



Artigo de Investigação Médica

DÉFICE DE VITAMINA D E HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

Ana Catarina Guedes Beleza Carvalho

Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-UP e HSA/CHP

Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica

Responsável: Prof. Doutora Margarida Lima, HSA/CHP e ICBAS-UP

Orientador: Prof. Doutora Mariana Monteiro, ICBAS-UP

Coorientador: Dr. Tiago Guedes, ICBAS-UP

Porto, 2015

AGRADECIMENTOS

À Prof. Doutora Mariana Monteiro, agradeço ter-me acolhido numa equipa de investigação com ótimo ambiente. Agradeço a orientação, apoio, empenho e espírito de inovação constantes.

À Prof. Doutora Margarida Lima, agradeço a incansável supervisão e auxílio de todos os colegas no desenvolvimento dos projetos.

Ao Dr. Mário Nora, à Dra. Marta Guimarães, restantes médicos do Serviço de Cirurgia do Hospital de São Sebastião e funcionários do arquivo deste hospital, agradeço por me terem recebido, orientado, e permitido a colheita de dados.

Ao Dr. Tiago Guedes, agradeço a dedicação e companheirismo, a orientação e disponibilidade constantes ao longo destes dois anos de trabalho.

Ao Dr. Tiago Morais, agradeço o esforço incansável na resposta aos pedidos de elaboração e interpretação da parte estatística do trabalho.

Ao (quase Dr.) Hugo Marcelo, um obrigado especial. Obrigada pela amizade e por estares sempre presente.

À minha família, agradeço todo o apoio ao longo do meu percurso académico. Sem vocês não teria conseguido este Mestrado.

PREÂMBULO

Este artigo original de investigação médica, apresentado para fins de obtenção do grau de Mestre em Medicina, resulta de um projeto de investigação desenvolvido no âmbito da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica, do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto e do Centro Hospitalar do Porto.

Este trabalho está estruturado em duas partes: numa primeira parte, apresenta-se um artigo de investigação médica original, atualmente em processo de submissão a publicação; numa segunda parte, descreve-se a proposta do projeto de investigação subjacente a este artigo.

O projeto foi desenvolvido durante o ano letivo 2013/2014, e executado no decorrer do ano letivo 2014/2015, no serviço de Cirurgia do Hospital de São Sebastião, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, sob a orientação da Prof. Doutora Mariana Monteiro e do Dr. Tiago Guedes, com a supervisão da Prof. Doutora Margarida Lima, responsável pela Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica.

No âmbito deste projeto, foi submetido um resumo para o *51st European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting in Stockholm, 14 September 2015*.

ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA

**DÉFICE DE VITAMINA D E HIPERPARATIROIDISMO
SECUNDÁRIO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA**

RESUMO

Introdução: O défice de vitamina D é uma causa conhecida de alterações do metabolismo ósseo, que mais recentemente foi também implicado na deterioração do metabolismo glicémico e risco de diabetes. A hipovitaminose D pode ocorrer associada à obesidade e ser agravada pelas modificações funcionais decorrentes da cirurgia bariátrica, com potenciais consequências para os órgãos alvo.

Objetivos: O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário em doentes obesos, antes e até aos 36 meses após a realização das variantes clássica e metabólica da técnica cirúrgica de *bypass* gástrico. Um objetivo adicional foi avaliar a correlação do estado de hipovitaminose D com o controlo glicémico, assim como comparar os dois tipos de procedimento cirúrgico quanto à evolução ponderal e alterações do metabolismo fosfo-cálcio e glicémico.

Métodos: Análise prospetiva dos parâmetros antropométricos e bioquímicos associados ao metabolismo fosfo-cálcico e glicémicos de doentes obesos submetidos à variante clássica (n=415) ou metabólica (n=138) de *bypass* gástrico (n=553) entre 2009 e 2011, avaliados antes e até aos 36 meses após a cirurgia.

Resultados: A prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário antes da cirurgia foi de 87,1% e 10,5%, respetivamente, tendo aumentado para 91,9% e 72,5% aos 36 meses após o procedimento, com um padrão semelhante para as duas técnicas cirúrgicas. Ambos os procedimentos foram igualmente eficazes na redução ponderal sustentada a longo prazo e melhoria do controlo glicémico. A vitamina D correlacionou-se negativamente com a paratormona, mas não foi encontrada nenhuma correlação com a glicose ou hemoglobina glicada.

Conclusões: Os doentes obesos apresentam uma elevada prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário, que caso não seja corrigido se agrava após a cirurgia de *bypass* gástrico, com potenciais consequências nefastas para o metabolismo ósseo. O presente estudo não permite apoiar a associação entre vitamina D e controlo glicémico.

PALAVRAS-CHAVE

Obesidade ▪ Cirurgia bariátrica ▪ *Bypass* gástrico ▪ Vitamina D ▪ Hiperparatiroidismo ▪ Diabetes mellitus tipo 2

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D deficiency is a known cause of bone alterations, while recently has also been implicated in deterioration of glucose metabolism and diabetes risk. Obesity is frequently associated with vitamin D deficiency that can be aggravated by the functional modifications resulting from bariatric surgery, with potential consequences for the target tissues.

Aims: The aim of this study was to evaluate and compare the prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in obese patients after two surgical variants of the gastric bypass, the classical and metabolic techniques. Additional aims were to evaluate the correlation of vitamin D deficiency with glycemic control, as well as to compare the two types of surgery on the weight loss and changes in calcium and glycemic metabolism.

Methods: A prospective analysis of anthropometric and biochemical parameters associated with calcium and blood glucose metabolism was performed in obese patients that underwent gastric bypass surgery (n = 553) between 2009 and 2011. The patients were either submitted to the classic (n = 415) or metabolic (n = 138) variant of gastric bypass, and evaluated before and up to 36 months after surgery.

Results: The prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism before surgery was 87.1%% and 10.5%, respectively, and increased to 91.9% and 72.5% at 36 months after the procedure, with a similar pattern for the two surgical techniques. Both procedures were equally effective in promoting sustained weight loss and long-term improvement in glycemic control. The vitamin D was negatively correlated with parathormone, but had no correlation with glucose or glycated hemoglobin.

Conclusion: Obese patients have a high prevalence of vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism that worsens after gastric bypass surgery, and if not corrected, with potential adverse effects on bone metabolism. This study does not support the vitamin D association with glycemic control.

KEYWORDS

Obesity ▪ Bariatric Surgery ▪ Gastric Bypass ▪ Vitamin D ▪ Hyperparathyroidism ▪ Type 2 Diabetes mellitus

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	I
PREÂMBULO	II
ARTIGO DE INVESTIGAÇÃO MÉDICA.....	III
RESUMO	IV
ABSTRACT	V
ÍNDICE	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VIII
ÍNDICE DE TABELAS.....	IX
LISTA DE ABREVIATURAS	X
INTRODUÇÃO.....	1
MÉTODOS	3
<i>Análise estatística</i>	4
RESULTADOS.....	5
DISCUSSÃO.....	13
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18
PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO	22
1. PLANO CIENTÍFICO	23
RESUMO	24
INTRODUÇÃO.....	25
ENQUADRAMENTO TEÓRICO/ESTADO DA ARTE.....	26
PROBLEMAS	37
OBJETIVOS DO ESTUDO.....	37
INTERVENIENTES.....	38
<i>Instituições, departamentos e serviços</i>	38
<i>Equipa de investigação</i>	38
METODOLOGIA.....	40
<i>Crítérios de revisão da literatura</i>	40
<i>Desenho do estudo</i>	40
<i>Plano de trabalho</i>	42
<i>Material e métodos</i>	43
<i>Análise de dados</i>	43
CALENDARIZAÇÃO	44
<i>Duração</i>	44
<i>Datas de início e conclusão</i>	44
<i>Cronograma</i>	44
<i>Cronograma de execução do projeto</i>	45

<i>Metas a atingir no âmbito do projeto (milestones)</i>	45
<i>Entregas a efetuar no âmbito do projeto (deliverables)</i>	45
INDICADORES DE PRODUÇÃO	45
<i>Comunicações orais e posters</i>	45
<i>Trabalhos escritos</i>	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46
2. QUESTÕES ÉTICAS	48
INFORMAÇÃO DOS PARTICIPANTES E CONSENTIMENTO INFORMADO	49
<i>Consentimento informado</i>	49
OUTRAS QUESTÕES COM IMPLICAÇÕES ÉTICAS	49
<i>Riscos e benefícios</i>	49
<i>Confidencialidade e anonimização</i>	49
3. PLANO FINANCEIRO	50
ORÇAMENTO	51
FINANCIAMENTO	51
4. GLOSSÁRIO	52
SIGLAS E ACRÔNIMOS	53
LISTA DE ANEXOS	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Variação do IMC até aos 36 meses de pós-operatório nos diferentes grupos estudados.....6

Figura 2 – Variação da %EIMCP até aos 36 meses de pós-operatório nos diferentes grupos estudados.....6

Figura 3 – Variação da %EIMCP ao longo do seguimento pós-operatório.....7

Figura 4 – Comparação da distribuição dos níveis de 25(OH)D categorizados entre os quatro grupos.....8

Figura 5 – Variação dos níveis de 25(OH)D após a cirurgia nos diferentes grupos.....8

Figura 6 – Variação da PTH após a cirurgia nos diferentes grupos.....9

Figura 7 – Variação da HbA1c após a cirurgia nos diferentes grupos.....11

Figura 8 – Variação comparativa da HbA1c entre os quatro grupos, ao longo do seguimento.11

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I – Características demográficas, antropométricas e bioquímicas dos doentes antes da cirurgia.....5

Tabela II – Características antropométricas e bioquímicas dos doentes, 36 meses após da cirurgia.....7

Tabela III – Evolução dos parâmetros bioquímicos associados ao metabolismo fosfo-cálcio ao longo do tempo.....9

Tabela IV – Correlações entre os parâmetros antropométricos e bioquímicos do metabolismo fosfo-cálcio e glicémicos nos doentes não diabéticos.....10

Tabela V – Correlações entre os parâmetros antropométricos e bioquímicos do metabolismo fosfo-cálcio e glicémicos nos doentes diabéticos.....10

LISTA DE ABREVIATURAS

%EIMCP	Percentagem de excesso de IMC perdida
25(OH)D	Vitamina D
AC	<i>Bypass</i> gástrico com ansa biliopancreática curta
AL	<i>Bypass</i> gástrico com ansa biliopancreática longa
Ca	Cálcio
CHEDV	Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga
CHP	Centro Hospitalar do Porto
DAC	Doentes diabéticos submetidos a <i>bypass</i> gástrico com ansa biliopancreática curta
DAL	Doentes diabéticos submetidos a <i>bypass</i> gástrico com ansa biliopancreática longa
DIIC	Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica
DM T2	Diabetes mellitus tipo 2
HbA1c	Hemoglobina glicada
HSS	Hospital de São Sebastião
ICBAS	Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
IMC	Índice de massa corporal
M	Meses
MIM	Mestrado Integrado em Medicina
NDAC	Doentes não diabéticos submetidos a <i>bypass</i> gástrico com ansa biliopancreática curta
NDAL	Doentes não diabéticos submetidos a <i>bypass</i> gástrico com ansa biliopancreática longa
PTH	Paratormona
UP	Universidade do Porto
UV	Ultravioleta

INTRODUÇÃO

A maior fonte de vitamina D [25(OH)D] é a síntese cutânea da sua forma biologicamente inativa após exposição aos raios ultravioleta (UV) solares, que para ativação necessita de uma dupla hidroxilação no fígado e no rim, originando 25(OH)D e 1,25(OH)₂D respetivamente, sendo a última a forma ativa (1). O recetor nuclear da vitamina D está predominantemente presente, entre outros órgãos e tecidos, no intestino delgado, rim e células do tecido ósseo, onde tem um importante papel na regulação do metabolismo do cálcio (Ca) e do fósforo (1). No intestino, estimula a absorção de cálcio e fósforo; no rim, estimula a reabsorção de cálcio do filtrado glomerular, e no esqueleto estimula a remodelação óssea ao ativar os osteoblastos e promover a maturação dos osteoclastos (1). A vitamina D participa ainda em várias ações biológicas, entre as quais se destacam a interação com o sistema imune e a capacidade de estimulação da secreção de insulina (1). A deficiência de vitamina D tem como consequência a diminuição da absorção intestinal de cálcio e fosforo, responsáveis pelo aumento da paratormona (PTH) (1). O hiperparatiroidismo secundário, induzido pelo défice de vitamina D, permite normalizar os níveis circulantes de cálcio ao estimular a atividade osteoclástica e a reabsorção óssea, mas reduzindo a densidade mineral óssea e aumentando o risco de osteoporose e ocorrência de fraturas (1,2).

O défice de vitamina D por exposição solar inadequada é muito frequente, podendo ocorrer entre 20 a 100% dos indivíduos consoante as populações estudadas (1). A obesidade é um fator de risco conhecido para défice de vitamina D (3), estando documentado existir uma relação inversa entre os níveis de 25(OH)D e o índice de massa corporal (IMC) para valores superiores a 30 kg/m² (4). Outros fatores de risco conhecidos para hipovitaminose D são as síndromes de malabsorção, pela diminuição da capacidade de absorção das vitaminas lipossolúveis, entre as quais se incluem as de causa iatrogénica, nomeadamente a cirurgia bariátrica. Por estes motivos, a Sociedade Americana de Endocrinologia, nas suas Recomendações Clínicas recentemente publicadas, incluiu os indivíduos com obesidade com IMC >30 kg/m² e/ou com história de cirurgia bariátrica prévia nas indicações para rastreio sistemático do défice de vitamina D (5). Sendo uma vitamina lipossolúvel, os níveis de vitamina D reduzidos em indivíduos obesos foram inicialmente atribuídos à diminuição da sua biodisponibilidade por sequestração no tecido adiposo (6-9). Embora a ausência do expectável aumento da vitamina D com a redução da massa gorda que ocorre após a cirurgia bariátrica tenha vindo contrariar esta hipótese (10), tendo sido colocada como hipótese alternativa ao efeito de diluição associado ao aumento da

massa corporal na presença de fatores agravantes, como a exposição solar reduzida e a ingestão nutricional desadequada (11). O aumento da prevalência da obesidade foi acompanhado pelo crescimento exponencial do recurso à cirurgia bariátrica, contribuindo para o número crescente de indivíduos potencialmente em risco de desenvolver hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário (12).

Mais recentemente, para além dos efeitos da vitamina D na regulação do metabolismo ósseo, foi identificado o seu papel na homeostasia da glicose ao promover a secreção de insulina pela célula beta e a sensibilidade à insulina nos tecidos periféricos pelos seus efeitos imunomoduladores (1,13). Embora controverso, o défice de vitamina D foi ainda identificado como um potencial fator de risco para obesidade, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 (DM T2) (14-16).

O objetivo deste estudo foi avaliar e comparar a prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário numa população de obesos submetidos a duas variantes da técnica de *bypass* gástrico. Um objetivo adicional foi avaliar a relação entre os níveis de vitamina D e a eficácia cirúrgica na redução ponderal e melhoria do perfil glicémico.

MÉTODOS

Foram avaliados doentes submetidos a *bypass* gástrico (n=553) no Hospital de São Sebastião (HSS) do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga (CHEDV), entre Janeiro de 2009 e Dezembro 2011, para tratamento da obesidade refratária à terapêutica médica conservadora e IMC superior a 40 kg/m² ou 35 kg/m² na presença de comorbilidades associadas. As técnicas cirúrgicas realizadas foram o *bypass* gástrico clássico (n=415) e a variante metabólica do *bypass* gástrico (n=138), diferindo apenas no comprimento da ansa biliopancreática, com uma média de 72.7±15.5cm (mínimo 50 e máximo de 120 cm) para a variante clássica e de 200 cm para a variante metabólica (17), doravante designados *bypass* gástrico com ansa biliopancreática curta (AC) e *bypass* gástrico com ansa biliopancreática longa (AL). Todos os doentes foram seguidos pela mesma equipa médico-cirúrgica na Consulta Multidisciplinar de Tratamento da Obesidade do mesmo hospital, por um período de 3 anos após o procedimento, e suplementados de rotina com polivitamínicos no pós-operatório, não incluindo a suplementação sistemática com vitamina D.

Foram excluídos do estudo os doentes com história de intervenção cirúrgica bariátrica prévia, com introdução de suplementação com vitamina D durante o período de avaliação e doentes nas quais ocorreu gravidez durante o período de seguimento.

Os doentes foram avaliados antes e aos 6, 12, 24 e 36 meses após a cirurgia quanto à evolução dos parâmetros antropométricos e bioquímicos. Os parâmetros antropométricos avaliados foram o IMC, que foi calculado dividindo o peso (kg) pelo quadrado da estatura (m²), e a percentagem de excesso de IMC perdida (%EIMCP), que foi calculada recorrendo à fórmula [(IMC pré-operatório - IMC pós-operatório) / (IMC pré-operatório - 25) * 100]. Os parâmetros bioquímicos ureia, creatinina, cálcio, fósforo inorgânico, albumina, 25(OH)D, PTH, glicose e hemoglobina glicada (HbA1c) foram doseados no soro após colhido em jejum. Foi considerada insuficiência de vitamina D quando os doentes apresentavam níveis de 25(OH)D inferiores a 30ng/mL. Os níveis de 25(OH)D foram agrupados em quatro categorias, correspondentes a deficiência grave (<10 ng/mL), deficiência moderada (10-20 ng/mL), deficiência ligeira (>20-30 ng/mL) e normal (>30 ng/mL). Foi considerado hiperparatiroidismo secundário um valor de PTH superior a 7,2 pmol/L na presença de calcemia e função renal normais.

Os doentes foram agrupados consoante a técnica cirúrgica realizada (AC ou AL) e ausência (ND) ou presença (D) de diabetes mellitus tipo 2 em quatro grupos: doentes não diabéticos submetidos a *bypass* gástrico com ansa biliopancreática curta (NDAC), doentes não diabéticos submetidos a *bypass* gástrico com ansa biliopancreática longa (NDAL), doentes diabéticos submetidos a *bypass* gástrico com ansa biliopancreática curta (DAC) e doentes diabéticos submetidos a *bypass* gástrico com ansa biliopancreática longa (DAL).

Análise estatística

As variáveis qualitativas são expressas como tamanho da amostra (número de casos) e percentagem (%), e as variáveis quantitativas são expressas como média e desvio padrão da média. Para cada variável contínua foi calculada a média e o erro padrão da média e analisada a normalidade da distribuição, recorrendo ao teste de Kolmogorov – Smirnov. A diferença entre dois grupos experimentais independentes foi avaliada pelo teste T Student não emparelhado para as variáveis com distribuição normal, e pelo teste de Mann-Whitney U para as variáveis que não reuniram os parâmetros de normalidade. Para comparar três ou mais grupos independentes com distribuição normal foi utilizada uma análise de variância simples (one way ANOVA) com o teste post-hoc Newman keuls. Para comparar três ou mais grupos quando uma das amostras não reuniu critérios de normalidade utilizou-se uma anova de Kruskal- Wallis com o post-hoc Dunns. Para a comparação entre duas ou mais variáveis nominais foi utilizado um teste de chi-quadrado. Para correlacionar os diferentes grupos foi utilizada uma correlação de Spearman ou de Pearson, conforme a normalidade das amostras. Um valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do *software* Graphpad Prism ver. 6 e IBM SPSS Statistics ver. 22, ambos versão para Windows.

RESULTADOS

Os doentes incluídos no estudo (n=553) eram predominantemente do sexo feminino, com um ratio F:M de 91,5:8,5%, dos quais 21,9% apresentavam critérios de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (n= 121) como comorbilidade da obesidade. Os doentes foram submetidos às técnicas de *bypass* gástrico variante clássica (n=415) ou *bypass* gástrico variante metabólica (n=138), tendo uma maior percentagem dos doentes sem diabetes sido submetida à técnica de *bypass* clássico (82,6%) e a maioria dos doentes com diabetes submetidos à sua variante metabólica (66,9%). A decisão da técnica cirúrgica foi realizada de forma não sistemática e não aleatória, de acordo com a preferência do cirurgião em função das características individuais do doente.

Todos os parâmetros avaliados no período pré-operatório, nomeadamente demográficos, antropométricos e bioquímicos, apresentaram uma distribuição semelhante nos quatro grupos estudados, com exceção da idade, glicemia em jejum e HbA1c, que foram superiores nos doentes diabéticos (**Tabela I**).

Tabela I. Características demográficas, antropométricas e bioquímicas dos doentes antes da cirurgia

	Doentes sem DM T2 (n=432)		Doentes com DM T2 (n=121)	
	Ansa curta (n=375)	Ansa longa (n=57)	Ansa curta (n=40)	Ansa longa (n=81)
Sexo ♀	347	49	37	73
♂	28	8	3	8
Idade (anos)	38.69 ± 0.50	43.18 ± 1.44**	45.90 ± 1.63***	47.90 ± 0.89***,†
IMC (kg/m²)	42.22 ± 0.22	41.61 ± 0.65	41.69 ± 0.61	40.97 ± 0.50
Glicemia (mg/dL)	93.93 ± 0.71	97.61 ± 2.49	144.24 ± 10.05*	151.84 ± 7.04†
HbA1c (%)	5.52 ± 0.03	5.91 ± 0.21	7.46 ± 0.49*	7.27 ± 0.23†
Ca_{total} (mg/dL)	9.12 ± 0.10	9.73 ± 0.23	9.25 ± 0.15	9.70 ± 0.60
Ca_c (mg/dL)	9.99 ± 0.45	10.79 ± 1.22	8.85 ± 0.23	9.19 ± 0.07
Fosfato (mg/dL)	3.33 ± 0.24	3.65 ± 0.65	NA	3.15 ± 0.75
Creatinina (mg/dL)	0.70 ± 0.01	0.72 ± 0.22	0.72 ± 0.02	0.72 ± 0.01
Ureia (mg/dL)	33.04 ± 0.47	36.39 ± 1.34	36.53 ± 1.61	38.33 ± 1.16

Resultados apresentados como número ou média ± desvio padrão.

* p<0.001 vs NDAC; † p<0.001 vs NDAL.

Ca_c = Cálcio corrigido = Cálcio + 0,8*(4-Albumina), sendo o cálcio e a albumina expressos em mg/dL.

Após a cirurgia, observou-se uma diminuição significativa do IMC (**Figura 1**) e aumento da %EIMCP (**Figura 2**) ao longo dos 36 meses de seguimento, quando comparados com os valores pré-operatórios em todos os grupos estudados.

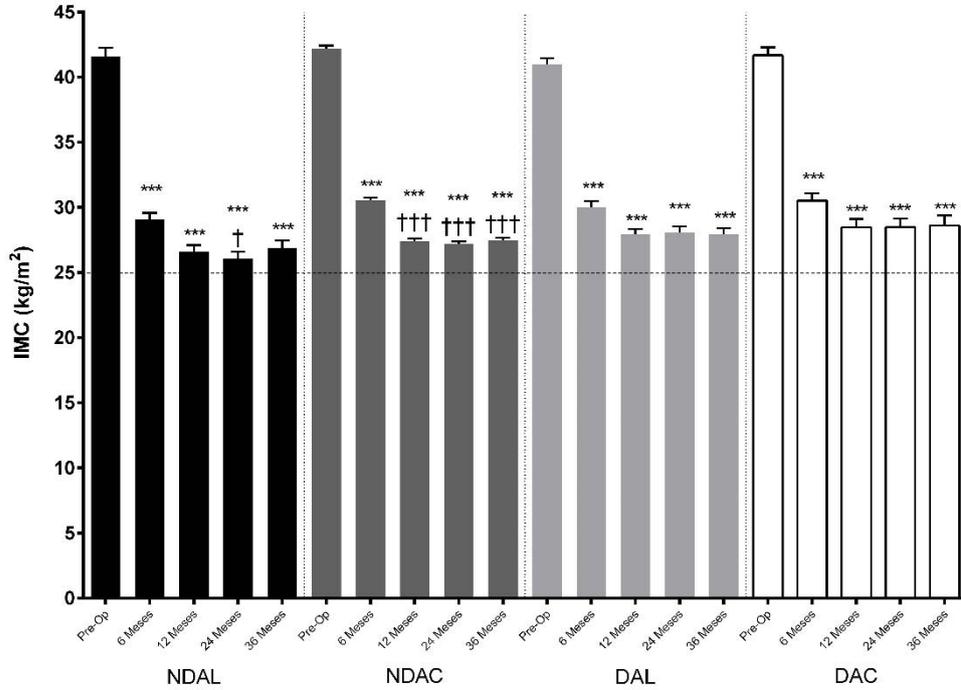


Figura 1 – Variação do IMC até aos 36 meses de pós-operatório nos diferentes grupos estudados.
 *** vs pré-op, $p < 0.001$; † vs 6 meses (M), $p < 0.05$; ††† vs 6M, $p < 0.001$.

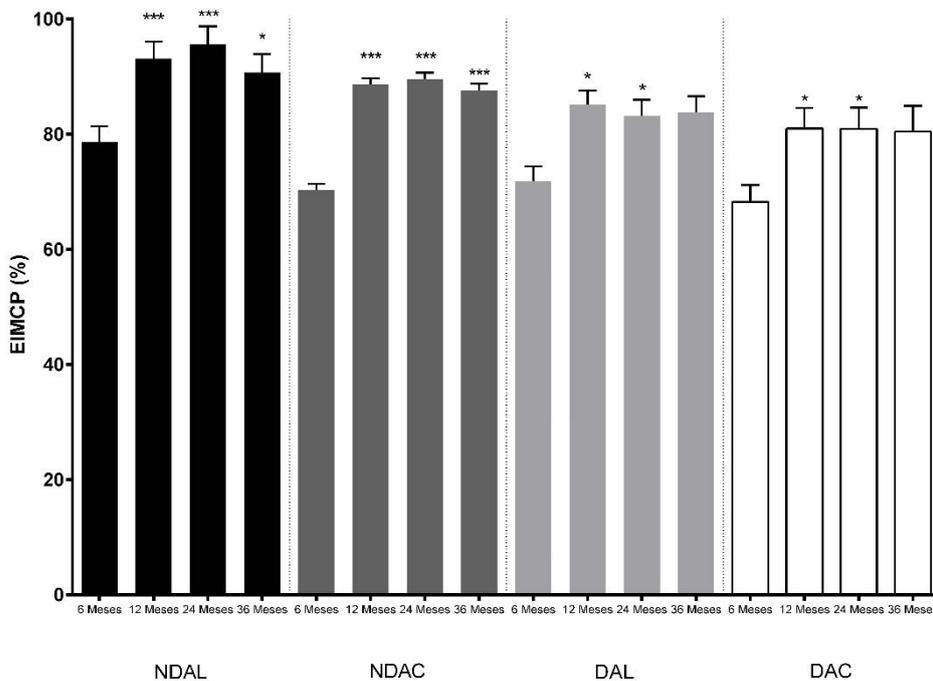


Figura 2 – Variação da %EIMCP até aos 36 meses de pós-operatório nos diferentes grupos estudados.
 * vs 6M, $p < 0.05$; ** vs 6M, $p < 0.01$; *** vs 6M, $p < 0.001$.

De salientar que no grupo NDAL, aos 6 meses após a cirurgia, a %EIMCP foi significativamente maior quando comparado com o grupo NDAC ($78,69 \pm 2,68\%$ vs $70,38 \pm 1,03\%$, $p < 0,05$, respetivamente), diferença que deixou de ser observada ao longo dos restantes tempos de seguimento até aos 36 meses (**Figura 3, Tabela II**).

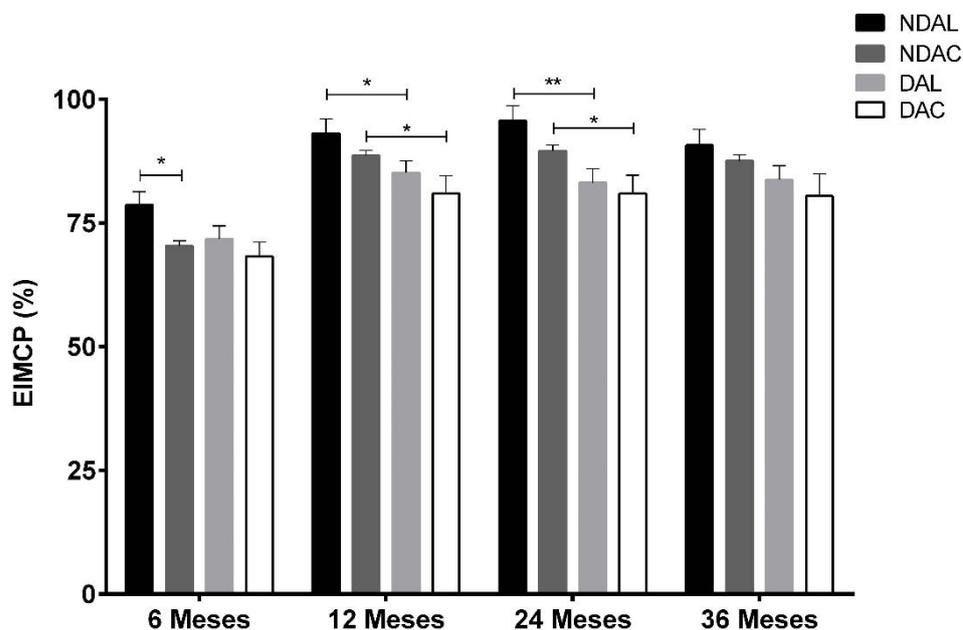


Figura 3 – Variação da %EIMCP ao longo do seguimento pós-operatório.

*, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

No entanto, comparando os doentes diabéticos com não diabéticos, a %EIMCP foi menor nos doentes diabéticos até aos 24 meses após a cirurgia, diferença que deixou de se observar aos 36 meses de pós-operatório, independentemente do tipo de procedimento cirúrgico (**Figura 3**).

Tabela II. Características antropométricas e bioquímicas dos doentes, 36 meses após da cirurgia

	Doentes sem DM T2 (n=432)		Doentes com DM T2 (n=121)	
	Ansa curta (n=375)	Ansa longa (n=57)	Ansa curta (n=40)	Ansa longa (n=81)
IMC (kg/m²)	27.45 ± 0.22	26.90 ± 0.57	28.61 ± 0.79	27.94 ± 0.47
%EIMCP (%)	87.58 ± 1.21	90.73 ± 3.19	80.47 ± 4.48	83.75 ± 2.48
Glicemia (mg/dL)	84.74 ± 0.41	87.09 ± 2.12	98.31 ± 3.06	99.12 ± 3.13
HbA1c (%)	5.42 ± 0.03	5.24 ± 0.06‡	6.09 ± 0.13*	5.92 ± 0.15†
Ca_{total} (mg/dL)	9.14 ± 0.03	9.17 ± 0.06	9.23 ± 0.07	9.23 ± 0.05
Ca_c (mg/dL)	9.15 ± 0.03	9.21 ± 0.06	9.14 ± 0.07	9.24 ± 0.05
Fosfato (mg/dL)	3.61 ± 0.03	3.80 ± 0.08	3.71 ± 0.09	3.72 ± 0.07
Creatinina (mg/dL)	0.67 ± 0.00	0.67 ± 0.01	0.66 ± 0.01	0.68 ± 0.01
Ureia (mg/dL)	30.84 ± 0.48	32.00 ± 1.42	34.79 ± 2.01	33.38 ± 1.15

Resultados apresentados como média ± desvio padrão.

* $p < 0,001$ vs NDAC; † $p < 0,001$ vs NDAL; ‡ $p < 0,01$ vs NDAC.

Antes da cirurgia, 87,1% dos doentes avaliados apresentavam algum grau de hipovitaminose D (<30 ng/mL), dos quais 6,5% apresentava níveis séricos de 25(OH)D compatíveis com deficiência grave (Figura 4).

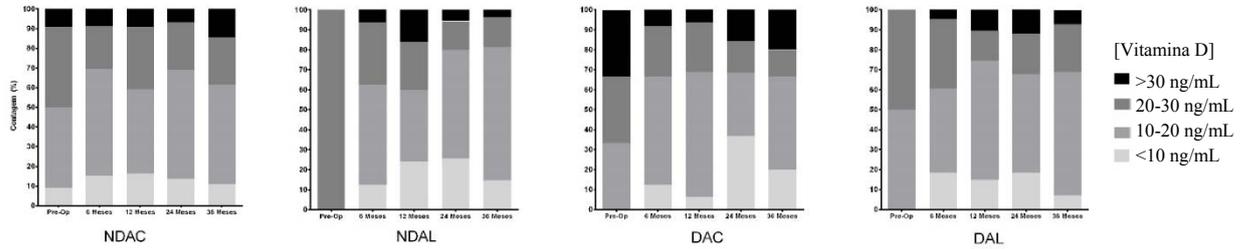


Figura 4 – Comparação da distribuição dos níveis de 25(OH)D categorizados entre os quatro grupos.

Após a cirurgia, ocorreu uma diminuição progressiva mas não significativa dos níveis séricos de 25(OH)D até aos 36 meses ($21,56 \pm 1,71$ ng/mL vs $18,43 \pm 0,66$ ng/mL, $p > 0,05$). A evolução foi semelhante nos diferentes grupos estudados, e aos 36 meses após a cirurgia 91,9% dos doentes apresentava algum grau de hipovitaminose D, sendo que 17,5% do total apresentava deficiência grave (Figura 5).

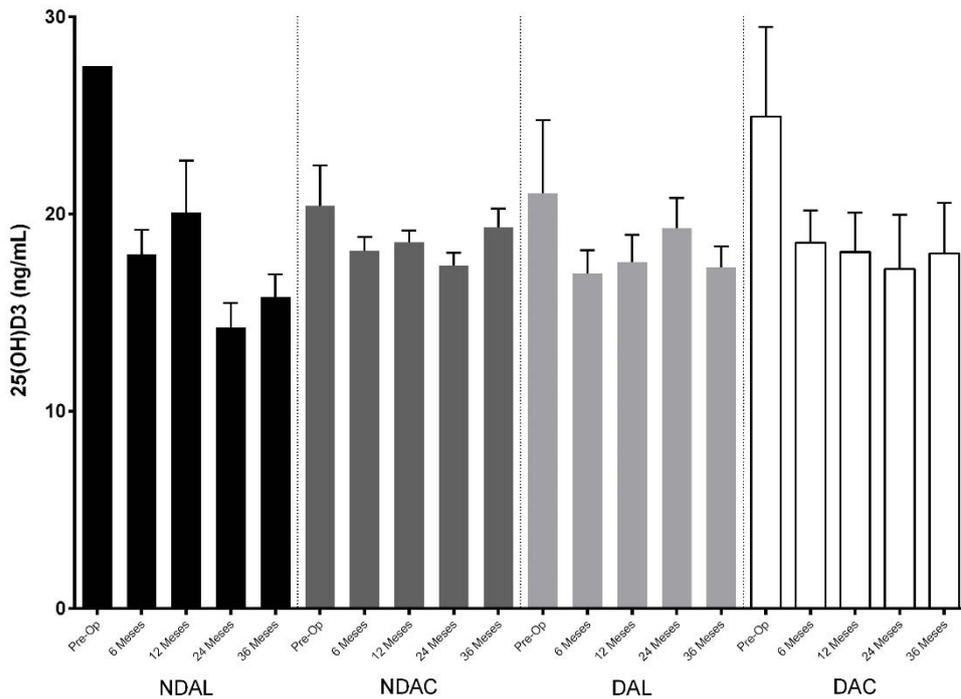


Figura 5 – Variação dos níveis de 25(OH)D após a cirurgia nos diferentes grupos.

Os níveis de PTH foram também agrupados em duas categorias, correspondentes a valores normais (<7,2 pmol/L) ou compatíveis com hiperparatiroidismo secundário (>7,2 pmol/L).

Antes da cirurgia, 10,5% dos doentes avaliados apresentavam níveis de PTH elevados, valor que aumentou de um modo significativo desde os 12 meses após a cirurgia e independentemente do tipo de procedimento cirúrgico realizado ou presença de diabetes, atingindo o valor máximo aos 36 meses ($5,56 \pm 0,46$ pmol/L vs $10,16 \pm 0,35$ pmol/L, $p < 0,001$) (**Figura 6**), quando 72,5% dos doentes apresentavam hiperparatiroidismo secundário.

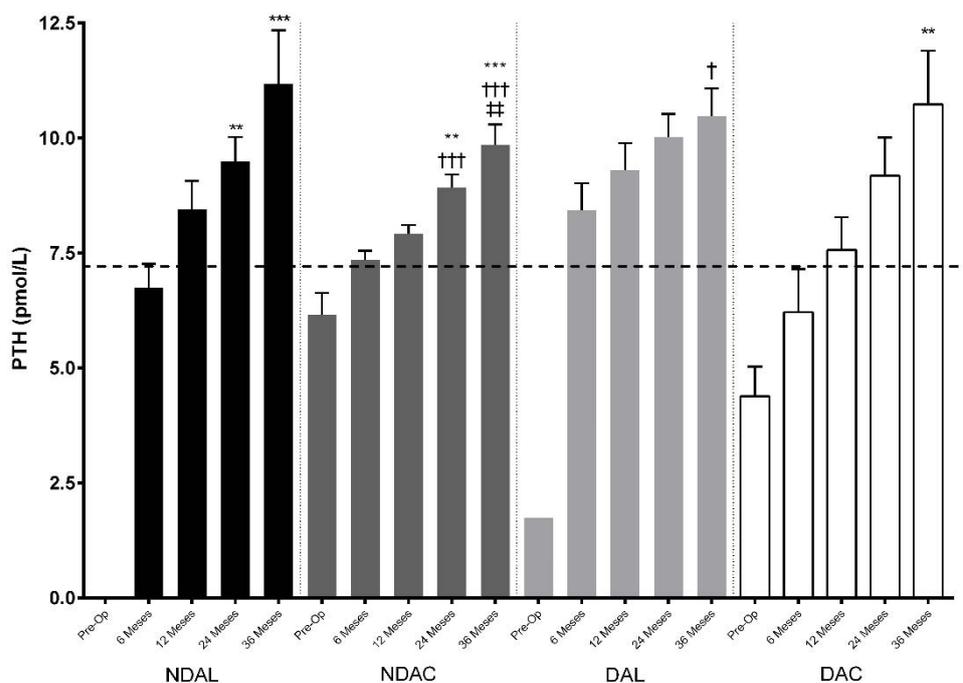


Figura 6 – Variação da PTH após a cirurgia nos diferentes grupos.

** vs pré-op, $p < 0,01$; *** vs pré-op, $p < 0,001$; † vs 6M, $p < 0,05$; †† vs 6M, $p < 0,001$; ††† vs 12M, $p < 0,01$.

Os níveis séricos de cálcio, cálcio corrigido, fosfato, ureia e creatinina mantiveram-se estáveis ao longo do tempo após a cirurgia e sem diferenças significativas entre os grupos (**Tabela III**).

Tabela III. Evolução dos parâmetros bioquímicos associados ao metabolismo fosfo-cálcio ao longo do tempo

	Período de seguimento				
	Pré-Operatório	6 Meses	12 Meses	24 Meses	36 Meses
25(OH)D (ng/mL)	21.56 ± 1.71	17.99 ± 0.54	18.50 ± 0.54	17.38 ± 0.55*	18.43 ± 0.66
PTH (pmol/L)	5.56 ± 0.46	7.41 ± 0.17	8.19 ± 0.18**†	9.20 ± 0.22**††‡	10.16 ± 0.35***†††‡‡‡
Ca_{total} (mg/dL)	9.28 ± 0.10	9.34 ± 0.02	9.20 ± 0.02†††	9.14 ± 0.02†††	9.16 ± 0.02†††
Ca_c (mg/dL)	9.08 ± 0.09	9.25 ± 0.03	9.13 ± 0.02††	9.12 ± 0.02†††	9.17 ± 0.02
Fosfato (mg/dL)	3.35 ± 0.20	3.72 ± 0.02	3.83 ± 0.02††	3.74 ± 0.02‡	3.66 ± 0.02‡‡‡
Creatinina (mg/dL)	0.71 ± 0.00	0.66 ± 0.00***	0.66 ± 0.00***	0.66 ± 0.00***	0.67 ± 0.00***†‡
Ureia (mg/dL)	34.44 ± 0.41	30.07 ± 0.39***	32.45 ± 0.40*†††	32.48 ± 0.40*†††	31.65 ± 0.43***†

Resultados apresentados como média ± desvio padrão. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ vs pré-operatório;

† $p < 0,05$; †† $p < 0,01$; ††† $p < 0,001$ vs 6 Meses; ‡ $p < 0,05$; ‡‡ $p < 0,01$; ‡‡‡ $p < 0,001$ vs 12 meses.

Os níveis de 25(OH)D correlacionaram-se positivamente com os níveis de cálcio corrigido e negativamente com os níveis de PTH, enquanto nos doentes não diabéticos os níveis de cálcio se correlacionaram negativamente com a PTH, independentemente do tipo de procedimento cirúrgico (**Tabela IV**).

Tabela IV. Correlações entre os parâmetros antropométricos e bioquímicos do metabolismo fosfo-cálcio e glicémicos nos doentes não diabéticos

	Ansa curta			Ansa longa		
	25(OH)D	HbA1c	Ca _{total}	25(OH)D	HbA1c	Ca _{total}
IMC	-0.044	0.106***	NA	0.138	0.210**	NA
%EIMCP	0.034	-0.110***	NA	-0.111	-0.220**	NA
Ca_{total}	0.160***	NA	1,000	0.285**	NA	1,000
PTH	-0.200***	0.123***	-0.246***	-0.292**	-0.166	-0.272**
25(OH)D	1,000	-0.013	0.160***	1,000	-0.072	0.285**

Resultados apresentados como Ro de Spearman. * p<0.05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Nos doentes diabéticos, apenas se verificou significância estatística nas correlações entre os níveis de 25(OH)D e a PTH, e entre esta e os níveis de cálcio, unicamente nos doentes submetidos a *bypass* gástrico com ansa biliopancreática longa (**Tabela V**).

Tabela V. Correlações entre os parâmetros antropométricos e bioquímicos do metabolismo fosfo-cálcio e glicémicos nos doentes diabéticos

	Ansa curta			Ansa longa		
	25(OH)D	HbA1c	Ca _{total}	25(OH)D	HbA1c	Ca _{total}
IMC	0.166	0.249**	NA	0.004	0.251***	NA
%EIMCP	-0.143	-0.281**	NA	0.007	-0.269***	NA
Ca_{total}	-0.232	NA	1,000	0.075	NA	1,000
PTH	-0.268	0.131	0.088	-0.192*	-0.186*	-0.280***
25(OH)D	1,000	0.058	-0.232	1,000	0.079	0.075

Resultados apresentados como Ro de Spearman. * p<0.05; ** p<0,01; *** p<0,001.

A glicose em jejum e a HbA1c diminuíram significativamente após a cirurgia em todos os grupos, embora os doentes diabéticos apresentassem valores significativamente superiores ao longo de todo o seguimento (**Figura 7**).

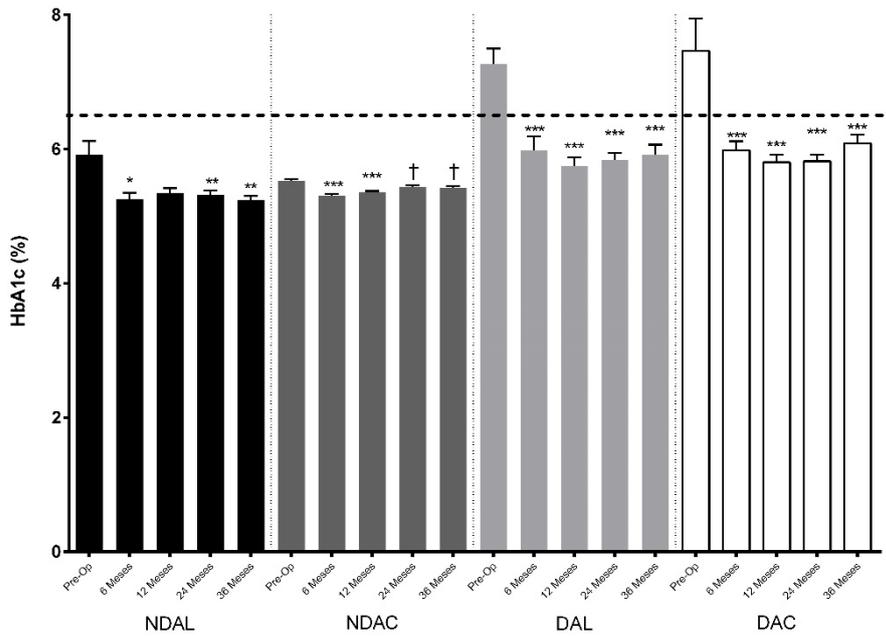


Figura 7 – Variação da HbA1c após a cirurgia nos diferentes grupos.

* vs pré-op, $p < 0.05$; ** vs pré-op, $p < 0.01$; *** vs pré-op, $p < 0.001$; † vs 6M, $p < 0.05$.

No entanto, nos doentes não diabéticos após os 24 meses de pós-operatório, o grupo NDAL apresentou níveis de HbA1c significativamente inferiores, quando comparado com o grupo NDAC (**Figura 8**).

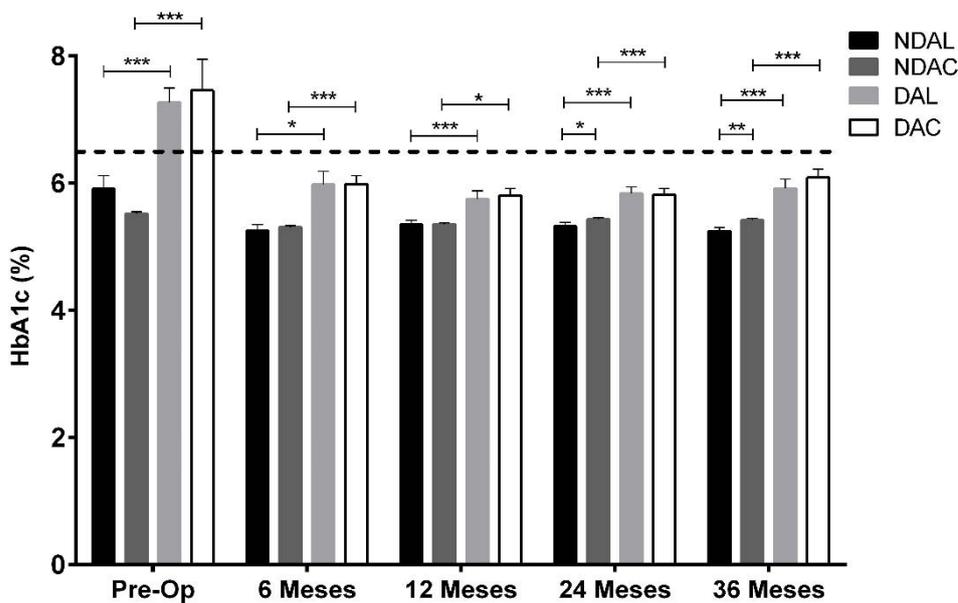


Figura 8 – Variação comparativa da HbA1c entre os quatro grupos, ao longo do seguimento.

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$.

A HbA1c correlacionou-se negativamente e de forma significativa com a %EIMCP, embora esta correlação seja mais robusta nos doentes diabéticos (**Tabela IV, V**).

Não foram encontradas quaisquer correlações entre os parâmetros antropométricos ou glicémicos e os parâmetros bioquímicos associados ao metabolismo fosfo-cálcico, independentemente do grupo analisado (**Tabela IV, V**).

DISCUSSÃO

O *bypass* gástrico em Y-de-Roux é considerado um procedimento bariátrico do tipo misto, por associar um componente restritivo e um componente malabsorptivo ligeiro (18,19). Esta é uma das técnicas cirúrgicas bariátricas atualmente mais utilizadas, por ter demonstrado ser altamente eficaz na indução de redução ponderal sustentada a longo prazo e remissão das comorbidades associadas à obesidade, com um baixo risco de morbimortalidade cirúrgica (18,19). Esta técnica está associada a uma perda de excesso de peso variável entre 70-80%, sendo considerada satisfatória uma %EIMCP superior a 50% (18-20). O *bypass* gástrico resulta ainda na diminuição significativa das comorbidades associadas à obesidade, em particular da diabetes mellitus tipo 2 (19,21).

A técnica cirúrgica de *bypass* gástrico clássica consiste na criação de um Y-de-Roux com uma ansa biliopancreática com um comprimento médio de 70 cm, mas podendo atingir os 120 cm (19). Mais recentemente foi introduzida uma variação à técnica do *bypass* clássico, caracterizada pela construção de ansas mais longas, desenvolvidas para serem utilizadas em doentes com IMC $\geq 50\text{kg/m}^2$ (22-24). No entanto, embora existam poucos estudos que demonstrem a sua maior eficácia na perda de peso a longo prazo (22,25), existindo algum receio quanto ao risco acrescido de desenvolvimento de défice de micronutrientes e vitaminas (24), esta técnica é potencialmente mais eficaz do que a técnica clássica na indução de melhoria ou remissão da diabetes e outras comorbidades metabólicas associadas à obesidade, motivo pelo qual também foi denominada por *bypass* metabólico (17,26).

Na série aqui apresentada, os doentes submetidos a *bypass* gástrico apresentaram uma diminuição significativa do IMC e aumento da %EIMCP, que atingiu 82% aos 36 meses, passando pelo valor máximo de 88% aos 24 meses após a cirurgia. Embora os doentes não diabéticos submetidos à técnica de *bypass* gástrico com ansa biliopancreática longa tivessem uma %EIMCP maior nos primeiros 6 meses após a cirurgia, não se observaram diferenças significativas na redução ponderal induzida pelos dois tipos de procedimento ao longo do seguimento, sugerindo que a variante metabólica não se associa a um aumento da perda de peso comparativamente com a técnica clássica.

No presente estudo, antes da cirurgia, 87,1% dos doentes apresentavam algum grau de hipovitaminose D, associado a hiperparatiroidismo secundário em 10,5% dos casos, embora com níveis de cálcio normais. Estes resultados corroboram os achados de outras séries, que reportaram a hipovitaminose D e o hiperparatiroidismo secundário como sendo frequentes nas populações obesas (6,27-30).

Após a cirurgia, observou-se uma diminuição não significativa dos níveis de 25(OH)D nos primeiros 6 meses, que se manteve relativamente constante até aos 36 meses de pós-operatório, momento em que 91,9% dos doentes apresentava hipovitaminose D. No entanto, os níveis de PTH aumentaram significativamente e de um modo progressivo ao longo do seguimento, sendo que o hiperparatiroidismo se verificou em 72,5% dos doentes aos 3 anos de pós-operatório. Pelo contrário, não foram encontradas variações significativas dos níveis de cálcio sérico. Em nenhum destes três parâmetros se verificaram diferenças significativas entre os grupos quanto ao tipo de procedimento cirúrgico ou presença de diabetes.

Como esperado, foi encontrada uma correlação negativa entre os níveis de vitamina D e PTH, assim como entre os níveis de cálcio total e PTH, e uma correlação positiva entre os níveis de cálcio e vitamina D, semelhante entre ambos os grupos D e ND, independentemente do tipo de procedimento cirúrgico, com a exceção do grupo DAC, no qual estas correlações não atingiram significância estatística, possivelmente pelo reduzido tamanho da amostra neste subgrupo. De igual modo, não houve uma correlação significativa entre os níveis de vitamina D ou PTH e o IMC ou %EIMCP, que permitam sugerir que o estado do metabolismo fosfo-cálcio influencie a eficácia da cirurgia na redução ponderal.

Embora alguns autores tenham encontrado um aumento nos níveis de vitamina D nos primeiros 6 a 12 meses (6,29,31), a maior parte dos estudos descreve a ausência de variação significativa ou a diminuição dos níveis de vitamina D após a cirurgia bariátrica, estando descrito que o seu défice pode ocorrer em mais de 50% dos doentes após a cirurgia (11,29,31-33) e a necessidade de suplementação com doses crescentes para atingir valores adequados (29).

O hiperparatiroidismo secundário também está descrito como sendo frequente após a cirurgia bariátrica (11,30,32), podendo ocorrer entre 30-50% dos doentes após *bypass* gástrico (11,30). A hipótese da alteração da composição corporal após a cirurgia bariátrica, com a diminuição de tecido adiposo associada, aumentar a biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis como a vitamina D, foi colocada como explicação para a correlação negativa entre o IMC e os níveis séricos de 25(OH)D, encontrada por alguns autores antes e após a cirurgia bariátrica (7,8,34).

Contudo, se por um lado pode existir uma maior biodisponibilidade da vitamina D após a cirurgia (7,34), por outro, o estado de malabsorção pós-cirúrgico resultante da alteração anatômica e funcional pode comprometer a absorção e explicar a diminuição dos níveis de 25(OH)D (29). As alterações anatômicas e funcionais induzidas pelas diferentes técnicas de cirurgia bariátrica, ao induzir graus variáveis de malabsorção, podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de défices nutricionais, em particular de micronutrientes (27,35).

Os níveis baixos de vitamina D associados à obesidade, em resultado da reduzida exposição solar e ingestão nutricional desadequada, juntamente com o estado de malabsorção que sucede à cirurgia bariátrica, predispõem esta população ao desenvolvimento ou agravamento de défice de vitamina D e a alterações do metabolismo do cálcio (36,37). A gravidade dos défices nutricionais depende de vários fatores, entre os quais o tipo de procedimento bariátrico realizado, sendo que ansas alimentares mais longas e canais comuns mais curtos estão associados a maior risco de desenvolvimento de défices de micronutrientes, especialmente ferro e cálcio, por serem maioritariamente absorvidos na região proximal do jejuno (36,38).

A diminuição dos níveis de vitamina D e cálcio séricos são responsáveis pelo aumento compensatório da PTH, de forma a manter a homeostasia do cálcio, o que estimula a mobilização de cálcio do esqueleto ósseo. Caso este aumento não seja corrigido, promove a perda de massa óssea e aumenta o risco de osteopenia e osteoporose (39,40). Está demonstrado que valores de 25(OH)D <30 ng/mL estimulam a atividade das glândulas paratiróides e aumentam os níveis de PTH (2,7,28). Consequentemente, o défice de vitamina D após a cirurgia bariátrica também se associa frequentemente a um aumento da PTH, embora de uma forma não consistente noutras séries (7,11,27,30,31,35). No presente estudo não observamos diferenças na prevalência do défice de vitamina D ou hiperparatiroidismo entre os doentes submetidos aos dois procedimentos cirúrgicos, provavelmente porque ao contrário das variações técnicas com aumento do comprimento da ansa alimentar ou do canal comum, o aumento do comprimento da ansa biliopancreática não compromete significativamente a capacidade absorptiva quando comparada com o *bypass* clássico.

A cirurgia bariátrica é considerada a opção terapêutica mais eficaz para a obesidade em doentes com DM T2 com mau controlo metabólico e IMC >35kg/m², permitindo uma perda de peso sustentada, melhoria do controlo metabólico ou mesmo a remissão da doença (17,21,41). Apesar da taxa de remissão da DM T2 após a cirurgia bariátrica variar com o procedimento cirúrgico utilizado, após o *bypass* gástrico esta taxa é elevada (83,7%), sendo superior à percentagem de excesso de peso perdido associada à cirurgia (61,6%) (19,21,41). No presente

estudo, foi observado que os doentes diabéticos perderam uma menor percentagem de excesso de peso comparativamente com os doentes não diabéticos, independentemente do tipo de procedimento cirúrgico, nos primeiros 24 meses após a cirurgia, apesar da diferença deixar de ser significativa ao fim de 36 meses. Após a cirurgia, houve uma redução significativa dos níveis de glicemia em jejum e da HbA1c nos doentes diabéticos, sem diferenças significativas entre os dois tipos de procedimento cirúrgico, atingindo valores médios de HbA1c de $6,09 \pm 0,13\%$ e $5,92 \pm 0,15\%$ aos 36 meses de seguimento nos grupos DAC e DAL, respetivamente, traduzindo o bom controlo metabólico. Foi ainda observada uma correlação positiva entre os níveis de HbA1c e o IMC. A redução da glicemia em jejum e da HbA1c foi também observada nos doentes não diabéticos, sendo significativamente superior nos doentes submetidos a *bypass* metabólico.

A melhoria no controlo glicémico observada após a cirurgia bariátrica foi inicialmente atribuída à restrição calórica, associada à limitação da ingestão alimentar, mal absorção de nutrientes e à magnitude da perda de peso (41). No entanto, dados posteriores sugerem não existir uma relação linear entre a perda de peso e o perfil metabólico dos doentes, uma vez que a melhoria e a remissão da diabetes ocorre precocemente após o procedimento cirúrgico, e é superior ao esperado para a perda de peso ocorrida (21,41). Os resultados do presente estudo são consistentes com os estudos anteriores e sugerem que o *bypass* gástrico poderá exercer efeitos no controlo da diabetes através de mecanismos independentes da perda de peso (17,21).

Para além dos efeitos da vitamina D no metabolismo do cálcio, estão também descritos efeitos na secreção e sensibilidade à insulina, tendo sido descrita uma associação entre a hipovitaminose D e o risco de síndrome metabólica e diabetes (13,14,42,43). No entanto, os resultados encontrados neste estudo não permitem corroborar essa hipótese, uma vez que não foi encontrada nenhuma correlação significativa entre os níveis de vitamina D e a HbA1c.

O presente estudo apresenta vários pontos fortes, assim como algumas limitações. Os pontos fortes são a grande dimensão da amostra e o carácter prospetivo com um longo tempo de seguimento e sem intervenção terapêutica específica, o que permite o conhecimento da história natural do metabolismo da vitamina D nesta população, assim como uma avaliação de vários indicadores do estado do eixo fosfo-cálcico, nomeadamente a avaliação da presença de hiperparatiroidismo secundário, previamente avaliado num menor número de estudos. Uma vantagem adicional foi ter permitido comparar o efeito de duas técnicas cirúrgicas distintas quanto aos efeitos na evolução ponderal, metabolismo fosfo-cálcio e glicémico.

Como limitações do estudo destaca-se o facto de as colheitas terem sido realizadas aleatoriamente ao longo do ano, não tendo em consideração a sazonalidade da vitamina D ou o registo do grau de exposição solar, uma vez que a síntese desta vitamina é essencialmente influenciada pela exposição aos raios UV, cujos níveis variam consoante o local geográfico e as estações do ano. Por outro lado, uma vez que os dados foram recolhidos aleatoriamente ao longo do ano também minimiza o seu efeito enquanto possível fator confundidor.

Uma outra limitação foi a impossibilidade de avaliação do efeito do défice de vitamina D e hiperparatiroidismo na densidade mineral óssea, uma vez que não foram realizadas densitometrias ósseas antes ou após a cirurgia, o que teria permitido avaliar de um modo mais completo as consequências das alterações bioquímicas encontradas na estrutura do esqueleto e risco de fraturas.

Em conclusão, este estudo demonstrou que a prevalência de hipovitaminose D na população obesa é elevada, e aumenta significativamente e de modo semelhante após a realização de qualquer das duas variantes técnicas da cirurgia de *bypass* gástrico. O *bypass* gástrico nas suas variantes clássica ou metabólica, demonstrou ser igualmente eficaz a promover a perda de peso sustentada e a melhoria do controlo metabólico, não tendo sido encontrados dados que permitam apoiar a hipótese da hipovitaminose D ter um efeito significativo na redução ponderal ou controlo metabólico da diabetes mellitus tipo 2.

A avaliação periódica dos níveis de 25(OH)D e a implementação de suplementação adequada com vitamina D é fundamental para prevenir o hiperparatiroidismo secundário após a cirurgia, de modo a evitar a perda de massa óssea a longo prazo, como recentemente incluído nas recomendações clínicas, embora não existam ainda recomendações terapêuticas específicas estabelecidas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):266-81.
2. Heaney RP. Health is better at serum 25(OH)D above 30ng/mL. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013;136:224-8.
3. Jin J, Robinson AV, Hollowell PT, Jasper JJ, Stellato TA, Wilhem SM. Increases in parathyroid hormone (PTH) after gastric bypass surgery appear to be of a secondary nature. *Surgery*. 2007;142(6):914-20.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency in obesity and health consequences. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*. 2006;13(5):412-8.
5. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
6. Beckman LM, Earthman CP, Thomas W, Compher CW, Muniz J, Horst RL, et al. Serum 25(OH) Vitamin D Concentration Changes After Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: Vitamin D Concentration After Gastric Bypass. *Obesity*. 2013;21(12):E599-E606.
7. Shapses SA, Lee EJ, Sukumar D, Durazo-Arvizu R, Schneider SH. The Effect of Obesity on the Relationship Between Serum Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D in Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(5):E886-E90.
8. Arunabh S, Pollack S, Yeh J, Aloia JF. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(1):157-61.
9. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;72(3):690-3.
10. Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Gich I, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, Pérez A. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obesity surgery*. 2005;15(3):330-5.
11. Hewitt S, Søvik TT, Aasheim ET, Kristinsson J, Jahnsen J, Birketvedt GS, et al. Secondary Hyperparathyroidism, Vitamin D Sufficiency, and Serum Calcium 5 Years After Gastric Bypass and Duodenal Switch. *Obesity Surgery*. 2013;23(3):384-90.

12. Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the Bariatric Surgical Patient: A Review. *Obesity Surgery*. 2008;18(2):220-4.
13. Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, Garrido-Sánchez L, Bernal-López MR, Fernández-García D, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Adipose Tissue Vitamin D Receptor Gene Expression: Relationship With Obesity and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;jc.2014-3016.
14. Kayaniyl S, Vieth R, Harris SB, Retnakaran R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Association of 25(OH)D and PTH with Metabolic Syndrome and Its Traditional and Nontraditional Components. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(1):168-75.
15. Sheth JJ, Shah A, Sheth FJ, Trivedi S, Lele M, Shah N, et al. Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes? *BMC Endocrine Disorders*. 2015;15(1).
16. Zoppini G, Galletti A, Targher G, Brangani C, Pichiri I, Negri C, et al. Glycated Haemoglobin Is Inversely Related to Serum Vitamin D Levels in Type 2 Diabetic Patients. *PLoS ONE*. 2013;8(12).
17. Nora M, Guimarães M, Almeida R, Martins P, Gonçalves G, Freire MJ, et al. Metabolic Laparoscopic Gastric Bypass for Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Obesity Surgery*. 2011;21(11):1643-9.
18. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2011. *Obesity Surgery*. 2013;23(4):427-36.
19. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.
20. Whitlock KA, Gill RS, Ali T, Shi X, Birch DW, Karmali S. Early Outcomes of Roux-en-Y Gastric Bypass in a Publically Funded Obesity Program. *ISRN Obesity*. 2013;2013:1-8.
21. Rubino F, Schauer PR, Kaplan LM, Cummings DE. Metabolic Surgery to Treat Type 2 Diabetes: Clinical Outcomes and Mechanisms of Action. *Annual Review of Medicine*. 2010;61(1):393-411.
22. Stefanidis D, Kuwada TS, Gersin KS. The Importance of the Length of the Limbs for Gastric Bypass Patients—An Evidence-based Review. *Obesity Surgery*. 2011;21(1):119-24.

23. Svanevik M, Risstad H, Hofsø D, Schou CF, Solheim B, Søvik TT, et al. Perioperative Outcomes of Proximal and Distal Gastric Bypass in Patients with BMI Ranged 50–60 kg/m²—A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Obesity Surgery*. 2015.
24. Thurnheer M, Bisang P, Ernst B, Schultes B. A Novel Distal Very Long Roux-en Y Gastric Bypass (DVLRYGB) as a Primary Bariatric Procedure—Complication Rates, Weight Loss, and Nutritional/Metabolic Changes in the First 355 Patients. *Obesity Surgery*. 2012;22(9):1427-36.
25. Nergaard BJ, Leifsson BG, Hedenbro J, Gislason H. Gastric Bypass with Long Alimentary Limb or Long Pancreato-Biliary Limb—Long-Term Results on Weight Loss, Resolution of Co-morbidities and Metabolic Parameters. *Obesity Surgery*. 2014;24(10):1595-602.
26. Kao Y-H, Lo C-H, Huang C-K. Relationship of bypassed limb length and remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2012;8(6):e82-e4.
27. Aasheim ET, Björkman S, Søvik TT, Engström M, Hanvold SE, Mala T, et al. Vitamin status after bariatric surgery: a randomized study of gastric bypass and duodenal switch. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(1):15-22.
28. Grethen E, McClintock R, Gupta CE, Jones R, Cacucci BM, Diaz D, et al. Vitamin D and Hyperparathyroidism in Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1320-6.
29. Lanzarini E, Nogués X, Goday A, Benaiges D, de Ramón M, Villatoro M, et al. High-Dose Vitamin D Supplementation is Necessary After Bariatric Surgery: A Prospective 2-Year Follow-up Study. *Obesity Surgery*. 2015.
30. Signori C, Zalesin KC, Franklin B, Miller WL, McCullough PA. Effect of Gastric Bypass on Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism. *Obesity Surgery*. 2010;20(7):949-52.
31. Sinha N, Shieh A, Stein EM, Strain G, Schulman A, Pomp A, et al. Increased PTH and 1.25(OH)₂D Levels Associated With Increased Markers of Bone Turnover Following Bariatric Surgery. *Obesity*. 2011;19(12):2388-93.
32. Costa TL, Paganotto M, Radominski RB, Kulak CM, Borba VC. Calcium metabolism, vitamin D and bone mineral density after bariatric surgery. *Osteoporosis International*. 2015;26(2):757-64.

33. Pramyothin P, Biancuzzo RM, Lu Z, Hess DT, Apovian CM, Holick MF. Vitamin D in Adipose Tissue and Serum 25-Hydroxyvitamin D After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity*. 2011;19(11):2228-34.
34. Coupaye M, Breuil MC, Rivière P, Castel B, Bogard C, Dupré T, et al. Serum Vitamin D Increases with Weight Loss in Obese Subjects 6 Months After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obesity Surgery*. 2013;23(4):486-93.
35. Aasheim ET, Hofsø D, Hjelmessaeth J, Birkeland KI, Bøhmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(2):362-9.
36. Fish E, Beverstein G, Olson D, Reinhardt S, Garren M, Gould J. Vitamin D Status of Morbidly Obese Bariatric Surgery Patients. *Journal of Surgical Research*. 2010;164(2):198-202.
37. Gemmel K, Santry HP, Prachand VN, Alverdy JC. Vitamin D deficiency in preoperative bariatric surgery patients. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2009;5(1):54-9.
38. Tucker ON, Szomstein S, Rosenthal RJ. Nutritional consequences of weight-loss surgery. *The Medical Clinics of North America*. 2007;91(3):499-514, xii.
39. Hamoui N, Anthone G, Crookes PF. Calcium metabolism in the morbidly obese. *Obesity surgery*. 2004;14(1):9-12.
40. Hamoui N, Kim K, Anthone G, Crookes PF. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Archives of surgery (Chicago, Ill: 1960)*. 2003;138(8):891-7.
41. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric Surgery versus Conventional Medical Therapy for Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(17):1577-85.
42. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *European Journal of Endocrinology*. 2008;159(1):41-8.
43. Rueda S, Fernández-Fernández C, Romero F, Martínez de Osaba MJ, Vidal J. Vitamin D, PTH, and the Metabolic Syndrome in Severely Obese Subjects. *Obesity Surgery*. 2008;18(2):151-4.

PROPOSTA DE PROJETO DE INVESTIGAÇÃO

**DÉFICE DE VITAMINA D E HIPERPARATIROIDISMO
SECUNDÁRIO APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA**

1. PLANO CIENTÍFICO

RESUMO

Introdução: A prevalência da obesidade, particularmente a obesidade grau III (Índice de Massa Corporal $\geq 40\text{kg/m}^2$), tem aumentado em larga escala nas últimas décadas, o que justifica a procura crescente do tratamento cirúrgico e o crescimento exponencial da cirurgia bariátrica nos últimos anos. Quer a obesidade, quer o seu tratamento, e especialmente quando se recorrem a técnicas cirúrgicas mal absorptivas, podem associar-se a desequilíbrios homeostáticos e nutricionais, dos quais se destaca o défice de vitamina D e o hiperparatiroidismo secundário consequente, com prevalências significativas.

Objetivos: Pretende-se determinar a prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário em doentes obesos elegíveis para tratamento com cirurgia bariátrica (IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ ou $>35\text{kg/m}^2$ com comorbilidades associadas), antes e após o procedimento.

Métodos: Análise retrospectiva de dados pré e pós operatórios, de doentes obesos seguidos na Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do Hospital de São Sebastião E.P.E. do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E (CHEDV) submetidos às técnicas de cirurgia bariátrica de *bypass* gástrico (BG) clássico e com ansa biliopancreática longa (200cm vs 70cm), entre Janeiro de 2009 e Dezembro 2011. Serão analisados os dados antropométricos dos doentes e comorbilidades associadas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidémia, patologia osteoarticular e síndrome da apneia obstrutiva do sono), assim como os níveis séricos de cálcio, fósforo inorgânico, glicemia, hemoglobina glicada, ureia, creatinina, albumina, 25-hidroxivitamina D₃ e hormona paratiroideia (PTH), antes e 6, 12 e 24 e 36 meses após a cirurgia. O ponto de corte adotado para deficiência de 25-hidroxivitamina D₃ foi $<25\text{nmol/L}$, e para excesso de PTH foi $>7,2\text{pmol/L}$.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crónica cuja prevalência tem aumentado a nível mundial, tendo sido considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a epidemia global do século XXI (1-3). Em Portugal, estima-se que a sua prevalência em indivíduos com idade superior a 18 anos tenha aumentado de 13,8% em 1998/1999 para 16,5% em 2005/2006 (3). A obesidade associa-se a uma morbilidade e mortalidade significativas, bem como a elevados custos para a sociedade, pelo que representa um grave problema de Saúde Pública (3,4).

Concomitantemente a este aumento explosivo da prevalência da obesidade, também tem aumentado exponencialmente o número de doentes que procuram um tratamento cirúrgico para a mesma (1,5,6), tendo sido realizadas em 2011 e em todo o mundo 340.768 intervenções (7).

O tratamento cirúrgico da obesidade engloba diferentes técnicas, sendo a banda gástrica ajustável (BGA) e o *bypass* gástrico as mais utilizadas (3). A cirurgia bariátrica permite uma perda de peso significativa e sustentada e melhora o estado metabólico dos indivíduos, no entanto, pode igualmente condicionar o aparecimento ou perpetuação de défices nutricionais pré-existentes, risco associado especialmente às técnicas mal absorptivas, dos quais se destaca o défice de vitamina D (3,8).

Desde a introdução do conceito e do início da implementação da cirurgia bariátrica como forma de tratamento de indivíduos com obesidade mórbida, têm sido realizados diversos estudos que avaliaram a associação de técnicas cirúrgicas utilizadas com o risco de desenvolvimento de défices nutricionais pós-operatórios (9-11).

Assim, o presente estudo tem como objetivo principal determinar a prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário em doentes obesos, antes e após a cirurgia bariátrica através da técnica de *bypass* gástrico, enfatizando o impacto que este tipo de cirurgia tem nos níveis séricos de vitamina D.

ENQUADRAMENTO TEÓRICO/ESTADO DA ARTE

1. OBESIDADE

A obesidade é uma doença crónica, que se caracteriza pela acumulação anormal e excessiva de gordura corporal, com efeitos nefastos para a saúde. O excesso de gordura resulta da perpetuação de um balanço energético positivo, em que a quantidade de energia ingerida é superior à despendida. Existem vários fatores que determinam o risco de obesidade, incluindo fatores genéticos, metabólicos, ambientais e comportamentais. Uma vez que o excesso de peso tende a perpetuar-se, a obesidade é classificada como uma doença crónica (1).

A OMS define excesso de peso quando o Índice de Massa Corporal (IMC) é $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, e obesidade quando o IMC é $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. A obesidade classifica-se ainda em 3 classes: classe I (IMC 30,0-34,9 kg/m^2); classe II (IMC 35,0-39,9 kg/m^2); classe III (IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) (1). Entre 1986 e 2000, a prevalência de obesidade das classes I e II duplicou, a da classe III quadruplicou e a obesidade com IMC $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ quintuplicou (8,12).

Existe uma relação direta entre as diferentes classes de obesidade e o risco de desenvolvimento de comorbilidades associadas (Tabela 1), que pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a alimentação e o nível de atividade física (1).

Classificação	IMC (kg/m^2)	Risco de Comorbilidades
Baixo peso	<18.5	Baixo (mas risco aumentado de outros problemas clínicos)
Varição normal	18.5-24.9	Médio
Pré-obesidade	25.0-29.9	Aumentado
Obesidade classe I	30.0-34.9	Moderado
Obesidade classe II	35.0-39.9	Grave
Obesidade classe III	≥ 40.0	Muito Grave

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DO PESO CORPORAL E RISCO DE COMORBILIDADES

FONTE: DIREÇÃO-GERAL DE SAÚDE. “PROGRAMA NACIONAL DE COMBATE À OBESIDADE”. 2005.

Igualmente importante na avaliação dos indivíduos obesos é a distribuição da gordura corporal: quando o tecido adiposo se acumula predominantemente na região abdominal denomina-se obesidade andróide ou visceral, sendo típica do homem obeso; enquanto, quando a gordura que se distribui predominantemente na região femoro-glútea, é uma obesidade do tipo ginóide, sendo típica da mulher. A obesidade visceral associa-se mais frequentemente ao risco de desenvolvimento de complicações metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2, dislipidémia, hipertensão, doenças cardiovasculares, patologia osteoarticular, síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) e neoplasias, entre outros (1,13).

O aumento da gordura subcutânea, embora menos associado ao risco aumentado de complicações metabólicas, está associado a complicações mecânicas, doenças ortopédicas e alterações psicossociais graves. A escolha do tratamento mais adequado para cada doente obeso implica uma correta avaliação do grau de obesidade e comorbilidades associadas (1).

1.1 TRATAMENTO DA OBESIDADE

O objetivo principal do tratamento da obesidade é conseguir através da redução ponderal intencional e sustentada, a melhorar a qualidade de vida, promover a melhoria das comorbilidades associadas à obesidade e reduzir a mortalidade (5).

O tratamento deve iniciar-se pela abordagem conservadora com modificação do estilo de vida, que deve incluir redução da ingestão calórica e aumento da atividade física, combinada com terapia de apoio psicológico e motivação. À semelhança do tratamento da maioria das doenças crónicas, o tratamento da obesidade implica uma abordagem multidisciplinar, motivação e comprometimento por parte do doente. As terapêuticas médicas e cirúrgicas são reservadas para os doentes em que a estratégia conservadora falhou (14).

A terapêutica médica da obesidade associa-se a uma perda de peso geralmente modesta, de 5 a 10% do peso inicial, mas suficiente para se observarem melhorias significativas das comorbilidades associadas, que variam com o tipo e tempo de evolução das comorbilidades previamente desenvolvidas. A cirurgia bariátrica está indicada nos doentes com idade compreendida entre os 18 e 65 anos, com IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ ou $>35\text{kg/m}^2$ com comorbilidades associadas, nomeadamente diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares, patologia osteoarticular, SAOS, entre outros, nos quais a terapêutica médica e conservadora se mostrou ineficaz após 1 ano de tratamento. De igual modo, não está recomendada em doentes com obesidade secundária a doença endócrina, insuficiência e/ou falência hepática ou renal, síndrome de mal absorção de causa conhecida, distúrbios psiquiátricos e toxicodependência. As técnicas cirúrgicas bariátricas demonstraram induzir uma redução ponderal significativa e sustentada, com benefícios substanciais na redução ou remissão das comorbilidades metabólicas, mecânicas, risco de neoplasias e mortalidade (1,13,15).

Existem vários tipos de procedimentos cirúrgicos bariátricos que se podem dividir em 3 grupos, de acordo com o mecanismo principal através do qual se obtém a perda de peso em restritivo, mal absorptivo e misto (combinação de restritivo e mal absorptivo) (3,16,17).

As técnicas cirúrgicas estritamente restritivas visam a redução do tamanho do estômago, estimulando a saciedade precoce após ingestão alimentar, limitando a ingestão calórica. São exemplos desta técnica a banda gástrica ajustável, a gastroplastia vertical anelada, e a gastrectomia em manga ou “*sleeve*”. Os procedimentos cirúrgicos mal absorptivos visam diminuir a absorção calórica dos alimentos ao alterar a anatomia do tubo digestivo, limitando o contato com as secreções pancreáticas e ácidos biliares e com as regiões absorptivas no duodeno e jejuno proximal. São exemplos destes procedimentos a derivação biliopancreática (DB) e o *switch* duodenal. As técnicas mistas baseiam-se na associação de procedimentos restritivos e mal absorptivos, sendo o *bypass* gástrico em *Y-de-Roux* (BGYR) a técnica mais conhecida. Esta técnica baseia-se na redução do volume do estômago para 20-30mL, sendo o seu conteúdo redirecionada para o jejuno distal, através de uma anastomose gastro-jejunal (Figura 1).

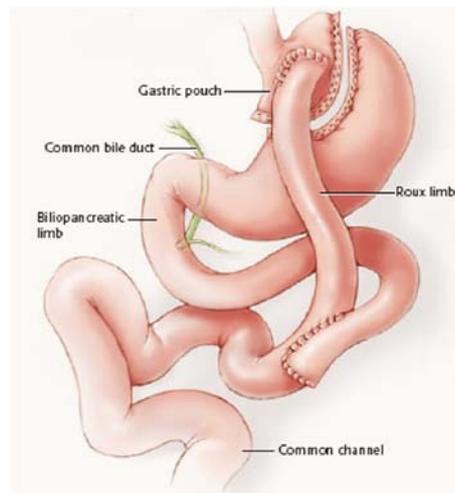


FIGURA 1 – TÉCNICA BYPASS GÁSTRICO EM Y DE ROUX

FONTE: GLETSU-MILLER E WRIGHT. “MINERAL MALNUTRITION FOLLOWING BARIATRIC SURGERY”. 2013

As cirurgias que recorrem a técnicas mal absorptivas conduzem a uma perda de peso mais significativa comparativamente com as técnicas restritivas, mas também acarretam um maior risco de complicações nutricionais, em particular de elementos lipossolúveis como consequência da esteatorreia (3,8,12,16-18).

2. DÉFICES NUTRICIONAIS NA OBESIDADE

Os défices nutricionais são muito prevalentes no doente obeso, podendo ser agravados após procedimentos bariátricos devido às alterações anatómicas e fisiológicas que prejudicam as vias de absorção e/ou ingestão alimentar, salientando-se os défices de vitamina A, B1 e B12, vitamina D, ferro, cobre e zinco (17,19).

Para além da ingestão alimentar inadequada, existem outros mecanismos que permitem explicar a associação entre a obesidade e um estado nutricional deficitário. O estado infamatório crónico de baixo grau associado à obesidade induz a expressão de uma proteína de fase aguda produzida no fígado que bloqueia a absorção intestinal de ferro, hepcidina, e estando associada a um risco aumentado de défice de ferro, que pode ser exacerbado após procedimentos mal absorptivos e restritivos. Défices de microminerais como o zinco são também frequentes na obesidade, devido ao aumento da sua excreção urinária induzida pela hiperinsulinemia e agravada pela diminuição da absorção devido à hipoacidez da bolsa estomacal remanescente após a cirurgia, dado que os cátions divalentes como o cobre e o zinco necessitam de um ambiente ácido que favoreça a sua absorção (17).

2.1 A VITAMINA D

A vitamina D é um nutriente essencial com um papel fundamental na manutenção da homeostasia do cálcio e da saúde óssea, visto ser necessário para a absorção do cálcio no intestino delgado. Não obstante, esta vitamina intervém também na regulação da ação da insulina, função imune e proliferação celular (8,17,20).

O colecaciferol (vitamina D₃) e o ergocalciferol (vitamina D₂) podem ser obtidos a partir da dieta e suplementos vitamínicos, sendo que o colecaciferol predomina em produtos de origem animal e o ergocalciferol em produtos de origem vegetal (20).

A vitamina D₃ é sintetizada na pele, mais especificamente nos queratinócitos da epiderme e fibroblastos da derme (Figura 2 e 3), utilizando como substrato o colesterol (7-deidrocolesterol), quando exposta a radiação solar ultravioleta-B (UVB) com comprimento de onda entre 290 e 315nm adequada, que converte o 7-deidrocolesterol, em pré-vitamina D₃ que, após isomerização, se transforma em vitamina D₃. A vitamina D₃ ingerida ou sintetizada, em circulação liga-se à proteína de ligação à vitamina D. A nível hepático, por ação da enzima 25-hidroxilase, a vitamina D₃ sofre hidroxilação, originando 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH)D₃), conhecida como calcidiol, que representa a forma de armazenamento da vitamina D, sendo a

principal forma em circulação, com uma semivida de 2 a 3 semanas, e os seus níveis séricos representam o melhor indicador do estado da vitamina D e do seu armazenamento no organismo, em locais como o coração, pulmão, rim, fígado e tecido adiposo (20).

A 25-hidroxivitamina D₃, transportada em circulação pela proteína transcalfiferina, pode sofrer uma nova hidroxilação a nível renal pela enzima 1- α -hidroxilase, localizada principalmente nos túbulos proximais do nefrónio, originando 1,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), conhecida como calcitriol, a forma biologicamente ativa da vitamina D, ou ser convertida num metabolito inativo (24,25-dihidroxivitamina D₃) (20). Em comparação com a 25-hidroxivitamina D₃, a 1,25(OH)₂D₃ possui uma semivida bastante reduzida, de cerca de 4 horas, em níveis comparativamente inferiores. A 1,25(OH)₂D₃, atua ao nível do intestino e do osso, com a função de regulação da concentração de cálcio e fósforo no sangue, sendo um mediador importante da absorção ativa de cálcio no intestino e promotor do crescimento e remodelação óssea. O processo de formação de 1,25-dihidroxivitamina D₃ é regulado e estimulado pela paratormona (PTH) e outros mediadores, incluindo estados de hipofosfatémia e hipocalcemia, por sua vez concentrações elevadas de 1,25-dihidroxivitamina D₃ exercem um efeito de *feedback* negativo nas glândulas paratiróides, inibindo a síntese de PTH, e também a nível hepático, inibindo a síntese de 25-hidroxivitamina D₃ (8,20).

A PTH é uma hormona segregada pelas células principais das glândulas paratiróides, responsável por regular os níveis séricos de cálcio e fósforo, aumentando-os e diminuindo-os, respetivamente, ao atuar a nível renal, intestinal e ósseo (Figura 2 e 3). A nível ósseo, a PTH potencia a reabsorção óssea e consequente libertação de cálcio e fósforo, aumentando os seus níveis séricos. A nível renal, potencia a formação de 1,25-dihidroxivitamina D₃ e a reabsorção ativa de cálcio e magnésio nos túbulos distais e segmento ascendente da ansa de Henle, e reduz a reabsorção de fósforo nos túbulos proximais, fomentando a sua excreção através da urina. A nível intestinal, potencia a absorção de fósforo e de cálcio, sendo esta última de forma indireta, através da intensificação da formação de 1,25-dihidroxivitamina D₃ a nível renal (20).

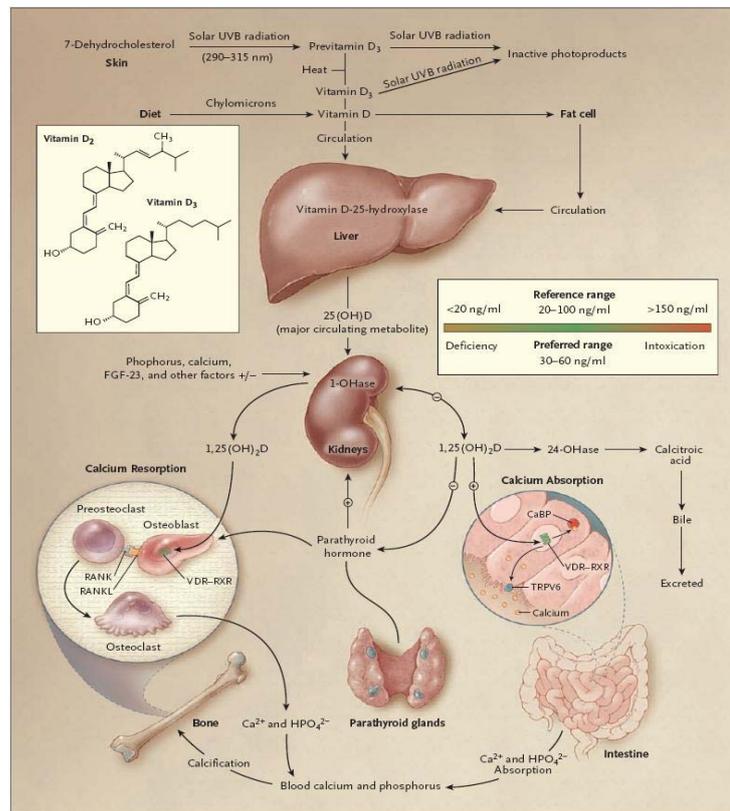


FIGURA 2 – SÍNTESE, METABOLISMO E AÇÃO DA VITAMINA D

FONTE: HOLICK, MICHAEL F. "VITAMIN D DEFICIENCY". 2007

A sua secreção é controlada, essencialmente, pelos níveis séricos de cálcio, através de um mecanismo de *feedback* negativo. Para além dos níveis reduzidos de cálcio, os níveis elevados de fosfato são igualmente responsáveis por aumentar a produção de PTH, dado que o aumento do fosfato disponível leva à formação de complexos com o cálcio circulante, formando-se fosfato de cálcio, o que leva à redução da estimulação dos recetores sensíveis ao cálcio localizados nas glândulas paratiróides, incapazes de detetar a presença de fosfato de cálcio, despoletando assim um aumento da PTH (20).

A condição clínica definida por níveis séricos de PTH superiores ao valor normal máximo (>7,3pmol/L) define-se como hiperparatiroidismo. O hiperparatiroidismo pode ocorrer como consequência de um aumento anormal e autónomo da secreção de PTH pelas glândulas paratiróides, denominando-se hiperparatiroidismo primário, ou como consequência de uma resposta fisiológica a um estado de hipocalcemia, sendo denominado de hiperparatiroidismo secundário (20). Alguns estudos consideram que hiperparatiroidismo secundário moderado se define como concentrações de PTH >7,3pmol/L, associadas a valores normais de creatinina, cálcio e fosfato (9).

2.2 HIPOVITAMINOSE D

Existe alguma controvérsia quanto à determinação do grau de suficiência, insuficiência ou deficiência de vitamina D, devido à falta de consistência entre os diversos estudos realizados e a métodos inadequados para determinar se valores de vitamina D abaixo de um determinado limiar causam alterações bioquímicas significativas, nomeadamente nos níveis de PTH e cálcio sérico, ou alterações clínicas. Em indivíduos adultos, os valores limite que definem o estado da vitamina D são baseados em associações com os níveis de PTH e estudos sobre absorção de cálcio e densidade óssea (12,20).

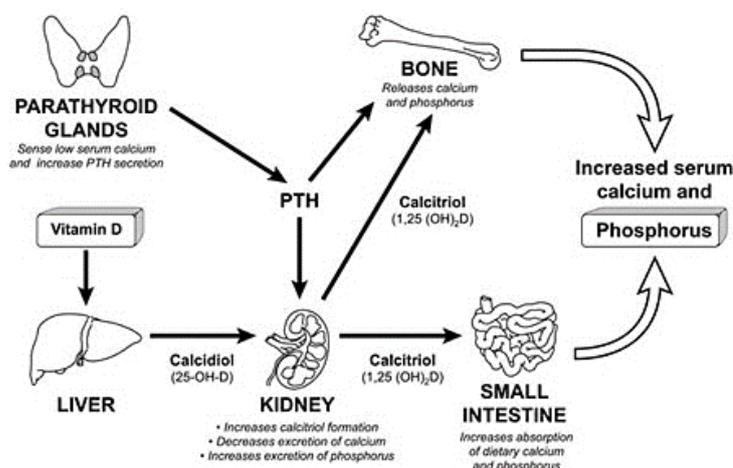


FIGURA 3 - HOMEOSTASIA DO CÁLCIO E FOSFATO

FONTE: ARUNKUMAR ET AL. "BROWN TUMOR IN MANDIBLE AS A FIRST SIGN OF VITAMIN D DEFICIENCY" 2012

A Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos da América (EUA) define deficiência de vitamina D como níveis de 25-hidroxivitamina D₃ <20ng/mL (50nmol/L), insuficiência de vitamina D como níveis de 25(OH)D₃ entre 21 e 29ng/mL (52 e 72nmol/L), e a margem de segurança para minimizar o risco de hipercalcemia como níveis de 25(OH)D₃ iguais a 100ng/mL (250nmol/L) (21).

A síntese de vitamina D através da exposição a radiação UVB, bem como a sua ingestão através da dieta contribuem, normalmente, para manter uma concentração sérica adequada. No entanto, podem existir situações em que um desequilíbrio no aporte e/ou incapacidade do organismo para metabolizar os precursores da vitamina D conduzem a um défice desta vitamina. Assim, as principais causas de défice de vitamina D são (8,20,22-24):

- **Ingestão nutricional deficiente;**
- **Diminuição da síntese:** durante as estações da Primavera, Verão e Outono, 10 a 15 minutos de exposição solar entre as 10h e as 15h é suficiente para a síntese adequada de

vitamina D em indivíduos com pele de tonalidade clara. Comparativamente, indivíduos com pigmentação cutânea escura necessitam de 6 a 10 vezes mais exposição solar, pelo que a prevalência de hipovitaminose D entre as diversas etnias correlaciona-se, geralmente, com as diferenças na pigmentação da pele. A localização geográfica e a estação do ano são determinantes igualmente importantes na síntese cutânea de vitamina D;

- **Obesidade;**
- **Mal absorção:** condições que incapacitam a absorção de gordura, tal como a doença celíaca, doença inflamatória intestinal (DII), insuficiência pancreática exócrina, colestase e cirurgia bariátrica, entre outros, associam-se a absorção intestinal inadequada de vitamina D, tendo em conta que este é um processo dependente de quilomícrons;
- **Alterações metabólicas:** existem doenças causadas por erros inatos do metabolismo da vitamina D, como o raquitismo dependente de vitamina D tipo I (VDDR I), que envolvem a conversão enzimática deficiente das formas de vitamina D. De igual modo, existem determinadas condições associadas à resistência da ação da vitamina D, derivadas de mutações heterogêneas nos seus recetores, tal como o raquitismo dependente de vitamina D tipo II (VDDR II). A doença hepática ou renal podem igualmente associar-se a hipovitaminose D por comprometimento dos processos de hidroxilação;
- **Fármacos:** alguns medicamentos potenciam o risco de défice de vitamina D, tal como determinados anti convulsivantes e antirretrovirais, glucocorticóides, antifúngicos.

A deficiência de vitamina D pode cursar com manifestações clínicas que variam consoante a sua idade de início, nomeadamente raquitismo na infância e osteomalacia no adulto e alterações bioquímicas, como a hipocalcemia, que poderá induzir hiperparatiroidismo secundário (20).

A diminuição dos níveis de 25-hidroxivitamina D₃ é responsável pela diminuição dos níveis de cálcio e fosfato e aumento dos níveis de fosfatase alcalina e PTH. Em resposta ao aumento da PTH, os níveis de 1,25-dihidroxivitamina D₃ aumentam transitoriamente, mas diminuem à medida que se diminui a disponibilidade do seu substrato, a 25-hidroxivitamina D₃ (Tabela 2) (20).

Défice de vitamina D	Cálcio sérico	Fosfato sérico	Fosfatase alcalina	PTH	25 (OH)D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃
Ligeiro	N ou ↓	N ou ↓	↑	↑	↓	N
Moderado	N ou ↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑
Grave	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑ ou N ou ↓

TABELA 2 - ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS DECORRENTES DO DÉFICE DE VITAMINA D

FONTE: MISTA MADHUSMITA. "VITAMIN D INSUFFICIENCY AND DEFICIENCY IN CHILDREN AND ADOLESCENTES". 2013

2.3 HIPOVITAMINOSE D E OBESIDADE

As concentrações circulantes de 25-hidroxivitamina D₃ variam inversamente com o IMC. Consequentemente, as necessidades de vitamina D são superiores em indivíduos obesos em comparação com indivíduos cujo IMC é normal (5,8,23,25).

Os seus mecanismos subjacentes à diminuição dos níveis de 1,25(OH)₂D₃ na obesidade não são ainda claramente conhecidos, mas presume-se que estejam envolvidos diversos mecanismos fisiopatológicos, que incluem (5,8,9,25):

- **Diminuição da ingestão nutricional:** a ingestão de vitamina D e cálcio em indivíduos obesos é inferior a indivíduos não obesos, apesar de esta associação não implicar necessariamente uma relação causal (5,25);
- **Diminuição da síntese:** os indivíduos obesos têm menor exposição solar cutânea à radiação ultravioleta, devido à inatividade física e à escassa participação em atividades no exterior. No entanto, tendo em conta que a obesidade resulta numa maior área de superfície corporal, poderia ser expectável que aumentasse a síntese desta vitamina (5,8,9,25);
- **Diminuição da absorção intestinal:** a hipovitaminose D é uma condição bem documentada em doentes sujeitos a procedimentos bariátricos, como o BGYR, em que um estado de mal absorção é deliberadamente induzido. No entanto, não existe evidência de que a obesidade em si proporcione uma redução da absorção da vitamina D (5,9,25);
- **Alteração do metabolismo:**
 - **Ativação reduzida e/ou aumento do catabolismo:** sabe-se que a presença de 1,25-dihidroxivitamina D₃ limita a produção do seu precursor, a 25-hidroxivitamina D₃, através de um mecanismo de *feedback* negativo. No entanto, existe evidência de que em indivíduos obesos os níveis de 1,25(OH)₂D₃ tendem a ser reduzidos, pelo que este mecanismo é pouco passível de ser relevante para

a patogênese da hipovitaminose D nestes doentes. Por outro lado, o tecido adiposo expressa enzimas quer para formação de 25(OH)D₃ e 1,25(OH)₂D₃, quer para a degradação da vitamina D, e existe evidência que em indivíduos obesos existe uma baixa expressão de uma das enzimas responsável pela 25-hidroxição da vitamina D (CYP2J2), bem como uma tendência para a diminuição da expressão da 1- α -hidroxilase, o que condiciona ineficácia dos processos de hidroxilação (8,9,25);

- o **Sequestração da 25-hidroxivitamina D₃ no tecido adiposo:** existe evidência de uma relação positiva entre a vitamina D no tecido adiposo e a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D₃, consistente com a hipótese de o tecido adiposo ser um reservatório de 25(OH)D₃, sem especificamente implicar sequestração (5,9,25).

A deficiência de vitamina D é responsável pela diminuição da absorção de cálcio e aumento compensatório da síntese da hormona paratiroideia, de modo a manter a homeostasia do cálcio, culminando no desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário (5,10,13), cuja consequência a longo prazo poderá ser o desenvolvimento de doença óssea metabólica, osteopenia e osteoporose (5).

O défice de vitamina D e o hiperparatiroidismo secundário associado têm sido igualmente observados após cirurgia bariátrica, em 65% e 55-69% dos doentes, respetivamente, especialmente em cirurgias do tipo misto, como o *bypass* gástrico (3,5,8,10,11), assim como a diminuição da densidade mineral óssea diminui no pós-operatório, devido à perda de peso e ao hiperparatiroidismo secundário (17).

O impacto da cirurgia bariátrica nos níveis séricos de cálcio e vitamina D é complexo, devido à influência de diversos fatores, como as alterações no peso corporal, da ingestão alimentar e da absorção intestinal, uma vez que a absorção de cálcio ocorre predominantemente no duodeno e jejuno proximal, estruturas que são excluídas do trânsito intestinal, e a absorção de componentes lipossolúveis da dieta como a vitamina D também é diminuída após as técnicas de cirurgia bariátrica do tipo misto e malabsorptivo (17). Contudo, estes efeitos negativos da cirurgia podem ser parcialmente compensados pela libertação de vitamina D sequestrada no tecido adiposo durante o período pós-operatório de perda de peso ativa (17,25).

Por sua vez, embora controverso, a manutenção dos níveis séricos de vitamina D parece ser importante para obter o máximo sucesso na perda e manutenção de peso a longo prazo após a cirurgia (19).

A reposição e incorporação de micronutrientes a partir da alimentação é a melhor forma de manter as suas reservas em níveis adequados. No entanto, em doentes submetidos a procedimentos bariátricos, existem alguns fatores que poderão justificar a suplementação nutricional, como a restrição da capacidade gástrica, a exclusão do estômago e intestino delgado proximal do trânsito alimentar, e a intolerância a alimentos (19)

A suplementação de cálcio e vitamina D tem sido recomendada na maioria das terapêuticas de perda de peso e particularmente após a cirurgia bariátrica, com o objetivo de atenuar o risco de perda de massa óssea, sendo aconselhada uma suplementação diária com 1200-1500mg de cálcio e, no mínimo 3000 unidades internacionais (UI) de vitamina D (17).

A suplementação nutricional a longo prazo, embora enfatizada como conduta terapêutica importante, representa ainda um obstáculo para o sucesso do tratamento cirúrgico da obesidade, pois ainda não há recomendações absolutamente adequadas para prevenir ou tratar a maioria das deficiências nutricionais após a cirurgia bariátrica (19)

A investigação recente tem-se focado em determinar dosagens ótimas para suplementação profilática e concentrações de 25-hidroxivitamina D₃ necessárias para otimizar a absorção de cálcio e suprimir a secreção de PTH, com o objetivo de promover um metabolismo ósseo ideal, sendo sugerido que concentrações de 25-hidroxivitamina D₃ ≥ 80 nmol/L otimizam a absorção de cálcio e suprimem a secreção de PTH (12).

A proporção de doentes obesos submetidos a cirurgia bariátrica é já significativa, tornando-se necessário trazer dados sobre a realidade portuguesa no que concerne ao estado da fisiologia da vitamina D em doentes obesos. Assim sendo, o presente estudo pretende avaliar a prevalência da hipovitaminose D, bem como as alterações dos parâmetros bioquímicos associados em doentes submetidos a cirurgia bariátrica.

PROBLEMAS

- O estado de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário subsequente, registado em indivíduos obesos, antes e após tratamento com cirurgia bariátrica, apresenta grande prevalência.
- Inexistência de dados sobre a prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário em doentes obesos portugueses submetidos a cirurgia bariátrica.

OBJETIVOS DO ESTUDO

- Determinar a prevalência de défice de vitamina D antes e após cirurgia bariátrica;
- Avaliar a existência de hiperparatiroidismo secundário antes e após cirurgia bariátrica;
- Avaliar a existência de possível correlação entre a prevalência de hipovitaminose D, hiperparatiroidismo secundário e parâmetros bioquímicos relacionados com o metabolismo da vitamina D e dados antropométricos da população estudada.
- Avaliar os efeitos da cirurgia bariátrica no metabolismo fosfo-cálcio;
- Avaliar a necessidade da prescrição de suplementos de cálcio e vitamina D antes e/ou após cirurgia bariátrica.

INTERVENIENTES

Instituições, departamentos e serviços

- Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E. (CHEDV)
 - Hospital de São Sebastião E.P.E.
 - Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade
- Instituto de Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS-UP)
 - Departamento de Anatomia

Equipa de investigação

CONSTITUIÇÃO

Aluno

- Ana Carvalho: Aluna da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS-UP.

Orientadores do projeto

- Mariana Monteiro: MD, PhD, Médica, Endocrinologista. Professora Associada de Anatomia Humana, Regente de Anatomia Sistemática II, ICBAS-UP.

Coorientadores do projeto

- Tiago Guedes: MD, Docente externo de Anatomia Humana, Departamento de Anatomia, ICBAS-UP.

Supervisor da DIIC

- Margarida Lima: MD, PhD; Médica, Imunohemoterapeuta, Assistente Hospitalar Graduada, SHC do HSA/CHP; Professora Auxiliar Convidada do ICBAS-UP; Regente da DIIC.

Colaboradores

- Marta Guimarães: MD, Departamento de Cirurgia Geral, CHEDV.
- Sofia Pereira: MSc, Departamento de Anatomia, ICBAS-UP.
- Tiago Morais: MSc, Departamento de Anatomia, ICBAS-UP.

FUNÇÕES E RESPONSABILIDADES

- A conceção e elaboração da proposta e a execução do projeto são da responsabilidade do Aluno;
- O Orientador e Coorientador e acompanharão o aluno na elaboração de proposta, na execução do projeto e na análise e interpretação dos resultados;
- A Regente da DIIC supervisionará todas as fases do projeto, desde a sua conceção até à apresentação dos resultados, passando pela sua execução e análise/interpretação dos dados;
- Os restantes investigadores colaborarão em aspetos específicos do projeto, conforme especificado adiante.

TEMPO DEDICADO AO PROJETO

Nome e apelido	Função	% Tempo de dedicado ao projeto	Nº meses	Pessoas * mês
Ana Carvalho	Aluno	10	22	2.2
Mariana Monteiro	Orientador	2.5	22	0.55
Tiago Guedes	Coorientador	2.5	22	0.55
Margarida Lima	Supervisor	2.5	22	0.55
Marta Guimarães	Colaborador	1.5	22	0.33
Sofia Pereira	Colaborador	1.5	22	0.33
Tiago Morais	Colaborador	1.5	22	0.33
			TOTAL	4.84

CONDIÇÕES E MOTIVAÇÕES PARA A REALIZAÇÃO DO PROJETO

Capacidades instaladas e recursos disponíveis

Os dados serão obtidos através de uma base de dados pré-existente, pertencente à equipa de investigação da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV, tendo sido a colheita de dados realizada no momento das consultas multidisciplinares para o tratamento cirúrgico da obesidade no referido Hospital, previamente à cirurgia e ao longo de um período de *follow-up* pós cirúrgico de 36 meses, em 4 momentos distintos, aos 6, 12, 24 e 36 meses.

As análises necessárias para a realização do estudo foram solicitadas pela equipa de investigação da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade no laboratório de Patologia Clínica do Hospital de São Sebastião E.P.E. do CHEDV, com exceção do doseamento de vitamina D, que foi realizado no Endoclub – Laboratório de Endocrinologia e Patologia Clínica Doutor I. Salcedo, S.A.

As restantes etapas do estudo, nomeadamente a análise e tratamento dos dados, serão realizadas nas instalações do ICBAS-UP.

Condições e motivações para a realização do estudo

O estudo proposto será realizado com uma equipa experiente no âmbito da investigação laboratorial nomeadamente na área da endocrinologia e controlo do apetite, sob a orientação da Prof. Doutora Mariana Monteiro.

METODOLOGIA

Crítérios de revisão da literatura

Foi realizada uma pesquisa através das ferramentas eletrónicas PubMed, Repositório Aberto da Universidade do Porto, de artigos originais, artigos de revisão e ensaios clínicos publicados na língua portuguesa e inglesa no período compreendido entre 2005 e 2013, utilizando as seguintes palavras-chave individualmente ou em associação: “obesity”, “vitamin D”, “calciferol”, “obesity surgery”, “bariatric surgery”, “osteoporosis”, “secondary hyperparathyroidism”. Para além disso, efetuou-se uma revisão das citações dos artigos obtidos através da pesquisa eletrónica, por forma a obter referências adicionais pertinentes.

Utilizaram-se também alguns artigos sugeridos pelo orientador e coorientador.

Desenho do estudo

TIPO DE ESTUDO

Estudo de investigação clínica, nacional e institucional, descritivo, observacional, transversal e retrospectivo, de âmbito clínico e epidemiológico.

FASES DO ESTUDO

O estudo será desenvolvido em três fases:

- Na 1ª fase será efetuada recolha de dados relevantes, integrados na base de dados de doentes submetidos a cirurgia bariátrica previamente existente;
- Na 2ª fase será efetuada uma análise estatística aos dados colhidos na 1ª fase;
- Na 3ª fase, será redigido o relatório de execução do projeto de investigação e, se possível, um artigo original para ser submetido a publicação em revista da especialidade.

UNIVERSO, POPULAÇÃO E AMOSTRA

Universo

Doentes adultos com obesidade mórbida elegíveis para tratamento com cirurgia bariátrica, submetidos à técnica de cirurgia bariátrica de *bypass* gástrico, clássico ou com ansa biliopancreática longa (200cm vs 70cm).

População

Doentes adultos com obesidade mórbida elegíveis para tratamento com cirurgia bariátrica, submetidos à técnica de cirurgia bariátrica de *bypass* gástrico, clássico ou com ansa biliopancreática longa (200cm vs 70cm), no CHEDV.

Amostra

Método de amostragem: não aleatória, por conveniência (consecutiva).

Tamanho pretendido para a amostra: n= 30 (mínimo)

Seleção dos participantes

Serão selecionados todos os doentes adultos com obesidade mórbida elegíveis para tratamento com cirurgia bariátrica seguidos na Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV e submetidos a cirurgia bariátrica através da técnica de *bypass* gástrico (englobando duas variações técnicas do comprimento de ansa: 70cm e 200cm), entre Janeiro de 2009 e Dezembro de 2011.

Critérios de elegibilidade

- **Critérios de inclusão:**
 - Idade superior a 18 anos;
 - Obesidade mórbida e elegibilidade para tratamento com cirurgia bariátrica:
 - $IMC \geq 40\text{kg/m}^2$ ou $>35\text{kg/m}^2$ com comorbilidades associadas (diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, hipertensão, patologia osteoarticular e SAOS), nos quais a terapêutica médica e conservadora se mostrou ineficaz;
 - Seguimento na Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do Hospital de São Sebastião E.P.E. do CHEDV;

- Intervenção cirúrgica bariátrica através da técnica de *bypass* gástrico entre Janeiro de 2009 e Dezembro de 2011.

- **Crítérios de exclusão:**

- Cirurgia bariátrica prévia;
- Suplementação com vitamina D;
- Gravidez no período de *follow-up* pós cirúrgico;
- Alergia à luz solar;
- Medicação com antiepiléticos, antirretrovirais, glucocorticóides ou antifúngicos.

Plano de trabalho

TAREFAS ASSOCIADAS AO PROJETO

Lista de tarefas

Durante a execução do projeto estão previstas as seguintes tarefas:

Nº da tarefa	Designação da tarefa	Data de início (dia/mês/ano)	Data de conclusão (dia/mês/ano)
1	Colheita de dados	Julho 2014	Outubro 2014
2	Tratamento estatístico	Novembro 2014	Dezembro 2014
3	Redação do relatório de execução	Janeiro 2015	Fevereiro 2015

Descrição das tarefas

Tarefa 1: Colheita de dados	
Duração:	4 meses
Data prevista para o início:	Julho 2014
Data prevista para a conclusão:	Outubro 2014
Instituições, Departamentos e Serviços:	CHEDV – Hospital São Sebastião E.P.E. – Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade
Objetivos:	Realizar a colheita de dados relevantes nos doentes submetidos a cirurgia bariátrica.
Descrição:	A colheita será feita através de uma base de dados previamente existente. Dados a colher: idade, sexo, peso, estatura, comorbilidades associadas, níveis séricos de cálcio, fósforo, glicemia, hemoglobina glicada, ureia, creatinina, albumina, 25-hidroxivitamina D ₃ e PTH.
Investigadores envolvidos:	Ana Carvalho e Tiago Guedes.
Funções e responsabilidades dos investigadores:	Responsável pela colheita e organização dos dados, bem como a criação de numa nova base de dados, de forma a facilitar o tratamento estatístico posterior.

Tarefa 2: Tratamento estatístico	
Duração:	2 meses
Data prevista para o início:	Novembro 2014
Data prevista para a conclusão:	Dezembro 2014
Instituições, Departamentos e Serviços:	ICBAS-UP, Departamento de Anatomia.
Objetivos:	Classificar os dados colhidos, através do cálculo de medidas de estatística descritiva.
Descrição:	O tratamento estatístico será baseado na utilização de medidas de estatística descritiva, recorrendo ao <i>software</i> IBM SPSS Statistics 22.
Investigadores envolvidos:	Ana Carvalho, Tiago Guedes, Tiago Morais e Sofia Pereira.
Funções e responsabilidades dos investigadores:	Seleção e aplicação dos testes estatísticos adequados aos dados colhidos.

Tarefa 3: Relatório de execução	
Duração:	2 meses
Data prevista para o início:	Janeiro 2015
Data prevista para a conclusão:	Fevereiro 2015
Instituições, Departamentos e Serviços:	ICBAS-UP, Departamento de Anatomia.
Objetivos:	Elaboração e apresentação dos resultados obtidos após o tratamento estatístico da amostra, bem como as respetivas conclusões.
Descrição:	Após o tratamento estatístico, elaborar resultados e conclusões que possam ser inferidas à população.
Investigadores envolvidos:	Ana Carvalho e Tiago Guedes.
Funções e responsabilidades dos investigadores:	Elaboração e escrita do artigo final.

Material e métodos

INSTRUMENTOS DE RECOLHA DE DADOS

Para a recolha de dados será utilizada uma base de dados informatizada pré-existente, pertencente à equipa de investigação da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do Hospital de São Sebastião E.P.E. do CHEDV.

MATERIAL CONSUMÍVEL

Finalidade do material	Descrição	Fabricante	Referência	Fornecedor
Recolha de dados	Computador portátil	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Gravação de dados	USB Flash Disk	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável
Análise de dados	Computador portátil	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável

Análise de dados

Após codificação, os dados serão inseridos em folha de cálculo Excel e posteriormente transferidos para a aplicação informática SPSS – PASW (*Statistical Package for the Social Sciences*), onde será feita a sua análise.

Esta análise irá compreender uma estatística descritiva, usando medidas de tendência central e de dispersão para sumarizar os resultados obtidos e gráficos e tabelas para os ilustrar, e, quando oportuno, uma estatística correlacional e inferencial.

CALENDARIZAÇÃO

Duração

Global: 23 meses.

Planeamento: 10 meses.

Execução: 13 meses.

Datas de início e conclusão

Global: Setembro de 2013 a Julho de 2015

Planeamento: Setembro de 2013 a Junho de 2014

Execução: Julho de 2014 a Julho de 2015

Cronograma

Mês	ANO LETIVO 2013/2014												ANO LETIVO 2014/2015											
	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	
Escolha da área	■	■																						
Integração na equipa		■																						
Escolha do tema e do assunto		■																						
Identificação dos problemas		■					■	■																
Formulação das questões		■					■	■																
Delineamento das hipóteses		■					■	■																
Definição dos objetivos		■					■	■																
Revisão bibliográfica		■	■				■	■																
Conceção do estudo		■					■	■																
Redação da proposta						■	■	■																
Submissão da proposta									■															
Apresentação da proposta									■	■														
Execução do projeto											■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
Análise dos resultados														■	■									
Apresentação dos resultados																						■	■	
Prova de dissertação do MIM																							■	

Cronograma de execução do projeto

Fase	Tarefa	ANO LETIVO 2013/2014												ANO LETIVO 2014/2015			
		01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04
1	Colheita de dados																
2	Tratamento estatístico																
3	Escrita do artigo final																

Metas a atingir no âmbito do projeto (milestones)

- Início do estudo: Julho de 2014.
- Conclusão da colheita de dados: Outubro de 2014.
- Conclusão da introdução dos dados em nova base de dados: Outubro de 2014.
- Conclusão do tratamento, análise e interpretação dos dados: Fevereiro de 2015.
- Conclusão do artigo final e apresentação dos resultados finais: Junho/Julho de 2015.

Entregas a efetuar no âmbito do projeto (deliverables)

- Entrega da proposta do projeto: Junho de 2014.
- Entrega do relatório: Fevereiro de 2015
- Entrega da dissertação de Mestrado: Maio/Junho de 2015.

INDICADORES DE PRODUÇÃO

Comunicações orais e posters

- Apresentação oral da proposta nas JIIC (Junho de 2014);
- Apresentação oral dos resultados nas JIIC (Junho 2015);
- Apresentação oral da proposta em reunião de departamento, Departamento Anatomia, ICBAS-UP (Julho 2014);
- Apresentação oral dos resultados em reunião de Departamento (Julho 2015);
- Apresentação dos resultados em *poster*, em reunião científica (2015).

Trabalhos escritos

- Proposta de projeto de investigação (Junho de 2014);
- Dissertação de MIM (Junho de 2015);
- Se possível, artigo para publicação em revista médica nacional ou internacional com arbitragem científica (2015).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Direção-Geral de Saúde. Programa Nacional de Combate à Obesidade. Lisboa: DGS; 2005.
2. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes*. 2008 Jul 8;32(9):1431–7.
3. Tavares A, Viveiros F, Cidade C, Maciel J. Cirurgia Bariátrica - Do Passado ao Século XXI. *Acta Médica Port*. 2011;24(1):111–6.
4. Nora M, Guimarães M, Almeida R, Martins P, Gonçalves G, Freire MJ, et al. Metabolic Laparoscopic Gastric Bypass for Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Obes Surg*. 2011 Apr 22;21(11):1643–9.
5. Karefylakis C, Näslund I, Edholm D, Sundbom M, Karlsson FA, Rask E. Vitamin D Status 10 Years After Primary Gastric Bypass: Gravely High Prevalence of Hypovitaminosis D and Raised PTH Levels. *Obes Surg*. 2013 Oct 28;24(3):343–8.
6. McNatt SS, Longhi JJ, Goldman CD, McFadden DW. Surgery for Obesity: A Review of the Current State of the Art and Future Directions. *J Gastrointest Surg*. 2007 Jan 26;11(3):377–97.
7. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2011. *Obes Surg*. 2013 Apr;23(4):427–36.
8. Gemmel K, Santry HP, Prachand VN, Alverdy JC. Vitamin D deficiency in preoperative bariatric surgery patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2009 Jan;5(1):54–9.
9. Sánchez-Hernández J, Ybarra J, Gich I, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, Pérez A. Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: a prospective study. *Obes Surg*. 2005;15(10):1389–95.
10. Signori C, Zalesin KC, Franklin B, Miller WL, McCullough PA. Effect of Gastric Bypass on Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism. *Obes Surg*. 2010 May 5;20(7):949–52.
11. Johnson JM, Maher JW, DeMaria EJ, Downs RW, Wolfe LG, Kellum JM. The Long-term Effects of Gastric Bypass on Vitamin D Metabolism: *Ann Surg*. 2006 May;243(5):701–5.
12. Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the Bariatric Surgical Patient: A Review. *Obes Surg*. 2008 Jan 5;18(2):220–4.
13. Kaidar-Person O, Bar-Sela G, Person B. The Two Major Epidemics of the Twenty-First Century: Obesity and Cancer. *Obes Surg*. 2011 Aug 13;21(11):1792–7.

14. Osama Hamdy. Obesity Treatment & Management. Medscape. 2014.
15. Direção Geral de Saúde. Circular Normativa no 20/DSCS/DGID de 13/08/2008. Lisboa: DGS; 2008.
16. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2008. *Obes Surg*. 2009 Nov 3;19(12):1605–11.
17. Gletsu-Miller N, Wright BN. Mineral Malnutrition Following Bariatric Surgery. *Adv Nutr Int Rev J*. 2013 Sep 1;4(5):506–17.
18. Sociedade Portuguesa de Cirurgia da Obesidade e Doenças Metabólicas. Tipos de Cirurgia - Intervenções. Sociedade Portuguesa de Cirurgia da Obesidade e Doenças Metabólicas. 2011.
19. Bordalo LA, Sales Teixeira TF, Bressan J, Mourão DM. Cirurgia bariátrica: como e por que suplementar. *Rev Assoc Médica Bras*. 2011 Jan;57(1):113–20.
20. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. UpToDate. Post TW (Ed). UpToDate, Waltham, MA; 2013.
21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911–30.
22. Holick MF. Vitamin D deficiency in obesity and health consequences: *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2006 Oct;13(5):412–8.
23. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Jul;90(7):4119–23.
24. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics Buch. Buch. New York [u.a.]: McGraw-Hill Medical; 2011.
25. Vanlint S. Vitamin D and Obesity. *Nutrients*. 2013 Mar 20;5(3):949–56.

2. QUESTÕES ÉTICAS

INFORMAÇÃO DOS PARTICIPANTES E CONSENTIMENTO INFORMADO

Consentimento informado

Pedido de dispensa de consentimento informado

Este estudo é realizado no Hospital de São Sebastião E.P.E., pertencente ao Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, E.P.E.

Esta análise é observacional e retrospectiva, sendo realizada concomitantemente com o estudo de dados fisiológicos e laboratoriais normalmente utilizados na avaliação deste tipo de doentes, não acarretando qualquer intervenção adicional.

Os dados usados para fins de investigação são anonimizados.

No CHEDV não foi necessário obter o consentimento informado dos doentes.

OUTRAS QUESTÕES COM IMPLICAÇÕES ÉTICAS

Riscos e benefícios

Dado o carácter observacional do estudo, não há riscos associados à participação no estudo. As colheitas para análises são habitualmente realizadas de acordo com os protocolos da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV.

De igual modo, não existem benefícios diretos e imediatos para os participantes. Os benefícios são indiretos e a longo prazo, advindo de uma sensibilização dos profissionais de saúde para o problema e eventuais melhorias das práticas clínicas que poderão resultar do estudo.

Confidencialidade e anonimização

A equipa de investigação garante a confidencialidade dos dados e a informação registada para fins de investigação (dados demográficos, clínicos e analíticos) será anonimizada.

3. PLANO FINANCEIRO

ORÇAMENTO

Este estudo é realizado no Hospital de São Sebastião E.P.E, pertencente ao CHEDV, pelo que não são efetuadas consultas, internamentos e exames complementares de diagnóstico no CHP. Os doentes incluídos não terão despesas acrescidas, uma vez que não serão feitas consultas/internamentos/exames adicionais específicos âmbito deste estudo.

	Custo estimado (€)
Reagentes e material consumível de laboratório	0,00
Material administrativo (fotocópias, folhas, etc.)	0,00
<ul style="list-style-type: none">• Todos os procedimentos para a colheita e análise de dados serão informatizados, pelo que não existem custos associados com material administrativo	
Contratação de serviços	0,00
Pagamento de despesas aos participantes (deslocações)	0,00
Taxas moderadoras de episódios (consultas, internamentos, etc.)	0,00
Taxas moderadoras de exames (análises, exames de imagem, etc.)	0,00
Deslocações dos investigadores ao CHEDV para colheita de dados	150,00
Impressão de <i>poster</i> para apresentação de resultados	50,00
Inscrição aluno em congresso médico	200,00
Organização das Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica	50,00
TOTAL	€450,00

FINANCIAMENTO

O estudo será financiado pelo ICBAS-UP, através de uma bolsa atribuída à DIIC.

4. GLOSSÁRIO

SIGLAS E ACRÓNIMOS

- 1,25(OH)₂D₃ – 1,25-dihidroxitamina D₃.
25(OH)D₂ – 25-hidroxitamina D₂.
25(OH)D₃ – 25-hidroxitamina D₃.
BG – *Bypass* Gástrico.
BGA – Banda Gástrica Ajustável.
BGYR – *Bypass* gástrico em *Y-de-Roux*.
CHEDV – Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga E.P.E.
DB – Derivação Biliopancreática.
DII – Doença Inflamatória Intestinal.
DIIC – Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica.
EUA – Estados Unidos da América.
ICBAS – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar.
IMC – Índice de Massa Corporal.
JIIC – Jornadas de Iniciação à Investigação Clínica.
MIM – Mestrado Integrado em Medicina.
OMS – Organização Mundial de Saúde.
PTH – Hormona Paratiroideia.
SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.
SPSS – Statistical Package for the Social Sciences.
UI – Unidades Internacionais.
UP – Universidade do Porto.
UVB – Radiação ultravioleta-B.
VDDR I – Raquitismo Dependente de Vitamina D Tipo I.
VDDR II – Raquitismo Dependente de Vitamina D Tipo II.

LISTA DE ANEXOS

1. Lista de documentos para trabalhos académicos de investigação (que conferem grau):
 - a. Folha de rosto de estudo de investigação;
 - b. Carta ao Presidente do Conselho de Administração do CHEDV E.P.E.;
 - c. Autorização do Diretor de Serviço de Cirurgia do CHEDV E.P.E.
 - d. Formulário de submissão de projeto de investigação à Comissão de Ética do CHEDV E.P.E.;
 - e. Apreciação da Comissão de Ética do CHEDV ao formulário de projeto de investigação;
 - f. Apreciação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação/Gabinete Coordenador da Investigação ao projeto de investigação;
 - g. Termos de responsabilidade de Aluno e Orientadores.
2. Resumo submetido para o para o *51st EASD Annual Meeting in Stockholm*.

LISTA DE DOCUMENTOS PARA:**TRABALHOS ACADÉMICOS DE INVESTIGAÇÃO (QUE CONFEREM GRAU)**

	Data de entrega (ou NA, não aplicável)	Secretariado (Assinatura)
Documentos comprovativos		
Inscrição em Licenciatura, Mestrado ou Doutoramento	NA	
Cartas do Aluno, a solicitar autorização institucional		
Presidente do Conselho de Administração	Sim	
Presidente da CES	Sim	
Diretor do DEFI	Sim	
Termos de responsabilidade de Alunos e Orientadores		
Aluno	Sim	
Orientador do Projeto	Sim	
Supervisor do Projeto, Docente responsável pela DIIC	Sim	
Termos de autorização local (no CHP)		
Responsáveis por Unidades / Gabinetes / Setores*	NA	
Diretores de Serviço	NA	
Diretores / Conselhos de Gestão de Departamentos	NA	
Proposta		
Folha de Rosto do Estudo de Investigação (modelo próprio)	Sim	
Proposta de Trabalho Académico de Investigação	Sim	
Anexos		
Curriculum Vitae do Aluno	NA	
Termo de Consentimento Informado	NA	
Folheto com informação para dar aos Participantes	NA	
Carta a solicitar dispensa de Consentimento Informado*	NA	
Inquéritos / questionários ou guiões de entrevistas*	NA	
Formulário para recolha de dados dos processos clínicos*	NA	
Outros documentos*	NA	

* Se aplicável.

SECRETARIADO: Data de conclusão da entrega de documentação

Data

Assinatura

___/___/___

FOLHA DE ROSTO DO ESTUDO DE INVESTIGAÇÃO

TÍTULO

Obesidade e défice de vitamina D: Prevalência de hipovitaminose D antes e após cirurgia bariátrica

CLASSIFICAÇÃO

Trabalho Académico de Investigação (Mestrado Integrado em Medicina)
Projeto de Investigação

VERSÃO

Novo Modificação / Adenda Prolongamento

CALENDARIZAÇÃO

Data início: Julho 2014 Data conclusão: Julho 2015 Prazo a cumprir: Julho 2015

ALUNOS E ORIENTADORES

Aluno

Ana Carvalho: Aluno da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Curso de Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS-UP.

E-mail: ana_catarina54@hotmail.com

Telemóvel: 910874420

Orientador do projeto

Mariana P. Monteiro: MD, PhD, Médica, Endocrinologista. Professora Associada de Anatomia Humana, Regente de Anatomia Sistemática II, ICBAS-UP.

E-mail: mpmonteiro@icbas.up.pt

Telemóvel: 220428103

Coorientador do projeto

Tiago Guedes, MD, Docente externo de Anatomia Humana, Departamento de Anatomia, ICBAS-UP.

E-mail: tiagoapguedes@gmail.com

Telemóvel: 916482688

Supervisor do projeto / Responsável pela DIIC

Margarida Lima: Médica, Imunohemoterapeuta, Assistente Hospitalar Graduada, SHC do HSA/CHP; Professora Auxiliar Convidada Do ICBAS-UP; Regente da DIIC.

E-mail: mmc.lima@clix.pt; margaridalima@hgsa.min-saude.pt;

Telemóvel: 966327115

OUTROS INVESTIGADORES

Investigadores

Marta Guimarães, MD, Departamento de Cirurgia Geral, CHEDV.

Sofia Pereira, MSc, Departamento de Anatomia, ICBAS-UP.

Tiago Morais, MSc, Departamento de Anatomia, ICBAS-UP.

PROMOTOR O próprio

INSTITUIÇÕES E SERVIÇOS

Unidades, Departamentos e Serviço do CHP

Não aplicável

Outras Instituições intervenientes

Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga E.P.E. (CHEDV), Hospital de São Sebastião E.P.E, Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade.

Instituto De Ciências Biomédicas Abel Salazar Da Universidade Do Porto (ICBAS-UP), Departamento De Anatomia.

CARATERÍSTICAS do estudo (Assinale as opções corretas)**Alvo do estudo**Animais Humanos **Países / Instituições envolvidos**Multinacional Nacional
Multicêntrico Institucional **Natureza do estudo**Clínico Terapêutico
Epidemiológico Laboratorial **Caraterísticas do estudo (desenho)**Descritivo Analítico
Observacional Experimental
Transversal Longitudinal
(Retrospetivo Prospetivo Estudo de síntese (Revisão narrativa Revisão sistemática Revisão sistemática meta-análise **Participantes**Existência de grupo controlo: Não Sim Seleção dos Participantes: Aleatória Não aleatória (conveniência)**Estudos observacionais:**Tipo: Caso Série de casos Casos-controlos Coortes Outro **Estudos experimentais:**Não aplicável **Outros aspetos relevantes para a apreciação do estudo:**

Participação de grupos vulneráveis Não Sim (Crianças Grávidas Outros:)
 Convocação de doentes / participantes Não Sim (especificamente para participar no Estudo de Investigação)
 Consentimento informado Não Sim (Carta a solicitar dispensa: Não Sim)
 Inquéritos / questionários Não Sim (Contato Investigadores e Participantes: Não Sim)
 Entrevistas Não Sim
 Colheita de produtos biológicos Não Sim (No CHP Noutro local
 (Não anonimizados Anonimizados
 (Anonimização reversível irreversível)
 Armazenamento de produtos biológicos Não Sim (No CHP Noutro local)
 Criação de bancos de produtos biológicos) Não Sim (No CHP Noutro local (ADN Outros
 (Não anonimizados Anonimizados)
 Realização de exames / análises Não Sim (No CHP Noutro local)
 Realização de estudos genéticos Não Sim (No CHP Noutro local)
 Recolha de dados Não Sim (Dados: clínicos laboratoriais: analíticos / imagem)
 Criação de bases de dados Não Sim (Não anonimizadas Anonimizadas)
 Saída para outras instituições Não Sim (Produtos biológicos Dados
 (Públicas Privadas Nacionais Estrangeiras
 (Anonimização dos produtos biológicos / dados saídos)

ORÇAMENTO E FINANCIAMENTOOrçamento total: 450 Euros Contrato financeiro em anexo: Não Sim

Financiamento: Interno (CHP) 450 Euros Externo (Outros) 0 Euros

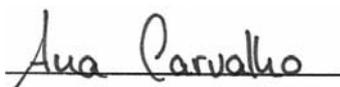
Entidades financiadoras: Bolsa do ICBAS-UP para os alunos da DIIC

INDICADORESRelatórios de progresso (periodicidade:___) Relatório final Outros Quais? Dissertação de MIM

Data:

29/10/2014

Assinatura do proponente (Aluno):





Centro Hospitalar
de Entre o Douro e Vouga, E.P.E.

30/2011

Exma. Senhora

Dra. Ana Catarina Guedes Beleza Carvalho

Aluna do Instituto de Ciências Biomédicas Abel

Salazar da Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228,

4050-313 Porto

CA-780/14-12

Data: 2014/12/19

FS/AC

Assunto: Trabalho de Investigação "Obesidade e défice de vitamina D: Prevalência de hipovitaminose D antes e após cirurgia bariátrica "

O Conselho de Administração do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, EPE, deliberou em reunião de 18 de dezembro de 2014, autorizar a realização do trabalho de investigação mencionado em epígrafe.

Com os melhores cumprimentos,

Fernando Silva

Presidente do Conselho de Administração

Estudo de investigação: OBESIDADE E DÉFICE DE VITAMINA D: PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D ANTES E APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

Investigador principal (aluna da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-UP): ANA CATARINA GUEDES BELEZA CARVALHO

Autorização do Diretor do Serviço de Cirurgia do CHEDV E.P.E.

Na qualidade de Diretor do Serviço de Cirurgia do CHEDV E.P.E., declaro que autorizo a execução do estudo de investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos apresentado.

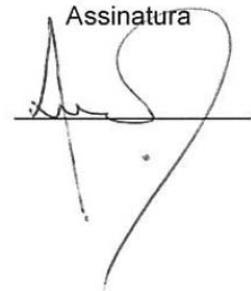
Diretor do Serviço de Cirurgia do CHEDV

Dr. Mário Nora

Data

18,10,14

Assinatura

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Mário Nora', written over a horizontal line. The signature is stylized and cursive.

SUBMISSÃO DE PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO

CENTRO HOSPITALAR DE ENTRE O DOURO E VOUGA, EPE

Obesidade e défice de vitamina D

**Prevalência de hipovitaminose D antes e após cirurgia
bariátrica**

Ana Catarina Guedes Beleza Carvalho

Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do ICBAS/UP e HSA/CHP

Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC)

Responsável: Prof. Doutora Margarida Lima, HSA/CHP e ICBAS-UP

Orientador: Prof. Doutora Mariana Pereira Monteiro, ICBAS-UP

1. IDENTIFICAÇÃO DO ESTUDO/PROJECTO

Investigador principal:

Ana Catarina Carvalho: Aluna do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto (ICBAS-UP). ana_catarina54@hotmail.com

Orientador do projeto:

Mariana P. Monteiro: MD, PhD. Médica especialista em Endocrinologia; Professora associada do Departamento de Anatomia Humana do ICBAS-UP; Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica do ICBAS-UP. mptomeiro@icbas.up.pt

Coorientador do projeto:

Tiago Guedes: MD. Médico interno do ano comum do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho; Docente colaborador externo do Departamento de Anatomia do ICBAS-UP.

Supervisor (responsável pela Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica):

Margarida Lima: MD, PhD. Médica especialista em Imunohemoterapia do Serviço de Hematologia Clínica do Hospital de Santo António do Centro Hospitalar do Porto; Professora auxiliar convidada do ICBAS-UP, docente responsável pela Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Curso de Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-UP; Unidade Multidisciplinar de Investigação Biomédica do ICBAS-UP. margaridalima@chporto.min-saude.pt

Colaboradores do estudo no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS-UP):

Sofia Pereira: MSc. Mestre em Oncologia; Aluna de Doutoramento em Ciências Biomédicas do Departamento de Anatomia do ICBAS-UP.

Tiago Morais: MSc; Departamento de Anatomia do ICBAS-UP.

Colaboradores do estudo do Hospital de São Sebastião (HSS) do Centro Hospitalar de Entre-o-Douro e Vouga (CHEDV):

Marta Guimarães: MD. Serviço de Cirurgia Geral do HSS do CHEDV E.P.E.; Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV E.P.E..

Mário Nora: MD. Especialista em Cirurgia; Diretor do Serviço de Cirurgia Geral do HSS do CHEDV E.P.E.; Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV E.P.E.. mario.nora@chedv.min-saude.pt

Título do estudo/projeto de investigação:

Obesidade e défice de vitamina D: Prevalência de hipovitaminose D antes e após cirurgia bariátrica.

Departamentos/Serviços hospitalares onde será realizado o estudo/projeto de investigação:

Serviço de Cirurgia Geral do HSS, CHEDV E.P.E., com a colaboração com o Departamento de Anatomia do ICBAS-UP, no âmbito da Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS-UP.

Existem outros centros, nacionais ou não, onde a mesma investigação será efetuada?

Não.

Descreva, sucintamente, os objetivos da investigação:

O objetivo principal deste estudo é determinar a prevalência da hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário, em doentes obesos elegíveis para tratamento com cirurgia bariátrica ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $> 35 \text{ kg/m}^2$ com comorbilidades associadas), antes e após o procedimento.

Período de tempo no qual vai decorrer a investigação:

Durante o ano letivo 2014/2015.

Instrumento de recolha de dados:

Os dados serão recolhidos através da consulta de uma base de dados informatizada pré-existente, pertencente à equipa de investigação da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV E.P.E., bem como dos processos clínicos (suporte eletrónico e em papel) dos doentes incluídos no estudo.

Serão analisados os dados antropométricos dos doentes (sexo, idade, peso, estatura) e comorbilidades associadas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, dislipidémia, patologia osteoarticular e síndrome da apneia obstrutiva do sono), data da cirurgia, datas das consultas pré e pós operatórias, e níveis séricos de cálcio total, fósforo inorgânico, glicemia, hemoglobina glicada, ureia, creatinina, albumina, 25-hidroxivitamina D e hormona paratiroideia.

2. RISCOS/BENEFÍCIOS

Que riscos ou incómodos podem ser causados aos utentes envolvidos no estudo?

Dado o carácter observacional e retrospectivo do estudo, não há riscos associados à participação no estudo. As colheitas para análises são habitualmente realizadas de acordo com os protocolos da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV E.P.E..

Que benefícios imediatos poderão advir para os utentes pela sua anuência em participar no estudo?

Não existem benefícios diretos e imediatos para os participantes. Os benefícios são indiretos e a longo prazo, advindo de uma sensibilização dos profissionais de saúde para o problema e eventuais melhorias das práticas clínicas que poderão resultar do estudo.

3. CONFIDENCIALIDADE

Serão realizados questionários aos utentes?

Não.

4. CONSENTIMENTO INFORMADO

Solicito ao Exmo. Presidente da Comissão de Ética do CHEDV E.P.E. dispensa de consentimento informado para o cálculo da prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário, no âmbito do estudo de investigação a desenvolver na Disciplina de Iniciação à Investigação Clínica.

Trata-se de um estudo de investigação clínica, nacional e institucional, analítico, observacional, retrospectivo, de tipo coorte e de âmbito clínico e epidemiológico, com vista a estudar dados epidemiológicos e anonimizados.

Esta análise é observacional e retrospectiva, tendo sido realizada concomitantemente com o estudo de dados fisiológicos e laboratoriais normalmente utilizados na avaliação deste tipo de doentes, não acarretando qualquer intervenção adicional.

Assegura-se também o respeito pelas normas do Hospital para a consulta do processo clínico dos doentes incluídos, uma vez que esta decorrerá nas instalações do Hospital de São Sebastião do CHEDV E.P.E..

5. PROPRIEDADE DA INFORMAÇÃO

Os dados obtidos constituirão propriedade exclusiva dos investigadores e respetivo hospital de estudo. A equipa de investigação garante a confidencialidade dos dados e a informação registada para fins de investigação (dados demográficos, clínicos e analíticos) será anonimizada.

6. RELATIVAMENTE AO ESTUDO (RETRIBUIÇÃO FINANCEIRA)

A investigação proposta envolve exames complementares?

Não.

Se sim, indique o tipo e frequência:

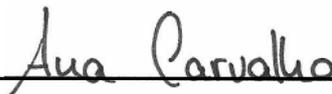
Não aplicável.

Não está contemplado o pagamento aos utentes que participem no estudo.

7. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, abaixo-assinado, Ana Catarina Guedes Beleza Carvalho, na qualidade de investigador principal, declaro por minha honra que as informações prestadas são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial de Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos.

Porto, 10 de junho de 2015



INVESTIGADOR CLÍNICO RESPONSÁVEL

(Ana Catarina Carvalho)

RESUMO DO PROJECTO DE INVESTIGAÇÃO

Obesidade e défice de vitamina D: Prevalência de hipovitaminose D antes e após cirurgia bariátrica.

SUMÁRIO

A prevalência da obesidade, particularmente a obesidade grau III (Índice de Massa Corporal $\geq 40\text{kg/m}^2$), tem aumentado em larga escala nas últimas décadas, o que justifica a procura crescente do tratamento cirúrgico e o crescimento exponencial da cirurgia bariátrica nos últimos anos. Quer a obesidade, quer o seu tratamento, e especialmente quando se recorrem a técnicas cirúrgicas mal absorptivas, podem associar-se a desequilíbrios homeostáticos e nutricionais, dos quais se destaca o défice de vitamina D e o hiperparatiroidismo secundário consequente, com prevalências significativas.

Este estudo pretende determinar a prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário em doentes obesos elegíveis para tratamento com cirurgia bariátrica (IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ ou $>35\text{kg/m}^2$ com comorbilidades associadas), antes e após o procedimento.

Para este efeito, será realizada uma análise retrospectiva de dados pré e pós operatórios, de doentes obesos seguidos na Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do Hospital de São Sebastião do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga submetidos às técnicas de cirurgia bariátrica de *bypass* gástrico clássico e com ansa biliopancreática longa (200cm vs. 70cm), entre Janeiro de 2009 e Dezembro 2011. Serão analisados os dados antropométricos dos doentes e comorbilidades associadas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidémia, patologia osteoarticular e síndrome da apneia obstrutiva do sono), assim como os níveis séricos de cálcio, fósforo inorgânico, glicemia, hemoglobina glicada, ureia, creatinina, albumina, 25-hidroxitamina D3 e hormona paratiroideia (PTH), antes e 6, 12 e 24 e 36 meses após a cirurgia. O ponto de corte adotado para deficiência de 25-hidroxitamina D3 foi $<25\text{nmol/L}$, e para excesso de PTH foi $>7,2\text{pmol/L}$.

DESCRIÇÃO DAS ACTIVIDADES DE INVESTIGAÇÃO

Pretende-se determinar a prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário em doentes obesos elegíveis para tratamento com cirurgia bariátrica (IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ ou $>35\text{kg/m}^2$ com comorbilidades associadas), antes e após o procedimento.

Desta forma, espera-se conseguir colmatar a inexistência de dados sobre a prevalência de hipovitaminose D e hiperparatiroidismo secundário em doentes obesos portugueses submetidos a cirurgia bariátrica. Os objetivos propostos são:

1. Determinar a prevalência de défice de vitamina D antes e após cirurgia bariátrica.
 - 1.1. Avaliar a existência de hiperparatiroidismo secundário antes e após cirurgia bariátrica.
 - 1.2. Avaliar a existência de possível correlação entre a prevalência de hipovitaminose D, hiperparatiroidismo secundário e parâmetros bioquímicos relacionados com o metabolismo da vitamina D e dados antropométricos da população estudada.
 - 1.3. Avaliar os efeitos da cirurgia bariátrica no metabolismo fosfo-cálcio
2. Avaliar a necessidade da prescrição de suplementos de cálcio e vitamina D antes e/ou após cirurgia bariátrica.

MATERIAL E MÉTODOS

Os dados serão recolhidos através da consulta de uma base de dados informatizada pré-existente, pertencente à equipa da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade do CHEDV E.P.E., bem como dos processos clínicos (suporte eletrónico e em papel) dos doentes incluídos no estudo.

Serão consultados os resultados das análises que foram solicitadas ao laboratório de Patologia Clínica do HSS e ao Endoclub – Laboratório de Endocrinologia e Patologia Clínica Doutor I. Salcedo, S.A, no momento das consultas multidisciplinares para o tratamento cirúrgico da obesidade deste hospital, previamente à cirurgia, e ao longo de um período de follow-up pós cirúrgico de 36 meses, em 4 momentos distintos, aos 6, 12, 24 e 36 meses.

A informação a recolher sobre os doentes englobará os seguintes parâmetros: idade, sexo, data da cirurgia, datas das consultas pré e pós operatórias, peso, estatura, IMC, % de perda de peso após a cirurgia, comorbilidades associadas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensão, dislipidémia, patologia osteoarticular e síndrome da apneia obstrutiva do sono), níveis séricos de cálcio, fósforo inorgânico, glicemia, hemoglobina glicada, ureia, creatinina, albumina, 25-hidroxivitamina D e hormona paratiroideia.

Após codificação, os dados serão inseridos, de forma anonimizada, em folha de cálculo Excel e posteriormente transferidos para a aplicação informática SPSS – PASW (*Statistical Package for the Social Sciences*), onde será feita a sua análise.

Esta análise irá compreender uma estatística descritiva, usando medidas de tendência central e de dispersão para sumarizar os resultados obtidos e gráficos e tabelas para os ilustrar, e, quando oportuno, uma estatística correlacional e inferencial.



Trabalho de Investigação

N.º Reg. 29/2014

Estudo – “Obesidade e défice de vitamina D: Prevalência de hipovitaminose D antes e após cirurgia bariátrica”

Proponente (es)

Dra. Ana Catarina Carvalho

Parecer da Comissão de Ética: **Favorável**

Data de entrega no Conselho de Administração **17.12.2014**

Parecer do Conselho de Administração

Autuado e renovado do CA

O Conselho de Administração

Data 2014/12/18



Comissão de Ética para a Saúde

Solicitação de Parecer

Registo de Entrada nº 29/2014

Data: 17/12/2014

1. IDENTIFICAÇÃO DO PEDIDO

1.1. Proponente (es)

Dra. Ana Catarina Carvalho

1.2. Designação do Projecto

"Obesidade e défice de vitamina D: Prevalência de hipovitaminose D antes e após cirurgia bariátrica"

2. DOCUMENTOS ENTREGUES

Pedido de Autorização para a Realização do trabalho dirigida ao CA

Projecto do Trabalho:

Tema (assunto a pesquisar/investigar)	<input checked="" type="checkbox"/>
Identificação do, ou dos investigadores	<input checked="" type="checkbox"/>
Objectivo do estudo	<input checked="" type="checkbox"/>
Período de tempo	<input checked="" type="checkbox"/>
População a estudar e serviços pretendidos	<input checked="" type="checkbox"/>
Confidencialidade dos dados colhidos	<input checked="" type="checkbox"/>
Instrumento de recolha de dados	<input type="checkbox"/>
Consentimento Informado	<input type="checkbox"/>



RELATÓRIO COMISSÃO DE ÉTICA

Parecer relativamente ao Trabalho de Investigação: Obesidade e défice de vitamina D: Prevalência de hipovitaminose D antes e após cirurgia bariátrica (29/2014)

Trabalho de investigação destinado a uma tese de mestrado integrado da Licenciatura de Medicina da Aluna Ana Catarina Carvalho a realizar no Serviço de Cirurgia deste hospital tendo como orientadora as Professoras Mariana Monteiro e Margarida Lima do ICBAS em colaboração com o Doutor Mário Nora e Dra. Marta Guimarães do Serviço de Cirurgia.

Objectivo:

Determinação dos níveis de Vitamina D antes e após cirurgia bariátrica em doentes com obesidade mórbida e/ou com comorbilidades.

Metodologia:

Análise retrospectiva e colheita de dados em portal informático, propriedade do Serviço de Cirurgia deste Hospital e/ou dos processos clínicos.

Dado o carácter do estudo dispensa consentimento informado dos doentes, necessitante apenas do consentimento institucional.

Conclusão:

O tópico é pertinente e actual e não existem objecções de carácter ético pelo que é parecer favorável do relator deferir o estudo proposto.

11 de Dezembro de 2014

Prof. Rui Carrapato
Presidente da Comissão Ética do H. S.S.

OBESIDADE E DÉFICE DE VITAMINA D: PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D ANTES E APÓS CIRURGIA BARIÁTRICA

2014/227(166-DEFI /NA-CES) Trabalho Académico de Investigação no âmbito da disciplina de Iniciação à Investigação Clínica (DIIC) do Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS) da Universidade do Porto (UP)

Data de Receção no Gabinete Coordenador da Investigação (GCI): 05/11/2014

Aluna e Investigadora Principal:

Ana Carvalho – Aluna do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/UP

Orientadora da Instituição de Ensino:

Mariana P. Monteiro – Médica, Endocrinologista. Professora Associada de Anatomia Humana, Regente de Anatomia Sistémica II no ICBAS/UP

Co-Orientador:

Tiago Guedes – Médico, Docente Externo de Anatomia Humana. Departamento de Anatomia Humana no ICBAS/UP

Supervisora do projeto/Regente da Disciplina:

Margarida Lima – Médica, Imunohemoterapeuta, Assistente Hospitalar Graduada, Diretora do Departamento de Patologia do CHP e Professora Auxiliar Convidada do ICBAS/UP e Regente da DIIC

Outros Investigadores:

Marta Guimarães – Médica, Departamento de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga (CHEDV)

Sofia Pereira – Departamento de Anatomia ICBAS/ UP

Tiago Morais – Departamento de Anatomia ICBAS/ UP

Resumo do Estudo:

- **Local:** CHEDV, Hospital de São Sebastião E.P.E., Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade
- **Outras Instituições:** ICBAS/UP
- **Desenho do estudo:** Institucional, Clínico, Observacional, Retrospectivo e Transversal.
- **Objetivos:**
 - Determinar a prevalência de défice de vitamina D antes e após cirurgia bariátrica;
 - Avaliar a existência de hiperparatiroidismo secundário antes e após cirurgia bariátrica;
 - Avaliar a existência de possível correlação entre a prevalência de hipovitaminose D hiperparatiroidismo secundário e parâmetros bioquímicos relacionados com o metabolismo da vitamina D e dados antropométricos da população estudada;
 - Avaliar os efeitos da cirurgia bariátrica no metabolismo fosfo-cálcio;
 - Avaliar a necessidade da prescrição de suplementos de cálcio e vitamina D antes e/ou após cirurgia bariátrica.
- **Participantes no estudo:** Doentes adultos com obesidade mórbida elegíveis para tratamento com cirurgia bariátrica, submetidos à técnica de cirurgia bariátrica de *Bypass* gástrico, clássico ou com ansa biliopancreática longa seguidos no CHEDV e sujeitos a intervenção cirúrgica entre janeiro de 2009 e dezembro de 2011



DEFI

DEPARTAMENTO DE ENSINO, FORMAÇÃO E INVESTIGAÇÃO



centro hospitalar
do Porto

- **Critérios de exclusão:** Cirurgia bariátrica prévia; suplementação com vitamina D; gravidez no período de *follow-up* pós-cirúrgico; alergia à luz solar; medicação com antiepiléticos, antiretrovirais, glucocorticóides ou antifúngicos.
- **Tamanho da amostra:** 30
- **Data:** Início: 07/2014 Conclusão: 07/2015
- **Metodologia:**
 - Será efetuada uma recolha de dados (clínicos e laboratoriais) a partir de uma base de dados informatizada pré-existente, pertencente à equipa de investigação da Consulta Multidisciplinar de Tratamento Cirúrgico da Obesidade.
 - As variáveis a recolher serão: idade, sexo, peso, estatura, comorbilidades associadas, níveis séricos de cálcio, fósforo, glicemia, hemoglobina glicada, ureia, creatinina, albumina, 25-hidroxivitamina D₃ e PTH.
 - O registo de dados será anonimizado.
 - Não haverá realização de consultas, exames, procedimentos ou deslocações no âmbito exclusivo do estudo.
 - Não será solicitado consentimento informado.

Aspetos Financeiros

Orçamento Total: 450€. Entidade Financiadora: Bolsa do ICBAS/UP para alunos da DIIC

APRECIACÃO DO DEFI/ Gabinete Coordenador da Investigação

A proposta de investigação “Obesidade e Défice de Vitamina D: Prevalência de Hipovitaminose D antes e após Cirurgia Bariátrica” foi avaliada pelo Gabinete Coordenador de Investigação que tece a apreciação que a seguir se expressa.

Tendo em conta que o estudo não será realizado no CHP, mas sim no Hospital de S. Sebastião, **o DEFI/Gabinete Coordenador de Investigação toma conhecimento e regista a proposta de investigação** intitulada “Obesidade e Défice de Vitamina D: Prevalência de Hipovitaminose D antes e após Cirurgia Bariátrica”, **no âmbito da disciplina de Iniciação à Investigação Clínica do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS/ UP.**

Uma vez que não haverá realização de tarefas do estudo no CHP, o estudo dispensa análise pela Comissão de Ética e pelo Conselho de Administração do CHP, tendo em conta que:

- O estudo não envolve utentes do CHP, conseqüentemente não haverá recolha de dados, nem contacto ou convocação de utentes do CHP no âmbito do estudo.

Centro Hospitalar do Porto, 13 de novembro de 2014

Lara Martins, Gabinete Coordenador da Investigação

Isabel Fonseca, Responsável pela área dos Estudos de Investigação
DEFI/ Gabinete Coordenador da Investigação

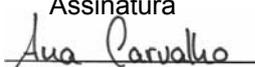
TERMOS DE RESPONSABILIDADE

Trabalho académico de investigação: **Obesidade e défice de vitamina D: Prevalência de hipovitaminose D antes e após cirurgia bariátrica.**

Aluno da DIIC do curso de MIM do ICBAS-UP e do CHP: **Ana Catarina Guedes Beleza Carvalho.**

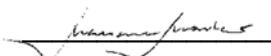
Aluno

Na qualidade de Aluno, comprometo-me a executar o Trabalho Académico de Investigação acima mencionado, de acordo com o programa de trabalhos e os meios apresentados, respeitando os princípios éticos e deontológicos e as normas internas da instituição.

Aluno	Data	Assinatura
Ana Catarina Guedes Beleza Carvalho	29/10/2014	

Orientador do projeto

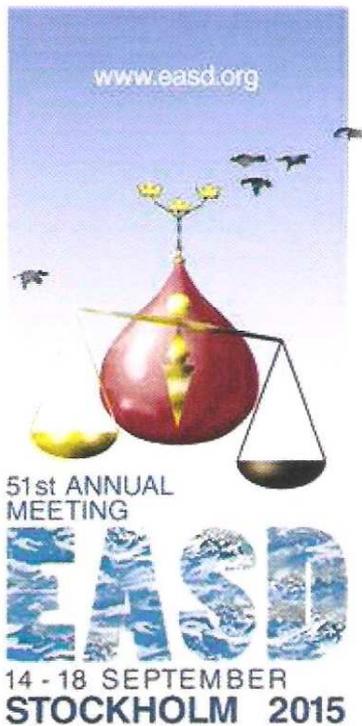
Na qualidade de Orientador, informo que me comprometo a prestar a orientação necessária para uma boa execução do mesmo e a acompanhar o Aluno nas diferentes fases da sua realização, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Nome	Data	Assinatura
Mariana Rodrigues Monteiro	29/10/2014	
Instituição	Departamento	
ICBAS-UP	Anatomia	

Supervisor do projeto / Responsável pela DIIC

Na qualidade de Docente Responsável pela DIIC / Supervisor do Aluno no CHP, comprometo-me a prestar a orientação necessária para uma boa execução do Trabalho de Investigação, de acordo com o programa de trabalhos e meios apresentados. Mais declaro que acompanharei o Aluno, responsabilizando-me por supervisionar a execução do trabalho no CHP, bem como por zelar pelo respeito dos princípios éticos e deontológicos e pelo cumprimento das normas internas da instituição.

Nome	Data	Assinatura
Margarida Lima	29/10/2014	
Departamento: DEFI		



 [Print this Page for Your Records](#)

[Close Window](#)

Control/Tracking Number: A-15-1591-EASD

Activity: Abstract

Current Date/Time: 3/31/2015 8:46:18 AM

Long biliopancreatic limb gastric bypass results in improved glycaemic control despite similar weight loss compared to the classical technique

Author Block: M.P. Monteiro¹, A. Carvalho¹, T. Guedes¹, T. Morais¹, M. Guimarães^{2,3}, M. Nora⁴;

¹Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine (UMIB), University of Porto, Porto, Portugal, ²Department of General Surgery, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal, ³Unit for Multidisciplinary Research in Biomedicine, University of Porto, Porto, Portugal, ⁴Department of General surgery, Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, Santa Maria da Feira, Portugal.

Abstract:

Background and aims: Obese people are at greater risk of developing type 2 diabetes while sustained weight reduction has been shown to prevent the occurrence of the disease, improve the metabolic control or even induce disease remission. Bariatric surgery is the only effective treatment for severe obesity that allows the resolution of several associated comorbidities. After having shown that gastric bypass with a 200cm long biliopancreatic limb results in a higher than expected diabetes remission, our aim was to compare the effects of this technical variation with the classic gastric bypass procedure regarding weight loss and glycaemic control.

Materials and methods: Patients proposed for bariatric surgery were submitted to classic gastric bypass procedure (CGB) (n= 415) or long biliopancreatic limb gastric bypass (LLGB) (n= 138) for obesity treatment. Body weight, body mass index (BMI), percentage BMI loss (%EBMIL), fasting glucose and HbA1c were periodically monitored for up to 3 years after surgery.

Results: This cohort of obese patients included non-diabetic patients (n=432), which were subjected either to CGB (n= 375) or LLGB (n= 57), and type 2 diabetic patients (n=121), which were subjected to CGB (n= 40) or LLGB (n= 81). The two groups of patients were similar at baseline regarding gender and BMI distribution, although diabetic patients were significantly older compared to non-diabetic patients (47.2 ± 0.8 vs 39.3 ± 0.5 , $p<0.05$). There was no difference in the pattern of %EBMIL between the two surgical techniques among the different groups at all-time points assessed.

Before surgery, non-diabetic groups of patients had significantly lower fasting glucose and HbA1c compared to diabetics (HbA1c: $5.52\pm 0.03\%$ (CGB) and $5.91\pm 0.21\%$ (LLGB) in non-diabetics vs $7.46\pm 0.49\%$ (CGB) and $7.27\pm 0.23\%$ (LLGB) in diabetics, $p<0.001$), while after surgery, there was significant reduction in HbA1c in all studied groups. Furthermore, LLGB resulted in significantly lower HbA1c when compared to CGB in non-diabetics (36 months: $5.42\pm 0.03\%$ (CGB) vs $5.25\pm 0.06\%$ (LLGB), $p<0.05$) while in the diabetic group there was no difference in HbA1c between the two techniques (36 months: $6.09\pm 0.13\%$ (CGB) vs $5.92\pm 0.15\%$ (LLGB)). A significant negative correlation between %EBMIL and HbA1c% was found in both groups, although this correlation was stronger for diabetic patients (non-diabetic $p=-0.167$ vs diabetic $p=-0.339$, $p<0.01$). Conclusion: Gastric bypass induced a significant weight loss and improvement of glycemic control, regardless of the surgical technique performed. The degree of EBMIL appears to be the major feature responsible for glycaemic control after gastric bypass, particularly in diabetic patients. In non-diabetic patients, long limb gastric bypass resulted in a significant decrease in HbA1c despite similar weight loss when compared to the classical technique, suggesting the existence of additional mechanisms triggered by this surgical modification mediating these metabolic effects.

Keyword (Complete): 34 Weight regulation and obesity

Study information (Complete):

*Human studies: Yes

*Animal Studies: No

Grant Acknowledgement (Complete):

Please select Yes or No: Yes

Support: : PEst-OE/SAU/UI0215/2014; Fcomp-01-0124-FEDER-015896

Clinical Trial Registration Number (Complete):

: No

: N/A

MARILINA P. MONTEIRO



Status: Complete

European Association for the Study of Diabetes (EASD)

Rheindorfer Weg 3

D-40591 Düsseldorf - Germany

Tel: +49-211-758 469 0 - Fax: +49-211-758 469 29

Web: <http://www.easd.org>

E-mail: abstracts@easd.org

[Leave OASIS Feedback](#)

Powered by [OASIS](#), The Online Abstract Submission and Invitation System SM

© 1996 - 2015 [Coe-Truman Technologies, Inc.](#) All rights reserved.