $p = 0.008$); LDL-C ($r = -0.274$; $p = 0.028$) and CRP ($r = -0.202$; $p = 0.021$). The VDD was raised in RYGB preoperative worsening after 12 months postoperatively The success of surgery had a negative impact on vitamin D and calcium concentrations, especially after 1 year of follow-up and positive in reducing weight, BMI, PC, dyslipidemias, SM, SH and EH. The improvement of EH was related to the most appropriate nutritional status of vitamin D. It is recommended to VDD research in severely obese adolescents before and after RYGB and monitoring for longer than one year after surgery.

Keywords: Severe Obese Adolescents; Vitamin D deficiency; Roux-en-Y Gastric Bypass; Metabolic disorders; Hepatic steatosis

Introdução

A obesidade na adolescência está relacionada a importantes alterações no metabolismo glicídico e lipídico, que podem contribuir para o desenvolvimento de lesões precoces de aterosclerose e aumento da taxa de morbimortalidade na vida adulta por doença cardiovascular (DCV), principalmente pela relação da obesidade com importantes fatores de risco da DCV, como a resistência à insulina (RI), hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), dislipidemias e esteatose hepática (EH) [1].

SKINNER *et al*. [2] avaliaram a prevalência de obesidade durante 14 anos contínuos (National Health and Nutrition Examination Survey de 1999 a 2012), em uma amostra representativa (n = 26 690) de crianças e adolescentes com idades entre 2 a 19 anos nos Estados Unidos, e revelaram que 17,3% das crianças e adolescentes estão com obesidade classe I; 5,9% classe II e 2,1% classe III. Segundo os autores, há tendência de aumento das formas mais graves de obesidade e outras investigações sobre as causas e as soluções para este problema são necessários e urgentes.

A obesidade grave em adolescentes pode conduzir ao risco aumentado da persistência e progressão da obesidade, morte prematura ou morbidade na vida adulta [3;4]. Nesses casos, o tratamento clínico conservador é geralmente ineficaz [1] e a cirurgia bariátrica se impõe como uma forma de controle em médio e longo prazos.

O Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR) é a técnica cirúrgica mais realizada em adolescentes, tanto no Brasil [5] como em outros países [6]. Porém, apesar da redução do índice de massa corporal (IMC) [7] e melhora das doenças associadas [8], desordens metabólicas derivadas do procedimento cirúrgico, como aquelas relacionadas às deficiências nutricionais, podem contribuir para agravos à saúde desses indivíduos.

O aumento da obesidade vem ocorrendo concomitantemente ao da deficiência de vitamina D (DVD), e a associação entre essas duas condições tem sido observada em adultos e adolescentes [2; 9]. O conteúdo de gordura corporal é inversamente associado às concentrações séricas de 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D) [10], sendo sua deficiência considerada fator desencadeante do acúmulo de gordura corporal [11].

Um estudo conduzido por Turer *et al*. [12] encontraram, em amostra representativa de crianças e adolescentes nos Estados Unidos (n= 12.292), prevalência de 49,0% de DVD entre

as crianças e adolescentes obesos graves (n=581) e de 34,0% entre os obesos (n=1897). Segundo Fish *et al*. [13], indivíduos obesos apresentam o dobro de risco para desenvolver DVD quando comparados aos eutróficos. Tal fato, possivelmente, se deve à presença de receptores de vitamina D (VDR) no tecido adiposo, que pode causar aprisionamento desta vitamina diminuindo, assim, sua disponibilidade para os tecidos alvo.

A vitamina D desempenha papel importante na homeostase da glicose melhorando a sensibilidade à insulina nas células-alvo, além de aumentar e melhorar a função das células-β pancreáticas [14;15].

Estudo indica associação da DVD com menor concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL) e com triglicerídeos aumentados, bem como concentrações mais elevadas de apolipoproteína E [16]. Uma avaliação prospectiva mostrou uma associação significativa entre menores concentrações séricas de 25(OH)D com hipercolesterolemia [17].

Alterações no perfil lipídico têm sido associadas à elevação do paratormônio (PTH) em adolescentes obesos. O hiperparatiroidismo secundário, resultante da DVD, tem sido implicado na liberação prejudicada de insulina a partir de células β-pancreáticas [18]. Alemzadeth *et al*. [18] observaram forte associação do PTH com as concentrações séricas da proteína C reativa (PCR) e biomarcadores de RI e sugerem que o PTH pode ser um preditor de inflamação crônica e dislipidemia em adolescentes obesos com DVD.

Há relatos de que baixas concentrações de 25(OH)D estão associadas com a gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) [13]. Especula-se que a DVD possa exacerbar a esteato hepatite não alcoólica, em parte, por meio da regulação da biodisponibilidade dos ácidos biliares [19]. Segundo COMPHER *et al*. [20] indivíduos obesos podem apresentar alteração na síntese de 25(OH)D pela presença da esteato hepatite.

Considerando o exposto, o presente estudo teve por objetivo avaliar o estado nutricional da vitamina D e a sua relação com alterações metabólicas em adolescentes obesos graves antes, 6 meses e um anos após o Bypass Gástrico em Y de Roux.

Casuística e Métodos

Trata-se de um estudo prospectivo longitudinal com população constituída por adolescentes obesos graves avaliados antes e após 6 e 12 meses do BGYR. O referido estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ (nº011/10) e a inclusão dos pacientes foi realizada mediante assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, pelo responsável legal ou pelo próprio paciente, quando

esse apresentasse idade superior a 18 anos, de acordo com a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde.

A obtenção da amostra foi por conveniência, composta por adolescentes com indicação cirúrgica, atendidos no Centro Multidisciplinar de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, no município do Rio de Janeiro. Assim, todos os adolescentes atendidos no período de janeiro de 2012 a setembro de 2015 tiveram a mesma probabilidade de compor a presente amostra.

Os critérios de inclusão foram adolescentes, de ambos os sexos com idade entre 15 e 20 anos, com IMC/idade em percentil superior a 99,9. Não foram incluídos aqueles que realizaram cirurgias disabsortivas e restritivas prévias, que tinham síndromes disabsortivas intestinais, neoplasias, em uso de suplemento contendo vitamina D e cálcio, gestante ou nutriz, ou que apresentassem doenças renais e doenças hepáticas, exceto esteatose hepática.

Todos os pacientes que participam do estudo receberam o diagnóstico do estado nutricional, orientação nutricional e foram orientados a fazerem uso da suplementação padrão do protocolo estabelecido pelo Centro Multidisciplinar. Nos primeiros 40 dias de pós-operatório a suplementação de rotina adotada pela clínica, contem 400UI de vitamina D e 80mg de carbonato de cálcio. Após este período a suplementação passa a ser com 1.800UI de vitamina D e 250mg de carbonato de cálcio até completar um ano.

Os pacientes foram submetidos às avaliações antropométrica, laboratorial e clínica. Na avaliação antropométrica foi medido o peso corporal por meio de balança eletrônica do tipo plataforma com capacidade de 300 kg e variação de 100g. A estatura foi obtida mediante a utilização de estadiômetro acoplado à balança, de extensão até 200 cm, com precisão de 0,1 cm, com o paciente em pé, descalço, calcanhares juntos, costas eretas e braços estendidos sobre o corpo. Com os dados do peso e da estatura foi calculado o IMC para classificação do estado nutricional e foram considerados como obesidade grave os que se encontravam igual ou acima do percentil 99,9 [20].

Mediante a utilização do IMC, classificado segundo os pontos de corte propostos pela OMS (1998), foi avaliado o sucesso cirúrgico, sendo considerado a seguinte classificação: IMC < 30kg/m^2 para pacientes com IMC inicial < 50kg/m^2 ou IMC < 35kg/m^2 para pacientes com IMC inicial ≥ 50kg/m^2 [21;22].

O perímetro da cintura (PC) foi medido com fita métrica flexível e inelástica, de 200 cm e variação de 0,1 cm. A medição foi realizada no maior diâmetro sagital abdominal, estando o adolescente em pé, com abdômen relaxado, braços ao longo do corpo, pés juntos e com o peso dividido em ambas as pernas. A medida foi realizada ao final da expiração do indivíduo. O

ponto de corte foi baseado no percentil 90, proposto por Freedman [23]. Todas as medidas foram feitas em duplicata por um único avaliador treinado e aceitaram-se variações de 0,5 cm, sendo calculada a média entre os valores.

A coleta de material para análise das variáveis laboratoriais foi realizada em laboratório especializado, conveniado com a clínica. As amostras de sangue de 10 mL foram obtidas por punção venosa dos pacientes, após jejum de 12 horas, para as avaliações das concentrações séricas de 25(OH)D, do perfil lipídico (colesterol total, LDL-c, HDL-c e triglicerídeos), da PCR, da glicemia em jejum.

A análise da vitamina D sérica foi feita pela quantificação da 25(OH)D. Utilizou-se o método da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV), considerada padrão-ouro para essa análise. A deficiência de vitamina D foi definida como valores séricos menores ou iguais a 20,0 ng/mL, a insuficiência entre 21 ng/ml e 29 ng/ml, e a suficiência entre 30 ng/ml e 99 ng/ml [25].

Para a complementação da avaliação do estado nutricional da vitamina D foi realizada a avaliação da exposição solar dos pacientes mediante protocolo traduzido para língua portuguesa, validado por Hanwell [26]. O tempo de exposição solar foi avaliado nos diferentes tempos estudados, de acordo com a quantidade de minutos diários, sendo considerado tempo de exposição adequado ≥ 20 minutos/dia preconizado por Holick [25].

A determinação da glicemia em jejum foi obtida pelo método enzimático colorimétrico e o ponto de corte adotado para inadequação foi de maior ou superior a 100,0mg/dL adolescentes, proposto pelo IDF. O nível de sensibilidade à insulina foi calculado pela fórmula Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance (HOMA-IR). O ponto de corte adotado para os adolescentes foi valor superior a 3,16 [27].

Foram analisadas as concentrações de colesterol total e de triglicerídeos, por meio do método colorimétrico enzimático e, as frações LDL-c e HDL-c, obtidos pelo método de inibição seletiva. Os valores de referência adotados para adolescentes foram de acordo com a V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose [28].

O método utilizado para análise do PTH foi o ensaio imunoenzimático por quimioluminiscência e o ponto de corte utilizado para indicar hiperparatireoidismo secundário foram concentrações séricas superiores a 53,0 pg/mL [29]. A análise do cálcio iônico foi realizada pela dosagem direta por eletrodo seletivo e considerados inadequados valores < 1,20 mmol/L [30].

A proteína C reativa (PCR) foi dosada por método de nefelometria. O ponto de corte adotado, para considerar elevado risco cardiovascular, foi maior que 0,5 mg/dL [31].

A leptina sérica foi analisada pelo método de radioimunoensaio, utilizando Kit ELISA (DBC—CAN-L-4260, Canadá) em equipamento BRIO (Basic RoboticImmunoassayOperator. Os valores obtidos foram comparados com os pontos de corte específicos para população obesa e de acordo com o sexo. O ponto de corte utilizado foi >11,1 ng/mL para o sexo feminino e >5,6 ng/mL para o masculino.

A medida da pressão arterial foi realizada com técnica oscilométrica por aparelho semiautomático digitais de braço validado, devidamente calibrado. A medida foi realizada após repouso de 5 minutos e repetida duas vezes, com intervalo de 1 minuto entre elas. Foi utilizada a média das duas medidas. A referência adotada para a classificação de pressão arterial elevada foi de acordo com as VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial [32]. Para os pacientes em uso de anti-hipertensivos, o diagnóstico prévio confirmado de HAS foi utilizado para classificação no estudo, no lugar da medida pontual da pressão arterial.

Para o diagnóstico da SM foram utilizados os critérios propostos pela International Diabetes Federation (IDF) [33]. O diagnóstico da esteatose hepática (EH) foi por ultrassonografia de abdome total e realizado e interpretado por um único médico especializado.

As categorias da evolução da EH, da HAS e da SM, ao longo do tempo, foram definidas da seguinte forma: **melhora**: quando o paciente tinha o diagnóstico de EH, da HAS e da SM e deixou de ter; **manteve-se bom**: quando o paciente não tinha o diagnóstico de EH, da HAS e da SM e continuou não tendo EH; e **manteve-se ruim ou piorou**: quando o paciente tinha o diagnóstico de EH, da HAS e da SM e continuou tendo ou não tinha EH e passou a ter EH. A categoria manteve-se ruim ou piorou foram agrupadas, devido ao número muito reduzido de casos de piora (máximo de 3 casos).

A análise estatística foi processada pelo *software* SAS 6.11 (SAS Institute, Inc., Cary, NC), tendo sido utilizados os seguintes testes: ANOVA de *Friedman* para verificar variação na vitamina D e nas variáveis antropométricas e metabólicas ao longo de três momentos de avaliação (pré-operatório, 6 meses e 12 meses), juntamente com o teste de comparações múltiplas de *Nemeny*; Teste *Wilcoxon* para verificar variação significativa nas medidas do DXA de 6 meses para 12 meses; ANOVA para medidas repetidas de dados categóricos pelo procedimento CATMOD do pacote estatístico SAS® System, para verificar se existe variação significativa na EH, HAS e classificação de algumas variáveis de perfil ósseo; Coeficiente de

correlação de *Spearman* para medir o grau de associação entre os deltas da Vitamina D com os correspondentes das demais variáveis numéricas; ANOVA de *Kruskal-Wallis* para verificar diferença significativa no delta da Vitamina D entre as categorias de evolução da HE e HAS, juntamente com o teste de comparações múltiplas de *Dunn e teste de Mann-Whitney* para comparação das variáveis numéricas entre os subgrupos com e sem sucesso cirúrgico. O nível de significância adotado foi de 5%.

Resultados

A amostra foi constituída por 64 adolescentes sendo 65,6% (n=42) do sexo feminino e 34,4% (n=22) do sexo masculino, com mediana de idade de 17,5 anos (AIQ 16-18 anos).

Apesar da amostra ter sido formada predominantemente por mulheres, do ponto de vista estatístico não foi encontrada diferença significativa, razão pela qual optou-se por análise conjunta visando obtenção de resultados mais robustos.

No pré-operatório a mediana de IMC foi 44,1 kg/m^2 (41,4 – 47,8 kg/m^2). Após 6 meses do BGYR a mediana observada foi de 28,9 kg/m^2 (26,9 – 33,0 kg/m^2) e, aos 12 meses da cirurgia foi encontrado valores de 27,1kg/m^2 (24,3 – 30,4, kg/m^2) (p<0,0001). O PC estava 100% inadequado no pré-operatório; 75% aos 6 meses e 39,1% após 1 ano (p<0,0001). Observou-se redução significativa das variáveis antropométricas nos 3 tempos estudados.

A prevalência das deficiências de vitamina D e cálcio foi elevada nos 3 tempos estudados. Pode ser observado na tabela 1 o aumento significativo das concentrações séricas do PTH após a cirurgia.

Tabela 1- Percentual de inadequação e adequação da Vitamina D, Cálcio e PTH dos adolescentes antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux

Variável	Categoria	Pré		6 meses		12 meses		*p valor* [a]	Diferenças significativas [a]
		N	%	N	%	N	%		
Vitamina D	Deficiente	28	43,7	15	23,4	34	53,1	0,001	6m ≠ 12m
	Insuficiente	28	43,7	34	53,1	22	34,4		
	Suficiente	8	12,5	15	23,4	8	12,5		
Cálcio	Inadequado	42	65,6	15	23,4	50	78,1	< 0,0001	Pré ≠ 6m
	Adequado	22	34,4	49	76,6	14	21,9		6m ≠ 12m
PTH	Inadequado	22	34,0	32	50,0	45	70,0	< 0,0001	Pré ≠ 12m
	Adequado	42	66,0	32	50,0	19	30,0		6m ≠ 12m

[a] ANOVA para medidas repetidas de dados categóricos pelo procedimento CATMOD do software SAS®.
PTH=Hormônio da paratireoide

O tempo de exposição solar (atividade ao ar livre) no pré-operatório foi de 17,0 minutos/dia (16-18 minutos) e 36% dos adolescentes avaliados incluíam mãos, rosto e braços

como partes do corpo expostas ao sol, incluindo final de semana. Após o procedimento cirúrgico foi observado aumento do tempo de exposição solar aos 6 e 12 meses, sendo respectivamente de 22,0 minutos/dia (17-27 minutos) e de 29,0 minutos/dia (23-34 minutos). Aos 6 meses, 38% dos adolescentes avaliados incluíam mãos, rosto e braços como partes do corpo expostas ao sol todos os dias e após 1 ano, 52% já incluíam mãos, rosto e pernas.

As variáveis metabólicas foram categorizadas em adequadas e inadequadas e podem ser observadas na Tabela 2. Houve redução da inadequação de leptina, PCR, glicemia e HOMA IR ao longo dos 3 tempos, porém para o CT-c, LDL-c e TG houve queda somente até os 6 meses, mas voltaram a subir até 1 ano. A inadequação do HDL-c teve aumento progressivo ao longo de tempo de seguimento. Todas as variáveis apresentaram diferenças significativas, exceto a PCR e HDL.

Tabela 2. Percentual de inadequação e adequação das variáveis bioquímicas dos adolescentes antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux

Variável	**Categoria**	**Pré**		**6 meses**		**12 meses**		***p valor*** [a]	**Diferenças significativas** [a]
		N	**%**	**N**	**%**	**N**	**%**		
Leptina	Inadequado	63	98,4	41	64,1	27	42,2	< 0,0001	Pré ≠ 6m,12m
	Adequado	1	1,6	23	35,9	37	57,8		6m ≠ 12m
PCR	Inadequado	57	89,1	52	81,3	51	79,7	0,28	
	Adequado	7	10,9	12	18,8	13	20,3		
Glicemia	Inadequado	22	34,4	6	9,4	2	3,1	< 0,0001	Pré ≠ 6m
	Adequado	42	65,6	58	90,6	62	96,9		Pré ≠ 12m
HOMA IR	Inadequado	34	53,1	0	0	2	3,1	< 0,0001	Pré ≠ 6m
	Adequado	30	46,9	64	100	62	96,9		Pré ≠ 12m
CT	Inadequado	57	89,1	42	65,6	51	79,7	0,009	Pré ≠ 6m
	Adequado	7	10,9	22	34,4	13	20,3		
HDL-c	Inadequado	31	48,4	34	53,1	38	59,4	0,46	
	Adequado	33	51,6	30	46,9	26	40,6		
LDL-c	Inadequado	48	75,0	23	35,9	31	48,4	< 0,0001	Pré ≠ 6m
	Adequado	16	25,0	41	64,1	33	51,6		Pré ≠ 12m
TG	Inadequado	44	68,8	10	15,6	26	40,6	< 0,0001	Pré ≠ 6m,12m
	Adequado	20	31,3	54	84,4	38	59,4		6m ≠ 12m

[a] ANOVA para medidas repetidas de dados categóricos pelo procedimento CATMOD do software SAS®.
PCR=Proteína C reativa HOMA IR= Homeostatic Model Assessmentn CT=Colesterol Total HDL-c= High Density Lipoprotein LDL-c= Low Density Lipoprotein TG= Triglicerídios

A tabela 3 demonstra o percentual da EH, HAS e SM nos 3 tempos de seguimento do estudo e observou-se redução significativa ao longo do tempo na EH. A HAS e SM reduziram em 6 meses, sem alteração a partir deste até os 12 meses.

Tabela 3. Frequência (%) da esteatose hepática, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica dos adolescentes antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux

Variável	Categoria	Pré		6 meses		12 meses		*p valor* [a]	Diferenças significativas [a]
		N	%	N	%	N	%		
EH	Sim	52	81,2	41	64,1	10	15,6	< 0,0001	Pré ≠ 6m, 12m
	Não	12	18,8	23	35,9	54	84,4		6m ≠ 12m
HAS	Sim	42	65,6	07	10,9	10	16,0	< 0,0001	Pré ≠ 6m
	Não	22	34,4	57	89,1	54	84,0		Pré ≠ 12m
SM	Sim	43	67,2	07	10,9	11	17,2	< 0,0001	Pré ≠ 6m
	Não	21	32,8	57	89,1	53	82,8		6m ≠ 12m

[a] ANOVA para medidas repetidas de dados categóricos pelo procedimento CATMOD do software SAS®.
EH= Esteatose Hepática HAS=Hipertensão Arterial Sistêmica SM=Síndrome Metabólica

A tabela 4 apresenta o coeficiente de correlação de Spearman (r_s) e seu respectivo nível descritivo (*p*) para cada correlação entre a variação (delta) da vitamina D de cada período (6m–pré, 12m–pré e 12m-6m) com os deltas correspondentes das variáveis antropométricas, metabólicas.

Observou-se correlação negativa entre a variação (delta) da vitamina D com PTH (r_s = -0,327; p = 0,008); com LDL-c (r_s = -0,274; p = 0,028) e com PCR (r_s = -0,202; p = 0,021). Isto significa, que quanto menores as concentrações séricas de Vitamina D maiores foram os valores de PTH, LDL-c e PCR.

Tabela 4. Correlação entre a variação da Vitamina D e as variáveis laboratoriais e antropométricas dos adolescentes antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux

	Variação da Vitamina D					
Variável	**Período Pré - 6m**		**Período Pré-12m**		**Período 6m-12m**	
	r_s	*P*	r_s	*P*	r_s	*P*
Cálcio	-0,123	0,33	-0,080	0,53	0,100	0,43
PTH	0,027	0,83	**-0,327**	**0,008**	-0,057	0,65
Leptina	0,084	0,51	0,036	0,77	-0,090	0,48
PCR	-0,031	0,81	**-0,202**	**0,021**	-0,003	0,98
CT	0,108	0,40	0,043	0,74	0,130	0,31
HDL-c	0,014	0,92	-0,081	0,53	0,112	0,38
LDL-c	0,136	0,29	0,018	0,89	**-0,274**	**0,028**
TG	-0,189	0,14	-0,079	0,54	-0,007	0,96
Peso	0,017	0,89	-0,131	0,30	0,059	0,64
IMC	0,054	0,67	-0,104	0,41	0,038	0,76
PC	0,015	0,90	-0,002	0,99	-0,029	0,82
Glicemia	-0,073	0,56	-0,115	0,36	0,135	0,29
HOMA IR	0,029	0,82	-0,046	0,72	-0,012	0,93

r_s: coeficiente de correlação de Spearman; *p* : nível descritivo.
PTH=Hormônio da paratireoide PCR=Proteína C reativa CT=Colesterol Total HDL-c
HOMA IR= Homeostatic Model Assessment HDL-c= High Density Lipoprotein LDL-c=Low Density Lipoprotein;
TG=Triglicerídios IMC=Índice de Massa Corporal PC=Perímetro da cintura

A tabela 5 fornece a mediana e amplitude interquartílica (AIQ) do delta absoluto da vitamina D, segundo a evolução (melhora, manteve-se bom, manteve-se ruim ou piorou) da EH, respectivamente, nos três períodos (pré até 6m, 6m até 12m e pré até 12m) e o correspondente nível descritivo (*p valor*) da ANOVA.

Observou-se diferença significativa na variação da vitamina D do período de 6 a 12m entre os subgrupos da evolução da EH e identificou-se que o subgrupo que melhorou da EH apresentou menor redução de vitamina D que os subgrupos que mantiveram "bom" (sem EH) e os que mantiveram "ruim/piorou".

Quanto aos resultados da HAS e SM, não foi observada diferença nas variações da vitamina D dos três períodos entre os subgrupos da evolução da HAS e da SM.

Tabela 5. Variação da vitamina D dos adolescentes antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux segundo a evolução da esteatose hepática.

Período	Evolução da EH	N	Mediana	AIQ	*p valor* [a]	Diferenças significativas [a]
Pré - 6m	Melhorou	14	4,5	1,5 - 15,3	0,10	
	Manteve bom	9	9,0	2,5 - 13,0		
	Manteve ruim/piorou	41	2,0	-4,5 - 8,5		
Pré - 12m	Melhorou	43	0,0	-6,0 - 7,0	0,38	
	Manteve bom	11	2,0	-3,0 - 5,0		
	Manteve ruim/piorou	10	2,0	-9,5 - 4,5		
6m - 12m	Melhorou	32	-2,0	-9,0 - 3,8	**0,044**	
	Manteve bom	22	-6,0	-12,8 - 0,5		
	Manteve ruim/piorou	10	-7,0	-17,3 - 1,5		

[a] ANOVA de Kruskal-Wallis. [b] teste de comparações múltiplas de Dunn, ao nível de 5%. EH=Esteatose Hepática

Quanto ao sucesso cirúrgico, 82,8% (n=53) dos adolescentes alcançaram a perda de peso que caracteriza o sucesso no período avaliado e 17,2% (n=11) foram classificados como sem sucesso dentro de 12 meses. Após 6 meses, as concentrações de vitamina D foram maiores naqueles que obtiveram sucesso cirúrgico, porém após 1 ano as concentrações foram menores com diferença significativa quando comparada com os que não obtiveram sucesso cirúrgico. As concentrações séricas de CT e TG foram menores aos 6 e 12 meses naqueles que tiveram sucesso cirúrgico, porém com significância estatística apenas para os TG aos 12 meses (Tabela 6).

Tabela 6. Comparação das variáveis laboratoriais dos adolescentes após 1 ano do Bypass Gástrico em Y de Roux segundo o sucesso cirúrgico

Variável	**Sucesso** (N = 53)		**Insucesso** (N = 11)		***p valor***
	Mediana	**IIQ**	**Mediana**	**IIQ**	
VIT D (ng/ml) 6 meses	27,4	20,5 - 37,0	24,0	21,0 - 33,0	**0,048**
12 meses	19,0	17,0 - 25,5	23,0	14,0 - 27,0	**0,047**
Glicemia (mg/dL) 6 meses	83,0	81,0 - 90,5	84,0	78,0 - 88,0	0,31
12 meses	87,0	81,0 - 90,0	90,0	88,0 - 93,0	*0,095*
HOMA IR 6 meses	1,20	0,87 - 1,70	1,27	0,54 - 1,70	0,59
12 meses	1,20	0,90 - 2,04	1,20	0,80 - 1,24	0,15
CT (mg/dL) 6 meses	160,0	140,0 - 174,0	170,0	148,0 - 173,0	0,67
12 meses	165,0	150,0 - 195,0	165,0	150,0 - 200,0	0,86
HDL-c (mg/dL) 6 meses	43,0	41,5 - 52,5	51,0	42,0 - 58,0	**0,038**
12 meses	44,0	40,5 - 53,5	43,0	38,0 - 54,0	0,54
LDL-c (mg/dL) 6 meses	97,0	82,5 - 119,0	90,0	89,0 - 96,0	**0,051**
12 meses	100,0	80,5 - 120,0	99,0	80,0 - 120,0	0,97
TG (mg/dL) 6 meses	71,0	69,0 - 90,0	80,0	67,0 - 89,5	0,60
12 meses	90,0	75,5 - 120,0	120,0	85,0 - 156,0	**0,020**

IIQ: intervalo interquartílico (Q1-Q3). Teste de Mann-Whitney.
VIT D=Vitamina D, HOMA IR= Homeostatic Model Assessment , CT=Colesterol Total HDL-c
HDL-c =High Density Lipoprotein, LDLc =Low Density Lipoprotein, TG=Triglicerídio

DISCUSSÃO

Nossos resultados mostram elevado percentual de DVD no pré-operatório que corrobora com outros estudos sobre inadequação do estado nutricional de vitamina D em indivíduos obesos [37;39]. Após 6 meses, apesar da diminuição da deficiência, a DVD voltou a ser elevada após 1 ano de seguimento da BGYR, quando somente 12,5% da amostra estavam com concentrações adequadas de vitamina D.

A partir desses achados, destaca-se alguns fatores envolvidos nas alterações observadas em 1 ano de acompanhamento: o componente restritivo e disabsortivo da técnica cirúrgica utilizada que pode contribuir para a redução das concentrações séricas da vitamina D [41]; a hipocloridria que pode favorecer a deficiência de cálcio e o hiperparatireoidismo secundário, além da diminuição de ingestão e absorção de lipídios, com consequentemente redução na absorção de vitamina D [42]. A ingestão extremamente hipocalórica que ocorre durante os primeiros meses e se prolonga até o 1º ano de pós-operatório interfere no estado nutricional do adolescente.

A ocorrência de intolerâncias gastrointestinais, como a Síndrome de *Dumping,* que se caracteriza por mal-estar generalizado, sudorese, tremor, náuseas e palpitações que ocorrem logo após a ingestão de carboidratos, sendo acompanhada ou não de diarreia, também contribuem para a diminuição da ingestão alimentar [8].

A ingestão alimentar extremamente diminuída após os primeiros meses do BGYR favorece a perda de peso. No presente estudo, a redução das variáveis antropométricas após o BGYR foi significativa ao longo do tempo de seguimento, onde estes dados são corroborados por Inge *et al.* [40]. Além disso observou-se, também, diminuição das concentrações da leptina sérica, refletindo diminuição dos estoques de gordura corporal. Porém, apesar da redução significativa, as concentrações de leptina continuaram inadequadas ao longo do tempo. Tal fato pode estar relacionado com o percentual expressivo de adolescente com IMC/idade entre >Percentil 85 e ≤ Percentil 97, sendo classificados como sobrepeso ao final do tempo de acompanhamento.

É reconhecido que a leptina é um hormônio que além de atuar no hipotálamo para manter o controle homeostático de massa gorda, possui a capacidade de informar o cérebro que as reservas energéticas são suficientes para sustentar o início das mudanças hormonais e de composição corporal que ocorrem na puberdade [34] e na perda de peso após o BGYR [41].

Segundo Butte *et al.* [41], os mecanismos neuroendócrinos subjacentes às respostas enérgicas para perda de peso induzida pelo BGYR não estão bem elucidadas, mas podem ter relação, entre outros mecanismos, com as concentrações de leptina, insulina e atividade do sistema nervoso simpático. A leptina pode reduzir a massa gorda centralmente através da inibição de apetite, estimulação de termogênese e oxidação de gordura. A leptina foi um forte preditor das adaptações da taxa metabólica basal e do gasto energético após perda de peso induzida por BGYR em adolescentes obesos graves.

Diretamente relacionadas à quantidade de tecido adiposo, as concentrações de leptina também sofrem regulação da vitamina D. Estudo conduzido por Menendez *et al*. [42] demonstrou, in vitro, que a 1,25(OH)2D3 atua como um potente inibidor da secreção de leptina em cultura de adipócitos humanos.

No presente estudo, não foi encontrada relação da vitamina D com a leptina e é importante ressaltar que, apesar da melhora da DVD após 6 meses do BGYR, houve piora após 1 ano e, paralelamente, as concentrações de leptina, apesar da diminuição ao longo do seguimento, se mantiveram elevadas ao longo do tempo de seguimento. Sabe-se que a leptina exerce influência sobre o sistema imunológico e sobre a indução da ativação e agregação plaquetárias e que a obesidade é caracterizada por um estado inflamatório crônico.

No presente estudo foi observado correlação negativa entre a vitamina D e PTH, PCR e LDL-c. O PTH tem sido associado às concentrações séricas da PCR e vem sendo considerado um preditor de inflamação crônica e de dislipidemia em adolescentes obesos com DVD [18]. É reconhecido que a PCR é um marcador sensível de inflamação e apresenta-se positivamente correlacionada com o IMC, gordura abdominal e estreitamente relacionado com o aumento do risco de eventos cardiovasculares [45].

As alterações no perfil lipídico, glicemia e HOMA-IR estavam presentes em percentuais elevados no pré-operatório, porém, após 6 meses, foi observado redução significativa de todas as variáveis, exceto para PCR e HDL-c e, após 12 meses, houve aumento na inadequação de CT, LDL-c, TG e HDL-c. Há evidências de que elevadas concentrações séricas da LDL, que é um fator de risco cardiometabólico, são inversamente associadas com a 25(OH)D. Em estudo recente [45] a DVD foi prevalente em adolescentes americanos obesos e observou-se que aumento de 10% nas concentrações séricas da LDL foi associado com diminuição aproximada de 0,8% na média da 25(OH)D.

Acredita-se que a vitamina D pode afetar diretamente as concentrações lipídicas, uma vez que a vitamina D é considerada essencial para a manutenção de concentrações adequadas de apolipoproteína AI, um componente principal do HDL-c [9].

Os efeitos indiretos da vitamina D sobre os lipídios podem ser mediados através do PTH ou do balanço do cálcio, visto que alterações no perfil lipídico foram associadas positivamente à elevação do PTH em adolescentes obesos, o que implica em maior risco de alterações ósseas e metabólicas[18]. Segundo Alemzadeh *et al*. [18], a concentração sérica elevada do PTH é um indicador de inflamação crônica e resistência insulínica, independente do estado nutricional de vitamina D. No atual estudo, o percentual de inadequação de cálcio

foi elevado e, quando as concentrações séricas de cálcio se encontram baixas, o PTH aumenta sua reabsorção no túbulo renal através da ativação da vitamina D, que irá aumentar a absorção de cálcio no intestino, estimulando a reabsorção óssea, na tentativa de manter o equilíbrio no metabolismo.

Estudo GUASCH *et al* [46] demonstrou que houve associação entre as concentrações de 25(OH)D e dislipidemia, mesmo após o ajuste para vários fatores de confusão, como o IMC, sugerindo que o status de 25(OH)D pode desempenhar papel importante no perfil lipídico.

Quanto às doenças associadas à obesidade avaliadas neste estudo, as prevalências da HAS, SM e EH no pré-operatório foram elevadas. A HAS e a SM reduziram em 6 meses, sem alteração a partir deste até os 12 meses.

Contudo é importante destacar que a EH apresentou melhora expressiva ao longo do tempo de seguimento e observou-se diferença significativa no delta da vitamina D do período de 6 a 12m entre os subgrupos da evolução da EH e identificou-se que o subgrupo que melhorou da EH apresentou menor redução de vitamina D que os subgrupos que mantiveram a classificação "bom" (sem EH) e os que mantiveram a classificação "ruim/piorou". Até o momento, não foram encontrados estudos em adolescentes que corroborem estes dados.

É reconhecido que a EH está relacionada com a deficiência ou insuficiência de vitamina D [48] e indivíduos obesos podem apresentar alteração na síntese de calcidiol (25(OH)D) pela presença da EH. Provavelmente, a primeira hidroxilação da vitamina D, que ocorre no fígado, pode estar reduzida quando há dano hepático pré-existente, ao invés das baixas concentrações de vitamina D levarem à doença hepática [49].

A EH pode ser assintomática porém, apresenta potencial para progredir à hepatite, cirrose e carcinoma hepatocelular, com consequente aumento da mortalidade [50;51]. Não foi possível avaliar o grau da EH, o que pode ser considerado como limitação do presente estudo, porém requer atenção a idade dos adolescentes, o tempo de início da doença e a natureza progressiva da EH, dado que as alterações relacionadas são de aparência mais tardia. Com isso é importante considerar que se a EH persistir na idade adulta, haverá maior risco de agravamento do referido quadro, dada a natureza progressiva da doença hepática.

As modificações no perfil metabólico promovidas pela cirurgia, em um período relativamente curto, como as observadas no presente estudo, são de extrema relevância, tendo em vista que a obesidade é uma doença progressiva e, uma vez presente na adolescência, constitui fator de risco para a obesidade na vida adulta [35]. Esse risco aumenta, principalmente, quando se considera o tempo de exposição à doença, de maneira que 80% dos

adolescentes obesos podem tornar-se adultos obesos [36], e a progressão da obesidade grave pode ocasionar morte prematura ou morbidade na vida adulta [37;38]. Por isso a necessidade de intervenção para o controle da obesidade grave e das doenças associadas em fases cada vez mais precoces na vida dos indivíduos considerando que, no presente estudo a mediana de idade foi de 17,5 anos, corroborado por resultados de vários estudos realizados com adolescentes obesos graves [39;40].

Quanto ao sucesso cirúrgico e o estado nutricional de vitamina D, aqueles que não alcançaram o sucesso cirúrgico apresentaram, ao final do tempo de acompanhamento, concentrações séricas de vitamina D superiores, se comparados aos que atingiram o sucesso cirúrgico. Tal fato pode estar relacionado à perda de peso mais lenta apresentada por esse grupo, com liberação contínua da vitamina D retida na massa adiposa.

Após 6 e 12 meses da realização da cirurgia, as concentrações séricas da LDL-c, estiveram mais elevadas no grupo em que onde o sucesso cirúrgico ocorreu mais rapidamente. Sabe-se que concentração elevada de LDL-c é um fator de risco cardiometabólico inversamente associado com a 25(OH)D [47], o que reforça a importância da avaliação do estado nutricional de vitamina D e a manutenção adequada de suas concentrações séricas após o BGYR, sobretudo ao considerar os benefícios diretos e indiretos sobre o perfil metabólico dos adolescentes obesos.

O presente estudo demostrou que o tempo de exposição solar (atividade ao ar livre) no pré-operatório foi de 17,0 minutos/dia e considerado inadequado, segundo Holick *et al*. [25], pois somente 36% dos adolescentes avaliados incluíam mãos, rosto e braços como partes do corpo expostas ao sol, incluindo final de semana. Esses dados estão em linha com achados que mostram que indivíduos obesos tendem a apresentar menor exposição aos raios ultravioleta devido a vários fatores como: maior uso de vestuário, mobilidade limitada e uso de protetor solar [54].

Além disso, merece destaque o estudo que mostra que indivíduos obesos apresentavam resposta atenuada à irradiação solar, quando comparado a indivíduos eutróficos, prejudicando a síntese da 25(OH)D [55]. Porém, apesar da melhora, tanto no tempo de exposição solar quanto à inclusão de outras partes do corpo exposta ao sol, a DVD continuou elevada após 1 ano de seguimento, mesmo em vigência da suplementação vitamínica, que foi equivalente a três vezes o valor recomendado para o público em questão [56].

O tempo de exposição ao sol necessário para a síntese cutânea ideal da vitamina D pode variar de acordo com a hora do dia; estação do ano; latitude; altitude; condições climáticas;

poluição atmosférica, por diminuir a absorção de fótons UVB; cor da pele; idade; IMC; área do corpo exposta e uso de medidas de proteção solar [57]. O uso de filtro solar com fator de proteção 30 aplicado adequadamente, pode reduzir de 95% a 99% a síntese cutânea da vitamina D [57]. Diante da influência de tantos fatores intervenientes, ainda não foi estabelecido um tempo padrão de exposição solar diária necessário para atingir um adequado estado de vitamina D [14].

Conclusão

As deficiências de vitamina D e cálcio e o hiperparatireoidismo secundário foram elevados no pré-operatório do BGYR, com piora após 12 meses, apesar da vigência da suplementação oral diária de vitamina D e cálcio. O sucesso da cirurgia apresentou impacto negativo no estado nutricional de vitamina D e cálcio e positivo na redução de peso, IMC, PC, dislipidemias, HAS, SM e EH. A melhora da EH foi relacionada ao aumento sérico da vitamina D. Recomenda-se a investigação da DVD em adolescentes obesos graves antes e após o BGYR e, acompanhamento por tempo superior a 1 ano após o procedimento cirúrgico.

Referências

[1] HOLTERMAN, M.J., LE HOLTERMAN, A.X., BROWNE, A.F. Pediatric obesity. **The Surgical Clinics of North America**, v. 92, n.3, pp.559-582, 2012.

[2] SKINNER, A.C. & SKELTON, J.A. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. **JAMA Pediatrics**, v.168, n.6, pp. 561-566, 2014.

[3] HODGES, A.E., SMITH, C., TIDWELL, S. *et al*. Promoting physical activity in preschoolers to prevent obesity: a review of the literature. **Journal of Pediatric Nursing**, vol. 28, pp. 3–19, 2013.

[4] DAMIANI, D., CARVALHO, D.P., OLIVEIRA, R.G. Obesidade na infância: um grande desafio. **Pediatria Moderna**, vol. 36, pp. 489–528, 2000.

[5] MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL/GABINETE DO MINISTÉRIO. Diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade. **MS/GM**, Portaria nº 424, de 19 de Março de 2013.

[6] INGE, T.H., KREBS, N.F., GARCIA, V.F. *et al*. Bariatric Surgery for Severely Overweight Adolescents: Concerns and Recommendations". **Pediatrics**, v. 114, n.1, pp. 217-223, 2004.

[7] INGE, T.H., JENKINS, T.M., ZELLER, M. *et al*. Baseline BMI is a strong predictor of nadir BMI after adolescent gastric bypass. **The Journal of Pediatrics**, v.156, n.1, pp.103-108, 2010.

[8] GÖTHBERG, G., GRONOWITZ, E., FLODMARK, C.E. *et al*. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with morbid obesity-surgical aspects and clinical outcome. **Seminars in Pediatric Surgery**, v.23, n.1, pp.11-16, 2014.

[9]SCHOOR, N.M.V & LIPS, P. Worldwide vitamin D status**. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism,** v. 25, n.2, pp.671-80, 2011.

[10] SHAPSES, S.A.; LEE, E.J.; SUKUMAR, D.; DURAZO-ARVIU, R.; SCHNEIDER, S.C. The Effect of Obesity on the Relationship between Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D in Women. **J Clin Endocrinol Metab**, v.98, n.5, p.886-890, 2013.

[11] SCHUCH, N.J; GARCIA, V.C.; MARTINI, L.A. Vitamin D and endocrine diseases. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.53, n.5, p.625-633, 2009.

[12] TURER, C.B., LIN, H., FLORES, G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. **Pediatrics**, v.131, n.1, pp.152-161, 2013.

[13] FISH, E.; BEVERSTEIN, G.; OLSON, D. *et al*. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. **J Surg Res,** v.164, n.2, p.198-202, 2010.

[14] WACKER, M; HOLICK, M.F. Vitamin D—Effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. **Nutrient***s*, v.5, p.111–148, 2013.

[15] SUNG, C.C.; LIAO, M.T.; LU, K.C.; WU, C.C. Role of vitamin D in insulin resistance. **J Biomed Biotechnol**, 634195, 2012.

[16] JORDE, R.; FIGENSCHAU, Y.; EMAUS, N.; HUTCHINSON, M.; GRIMNES, G. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. **Hypertension**, v.55, p.792–798, 2010.

[17] SKAABY, T.; HUSEMOEN, L.L.N.; MARTINUSSEN, T., THYSSEN, J.P; MELGAARD, M. *et al*. Vitamin D Status, Filaggrin Genotype, and Cardiovascular Risk Factors: A Mendelian Randomization Approach. **PLoS ONE**, v.8, n.2: e57647, 2013.

[18]ALEMZADEH R& KICHLER J. Parathyroid hormone is associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation, independent of vitamin D status, in obese adolescents. **Metabolic Syndrome and Related Disorders,** v.10, n.6, pp.422-429, 2012.

[19] DROCOURT, L.; OURLIN, J.C.; PASCUSSI, J.M.; MAUREL, P.; VILAREM,M.J. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. **J. Biol. Chem**, v. 277, n.28, p. 25125–25132, 2002.

[20] COMPHER, C.W.; BADELLINO, K.O.; BOULLATA, J.I. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. **Obesity Surgery,** v. 18, n. 3, pp. 220-4, 2008.

[21] WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity. **World Health Organization**, Geneva Switzerland, 1998.

[22] GUMBS AA, POMP A, GAGNER M. Revisional bariatric surgery for inadequate weight loss. **Obesity Surgery**, v.17, n.9, pp.1137-45, 2007.

[23] CUMMINGS DE, OVERDUIN O, FOSTER-SCHUBERT K. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. **J Clin Endocrinol Metab**. v.89, n.6, pp. 2608-2615, 2010.

[24] FREEDMAN, D.S. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 2, pp. 308-317, 1999.

[25] HOLICK, M.F., BINKLEY, N.C., BISCHOFF-FERRARI, H.A. *et al*. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, pp. 1911-1930, 2011.

[26] HANWELL, H.E., VIETH, R., COLE, D.E. *et al*. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.121, pp.334–337, 2010.

[27] KESKIN, M., KURTOGLU, S., KENDIRCI, M. *et al*. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. **Pediatrics**, v.115, n.4, pp. 500-503, 2005.

[28] SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, (4Supl.1), pp.1-22, 2013.

[29] KAO, P.C. Parathyroid hormone assay. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 57, pp. 596-7, 1982.

[30] KOLETZKO, B. Pediatric Nutrition in Practice. **Switzerland: Karger**. pp.85-89, 2008.

[31] MAQSOOD, M., DANCHECK, B., GAMBLE, M.V. *et al*. Vitamin A deficiency and inflammatory markers among preschool children in the Republic of the Marshall Islands. **Nutrition Journal**, n. 3, pp. 1-6, 2004.

[32] GREULICH, W.W. & PYLE, S.I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the hand and wrist. **Stanford University Press**, 1950.

[33] INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. ZIMMET *et al*. The Metabolic Syndrome in children and adolescents - an IDF Consensus Report. **Pediatric Diabetes**, v.8, pp.299-306, 2007.

[34] YA-KE WU, NAIN-FENG CHU, YA-HSIEN HUANG, JHU-TING SYU, JIN-BIOU CHANG. BMI Body Fat mass and Plasma leptina Level in relation To cardiovascular diseases Risk factors among adolescents in Taitung. **Obes Res Clin Pract,** Sep 10. pii: S1871-403X(15)00123-4, 2015.

[35] ALBERTI, K. G.; ZIMMET, P.; SHAW, J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. **Lancet,** v. 366, n.9491, pp. 1059-62, 2005.

[36] SHANTAVASINKUL, P.C.; PHANACHET, P.; PUCHAIWATTANANON, O.; CHAILURKIT, L.; LEPANANON, T. CHANPRASERTYOTIN, S. *et al.* Vitamin D status is a determinant of skeletal muscle mass in obesity according to the body fat percentages. **Nutrition**, v.31, n.6, pp.801-6, 2015.

[37] HODGES, A.E., SMITH, C., TIDWELL, S. *et al*. Promoting physical activity in preschoolers to prevent obesity: a review of the literature. **Journal of Pediatric Nursing**, vol. 28, pp. 3–19, 2013.

[38] HOLICK, M.F., CHEN, T.C., LU, Z. *et al*. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 22, suppl. 2, pp. 28-33, 2007.

[39] RADHAKISHUN, N., VLIET, M., ROSENSTIEL, I., WEIJER, O., DIAMANT, M., BEIJNEN, J. et al. High prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in Dutch multi-ethnic obese children. **Eur J Pediatr**, v.174, p. 183–190, 2015.

[40] INGE, T.H., COURCOULAS, A.P., JENKINS, T.M *et al.* Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. **N Engl J Med**. Jan v.14, n.374 (2), pp.113-23, 2016.

[41] BUTTE, N.F; MARY, L., BRANDT, M.L. WONG, W.W. Energetic Adaptations Persist after Bariatric Surgery in Severely Obese Adolescents. **Obesity** (Silver Spring), v.23, n.3, pp. 591–601, 2015.

[42] MENENDEZ, C., LAGE, M., PEINO, R. Retinoic acid and vitamin D3 powerfully inhibit in vitro leptina secretion by human adipose tissue. **J Endocrinol,** v.170, pp.425-31, 2011.

[43] KAULFERS, A.M., BEAN, J.A., INGE, T.H. *et al*. Bone loss in adolescents after bariatric surgery. **Pediatrics**, v.127, n.4, pp.956-961, 2011.

[44] KAREFYLAKIS, C., NÄSLUND, I., EDHOLM, D. *et al.* Vitamin D status 10 years after primary gastric bypass: gravely high prevalence of hypovitaminosis D and raised PTH levels. **Obesity Surgery.** v.24, n.3, pp. 343-8, 2014.

[45] RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ, H. SIMENTAL-MENDIA, L.E., RODRIGUEZ-RAMIREZ, G., REYES-ROMERO, M.A. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. **Int J Endocrinol**, v.2013, p.678159, 2013.

[46] GUASCH, A.; BULLÓ, M.; RABASSA, A.; BONADA, A.; CASTILLO, D.D.; SABENCH, F.; SALAS-SALVADÓ, J.; *et al*. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovascular* **Diabetology**, v.11, n.149, pp. 1475-2840, 2012.

[47] LEE, M., EBERT, J.R., KADAKIA, M.P., ZHANG, J., CZERWINSKI, S.A. Inverse associations between cardiometabolic risk factors and 25-hydroxyvitamin D in obese American children and adolescents. **Am J Hum Biol**. 2016 May 2. doi: 10.1002/ajhb.22863. [Epub ahead of print]. 2016.

[48] ALAVIAN, S.M., MOHAMMAD-ALIZADEH, A.H., ESNA-ASHARI, F. *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. **Liver International**, v. 29, n, 2, pp. 159–163, 2009.

[49] MANCO M., CIAMPALINI, P., NOBILI, V. Low levels of 25- hydroxyvitamin D(3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, v. 51, n. 6, pp. 2229–2230, 2010.

[50] SHANKAR, P. BOYLAN, M., SRIRAM, K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. **Nutrition,** v. 26, n. 11-12, pp. 1031-1037, 2010.

[51] PRATT, D.S., KAPLAN, M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. **N Engl J Med,** v.342, p.1266–1271, 2002.

[52] MAHAN, L. KATHLEEN; ESCOTT-STUMP, SYLVIA; RAYMOND, JANICE L. KRAUSE: **Alimentos, nutrição e dietoterapia**. 13 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

[53] ERVIN, R.B., WANG, C.Y., FRYAR, C.D. *et al*. Measures of muscular strength in U.S. children and adolescents, 2012.**NHCHS Data Brief**, v.138, pp.1-9, 2013.

[54] BELENCHIA, A.M., TOSH, A.K., HILLMAN, L.S., PETERSON, C.A. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. **Am J Clin Nutr**, v.97, n.4, p.774-781, 2013.

[55] VANLINT S. Vitamin D and Obesity. **Nutrients,** v.5, n.3, p.949-956, 2013

[56] INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: **National Academy Press**, 2010.

[57] HOSSEIN-NEZHAD A & HOLICK MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. **Mayo Clinic Proceedings**, v.88, n.7, pp.:720-55, 2013.

ARTIGO CIENTÍFICO Nº 03

OBESITY AND OBESITY-RELATED DISEASES AND RELATIONSHIP WITH VITAMIN D DEFICIENCY IN ADOLESCENTS

(Aceito para publicação na Revista Nutrición Hospitalaria em Março de 2016, e será publicado na Edição de Junho de 2016).

OBESIDAD Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA OBESIDAD Y SU RELACIÓN CON DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN ADOLESCENTES

RESUMEN

Introducción: El aumento de la obesidad se ha producido de forma concomitante con la deficiencia de vitamina D (DVD). El objetivo de esta revisión narrativa fue describir la relación entre la obesidad y patologías asociadas y DVD en adolesencts, en un esfuerzo para advertir los riesgos de esta deficiencia durante este período de crecimiento y desarrollo.
Métodos: Se realizaron búsquedas en las bases de datos electrónicas PubMed, Medline, Scielo, Science Direct y Lilacs por artículos de entre 2000 hasta 2015 sobre temas como la obesidad y las patologias asociadas a la obesidad y DVD en adolescentes. Se incluyeron artículos escritos en Inglés, Español y Portugués de la variedad analítica (transversal y longitudinal), revisiones sistemáticas, meta-análisis y ensayos clínicos controlados en seres humanos, y fueron excluidos los estudios conduzidos en animales, no conclusivos o con metodología indefinida.
Resultados: Se produjeron una visión general de DVD en la obesidad, las enfermedades cardiovasculares, el diabetes mellitus, la hipertensión sistémica y en la dislipidemia. La prevalencia de DVD fue elevada en adolescentes obesos y su relación con la obesidadpatologías asociadas fue encontrada en adolescents. Estos datos advierten sobre posibles repercusiones clínicas en la salud de los adolescentes, sobre todo debido al hecho de que la vitamina D es essencial para el crecimento y desarrollo y por su interacción con la obesidad y las patologías associadas.
Conclusión: El aumento mundial de la tasa de obesidad junto con el aumento progresivo de la deficiencia de vitamina D en los adolescentes es alarmante. Esta relación de DVD con las enfermedades relacionadas a la obesidad fueran encontradas en adolescents.

Palabras clave: Obesidad, Deficiencia de vitamina D, Adolescentes, Patologías Asociadas a la obesidad.

OBESITY AND OBESITY-RELATED DISEASES AND RELATIONSHIP WITH VITAMIN D DEFICIENCY IN ADOLESCENTS

ABSTRACT

The rise in prevalence of obesity has occurred concomitantly to that of vitamin D deficiency (VDD). The aim of this narrative review was to describe the relationship between obesity and such related diseases as VDD in adolesencts, in an effort to warn of the risks of this deficiency during this period of growth and development.
Methods: We searched the electronic databases PubMed, Medline, Scielo, Science Direct and Lilacs for articles from between 2000 and 2015 on the topics obesity and obesity-related diseases and VDD in adolescents. We included articles written in English, Spanish and Portuguese of the analytical variety (transverse and longitudinal), systematic reviews, meta-analysis and controlled clinical trials on humans, and excluded studies that were done on animals, inconclusive or with undefined methodology.
Results: We produced an overview of VDD in obesity, in cardiovascular diseases, in diabetes mellitus, in systemic hypertension, and in dyslipidemia. The prevalence of VDD was considered high in obese adolescents and their relationship with the obesity and related diseases was found in adolescents. These findings forewarn of possible clinical repercussions in the health of the adolescents, foremost because of how essential vitamin D is to growth and development, and for its interaction with obesity and obesity-related diseases.
Conclusion: The worldwide rise in the obesity rate alongside the progressively increasing of vitamin D deficiency in adolescents is alarming. This relationship of VDD with the obesity and related diseases was found in adolescents. Vitamin D supplementation is considered promising measure to take with obese adolescents.

Key words: obesity, vitamin D deficiency, adolescents, obesity-related diseases

INTRODUCTION

The prevalence of obesity has taken epidemic proportions worldwide over the last few decades, both in adult and pediatric populations [1]. Ng et al [2] estimated the global, regional and national prevalence of overweight and obesity in adults, adolescents and children (n=19.244) during the period between the 1980s and 2013, obtaining the prevalence by age, sex and country, and demonstrated that the number rose from 857 million in 1980 to 2.1 billion in 2013, with a 47.1% prevalence in children and adolescents. In relation to developed nations, 23.8% of boys and 22.6% of girls were overweight or obese. Whereas in developing nations, Brazil included, the prevalence of 8.1% in 1980 rose to 12.9% in 2013 in boys, and from 8.4% to 13.4% in girls [2].

A recent study [1] on examining the prevalence of obesity reported by National Health and Nutrition Examination Survey from 1999 to 2012 in a representative sample of children and adolescents between the ages of 2 and 19 in the United States (n=26.690), revealed that 17.3% were class 1 obese (BMI 30.0-34.9 kg/m^2), 5.9% were class 2 (BMI 35.0-39.9 kg/m^2), and 2.1% were class 3 obese (BMI > or = 40.0 kg/m^2). According to the authors, the more serious forms of obesity are on an upward trend, and complementary research on the causes and solutions for this problem is in order.

In Latin America, a systematic review [3] showed that 16.6% to 35.8% of adolescents between the ages of 12 and 19 are obese. In adolescents, the heavy consumption of food high in saturated fats and sugars coupled with a decrease in the amount of cereals, fruits, vegetables [4] and dairy ingested create the nutritional paradox that is the coexistence of obesity with deficiencies in vitamins and minerals [5], among them vitamin D [6] and calcium [7], nutrients that are essential especially during this period of intense growth and development.

At present, the rise in the obesity rate has occurred concomitantly with that of vitamin D deficiency (VDD) and it is estimated that one billion people worldwide suffer some degree of this insufficiency [8]. VDD is currently seen as a pandemic and a public health problem afflicting the classic risk groups of children, pregnant women and the elderly, as well as adolescents and young adults [8, 9, 10]. Looker et al [10] suggest that the VDD found in children,

teenagers and young adults in the United States may be related to the drop in consumption of milk and rise in the incidence of obesity and protection from the sun. The association between these factors has been found both in adults [11] and in adolescents [12, 13].

Though vitamin D has traditionally been studied for its role in calcium homeostasis and bone metabolism, recent revelations about the presence of vitamin D receptors (VDR) in a variety of different tissues, including those of the brain and colon, as well as in immune, vascular and myocardial cells, suggest there is vitamin D involvement and mediation in numerous other systems, not to mention musculoskeletal tissues [14]. Vitamin D appears to interact directly or indirectly with the genes responsible for regulating cellular differentiation and proliferation, apoptosis and angiogenesis [15], offering a clue as to why a deficit of it may relate to the pathogenesis of a number of such diseases as cardiovascular diseases [16], diabetes mellitus [17], systemic hypertension [18] and obesity [19].

Our aim with this study was to identify and describe the association obesity and obesity-related diseases have with vitamin D deficiency in adolescents. The findings we present here serve as a warning of the risks of VDD during this period of great biological importance, and contribute in the prevention and/or reduction of the possible harm done by this deficiency.

MATERIAL AND METHODS

This study consists in a narrative review of the knowledge currently available in scientific literature regarding obesity, its obesity-related diseases and association with VDD in adolescents. The selection of articles we include in this study came from extensive research in the electronic databases PubMed, Medline, Scielo, Science Direct and Lilacs, and included studies of the analytical variety (transverse and longitudinal), systematic reviews, meta-analysis and controlled clinical trials conducted on humans, while we excluded studies that were on animals, inconclusive or where the methodology was not properly defined.

For this narrative review we looked at studies from between the years 2000 and 2015, and limited our bibliographic search to studies published in Portuguese, Spanish or English. For the bibliographic search we used the following keywords: adolescent, vitamin D, vitamin D deficiency, obesity, cardiovascular diseases, diabetes mellitus, systemic hypertension, dyslipidaemia, micronutrients deficiencies. Our searches consisted in phrases combining these keywords or the keywords on their own.

The initial data collection process involved reading the titles and abstracts of the available studies. The articles selected in this first stage were sorted for analysis and integral reading to identify publications relevant to our inclusion/exclusion criteria. Furthermore, we consulted the bibliographies of each of the articles in this review to identify further articles of significance to our study that may have previously escaped our awareness.

1. VITAMIN D DEFICIENCY AND OBESITY

The association between VDD and obesity has been identified both in adults [20] and in adolescents [12, 13, 19, 21] .A study conducted by Vimaleswaran et al [20] sought to explore the causality and direct relationship between BMI and 25(OH)D, using genetic markers as instrumental variables. They used data gathered from 21 adult cohorts, with a total of 42,024 participants, and found that for every 1kg/ m² increase in BMI there was an associated 1.15% decrease in serum 25(OH)D concentrations.

Evidence suggests that there are several factors contributing to VDD in the obese, among them the presence of receptors in adipose tissues, which would result in the vitamin D being trapped in the adipocytes and thus decreasing its bioavailability for the target tissues [22] the increased antioxidant demand due to the inflammatory component caused by the obesity itself [20] , the little exposure obese individuals have to the sun, due to their limitations in mobility and lack of outdoor activities [23] and skin pigmentation/ethnicity [21] .

Although lesser in the volume of data in the literature, studies show that obese children and adolescents too have significantly lower serum vitamin D concentrations, like their adult counterparts [12, 13, 19, 21] .

A study carried out by Turer et al [21] with a representative sample of American 6-8-year-old children and adolescents from the NHANES (n=12.292) found a 49.0% prevalence of VDD among the severely obese (n=581) and 34.0% among the obese (n=1897). The prevalence of VDD in the different ethnic groups was respectively 27%, 52% and 87% among severely obese White, Latino and African-American children. The authors stress the importance of vitamin D, for a deficiency in it can cause rickets and stunted growth in children and may trigger and/or exacerbate osteopenia or osteoporosis and increase the risk of fractures during adulthood.

A study with 68 obese American adolescents found that the prevalence of low vitamin D levels was 100% in obese girls and 91% in obese boys [24] , and these findings were corroborated by a clinical trial conducted by Lenders et al [25] on 58 obese adolescents with an

average BMI of 36±5Kg/m², where they found an association between body fat and vitamin D deficiency and insufficiency.

Body composition appears to interfere with 25(OH) D synthesis and metabolism hence obese individuals tend to have lower serum concentrations than the non-obese population [26]. Campos et al [26] assessed the influence of visceral and subcutaneous fat on bone mineral density (BMD) in post-pubescent adolescents, and found that visceral fat has a negative effect on bone mass, while the subcutaneous kind has a positive impact only on boys, and suggest that these opposing forms of interaction of adipose tissue on bone mass occur because of the differences in the expression and secretion of the adipokines. It is known that obesity causes a complete change in hormonal and adipokine profile, resulting in altered bone mass. Secretions from visceral adipose tissue are directly related with the development of insulin resistance and type 2 diabetes. The hyperinsulinemia is associated with impaired function of the IGF-1 axis, which is involved in determining bone thickness and length, density and architecture of the mature skeleton. IGF-1 axis impairment would result in low bone mineral density. Addicionaly, both osteoblasts (bone-forming cells) and adipocytes (energy-storing cells) are derived from a common mesenchymal stem cell, and agents that inhibit adipogenesis stimulate osteoblast differentiation and vice-versa, those inhibiting osteo-blastogenesis increase adipogenesis. This mechanisms may contribute to the influence of obesity in bone metabolism [16].

Griz et al [27] suggest that leptin appears to have multiple central and peripherical effects on bone metabolism. Although peripheral leptin has an anabolic effect on bones (with possible inhibition of the osteoclasts) particularly in the appendicular skeleton, the central leptin is deleterious to the axial skeleton, as it seems to activate pathway that inhibits the ability of the kidney to actively synthesize 25(OH) D. Therefore, it seems that the effects of leptin signaling in the bone differ significantly between the axial and appendicular regions.

Study by Carrillo et al [28] shows an stronger inverse relationship between 25(OH)D and abdominal circumference in obese individuals than when correlating it to total body fat. Oliveira et al (2013), in a transverse study, found vitamin D insufficiency in 70.6% of the 160 adolescents between 15 and 17 years of age they studied, and serum 25(OH) concentrations were statistically lower in adolescents with abdominal overweight and obesity.

Obesity is a progressive disease and, once present in adolescence is a risk factor for obesity in adulthood, and this risk increases particularly when considering the duration of

exposure to the disease, which can cause and / or exacerbate changes metabolic and bone adolescents, by increased demand and thus compromising bone mineral density in adulthood.

1.1 Vitamin D Supplementation in Obese Adolescents

The Institute of Medicine recommends ingesting 600 IU/day of vitamin D for adolescents, with the ceiling for safe consumption of vitamin D set at 4,000 IU/day [29] . However, this IOM-proposed recommendation seems not to be enough to bring vitamin D levels to an adequate state in those with greater nutritional demands for and/or factors influencing the availability of 25(OH)D: obese adolescents, black adolescents without sufficient sun exposure.

One randomized, double-blind clinical trial conducted by Putman et al [30] on 56 healthy American adolescents found that supplementing with between 200 and 1000 IU of vitamin D3 for 11 weeks did not increase serum 25(OH)D levels; that is, there was no significant difference between the groups. According to Braegger et al [31] , oral vitamin D supplementation should be considered for obese, black adolescents with inadequate sun exposure.

Guidelines established by the Endocrine Society Clinical Practice in 2011 recommend that one- to 18-year-old children and adolescents be given 600-1,000 IU/day (no more than 4,000 IU/day) of vitamin D supplementation, with special attention to those who are at risk of either inadequate serum vitamin D levels or low bone mineral density or both. And for adolescents over 18 years of age, the recommendation is between 1,500 and 2,000 IU/day (maximum 10,000 IU/day) [32].

The Society for Adolescent Health and Medicine [33] recommendation of 2013 is to administer 600 IU/day (400 and 800 IU/day) of vitamin D to healthy adolescents, and at least 1,000 IU/day to adolescents at risk of vitamin D deficiency or insufficiency, including obese adolescents (> 95th BMI), in conjunction with the vitamin D from the diet and exposure to the sun. And as far as type of supplementation to be used, SAHM suggests that teenagers should be given vitamin D3 supplementation and/or treatment, if this form of the vitamin is readily available to the patient and their family.

Studies report vitamin D3 to be more efficient than vitamin D2 [34, 35], which may have a much shorter half-life than vitamin D3 does in the body [35] . However, other findings

suggest that vitamin D2 and vitamin D3 are equipotent in increasing serum 25(OH)D concentrations [36, 37].

Castaneda et al [38] suggest that obese adolescents respond poorly to vitamin D supplementation, and for that reason they recommend that obese teenagers be given twice the dose non-obese adolescents are given. The authors compared 40 obese and non-obese Caucasian 12- to 18-year-olds. The prevalence of VDD was 78% in the obese and 61% in the non-obese, and daily supplementation of 2000 IU of vitamin D3 (cholecalciferol) was given over a 12-week period. After the 12 weeks, the increase in serum 25(OH)D levels was found to be significantly greater in the non-obese adolescents, with 89% of their cases having normalized compared to 50% of those of the obese adolescents.

The efficacy of vitamin D supplementation in boosting serum 25(OH)D concentrations seems to be dependent on the initial status of the vitamin and whether obesity is present or not. Non-obese adults are estimated to require consumption of 100 IU to increase serum 25(OH)D by 1.0 ng/mL [39], whereas obese adults require twice the dose to experience an equivalent response [22]. According to Belenchia et al [40] the results obtained with obese adolescents were similar to those with the adults, whereby 4000 IU/day produced an average increase of 19.5 ng/mL, or 1 ng/mL for every 205 IU ingested, and this daily 4000 IU vitamin D3 dose, the maximum allowable according to the IOM, was considered safe and effective in improving vitamin D nutritional status in obese adolescents.

1.2 Factors that May Aggravate VDD in Obese Adolescents

Exposure to the sun

Although food is a reasonable source of vitamin D, availability, food sources and dietary intake may vary from one country or region to the next, meaning that the adequate amount of this hormone, for it so fulfill its functions satisfactorily, depends almost exclusively on cutaneous synthesis and/or supplementation [41].

Cutaneous vitamin D synthesis is a self-regulated process and, subjected to prolonged exposure to the sun, both pro-vitamin D (7-dehydrocholesterol) and vitamin D3 (cholecalciferol) are transformed into inactive photoproducts, making it so they do not become toxic as their concentrations increase. Thus, overexposure to the sun does not result in vitamin D intoxication, though it may cause DNA damage and sunburns and thereby increase the risk of skin cancer [42].

Adolescent lifestyle factors, like many hours spent studying indoors and less time spent outdoors, mainly where the obese are concerned, may have an impact on them getting

the sun exposure they need to for ideal synthesis of cutaneous vitamin D. And this synthesis may vary according to time of day; season of the year; latitude; altitude; weather conditions; atmospheric pollution, which decreases UVB-photon absorption; skin pigmentation; region of the body exposed; or measures taken as sun protection [14].

Dong et al [43] assessed 559 adolescents of 14- to 18-year-old residents of southeastern USA, where the climate is sunny, and found that of the total sample, 56.4% and 28.8% had vitamin D insufficiency and deficiency, respectively. And despite Brazil being a tropical country and supposedly having greater exposure to the sun, inadequate serum 25(OH)D concentrations were also found in different regions. Santos et al [44], having assessed 234 adolescents from South Brazil, found VDD in 36.3% and vitamin D insufficiency in 54.3% of this sample. This findings also corroborate those of Peters et al (6), who found 60% of 136 adolescent boys and girls from southeastern Brazil's São Paulo State to have vitamin D insufficiency, and only 27.9% of the adolescents reported practicing regular physical activity outdoors.

The literature shows that current sun-exposure habits do not provide the vitamin D status most people need. The results of a study carried out in Manchester, England, suggest that daily exposure of 0.5 SED (standard erythema dose) between 11am and 1pm while wearing typical summer clothing was not enough to attain an adequate vitamin D status in late summer [42].

Currently, public health guidelines about the relationship between sun exposure and skin cancer, as well as aesthetic concerns regarding premature aging of the skin, have caused a spike in the use of products with solar protection, which decrease cutaneous vitamin D synthesis. A balance has to be reached in these guidelines so as to reduce the risk of VDD in adults and adolescents, especially for those who are obese.

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

According to Mann et al (45), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects around 10% of the pediatric population [45, 46]. The minority of children undergo biopsy but currently there is no other method to accurately assess the stage of disease. Management is focused at weight loss through a combination of diet and exercise. Here, we present a current review of paediatric NAFLD aimed at non-specialists, with practice points for implementation [45].

This disease is strongly associated with obesity, in particular to visceral fat and insulin resistance, and with the rising prevalence of obesity, it is quickly becoming one of the

most common liver diseases among obese children and adolescents [47]. In a transverse study involving 41 adolescents with an average BMI of 59 kg/m2, 83% were found to have NAFLD, 24% had steatosis, 7% had liver fibrosis with steatosis, 32% had nonspecific inflammation and steatosis, and 20% had nonalcoholic steatohepatitis [48].

Obesity, diabetes mellitus 2 and old age were identified as predictors of NAFLD in adults [2] whereas race and ethnicity, male gender, obesity and insulin resistance may be predictors of NAFLD in children and adolescents [49, 50] .The spectrum of NAFLD varies from hepatic steatosis (HS), which is believed to be benign and non-progressive, to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which is severer and potentially progressive and involves liver inflammation, hepatocellular injury and fibrosis. There is a strong association between HS and obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and diabetes mellitus 2, which are all related to vitamin D deficiency or insufficiency [51].

Vitamin D may induce CYP3A4, an enzyme essential to bile acid catabolism, indicating potential involvement in lipid absorption. It can hence be speculated that VDD may exacerbate NASH in part through the insufficient down-regulation of bile acid bioavailability [52] .

VDD is often found in patients suffering from chronic liver disease, and active vitamin D can suppress the activation of hepatic stellate cells in vitro and toxin-induced cirrhosis in animals. However, it is not yet clear what values of vitamin D insufficiency or deficiency may go beyond their traditional functions [53] .

According to Fraser et al [54] American adolescents with obesity and related diseases are at a higher risk of developing HS and a higher BMI is an independent predictor of VDD. A study done of children found lower levels of 25(OH)D in those with biopsy-proven NAFLD; it is likely the initial hydroxylation of vitamin D, which occurs in the liver, may decrease when there is pre-existing liver damage, instead of the low vitamin D concentrations causing the liver disease [55] .

Attention required age of adolescents and the progressive nature of steatosis liver, in which changes are related much later appearance, and also highlight the multifactorial nature of the pathogenesis of hepatic steatosis.

2. VITAMIN D DEFICIENCY AND CARDIOVASCULAR DISEASE

Obesity during adolescence is related to major changes in glucose and lipid metabolism, which may contribute to the development of early atherosclerosis lesions and a higher rate of morbidity and mortality during adulthood due to VDD [56] . VDD has been

linked to the pathogenesis of IR [57], DM2 [58], SH [59], dyslipidemia [60] and CVD [61]. VDRs are found throughout the length of the body and in a number of different types of cells within the cardiovascular system. The vitamin D receptors are found in vascular smooth muscle, endothelium, and cardiomyocytes [14].

It is estimated that 200 genes that are directly or indirectly regulated by 1,25 dihydroxyvitamina D (1,25(OH)2D) possess a wide range of biological actions, including inhibition of cell proliferation and induction of terminal differentiation; inhibition of angiogenesis; stimulation of insulin production; induction of apoptosis; inhibition of renin production; and stimulation of cathelicidin production [62]. According to the experimental studies, some of the protection vitamin D provides blood vessels may be mediated through increased nitric oxide (NO), inhibiting the formation of macrophage foam cells or decrease in the expression of in endothelial-cell adhesion molecules [4]. This evidence is supported by observational studies showing that low serum vitamin D concentrations are associated with endothelial dysfunction and increased arterial stiffening [16, 63, 64].

A randomized clinical trial conducted by Dong et al [64] found that after 16 weeks adolescents given 400 IU/day of vitamin D3 saw a serum 25(OH)D increase from 13.6 ± 4.2 ng/ml to 23.9 ± 7.2 ng/ml (mean ± SD) and no decrease in arterial stiffness. In contrast, adolescents taking 2000 IU/day of vitamin D3 saw a serum 25(OH)D increase from 13.2 ± 3.4 ng/ml to 34.2 ± 12.1 ng/ml (mean ± SD) and a significant reduction in the arterial wall.

A study by Atabek et al [65] found a prevalence of VDD of 46.6% in obese children and adolescents, and low vitamin D levels were associated to the increase in intima-media thickness (p=0,03) and the metabolic syndrome (p= 0,04). Oliveira et al [19] in cross-sectional study found vitamin D insufficiency in 70.6% of 160 15- to 17-year-olds. The serum 25(OH)D levels were significantly lower in the teenagers with such CVD risk factors as overweight, abdominal obesity, hypercholesterolemia, insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertension, and elevated serum PTH concentrations ($p < 0.05$). The high PTH levels, resulting from low levels of serum vitamin D, have been implicated in the impaired insulin release from pancreatic β-cells, and alterations in lipid profile have been associated with increases in PTH in obese teenagers, implying increased risk of cardiovascular morbidity [66].

Despite of cross-sectional studies and of clinical trials that evaluated 25(OH)D concentrations as a potential determinant of cardiovascular disease and type 2 diabetes, it remains uncertain whether improving vitamin D status would reduce risk of these conditions.

3. VITAMIN D DEFICIENCY AND DIABETES MELLITUS

The identification of 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D) receptors and the expression of 1-α-hydroxylase in pancreatic β-cells supports the possibility that vitamin D plays a role in the pathogenesis of DM 2 [67], since a deficiency in it hinders insulin secretion and induces glucose intolerance [68]. It has been found in the obese that during the early stages of the disease, due to insulin resistance, pancreatic β-cells increase insulin production and secretion as a means of compensating, while glucose tolerance remains normal. This state continues for some time, until a decline in insulin secretion and, as a consequence, a decrease in glucose tolerance can be observed. Thus, the increase in endogenous glucose production takes place in the later stages of the development of DM 2 [69].

The 1,25(OH)2D plays an important role in glucose homeostasis by way of a number of mechanisms. It not only enhances insulin sensitivity in target cells (liver, skeletal muscle and adipose tissue), but also enhances and improves the function of the β-cells. Furthermore, 1,25(OH)2D protects β-cells from harmful immune attacks, directly through its effect on β-cells, but also indirectly by acting on a number of immune and inflammatory cells, including macrophages, dendritic cells and a variety of T cells [70].

Vitamin D may have anti-inflammatory and immunomodulatory effects and exert influence on, for example, the autoimmune condition DM1 and alleviate the chronic inflammation so often seen in insulin resistance in DM2 patients [71]. Vitamin D may also have a beneficial effect on the action of insulin, either directly, by stimulating the expression of insulin receptors and thereby improving insulin responsiveness to glucose transport, or indirectly, through its role in the regulation of extracellular calcium and ensuring the influx of calcium through the cell membrane and a suitable pool of cytosolic intracellular calcium, as calcium is essential for the intracellular processes mediated by insulin in such insulin-responsive tissues as skeletal muscles and in adipose tissue [72].

In recent years there has been an increase in the prevalence of DM in children and adolescents. It hence must be pointed out that DM 2 has contributed more than 30% of new cases of diabetes, showing a possible relationship between the rising rate of childhood obesity and the development of this disease [13].

Serum 25(OH)D concentrations of 15 ng/mL have been suggested as the threshold for the adverse effects of VDD on insulin sensitivity in obese African-Americans adolescents. This underscores the role vitamin D plays in promoting the proper pancreatic β-cell function and appropriate peripheral insulin sensitivity and therefore a possible role in the prevention of DM2 [17]. Kumar et al [13] in a representative sample of 1- to 21-year-old children and

adolescents with NAFLD (n = 6275), found that those with vitamin D deficiency or insufficiency showed a 2.5 times higher risk of high blood glucose, which may precede DM 2, and four times greater risk of developing metabolic syndrome [13].

In a randomized, double-blind, placebo-controlled study involving 35 obese adolescents VDD sufferers (25(OH)D 19.6 ± 7.1ng/mL) receiving vitamin D3 supplementation (4000UI/day) or placebo, what was found after six months was that patients given supplementation showed an increase in serum 25(OH)D levels (19.5ng/ml as opposed to 2.5 ng/ml in the placebo group; p = 0.001), fasting insulin (26.5 compared to 1.2um/ml in the placebo group; p=0.026), HOMA-IR (21.36 compared to 0.27 in the placebo group; p=0.033), and the leptin-adiponectin ratio (21.41 compared to 0.10 in the placebo group; p = 0.045). The authors concluded that the correction of vitamin D inadequacy through supplementation may be an effective adjunct in standard treatments for obesity combined with insulin resistance [40].

However, despite these associations found between serum vitamin D and glucose concentrations, a meta-analysis conducted by George et al [71] suggests that there is not enough evidence to recommend vitamin D supplementation as a means of improving glycemia or insulin resistance in diabetic patients with impaired glucose tolerance or normal blood sugar. And according to Javed et al [73] study double-blind, randomized determined the effect of 2 doses of cholecalciferol (vitamin D3) supplementation on insulin action (Si) and pancreatic β-cell function in obese adolescents (body mass index > 95(th) percentile). The subjects were randomly assigned to receive either 400 IU/d (n = 25) or 2000 IU/d (n = 26) of vitamin D3. There was no correlation between 25(OH)D concentrations and Si or DI. There was a modest but significant increase in 25(OH)D concentration in the 2000 IU/d group (3.1 ± 6.5 μg/L, P = 0.04) but not in the 400 IU/d group (P = 0.39). There was no change in Si or DI following vitamin D3 supplementation in either of the treatment groups (all P > 0.10). The current study shows no effect from vitamin D3 supplementation, irrespective of its dose, on β-cell function or insulin action in obese nondiabetic adolescents with relatively good vitamin D status. Whether obese adolescents with vitamin D deficiency and impaired glucose metabolism would respond differently to vitamin D3 supplementation remains unclear and warrants further studies.

4. VITAMIN D DEFICIENCY AND SYSTEMIC HYPERTENSION

The VDD has been associated with higher blood pressure in some studies involving adults and adolescents [74, 75, 13, 18, 75, 76, 77], but not all, according to Snijder et al [79] serum

25(OH)D was not significantly associated with diastolic (beta 0.00, P = 0.98) or systolic (beta 0.06, P = 0.11) blood pressure. Although the effects of vitamin D on blood pressure have been known for several decades, some physiological aspects on the modulation of vascular cells still need further clarification. Possible mechanisms linking vitamin D with high blood pressure include the effect improving endothelial function; the inverse association of vitamin D concentrations with the activity of the renin-angiotensin-aldosterone system; and the prevention of secondary hyperparathyroidism by suppressing PTH [13, 79]. It is known that PTH is an indicator of VDD and has been linked to high blood pressure [79]. Snijder et al [79] conducted a cross-sectional study with 1205 adults at LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam) and found a correlation between PTH and systolic and diastolic blood pressure and the incidence of hypertension.

Pittas et al [74] included results from four longitudinal observational cohorts with 32,181 patients and a follow-up of 7-10 years. The overall analysis showed that those with vitamin D deficiency were at greater risk of developing hypertension (RR = 1.76; IC 95%: 1.27- 2.44, P <0.05).

Kunutsor et al [75] conducted a meta-analysis of 11 prospective studies published between 2005 and 2012, with a total of 283,537 participants and 55,816 cases of hypertension and a mean follow-up of nine years, and assessed the association of baseline vitamin D with the risk of developing hypertension. The authors reported a significant inverse association between baseline serum vitamin D and risk of hypertension. In evaluating dose response in five studies reporting the relative risk for vitamin D exposure, the authors found that the risk of hypertension lowered by 12% with every 10 ng/ml increase in 25(OH)D.

Despite the lesser number of studies in the pediatric population, some research has turned up findings similar to those of adults. Kumar et al [13] found, in a representative sample of one- to 21-years-olds from NHANES (n=6275), an association between 25(OH)D deficiency (chosen cutoff <15 ng/mL) and high systolic blood pressure, and those with VDD were found to have at 2.4 times greater risk of developing hypertension.

Ganji et al [76] studied 5.867 adolescents aged 12-19 years through three cycles at NHANES (2001-2002; 2003-2004, and 2005-2006) and found an inverse association between serum 25(OH)D and systolic blood pressure. These data are in line with those found by William et al (2011), who in a cross-sectional study involving 5,617 adolescents at NHANES (2003-2006) found an inverse linear association between 25(OH)D and systolic BP in their multivariate analysis (P <0.01).

Parikh et al [77] , leading a clinical trial involving 701 American adolescents of both sexes aged 14 to 18, found that the concentrations of 25(OH)D correlated significantly with systolic (r = -0.10, P = 0.02) and diastolic (r = -0.21, P <0.01) blood pressure. Multivariate linear regression analyses were conducted to examine the contributions of plasma 25(OH)D concentrations

to BP. After multivariable adjustment, 25(OH)D concentrations significantly explained the variances in systolic BP (R^2= 0.012, P= 0.04), and diastolic BP (R^2= 0.055, P<0.01). The authors conclude that 25(OH)D concentrations are linked with a number of adverse cardiometabolic risk factors in adolescents, regardless of adiposity.

Kao et al [78] conducted a retrospective cross-sectional study with 229 children and adolescents (age 3-18 years) attending at the two major paediatric hospitals in Melbourne, Australia. Lower serum 25(OH)D levels were associated with systolic (p=0.03) and diastolic blood pressures (p=0.009). In multivariable-adjusted regression analysis, 25(OH)D was significantly lower in those with elevated blood pressure after adjustment for BMI(p= 0.004) or total fat mass (p= 0.01).

5. VITAMIN D DEFICIENCY AND DYSLIPIDEMIA

Vitamin D can directly affect the serum lipid concentrations, since vitamin D is considered essential for maintaining adequate levels of apolipoprotein AI, a major component in the lipoprotein of HDL-C [80]. A study involving 217 obese children and adolescents (12.9 ± 5.5 years) in the United States showed a significant association between vitamin D insufficiency and decreased HDL-C (p=0.008). The authors found a significant positive and independent correlation between serum 25(OH)D and apolipoprotein AI [12] .

Another study showed an association between 25(OH)D concentrations and hypertriglyceridemia, as well as an association between serum 25(OH)D and dyslipidemia, after adjusting for such potential confounders as BMI. This suggests that 25(OH)D may play an important role in the lipid profile and that this association may be mediated by inflammation, since inflammation was not found when PCR was introduced as a covariate in the analysis [11].

Valle et al [82,83] found that of the 61 obese children and adolescents they studied, 27.9% (n=17) were hyperinsulinemic and had significantly higher plasma triglyceride concentrations and lower apolipoprotein AI concentrations than those with normal insulin levels. Vitamin D can directly affect the serum lipid concentrations, since vitamin D is

considered essential for maintaining adequate levels of apolipoprotein AI, a major component in the lipoprotein of HDL-C. In said study, insulin was an independent predictor for triglycerides (p=0.004) and apolipoprotein AI (p=0.005), even after adjusting for age, BMI and waist/hip circumference ratio, showing that high insulin values have a direct influence on the lipid profile already in this age group. However, it should be recognized that the results on Vitamin D and blood lipids may be confused with the relationship between this vitamin and obesity [20].

Changes in lipid profile have been linked with elevated PTH in obese adolescents and secondary hyperparathyroidism, i.e., the resulting low serum vitamin D concentrations have been implicated in the release of impaired insulin from pancreatic β-cells [66]. Oliveira et al [19] in a cross-sectional study found vitamin D insufficiency in 70.6% of the 160 15- to 17-years-olds he looked at, and serum 25(OH)D concentrations were statistically lower in adolescents with CVD risk factors like overweight, abdominal obesity, hypercholesterolemia, higher PTH and RI higher levels , hyperinsulinemia and hypertension ($P < 0.05$).

The clinical significance of a low concentration of 25 (OH) D with or without secondary hyperparathyroidism is still largely unknown in adolescents. The DVD adolescents can be found in a more acute longstanding DVD opposition in adults with chronic PTH elevation, and it would be interesting to reflect on the fact that the normal range of laboratory for PTH probably overestimates the normal values for adolescents since it was calculated from populations included adults and elderly subjects.

CONCLUSION

The worldwide rise in the obesity rate alongside the progressively increasing incidence of vitamin D deficiency in adolescents is alarming. This relationship of VDD with the obesity and related diseases was found in adolescents. And these data warn of possible clinical repercussions in the health of the adolescents, for essential role of vitamin D in growth and development and through the interaction of this vitamin with risk factors for the onset and worsening of some chronic diseases. This review may be significant in helping to identify adolescents at greater risk of having an inadequate vitamin D nutritional status and in supporting interventions aimed to minimize the metabolic consequences of this deficiency in this important period of nutritional demand. Vitamin D supplementation can be considered a promising measure to take with obese adolescents.

ABBREVIATIONS

BMI Body Mass Index

BMD Bone Mineral Density

BP Blood Pressure

CCS Centro de Ciências da Saúde

CVD Cardiovascular Diseases

DM Diabetes Mellitus

FIOCRUZ Fundação Oswaldo Cruz

HS Hepatic Steatosis

INJC Instituto de Nutrição Josué de Castro

IR Insulin Resistance

NAFLD Non-alcoholic fatty liver disease

PTH Parathyroid Hormone

SED Standard Erythema Dose

SH Systemic Hypertension

UFRJ Universidade Federal do Rio de Janeiro

UNIFESP Universidade Federal de São Paulo

VDD Vitamin D deficiency

VDR Vitamin D receptors

25(OH)D 25-hydroxyvitamin D

1,25(OH)2D 1,25-dihydroxyvitamin D

REFERENCES

1. Skinner AC. & Skelton JA. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2014; 168(.6):561-66.

2. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 384(99945):766-81.

3. Rivera JA, Cossío TG, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(4):321–32.

4. Sichieri R. & Souza RA. Estratégias para prevenção da obesidade em crianças e adolescentes. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008; 24(2):S209-S234.

5. Ramalho, A. Fome oculta: diagnóstico, tratamento e prevenção. 1 ed. São Paulo, *Editora Atheneu*; 2009.

6. Peters BSE, Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2009; 54:15-21.

7. Martini LA, Verly EJR, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey – São Paulo. *Nutrition*. 2013; 29(6):845-50.

8. Schoor NMV & Lips P. Worldwide vitamin D status. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(2):671-80.

9. Cianferrotti L. & Marcocci C. Subclinical Vitamin D deficiency. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab*. 2012; 26(4):523-37.

10. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(6):1519-27.

11. Guasch A, Bulló M, Rabassa A, Bonada A, Del Castillo D, Sabench F, Salas-Salvadó J. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11;11:149.

12. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007; 20(7):817-23.

13. Kumar J., Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*. 2009; 124(3):362-70.

14. Wacker M. & Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A Global Perspective for Health. *Dermatoendocrinol*. 2013; 5(1):51-108.

15. Ramagopalan SV, Heger A, Berlanga AJ, Maugeri NJ, Lincoln MR, et al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. *Genome Res*. 2010; 20(10):1352-60.

16. Pilz S, Tomaschitz, A, März, W, Drechsler C, Ritz E, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 2011; 75(5):575-84.

17. Ashraf A, Alvarez J, Saenz K, Gower B, McCormick K, Franklin F. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(9):3200-06.

18. Williams DM, Fraser A, Lawlor DA. Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents. *Heart*. 2011; 97:315-20.

19. Oliveira, RM, Novaes, JF, Azeredo LM, Cândido AP, Leite IC. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr*. 2014; 17(4):787-94.

20. Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383.

21. Turer, CB, Lin, H, Flores, G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013;131(1):152-61.

22. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000, 72(3):690–93.

23. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J*. 2009; 39(4):256–258.

24. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. *J Adolesc Health*. 2011; 48(5):448-52.

25. Lenders CM, Feldman, HA, Von Scheven E, Merewood A, Sweeney C, et al. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. Am J Clin Nutr. 2009; 90:459-67.

26. Campos RMS, Lazaretti-Castro M, Mello MT, Tock L, Silva PL, et al. Influence of visceral and subcutaneous fat in bone mineral density of obese adolescents. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012; 56(1):12-18.

27. Griz LH, Bandeira F, Gabbay MA, Dib SA, Carvalho EF. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58(1):1-8.

28. Carrillo AE, Flynn MG, Pinkston C, Markofski MM, Jiang Y, Donkin SS, Teegarden D. Impact of vitamin D supplementation during a resistance training intervention on body composition, muscle function, and glucose tolerance in overweight and obese adults. *Clin Nutr*. 2013; 32 (3):375-81.

29. Institute of Medicine. Standing Committee to review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. *Institute of Medicine* November 2010 Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. www.iom.edu/vitamind, Accessed December 10, 2014.

30. Putman MS, Pitts, SA, Milliren CE, Feldman HA, Reinold K, Gordon CM. A randomized clinical trial of vitamin D supplementation in healthy adolescents. *J Adolesc Health*. 2013; 52(5):592-98.

31. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013; 56(6):.692-701.

32. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7):1911-30.

33. The Society for Adolescent Health and Medicine. Recommended Vitamin D Intake and Management of Low Vitamin D Status in Adolescents: A Position Statement of the Society for Adolescent Health and Medicine. *J Adolesc Health*. 2013; (52):801-03.

34. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; (89):5387e91.

35. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; (96):447e52.

36. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; (93):677e81.

37. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; (93):2716e21.

38. Castaneda RA, Nader N, Weaver A. Response to Vitamin D3 Supplementation in Obese and Non-obese Caucasian Adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012; (78):226-31.

39. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77:204–10.

40. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(4):774-81.

41. O'Mahony L, Stepien M, Gibney MJ, Nugent AP, Brennan L. The potential role of vitamin D enhanced foods in improving vitamin D status. *Nutrients*. 2011; 3(12):1023-41.

42. Lagunova Z, Porojnicu AC, Aksnes L, Holick MF, Iani V, Bruland OS, Moan J. Effect of vitamin D supplementation and ultraviolet B exposure on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy volunteers: a randomized, crossover clinical trial. *Br J Dermatol*. 2013; 169(2):434-40.

43. Dong Y, Pollock N, Satllmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics*. 2010; 125(6):1104-11.

44. Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. BMC *Pediatrics*. 2012; 8(12):62.

45. Mann JP, Goonetilleke R, Mckiernan P. Paediatric non-alcoholic fatty liver disease: a practical overview for non-specialists. *Arch Dis Child*. 2015; 100(7):673-7.

46. Schwimmer JB, Pardee PE, Lavine JE, Blumkin AK, Cook S. Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Circulation*. 2008; 118(3):277–83.

47. Kelly AS, Barlow SE, Rao G, Inge, TH, Hayman LL, et al. Severe obesity in children and adolescents: identification, associated health risks, and treatment approaches: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(15):1689-1712.

48. Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, Daniels S, Garcia V, Inge TH. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatology*. 2006; (4):226–32.

49. Neuschwander-Tetri BA & Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003; 37(5):1202-09.

50. Schwimmer JB, Deustsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118(4):1388-93.

51. Alavian SM, Mohammad-Alizadeh AH, Esna-Ashari F, Ardalan G, Hajarizadeh B. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. *Liver Int*. 2009; 29(2):159-63.

52. Drocourt L, Ourlin JC, Pascussi JM, Maurel P, Vilarem MJ. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. *J Biol Chem*. 2002;277(28): 25125–132.

53. Kitson MT. & Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol.* 2012; 57(4):897–909.

54. Fraser A, Longnecker MP, Lawlor DA. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology*. 2007; 133(6):1814–20.

55. Manco M, Ciampalini P, Nobili V. Low levels of 25- hydroxyvitamin D(3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 51(6):2229–30.

56. Holterman MJ, Le Holterman AX, Browne AF. Pediatric obesity. *Surg Clin North Am.* 2012; 92(3):559-82.

57. Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003–2006. *Diabetes Care*. 2010; 33(2):344–47.

58. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care*. 2011; 34(5):1133–38.

59. Bhandari, SK, Pashayan S, Liu IL, Rasgon SA, Kujubu DA, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. *J Clin Hypertens* (Greenwich). 2011;13(3):170–77.

60. Karhapaa P, Pihlajamaki J, Porsti I, Kastarinen M, Mustonen J, et al.. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. *J Intern Med*. 2010; 268(6):604–10.

61. Reddy Vanga S, Good M., Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2010; 10(6):798–805.

62. Adams JS. & Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4(2):80-90.

63. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets.* 2011;12(1):54–60.

64. Dong Y, Stallmann-Jorgensen IS, Pollock NK, Harris RA, Keeton D, et al. A 16-week randomized clinical trial of 2000 international units daily vitamin D3 supplementation in black youth: 25-hydroxyvitamin D, adiposity, and arterial stiffness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(10):4584–91.

65. Atabek ME, Eklioglu BS, Akyurek N, Alp H. Association between vitamin D level and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014; 27(7-8):661-66.

66. Alemzadeh R& Kichler J. Parathyroid hormone is associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation, independent of vitamin D status, in obese adolescents. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012; 10(6):422-29.

67. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89-90 (1-5):121-25.

68. Chiu, KC, Chu, A, Go, VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79(5):820-25.

69. Oliveira CL, Mello MT, Cintra IP, Fisberg, M. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. *Revista de Nutrição*. 2004; 17(2): 237-45.

70. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012(ID 634195):1-11.

71. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2012; 29(8):142–150.

72. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, Pittas AG. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(2):486-94.

73. Javed A, Vella A, Balagopal PB, Fischer PR, Weaver AL, et al. Cholecalciferol supplementation does not influence β-cell function and insulin action in obese adolescents: a prospective double-blind randomized trial. *J Nutr*. 2015 Feb;145(2):284-90.

74. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med*. 2010;152:307-14.

75. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28(3):205-21.

76. Ganji V, Zhang X, Shaikh N, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001–2006. *Am J Clin Nutr*. 2001; 94:225–33.

77. Parikh S, Guo DH, Pollock NK, Petty K, Bhagatwala J, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations are correlated with cardiometabolic risk among American black and white adolescents living in a year-round sunny climate. *Diabetes Care*. 2012; 35:1133-38.

78. Kao KT, Abidi N, Ranasinha S, Brown J, Rodda C, et al. Low vitamin D is associated with hypertension in paediatric obesity. *J Paediatr Child Health.* 2015 Dec;51(12):1207-13.

79. Snijder MB, Lips P, Seidell, JC, Visser M, Deeg DJ, et al.. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med*. 2007; 261(6):558-65.

80. Carbone LD, Rosenberg EW, Tolley EA, Holick MF, Hughes TA, et al. 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. *Metabolism*. 2008; 57(6):741-48.

81. De Courten B, Mousa A, Naderpoor N, Teede H, De Courten MP, Scragg R. Vitamin D supplementation for the prevention of type 2 diabetes in overweight adults: study protocol for a randomized controlled trial.*Trials*. 2015;16:335.

82. Valle M, Gascón F, Martos R, Ruz FJ, Bermudo F, et al. Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels. *Metabolism*. 2002; 51(4):423-28.

83. Stokić E, Kupusinac A, Tomić-Naglić D, Zavišić BK, Mitrović M, et al. Obesity and vitamin D deficiency: trends to promote a more proatherogenic cardiometabolic risk profile. *Angiology*. 2015 Mar; 66 (3):237-43.

7- CONCLUSÕES

- O percentual de inadequação das concentrações séricas de 25(OH)D, cálcio, PTH, fosfatase alcalina, fósforo e magnésio antes, 6 meses e 1 ano após a cirurgia do BGYR foi elevado. O BGYR em adolescentes obesos agravou as deficiências de vitamina D e cálcio e, o hiperparatireoidismo secundário, principalmente ao final de 1 ano.
- Houve diminuição da densidade mineral óssea de 6 para 12 meses após o BGYR, apesar da vigência de suplementação de vitamina D e cálcio e do aumento da exposição solar.
- O sucesso cirúrgico foi alcançado após 1 ano pela maioria da amostra e foi observado que aqueles que perderam peso mais rapidamente apresentaram concentrações séricas de vitamina D mais baixas e de PTH mais altas, quando comparados aos que perderam peso mais lentamente.
- O percentual de inadequação de esteatose hepática, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica foi elevado no pré-operatório, porém houve redução ao longo do tempo de seguimento.
- As concentrações séricas de 25(OH) D relacionaram-se com a esteatose hepática pois aqueles que apresentaram melhora da esteatose hepática tiveram menor queda nas concentrações de 25(OH)D após o BGYR. As concentrações séricas de 25(OH)D não se relacionaram com as variáveis antropométricas, hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica.
- O sucesso cirúrgico apresentou impacto negativo no estado nutricional de vitamina D e no perfil ósseo, porém, positivo na redução de peso, perímetro da cintura, esteatose hepática, hipertensão arterial sistêmica, síndrome metabólica e dislipidemias.

8- RECOMENDAÇÕES

- Avaliação do estado nutricional de vitamina D como rotina de atendimento, tanto em adolescentes obesos graves e principalmente àqueles submetidos ao BGYR é essencial, com o objetivo de subsidiar o desenvolvimento de estratégias de combate e prevenção à DVD nestes indivíduos em alta demanda nutricional.
- Acompanhamento nutricional de adolescentes submetidos ao BGYR por tempo indeterminado com o objetivo de tratar e/ou prevenir as deficiências nutricionais, principalmente de vitamina D e cálcio, após a cirurgia bariátrica.
- Ressalta-se a importância de um protocolo de suplementação objetivando a adequação do estado nutricional de vitamina D e de cálcio, na tentativa de minimizar possíveis desfechos negativos desencadeados pela presença das referidas deficiências nutricionais no segmento estudado.

9- REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Health Report 2013: Research for Universal Health Coverage. **WHO**, 2013.

2. GODOY-MATOS, A.F., GUEDES, E.O., SOUZA, L.L., SOUZA, L.L., MARTINS, M.F. Management of obesity in adolescents: state of art. **Arq Bras Endocrinol Meta**, v.53, n.2, p.252-261, 2009.

3. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA - IBGE. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009: Antropometria e Estado Nutricional de Crianças, Adolescentes e Adultos no Brasil. Rio de Janeiro: **Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão/IBGE**, 2010.

4. NG, M., FLEMING, T., ROBINSON, M. *et al*. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet** v.384, n.9945, pp.766-781, 2014.

5. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL/GABINETE DO MINISTÉRIO. Diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade. **MS/GM**, Portaria nº 424, de 19 de Março de 2013.

6. INGE, T.H., KREBS, N.F., GARCIA, V.F. *et al*. Bariatric Surgery for Severely Overweight Adolescents: Concerns and Recommendations. **Pediatrics**, v. 114, n.1, pp. 217-223, 2004.

7. INGE, T.H., JENKINS, T.M., ZELLER, M. *et al*. Baseline BMI is a strong predictor of nadir BMI after adolescent gastric bypass. **The Journal of Pediatrics**, v.156, n.1, pp.103-108, 2010.

8. GÖTHBERG, G., GRONOWITZ, E., FLODMARK, C.E. *et al*. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with morbid obesity-surgical aspects and clinical outcome. **Seminars in Pediatric Surgery**, v.23, n.1, pp.11-16, 2014.

9. RAMALHO, A. **Fome oculta: diagnóstico, tratamento e prevenção**. 1 ed. São Paulo, Editora Atheneu, 2009.

10. PETERS, B.S.E., SANTOS, L.C., FISBERG, M. *et al*. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. **Annals Nutrition & Metabolism**, v.54, pp.15-21, 2009.

11. MARTINI, L.A., VERLY, E.JR., MARCHIONI, D.M. *et al*. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey – São Paulo. **Nutrition**, v. 29, n.6., pp.845-50, 2013.

12. HOLICK, M.F. Vitamin D: Extrasketal Health. **Rheumatic Disease Clinic of North America**, v.38, n.1, pp.141-160, 2012.

13. FOSS, Y.J. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. **Medical Hypotheses**, v.72, n.3, p.314-321, 2009.

14. BORGES, M.C.; MARTINI, L.A.; ROGERO, M.M. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. **Nutritio***n*, v.27, n.4, p.399-404, 2011.

15. MACDONALD, H.M., MAVROEIDI, A., BARR, R.J. *et al*. Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D. **Bone**, v. 42, n. 5, pp. 996-1003, 2008.

16. SHAPSES, S.A.; LEE, E.J.; SUKUMAR, D. *et al*. The effect of obesity on the relationship between serum parathyroid hormone and 25-Hydroxyvitamin D in women. **J Clin Endocrinol Metab,** v.98, n.5, p.886-890, 2013.

17. KAREFYLAKIS C, NÄSLUND I, EDHOLM D. *et al.* Vitamin D status 10 years after primary gastric bypass: gravely high prevalence of hypovitaminosis D and raised PTH levels. **Obesity Surgery. v.**24, n.3, pp.343-8, 2014.

18. INGE TH, COURCOULAS AP, JENKINS TM *et al.* Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents. **N Engl J Med**. v.14, n.374 (2), pp.113-23, 2016.

19. WACKER, M. & HOLICK, M.F. Sunlight and Vitamin D: A Global Perspective for Health. **Dermato-Endocrinology**, v.5, n.1, pp. 51-108, 2013.

20. SCHUCH, N.J; GARCIA, V.C.; MARTINI, L.A. Vitamin D and endocrine diseases. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.53, n.5, p.625-633, 2009.

21. HOLICK, M.F. Nutrition: Diabetes and Death Defying vitamin D. **Nat Rev Endocrinol,** v.8, n.7, p. 388-390, 2012.

22. GEORGE, P.S.; PEARSON, E.R.; WITHAM, M.D. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. **Diabet Med**, v.29, n.8, pp. 142–150, 2012.

23. SHILS, M.E., SHIKE, M., ROSS, A. C. *et al*. Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. 2 ed. Barurei, SP: **Manole**, 2009.

24. SAITO, M.I. Avaliação nutricional na adolescência: a escolha do referencial. **Journal of Pediatrics**, v. 69, n. 3, pp. 165-75,1993.

25. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. São Paulo: **Sociedade Brasileira de Pediatria**. pp.112, 2009.

26. KLIMIS-ZACAS, D.J., KALEA, A.Z., YANNAKOULIA, M. *et al*. Dietary intakes of Greek urban adolescents do not meet the recommendations. **Nutrition Research**, v. 27, pp.18-26, 2007.

27. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH). Consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. **The Journal of the American Medical Association**, v.285, pp. 785-795, 2001.

28. VAN DER SLUIS, I.M. & DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S.M. Osteoporosis in childhood: bone density in children in health and disease. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v.14, n.7, pp.817-832, 2001.

29. FLEET, J.C. & SCHOCH, R.D. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and others factors. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v.47, n.4, pp. 181-195, 2010.

30. KATZMARZYK, P.T., BARLOW, S., BOUCHARD. C. *et al*. An evolving scientific basis for the prevention and treatment of pediatric obesity. **International Journal of Obesity** v.38, pp. 887–905, 2014.

31. MATIJASEVICH, A., VICTORA, C.G., GOLDING, J. *et al*. Socioeconomic position and overweight among adolescents: data from birth cohort studies in Brazil and the UK. **BMC Public Health**, v.15, n.9, pp.105-112, 2009.

32. KUNNAS, T., LATHIO, R., KORTELAINEN, M.L *et al.* Gln27Glu variant of Beta2-adrenoceptor gene affects male type fat accumulation in women. **Lipids in Health and Disease**, v. 8, n.43, 2009.

33. PETERS, B.S.E., SANTOS, L.C., FISBERG, M. *et al*. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. **Annals Nutrition & Metabolism**, v.54, pp.15-21, 2009.

34. SILVA, M.A.M., RIVERA, I.R., M FERRAZ, M. *et al*. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em crianças e adolescentes da rede de ensino da cidade de Maceió. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia,** v. 84, n. 5, pp. 387-392, 2005.

35. DA SILVA, R.C. & MALINA, R.M. Prevalência e fatores associado ao sedentarismo em adolescentes de área urbana. **Cadernos de Saúde Pública,** v. 16, n. 4, pp.1091-1097, 2000.

36. MCARTHUR, L.H., HOLBERT, D., PEÑA, M. *et al*. Development and application of rapid assessment diet and physical activity indexes, which suggest high consumption of energy – dense food and inadequate exercise among adolescents from 6 Latin American cities: a pilot study. **Nutrition Research**, v. 28, pp. 590-599, 2008.

37. HAZBUN, E.M. Management of overweight and obesity in adolescents: an integral life style approach. **Actividad Dietética**, v. 13, n. 4, pp.153-160, 2009.

38. SEBASTIAN, R.S., CLEVELAND, L.E., GOLDAMAN, J.D. *et al.* Effect of Snacking Frequency on Adolescent's Dietary Intakes and Meeting National Recommendations. **Journal of Adolescent Health**, v. 42, pp. 503-511, 2008.

39. BUENO, A.L. & CZEPILEWSKI, M.A. The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D. **Jornal de Pediatria**, v.84, n.5, pp.386-394, 2008.

40. HODGES, A.E., SMITH, C., TIDWELL, S. *et al*. Promoting physical activity in preschoolers to prevent obesity: a review of the literature. **Journal of Pediatric Nursing**, vol. 28, pp. 3–19, 2013.

41. DAMIANI, D., CARVALHO, D.P., OLIVEIRA, R.G. Obesidade na infância: um grande desafio. **Pediatria Moderna**, vol. 36, pp. 489–528, 2000.

42. RIVERA, J.A., COSSÍO, T.G., PEDRAZA, L.S. *et al*. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 2, n. 4, pp. 321–332, 2014.

43. SKINNER, A.C. & SKELTON, J.A. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999-2012. **JAMA Pediatrics**, v.168, n.6, pp. 561-566, 2014.

44. FREEDMAN, D.S., KHAN, L. K., SERDULA, M.K. *et al*. Inter-relationships among childhood BMI, childhood height, and adult obesity: The Bogalusa Heart Study. **International of Obesity,** v. 28, pp.10-16, 2004.

45. VIEIRA, A.C.R. Desempenho de pontos de corte do índice de massa corporal de diferentes referências na predição de gordura corporal em adolescentes. **Cadernos de Saúde Pública,** v. 22, n. 8, pp.1681-1690, 2006.

46. WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. DE ONIS, M., ONYANGO, A.W., BORGHI, E. *et al.* Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. **Bulletin of the World Health Organization**. v. 85, pp. 660-667, 2007.

47. CARVALHO, O.S., MOREIRA, C.L., BARELLI, M.C. *et al*. Cirurgia bariátrica cura síndrome metabólica?. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 51, n. 1, p.78-85, 2007.

48. TAYLOR, R.W., JONES, I.E., WILLIAMS, S.M. *et al.* Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry in children aged 3-19 y. **The American Journal of Clinical Nutrition,** v. 72, n. 2, pp. 490-495, 2000.

49. FREEDMAN, D.S., SERDULA, M.K., SRINIVASAN, S.R. *et al*. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 2, pp. 308-317,1999.

50. ALMEIDA, C.A.N., PINHO, A.P., RICCO, R.G. *et al.* Circunferência abdominal como indicador de parâmetros clínicos e laboratoriais ligados à obesidade infanto-juvenil: comparação entre duas referências. **Jornal de Pediatria**, v.83, n.2, pp.181-185, 2007

51. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Avaliação nutricional da criança e do adolescente – Manual de Orientação / Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento de Nutrologia. São Paulo: **Sociedade Brasileira de Pediatria**. pp.112, 2009.

52. HOLTERMAN, M.J., LE HOLTERMAN, A.X., BROWNE, A.F. Pediatric obesity. **The Surgical Clinics of North America**, v. 92, n.3, pp.559-582, 2012.

53. GORAN, M.I. & GOWER, B.A. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. **Diabetes**, v.50, n, 11, pp. 2444-2450, 2001.

54. GUMBS, A.A., MODLIN, I.M., BALLATYNE, G.H. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. **Obesity Surgery**, v.15, n.4, pp.462-473, 2005.

55. ALEMZADEH R& KICHLER J. Parathyroid hormone is associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation, independent of vitamin D status, in obese adolescents. **Metabolic Syndrome and Related Disorders,** v.10, n.6, pp.422-429, 2012.

56. KARAOUZENE, N. MERZOUK, H., ARIBI, M. *et al*. Effects of the association of aging and obesity on lipids, lipoproteins and oxidative stress biomarkers: A comparison of older with young men. **Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases**, v.21, n.10, pp.1-8, 2010.

57. BULLÓ, M., GARCIA-LORDA, P., MEGIAS, I. *et al*. Systemic Inflammation, Adipose Tissue Tumor Necrosis Factor, and Leptin Expression. **Obesity Research,** v. 11, n. 4, pp. 525-531, 2003.

58. RAMACHANDRAPPA, S. & FAROOQI, I.S. Genetic approaches to understanding human obesity. **The Journal of Clinical Investigation**, v.121, n.6, pp.2080-2086, 2011.

59. TEIXEIRA, D.A. Proteína C reativa: associação entre inflamação e complicações pós-infarto agudo do miocárdio em idosos. **Revista Brasileira de Clínica Médica,** v.7, pp. 24-26, 2009.

60. LIMA, L.M. Proteína C reativa ultra-sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 2, pp. 83-86, 2007.

61. HUI, E., XU, A., BO YANG, H., LAM, K.S. Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: role of adipokines. **Journal of Diabetes Investigation**, v.4, n.5, pp. 413-425, 2013.

62. COMPHER, C.W., BADELLINO, K.O. BOULLATA, J.I. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. **Obesity Surgery**, v. 18, n. 3, p. 220-4, 2008.

63. ALAVIAN, S.M., MOHAMMAD-ALIZADEH, A.H., ESNA-ASHARI, F. *et al*. Non-alcoholic fatty liver disease prevalence among school-aged children and adolescents in Iran and its association with biochemical and anthropometric measures. **Liver International**, v. 29, n, 2, pp. 159–163, 2009.

64. SNOW, V., BARRY, P., FILTERMAN, M. *et al*. Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v.142, n.7, pp.525-531, 2005.

65. BRETHAUER, S.A., CHAND, B., SCHAUER, P.R. Risks and benefits of bariatric surgery: current evidence. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 73, n.11, pp. 993-1007, 2006.

66. ANGRISANI L, SANTONICOLA A, IOVINO P, *et al*. Bariatric Surgery Worldwide 2013. **Obesity Surgery**.v. 25, n.10, pp 1822-32, 2015.

67. HIGA, K.D. "Laparoscopic Roux en Y gastric bypass for morbid obesity: technique and preliminary results of our first 400 patients**.** **Archives of Surgery**, v.135, pp.1029-1033, 2000.

68. STACY, A. Risks and benefits of bariatric surgery: current evidence. **Cleveland Clinic Journal of Medicine,** v. 73, n. 11, pp. 993-1007, 2006.

69. FOLOPE, V. Nutritional deficiencies associated with bariatric surgery. **Gastroenterology Clinical Biology**, v. 4, n.31, pp. 369-377, 2007.

70. BARLOW, S.E. Bariatric Surgery in Adolescents: for treatment failures or health care system failures?. **Pediatrics,** v. 114, p. 252-253, 2004.

71. MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL/GABINETE DO MINISTÉRIO. Diretrizes para a organização da prevenção e do tratamento do sobrepeso e obesidade. **MS/GM**, Portaria nº 424, de 19 de Março de 2013.

72. FITZGERALD, D.A. & BAUR, L. Bariatric surgery for severely obese adolescents. **Paediatric Respiratory Reviews**, pp.1-4, 2014.

73. LAWSON, M.L., KIRK, S., MITCHELL, T. *et al*. One-year outcomes of Roux-en-Y gastric bypass for morbidly obese adolescents: a multicenter study from the Pediatric Bariatric Study Group. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 41, n.1, pp.137-143, 2006.

74. STRAUSS, R.S., BRADLEY, L.J., BROLIN, R.E. "Gastric bypass surgery in adolescents with morbid obesity. **Journal of Pediatrics**, v. 138, n.4, pp. 499-504, 2001.

75. SUGERMAN, H.J., SUGERMAN, E.L., DeMARIA, E.J. *et al*. Bariatric surgery for severely obese adolescents. **Journal of Gastrointestinal Surgery,** v.7, n 1, pp.102-108, 2003.

76. STANFORD, A. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese adolescents. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 38, pp. 430- 433, 2003.

77. CAPELLA, J.F. & CAPELLA, R.F. Bariatric surgery in adolescence. Is this the best age to operate? **Obesity Surgery**, v. 13, n. 6, pp. 826-832, 2003.

78. TREADWELL, J.R. Systematic Review and Meta-Analysis of Bariatric Surgery for Pediatric Obesity. **Annals of Surgery**, v. 248, n. 5, pp. 763-776, 2008.

79. SILBER, T. Long-term morbidity and mortality obese adolescents after jejunoileal bypass. **Journal of Pediatrics**, v. 108, n. 2, pp. 318-322, 1986.

80. ANDERSON, A.E. Gastric bypass for morbid obesity in children and adolescents. **Journal of Pediatric Surgery**, v.15, pp. 876-881, 1980.

81. KAULFERS, A.M., BEAN, J.A., INGE, T.H. *et al*. Bone loss in adolescents after bariatric surgery. **Pediatrics**, v.127, n.4, pp.956-961, 2011.

82. ERVIN, R.B., WANG, C.Y., FRYAR, C.D. *et al*. Measures of muscular strength in U.S. children and adolescents, 2012. **NHCHS Data Brief**, v.138, pp.1-9, 2013.

83. MODI, A.C., ZELLER, M.H., XANTHAKOS, S.A. *et al*. Adherence to vitamin supplementation following adolescent bariatric surgery. **Obesity (Silver Spring),** v.21, n.3, pp.190-195, 2013.

84. MONTERA, V.S.P. & MESQUITA. O papel da vitamina D na Insuficiência cardíaca. **Revista Brasileira de Cardiologia,** v. 23, n. 2, pp. 124-130, 2010.

85. HOLICK, M.F., BINKLEY, N.C., BISCHOFF-FERRARI, H.A. *et al*. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, pp. 1911-1930, 2011.

86. HOLICK, M.F., CHEN, T.C., LU, Z. *et al*. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 22, suppl. 2, pp. 28-33, 2007.

87. DUSSO, A.S., BROWN, A.J., SLATOPOLSKY, E. Vitamin D. **American Journal of Physiology Renal Physiology**, v.289, n. 1, pp. 8-28, 2005.

88. HOLICK, M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. **Journal Clinical Investigation,** v. 116, n.8, pp.2062-2072, 2006.

89. INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: **National Academy Press**, 2010.

90. PUTMAN, M.S., PITTS, S.A., MILLIREN, C.E. *et al.* A randomized clinical trial of vitamin D supplementation in healthy adolescents. **The Journal of Adolescent Health,** v.52, n.5, pp. 592-598, 2013.

91. BRAEGGER, C., CAMPOY, C., COLOMB, V. *et al.* Vitamin D in the healthy European paediatric population. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v.56, n.6, pp.692-701, 2013.

92. CRISÓSTOMO NL, MONTE R, NAVARRO F, NETO JS. Relação da obesidade e cálcio: uma abordagem de estudos realizados. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento,** v.1, n.14, pp.16-24, 2007.

93. HOLICK, M.F. The D-lightful vitamin D for children health. **J Parenter Enteral Nutr.** 2012, v.36, n.1, suppl. 9S-19S, 2012.

94. PAIXÃO, M.P.C.P. & BRESSAN, J. Cálcio e saúde óssea: tratamento e prevenção. **Revista Saúde e Pesquisa,** v. 3, n. 2, pp. 237-246, 2010.

95. BUZINARO, E.F., ALMEIDA, R.N.A., MAZETO, G.M.F.S. Biodisponibilidade do cálcio dietético. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo***,* v. 50, n. 5, pp. 852-861, 2006.

96. CRISTAKOS, S., DHAWAN, P., PORTA, A. *et al*. Vitamin D and intestinal calcium absorption. **Molecular and Cellular Endocrinology***,* v. 347, n. 1, pp. 25-29, 2011.

97. SOUBERBIELLE, J.C., BODY, J.J., LAPPE, J.M. *et al*. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. **Autoimmunity Reviews**, v.9, n.11, pp.709-715, 2010.

98. NAKANE, M., MA, J., ROSE, A.I. *et al*. Differential effects of vitamin D analogs on calcium transport. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology,** v. 103, n. 1, pp. 84-89, 2007.

99. ADAMI, S., VIAPIANI, O., GALTI, D. *et al*. Relationship between serum parathyroid hormone, vitamin D sufficiency, age, and calcium intake. **Bone***,* v. 42, n. 2, pp. 267-270, 2008.

100. GUASCH, A., BULLÓ, M., RABASSA, A. *et al*. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. **Cardiovascular Diabetology,** v.11, n.149, pp. 1475-2840, 2012.

101. HEANEY, R.P. & NORDIN, B.E.C. Calcium Effects on Phosphorus Absorption: Implications for the Prevention and Co-Therapy of Osteoporosis. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 21, n. 3, pp. 239-244, 2002.

102. MORAIS, G.Q. & BURGOS, M.G.P.A. Impacto dos nutrientes na saúde óssea. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 42, n. 7, pp. 189-94, 2007.

103. PETERS, B.S.E. & MARTINI, L.A. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, n. 2, pp. 179-85, 2010.

104. ROSEN, C. & KLIBANSKI, A. Bone, fat and body composition: envolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 5, pp. 409-414, 2009.

105. SILVA, P.M.C., JUNIOR, C.R., VASCONCELOS, S.M.L. Ingestão do cálcio na obesidade de mulheres atendidas pelo Sistema Único de Saúde. **Revista de Nutrição,** v. 23, n. 3, pp. 357-367, 2010.

106. GARCÍA-LORDA, P., SALAS-SALVADÓ, J., COBO, J.M. Ingesta de calcio y obesidad. **Medicina Clinica (Barc),** v. 124, n. 12, pp. 467-75, 2005.

107. SCHOOR, N.M.V & LIPS, P. Worldwide vitamin D status**. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism,** v. 25, n.2, pp.671-80, 2011.

108. CIANFERROTTI, L. & MARCOCCI, C. Subclinical Vitamin D deficiency. **Best Practice & Research. Clinical Endocrinoly & Metabolism**, v.26, n.4, pp. 523-537, 2012.

109. HOSSEIN-NEZHAD A & HOLICK MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. **Mayo Clinic Proceedings**, v.88, n.7, pp.:720-55, 2013.

110. RAMAGOPALAN, S.V., HEGER, A., BERLANGA, A.J. *et al*. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and evolution. **Genome Research**. v.20, n.10, pp.1352-1360, 2010.

111. PILZ, S., TOMASCHITZ, A., MÄRZ, W. *et al*. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. **Clinical Endocrinology (Oxf.),** v.75, n.5, pp.575-584, 2011.

112. SCHUCH, N.J; GARCIA, V.C.; MARTINI, L.A. Vitamin D and endocrine diseases. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.53, n.5, pp.625-633, 2009;

113; LAGUNOVA, Z., POROJNICU,A.C., AKSNES, L. *et al*. Effect of vitamin D supplementation and ultraviolet B exposure on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy volunteers: a randomized, crossover clinical trial. **The British Journal of Dermatology,** v.169, n.2, pp.434-440, 2013**.**

114. SANTOS, B.R., MASCARENHAS, L.P., SATLER, F. *et al*. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. **BMC Pediatrics**, v.8, n.12, pp.62, 2012.

115. O'MAHONY, L., STEPIEN, M., GIBNEY ,M.J. *et al*. The potential role of vitamin D enhanced foods in improving vitamin D status. **Nutrients**, v.3, n.12, pp.1023-1041, 2011.

116. PITTAWAY, J.K., AHUJA, K.D.K., BECKETT, J.M. *et al*. Make vitamin d while the sun shines, take supplements when it doesn't: a longitudinal, observational study of older adults in Tasmania, Australia. **PLoS ONE**, v.8, n.3, pp.e59063, 2013.

117. HALL, L.M., KIMLIN, M.G., ARONOV, P.A. *et al.* Vitamin D intake needed to maintain target serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in participants with low sun exposure and dark skin pigmentation is substantially higher than current recommendations. **The Journal of Nutrition**, v.140, n.3, pp.542-550, 2010.

118. OLIVEIRA, R.M., NOVAES, J.F., AZEREDO, L.M. *et al.* Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. **Public Health Nutrition**, v.9. pp1-8, 2013.

119. SMOTKIN-TAGORRA, M., PURUSHOTHAMAN, R., GUPTA, A. *et al*. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism,** v.20, n.7, pp.817-823, 2007.

120. TURER, C.B., LIN, H., FLORES, G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. **Pediatrics**, v.131, n.1, pp.152-161, 2013.

121. GANJI, V., ZHANG, X., TANGPRICHA, V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the U.S. population based on assay-adjusted data. **The Journal of Nutrition**, n. 142, v. 3, pp. 498–507, 2012.

122. BROCK, K., HUANGB, W.Y., FRASERC, L. *et al*. Low vitamin D status is associated with physical inactivity, obesity and low vitamin D intake in a large us sample of healthy middle-aged men and women. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 121, n. 1-2, pp. 462-6, 2010.

123. FORREST, K.Y.Z. & STUHLDREHER, W.L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. **Nutrition Research**, v. 31, n. 1, p. 48-54, 2011.

124. FISH, E., BEVERSTEIN, G., OLSON, D. *et al*. Vitamin D status of morbidly obese bariatric surgery patients. **The Journal of Surgical Research**, v.164, n.2, pp.198-202, 2010.

125. VIMALESWARAN, K.S., BERRY, D.J., LU, C. *et al.* Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. **PLoS Med,** v.10, n.2, pp.e1001383, 2013.

126. LENDERS, C.M., FELDMAN, H.A., VON, SCHEVEN, E. *et al*. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.90, pp. 459-467, 2009.

127. CAMPOS, R.M.S., LAZARETTI-CASTRO, M., MELLO, M.T. *et al*. Influence of visceral and subcutaneous fat in bone mineral density of obese adolescents. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia** v.56, n.1, pp.12-18, 2012.

128. GRIZ, L.H., BANDEIRA, F., GABBAY, M.A. *et al.* Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.** v.58, n.1, pp.1-8, 2014.

129. CARRILLO, A.E., FLYNN, M.G., PINKSTON, C. *et al*. Impact of vitamin D supplementation during a resistance training intervention on body composition, muscle function, and glucose tolerance in overweight and obese adults. **Clinical Nutrition**, v.32, n.3, pp.375-381, 2013.

130. CASTANEDA, R.A., NADER, N., WEAVER, A. Response to Vitamin D3 Supplementation in Obese and Non-obese Caucasian Adolescents. **Hormone Research in Paediatrics**, v.78, pp.226-231, 2012.

131. GEMMEL, K., SANTRY, H.P., PRACHAND, V.N. *et al*. Vitamin D deficiency in preoperative bariatric surgery patients". **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 5, n. 1, pp. 54-59, 2009.

132. MOURÃO, D.M., SALES, N.S., COELHO, S.P. *et al*. Biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis. **Revista de Nutrição**, v. 18, n. 4, pp. 529-539, 2005.

133. LUONG, K.V.Q. & NGUYEN, L.T.H. Vitamin D and obesity. **Med Chem,** .v.2, n.1, pp. 107-116, 2012.

134. ZEEV, H., FLANAGA, P., FORCIER, M. *et al.* Low Vitamin D Status Among Obese Adolescents: Prevalence and Response to Treatment. **Journal of Adolescent Health**, v. 48, pp. 448–452, 2011.

135. INGE, T.H., XANTHAKOS, S.A., ZELLER, M.H. Bariatric surgery for pediatric extreme obesity: now or later? **International Journal of Obesity**, v. 31, pp. 1-14, 2007.

136. NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. & CALDWELL, S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. **Hepatology**, v.37, n.5, pp.1202-1209, 2003.

137. SCHWIMMER, J.B., DEUSTSCH, R., KAHEN, T. *et al.* Prevalence of fatty liver in children and adolescents" **Pediatrics**, v.118, n.4, pp. 1388-1393, 2006.

138. SCHWIMMER, J.B., PARDEE, P.E., LAVINE, J.E. *et al.* Cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. **Circulation**, vol. 118, n. 3, pp. 277–283, 2008.

139. DROCOURT, L., OURLIN, J.C, PASCUSSI, J.M. *et al*. Expression of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 is regulated by the vitamin D receptor pathway in primary human hepatocytes. **The Journal of Biological Chemistry**, v.277, n. 28, pp. 25125–25132, 2002.

140. KITSON, M.T. & ROBERTS, S.K. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease". **Journal of Hepatology**, v.57, n.4, pp.897–909, 2012.

141. FRASER A., LONGNECKER M.P., LAWLOR, D.A. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. **Gastroenterology**, v. 133, n. 6, pp. 1814–1820, 2007.

142. MANCO M., CIAMPALINI, P., NOBILI, V. Low levels of 25- hydroxyvitamin D(3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, vol. 51, no. 6, pp. 2229–2230, 2010.]

143. ZHAO G, FORD ES, LI C. Associations of serum concentrations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes: NHANES, 2003–2006. **Diabetes Care**, v. 33, n.2, pp.344–347, 2010.

144. GAGNON, C., LU, Z.X., MAGLIANO, D.J. *et al*. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian diabetes, obesity and lifestyle study. **Diabetes Care**, v.34, n.5, pp.1133–1138, 2011.

145. BHANDARI, S.K., PASHAYAN, S., LIU, I.L. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates. **Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn)**, v.13, n.3, pp.170–177, 2011.

146. KARHAPAA, P., PIHLAJAMAKI, J., PORSTI, I. *et al*. Diverse associations of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D with dyslipidaemias. **Journal of Internal Medicine,** v. 268, n.6, pp.604–610, 2010.

147. REDDY VANGA, S., GOOD, M., HOWARD, P.A. *et al.* "Role of vitamin D in cardiovascular health. **The American Journal of Cardiology**, v.10, n.6, pp.798–805, 2010.

148. ADAMS, J.S. & HEWISON, M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. **Nature Review Endocrinology**, v.2, n.2, pp. 80-90, 2008.

149. TARE, M., EMMETT, S.J., COLEMAN, H.A. et al. Vitamin D insufficiency is associated with impaired vascular endothelial and smooth muscle function and hypertension in young rats. **The Journal of Physiology (Lond.)**, v.589, n.19, pp.4777–4786, 2011.

150. BREWER, L.C., MICHOS, E.D., REIS, J.P. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. **Current. Drug Targets**, v.12, n.1, pp. 54–60, 2011.

151. ATABEK, M.E., EKLIOGLU, B.S., AKYUREK, N., ALP, H. Association between vitamin D level and cardiovascular risk in obese children and adolescents. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, v.27, n.7-8, pp. 661-666, 2014.

152. KUMAR, J., MUNTNER, P., KASKEL, F.J. *et al*. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. **Pediatrics**,v.124, n.3, pp.362-370, 2009.

153. BLAND, R., MARKOVIC, D., HILLS, C.E. *et al*. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 89-90, n.1-5, pp.121-125, 2004.

154. CHIU, K.C., CHU, A., GO, V.L. *et al*. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.79, n.5, pp.820-825, 2004.

155. OLIVEIRA, C.L., MELLO, M.T., CINTRA, I.P. *et al*. Obesidade e síndrome metabólica na infância e adolescência. **Revista de Nutrição**, v.17, n. 2, pp. 237-245, 2004.

156. SUNG, C.C., LIAO, M.T., LU, K.C. *et al*. Role of vitamin D in insulin resistance. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, 2012:634195, pp.1-12, 2012.

157. GEORGE, P.S., PEARSON, E.R., WITHAM, M.D. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. **Diabetic Medicine**, v.29, n.8, p. 142–150, 2012.

158. MITRI, J., DAWSON-HUGHES, B., HU, F.B. *et al*. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.94, n.2, pp.486-494, 2011.

159. ASHRAF, A., ALVAREZ, J., SAENZ, K. *et al*. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 94, n.9, pp.3200-3206, 2009.

160. BELENCHIA, A.M., TOSH, A.K., HILLMAN, L.S. *et al*. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v.97, n. 4, pp.774-781, 2013.

161. CARBONE, L.D., ROSENBERG, E.W., TOLLEY, E.A, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D, cholesterol, and ultraviolet irradiation. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v.57, n.6, pp.741-748, 2008.

162. VALLE, M., GASCÓN, F., MARTOS, R. *et al*. Metabolic cardiovascular syndrome in obese prepubertal children: the role of high fasting insulin levels. **Metabolism**, v.51, n.4, pp. 423-428, 2002.

163. BURGAZ, A., BYBERG,L., RAUTIAINEN, S. *et al.* Confirmed hypertension and plasma 25(OH)D concentrations amongst elderly men. **Journal of Internal Medicine**, v.269, n.2, pp. 211-218, 2011.

164. FORMAN, J.P., CURHAN, G.C., TAYLOR, E.N. *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. **Hypertension**, v.52, n.5, pp.828-832, 2008.

165. SNIJDER, M.B., LIPS, P. SEIDELL, J.C. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. **Journal of Internal Medicine**, v.261, n.6, pp.558-565, 2007.

166. JORDE, R., FIGENSCHAU, Y., EMAUS, N. *et al*. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are strongly related to systolic blood pressure but do not predict future hypertension. **Hypertension**, v.55, pp.792–798, 2010.

167. KUNUTSOR, S.K., APEKEY, T.A., STEUR, M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. **European Journal of Epidemiology**, v.28, n.3, pp. 205-221, 2013.

168. WUCHER, H. Effects of weight loss on bone markers". **Obesity Surgery**, v. 18, n. 1, pp. 58-65, 2008.

169. XANTHAKOS, S.A. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. **Pediatric Clinic North America**, v. 56, n. 5, pp. 1105-21, 2009.

170. WILLIAMS, S.E. COOPER, K. RICHMOND, B. *et al*. Perioperative management of bariatric surgery patients: focus on metabolic bone disease. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 75, n. 5, pp. 333-336, 2008.

171. RUIZ-ESQUIDE, V., PERIS, P., GIFRE, L. *et al*. Abnormalities of bone metabolism in bariatric surgery. **Medicina Clinica (Barc)**, v.136, n.5, pp.215-21, 2011.

172. BLOOMBERG, R.D., FLEISHMAN, A. NALLE, J.E. *et al*. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? **Obesity Surgery**, v. 15, n. 2, pp. 145-54, 2005.

173. CRUZ, M. & MARIMOTO, I.M.I. Intervenção nutricional no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida: resultados de um protocolo diferenciado. **Revista de Nutrição,** v. 17, n. 2, pp. 263-72, 2004.

174. RUBIO, M.A. & MORENO, C. Implicaciones nutricionales de la cirurgía bariátrica sobre el tracto gastrointestinal. **Nutrición Hospitalaria**, v. 22, n. 1, pp. 124-34, 2007.

175. SONG, A. & FERNSTROM, M.H. Nutritional and psychological considerations after bariatric surgery. **Aesthetic Surgery Journal**, v.28, n. 2, pp. 195-199, 2008.

176. INGE, T.H., KING, W.C., JENKINS, T.M. *et al.* The effect of obesity in adolescents on adult health status. **Pediatrics**, v.132, n.6, pp.1098-1104, 2013.

177. SHANKAR, P., BOYLAN, M., SRIRAM, K. Micronutrient deficiencies after bariatric surgery. **Nutrition,** v. 26, n. 11-12, pp. 1031-1037, 2010.

178. WILLIAMS, S.E. COOPER, K. RICHMOND, B. *et al*. Perioperative management of bariatric surgery patients: focus on metabolic bone disease. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 75, n. 5, pp. 333-336, 2008.

179. YOUSSEF, Y., RICHARDS, W.O. SEKHAR, N. *et al*. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. **Surgical Endoscopy**, v. 21, n. 8, pp. 1393-1396, 2007.

180. SCHWEITZER, D.H. Mineral metabolism and bone disease after bariatric surgery and ways to optimize bone health. **Obesity Surgery**, v. 17, n. 11, pp. 1510-1516, 2007.

181. JOHNSON, J.M. *et al*. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. **Annals of Surgery**, v. 243, n. 5, pp. 701, 2006.

182. JIN, J., ROBINSON, A.V., HALLOWELL, P.T. *et al*. Increases in parathyroid hormone (PTH) after gastric bypass surgery appear to be a secondary nature. **Surgery**, v. 142, n. 6, pp. 914-920, 2007.

183. VALDERAS, J.P. *et al*. Increase of bone reabsorption and the parathyreoid hormone in postmenopausal women in the long-term after Roux-en-Y gastric bypass. **Obesity Surgery**, v. 19, n. 8, pp. 1132-1138, 2009.

184. NOGUES, X., GODAY, A., PENA, M.J. *et al*. Pérdida de masa ósea tras gastrectomia tubular: estúdio prospectivo comparativo com el bypass gástrico. **Cirurgía Espanola**, v. 88, n. 2, pp. 103-109, 2010.

185. GÖTHBERG, G., GRONOWITZ, E., FLODMARK, C.E. *et al*. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with morbid obesity--surgical aspects and clinical outcome. **Seminars in Pediatric Surgery**, v.23, n.1, pp.11-6, 2013.

186. REID, I.R. Relashioships between fat and bone. **Osteoporosis International**, v. 19, n. 5, pp. 595-606, 2008.

187. HERNANDEZ HERNANDEZ, J.; MORAL J.R.; MACIAS, J.G. Metabolic syndrome: how about bone? **Medicina Clinica,** v. 130, n. 19, pp. 745-50, 2008.

189. SHAPSES, A.S., RIEDT, C.S. Bone, body weight and weight reduction: what are the concern. **Journal of Nutrition**, v. 136, n. 6, pp. 1453-6, 2006.

190. VIÉGAS, M. *et al*. Bariatric surgery and bone metabolism: a systematic review. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, n. 2, pp. 158-63, 2010.

191. KARSENTY, G. Convergence between bone and energy homeostases: leptin regulation of bone mass. **Cell Metabolism**, v. 4, n. 5, pp. 341-8, 2006.

192. ROEMMICH, J.N., CLARK, P.A., MANTZOROS, C.S. *et al.* Relationship of leptin to bone mineralization in children and adolescents. **The Journal of Clinic Endocrinology and Metabolism**, v.88, n.2, pp.599-604, 2003.

193. BRUNO, C., FULFORD, A.D., POTTS, J.R. *et al*. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: correlation with the reduction in leptin. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism***,* v. 95, n.1, pp.159-166, 2010.

194. BORBA, V.Z.C., KULAK, C.A.M., LAZARETTI-CASTRO, M. Controle neuroendócrino da massa óssea: mito ou verdade? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia***,* v. 47, n. 4, pp. 453-7, 2003.

195. PENG, X.D. *et al*. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. **Clinica Chimica Acta,** v. 387, n. 1, pp. 31-5, 2008.

196. WU, N. *et al*. Relationships between adiponectin, leptin concentrations and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese women. **Clinica Chimica Acta**, v. 411, n. 9-10, pp. 771-5, 2010.

197. PAULA, F.J.A.; ROSEN, C.J. Obesity, diabetes mellitus and last but not least, osteoporosis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 54, n. 2, pp. 150-7, 2010.

198. PETERS, B.S.E.; MARTINI, L.A. Nutritional aspects of the prevention and treatment of osteoporosis. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 54, n. 2, pp. 179-85, 2010.

199. NIH Consensus Development Conference Draft Statement. Gastrointestinal surgery for severe obesity. **Obesity Surgery**, v.1, pp. 257-265, 1991.

200. DORSEY, J.G. Introduction to Modern Liquid Chromatography. **Journal of American Chemical Society***,* v. 132, pp. 9220, 2010.

201. HANWELL, H.E., VIETH, R., COLE, D.E. *et al*. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.121, pp.334–337, 2010.

202. KAO, P.C. Parathyroid hormone assay. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 57, pp. 596-7, 1982.

203. KESKIN, M., KURTOGLU, S., KENDIRCI, M. *et al*. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. **Pediatrics**, v.115, n.4, pp. 500-503, 2005.

204. MAQSOOD, M., DANCHECK, B., GAMBLE, M.V. *et al*. Vitamin A deficiency and inflammatory markers among preschool children in the Republic of the Marshall Islands. **Nutrition Journal**, n. 3, pp. 1-6, 2004.

205. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.101, (4Supl.1), pp.1-22, 2013.

206. INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). ZIMMET, P., ALBERTI, K., GEORGE, M.M. *et al.* The Metabolic Syndrome in children and adolescents - an IDF Consensus Report". **Pediatric Diabetes**, v.8, pp.299-306, 2007.

207. KOLETZKO, B. Pediatric Nutrition in Practice. **Switzerland: Karger**. pp.85-89, 2008.

208. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v.17, n.1, p.11-17, 2010.

209. PRATT, D.S. & KAPLAN, M.M. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. **The New England Journal of Medicine**, v.342, n.17, pp.1266-71, 2000.

210. ALBERTI, K.G.M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. **Diabetic Medicine**, v.24, p. 451–463, 2007.

211. BRANDÃO, C.M.A., CAMARGOS, B.M., ZERBINI, C.A. Posições oficiais 2008 da Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica (SBDens). **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 1, pp. 107-12, 2009.

212. GREULICH, W.W. & PYLE, S.I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the hand and wrist. **Stanford University Press**, 1950.

213. RAMALLE-GÓMARA, E. *et al*. Validez de lãs medidas autodeclaradas de peso y talla en la estimación de la prevalencia de obesidad. **Medicina Clinica**, v. 108, n. 18, 1997.

214. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation on obesity. **World Health Organization**, Geneva Switzerland, 1998.

215. GUMBS, A.A., POMP, A., GAGNER, M. Revisional bariatric surgery for inadequate weight loss. **Obesity Surgery**, v.17, n.9, pp.1137-45, 2007.

216. CUMMINGS, D.E., OVERDUIN, O., FOSTER-SCHUBERT, K. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution. **J Clin Endocrinol Metab**. v.89, n.6, pp.2608-15, 2004.

217 FREEDMAN, D.S. Relation of circumferences and skinfold thicknesses to lipid and insulin concentrations in children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 69, n. 2, pp. 308-317, 1999.

ANEXO 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NÚCLEO DE PESQUISA EM MICRONUTRIENTES - NPqM
CENTRO MULTIDIDCIPLINAR DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Prezado (a) Paciente:

A Vitamina D participa de várias funções importantes ao organismo humano, atuando no crescimento, desenvolvimento, manutenção da massa óssea e atividade imunológica. A obesidade pode levar à deficiência desse nutriente, que pode ser tratada sob orientação do nutricionista ou médico especialista. Para saber se você apresenta essa deficiência, estamos realizando uma pesquisa denominada "Avaliação do estado nutricional de vitamina D e sua relação com o perfil ósseo e metabólico em adolescentes obesos graves antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux", para a qual solicitamos o seu consentimento. Para a pesquisa você fará, além dos exames de rotina e suplementação com vitamina D proposto pela equipe, um exame de sangue que avaliará as concentrações de vitamina D. Qualquer dúvida poderá ser esclarecida pelo telefone da Clínica Cirúrgica Carlos Saboya: 2286-8382 ou 93334425 (Sílvia) e 99537-9525 (Jacqueline).

Se você concorda em participar, por favor, assine o Termo de Consentimento abaixo:

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, abaixo assinado, dou meu consentimento livre e esclarecido para participar do Projeto de Pesquisa descrito acima, tendo recebido uma cópia deste termo de consentimento. Declaro, também, que tive oportunidade de questionar maiores detalhes sobre o estudo e que estou ciente de que meus dados permanecerão confidenciais e que não receberei nenhuma ajuda de custo pela minha participação. Assinando este termo, autorizo minha participação voluntária neste projeto, do qual eu posso me retirar a qualquer momento, sem penalidades, perda de benefícios ou tratamento que eu tenha direito.

NOME: _____

ASSINATURA: _____

PESQUISADOR: _____

ANEXO 2

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Coordenador:
[X] Luiz Carlos Duarte de Miranda
Médico - Prof. Adjunto
Secretário:
[X] Mário Teixeira Antonio
Farmacêutico - Especialista
Membros Titulares:
[ ] Alice Helena Duarte Vicente
Médico - Prof. Adjunto
[ ] Antonio de Magalhães Marinho
Enfermeiro - Mestre
[X] Beatriz Moniz Truppe
Médico - Doutorando
[ ] Eduardo Jorge Bastos Côrtes
Médico - Prof. Assistente
[X] Elita Regina Ambrosio
Assistente Social - Mestre
[X] Luiz Paulino Pereira de Carlos
Médico - Especialista
[ ] Maria de Fátima Castro Lopes
Representante dos Usuários
[X] Paulo Fejó Barroso
Médico - Prof. Adjunto
[ ] Tamara Rodrigues da Silva
Professora
Membros Suplentes
[ ] Alberto Kuczynski Artes
Médico - Doutorando
[X] Daniel Savigon Marinho
Farmacêutico - Especialista
[X] Helena Wanderley
Representante dos Usuários
[ ] Luzia da Conceição de Araújo Marques
Enfermeiro - Mestre
[ ] Maria Adelaide Moreira dos Santos
Nutricionista - Mestre
[X] Mário Fernando Perdigão
Engenheiro - Doutor
[ ] Orlando Nunes Cavanas
Sociólogo - Doutor
[ ] Roberto Coury Pedrosa
Médico - Doutor
[ ] Vania Dias de Oliveira
Assistente Social

CEP - MEMO - nº 360/06 Rio de Janeiro, 15 de maio de 2006.

Do: Coordenador do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Prof. Dra. Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. Sa que o CEP constituído nos Termos da Resolução n. º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao Protocolo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 011/06 - CEP

Título: "Estado Nutricional de Vitamina A em Indivíduos com Obesidade Mórbida Submetidos a Gastroplastia Redutora em Y de Roux"

Pesquisador (a) responsável: Prof. Dra. Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva

Data de apreciação do parecer: 08/05/06

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 08/11/06, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n. º 196/96 – CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof. Luiz Carlos Duarte de Miranda
Coordenador do CEP

ANEXO 3

Avaliação do estado nutricional de vitamina D e sua relação com o perfil ósseo e metabólico em adolescentes obesos graves antes e após o Bypass Gástrico em Y de Roux

Paciente N°: |___|___|

Iniciais: |___|___|___|

Data da Visita:
____/____/____

Data de nascimento	Sexo
|___|___| |___|___| |___|___|___|___| d d m m a a a a	☐ 1 Feminino ☐ 2 Masculino

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	
O termo foi assinado? ☐ 1 Sim ☐ 2 Não	Data: I___I___I I___I___I I___I___I dd mm aa
CRITÉRIO DE INCLUSÃO *Se algum dos critérios abaixo tiver a resposta **Não**, o paciente não deve ser incluído no estudo.*	
1. Pacientes com IMC≥40,0kg/m² com comorbidades ou ≥30,0kg/m² com no mínimo uma comorbidade	☐ 1 **Sim** ☐ 2 Não
2. Idade entre 15 e 20 anos	☐ 1 **Sim** ☐ 2 Não
3. Avaliação da maturação sexual – estágio IV de Tanner	☐ 1 **Sim** ☐ 2 Não

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO *Se algum dos critérios abaixo tiver a resposta **Sim**, o paciente não deve ser incluído no estudo.*	
1. Cirurgias disabsortivas e restritivas prévias	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
2. Uso de fármacos hipolipemiantes no pré operatório	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
3. Uso de polivitamínicos e minerálicos no pré operatório	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
4. Gestantes e Nutrizes	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
5. Neoplasia e doenças hepáticas (exceto esteatose hepática)	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**
6. Síndromes disabsortivas	☐ 1 Sim ☐ 2 **Não**

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA		
Peso: |___|___|___|,|___| Kg	**Altura:** |___|,|___|___| m	**IMC:** |___|___|,|___| (kg/m²)
Circunferência abdominal: |___|___|___| cm		

AVALIAÇÃO DA MATURAÇÃO SEXUAL	
ESTÁGIO TANNER: M|___| **P**|___|	**G**|___| **P**|___|

AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA – DEXA	
Concentração Média Coluna Lombar	**S**|___| **N**|___|
Concentração Média Fêmur	**S**|___| **N**|___|
	S|___| **N**|___|

EXAMES LABORATORIAIS

Data: |____|____| |____|____| |____|____|
dd mm AA

Parâmetros	**Valor**	**Unidade**	**Comentários**
Vitamina D – 25(OH)D			
Cálcio iônico			
Fósforo			
Magnésio			
Leptina			
Insulina			
Glicemia			
HOMA IR			
PCR			
Colesterol total			
LD-c			
HDL-c			
Triglicerídios			

DIAGNÓSTICO DE ESTEATOSE HEPÁTICA

ESTEATOSE HEPÁTICA: S|___| **N**|___|

ANEXO 4

PROTOCOLO DE EXPOSIÇÃO SOLAR

	Tempo ao ar livre			Exposição ao sol				Total
Dias	< 5 min	5-30 min	>30 min	Mãos e rosto	Mãos, rosto e braços	Mãos, rosto e pernas	Banho de sol	
Segunda	0	1	2	1	2	3	4	
Terça	0	1	2	1	2	3	4	
Quarta	0	1	2	1	2	3	4	
Quinta	0	1	2	1	2	3	4	
Sexta	0	1	2	1	2	3	4	
Sábado	0	1	2	1	2	3	4	
Domingo	0	1	2	1	2	3	4	
Total Pré-operatório								
Total 1 mês após								
Total 3 meses após								
Total 6 meses após								
Total 12 meses após								
Total 18 meses após								

Fonte: Hanwell HE, Vieth R, Cole DE, Scillitani A, Modoni S, Frusciante V, et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. J Steroid Biochem Mol Biol.2010;121:334–337.

ANEXO 5

Nutr Hosp 10558
De: Nutrición Hospitalaria
Para:jacqsilva@uol.com.br
Cópia:
Cópia oculta:
Assunto: Nutr Hosp 10558 modificado
Data: 08/03/2016 12:28

Estimada Dra. Silva:

El Comité Editorial de nuestra revista ha resuelto aceptar su trabajo **"Obesity, related diseases and their relationship with vitamin d deficiency in adolescents"** (Ref. 10558) para su publicación en la revista Nutrición Hospitalaria.

Antes de que el artículo sea publicado, deberá abonar la cantidad establecida, por lo que desde el Departamento de Administración contactarán con usted próximamente para solicitarle los datos.

Muchas gracias por su colaboración y reciba un cordial saludo.

Rosa Palacios

Departamento Editorial

Nutrición Hospitalaria

917451729

e-mail: nutricion@grupoaran.com