

Maria Fernanda Giovanetti Biagioni

Efeitos da perda de peso sobre o metabolismo ósseo de
pacientes submetidos à cirurgia bariátrica de Bypass Gástrico
em Y de Roux.

Efeitos da cirurgia bariátrica sobre o metabolismo ósseo.

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Doutora em Fisiopatologia em Clínica
Médica.

Orientadora: Profa. Adj. Gláucia M. F. S. Mazeto
Coorientadora: Profa. Dra. Adriana Lúcia Mendes

Botucatu
2015

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Biagioni, Maria Fernanda Giovanetti.

Efeitos da perda de peso sobre o metabolismo ósseo de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica de *Bypass* Gástrico em Y de Roux : efeitos da cirurgia bariátrica sobre o metabolismo ósseo / Maria Fernanda Giovanetti Biagioni. - Botucatu, 2015

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Gláucia M.F.S. Mazeto
Coorientador: Adriana Lúcia Mendes
Capes: 40101061

1. Obesidade - Tratamento. 2. Cirurgia bariátrica. 3. Remodelação óssea. 4. Osteoprotegerina.

Palavras-chave: Adipocinas; Cirurgia Bariátrica; Obesidade; Osteoprotegerina; Remodelação Óssea.

ΕΠΙΓΡΑΦΕ

“Talvez não tenhamos feito o melhor, mas lutamos para que o melhor fosse feito. Não somos o que queremos ser, nem somos o que iremos ser, mas Graças à Deus, não somos o que éramos.”

(Martin Luther King)

DEDICATÓRIA

Dedico esta obra, primeiramente à força maior que me impulsionou, e me sustentou nos momentos mais difíceis dessa jornada, que brilhou para que eu pudesse ver com clareza e que me fortaleceu para vencer os obstáculos, à Deus.

*“Se diante de mim não se abrir o mar,
Deus vai me fazer andar por sobre as águas.”*

Aos meus amados pais, Carlos Alberto e Célia Regina, meus pilares, minha força. Àqueles que torceram e se emocionaram a cada passo dado, e que a cada tropeço, me levantaram e me mostraram o caminho a seguir. Amo vocês!

Aos meus irmãos Rodrigo e Carlos Henrique, exemplos de dedicação e sucesso, que estiveram sempre ao meu lado, me incentivando para que eu seguisse em frente.

Ao meu amado Adriano, presente em todos os momentos, sereno, companheiro e acima de tudo apoiando minhas escolhas e compreendendo meus inúmeros momentos de ausência.

E aos meus pequenos anjinhos Pedro Henrique e Giovanna, amores sinceros, cujo sorriso faz das minhas tempestades, um eterno arco-íris.

AGRADECIMENTOS

*Às **pacientes** que participaram voluntariamente desse estudo, por terem contribuído para mais uma pesquisa científica, sem as quais isso não seria possível.*

*À **Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP**, que por meio do Programa de Pós-Graduação em **Fisiopatologia em Clínica Médica**, acolheu minha proposta de tese, possibilitando o desenvolvimento científico da mesma e o meu aprendizado como pesquisadora.*

*À **FAPESP**, pelo financiamento de recursos concedido para o desenvolvimento desta pesquisa e à **CNPQ**, pela bolsa de estudos que me possibilitaram concluir meus objetivos.*

*À minha orientadora **Profa. Adj. Gláucia M. F. S. Mazeto**, a quem eu admiro e tenho como referencial, por toda dedicação, pelo entusiasmo apaixonado e estimulante, que ampliaram meu conhecimento científico e me possibilitaram desenvolver e concluir esta jornada. Obrigada pela confiança e ensinamentos a mim dedicados e por em muitos momentos ter sido mais do que uma orientadora. Foi uma grande honra ter sido sua orientada.*

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas, na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis.”

(Fernando Pessoa)

*À **Profa. Dra. Adriana Lúcia Mendes**, co-orientadora e amiga, agradeço por toda dedicação, paciência e carinho com que sempre me ajudou. Seus ensinamentos foram valiosos não só para minha formação científica, mas, em especial para a minha vida.*

À Profa. Adj. Célia Regina Nogueira, por todos os ensinamentos partilhados durante esses longos anos de convivência. Obrigada pela acolhida e pelo carinho com que sempre me tratou. Serei eternamente grata.

À Profa. Dra. Vânia Nunes, pelas valiosas sugestões para a confecção de mais um trabalho e contribuições para minha formação científica e pessoal.

Aos funcionários do Departamento de Clínica Médica e da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp, e à Ana Mengue, pela cordialidade, competência e prontidão em me auxiliar.

Ao Prof. Hélio R. C. Nunes pelo apoio estatístico, fundamental na elaboração do estudo.

Aos funcionários do Laboratório de Análises Clínicas e dos blocos de atendimento 1 e 2, pelo auxílio durante o estudo.

À Profa. Dra. Camila Correa, pelo carinho com que me recebeu no laboratório e pela paciência e inestimável contribuição para a execução das análises laboratoriais.

Às queridas amigas Ana Paula Tardivo, Carolina Zavatte e Juliana Sartor, que me presentearam com o seu convívio, e fizeram do exaustivo trabalho, momentos de prazer. Obrigada pela paciência, risadas e consolos, e por todos os momentos em que tive o privilégio de tê-las ao meu lado.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desta pesquisa, meu muito obrigada!

SUMÁRIO

Lista de tabelas e figuras

Lista de abreviaturas

1. RESUMO.....	01-02
2. SUMMARY.....	03-04
3. INTRODUÇÃO.....	05-18
4. JUSTIFICATIVA.....	19
5. OBJETIVOS.....	20
6. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	21-27
7. RESULTADOS.....	28-44
8. DISCUSSÃO.....	45-55
9. CONCLUSÃO.....	56
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	57-58
11. REFERÊNCIAS.....	59-73
12. ANEXOS.....	74-84

Lista de tabelas e figuras

Figura 1.	Esquema representativo das substâncias produzidas pelos adipócitos e suas ações deletérias sobre o metabolismo.....	06
Figura 2.	Esquema representativo do mecanismo de formação e reabsorção óssea.....	10
Figura 3.	Modulação da sinalização da via <i>Wnt/β</i> -catenina pela esclerostina.....	17
Figura 4.	Fluxograma do estudo. T0: avaliação inicial; T1: 1 mês após cirurgia; T3: três meses após cirurgia; T12: 1 ano após cirurgia; T24: 2 anos após cirurgia.....	23
Tabela 1.	Metodologia e valores de referência dos exames laboratoriais utilizados no estudo.....	26
Tabela 2.	Metodologia dos demais exames laboratoriais utilizados no estudo.....	26
Figura 5.	Presença de comorbidades, expressa em número absoluto, antes da cirurgia, em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR).....	28
Tabela 3.	Avaliação do peso e índice de massa corpórea em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	30
Tabela 4.	Evolução do IMC em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	31
Tabela 5.	Evolução da composição corporal, obtida por meio de bioimpedância, em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	32

Tabela 6.	Variações de peso e composição corporal entre a avaliação pré e a última avaliação pós-cirúrgica, em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR).....	32
Tabela 7.	Evolução das medidas antropométricas, em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	33
Tabela 8.	Evolução dos exames laboratoriais gerais em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	34
Figura 6.	Evolução das concentrações séricas de 25-OH-vitamina D em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	34
Figura 7.	Evolução do percentual de casos, em relação ao grau de suficiência em vitamina D, antes e após a cirurgia, em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR).....	35
Figura 8.	Evolução das concentrações séricas de paratormônio em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	36
Figura 9.	Evolução das concentrações séricas de adipocinas em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	37
Figura 10.	Evolução das concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	38
Figura 11.	Evolução das concentrações séricas de marcadores ósseos em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	39

Figura 12.	Evolução das concentrações séricas de esclerostina em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	40
Tabela 9.	Correlação entre as concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea e adipocinas, em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	42
Tabela 10.	Correlação entre as concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea e exames bioquímicos/hormonais, em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	43
Tabela 11.	Correlação entre as concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea e RANKL, OPG e esclerostina, em 30 pacientes submetidas ao <i>Bypass</i> Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	44

Lista de anexos

Anexo I	Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	75
Anexo II	Informações nutricionais de polivitamínico / polimineral Materna®.	76
Anexo III	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	77
Anexo IV	Protocolo de avaliação nutricional.....	78-80
Anexo V	Evolução dos principais exames laboratoriais* em 30 pacientes submetidas ao Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	81
Anexo VI	Fatores preditivos, antes da cirurgia, para alteração dos marcadores de remodelação óssea, em 30 pacientes submetidas ao Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR), após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	82
Anexo VII	Correlação entre as concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea, TMB, peso e composição corporal, em 30 pacientes submetidas ao Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	83
Anexo VIII	Correlação das concentrações séricas de RANKL, osteoprotegerina e esclerostina com peso e composição corporal, em 30 pacientes submetidas ao Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	84
Anexo IX	Correlação entre as concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea e medidas de circunferências, em 30 pacientes submetidas ao Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS

Lista de abreviaturas

- 25-OH-Vit D** - 25-Hidroxi-Vitamina D
- BGYR** - *Bypass* Gástrico em Y de Roux
- BIA** - Impedância bioelétrica
- BMP** – *Bone morphogenetic protein*
- BSAP** – Fosfatase alcalina fração óssea
- Ca** – Cálcio
- CA** – Circunferência abdominal
- CC** - Circunferências da cintura
- CEP** – Comitê de Ética em Pesquisa
- CMO** - Conteúdo mineral ósseo
- CQ** – Circunferência do quadril
- CTX** - Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I
- DAN** - *Differential screening- selected gene aberrative in neuroblastoma*
- DM Tipo 2** – Diabetes *Mellitus* Tipo 2
- DMO** – Densidade mineral óssea
- FA total** - Fosfatase alcalina total
- HCFMB** - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
- IGF 1**- Fator de crescimento insulínico 1 (*Insulin-like growth factor-1*)
- IMC** – Índice de massa corpórea
- LRP** - *Low-density lipoprotein Receptor-related Protein*
- Mg** – Magnésio
- MG** - Massa gorda
- MLG** – Massa livre de gordura
- NIH** - *National Institute of Health*
- NPY**- Neurônios produtores de neuropeptídeo Y
- NTX** - N-telopeptídeo do colágeno tipo I
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- OPG** – Osteoprotegerina
- P** - Fósforo
- PAN** - Protocolo de avaliação nutricional
- PGE2** - Prostaglandina E2

Pi - Fosfato inorgânico

PTH – Paratormônio

RANK - Receptor ativador do fator nuclear Kappa β

RANKL – Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa β

SBCB - Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMB – Taxa metabólica basal

TNF α - Fator de necrose tumoral alfa

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

1. RESUMO

Introdução: apesar do sucesso quanto à perda de peso e controle das comorbidades, as cirurgias bariátricas, como o *Bypass* Gástrico em Y de Roux (BGYR), promovem alterações no metabolismo hormonal e do tecido adiposo, as quais podem se associar a maior remodelação e perda ósseas. Entre os possíveis mecanismos envolvidos estão a influência de adipocinas sobre a modulação da expressão do ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa β (RANKL) e da osteoprotegerina (OPG) e o aumento da expressão de esclerostina, em resposta à redução da carga mecânica. **Objetivos:** avaliar o efeito da perda de peso e das alterações hormonais, após o BGYR, sobre o metabolismo ósseo. **Casuística e métodos:** foram avaliadas mulheres com obesidade graus II e III, no menacme, submetidas ao BGYR no Hospital das Clínicas de Botucatu, antes e após três, 12 e 24 meses de cirurgia, quanto aos dados antropométricos e laboratoriais [paratormônio (PTH), fosfatase alcalina total (FA total) e fração óssea (BSAP), Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I (CTX), 25 hidroxí-vitamina D (25-OH-Vit D), leptina, adiponectina, RANKL, OPG e esclerostina]. **Resultados:** observou-se redução de leptina [34,4 (14,7; 51,9) para 22,5 (1,9; 52,7) ng/mL] e OPG [3,6 (1,1; 11,5) para 3,4 (1,5; 6) pmol/L] após o procedimento, com aumento de adiponectina [7,4 (1,7; 18,4) para 13,8 (3,0; 34,6) μ g/mL], CTX [0,2 (0,1; 2,2) para 0,6 (0,4; 6,0) ng/mL], RANKL [0,1 (0,0; 0,5) para 0,3 (0,0; 2,0)pmol/L] e esclerostina [21,7 (3,2; 75,1) para 34,8 (6,4; 80,5) pmol/L], após três meses de acompanhamento. A BSAP também aumentou, após 12 meses de procedimento [10,1 (5,4; 18,9) para 13,9 (6,9; 30,2) μ g/mL] ($p < 0,005$). O CTX apresentou correlação inversa com o peso ($r = -0,451$), MG ($r = -0,418$) e MLG ($r = -0,417$). Houve correlação positiva entre o CTX e a FA total após 12 meses de BGYR e entre a BSAP e o PTH aos 24 meses de pós-operatório ($r = 0,490$). Esse marcador correlacionou-se negativamente com a 25-OH-Vit D no mesmo período ($r = -0,412$). Houve correlação negativa entre a esclerostina e o peso ($r = -0,379$) e MG ($r = -0,389$) antes e após o procedimento, respectivamente. O RANKL apresentou correlação positiva com o peso aos três meses ($r = 0,366$) e a OPG, negativa com o CTX no mesmo período ($r = -0,370$). **Conclusões:** após o BGYR, houve aumento da reabsorção óssea precoce, com formação óssea mais tardia. O peso e a MG se associaram à esclerostina e ao CTX e este último também com as adipocinas. Aparentemente, a redução do peso e dos

compartimentos e as alterações das adipocinas interferiram sobre o processo de remodelação óssea.

Descritores: Obesidade, Cirurgia Bariátrica, Remodelação Óssea, Adipocinas, Osteoprotegerina.

2. SUMMARY

Introduction: despite the success at weight loss and control of comorbidities, bariatric surgeries such as gastric bypass Roux-Y (RYGB), promote changes in hormone metabolism and adipose tissue, which may be associated with increased remodeling and bone loss. Among the possible mechanisms involved are the adipokines influence on the modulation of the expression of the receptor activator of nuclear factor kappa β ligand (RANKL), and osteoprotegerin (OPG), and increased expression of sclerostin in response to the reduction of the mechanical load.

Objectives: evaluate the effect of weight loss and hormonal changes following the RYGB, on the bone metabolism. **Methods:** women were evaluated with obesity grades II and III in premenopausal, submitted to RYGB at the Botucatu School of Medicine University Hospital (HC-FMB), prior, three, 12 and 24 months after the procedure, as the anthropometric and laboratory data [parathyroid hormone (PTH), total alkaline phosphatase (FA total) and bone fraction (BSAP), interconnectors collagen C-terminal type I (CTX), 25-hydroxy vitamin D (25-OH Vit-D), leptin, adiponectin, RANKL, OPG and sclerostin]. **Results:** leptin reduction was observed [34.4 (14.7; 51.9) to 22.5 (1.9; 52.7) ng / ml] and OPG [3,6 (1,1; 11 5) to 3.4 (1.5, 6) pmol / L] after the procedure, with an increase of adiponectin [7.4 (1.7; 18.4) to 13.8 (3.0, 34, 6) ug / ml] CTX [0.2 (0.1, 2.2) to 0.6 (0.4, 6.0) ng / ml] RANKL [0.1 (0.0, 0 5) to 0.3 (0.0; 2.0) pmol / L] and sclerostin [21.7 (3.2; 75.1) to 34.8 (6.4; 80.5) pmol / L], after three months of follow-up. The BSAP also increased after 12 months of the procedure [10.1 (5.4, 18.9) to 13.9 (6.9, 30.2) mg / mL] ($p < 0.005$). The CTX showed an inverse correlation with weight ($r = -0.451$), BF ($r = -0.418$) and FFM ($r = -0.417$).

There was a positive correlation between CTX and total FA 12 months after RYGB and between the BSAP and PTH at 24 months after surgery ($r = 0.490$). This marker was negatively correlated with 25-OH-Vit D in the same period ($r = -0.412$). There was a negative correlation between sclerostin and weight ($r = -0.379$) and MG ($r = -0.389$) before and after the procedure, respectively. The RANKL was positively correlated with weight at three months ($r = 0.366$) and OPG, negative with the CTX in the same period ($r = -0.370$). **Conclusions:** after RYGB, was increased early bone resorption with delayed bone formation. The weight and BF were associated with sclerostin, and CTX, and the latter also with the adipokines. Apparently, the weight reduction and the body compartments and changes of adipokines interfere on bone remodeling.

Keywords: Obesity, Bariatric Surgery, Bone Remodeling, Adipokines, Osteoprotegerin.

3. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença metabólica de etiologia multifatorial, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal decorrente do desequilíbrio entre o consumo e o gasto energético e de fatores endócrinos e genéticos (WHO, 2000). O método de classificação mais utilizado é o índice de massa corpórea (IMC), que fornece uma medida de peso relativo ajustado para a altura e permite comparação entre populações. Dessa maneira tem-se o diagnóstico de obesidade quando o IMC está acima de 30 kg/m², com as subdivisões grau I (IMC entre 30 e 34,9 kg/m²), grau II (IMC entre 35 e 39,9 kg/m²) e grau III (IMC maior ou igual a 40 kg/m²) (WHO, 2000).

A incidência desta doença tem aumentado de maneira alarmante nas últimas décadas, a qual assume caráter epidêmico ao atingir aproximadamente 400 milhões de indivíduos em todo o mundo (WHO, 2005). É atualmente observada em mais de um terço da população norte americana (OGDEN *et al.*, 2012) e em 12,5% dos homens e 17% das mulheres brasileiras (IBGE, 2009).

3.1 Adipocinas e obesidade

Na obesidade, a disfunção das células do tecido adiposo associa-se a uma série de alterações hormonais, cuja elevação ou redução das concentrações das adipocinas leva a distúrbios metabólicos e energéticos (GARG, 2006; MATSUZAWA, 2006). A regulação da expressão desses hormônios pelo tecido adiposo pode ocorrer pela redução do peso corporal por meio de restrições calóricas e aumento do gasto energético. Entretanto, as vias pelas quais essa regulação acontece ainda são pouco conhecidas (VIGUERIE *et al.*, 2005; FONTANA, 2009).

O tecido adiposo é atualmente reconhecido como um órgão endócrino de ações múltiplas (KERSHAW & FLIER, 2004; RONDINONE, 2006), associando-se a uma série de alterações metabólicas, por meio da síntese e liberação de substâncias denominadas adipocinas. Participa ativamente no controle da ingestão alimentar, termogênese, síntese de hormônios tireoidianos e sexuais, bem como, da função neuroendócrina (TILG & MOSCHEN, 2006; HUDA *et al.*, 2006; AHIMA *et al.*, 2006) (Figura 1).

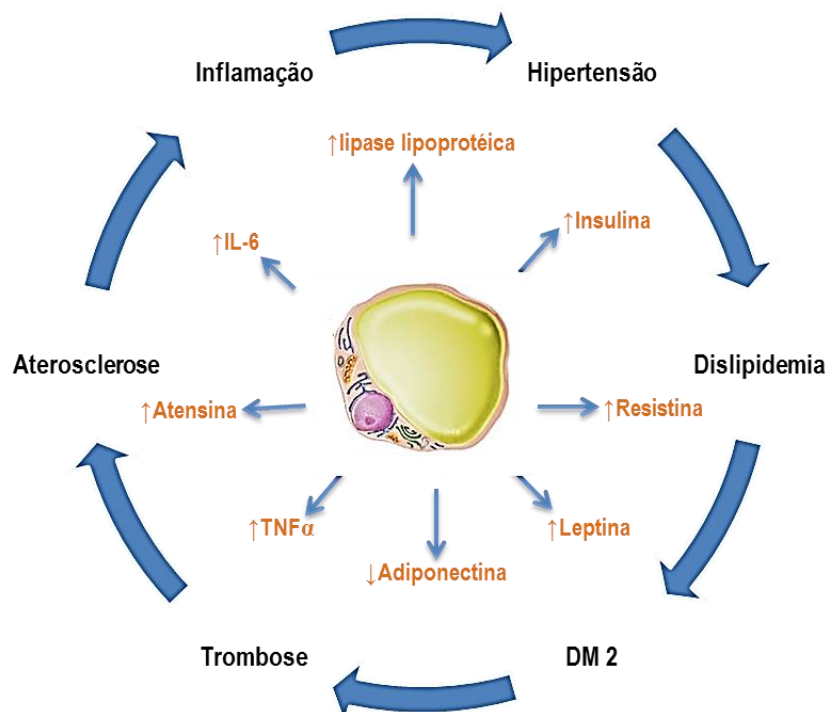


Figura 1: Esquema representativo das substâncias produzidas pelos adipócitos e suas ações deletérias sobre o metabolismo.

O controle do peso corporal está intimamente ligado a uma interação entre neuropeptídeos, hormônios, bem como adipocinas (TRAYHURN & WOOD, 2004). Dentre estas, adiponectina, leptina e resistina encontram-se intimamente envolvidas na regulação do balanço energético (VENDRELL *et al.*, 2004).

A adiponectina é uma adipocina de estrutura proteica, com função hormonal, à qual se atribui ações sobre o metabolismo da glicose e dos lipídeos e sobre o processo inflamatório (UKKOLA & SANTANIEMI, 2002; SHEHZAD *et al.*, 2012). Sua secreção é realizada exclusivamente pelo tecido adiposo e regulada por muitos hormônios, em especial a insulina (ELISSONDO *et al.*, 2008). Estudos recentes tem observado que este hormônio diminui a expressão da adipocina, tanto em humanos quanto em ratos, enquanto que o fator de crescimento insulínico 1 (*Insulin-like growth factor-1*, IGF-1) aumenta sua transcrição (ELISSONDO *et al.*, 2008). Sua concentração está naturalmente aumentada em mulheres, as quais apresentam adiponectinemia 40% mais elevada quando comparada ao sexo masculino. Uma possível explicação para esse fato é que os andrógenos inibem a síntese e secreção dessa adipocina (PRADO *et al.*, 2009). Ainda, em contraste à maioria das proteínas secretadas pelos adipócitos, sua expressão diminui à medida que o tecido adiposo aumenta (ARITA *et al.*, 1999) e sua concentração no soro encontra-se reduzida em obesos, fenômeno denominado hipoadiponectinemia (WEYER *et al.*, 2001). Uma hipótese é a de que o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), presente no tecido

adiposo, possa inibir a produção dessa substância (MATSUBARA *et al.*, 2002). Há uma correlação negativa entre as concentrações circulantes da adipocina e a gordura corporal, aumentando sua concentração conforme há perda de peso induzida pela restrição alimentar, atividade física ou mediante gastroplastia (FARAJ *et al.*, 2003; BELL *et al.*, 2004).

A leptina caracteriza-se como um hormônio polipeptídico, codificado pelo gene *ob* e secretado principalmente pelos adipócitos, apresentando efeito sobre o sistema nervoso simpático e funções endócrinas. Por sua ação anorexígena e termogênica, é considerada um dos principais sinalizadores periféricos da saciedade, com aumento do gasto energético de repouso, controle do peso corporal, exercendo ainda, regulação sobre o metabolismo de glicose e de gorduras (VILARRASA *et al.*, 2009).

Os teores circulantes são proporcionais à massa adiposa, apresentando-se elevados em obesos (KIM *et al.*, 2007). RODRIGUES e cols. (2003) observaram concentrações elevadas de leptina em mulheres obesas, e sugeriram resistência aos seus efeitos, resultante da saturação ou de um defeito dos transportadores da adipocina para o sistema nervoso central (RODRIGUES *et al.*, 2003). A leptino-resistência também poderia ocorrer por um defeito pós-receptor, com falha na ativação dos mediadores neuroendócrinos reguladores do peso corporal (HOJO *et al.*, 2007).

Fatores como idade, gênero, ingestão alimentar e concentrações de hormônios sexuais são os fatores fisiológicos mais importantes para determinar a concentração de leptina. DA CRUZ e cols. (2004) observaram que mulheres no menacme apresentaram concentração sérica deste hormônio duas a três vezes maior que homens com IMC semelhante. Os autores relacionaram este achado às altas concentrações de estrógeno e maiores porcentagens de gordura corporal subcutânea normalmente observado em mulheres (DA CRUZ *et al.*, 2004).

RODRIGUES e cols. (2003) e HALPERN e cols. (2004) complementaram essa preposição, ao citarem que a redução da leptina e da insulina ativa os neurônios produtores de neuropeptídeo Y (NPY), relacionado ao aumento do apetite, e contribuem para a redução na circulação dos hormônios tireoidianos com consequente redução no gasto energético (HOLDSTOCK *et al.*, 2003; RODRIGUES *et al.*, 2003; HALPERN *et al.*, 2004). Estudo conduzido por LUVIZOTTO e cols.

(2010) confirmou esse fato ao mostrar que a administração de quantidades fisiológicas do hormônio tireoidiano, em ratos obesos submetidos à restrição alimentar, aumenta a expressão gênica da leptina (LUVIZOTTO *et al.*, 2010).

De fato, o tecido adiposo apresenta complexas relações bioquímicas e hormonais, interagindo com diversos sistemas e aparelhos, dentre eles o metabolismo ósseo.

3.2 Metabolismo ósseo e obesidade

Acredita-se que a elevada porcentagem de gordura corporal possa contribuir para o aumento da aromatização dos andrógenos em estrógenos, influenciando positivamente na massa óssea (TREMOLLIÈRES *et al.*, 1993; RICCI *et al.*, 2001). Adicionalmente, a maior quantidade de tecido adiposo relaciona-se às elevadas concentrações de insulina ou à ação do IGF- 1, em associação com ativação direta da formação óssea (ALBALA *et al.*, 1996; REID, 2006). Além desses hormônios, outras substâncias, produzidas pelos adipócitos, poderiam repercutir sobre o metabolismo ósseo (YAMAUCHI *et al.*, 2001; KONTOGIANNI *et al.*, 2004; REID, 2006; CAO, 2011; AGUIRRE *et al.*, 2014).

Apesar de seu aspecto inerte, o tecido ósseo compreende estruturas plásticas e dinâmicas que permanecem constantemente em remodelação. É composto por células responsáveis pela formação e mineralização óssea, conhecida como osteoblastos e aquelas responsáveis pela reabsorção óssea, os osteoclastos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2008; NOVACK & TEITELBAUM, 2008). Assim a remodelação envolve tanto a formação como a reabsorção óssea e encontra-se sob contínua regulação de vários hormônios, entre os quais se destaca o paratormônio (PTH), cujo principal efeito fisiológico é o de manter a homeostase do Ca^{2+} plasmático. Sua ação provoca o aumento da degradação óssea, por meio da atividade osteoclástica, liberando cálcio (Ca) da matriz óssea. Esse hormônio age também nos rins, promovendo o aumento da reabsorção de Ca^{2+} e a excreção de fosfato inorgânico (Pi), e no intestino aumentando, indiretamente, a absorção do Ca^{2+} por meio da ativação da vitamina D. A 25-Hidroxi-Vitamina D (25-OH-vitamina D), forma ativa dessa vitamina, aumenta a absorção do Ca dietético pelo intestino e reabsorção do mineral nos túbulos renais distais, além de reprimir a transcrição e secreção do PTH (MOLINA, 2007).

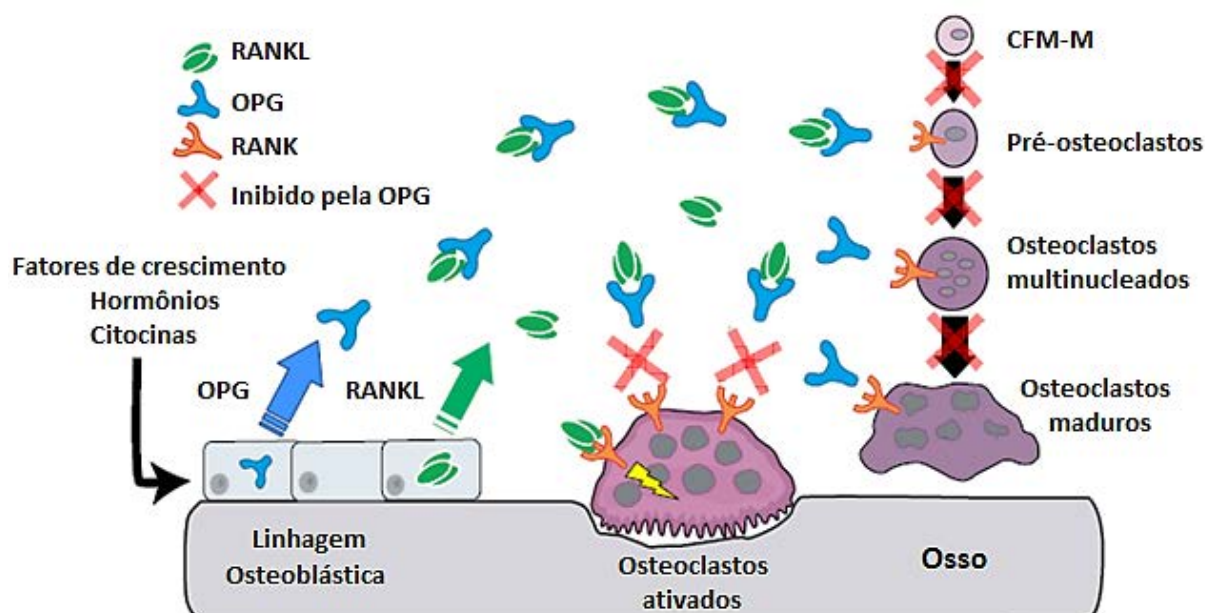
A calcitonina, outro hormônio envolvido na homeostase do Ca, participa de maneira oposta aos efeitos do PTH, inibindo a reabsorção óssea, por ação direta sobre a mobilidade, diferenciação e função dos osteoclastos e aumentando a excreção urinária de Ca, por inibir sua reabsorção tubular renal (MOLINA, 2007).

O processo de remodelação é orquestrado pelas células da série osteoblástica. Neste contexto, destaca-se a importância da cascata de sinalização *Wnt/β*-catenina, via que exerce papel sobre a homeostase óssea, por meio da diferenciação destas células (NUSSE, 2005) e regulação da transcrição gênica de proteínas importantes para o seu funcionamento, conhecidas como BMP (*Bone morphogenetic protein*) (SAMBROOK & EBELING, 2008; ZHANG, 2013). Os receptores LRP5 e LRP6 (*Low-density lipoprotein Receptor-related Protein*) fazem parte de um complexo molecular presente na membrana celular de precursores de osteoblastos. Quando ligados à proteína *Wnt* (proteína que promove a regeneração óssea), tornam-se ativos, levando à estabilização da *β*-catenina e à regulação da transcrição do gene que promove a formação óssea osteoblástica (NUSSE, 2005; LEWIECKI, 2011).

A remodelação está ainda intrinsecamente relacionada ao eixo de regulação conhecido por RANKL/RANK/OPG. O funcionamento deste eixo se baseia na expressão do receptor ativador do fator nuclear Kappa β (RANK) na membrana celular dos osteoclastos, e na produção do ligante do RANK (RANKL) e da osteoprotegerina (OPG) pelos osteoblastos. O princípio da função do RANKL, *in vivo*, é regular a reabsorção óssea e o metabolismo do cálcio, por meio da osteoclastogênese e da estimulação da atividade dos osteoclastos maduros (LI *et al.*, 2000). A ativação do sistema RANKL/RANK induz uma cascata que promove a diferenciação osteoclástica (FERRER CAÑABATE *et al.*, 2002) à partir de monócitos e macrófagos, podendo a sua diferenciação resultar de precursores mielóides (medula óssea – série hematopoiética) (BONEWALD & JOHNSON, 2008).

Os osteoblastos sintetizam ainda a OPG, proteína solúvel que age como um receptor competitivo que se liga ao RANKL impede sua ligação ao RANK, bloqueia a síntese e ação dos osteoclastos e mantém o controle sobre a perda óssea (BEZERRA *et al.*, 2005).

A presença de altos níveis de RANKL promove a osteoclastogênese, enquanto que maior expressão de OPG resulta na diminuição deste processo, ou mesmo na apoptose dos osteoclastos. (Figura 2).



Fonte: adaptado de Kearns, 2007

Figura 2: Esquema representativo do mecanismo de formação e reabsorção óssea.

Recentemente, tem-se especulado que a relação entre a Densidade Mineral Óssea (DMO) e a gordura corporal poderia ser mediada por fatores hormonais, secretados por adipócitos como a leptina e a adiponectina e citocinas inflamatórias (YAMAUCHI *et al.*, 2001; KONTOGIANNI *et al.*, 2004; REID, 2006; CAO, 2011; AGUIRRE *et al.*, 2014).

Estudos têm avaliado a influência da leptina sobre a massa óssea em humanos, associando as concentrações séricas desse hormônio à DMO (PEREIRA *et al.*, 2007). Sugere-se que a leptina possa regular a massa óssea por ação direta ao estimular a proliferação e diferenciação de osteoblastos e condrócitos, quando administrada via endovenosa (CORNISH *et al.*, 2002; MAOR *et al.*, 2002) e reduzir a osteoclastogênese, ao inibir a expressão do RANKL e induzir a OPG (HOLLOWAY *et al.*, 2002); e por via indireta, por suprimir a formação óssea, via hipotálamo (AMLING *et al.*, 2000; DUCY *et al.*, 2000; KARSENTY, 2001). Dessa forma, a leptina poderia desempenhar um papel positivo ou negativo na síntese de osteócitos,

dependente da forma, via de administração, dose e concentração tissular (THOMAS, 2003; HAMRICK, 2004; GRETHEN *et al.*, 2012).

A presença do receptor dessa adipocina nos osteoblastos suporta a hipótese da sua ação positiva sobre a saúde óssea, ao promover a formação do tecido ósseo (RESELAND *et al.*, 2001; LEE *et al.*, 2002). Estudos com animais avaliaram o efeito da administração de leptina subcutânea, demonstrando aumento da DMO e redução da fragilidade óssea em ratos *ob/ob* leptino-deficientes (STEPPAN *et al.*, 2000; CORNISH *et al.*, 2002).

Estudos clínicos que avaliaram a ação dessa adipocina sobre a saúde óssea são inconclusivos. YAMAUCHI e cols. (2001) encontraram correlação positiva e significativa entre a leptina e a DMO e discreta correlação com o conteúdo mineral ósseo (CMO) em mulheres na pós-menopausa, mantendo tal correlação após ajuste para porcentagem de massa gorda (YAMAUCHI *et al.*, 2001). Resultados similares também foram observados por outros autores, que avaliaram indivíduos de ambos os sexos, com ou sem diagnóstico de obesidade (YAMAUCHI *et al.*, 2001; THOMAS *et al.*, 2001; PASCO *et al.*, 2001; BLAIN *et al.*, 2002; DENNISON *et al.*, 2004).

Em contrapartida, estudo conduzido por Morberg e cols. (2003) e corroborado por Blum e cols. (2004) observaram correlação inversa entre esta adipocina e a massa óssea em indivíduos de ambos os sexos (MORBERG *et al.*, 2003; BLUM *et al.*, 2004). Outros estudos, no entanto, não observaram correlação entre nenhuma dessas variáveis (PENG *et al.*, 2008; ZHANG *et al.*, 2010; MOHITI-ARDEKANI *et al.*, 2013; AGUIRRE *et al.*, 2014).

Como citado, a leptino-resistência em obesos poderia minimizar a resposta dos marcadores ósseos às mudanças de concentrações dessa adipocina, sendo considerado um fator protetor da saúde óssea (RICCI *et al.*, 2001).

Embora a ação da leptina sobre a saúde óssea seja amplamente estudada, os resultados obtidos têm se mostrado controversos (NAOT *et al.*, 2014). Assim, mais estudos devem ser realizados para avaliar o papel desse hormônio no metabolismo ósseo.

A adiponectina pode estar associada à modulação da DMO devido a sua estrutura similar ao RANKL e a OPG (LENCHIK *et al.*, 2003) estimulando tanto a osteoblastogênese quanto o RANKL, essencial para a produção de osteoclastos, mecanismos pelos quais esse hormônio pode afetar o metabolismo ósseo

(KANAZAWA, 2012). Contudo, estudos que analisaram a relação entre adiponectina e DMO *in vitro* e *in vivo* obtiveram resultados conflitantes (OUCHI *et al.*, 2000).

OSHIMA e cols. (2005) investigaram a ação da adiponectina sobre o metabolismo ósseo em ratos tratados com adenovírus que expressa esse hormônio. Observaram maior massa óssea trabecular, por meio de análise por tomografia tridimensional, menor número de osteoclastos e concentrações reduzidas de N-telopeptídeo do colágeno tipo I (NTX), no grupo tratado, comparado ao grupo controle (OSHIMA *et al.*, 2005). Estudos *in vitro* mostraram que a adiponectina inibe a diferenciação de macrófagos e monócitos em osteoclastos, induzida por fatores de crescimento específicos como RANKL, e que a adiponectina possa inibir a síntese e ativação de osteoclastos e aumentar a atividade de osteoblastos, levando ao aumento da massa óssea (ELISSONDO *et al.*, 2008).

Mais recentemente, estudos mostraram correlação inversa entre concentrações de adiponectina e DMO em indivíduos de ambos os sexos (BIVER *et al.*, 2011; TOHIDI *et al.*, 2012; REGISTER *et al.*, 2013); que corroborou com estudo conduzido por LENCHIK e cols. (2003) ao apresentarem dados similares, mesmo após ajuste para idade, gênero, raça, tabagismo, presença de diabetes e menopausa (LENCHIK *et al.*, 2003). Por outro lado, OH e cols. (2005), ao avaliarem homens saudáveis, não observaram correlação entre adiponectina e marcadores ósseos ou DMO, corroborando com os dados citados por KONTOGIANNI e cols. (2004) (OH *et al.*, 2005; KONTOGIANNI *et al.*, 2004).

Na obesidade, a circulação de citocinas como interleucinas (IL-1, IL-6, IL-11, IL-13, IL-17), fator de necrose tumoral α (TNF α), prostaglandina E2 (PGE2) e o IGF-1 estão significativamente alterados (WINKLER *et al.*, 2003). Essas substâncias, também produzidas por células adiposas, as quais se encontram em contato direto com células ósseas, estimulam a expressão do RNAm de RANKL ou inibem a expressão do RNAm de OPG, promovendo a reabsorção óssea (BELL *et al.*, 2004; NAKAMICHI *et al.*, 2007; CAO, 2011). Ao examinar o efeito de várias citocinas sobre o RANKL e OPG, NAKASHIMA e cols. (2000) descreveram que o aumento da expressão de RANKL, estimulou o desenvolvimento das células osteoclásticas na presença de interleucinas inflamatórias como IL-1b, IL-6, IL-11, IL-17 e TNF- α . Em contraste, IL-13, suprimiu a expressão de RANKL e aumentou a de OPG. Estes dados indicam a importância das citocinas na regulação do sistema

RANKL/RANK/OPG, ao interferir na manutenção da homeostase óssea (NAKASHIMA *et al.*, 2000).

Estudos *in vivo* têm mostrado ainda, que células T estão intimamente ligadas à perda óssea induzida pela deficiência estrogênica. Ratas ooforectomizadas apresentaram concentrações elevadas de TNF- α , com conseqüente aumento na expressão de RANKL. Além disso, IL-6 pode induzir a expressão do RNAm de RANKL, em culturas de células estromais de roedores, e IL-1 e TNF- α podem estimular osteoblastos a produzir IL-7 e induzir a osteoclastogênese via sistema RANKL (VAN BEZOOIJEN *et al.*, 2005). Por outro lado, o TNF- α encontra-se envolvido na estimulação da reabsorção óssea, por aumentar a ação dos osteoclastos e inibir a OPG, por outros meios, independentemente do sistema RANKL/RANK/OPG (WARNE, 2003).

Embora as inter-relações entre os tecidos adiposo e ósseo ainda não estejam totalmente esclarecidas, a obesidade tem sido considerada como fator protetor contra a diminuição da DMO e a ocorrência de fraturas (KIRCHENGAST *et al.*, 2001; KNOKE & BARRET-CONNOR, 2003), exceto em idosos e mulheres menopausadas (PIRRO *et al.*, 2010; COMPSTON *et al.*, 2011; ARMSTRONG *et al.*, 2012). Porém, é inegável que o excesso de peso represente um problema de saúde pública, sendo responsável pelo aumento do risco de comorbidades (MECHANICK *et al.*, 2012), com altas taxas de mortalidade (SEGAL *et al.*, 2002; BERRINGTON *et al.*, 2011). Assim, demanda tratamento efetivo, o qual ainda é considerado um desafio.

3.3 Terapia da obesidade

Por se tratar de uma doença de etiologia multifatorial, seu tratamento contempla ações multidisciplinares e aborda aspectos nutricionais, farmacológicos, psicológicos e prática de atividade física (SEGAL *et al.*, 2002), com perda de 5% a 10% do peso corporal total, muitas vezes recuperados após dois anos da abordagem inicial (RYAN *et al.*, 2010). Contudo, há que se considerar a dificuldade de adesão dos pacientes ao tratamento e as frequentes taxas de recuperação do peso perdido, tornando as terapias convencionais desgastantes e, por vezes, ineficientes. Nesse contexto, a cirurgia bariátrica tem sido utilizada como uma opção terapêutica em pacientes obesos, cujos tratamentos convencionais não apresentaram resultados plenamente satisfatórios e é considerada, atualmente, o

tratamento mais bem sucedido e duradouro para a obesidade (MECHANICK *et al.*, 2013).

Os candidatos à cirurgia devem preencher critérios específicos instituídos pela *National Institute of Health* (NIH), sendo eles, IMC acima de 40kg/m² ou entre 35 e 40kg/m² com a presença de alguma comorbidade associada à esta condição física, e idade entre 16 e 60 anos. Insucessos na perda de peso por métodos convencionais ou ausência de causas endócrinas da obesidade, também são fatores a serem considerados para a indicação cirúrgica (NIH, 1991; MECHANICK *et al.*, 2013).

As cirurgias bariátricas são classificadas de acordo com a modificação anatômica e funcional que proporcionam e são divididas em restritivas, disabsortivas e mistas, que combinam a restrição gástrica com algum grau de disabsorção intestinal, como a gastroplastia redutora com *Bypass Gástrico* em Y de Roux (BGYR) (CAPELLA, 1996; BROLIN, 2002; SOARES & FALCÃO, 2007). Tais procedimentos são atualmente os mais realizados no mundo, devido ao seu componente anatômico, o qual apresenta excelente ação sobre a perda de peso, com manutenção em longo prazo, associado aos efeitos neurais e hormonais que contribuem para a diminuição do apetite e para a maior eficiência sobre a remissão das comorbidades e melhora da qualidade de vida (GARRIDO, 2002; MARTINS, 2005; ROCHA *et al.*, 2011).

3.4 Efeitos da cirurgia bariátrica sobre o metabolismo ósseo

Apesar dos benefícios relacionados à perda de peso, estudos têm observado repercussões negativas sobre o metabolismo ósseo, em indivíduos submetidos à cirurgia bariátrica. Acredita-se que, as alterações na ingestão alimentar, a relativa má-absorção de nutrientes da dieta e estados de balanço energético negativo, proporcionados pela cirurgia, estariam associados às perdas ósseas. Além disso, mudanças no peso e composição corporal após tal procedimento promoveriam alterações no metabolismo hormonal (VIEGAS *et al.*, 2010) e do tecido adiposo, levando a aumento ou diminuição das concentrações das principais adipocinas (HOLDSTOCK *et al.*, 2003; BELL *et al.*, 2004).

GARRIDO JÚNIOR e cols. (1998) observaram que a dinâmica da leptina, no período pós-operatório, é caracterizada por reações compatíveis com resposta de

fase aguda (inflamação). De acordo com esses resultados, a supressão da síntese de leptina, após a cirurgia, está relacionada com o tipo de procedimento realizado (GARRIDO JÚNIOR, 1998). BRUNO e cols. (2010) avaliaram indivíduos de ambos os sexos, submetidos à cirurgia de BGYR, quanto aos marcadores de remodelação óssea (NTX, osteocalcina e fosfatase alcalina fração óssea) e observaram, após seis meses do procedimento, correlação negativa entre leptina e NTX, com redução progressiva desse hormônio após seis e 18 meses de cirurgia (BRUNO *et al.*, 2010).

Grethen e cols. (2012) avaliaram 20 mulheres obesas, tanto no menacme como pós-menopausadas, em vigência ou não de terapia de reposição hormonal, apenas após a realização do BGYR, em comparação a 20 mulheres eutróficas, observaram maiores concentrações de leptina no grupo operado. Observaram ainda correlações positivas desta adipocina com IMC, PTH e fosfatase alcalina fração óssea (BSAP), e negativas com 25-OH-Vit D (GRETHEN *et al.*, 2012).

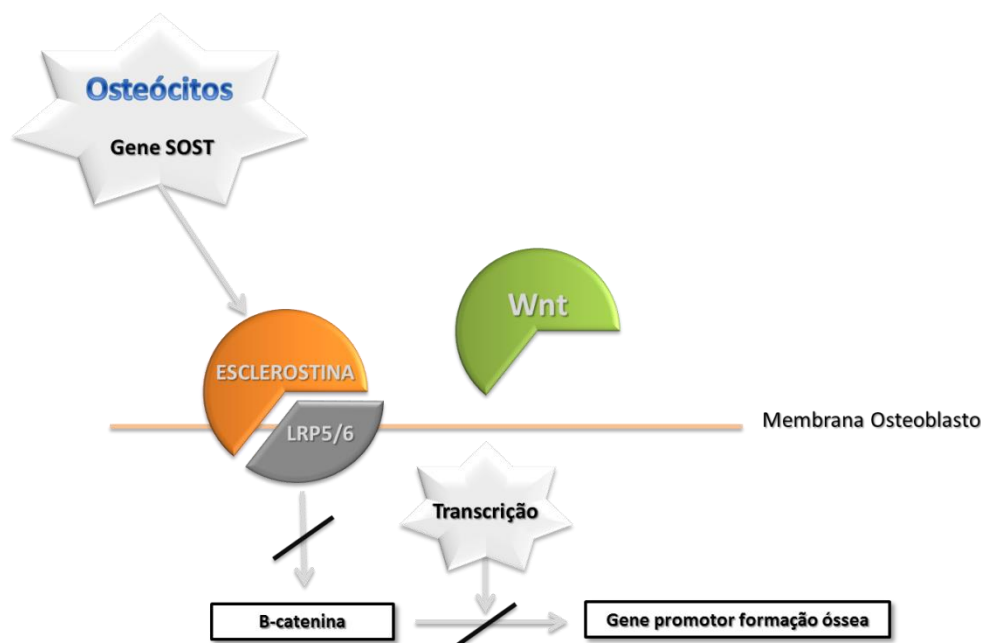
Estudos mostraram que as concentrações de adiponectina variam inversamente com a massa óssea e o peso corporal (LENCHIK *et al.*, 2003; LUO *et al.*, 2006). CARRASCO e cols. (2009) observaram aumento de 48% e 97% nas concentrações de adiponectina sérica, após seis e 12 meses de BGYR, respectivamente, em mulheres no menacme submetidas ao procedimento. Este aumento correlacionou-se positivamente com a perda de peso e de gordura corporal, redução da circunferência abdominal e da DMO em ambos os períodos (CARRASCO *et al.*, 2009). Ao avaliar mulheres caucasianas jovens, VILARRASA e cols. (2009) também observaram aumento da adiponectina após 12 meses de BGYR, sem correlação com a redução da massa óssea, sendo apenas relacionados à perda de gordura corporal e níveis de IGF-I (VILARRASA *et al.*, 2009).

Não foram encontrados estudos, em pacientes obesos submetidos ao BGYR, relacionando os níveis de adipocinas aos do RANKL e OPG.

Observa-se ainda, em diferentes estudos, que a perda ponderal rápida e intensa após o procedimento possa resultar na redução da DMO (SALAMONE *et al.*, 1999; COLLAZO *et al.*, 2004, COATES *et al.*, 2004; HOGAN, 2005), sugerindo que a magnitude da perda de peso esteja diretamente associada com a intensidade da perda óssea (FLEISCHER *et al.*, 2008). Recentemente, em estudo que avaliou pacientes obesas submetidas à cirurgia bariátrica de BGYR, nosso grupo observou aumento da reabsorção óssea, evidenciado pela elevação das concentrações

séricas de Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I (CTX) até seis meses após o procedimento. Interessantemente, este achado não se correlacionou com as concentrações séricas de 25-OH-Vit D ou de PTH, embora as mesmas se encontrassem reduzidas e elevadas, respectivamente, em muitos casos (BIAGIONI *et al.*, 2014).

De fato, os mecanismos relacionados à alteração da massa óssea poderiam envolver um grande número de fatores que contribuem para a resposta fisiológica integrada, como as mudanças nas pressões do fluido intersticial ósseo, estímulos do sistema nervoso simpático e mudanças nas populações de células osteoprogenitoras. Por meio da teoria do mecanostato, proposta por Frost em 1987, é descrito a intrínseca relação entre a massa corporal e o osso, na qual é postulado que a massa óssea é influenciada pelo aumento máximo de forças musculares durante o crescimento ou em resposta ao aumento da carga corporal (FROST, 1987). A capacidade do tecido ósseo em alterar sua massa e estrutura, em resposta às demandas mecânicas, depende dos osteócitos como células mecanosensitivas e da porosidade lacuno-canalicular, como a estrutura de mediação (BURGER & KLEIN-NULEND, 1999; SCHOENAU, 2006). Neste contexto, emerge o importante papel de uma proteína chamada esclerostina em regular a sinalização *Wnt/β*-catenina e a subsequente perda de osso durante períodos de desuso (BLOOMFIELD, 2010). A esclerostina, codificada pelo gene *SOST* e expressa exclusivamente pelos osteócitos, as células mais numerosas do tecido ósseo, foi descrita inicialmente por Balemans e cols., em 2001. Age negativamente sobre a formação óssea, ao inibir a diferenciação terminal dos osteoblastos e promover a sua apoptose (BALEMANS *et al.*, 2001; BRUNKOW *et al.*, 2001; ROBLING *et al.*, 2003). É um antagonista da BMP, com base na sua semelhança com o DAN (*differential screening- selected gene aberrative in neuroblastoma*), família de glicoproteínas com a capacidade de antagonizar a atividade da BMP (LIU *et al.*, 2011). Age, também, diminuindo a formação óssea pela *Wnt*, ligando-se ao receptor LRP5/6, na membrana celular de osteoblastos, bloqueando a via de sinalização *Wnt/β*-catenina e inibindo a transcrição de genes osteogênicos (VAN BEZOOIJEN *et al.*, 2007; MOESTER *et al.*, 2010; LEWIECKI, 2011) (Figura 3).



Fonte: adaptado de Lewiecki, 2011.

Figura 3: Modulação da sinalização da via *Wnt*/β-catenina pela esclerostina.

A ligação da proteína *Wnt* com LRP5/6 (proteína 5 relacionada a receptor de lipoproteína) na membrana celular de osteoblastos leva a estabilização da β-catenina e a regulação da transcrição do gene que promove a formação óssea osteoblástica. A esclerostina é um modulador natural da função dos osteoblastos; ligando-se LRP5/6, antagoniza a sinalização *Wnt* e inibe a formação óssea osteoblástica.

Van Bezooijen e cols. (2004) demonstraram ainda efeito inibitório dessa proteína sobre a deposição de cálcio nos ossos de ratos (VAN BEZOOIJEN *et al.*, 2004). Outros estudos em animais mostraram que a esclerostina funciona como mecano sensor, e que sua síntese e expressão diminuem em resposta à carga mecânica e concentrações elevadas de PTH, e estimulam a formação óssea (KELLER & KNEISSEL, 2005; ROBLING *et al.*, 2008). Estas observações sugerem que a inativação da esclerostina, por moléculas ou anticorpos neutralizantes, pode induzir um balanço positivo do osso, efeito que pode ter implicações terapêuticas para pacientes com osteoporose (VAN BEZOOIJEN *et al.*, 2004).

São escassos os estudos que avaliaram as concentrações de esclerostina durante o emagrecimento e os mecanismos envolvidos neste processo permanecem controversos. Villareal e cols. (2012) observaram que a perda de peso voluntária, em

indivíduos obesos, estaria associada ao aumento das concentrações dessa proteína, e sugerem papel inibitório sobre a formação óssea e consequente perda tecidual (VILLAREAL *et al.*, 2012). Por outro lado, Grethen e cols. (2012), que comparou pacientes submetidas à cirurgia de BGYR e mulheres eutróficas, não observaram diferenças significativas nas concentrações séricas de esclerostina entre os grupos (GRETHEN *et al.*, 2012). A razão para a discrepância entre os resultados destes estudos pode estar associada a diferenças em relação ao delineamento bem como às populações avaliadas, as quais foram algo heterogêneas. Não foram encontrados estudos que avaliaram a evolução das concentrações de esclerostina em pacientes obesos submetidos à cirurgia de BGYR.

Pelo exposto acima, fica claro que as repercussões da cirurgia bariátrica sobre a saúde óssea, bem como os mecanismos pelos quais as mudanças hormonais e estruturais proporcionadas pelo procedimento influenciariam no processo de remodelação óssea, ainda não foram completamente elucidados.

4. JUSTIFICATIVA

A obesidade é uma doença metabólica de etiologia multifatorial, que se constitui em um problema de saúde pública, e acarreta prejuízos à saúde do indivíduo, com considerável morbimortalidade. A cirurgia bariátrica tipo BGYR vem se popularizando cada vez mais como tratamento eficaz para o quadro. Apesar dos benefícios desta abordagem terapêutica, existem evidências de diferentes graus de comprometimento do metabolismo ósseo em indivíduos submetidos ao procedimento (FUJOKA, 2005).

Os mecanismos envolvidos nas alterações osteometabólicas associadas à BGYR ainda não foram completamente esclarecidos. Sendo assim, estudos mais aprofundados se fazem necessários, a fim de abordar as relações entre os diferentes componentes do metabolismo ósseo, frente à rápida perda de peso e mudanças corporais consequentes ao procedimento.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo geral

Avaliar os efeitos da perda de peso, mudança de composição corporal e alterações hormonais induzidas pela cirurgia de BGYR, sobre o metabolismo ósseo em pacientes submetidos a essa técnica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), Unesp.

5.2. Objetivos específicos

Em pacientes obesos submetidos à cirurgia de BGYR, avaliar:

- a evolução das concentrações de Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I (CTX), fosfatase alcalina óssea (BSAP), leptina, adiponectina, esclerostina, ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa β (RANKL) e osteoprotegerina (OPG) durante o processo de perda do excesso de peso;
- as possíveis associações entre as concentrações de CTX, BSAP, leptina, adiponectina, esclerostina, RANKL e OPG.

6. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual Paulista - Unesp sob o protocolo nº 3710-2010 (Anexo I).

6.1. Pacientes

A amostragem consistiu de pacientes femininas portadoras de obesidade grau III (gIII), ou grau II (gII) com comorbidades associadas, acompanhados no ambulatório de Obesidade Mórbida do HCFMB, Unesp, que foram submetidas a cirurgia bariátrica de BGYR, no período de maio de 2009 a dezembro de 2011, segundo o protocolo da Instituição e que preencheram os critérios de inclusão para o estudo.

- ***Protocolo para os pacientes submetidos ao BGYR***

Conforme protocolo elaborado e seguido pela equipe de gastrocirurgia do HCFMB, Unesp, as pacientes foram acompanhadas em ambulatório durante 12 meses antes da cirurgia, por nutricionistas, psicólogos e endocrinologistas, para melhor preparo pré-cirúrgico e minimização de riscos peri-operatórios. Neste período, foram submetidas a exames pré-cirúrgicos para exclusão de causas endócrinas de obesidade e avaliação do risco cirúrgico.

Após serem consideradas aptas para a realização da cirurgia bariátrica, as pacientes foram convocadas para internação hospitalar dois dias antes do procedimento para serem submetidas a um novo preparo médico e nutricional pré-operatório.

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados conforme técnica de *Bypass Gástrico* em Y de Roux, com duração média de três horas e uso de anestesia geral inalatória. Após término do procedimento, as pacientes foram encaminhadas à unidade de terapia intensiva central (UTI), até que estivessem aptas a serem encaminhadas à enfermaria de gastrocirurgia, permanecendo internadas por mais quatro dias. Após alta hospitalar, seguindo-se ao procedimento cirúrgico, todas as pacientes foram encaminhadas para seguimento ambulatorial com endocrinologistas, gastrocirurgiões, nutricionistas e psicólogos. Em cada consulta nutricional, as pacientes foram orientadas quanto ao uso diário de suplemento polivitamínico/polimineral (Materna[®]; Anexo II), suplementação protéica (30 g/dia; Isofort[®], nos primeiros 30 dias de pós-operatório), citrato de cálcio (1200 a

1500mg/dia), colecalciferol (3000UI/dia) e vitamina B12 via intramuscular (5000UI a cada 3 meses; Citoneurim[®]) (MECHANICK *et al.*, 2013).

- **Critérios de inclusão**

Foram incluídas todas as pacientes do sexo feminino, no menacme, de acordo com a regularidade menstrual relatada (GOODMAN *et al.*, 2011), e dentro da faixa etária de 18 a 50 anos, que se enquadravam nos critérios pré estabelecidos pelo NIH para submissão à cirurgia bariátrica (MECHANICK *et al.*, 2008) e que, após esclarecimento sobre os objetivos do estudo e os procedimentos necessários à obtenção dos dados, leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo III).

- **Critérios de exclusão**

Foram considerados critérios de exclusão a presença dos seguintes diagnósticos, de acordo com os resultados dos exames protocolares estabelecidos pelo Consenso Americano de Cirurgia Bariátrica (MECHANICK *et al.*, 2008): doenças renais ou hepáticas graves; doenças do colágeno; hipogonadismo; hiperparatireoidismo; hipertireoidismo; diabetes *mellitus* Tipo 2 (DM Tipo 2) descompensado ou hipercortisolismo; uso de medicamentos comprovadamente interferentes no metabolismo ósseo, tais como corticoesteróides, diuréticos tiazídicos, anticonvulsivantes e furosemida; interrupção do acompanhamento nutricional ou médico e gestação.

6.2 Delineamento

Trata-se de um estudo prospectivo, de dois anos de seguimento, no qual as pacientes foram avaliadas antes (T0) e com três (T3), 12 (T12) e 24 (T24) meses após a cirurgia, quanto aos dados comportamentais, antropométricos e laboratoriais. As principais variáveis de interesse foram as concentrações séricas de CTX, BSAP, leptina, adiponectina, esclerostina, RANKL e OPG.

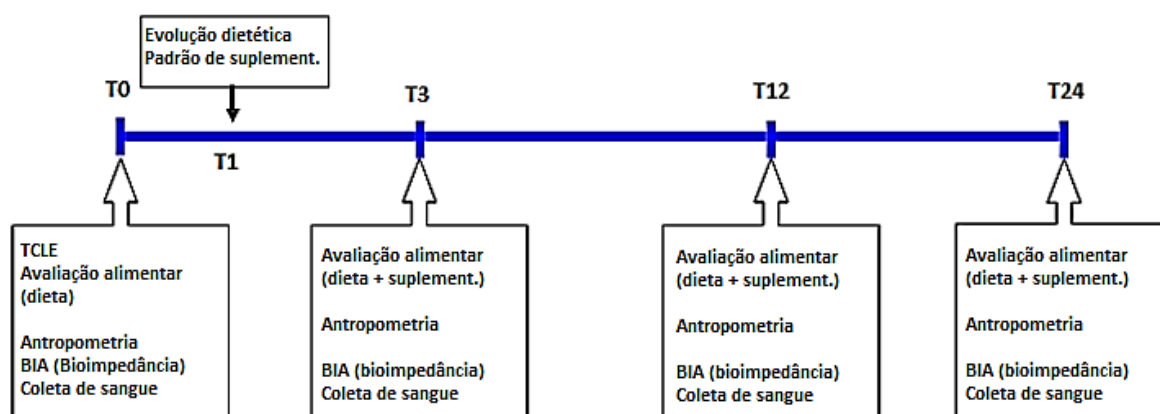


Figura 4. Fluxograma do estudo. T0: avaliação inicial; T1: 1 mês após cirurgia; T3: três meses após cirurgia; T12: um ano após cirurgia; T24: dois anos após cirurgia.

6.3. Dados avaliados

Durante as consultas pré e pós-operatórias, os dados pertinentes ao estudo foram coletados por meio de um protocolo de avaliação nutricional (PAN), quanto à raça referida, idade, tratamentos prévios da obesidade, presença de comorbidades associadas ao quadro e dados antropométricos (Anexo IV).

6.3.1 Dados antropométricos

Foram aferidos em todos os momentos do estudo, dados como: peso (em quilogramas - kg), altura (em metros - m) e circunferência da cintura, abdômen e quadril (em centímetros - cm), em cada período do estudo.

- **Mensuração do peso, estatura e IMC e porcentagem de perda de peso**

Para aferição de peso corporal, foi utilizada balança tipo plataforma da marca Filizola®, com graduação de 100g e peso máximo de 300kg, sendo a paciente posicionada de acordo com a metodologia proposta por Jelliffe (1968), em posição ortostática, descalça e com roupas leves (JELLIFFE, 1968). Determinou-se a altura por meio de estadiômetro vertical da mesma marca, acoplado à balança, milimetrado e com escala de 0,5cm, no qual a paciente foi orientada a manter-se com braços posicionados ao lado do corpo, cabeça orientada no plano de Frankfurt, com os pés juntos e em inspiração profunda (JELLIFFE, 1968).

O IMC foi calculado a partir da aferição de peso e altura, aplicando-se a fórmula que divide o peso pela estatura ao quadrado, e seu resultado avaliado de acordo com os valores padronizados pela OMS, sendo consideradas obesas grau I (gI) as pacientes com IMC entre 30 e 34,9kg/m², gII entre 35,0 e 39,9kg/m² e gIII acima de 40kg/m² (OMS, 2000).

A porcentagem de perda de peso foi avaliada nos momentos T3, T12 e T24 do estudo de acordo com a fórmula (DEITEL *et al.*, 2003):

$$\% \text{ Déficit de peso} = [(variável \text{ final} - variável \text{ inicial})/variável \text{ inicial}] * 100$$

- **Mensuração das circunferências**

A mensuração das circunferências foi realizada por meio de fita métrica inextensível milimetrada e com escala de 0,5cm, da marca Lange®, com a paciente em posição ortostática, relaxada, respirando normalmente, sem comprimir a região abdominal. Para a aferição da circunferência da cintura (CC), a fita métrica foi posicionada no ponto médio entre a última costela e a crista íliaca; para medir a circunferência abdominal (CA), foi posicionada sobre a cicatriz umbilical e por fim, para a medida da circunferência do quadril (CQ), considerou-se a maior medida da região glútea (KISSEBAH, 1997).

- **Cálculo de metabolismo basal e composição corporal**

A taxa metabólica basal (TMB) foi calculada considerando peso atual, altura e idade das pacientes antes e após o procedimento cirúrgico, por meio da equação de Mifflin St Jeor, disposta abaixo (MIFFLIN *et al.*, 1990):

$$TMB = [10 \times \text{peso (kg)} + 6,25 \times \text{altura (m)} - 5 \times \text{idade (anos)}] - 161$$

A composição corporal foi determinada a partir do método de impedância bioelétrica (BIA; aparelho *Maltron BF* modelo 906), que mede a passagem de uma corrente elétrica de baixa intensidade (800 NA) e frequência fixa de 50kHz, pelo corpo da paciente, determinando valores de resistência (R). O teste de BIA forneceu valores de massa gorda (MG - kg e %), massa livre de gordura (MLG - kg e %), água corporal total (ACT - litros e %) (SARNI, 2005).

Para a realização do teste, a paciente foi orientada a retirar os sapatos e meias, adornos de metal e, a se deitar em posição de decúbito dorsal e confortável, com os membros afastados do corpo (SARNI, 2005). O exame foi realizado conforme orientação do fabricante do equipamento e seus dados avaliados de acordo com a faixa etária e etnia da paciente.

6.3.2 Dados laboratoriais

Os dados laboratoriais avaliados foram as concentrações séricas de Ca, magnésio (Mg), fósforo (P), fosfatase alcalina total (FA total), PTH e das principais variáveis de interesse 25-OH-Vit D, BSAP, CTX, adiponectina, leptina, RANKL, OPG e esclerostina.

Para a coleta dos exames laboratoriais, as pacientes foram orientadas a realizar jejum de 12 horas, mantendo o padrão alimentar habitual nos dias que antecederam o exame. O sangue foi coletado de veia localizada na fossa cubital, por meio de agulha acoplada a sistema Vacutainer®, em tubos contendo gel separador. Parte da amostra foi encaminhada ao Laboratório de Análises Clínicas do HCFMB – Unesp para realização das dosagens de Ca, Mg, P, FA e PTH, conforme protocolo da Instituição (Tabela 1).

O restante da amostra foi centrifugado a 3000rpm em centrífuga refrigerada, por 10 minutos, e o soro foi estocado em freezer -80°C, no Laboratório Experimental de Clínica Médica, FMB – Unesp, com posterior realização das dosagens de 25-OH-Vit D e BSAP, no Laboratório Balague Center S.A., Barcelona, Espanha, e CTX, no Laboratório CRIESP de Medicina Diagnóstica, São Paulo, Brasil. Parte desse soro foi ainda utilizado para a realização das dosagens de adiponectina, leptina, RANKL, OPG e esclerostina, por meio de kits comerciais e de acordo com as orientações dos fabricantes, no Laboratório de Pesquisa Experimental – UNIPLEX-FMB-Unesp (Tabela 2).

Tabela 1: Metodologia e valores de referência dos exames laboratoriais utilizados no estudo.

Dosagem	Metodologia	Aparelho/Kit/ Laboratório	Valores de referência
Cálcio total	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	8,4 – 10,2mg/dL
Magnésio	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	1,58 – 2,55mg/dL
Fósforo	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	2,5 – 4,5mg/dL
FA total	Química seca	Modelo Vitros 950 (J & J, ROCHESTER, NY, EUA)	36 – 126U/L
PTH	Quimioluminescência	Modelo Immulite 2000 (Kit DPC)	11 – 65pg/mL
BSAP	Quimioluminescência	Laboratório Balagué	5,8 – 11,6µg/L
CTX	Quimioluminescência	Laboratório CRIESP	0,071 – 0,650ng/mL
25-OH-Vit D	HPLC (High- Performance Liquid Chromatography)	Laboratório Criesp	Suficiência: 30 - 100ng/dL Insuficiência: 20 - 29ng/mL Deficiência: < 20ng/mL

PTH: Paratormônio; BSAP: Bone-specific alkaline phosphatase (Fosfatase alcalina fração óssea); CTX: type I collagen C-telopeptides; 25-OH-Vit D: 25-hidroxi-vitamina D.

Tabela 2: Metodologia dos demais exames laboratoriais utilizados no estudo.

Dosagem	Metodologia	Kit/Fabricante
Adiponectina	ELISA	Kit Human adiponectin enzyme immunoassay - SPI Bio, Bertin pharma/Montigny Le Bretonneux - França
Leptina	ELISA	Kit Human Leptin Enzyme immunoassay - SPI Bio, Bertin pharma Montigny Le Bretonneux - França
RANKL	ELISA	Kit Free soluble RANKL High Sensitivity - Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG
OPG	ELISA	Kit Osteoprotegerin enzyme immunoassay - Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG
Esclerostina	ELISA	Kit Sclerostin enzyme immunoassay - Biomedica Medizinprodukte GmbH and Co KG

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; RANKL: ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa β ; OPG: Osteoprotegerina.

6.4 Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada com recursos do programa SPSS® versão 21.0 para Windows (*Statistical Package for the Social Sciences*) e Microsoft Office Excel versão 2010, dividindo-se em dados sócio demográficos, antropométricos e laboratoriais.

Na análise descritiva dos dados sócio demográficos e comportamentais, foram calculadas as médias e desvios-padrão (dp), no caso das variáveis que apresentaram distribuição normal e mediana (mínima e máxima), para as demais. Usou-se o teste t de student para comparar as médias e ANOVA para comparações múltiplas.

Para as variáveis antropométricas e bioquímicas foram utilizadas análises de comparação entre os momentos, pelo teste não-paramétrico de Friedman seguido pelo teste de Dunn para comparações múltiplas. Foi realizado também, teste de correlação de Spearman para verificar a correlação entre as diferentes variáveis avaliadas.

Diferenças e relações foram consideradas estatisticamente significativas se $p < 0,05$.

7. RESULTADOS

A amostragem inicial consistiu de 35 pacientes femininas. Destes casos, uma paciente foi a óbito no período pós-operatório imediato (uma semana após o procedimento) e uma após 6 meses da cirurgia, ambas por complicações referentes ao quadro clínico de obesidade e três pacientes abandonaram o acompanhamento. Assim, a amostra final estudada foi constituída por 30 pacientes, submetidas à cirurgia de BGYR.

7.1 Características clínico-comportamentais

As pacientes avaliadas apresentavam idade média, na data da cirurgia, de 40 ± 8.7 anos, sendo 70% (21 pacientes) de raça referida branca.

Quanto à história pregressa, todas as pacientes relataram ter realizado algum tratamento na tentativa de emagrecimento, assim, 100% da amostra referiu tratamento nutricional e 87% (26 pacientes) uso de medicamentos com (26%) ou sem (74%) acompanhamento de médico especialista (endocrinologista).

Em relação à presença de morbididades, todas as pacientes apresentaram diagnóstico de doenças relacionadas ao excesso de peso, sendo a hipertensão arterial, a dislipidemia e o DM Tipo 2, as mais frequentemente relatadas, conforme exposto na figura 5.

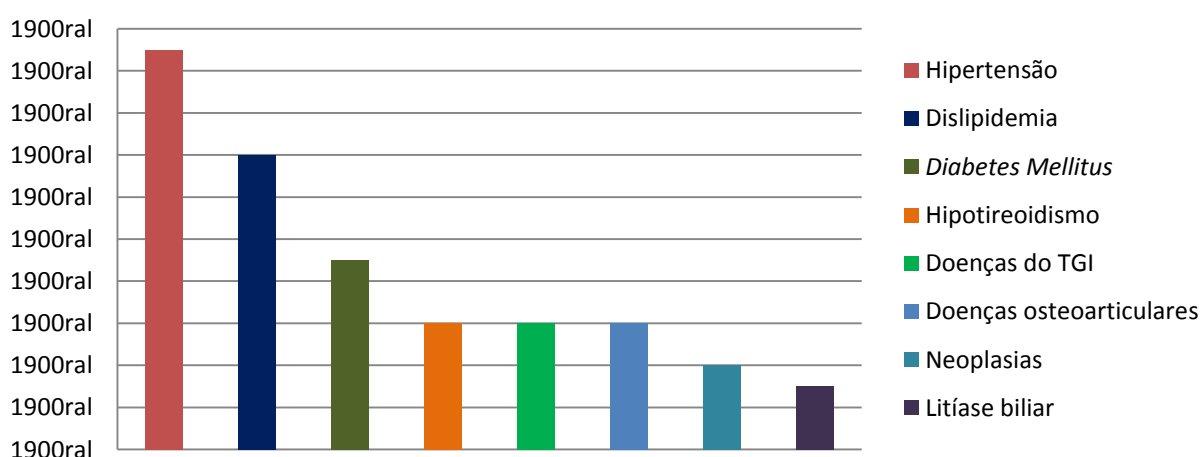


Figura 5: Presença de comorbidades, expressa em número absoluto, antes da cirurgia, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico* em Y de Roux (BGYR).

Quanto ao grau de escolaridade, 30% (nove) das pacientes referiram terem cursado o ensino fundamental, 53% (16) o ensino médio e 17% (cinco) o ensino superior.

Dados relacionados ao perfil comportamental avaliados mostraram que, 60% (18) das pacientes praticaram atividade física antes da cirurgia, com duração mediana de 35 (8; 85) minutos ao dia. Após o procedimento, 43% (16) das pacientes realizaram alguma atividade física no T3, 63% (19) no T12 e 67% (20) no T24, com duração mediana de 43 (15,5; 150), 40 (20; 120) e 38,5 (15; 154) minutos ao dia, respectivamente ($p= 0,1614$).

7.2 Perfil nutricional

7.2.1 Suplementação nutricional

Quanto ao uso de suplementação vitamínica e mineral, no período pós-operatório, foi observado que, no momento T3, somente uma (3,3%) paciente não estava utilizando a suplementação proposta, sendo que, dentre as demais, todas (96,7%) estavam utilizando suplementos polivitamínicos/poliminerais, quatro (13,3%) utilizaram a suplementação correta e prescrita de vitamina D e 17 (56,7%) já haviam aplicado a primeira dose de vitamina B12 injetável.

Ao final do primeiro ano de acompanhamento, 100% da amostra aderiram ao uso do polivitamínico/polimineral e 50% estavam utilizando a suplementação correta de vitamina D e 76,7% (23) das pacientes estavam realizando a suplementação de vitamina B12 em doses trimestrais. No momento T24, todas as pacientes continuaram a realizar a suplementação de polivitamínico/polimineral, as mesmas 15 pacientes (50%) mantiveram o uso de vitamina D e 26 (86,7%) pacientes estavam aplicando doses trimestrais ou semestrais de vitamina B12.

7.3 Evolução antropométrica

7.3.1 Peso e IMC

Sobre a evolução das medidas antropométricas, observou-se que, antes da cirurgia, a mediana de peso obtida foi de 124,1 (93; 157,2) kg, reduzindo para 101,5 (74; 126,6) kg e 84,3 (62; 112,2) kg após três e 12 meses do procedimento,

respectivamente. Ao final dos 24 meses de estudo, a mediana de peso observada foi de e 82,1 (62; 109,9) kg ($p < 0,0001$) (Tabela 3).

Os valores medianos de IMC das 30 pacientes passaram de 48,3 (37,8; 62,2) kg/m², antes da cirurgia para 39 (30,8; 50,9) kg/m², 33,1 (23,1; 41,2) kgm² e 31,8 (23; 40,4) kg/m² aos três, 12 ($p < 0,001$) e 24 meses de procedimento, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 3: Avaliação do peso e índice de massa corpórea* em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Variável	T0	T3	T12	T24	$p^{(1)}$	CM ⁽²⁾
	Med (Min; Max)	Med (Min; Max)	Med (Min; Max)	Med (Min; Max)		
Peso	124,1 (93,0; 157,2)	101,5 (74,0; 126,6)	84,3 (62,0; 112,2)	82,1 (62,0; 109,9)	< 0.001	T0 > T3, T12, T24 T3 > T12, T24
	48,3 (37,8; 62,2)	39,0 (30,8; 50,9)	33,1 (23,1; 41,2)	31,8 (23,0; 40,4)		

IMC: Índice de massa corporal; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirurgia; T12: doze meses pós-cirurgia; T24: vinte e quatro meses pós-cirurgia. *Em mediana (Mínimo-Máximo); (1) Teste de Friedman para amostras dependentes; (2)CM=Comparações múltiplas de teste de Dunn.

Antes da cirurgia, 10% (três) das pacientes apresentaram IMC compatível com obesidade gII e, as demais, diagnóstico de obesidade gIII. Após três meses do procedimento, 47% (14) das pacientes permaneceram com diagnóstico de obesidade gIII, 33% (10) obesidade gII e 20% (seis) gI. Ao final do primeiro ano, uma paciente manteve o diagnóstico de obesidade gIII, 23% (sete) gII, 50% (15) gI, 10% (três) sobrepeso e 13% (quatro) atingiram IMC compatível com diagnóstico de eutrofia. Ao completar os dois anos de acompanhamento, 57% (17) das pacientes ainda permaneciam com diagnóstico de obesidade sendo uma gIII, sete gII e nove gI. Dez pacientes (33,3%) apresentavam sobrepeso e três pacientes (10%) permaneceram com o peso ideal (Tabela 4).

Tabela 4: Evolução do IMC em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Variável	T0		T3		T12		T24	
	N	%	N	%	N	%	N	%
IMC								
Eutrofia	-	-	-	-	4	13	3	10
Sobrepeso	-	-	-	-	3	10	10	33
Obesidade g I	-	-	6	20	15	50	9	30
Obesidade g II	3	10	10	33	7	23	7	23
Obesidade g III	27	90	14	47	1	4	1	4

IMC: Índice de massa corporal; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirurgia; T12: um ano pós-cirurgia; T24: dois anos pós-cirurgia.

7.3.2. Composição corporal por Bioimpedância

A avaliação da composição corporal, por bioimpedância, mostrou redução significativa da MG, com evolução de 66,85 (43,3; 90) kg antes da cirurgia para 50,1 (19,4; 68) kg após três meses do procedimento, correspondendo a 53,8 (46,4; 58,8) % e 47 (21,8; 54,2) % do peso corpóreo, respectivamente ($p < 0,001$). Após o primeiro e segundo anos de cirurgia, as medianas de massa gorda foram de 35,4 (15,6; 56,7) kg e 32,9 (14,7; 54,7) kg, referentes a 40,2 (23,6; 53,1) % e 40,1 (23; 49,8) %, respectivamente, não se alterando de maneira significativa entre esses períodos ($p > 0,05$) (Tabela 5).

Quanto à MLG, as medianas obtidas antes e após três meses de cirurgia passaram de 57,2 (44,1; 71,6) kg para 53,5 (28,4; 69,6) kg ($p > 0,05$) e 46,2 (41,2; 53,6) % para 53,1 (38,4; 78,2) % ($p < 0,001$) antes e após o procedimento, respectivamente. Aos 12 e 24 meses de acompanhamento, as pacientes apresentaram mediana de peso em MLG de 49 (39,1; 63) kg e 48,3 (40,2; 57,1) kg respectivamente, os quais representaram 59,8 (46,9; 76,4) % e 59,7 (50,2; 77) % do peso corporal, sem diferenças estatisticamente significantes entre ambos os períodos ($p > 0,05$) (Tabela 5).

Tabela 5: Evolução da composição corporal*, obtida por meio de bioimpedância, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Variável	T0	T3	T12	T24	$p^{(1)}$	CM ⁽²⁾
	Med (Min; Max)	Med (Min; Max)	Med (Min; Max)	Med (Min; Max)		
MG (kg)	66,8 (43,3; 90,0)	50,1 (19,4; 68,0)	35,4 (15,6; 56,7)	32,9 (14,7; 54,7)	< 0,001	T0 > T3, T12, T24 T3 > T12, T24
MG (%)	53,8 (46,4; 58,8)	47,0 (21,8; 54,2)	40,2 (23,6; 53,1)	40,1 (23,0; 49,8)	< 0,001	T0 > T3, T12, T24 T3 > T12, T24
MLG (kg)	57,2 (45,7; 72,5)	53,5 (45,1; 69,6)	48,9 (39,1; 61,8)	48,3 (40,2; 61,1)	< 0,001	T0 > T12, T24 T3 > T12, T24
MLG (%)	46,1 (41; 53,6)	53,1 (45,82; 78,2)	59,8 (46,9; 76,4)	59,9 (50,2; 77,0)	< 0,001	T0 < T3, T12, T24 T3 < T24

MG: Massa gorda; MLG: Massa livre de gordura; IMC: Índice de massa corporal; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirurgia; T12: um ano pós-cirurgia; T24: dois anos pós-cirurgia. *Em mediana (Mínimo-Máximo); (1) Teste de Friedman para amostras dependentes; (2)CM=Comparações múltiplas de teste de Dunn.

Comparando-se os pesos inicial e final, observou-se redução de 40,95 (21; 7) kg do peso total, dos quais 33,45 (16,3; 63,5) kg foram de MG e 7,9 (1,4; 17,1) kg de MLG. Ao avaliar essa variação em percentual, foi obtido perda de 12 (5,1; 30,8) % da MG, com aumento de 12,03 (5,1; 30,9) % da MLG ($p < 0,05$) (Tabela 6).

Tabela 6: Variações de peso e composição corporal* entre a avaliação pré e a última avaliação pós-cirúrgica, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR).

Variável	Mediana (Min; Máx)
Peso (kg)	- 40,95 (-75; -21)
MG (kg)	-33,45 (16,3; 63,5)
MG (%)	-12 (-30,9; -5,1)
MLG (kg)	-7,9 (17,1; 1,4)
MLG (%)	12,03 (5,1; 30,9)

MG: Massa gorda; MLG: Massa livre de gordura.

7.3.3. Circunferências corporais

Na tabela abaixo, está descrita a evolução das medidas de circunferências da cintura, abdômen, quadril e a Relação Cintura/Quadril (RCQ) nos períodos pré-cirúrgico, aos três, 12 e 24 meses de procedimento. Todos os parâmetros avaliados apresentaram redução progressiva, estatisticamente significativa, comparando-se os momentos pré, T3 e T12. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os dados dos períodos T12 e T24 (Tabela 7).

Tabela 7: Evolução das medidas antropométricas, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR)*, antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Medidas	Período				$p^{(1)}$	CM ⁽²⁾
	T0	T3	T12	T24		
Antropométricas						
CC (cm) †	124,3 ± 12,0	107,5 ± 12,1	93,7 ± 12,3	93,0 ± 11,6	< 0,05	T0> T3, T12, T24 T3>T12, T24
CA (cm) †	133,4 ± 14,3	115,6 ± 13,1	101,8 ± 12,5	100,8 ± 12,7	< 0,05	T0> T3, T12, T24 T3>T12, T24
CQ (cm) †	135,9 ± 11,5	124,2 ± 11,0	112,4 ± 11,0	110,8 ± 11,1	< 0,05	T0> T3, T12, T24 T3>T12, T24
RCQ#	0,92 (0,68; 1,15)	0,88 (0,71; 1,07)	0,85 (0,68; 0,98)	0,84 (0,73; 0,97)	< 0,05	T0> T3, T12, T24 T3>T12, T24

†Média ± desvio padrão; #Mediana (Min; Máx); CC: Circunferência da cintura; CA: Circunferência abdominal; CQ: Circunferência do quadril; RCQ: relação cintura-quadril; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirúrgico; T12: um ano pós-cirúrgico; T24: dois anos pós-cirúrgico. (1) Teste de Friedman para amostras dependentes; (2) CM=Comparações múltiplas de teste de Dunn.

7.4 Evolução das variáveis laboratoriais

Ao avaliarmos a evolução das variáveis laboratoriais, as concentrações séricas de Ca, P, Mg e FA total não apresentaram alterações nos momentos pós-operatórios quando comparados à avaliação inicial (T0) ($p > 0,05$) (Tabela 8).

Tabela 8: Evolução dos exames laboratoriais gerais* em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR)*, antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Dados laboratoriais	Período				p ⁽¹⁾	CM ⁽²⁾
	T0	T3	T12	T24		
Cálcio (mg/dl)	9,1 (8,3; 10,2)	9,3 (8,3; 10,1)	9,1 (8,5; 10,0)	9,1 (8,2; 10,4)	0,39	-
Fósforo (mg/dl)	4,1 (3,0; 6,6)	4,3 (2,8; 5,3)	4,2 (3,4; 5,0)	4,0 (3,2; 5,1)	0,21	-
Magnésio (mg/dl)	1,9 (1,3; 2,4)	2,0 (1,7; 4,4)	2,0 (1,8; 2,4)	2,0 (0,8; 2,3)	0,05	-
FA total (U/l)	80,9 (7,0; 115,0)	76,7 (46,0; 124,0)	81,1 (44,0; 141,0)	80,2 (46,0; 121,0)	0,776	-

FA total: Fosfatase alcalina total; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirurgia; T12: um ano pós-cirurgia; T24: dois anos pós-cirurgia. *Em mediana (Mínimo-Máximo); (1) Teste -t de student; (2) CM – Comparações múltiplas pelo teste Anova.

7.4.1 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-Vit D)

No período T0, a concentração mediana de 25-OH-Vit D foi de 21,0 (12,4; 37,6) ng/mL, sem sofrer alteração após o procedimento cirúrgico, passando a 26,4 (11,9; 36,6) ng/mL, 26,1 (12,9; 42,1) ng/mL e 23 (11,3; 49,4) ng/mL nos períodos T3, T12 e T24, respectivamente (Figura 6; Anexo V).

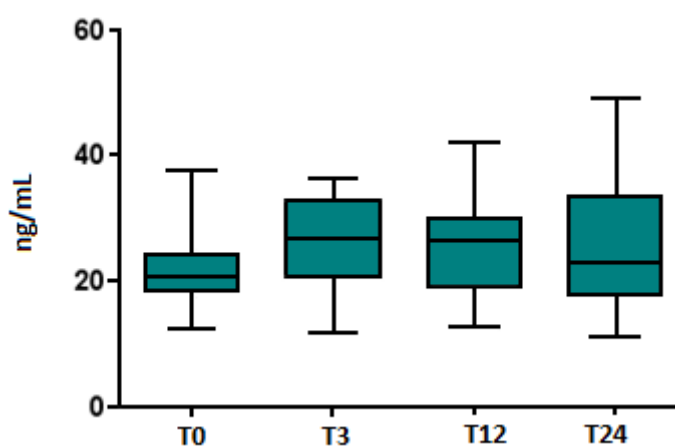


Figura 6: Evolução das concentrações séricas de 25-OH-vitamina D em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR)*, antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento ($p > 0,05$).

Antes da cirurgia, 36,7% (11) das pacientes apresentaram concentrações da vitamina compatíveis com deficiência, 53% (16) insuficiência e 10% (três) concentrações suficientes dessa vitamina. Aos três meses pós-cirúrgicos, o número de casos de deficiência caiu para 20% (seis), o de insuficiência para 50% (15) e de suficiência aumentou para 30% (nove). Ao completar um ano de procedimento, 27% (oito) das pacientes apresentaram níveis de deficiência, enquanto 43% (13) apresentavam insuficiência e 30% (nove) permaneceram dentro da faixa de normalidade. Com 24 meses de acompanhamento, 33% (10) estavam deficientes, sendo o mesmo percentual observado naquelas com concentrações séricas compatíveis com insuficiência e suficiência da vitamina (Figura 7).

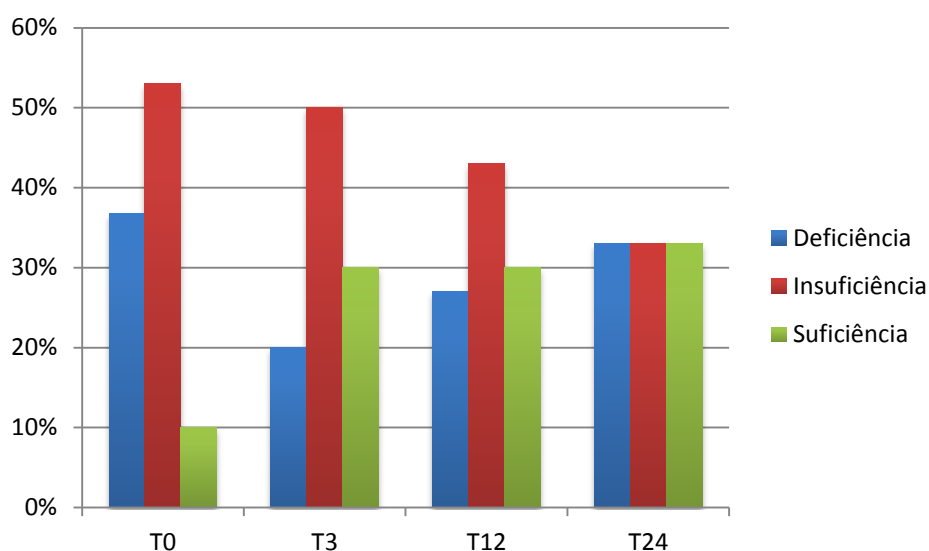


Figura 7: Evolução do percentual de casos, em relação ao grau de suficiência em vitamina D, antes e após a cirurgia, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR).

7.4.2 PTH

Quanto à evolução das concentrações séricas de PTH, não foi possível observar alterações estatisticamente significantes no decorrer do período do estudo. O valor mediano obtido no período pré-operatório foi de 58,9 (19,6; 158,3) pg/mL, momento esse em que 43% (13) das pacientes apresentavam concentrações aumentadas desse hormônio (Figura 8; Anexo V).

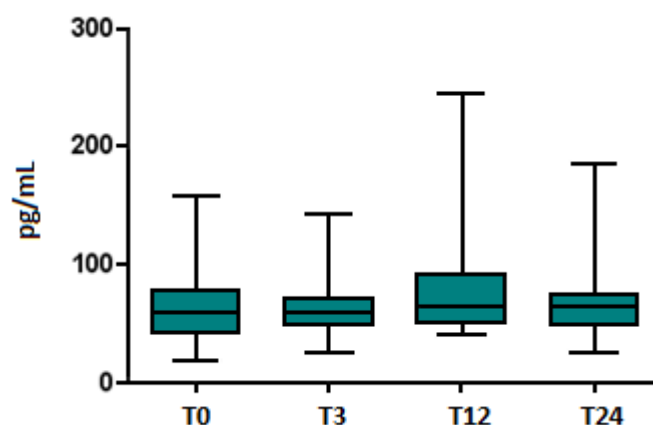


Figura 8: Evolução das concentrações séricas de paratormônio em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico* em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento ($p>0,05$).

Após o procedimento, aos três meses, 33% (10) das pacientes estavam com hiperparatireoidismo, seguidos de 50% (15) após 12 meses e 24 meses de acompanhamento.

7.4.3 Adipocinas

As concentrações séricas de adiponectina apresentaram aumento significativo quando comparados o período pré-operatório com os três períodos pós operatórios e, quando comparados os momentos T3 e T12. Os valores medianos passaram de 7,4 (1,7; 18,4) $\mu\text{g/mL}$ no T0 para 10,3 (5,1; 60,8) $\mu\text{g/mL}$, 13,0 (6,2; 28,2) $\mu\text{g/mL}$ e 13,8 (3,0; 34,6) $\mu\text{g/mL}$ nos períodos T3, T12 e T24 respectivamente (Anexo V).

Quanto às concentrações de leptina, foi possível observar redução significativa quando comparados o momento prévio à cirurgia, com todos os momentos que sucederam ao procedimento. As concentrações dessa adipocina, por sua vez, não apresentaram alterações significantes se comparados os momentos pós-operatórios entre si. Os valores de leptina obtidos durante as avaliações reduziram de 34,4 (14,7; 51,9) ng/mL no T0 para 20,5 (6,2; 34,6) ng/mL no T3, 16,8 (3,3; 45,8) ng/mL no T12 e 22,5 (1,9; 52,7) ng/mL no T24 (Figura 9; Anexo V).

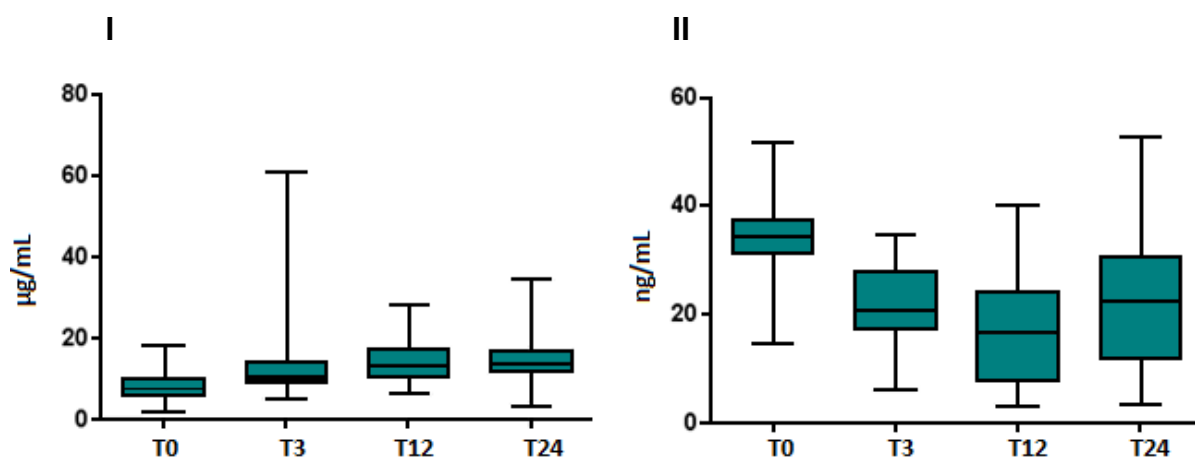


Figura 9: Evolução das concentrações séricas de adipocinas em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR)*, antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento. I: adiponectina (T0 < T3, T12, T24; T3 < T24; $p < 0,05$); II: leptina (T0 > T3, T12, T24; $p < 0,05$).

7.4.4 Marcadores ósseos

- **Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I (CTX)**

A avaliação das concentrações séricas de CTX antes e após a cirurgia mostrou aumento significativo quando comparados os momentos T0 com T3 e T12, mas não com o T24, momento este em que houve diferença significante apenas quando comparado ao T3, apresentando redução em seu valor. Os valores medianos observados variaram de 0,2 (0,1; 2,2) ng/mL no T0 para 0,6 (0,4; 6,0) ng/mL, 0,5 (0,2; 0,9) ng/mL e 0,3 (0,2; 0,7) ng/mL nos períodos de três, 12 e 24 meses pós-operatórios ($p < 0,001$) (Figura 10; Anexo V).

O número de pacientes com concentrações elevadas desse marcador aumentou de duas (6,7%) antes da cirurgia para 14 (46,7%) aos três meses, reduzindo posteriormente para doze (40%) e 6 (20%) pacientes após um e dois anos de procedimento, respectivamente.

- **Fosfatase alcalina fração óssea (BSAP)**

A BSAP apresentou aumento significativo após o primeiro ano de realização do procedimento, mantendo-se inalterado ao completar o segundo ano de acompanhamento. Os valores medianos desse marcador passaram de 10,1 (5,4;

18,9) $\mu\text{g/L}$ antes da cirurgia para 8,7 (5,5; 14,1) $\mu\text{g/L}$ aos três meses ($p > 0,05$). Ao completar o primeiro ano de pós-operatório, a concentração mediana de BSAP foi de 13,9 (6,9; 30,2) $\mu\text{g/L}$, passando para 15,9 (6,9; 44) $\mu\text{g/L}$ no segundo ano ($p < 0,001$) (Anexo V).

Antes da cirurgia, uma paciente mostrou concentração desse marcador abaixo dos valores de referência e 11 (36,7%) apresentaram valores acima da normalidade. Aos três meses de acompanhamento, uma paciente, diferente daquela do momento pré-cirúrgico, apresentou redução na concentração de BSAP, mostrando valor abaixo dos limites de normalidade e quatro (13%), acima. Com um ano de cirurgia, a paciente cuja concentração do marcador estava abaixo do normal, havia se normalizado e 20 pacientes (66,7%) estavam com valores aumentados. Com dois anos de cirurgia, nenhuma das pacientes apresentava concentração de BSAP abaixo dos limites de normalidade enquanto que 25 delas (83%) apresentaram níveis desse marcador acima do considerado normal.

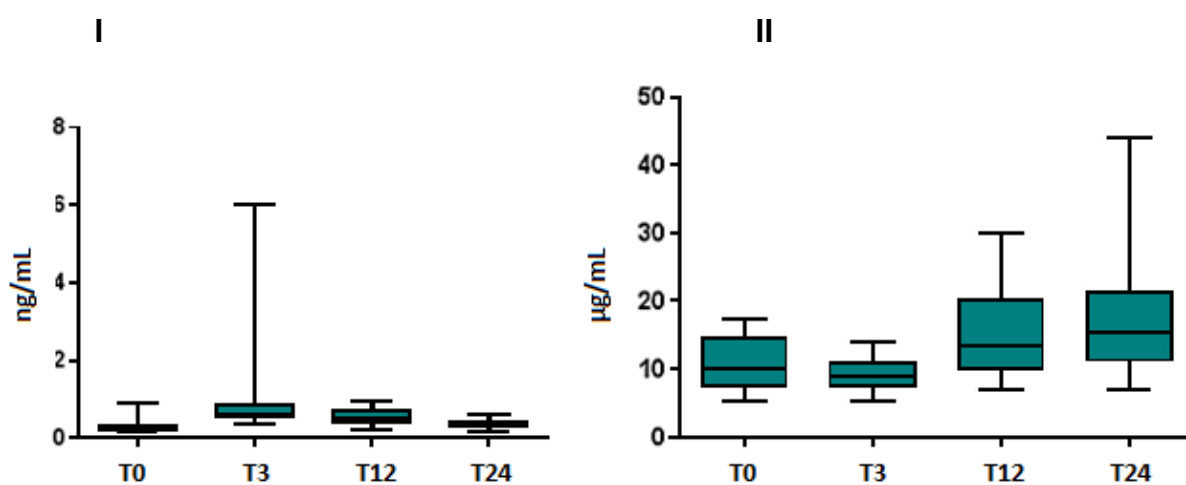


Figura 10: Evolução das concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico* em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento. I: Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I (CTX) ($T0 < T3, T12$; $T3 > T24$; $p < 0,05$); II: Fosfatase alcalina fração óssea (BSAP) ($T0 < T12, T24$; $T3 < T12, T24$; $p < 0,05$).

- **Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa β (RANKL)**

O RANKL aumentou de 0,1 (0,0; 0,5) pmol/L, no T0 para 0,3 (0,0; 2,0) ($p < 0,0001$), no T3, diminuindo para 0,2 (0,0; 0,7) pmol/L, no T12 ($p < 0,001$) e mantendo-se assim no T24 (Figura 11; Anexo V).

- **Osteoprotegerina (OPG)**

No período pré-operatório, a concentração mediana desse marcador foi de 3,6 (1,1; 11,5) pmol/L, com redução significativa após o procedimento ($p < 0,001$). Aos três, 12 e 24 meses de acompanhamento, as concentrações medianas obtidas foram 3,3 (0,3; 4,7), 3,2 (0,3; 5,9) e 3,4 (1,5; 6,0) respectivamente. Não houve variação significativa nas concentrações desse marcador quando comparados os períodos pós-cirúrgicos entre si ($p > 0,05$) (Figura 11; Anexo V).

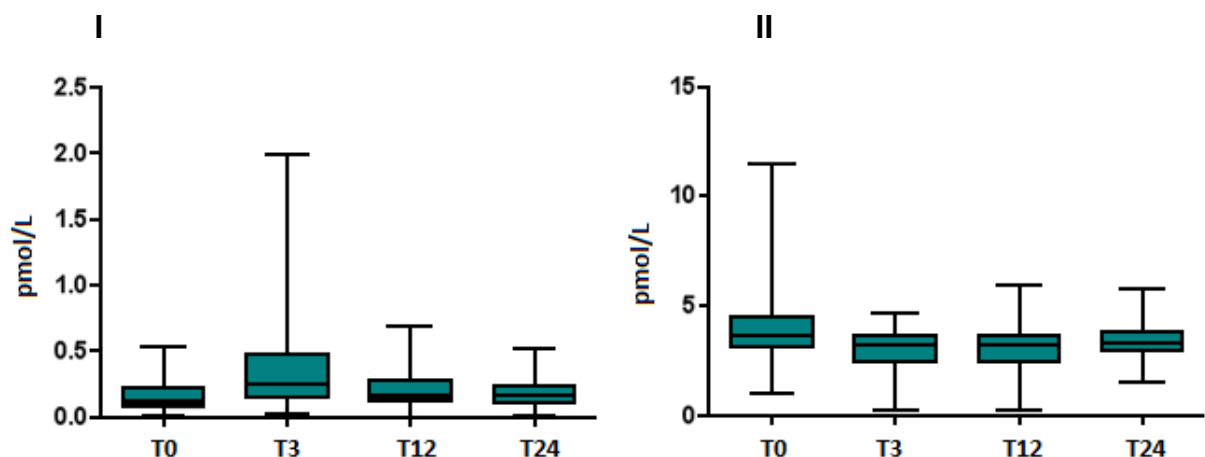


Figura 11: Evolução das concentrações séricas de marcadores ósseos em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico* em Y de Roux (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento. I: Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa β (RANKL) (T0 < T3 ; T3 > T24; $p < 0,05$); II: Osteoprotegerina (OPG) (T0 > T3, T12, T24; $p < 0,05$).

- **Esclerostina**

A concentração mediana de esclerostina passou de 21,7 (3,2; 75,1) pmol/L no T0 para 34,8 (6,4; 80,5) pmol/L no T3, 24,5 (0,0; 54,8) pmol/L no T12 e 17,8 (3,0; 54,8) pmol/L no T24 ($p < 0,001$). Houve aumento dessa proteína ao comparar o período pré-operatório com os três primeiros meses de acompanhamento e redução

ao comparar o primeiro momento pós-operatório com os demais, ambos apresentando significância estatística ($p < 0,001$) (Figura 12; Anexo V).

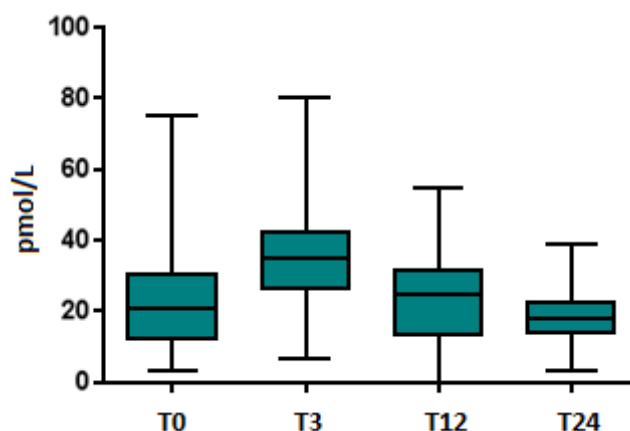


Figura 12: Evolução das concentrações séricas de esclerostina em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento ($T0 < T3$; $T3 > T12, T24$; $p < 0,05$)

7.5 Correlações entre dados antropométricos e as diferentes dosagens séricas realizadas

7.5.1 Fatores preditivos para alteração dos marcadores ósseos

Foram verificados, dentre as avaliações antropométricas e bioquímicas, aqueles fatores que, ao tempo T0, poderiam prever alterações nos marcadores de remodelação óssea, CTX e BSAP, nos períodos pós-operatórios (Anexo VI).

Nesse contexto, a CC e CA antes da cirurgia, correlacionaram-se negativamente com a BSAP após três meses de acompanhamento ($r = -0,38$; $p = 0,039$ e $r = -0,48$; $p = 0,007$, respectivamente) e nenhum dos parâmetros antropométricos apresentou correlação com CTX.

Quanto às adipocinas, a adiponectina correlacionou-se com a BSAP aos três meses de pós-operatório ($r = 0,39$; $p = 0,035$) e, não apresentou correlação com CTX em nenhum dos momentos. Por sua vez, a leptina correlacionou-se negativamente com o CTX aos três e 12 meses de acompanhamento ($r = -0,40$; $p = 0,039$ e $r = 0,45$; $p = 0,025$, respectivamente) e, não se correlacionou, em nenhum dos momentos, com a BSAP.

A concentração de FA total pré-operatória apresentou correlação positiva com a BSAP após um e dois anos de cirurgia ($r= 0,59$; $p= 0,001$ e $r= 0,60$; $p= 0,004$, respectivamente), assim como o PTH, que se correlacionou positivamente com BSAP após 24 meses de acompanhamento ($r= 0,53$; $p= 0,013$).

A OPG, por sua vez, correlacionou-se negativamente ao CTX, após três meses de acompanhamento ($r= -0,41$; $p= 0,026$). Em nenhum dos outros momentos, foram observadas correlações.

As concentrações iniciais de 25-OH-Vit D, RANKL e Esclerostina não se correlacionaram a nenhum dos marcadores de remodelação óssea, independente do período pós-operatório avaliado (Anexo VI).

7.5.2 Avaliação da associação entre os dados antropométricos e os marcadores ósseos nos diferentes momentos

Ao correlacionarmos dados antropométricos aos marcadores de remodelação óssea, CTX e BSAP, não se observou, antes do procedimento, qualquer relação entre as variáveis. No período pós-cirúrgico, por sua vez, o peso corporal ($r= -0,451$; $p= 0,024$) bem como a MG ($r= -0,418$; $p= 0,038$) e a MLG ($r= -0,417$; $p= 0,038$), em kg, e a TMB ($r= -0,492$; $p= 0,012$) correlacionaram-se negativamente com o CTX após 24 meses de procedimento (Anexo VII).

Quanto aos marcadores ósseos RANKL, OPG e esclerostina, observou-se, antes da cirurgia, apenas correlação negativa entre a esclerostina e o peso ($r= -0,379$; $p= 0,039$). Aos três meses de seguimento, a esclerostina também se associou de maneira inversa com a MG ($r= -0,391$; $p= 0,03$) e o RANKL correlacionou-se diretamente com o peso ($r= 0,366$; $p= 0,046$). A OPG não se correlacionou com nenhum dado antropométrico avaliado, independente do tempo de cirurgia. Não foi observada também qualquer associação entre os marcadores e os dados em questão, após um e dois anos de procedimento cirúrgico (Anexo VIII).

Quanto às medidas de circunferências corporais, antes da cirurgia, apenas a CA apresentou associação negativa com a BSAP ($r= -0,44$; $p= 0,016$) e nenhuma medida correlacionou-se com o CTX.

Após o procedimento, aos três meses, tanto a CC quanto a CA, apresentaram correlação negativa com a BSAP ($r= -0,38$; $p= 0,039$ e $r= -0,48$; $p= 0,007$, respectivamente) e a CQ correlacionou-se, também de maneira negativa, com o

CTX ($r = -0,42$; $p = 0,037$), dado observado aos dois anos de pós-operatório (Anexo IX).

7.5.3 Avaliação da associação entre adipocinas e os marcadores de remodelação óssea nos diferentes momentos

Ao serem correlacionados os marcadores de remodelação óssea com as adipocinas, pode-se observar correlação positiva entre a adiponectina e o CTX aos 24 meses de pós-operatório ($r = 0,453$; $p = 0,023$). A concentração de leptina também se correlacionou, de maneira inversa com o CTX antes ($r = -0,40$; $p = 0,031$) e após 24 meses de estudo ($r = -0,554$; $p = 0,004$) (Tabela 9).

Tabela 9: Correlação entre as concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea e adipocinas, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Dados laboratoriais		T0		T3		T12		T24	
		CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP
Adiponectina	T0	-0,11	0,25	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,016	0,107	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	0,056	0,053	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	0,453*	0,205
Leptina	T0	-0,40*	-0,01	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,209	-0,022	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,082	0,225	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,554*	0,090

CTX: Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I; BSAP: Fosfatase alcalina fração óssea; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirúrgico; T12: um ano pós-cirúrgico; T24: dois anos pós-cirúrgico. Correlação de Spearman; * $p < 0,05$.

7.5.4 Avaliação da associação entre resultados dos exames bioquímicos/hormonais e os marcadores de remodelação óssea nos diferentes momentos

As avaliações das concentrações medianas de Ca sérico não apresentaram correlação com os marcadores ósseos, em nenhum dos momentos avaliados. As concentrações de FA total se correlacionaram positivamente com a BSAP em todos os períodos de acompanhamento (T0 - $r = 0,70$; $p < 0,001$; T3 - $r = 0,477$; $p = 0,008$; T12 $r = 0,459$; $p = 0,007$; T24 - $r = 0,656$; $p = 0,001$) e com o CTX aos 12 meses de cirurgia ($r = -0,391$; $p = 0,044$). O PTH correlacionou-se positivamente com o BSAP

aos 24 meses de tratamento ($r= 0,53$; $p= 0,013$; $r= 0,49$; $p= 0,024$). As concentrações séricas de 25-OH-VitD apresentou correlação negativa com a BSAP, no momento T12 ($r= -0,412$; $p= 0,033$) (Tabela 10).

Tabela 10: Correlação entre as concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea e exames bioquímicos/hormonais, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Dados laboratoriais		T0		T3		T12		T24	
		CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP
Cálcio	T0	0,12	-0,17	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	0,326	-0,062	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	0,207	0,043	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	0,051	0,101
FA total	T0	0,00	0,70*	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,30	0,477*	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	0,391*	0,495*	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	0,263	0,656*
PTH	T0	0,27	0,22	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,126	-0,018	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,046	0,178	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	0,144	0,490*
25-OH-Vit D	T0	0,07	0,19	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	0,339	-0,249	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	0,078	-0,412*	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	0,06	-0,431

FA total: Fosfatase alcalina total; PTH: Paratormônio; 25-OH-Vit D: 25-hidroxi vitamina D; CTX: Interligadores C-Terminalis do colágeno Tipo I; BSAP: Fosfatase alcalina fração óssea; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirúrgico; T12: um ano pós-cirúrgico; T24: dois anos pós-cirúrgico. Correlação de Spearman; * $p<0,05$.

7.5.5 Avaliação da associação entre RANKL, OPG e Esclerostina e os marcadores de remodelação óssea nos diferentes momentos

Ao avaliar as correlações entre os marcadores ósseos e as variáveis RANKL, OPG e esclerostina, foi observada correlação negativa entre a OPG e o CTX após três meses de cirurgia ($r= -0,41$; $p= 0,026$; $r= -0,37$; $p= 0,048$). Nenhuma outra correlação pode ser verificada (Tabela 11).

Tabela 11: Correlação entre as concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea e RANKL, OPG e esclerostina, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux (BGYR)*, antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Dados laboratoriais		T0		T3		T12		T24	
		CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP
RANKL	T0	-0,34	-0,07	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	0,056	0,050	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,013	-0,108	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,210	-0,262
OPG	T0	-0,14	0,06	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,370*	0,257	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	0,280	-0,131	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,109	-0,058
Esclerostina	T0	-0,08	0,08	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	0,105	-0,05	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	0,048	0,009	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	0,333	-0,197

RANKL: Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa β ; OPG: Osteoprotegerina; CTX: Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I; BSAP: Fosfatase alcalina fração óssea; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirúrgico; T12: um ano pós-cirúrgico; T24: dois anos pós-cirúrgico. Correlação de Spearman; * $p < 0,05$.

8. DISCUSSÃO

Alguns estudos têm evidenciado aumento do risco de doença osteometabólica e redução de DMO após a cirurgia bariátrica (VIEGAS *et al.*, 2010). Especula-se que além das deficiências nutricionais, amplamente discutidas na literatura, a perda de peso corporal bem como as mudanças na sua composição, possam alterar não só o aspecto físico, mas, também modificar padrões hormonais e bioquímicos, interferindo negativamente na saúde óssea (FLEISCHER *et al.*, 2008; TSIFTISIS; CARRASCO; VILARRASA *et al.*, 2009; VASCONCELOS *et al.*, 2010; TOHIDI *et al.*, 2012; REGISTER *et al.*, 2013).

Em estudo que comparou a perda de peso com uso de medicação (orlistat e sibutramina) e com cirurgia bariátrica (gastroplastia com banda vertical), em relação à alteração do metabolismo ósseo, Guney e cols. (2003) observaram após 12 meses de seguimento, aumento do risco de fratura de fêmur no grupo operado e das concentrações séricas de osteocalcina em ambos os grupos, e sugeriram maior comprometimento ósseo no grupo cuja perda de peso foi mais rápida e intensa (GUNEY *et al.*, 2003). Vasconcelos e cols. (2010) encontraram evidências de perda óssea também em mulheres no menacme submetidas ao BGYR, apresentando redução da DMO femoral e perdas ósseas em 13% das pacientes avaliadas, com aumento de PTH e da calciúria, sem, entretanto apresentar diferença estatística (VASCONCELOS *et al.*, 2010).

Estudo realizado por Papapietro e cols. (2013) mostrou correlação positiva entre o IMC e a DMO de coluna lombar e quadril, antes do procedimento cirúrgico. Após 34 meses de pós-operatório, 44,7% das pacientes apresentaram diminuição da DMO (PAPAPIETRO *et al.*, 2013). Outros autores tem observado redução da DMO, apresentando forte correlação com a extensa perda de peso (FLEISCHER *et al.*, 2008) e com a perda de MLG, especificamente (TSIFTISIS *et al.*, 2009). No presente estudo, apesar de não ter sido avaliada a DMO, tanto o peso corporal total quanto a MG e MLG correlacionaram-se negativamente com o CTX aos 24 meses de cirurgia, sugerindo que, a redução do peso, independente do compartimento perdido, pode ser capaz de estimular a reabsorção óssea em longo prazo. Biagioni e cols. (2014) em estudo que avaliou, por seis meses, mulheres submetidas ao BGYR também observou aumento significativo nas concentrações de CTX, sem encontrar, entretanto, qualquer correlação com a perda de peso e alterações em ambos os compartimentos corporais (BIAGIONI *et al.*, 2014).

- **Cálcio, vitamina D e PTH**

Giusti e cols. (2005), em estudo realizado com mulheres não menopausadas, submetidas à cirurgia bariátrica do tipo restritivo, verificaram redução significativa das concentrações séricas de Ca e FA total após dois anos de cirurgia (GIUSTI et al., 2005), corroborando com os dados de Bruno e cols. (2010) que também mostraram redução significativa de Ca sérico após 18 meses de BGYR, em indivíduos de ambos os sexos (BRUNO et al., 2010).

Outros estudos discordam desses achados, não encontrando alterações significativas na concentração sérica desse mineral, em populações de ambos os sexos e submetidas à cirurgia de BGYR (GOODE et al., 2004; FLEISCHER et al., 2008). O mesmo pode ser observado no presente estudo que não mostrou alteração significativa nas concentrações de Ca e FA total. Tais achados sugerem que, apesar do componente disabsortivo dessa cirurgia, a suplementação adequada e precoce do mineral e demais nutrientes interferentes no metabolismo do Ca, poderia ser responsável por melhorar a disponibilidade desses nutrientes logo após a cirurgia, evitando perdas intensas. Além disso, há que se considerar a possível influência do rigoroso mecanismo de controle fisiológico da calcemia.

Além do Ca, a Vitamina D é outro nutriente com interferência direta na síntese e ação do PTH, hormônio responsável por mobilizar o Ca depositado na massa óssea e estimular a desmineralização do osso (MASON, 2000; MOLINA, 2007). Não são raras as alterações nas concentrações séricas de 25-OH-Vit D em obesos, submetidos à cirurgia bariátrica, sendo amplamente encontrados na literatura relatos sobre tais achados (SLATER et al., 2004; COATES et al., 2004; VIÉGAS et al., 2010; SANTOS et al., 2012; BIAGIONI et al., 2014). Carlin e cols. (2006) relataram queda nos níveis dessa vitamina, com aumento do PTH, após a cirurgia, e sugeriram que o procedimento possa agravar o quadro de deficiência comumente encontrado no obeso (CARLIN et al., 2006; CASAGRANDE et al., 2012).

Estima-se que, a deficiência dessa vitamina esteja presente em cerca de 50% dos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica com componente disabsortivo, após dois anos de procedimento, podendo chegar a 65% após quatro anos de seguimento (SLATER et al., 2004; BLOOMBERG et al., 2005). A hipovitaminose D em obesos submetidos ao BGYR pode estar ligada a diversos fatores, dentre eles a baixa disponibilidade da vitamina armazenada na forma de vitamina D3 no tecido adiposo

ou a diminuição da hidroxilação hepática da pré-vitamina devido à esteatose comumente presente no obeso (HOLICK & CHEN, 2008). Outro fator que predisporia à deficiência de vitamina D seria a reduzida exposição solar, resultado do sedentarismo ou reclusão desses indivíduos (BRZOZOWSKA *et al.*, 2013).

No presente estudo, os níveis de 25-OH-Vit D apresentaram valores compatíveis com insuficiência, tanto antes quanto após o procedimento, sem sofrer alteração significativa em nenhum dos momentos avaliados.

Ressalta-se que, apesar da suplementação ter sido orientada a todas as pacientes, aos três meses, somente 13% estava realizando a suplementação corretamente e embora tenha havido um aumento da adesão aos 12 e 24 meses de procedimento, o uso adequado da suplementação foi mantida apenas por 50% das pacientes. Ao final do seguimento, 66% delas ainda encontrava-se com concentrações de 25-OH-Vit D abaixo dos limites de normalidade, concordando com dados expostos por Mustafat (2014), em revisão literária, que identificou deficiência/insuficiência dessa vitamina em 63% a 89% dos casos, mesmo após cinco anos de cirurgia (MUSTAFAT, 2014). Obviamente, a suplementação, tanto genérica, quanto especificamente com vitamina D e sais de cálcio, poderiam influenciar a evolução dos marcadores relacionados à saúde óssea.

Após a cirurgia, associa-se o componente disabsortivo, o qual poderia ser minimizado caso a adesão à suplementação vitamínica tivesse sido mais expressiva.

Estudos tem mostrado aumento significativo no PTH em pacientes submetidos ao BGYR, associado (GOODE *et al.*, 2004; FUJOKA, 2004; JOHNSON *et al.*, 2006, SANTOS *et al.*, 2012) ou não (BRUNO *et al.*, 2010) à deficiência/insuficiência de 25-OH-Vit D e a presença de desmineralização óssea. Yousseff e cols. (2008) em estudo prospectivo sobre os efeitos metabólicos da cirurgia de BGYR mostraram PTH aumentado em 53,3% e deficiência de 25-OH-Vit D em 20,2% das pacientes, após dois anos de procedimento (YOUSSEFF *et al.*, 2008). Valores elevados de PTH também foram observados em 41,7% das pacientes submetidas ao mesmo procedimento cirúrgico, após três anos de acompanhamento, associando-se de forma estatisticamente significativa com a presença de deficiência/insuficiência de 25-OH-Vit D (SANTOS *et al.*, 2012).

Neste estudo, o número relativo de pacientes com hiperparatireoidismo subiu de 43% antes para 50% após 24 meses de da cirurgia, concordando com os dados

apresentados anteriormente. Diferentemente daqueles autores, não foi observada elevação significativa das concentrações de PTH, mesmo após 24 meses de BGYR. Talvez o tipo de procedimento cirúrgico realizado possa ser um fator importante para a manutenção das concentrações desse hormônio, já que resultados mais expressivos foram observados em cirurgias com maior componente disabsortivo, cujas perdas nutricionais são observadas mais precocemente (SLATER *et al.*, 2004).

Não pudemos estimar em nosso estudo, como seriam esses resultados no contexto das concentrações adequadas de vitamina D, considerando a grande frequência desse quadro de deficiência específica nessa população,

A literatura, entretanto, têm evidenciado alterações de marcadores ósseos, com perdas ósseas associadas, apesar de níveis normais ou inalterados de 25-OH-vit D e PTH (PUGNALE *et al.*, 2003). De fato, em estudo realizado previamente por este grupo foi possível observar reabsorção óssea, com aumento das concentrações de CTX, sem que as pacientes apresentassem alterações significativas de PTH e apesar da melhora, embora não significativa, na disponibilidade de 25-OH-Vit D, logo após o primeiro trimestre de BGYR (BIAGIONI *et al.*, 2014). Os motivos para esses achados permanecem a ser esclarecidos, porém, acredita-se que a perda de peso e as alterações no tecido adiposo possam estar relacionadas a essas alterações.

- **Adipocinas**

Embora classicamente conhecida como um fator protetor para a perda óssea, estudos recentes têm sugerido que o excesso de tecido adiposo possa induzir alterações sobre a estrutura óssea, seja pela interferência na síntese e ação de hormônios, tais como insulina e estrógenos, como pela produção de substâncias secretadas pelos próprios adipócitos, tais como as adipocinas e as citocinas inflamatórias (YAMAUCHI *et al.*, 2001; KONTOGIANNI *et al.*, 2004; REID, 2006; CAO, 2011; AGUIRRE *et al.*, 2014).

Um estudo observacional mostrou que mulheres com sobrepeso e obesidade apresentaram menores concentrações de marcadores de formação óssea, comparadas a mulheres eutróficas, e sugeriu que o peso e possivelmente o tecido adiposo, esteja inversamente associado à formação óssea (PAPAKITSOU *et al.*, 2004). O tecido adiposo, presente em maior escala na obesidade, produz adipocinas

que, além de controlar a ingestão alimentar e o balanço energético, promovem ação sobre a homeostase corporal (PRADO *et al.*, 2009) e, mais recentemente, tem-se especulado seu efeito modulador sobre o metabolismo ósseo (BIVER *et al.*, 2011; TOHIDI *et al.*, 2012; REGISTER *et al.*, 2013).

Na contramão da maioria das adipocinas, a concentração sérica de adiponectina está reduzida em obesos e frequentemente, tem sido observado aumento desta adipocina em resposta a perda de peso e, em especial, de gordura corporal (OUCHI *et al.*, 1999; HOLDSTOCK *et al.*, 2003; CARRASCO *et al.*, 2009).

Os dados a respeito do efeito da adiponectina sobre os marcadores de remodelação óssea são controversos. Nesse sentido, observou-se, em estudos publicados em 2005 por Lou e cols. e Oshima e cols., *in vitro* e *in vivo* respectivamente, aumento de marcadores de formação óssea, com ação positiva sobre a saúde óssea (LOU *et al.*, 2005; OSHIMA *et al.*, 2005). Outros estudos, por sua vez, demonstraram haver correlação negativa entre as concentrações séricas dessa adipocina e a DMO, independente do gênero e com ampla variação de idade e IMC (LENCHICK *et al.*, 2003; AGUIRRE *et al.*, 2014). Este e outros estudos realizados com indivíduos obesos submetidos à cirurgia bariátrica parecem confirmar esses últimos resultados. Carrasco e cols. (2009) mostraram aumento de 97% nas concentrações séricas de adiponectina em mulheres, após 12 meses de cirurgia tipo BGYR, correlacionando-se positivamente com a redução significativa da DMO total, espinhal e pélvica (CARRASCO *et al.*, 2009). Em concordância com esses achados Bruno e cols. (2010) observaram aumento significativo nos valores de adiponectina, associado ao aumento do NTX, em indivíduos de ambos os sexos, seis meses após o mesmo procedimento (BRUNO *et al.*, 2010). Foi observada correlação positiva da adipocina com o CTX, após 24 meses de seguimento, sugerindo que a perda de peso induzida pela cirurgia bariátrica estimularia a síntese de adiponectina e que esta, poderia associar-se à perda óssea tardiamente. Assim sendo, se a adiponectina modula negativamente o processo de remodelação óssea, como tem sido proposto, sua concentração aumentada pela perda de peso, poderia ser um dos mecanismos pelo qual isso ocorre.

A leptina, outra adipocina amplamente estudada no paciente obeso, também regula o *turnover* ósseo, via ações sobre o sistema nervoso central ou diretamente sobre o tecido ósseo. Contudo, seu comportamento é o inverso da adiponectina,

sendo relatada correlação direta entre o peso e as concentrações séricas dessa proteína (WALICKA *et al.*, 2009; BRUNO *et al.*, 2010). Sabe-se que a perda de peso, independente do método utilizado, reduz a secreção de leptina, e interfere no processo de remodelação óssea (PRADO *et al.*, 2009; AGUIRRE *et al.*, 2014). Estudos clínicos que avaliaram o efeito da leptina sobre a saúde óssea, em obesos submetidos à cirurgia bariátrica, são inconclusivos, uma vez que há estudos que observaram correlação positiva com a DMO (BLAIN *et al.*, 2002; THOMAS *et al.*, 2001; WALICKA *et al.*, 2009) e outros que mostraram correlação negativa ou que não puderam mostrar qualquer correlação entre esta proteína e a saúde óssea (OH *et al.*, 2005; BRUNO *et al.*, 2010; MOHITI-ARDEKANI *et al.*, 2013; AGUIRRE *et al.*, 2014). No presente estudo, foi possível observar redução significativa quando comparadas as concentrações séricas dessa adipocina antes e após o procedimento cirúrgico, concordando com dados literários. A correlação negativa observada entre a leptina e o CTX, após três e 24 meses de seguimento, fortalece a teoria de que a redução do tecido adiposo poderia ser um fator importante no processo de catabolismo ósseo, aumentando sua reabsorção em detrimento à formação óssea.

- **Marcadores ósseos**

Complementando a hipótese da relação perda de tecido adiposo/aumento da reabsorção óssea, tem sido proposto que a tração exercida pelo peso sobre o esqueleto possa ser um mecanismo eficiente para evitar perdas ósseas e aumentar a formação de osso novo (SCHOENAU, 2006). Acredita-se que a redução de 10% do peso corporal em pacientes obesos ou com sobrepeso, apesar de estar associada à melhora da maioria das comorbidades, pode induzir, paralelamente, redução de 1% a 2% da massa óssea em vários sítios corporais (SALAMONE *et al.*, 1999). Assim, a diminuição brusca do peso na vigência da cirurgia bariátrica, reduziria consideravelmente a força de tração sobre o esqueleto, interferindo negativamente no *turnover* ósseo, sendo necessária uma avaliação precoce dos marcadores envolvidos nesse processo, a fim de prevenir perdas estruturais.

Uma revisão sistemática realizada por Viegas e cols. (2010), objetivou analisar evidências de alterações no metabolismo ósseo de obesos submetidos à cirurgia bariátrica e verificou que, em grande parte dos estudos, o aumento de CTX e NTX, bem como a prevalência aumentada de hiperparatireoidismo, na vigência ou

não da deficiência de 25-OH-Vit D, mostrou balanço negativo na remodelação óssea, com redução da DMO e aumento do risco de fraturas (VIEGAS, *et al.*, 2010).

Em estudo prospectivo com 73 indivíduos submetidos ao BGYR, a remodelação óssea foi demonstrada pelo aumento significativo nas concentrações de marcadores de reabsorção (NTX) e de formação óssea (osteocalcina e BSAP) tanto precoce, após três meses, quanto tardiamente, após 18 meses de cirurgia (BRUNO *et al.*, 2010). Este relato concorda com dados publicados por Monteiro e cols. e Tsiftsis e cols. (2009), que observaram elevação sérica de CTX, após um ano de derivação bilio-pancreática (MONTEIRO *et al.*, 2009; TSIFTSIS *et al.*, 2009).

No presente estudo, os valores medianos de CTX encontraram-se dentro da faixa de normalidade no período pré-cirúrgico, elevando-se significativamente após três e 12 meses de procedimento, com aumento mediano de 206,7 % e 109,4 % no T3 e T12, respectivamente. Estes achados concordam com os de Yu e cols. (2014) que encontraram aumento significativo desse marcador, da ordem de 220 %, associado com redução da DMO em mulheres, após seis meses de BGYR (YU *et al.*, 2014) e com os de Elias e cols. (2014), que apresentaram dados similares, com aumento deste marcador e consequente redução a DMO, após 18 meses do mesmo procedimento (YU *et al.*, 2014; ELIAS *et al.*, 2014). Este último estudo observou ainda que tais alterações não ocorreram nas mulheres submetidas ao procedimento de gastroplastia vertical com bandagem, e sugeriu que técnicas com componente disabsortivo poderiam estar mais associadas à perda óssea (ELIAS *et al.*, 2014).

Neste estudo, aos dois anos de cirurgia, a concentração mediana do CTX apresentava-se estável em relação ao momento T0, mas, significativamente menor quando comparada ao T3. Este dado poderia estar ligado ao fato de que nesse momento do estudo, houve uma estabilização do peso corporal e parte das nossas pacientes voltou a ganhar peso, com aumento da tração sobre o esqueleto. Não foi possível a comparação destes resultados, uma vez que não foram encontrados estudos publicados avaliando esse marcador pós-cirurgia em longo prazo.

Outro dado complementar obtido foi a correlação inversa entre a CQ e o marcador de reabsorção óssea CTX, após dois anos de cirurgia. Este achado poderia ser devido à relação existente entre as concentrações séricas de estrógeno e gonadotrofinas, a CQ (LOOMBA-ALBRECHT & STEINE, 2009) e a reabsorção

óssea (WOLFF *et al.*, 2012). Porém, não foram avaliadas as concentrações destes hormônios no presente estudo.

Outro marcador utilizado na prática clínica, para avaliação do metabolismo ósseo, é a FA total. Apesar de menos sensível para esse fim, essa enzima foi bastante utilizada na avaliação de enfermidades ósseas e hepáticas e alguns estudos continuam a fazê-lo. Neste estudo, a concentração mediana dessa enzima não apresentou alteração em nenhum dos períodos avaliados, permanecendo estável após a cirurgia. Apenas uma paciente, antes do procedimento, apresentou FA total abaixo dos valores de referência, que normalizou após três meses de cirurgia. Estes achados estão de acordo com os de Vasconcelos e cols. (2010) e Casagrande e cols. (2012) que, ao avaliar mulheres submetidas ao BGYR, não encontraram diferença estatística na FA total sérica após 12 meses de acompanhamento (VASCONCELOS *et al.*, 2010; CASAGRANDE *et al.*, 2012). Diferentemente, Tsiftsis e cols. (2009), observaram mulheres no menacme, submetidas à derivação bilio-pancreática e verificaram aumento significativo na FA total e osteocalcina após 12 meses de procedimento (TSIFTISIS *et al.*, 2009). Os achados discordam ainda de Santos e cols. (2012), que observaram concentração sérica de FA total estatisticamente maior em mulheres submetidas ao BGYR quando comparadas a um grupo controle (SANTOS *et al.*, 2012).

Atualmente, o uso da FA total tem sido substituído pela sua fração óssea, a BSAP, o qual se trata de marcador de formação óssea mais específico que, quando em concentrações aumentadas, sugere anabolismo ósseo (MIYAZAKI *et al.*, 2004).

No presente estudo, foi observada concentração mediana de BSAP dentro da faixa de normalidade antes e após três meses de cirurgia, com aumento significativo após o primeiro ano de seguimento e mantendo-se aumentada no momento T24, corroborando com dados obtidos por Bruno e cols. (2010) que observaram o mesmo comportamento dessa enzima após seis e 18 meses de BGYR (BRUNO *et al.*, 2010). Estudo prévio realizado por esta equipe, por sua vez, não mostrou alteração significativa no nível desse marcador até o sexto mês de acompanhamento de mulheres submetidas ao mesmo procedimento cirúrgico (BIAGIONI *et al.*, 2014). Com estes achados, pode-se inferir que o processo de formação ocorre de forma mais tardia que o de reabsorção óssea.

Ao associarmos essa enzima aos demais dados avaliados no estudo, foi observada correlação inversa entre ela e a CA antes da cirurgia, corroborando com o exposto por Silva e cols. (2013), e sugerindo que a deposição excessiva de gordura na região abdominal poderia interferir negativamente na saúde óssea, por inibir a formação do tecido (SILVA *et al.*, 2013). Esse fato poderia ser explicado pela ação de adipocinas, como a adiponectina, produzidas pelo tecido adiposo que, em maiores concentrações, poderiam estimular a reabsorção e a consequente perda óssea (BIVER *et al.*, 2011; TOHIDI *et al.*, 2012; REGISTER *et al.*, 2013).

Até o final do primeiro ano de cirurgia, a BSAP havia se correlacionado somente com a FA total, como esperado. No momento T12 por sua vez, este marcador apresentou relação inversa com a concentração de 25-OH-Vit D e aos 24 meses de acompanhamento, correlação direta com o PTH. A associação com o hormônio da paratireoide poderia ser explicada pelo seu papel sobre a remodelação óssea, que estimula a osteoclastogênese e, conseqüentemente, a reabsorção e remodelação ósseas. Porém, neste estudo, não foi observada a esperada correlação entre PTH e CTX. Dessa forma, as causas para esse achado permanecem a ser esclarecidas, mas, talvez a elevação desse marcador de formação óssea possa estar ligada ao efeito anabólico do PTH sobre o osso, ao se envolver também na ativação e diferenciação de osteoblastos e promover o aumento da formação de osso novo (SHIZUYA *et al.*, 1997). Essa resposta de formação óssea compensatória parece ocorrer mais tardiamente que o processo de reabsorção óssea.

No processo de remodelação óssea, o equilíbrio entre a formação e a reabsorção, executado pelas células das linhas osteoblástica e osteoclástica, respectivamente, é sustentado pelo eixo de regulação RANK/RANKL/OPG (BONEWALD & JOHNSON, 2008). O desequilíbrio desse eixo promove a osteoclastogênese, que aumenta a reabsorção óssea, ou a apoptose dos osteoclastos, impede a perda e estimulando a formação óssea (ZHANG, 2013). A literatura tem mostrado o envolvimento da obesidade e aumento do tecido adiposo com a desregulação do eixo RANKL/RANK/OPG e consequente alteração na massa óssea. Da mesma forma, a perda de peso e as mudanças na composição corporal induzidas pela cirurgia bariátrica, estariam ligadas ao processo de perda óssea, devido às alterações nas concentrações de adipocinas, como adiponectina e leptina (VILARASSA *et al.*, 2009; CAO, 2011; AGUIRRE *et al.*, 2014).

No presente estudo, as concentrações de RANKL aumentaram significativamente após a cirurgia, estabilizando-se somente após dois anos de procedimento. Associado a esse fato, a OPG apresentou redução estatisticamente significativa após três, 12 e 24 meses de cirurgia. Apesar de não termos observado correlação entre o RANKL e nenhum dos marcadores de remodelação óssea, a OPG correlacionou-se negativamente com o CTX após três meses de procedimento, momento esse em que foram observadas maiores concentrações do marcador de reabsorção. Estudos que avaliaram indivíduos de ambos os sexos, têm demonstrado aumento da atividade osteoclástica e da reabsorção óssea, associando-se positivamente com concentrações aumentadas de RANKL (EGHBALI-FATOURECHI *et al.*, 2003; CAO *et al.*, 2003). Contudo, Castrillón e cols. (2014), em estudo realizado com ratos obesos submetidos ao BGYR, observaram redução significativa na concentração de RANKL e aumento de leptina, e sugeriram que esta adipocina possa ter inibido a expressão do marcador (CASTRILLÓN *et al.*, 2014). Em humanos, após seis meses do procedimento de BGYR, Yared e cols. (2008), observaram, assim como no presente estudo, redução dos níveis de leptina e aumento de adiponectina, sem, entretanto, mostrar alteração na concentração de OPG (YARED *et al.*, 2008). Não foram encontrados mais estudos, em pacientes obesos, submetidos à cirurgia bariátrica, relacionando os marcadores RANKL e OPG, às alterações promovidas pela cirurgia.

Outra proteína envolvida no processo de remodelação óssea é a esclerostina que, expressa pelos osteócitos, apresenta íntima relação com a resposta óssea às cargas mecânicas impostas ao tecido e age como um modulador natural da função dos osteoblastos, sendo utilizada como novo marcador para avaliação da reabsorção óssea (BELLIDO *et al.*, 2005). Em situações de perdas de peso ou de desuso, sua concentração é aumentada, resultando em catabolismo do osso (ROBLING *et al.*, 2008). Estudos avaliando a ação dessa proteína sobre o *turnover* ósseo são escassos e tem apresentado resultados bastante controversos (VILLAREAL *et al.*, 2012; GRETHEN *et al.*, 2012). Estudo conduzido por Villareal e cols. (2012) mostrou aumento dessa proteína em indivíduos submetidos a um programa de perda de peso com dieta e atividade física, após redução de 10% peso corporal, quando comparados ao grupo que realizou apenas atividade física ou ao grupo controle, sem perda de peso (VILLAREAL *et al.*, 2012). Grethen e cols. (2012)

avaliaram 20 mulheres obesas, tanto no menacme como pós-menopausadas, em vigência ou não de terapia de reposição hormonal, apenas após a realização do BGYR, em comparação a 20 mulheres eutróficas, e discordaram desses achados, não verificando concentrações séricas de esclerostina diferentes nos dois grupos (GRETHEN *et al.*, 2012). No presente estudo, a concentração mediana de esclerostina apresentou aumento significativo de 48,8 %, após três meses de cirurgia, exatamente o período de maior perda de peso, quando comparado ao período pré-operatório. Essa elevação não perdurou ao completar um e dois anos de seguimento, retomando valores similares aos do momento pré-cirúrgico. Ao associar a esclerostina com os dados antropométricos, foi observada correlação negativa dessa proteína com o peso antes da cirurgia e com a MG após três meses de procedimento. Esses achados parecem reforçar a teoria do mecanostato ao sugerir que, assim como o excesso de peso antes da cirurgia está ligado às baixas concentrações de esclerostina, protegendo quanto à reabsorção óssea, a perda de peso, em especial de gordura corporal, induzida pela cirurgia bariátrica, poderia estimular o aumento da esclerostina. Desta forma, este poderia representar um dos mecanismos envolvidos no aumento da perda óssea pós-bariátrica.

Este estudo também avaliou fatores preditivos, para alteração dos marcadores de remodelação óssea após o procedimento. Dessa maneira, observou-se que a gordura corporal, localizada principalmente na região visceral, avaliada pela CC e CA, bem como concentrações de leptina antes da cirurgia, estariam associadas precocemente ao desequilíbrio no processo de remodelação óssea, correlacionando-se negativamente com a BSAP e com o CTX, respectivamente, aos três meses de pós-operatório, enquanto a adiponectina correlacionou-se positivamente com o CTX nesse período. Os valores de OPG antes da cirurgia também foram preditivos para a alteração do CTX no primeiro trimestre de seguimento. A leptina pré-operatória continua a se associar negativamente com o CTX após um ano de cirurgia, o que reforça a relação com a reabsorção óssea, e confirma os dados da literatura (OH *et al.*, 2005; BRUNO *et al.*, 2010; VILARRASA *et al.*, 2010; AGUIRRE *et al.*, 2014).

9. CONCLUSÕES

No presente estudo, concluiu-se que, em pacientes obesos submetidos à cirurgia de BGYR:

- as concentrações de CTX, adiponectina, RANKL e esclerostina, apresentaram aumento após o terceiro mês de cirurgia;
- as concentrações de leptina, OPG e BSAP, reduziram após a cirurgia;
- CTX, antes da cirurgia, associou-se com a leptina. Após a cirurgia, associou-se com: peso total e dos compartimentos corporais, CQ, leptina, adiponectina, FA total e OPG;
- BSAP associou-se, antes da cirurgia, com CA e com FA total. Após a cirurgia, associou-se com: FA total, 25-OH-Vit D, PTH;
- a redução do excesso de peso e das MG e MLG interferem sobre o processo de remodelação óssea.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse estudo, foram observadas algumas alterações relacionadas ao metabolismo ósseo durante os dois anos de seguimento das pacientes submetidas ao BGYR. A manutenção das concentrações séricas de Ca, P, Mg e FA total, sugere uma possível compensação metabólica das eventuais deficiências de ingestão e absorção frequentemente observadas com maior intensidade nos primeiros meses de cirurgia. Talvez, os íons avaliados nesse estudo necessitem de mais tempo para que se alterem, pois não se mostraram como os melhores parâmetros para avaliar a evolução do metabolismo ósseo, perante tantas mudanças metabólicas induzidas pela cirurgia bariátrica.

Apesar de ainda apresentar muitos casos de inadequação do *status* da vitamina D, foi observada melhora no percentual de casos com suficiência, após o procedimento. A suplementação e a própria metabolização da vitamina D, armazenada no tecido adiposo, podem ter sido os fatores de maior impacto nesse quadro. Em contrapartida, apesar de não ter havido aumento significativo de PTH, o número de casos com hiperparatireoidismo manteve-se elevado durante todo o estudo.

O aumento do *turnover* ósseo foi mostrado no presente estudo, por valores mais altos de CTX após três e 12 meses de cirurgia, sendo acompanhado pelo aumento da BSAP mais tardiamente, com alteração significativa somente após um ano de acompanhamento. Nesse estudo, as alterações nas concentrações dos marcadores de remodelação óssea, apresentaram correlação com as de adiponectina e leptina, sugerindo que estas adipocinas modulariam o processo de remodelação óssea e que a redução do tecido adiposo após a cirurgia poderia interferir negativamente sobre a saúde óssea.

As concentrações de RANKL, OPG e Esclerostina também apresentaram comportamento compatível com estudos encontrados na literatura que, apesar de poucos, sugerem forte correlação entre a perda de peso e as alterações na composição corporal com o aumento de reabsorção óssea e redução de DMO (ELISSONDO *et al.*, 2008; BRUNO *et al.*, 2010; GRETHEN *et al.*, 2012; NAOT *et al.*, 2014). O aumento significativo de RANKL, associado à redução da OPG após o procedimento cirúrgico bem como, a relação inversa obtida entre o CTX e a OPG aos três meses de cirurgia, sugerem aumento de atividade osteoclástica e de reabsorção óssea precocemente.

Finalmente, a correlação negativa entre a esclerostina e o peso corporal total antes do procedimento e, entre esta proteína e a MG após três meses de BGYR reforça a hipótese de que a tração exercida sobre o esqueleto estaria ligada ao processo de formação óssea e que a rápida e intensa perda de peso, induzidas pela cirurgia, poderia promover o catabolismo ósseo, seja pela ação de substâncias sintetizadas pelo tecido adiposo ou pela própria alteração do mecanostato.

Desta forma, para a saúde óssea, pacientes submetidos ao procedimento cirúrgico deveriam ser rigorosamente acompanhados em relação a vários aspectos de sua vida diária. Assim, além da alimentação equilibrada e completa e do uso da suplementação adequada, eles devem ser orientados à prática de exercícios físicos supervisionados, especialmente os que utilizam carga, procurando minimizar ou mesmo prevenir perdas ósseas futuras, e garantir ao paciente, melhor qualidade de vida.

11. REFERÊNCIAS

- AGUIRRE, L. et al. Increasing adiposity is associated with higher adipokine levels and lower bone mineral density in obese older adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 99, p. 3290-3299, 2014.
- AHIMA, R. S. et al. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. **Diabetes**, v. 55, suppl. 2, p. S145-S154, 2006.
- ALBALA, C. et al. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis. **Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.**, v. 20, n. 11, p. 1027-1032, 1996.
- AMERICAN SOCIETY FOR METABOLIC & BARIATRIC SURGERY. Position statement on emergency care of patients with complications related to bariatric surgery. **Surg. Obes. Relat. Dis.**, v. 6, p. 115-117, 2010.
- AMLING, M.; TAKEDA, S.; KARSENTY, G. A neuro (endo)crine regulation of bone remodeling. **Bioessays**, v. 22, p. 970-975, 2000.
- ARITA, Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose specific protein, adiponectin, in obesity. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 257, p. 79-83, 1999.
- ARMSTRONG, M. E. et al. Different effects of age, adiposity and physical activity on the risk of ankle, wrist and hip fractures in postmenopausal women. **Bone**, v. 50, n. 6, p.1394-1400, 2012.
- BALEMANS, W. et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). **Hum. Mol. Genet.**, v. 10, n. 5, p. 537-543, 2001.
- BELL, N. H. Bone loss and gastric bypass surgery for morbid obesity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 3, p.1059-1060, 2004.
- BELLIDO, T. et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. **Endocrinology**, v. 146, p. 4577-4583, 2005.
- BERRINGTON DE GONZALEZ, A. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. **N. Engl. J. Med.**, v. 363, p. 2211-2219, 2010. Erratum in: *N. Engl. J. Med.*, v. 365, p. 869, 2011.
- BEZERRA, M. C. et al. RANK, RANKL and osteoprotegerin in arthritic bone loss. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 38, n. 2, p. 161-170, 2005.

- BIAGIONI, M. F. et al. Weight-reducing gastroplasty with Roux-en-Y gastric bypass: impact on vitamin D status and bone remodeling markers. **Metab. Syndr. Relat. Disord.**, v.12, n. 1, p. 11-15, 2014.
- BIVER, E. et al. Influence of adipokines and ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 96, n. 9, p. 2703-2713, 2011.
- BLAIN, H. et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 87, p. 1030-1035, 2002.
- BLOOMFIELD, S. A. Disuse osteopenia. **Curr. Osteoporos. Rep.**, v. 8, n. 2, p. 91-97, 2010.
- BLUM, M. et al. Leptin, body composition and bone mineral density in premenopausal women. **Calcif. Tissue Int.**, v. 73, p. 27-32, 2003.
- BONEWALD, L. F.; JOHNSON, M. L. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. **Bone**, v. 42, n. 4, p. 606-615, 2008.
- BROLIN, R. E. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity **JAMA**, v. 288, n. 22, p. 2793-2796, 2002.
- BRUNKOW, M. E. et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. **Am. J. Hum. Genet.**, v. 68, p. 577-589, 2001.
- BRUNO, C. et al. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-en-Y bariatric surgery: correlation with the reduction in leptin. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 95, n. 1, p. 159-166, 2010.
- BRZOZOWSKA, M. M. et al. Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. **Obes. Rev.**, v. 14, n. 1, p. 52-67, 2013.
- BURGER, E. H.; KLEIN-NULEND, J. Mechanotransduction in bone-role of the lacunocanalicular network. **FASEB J.**, v.13, suppl., p. S101-S112, 1999.
- CAO, J. et al. Expression of RANKL and OPG correlates with age-related bone loss in male C57BL/6 mice. **J. Bone Miner. Res.**, v. 18, n. 2, p. 270-277, 2003.
- CAO, J. J. Effects of obesity on bone metabolism. **J. Orthop. Surg. Res.**, v. 6, p. 30, 2011.

- CAPELLA, J. F.; CAPELLA, R. F. The weight reduction operation of choice: vertical banded gastroplasty or gastric bypass. **Am. J. Surg.**, v. 171, p. 74-79, 1996.
- CARLIN, A. M. et al. Effect of gastric bypass surgery on vitamin D nutritional status. **Surg. Obes. Relat. Dis.**, v. 2, n. 6, p. 638-642, 2006.
- CARRASCO, F. et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. **Obes. Surg.**, v. 19, n. 1, p. 416, 2009.
- CASAGRANDE, D. S. et al. Changes in bone mineral density in women following 1-year gastric bypass surgery. **Obes. Surg.**, v. 22, n. 8, p. 1287-1292, 2012.
- CASTRILLÓN, J. L. P. et al. Effect of two types of bariatric surgery (gastrojejunal bypass and sleeve gastroplasty) on gene expression of bone remodeling markers in goto-kakizaki rats. **Obes. Surg.**, v. 24, n. 1, p. 37-41, 2014.
- COATES, P. S. et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 3, p. 1061-1065, 2004.
- COLLAZO-CLAVELL, M. L. et al. Osteomalacia after Roux-en-Y gastric bypass. **Endocr. Pract.**, v. 10, n. 3, p. 195-198, 2004.
- COMPSTON, J. E. et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. **Am. J. Med.**, v. 124, n. 11, p. 1043-1050, 2011.
- CORNISH, J. et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. **J. Endocrinol.**, v. 175, p. 405-415, 2002.
- CRUZ, M. R. R.; MORIMOTO, I. M. I. Intervenção nutricional no tratamento cirúrgico da obesidade mórbida: resultados de um protocolo diferenciado. **Rev. Nutr.**, v. 17, n. 2, p. 263-272, 2004.
- DA CRUZ, I. B. et al. Obesity prevalence among oldest-old and its association with risk factors and cardiovascular morbidity. **Rev. Assoc. Med Bras.**, v. 50, n. 2, p. 172-177, 2004.

- DEITEL, M.; GREENSTEIN, R. Editorial: recommendations for reporting weight loss. **Obes. Surg.**, v. 13, p. 159-160, 2003.
- DENNISON, E. M. et al. Plasma leptin concentration and change in bone density among elderly men and women: the Hertfordshire Cohort Study. **Calcif. Tissue Int.**, v. 74, p. 401-406, 2004.
- DUCY, P. et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. **Cell**, v. 100, p. 197-207, 2000.
- EGHBALI-FATOURECHI, G. et al. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. **J. Clin. Invest.**, v. 111, n. 8, p. 1221-1230, 2003.
- ELIAS, E. et al. Bone mineral density and expression of vitamin D receptor-dependent calcium uptake mechanisms in the proximal small intestine after bariatric surgery. **Br. J. Surg.**, v. 101, n. 12, p. 1566-1575, 2014.
- ELISSONDO, N. et al. Adiponectina: una adipocitoquina con múltiples funciones protectoras. **Acta Bioquím. Clín. Latinoam.**, v. 42, n. 1, p. 17-33, 2008.
- FARAJ, M. et al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 4, p. 1594-1602, 2003.
- FERRER CAÑABATE, J.; TOVAR, I.; MARTINES, P. Osteoprotegerina y Sistema RANKL/RANK: ¿el futuro Del metabolismo óseo? **Ann. Med. Intern.**, v.19, p. 385-388, 2002.
- FLEISCHER, J. et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 93, n. 10, p. 3735-3740, 2008.
- FONTANA, L. Neuroendocrine factors in the regulation of inflammation: excessive adiposity and calorie restriction. **Exp. Gerontol.**, v. 44, n. 1-2, p. 41-45, 2009.
- FROST, H. M. Bone "mass" and the "mechanostat". A proposal. **Anat. Rec.**, v. 219, p. 1-9, 1987.

- FUJOKA, K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. **Diabetes Care**, v. 28, n. 2, p. 481-484, 2005.
- GARG, A. Adipose tissue dysfunction in obesity and lipodystrophy. **Clin. Cornerstone**, v. 8, suppl. 4, p. S7-S13, 2006.
- GARRIDO JÚNIOR, A. B. G. Situações especiais: tratamento da obesidade mórbida. In: HALPERNET, A. et al. **Obesidade**. São Paulo: Lemos, 1998. p. 331-340.
- GARRIDO, A. F. F. Tratamento cirúrgico da obesidade: aspectos cardiovasculares. Diretrizes para cardiologistas sobre o excesso de peso e doença cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 78, p. 1-13, 2002.
- GIUSTI, V. et al. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: potential role of serum C telopeptides for followup. **Int. J. Obes.**, v. 29, p.1429-1435, 2005.
- GOODE, L. R. et al. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. **Obes. Res.**, v.12, p. 40-47, 2004.
- GOODMAN, Neil F. et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. **Endocrine practice**, v. 17, p. 1-25, 2011.
- GRETHEN, E. et al. Serum leptin, parathyroid hormone, 1,25-dihydroxyvitamin d, fibroblast growth factor 23, bone alkaline phosphatase, and sclerostin relationships in obesity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 97, n. 5, p.1655-1662, 2012.
- GUNNEY, E. et al. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. **Obes. Surg.**, v. 13, n. 3, p. 383-388, 2003.
- HALPERN, Z. S. C.; RODRIGUES, M. D. B.; COSTA, R. F. Determinantes fisiológicos do controle de peso e apetite. **Rev. Psiquiatr. Clín.**, v. 31, n. 4, p.150-153, 2004.
- HAMRICK, M. W. Leptin, bone mass, and the thrifty phenotype. **J. Bone Miner. Res.**, v. 19, n. 10, p. 1607-1611, 2004.

- HOGAN, S. L. The effects of weight loss on calcium and bone. **Crit. Care Nurs.**, v. 28, n. 3, p. 269-275, 2005.
- HOJO, V. E. S.; MELO, J. M.; NOBRE, L. N. Alterações hormonais após cirurgia bariátrica. **Rev. Bras. Nutr. Clín.**, v. 22, n. 1, p. 77-82, 2007.
- HOLDSTOCK, C. et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, n. 7, p. 3177-3183, 2003.
- HOLICK, M. F.; CHEN, T. C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 87, n. 4, p. 1080S-1086S, 2008.
- HOLLOWAY, W. R. et al. Leptin inhibits osteoclast generation. **J. Bone Miner. Res.**, v. 17, n. 2, p. 200-209, 2002.
- HUDA, M. S. B.; WILDING, J. P. H.; PINKNEY, J. H. Gut peptides and the regulation of appetite. **Obes. Rev.**, v. 7, n. 2, p. 163-182, 2006.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. In: _____. **Pesquisa de orçamentos familiares: 2008-2009**. Rio de Janeiro: IBGE, 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao> />. Acesso em: 17 dez. 2014.
- JELLIFFE, D. B. **Evaluación del estado de nutrición de la comunidad**. Ginebra: Organización Mundial de La Salud, 1968. p. 291. (OMS Série de Monografias, 53).
- JOHNSON, J. M. et al. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. **Ann. Surg.**, v. 243, p. 701-704, 2006.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008. p. 136-153.
- KANAZAWA, I. Adiponectin in metabolic bone disease. **Curr. Med. Chem.**, v. 19, n. 32, p. 5481-5492, 2012.
- KARSENTY, G. Leptin controls bone formation through a hypothalamic relay. **Recent Prog. Horm. Res.**, v. 56, p. 401-415, 2005.
- KELLER, H.; KNEISSEL, M. SOST is a target gene for PTH in bone. **Bone**, v. 37, p. 148-158, 2005.

- KERSHAW, E. E.; FLIER, J. S. Adipose tissue as an endocrine organ. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 6, p. 2548-2556, 2004.
- KIM, J. Y. et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. **J. Clin. Invest.**, v. 117, n. 9, p. 2621-2637, 2007.
- KIM, K. H. et al. A cysteine-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 14, p. 11252-1156, 2001.
- KIRCHENGAST, S. et al. Body composition characteristics are associated with the bone density of the proximal femur end in middle- and old-aged women and men. **Maturitas**, v. 39, n. 2, p. 133-145, 2001.
- KISSEBAH, A. H. Central obesity: measurement and metabolic effects. **Diabetes Rev.**, v. 5, p. 8-20, 1997.
- KNOKE, J. D.; BARRETT-CONNOR, E. Weight loss: a determinant of hip bone loss in older men and women. The Rancho Bernardo Study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 158, n. 12, p. 1132-1138, 2003.
- KONTOGIANNI, M. D. et al. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. **J. Bone Miner. Res.**, v. 19, n. 4, p. 546-551, 2004.
- LEE, Y. J. et al. Leptin receptor isoform expression in rat osteoblasts and their functional analysis. **FEBS Lett.**, v. 528, p. 43-47, 2002.
- LENCHIK, L. et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. **Bone**, v. 33, n. 4, p. 646-651, 2003.
- LEWIECKI, E. M. Sclerostin: a novel target for intervention in the treatment of osteoporosis. **Discov. Med.**, v. 12, n. 65, p. 263-273, 2011.
- LI, J. et al. Rank is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 97, n. 4, p. 1566-1571, 2000.
- LIU, H. et al. Microtubule assembly affects bone mass by regulating both osteoblast and osteoclast functions: stathmin deficiency produces an osteopenic phenotype in mice. **J. Bone Miner. Res.**, v. 26, n. 9, p. 2052-2067, 2011.

- LOOMBA-ALBRECHT, L. A.; STYNE, D. M. Effect of puberty on body composition. **Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.**, v. 16, n. 1, p.10-15, 2009.
- LUO, X. H. et al. Adiponectin stimulates RANKL and inhibits OPG expression in human osteoblasts through the MAPK signaling pathway. **J. Bone Miner. Res.**, v. 21, n. 10, p. 1648-1656, 2006.
- LUVIZOTTO, R. A. et al. Administration of physiologic levels of triiodothyronine increases leptin expression in calorie-restricted obese rats, but does not influence weight loss. **Metabolism**, v. 59, n. 1, p. 1-6, 2010.
- MAOR, G. et al. Leptin acts as a growth factor on the chondrocytes of skeletal growth centers. **J. Bone Miner. Res.**, v.17, n. 6, p. 1034-1043, 2002.
- MARTINS, M. V. D. C. Porque o “by-pass” gástrico em Y de Roux é atualmente a melhor cirurgia para tratamento da obesidade. **Rev. Bras. Videocir.**, v. 3, n. 2, p. 102-104, 2005.
- MASON, E. E. Bone disease from duodenal exclusion. **Obes. Surg.**, v.10, n. 6, p. 585-586, 2000.
- MATSUBARA, M.; MARUOKA, S.; KATAYOSE, S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 147, n. 2, p. 173-180, 2002.
- MATSUZAWA, Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. **FEBS Lett.**, v. 580, n. 12, p. 2917-2921, 2006.
- MECHANICK, J. I. et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) position paper on obesity and obesity medicine. **Endocr. Pract.**, v. 18, n. 5, p. 642-648, 2012.
- MECHANICK, J. I. et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. **Endocr. Pract.**, v. 19, n. 2, p.337-372, 2013.
- MIFFLIN, M. D. et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 51, n. 2, p. 241-247, 1990.

- MIYAZAKI, T. et al. Changes in receptor activator of nuclear factor-kappaB, and its ligand, osteoprotegerin, bone-type alkaline phosphatase, and tartrate-resistant acid phosphatase in ovariectomized rats. **J. Cell. Biochem.**, v. 93, n. 3, p. 503-512, 2004.
- MOESTER, M. J.; PAPAPOULOS, S. E.; LÖWIK, C. W. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. **Calcif. Tissue Int.**, v. 87, n. 2, p. 99-107, 2010.
- MOHITI-ARDEKANI, J. et al. Relationships between serum adipocyte hormones (adiponectin, leptin, resistin), bone mineral density and bone metabolic markers in osteoporosis patients. **J. Bone Miner. Metab.**, v. 32, p. 400-404, 2014.
- MOLINA, P. E. Cálcio. In:_____. **Fisiologia endócrina**. 2. ed. São Paulo: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007. cap. 10.
- MÔNACO, D. V.; MERHI, V. A. L.; ARANHA, N. Impacto da cirurgia bariátrica “tipo Capella modificado” sobre a perda ponderal em pacientes com obesidade mórbida. **Rev. Ciênc. Méd.**, v. 15, n. 4, p. 289-298, 2012.
- MONTEIRO, F. C. et al. Effects of weight loss induced by bariatric surgery on the prevalence of metabolic syndrome. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 92, n. 6, p. 452-456, 2009.
- MORBERG, C. M. et al. Leptin and bone mineral density: a cross-sectional study in obese and nonobese men. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 88, p.5795-5800, 2003.
- MUSTAFAT, S. A cirurgia bariátrica e a perda óssea. **Int. J. Nutrol.**, v. 7, n. 1, p. 22-30, 2014.
- NAKAMICHI, Y. et al. Osteoprotegerin reduces the serum level of receptor activator of nf-b ligand derived from osteoblasts. **J. Immunol.**, v. 178, n. 1, p. 192-200, 2007.
- NAKASHIMA, T. et al. Protein expression and functional difference of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand: modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 275, n. 3, p. 768-775, 2000.

- NAOT, D.; CORNISH, J. Cytokines and hormones that contribute to the positive association between fat and bone. **Front. Endocrinol.**, v. 5, p. 1-9, 2014.
- NIH CONFERENCE. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. **Ann. Intern. Med.**, v. 115, p. 956-961, 1991.
- NOVACK, D. V.; TEITELBAUM, S. L. The osteoclast: friend or foe? **Annu. Rev. Pathol.**, v. 3, p. 457-484, 2008.
- NUSSE, R. Wnt signaling in disease and in development. **Cell Res.**, v. 15, n. 1, p. 28-32, 2005.
- OGDEN, C. L. et al. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2020. **NCHS Data Brief.**, v. 82, p. 1-8, 2012.
- OH, K. W. et al. The relationship between serum resistin, leptin, adiponectin, ghrelin levels and bone mineral density in middle-aged men. **Clin. Endocrinol.**, v. 63, n. 2, p. 131-138, 2005.
- OSHIMA, K. et al. Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 331, n. 2, p. 520-526, 2005.
- OUCHI, N. et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP dependent pathway. **Circulation**, v. 102, n. 11, p. 1296-1301, 2000.
- OUCHI, N. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. **Circulation**, v. 100, n. 25, p. 2473-2476, 1999.
- PAPAITSOU, E. F. et al. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. **Maturitas**, v. 15, n. 3, p. 185-193, 2004.
- PAPAPIETRO, K. et al. Disminución de masa ósea post-cirugía bariátrica con by-pass en Y de Roux. **Nutr. Hosp.**, v. 28, n. 3, p. 631-636, 2013.
- PASCO, J. A. et al. Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, n. 5, p. 1884-1887, 2001.

- PENG, X. D. et al. Relationships between serum adiponectin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in Chinese men. **Clin. Chim. Acta**, v. 387, n. 1, p. 31-35, 2008.
- PEREIRA, F. A. et al. Impact of marked weight loss induced by bariatric surgery on bone mineral density and remodeling. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 40, n. 4, p. 509-517, 2007.
- PIRRO, M. et al. High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. **J. Bone Miner. Metab.**, v. 28, n. 1, p. 88-93, 2010.
- PRADO, W. L. et al. Obesity and inflammatory adipokines: practical implications for exercise prescription. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v. 15, n. 5, p. 378-383, 2009.
- PUGNALE, N. et al. Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese premenopausal women. **Int. J. Obes.**, v. 27, n. 1, p. 110-116, 2003.
- REGISTER, T. C. et al. Relationships between serum adiponectin and bone density, adiposity and calcified atherosclerotic plaque in the African American-Diabetes Heart Study. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 98, n. 5, p. 1916-1922, 2013.
- REID, I. R. Obesity and osteoporosis. **Ann. Endocrinol. (Paris)**, v. 67, n. 2, p. 125-129, 2006.
- RESELAND, J. E. et al. Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. **J. Bone Miner. Res.**, v. 16, n. 8, p. 1426-1433, 2001.
- RICCI, T. A. et al. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 73, n. 2, p. 347-352, 2001.
- ROBLING, A. G. et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. **J. Biol. Chem.**, v. 283, n. 9, p. 5866-5875, 2008.

- ROCHA, Q. S. et al. Perda ponderal após gastroplastia em Y de roux e importância do acompanhamento nutricional: uma revisão de literatura. **Comun. Ciênc. Saúde**, v. 22, n. 1, p. 61-70, 2011.
- RODRIGUES, A. M.; SUPLICY, H. L.; RADOMINSKI, R. B. Controle neuroendócrino do peso corporal. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 47, n. 4, p. 398-409, 2003.
- RONDINONE, C. M. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. **Endocrine**, v. 29, n. 1, p. 81-90, 2006.
- RYAN, D. H. et al. Nonsurgical weight loss for extreme obesity in primary care settings: results of the Louisiana Obese Subjects Study. **Arch. Intern. Med.**, v. 170, n. 2, p. 146-154, 2010.
- SALAMONE, L. M. et al. Effect of a lifestyle intervention on bone mineral density in premenopausal women: a randomized trial. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 70, n. 1, p. 97-103, 1999.
- SAMBROOK, P. N.; EBELING, P. Osteonecrosis of the jaw. **Curr. Rheumatol. Rep.**, v. 10, n. 2, p. 97-101, 2008.
- SANTOS, M. T. A. et al. Alterações de parâmetros relacionados ao metabolismo ósseo em mulheres submetidas à derivação gástrica em Y de Roux. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 56, n. 6, p. 376, 2012.
- SARNI, R. O. S. Avaliação antropométrica e de composição corporal. In: _____. **Biodisponibilidade de nutrientes**. São Paulo: Manole, 2005. v. 1, p. 447-458.
- SCHOENAU, E. Bone mass increase in puberty: what makes it happen? **Horm. Res.**, v. 65, suppl. 2, p. S2-S10, 2006.
- SEGAL, A.; LIBANORI, H. T.; AZEVEDO, A. Bariatric surgery in a patient with possible psychiatric contraindications. **ObesSurg.**, v.12, n.4, p.598-601, 2002.
- SHEHZAD, A. et al. Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. **Hormones (Athens)**, v. 11, n. 1, p. 8-20, 2012.
- SILVA, R. F.; KELLY, E. O. Prevalência e fatores interferentes no reganho de peso em mulheres que se submeteram ao Bypass Gástrico em Y de Roux após 2 anos de cirurgia bariátrica. **RBONE Rev. Bras. Obes. Nutr. Emagr.**, v. 8, n. 47, p. 134-141, 2014.

- SLATER, G. H. et al. Serum fatsoluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. **J. Gastrointest. Surg.**, v. 8, n. 1, p. 48-55, 2004.
- SOARES, C. C.; FALCÃO, M. C. Abordagem nutricional nos diferentes tipos de cirurgia bariátrica. **Rev. Bras. Nutr. Clín.**, v. 22, n. 1, p. 59-64, 2007.
- STEPPAN, C. M. et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. **Regul. Pept.**, v. 92, n. 1, p. 73-78, 2000.
- THOMAS, T. et al. Role of serum leptin, insulin, and estrogen levels as potential mediators of the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. **Bone**, v. 29, n. 2, p. 114-120, 2001.
- THOMAS, T. Leptin: a potential mediator for protective effects of fat mass on bone tissue. **Joint Bone Spine**, v. 70, n. 1, p. 18-21, 2003.
- TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 6, n. 10, p. 772-783, 2006.
- TOHIDI, M. et al. Omentin-1, visfatin and adiponectin levels in relation to bone mineral density in Iranian postmenopausal women. **Bone**, v. 51, n. 5, p. 876-881, 2012.
- TRAYHURN, P.; WOOD, I. S. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of White adipose tissue. **Br. J. Nutr.**, v. 92, p. 347-355, 2004.
- TREMOLLIÈRES, F.; POUILLES, J. M.; RIBOT, C. Effect of long-term administration of progestogen on post-menopausal bone loss: result of a two year, controlled randomized study. **Clin. Endocrinol.**, v. 38, n. 6, p. 627-631, 1993.
- TSIFTISIS, D. D. A. et al. Bone mass decreases in morbidly obese women after long limb-biliopancreatic diversion and marked weight loss without secondary hyperparathyroidism. A physiological adaptation to weight loss? **Obes. Surg.**, v. 19, n. 11, p. 1497-1503, 2009.
- UKKOLA, O.; SANTANIEMI, M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? **J. Mol. Med.**, v. 80, n. 11, p. 696-702, 2002.
- VAN BEZOOIJEN, R. L.; ROELEN, B. A.; VISSER, A. Sclerostin is an osteocyte: expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. **J. Exp. Med.**, v. 199, n. 6, p. 805-814, 2004.

- VAN BEZOOIJEN, R. L.; TEN DIJKE, P.; PAPAPOULOS, S. E. SOST/sclerostin, an osteocyte-derived negative regulator of bone formation. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 16, n. 3, p. 319-327, 2005.
- VAN BEZOOIJEN, R. L. et al. Wnt but not BMP signaling is involved in the inhibitory action of sclerostin on BMP-stimulated bone formation. **J. Bone Miner. Res.**, v. 22, n. 1, p. 19-28, 2007.
- VASCONCELOS, R. S. et al. Factors associated with secondary hyperparathyroidism in premenopausal women undergoing Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of obesity. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 54, n. 2, p. 233-238, 2010.
- VENDRELL, J. et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: relationships in obesity. **Obes. Res.**, v. 12, n. 6, p. 962-971, 2004.
- VIEGAS, M. et al. Bariatric surgery and bone metabolism: a systematic review. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 54, n. 2, p. 158-163, 2010.
- VIGUERIE, N. et al. Adipose tissue gene expression in obese subjects during low-fat and high-fat hypocaloric diets. **Diabetologia**, v.48, n.1, p.123-131, 2005.
- VILARRASA, N. et al. Study of the relationship between adiponectin, interleukin-18, ghrelin and bone mineral density in morbidly obese women after gastric bypass. **Endocrinol. Nutr.**, v. 56, n. 7, p. 355-360, 2009.
- VILLAREAL, R. A. et al. Weight loss in obese older adults increases serum sclerostin and impairs hip geometry but both are prevented by exercise training. **J. Bone Miner. Res.**, v. 27, n. 5, p. 1215-1221, 2012.
- WALICKA, M. et al. Influence of weight reduction on leptin concentration and bone mineral density in patients with morbid obesity before and 6 months after bariatric surgery. **Endokrynol. Pol.**, v. 60, n. 2, p. 97-102, 2009.
- WARNE, J. P. Tumour necrosis factor- α : a key regulator of adipose tissue mass. **J. Endocrinol.**, v. 177, n. 3, p. 351-355, 2003.
- WEYER, C. et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 86, n. 5, p. 1930-1935, 2001.

- WINKLER, G. et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF- α) - position in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF- α , soluble serum TNF- receptor-2 concentrations and C peptide level. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 149, n. 2, p. 129-135, 2003.
- WOLF, G. Insulin resistance and obesity: resistin, a hormone secreted by adipose tissue. **Nutr. Rev.**, v. 62, n. 10, p. 389-394, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organ. Tech. Rep. Ser.**, v.894, p.1-253, 2000.
- YAMAUCHI, M. et al. Plasma leptin concentrations are associated with bone mineral density and the presence of vertebral fractures in postmenopausal women. **Clin. Endocrinol.**, v. 55, n. 3, p. 341-347, 2001.
- YAMAUCHI, T. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. **Nat. Med.**, v. 7, n. 8, p. 941-946, 2001.
- YARED, M. H. G. et al. Osteoprotegerin in relation to body weight, lipid parameters insulin sensitivity, adipocytokines, and C-reactive protein in obese and non-obese young individuals: results from both cross-sectional and interventional study. **Eur. J. Endocrinol.**, v. 158, n. 3, p. 353-359, 2008.
- YOUSSEF, Y. et al. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. **Surg. Endosc.**, v. 21, n. 8, p. 1393-1396, 2007.
- YU, E. W. et al. Bone loss after bariatric surgery: discordant results between DXA and QCT bone density. **J. Bone Miner. Res.**, v. 29, n. 3, p. 542-550, 2014.
- ZHANG, H. et al. Relationships between serum adiponectin, apelin, leptin, resistin, visfatin levels and bone mineral density, and bone biochemical markers in post-menopausal Chinese women. **J. Endocrinol. Invest.**, v. 33, n. 10, p. 707-711, 2010.

12. ANEXOS

ANEXO I



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18.618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: tsarden@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

Botucatu, 08 de Novembro de 2010.

Of. 521/10-CEP

Ilustríssima Senhora
Prof.^a Dr.^a Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto
Departamento de Clínica Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Dr.^a Gláucia,

De ordem do Senhor Coordenador deste CEP, informo que Projeto de Pesquisa (**Protocolo CEP 3710-2010**) "Efeito da perda de peso e alterações da composição corporal sobre o metabolismo ósseo e secreção hormonal em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica de bypass gástrico em Y de Roux", a ser conduzido por Maria Fernanda Giovanetti Biagioni, com a orientação de Vossa Senhoria, com a coorientação da Dr.^a Adriana Lucia Mendes, com a colaboração do Prof. Dr. Celso Vieira de Souza Leite, recebeu do relator parecer favorável aprovado em reunião de 08 de novembro de 2010.

Situação do Projeto: APROVADO. Ao final da execução deste Projeto, apresentar ao CEP "Relatório Final de Atividades".

Atenciosamente,

Alberto Santos Capelluppi
Secretário do CEP

ANEXO II

Informação nutricional de polivitamínico / polimineral orientado para uso pós-cirúrgico das pacientes submetidas ao BGYR.

INFORMAÇÃO NUTRICIONAL		
Porção de 1,495g (1 comprimido)		
Quantidade por porção		%VD (*)
Carboidratos	0g dos quais	0%
Açúcares	0g	**
Retinol (Vit. A)	5000 UI	214
Colecalciferol (Vit. D3)	400 UI	200
Ácido ascórbico (Vit. C)	100 mg	133
Ácido fólico	1mg	250
Acetato de tocoferol (Vit. E)	30 UI	200
Biotina	30mcg	100
Cloridrato de piridoxina (Vit. B6)	10mg	526
Cianocobalamina (Vit. B12)	12mcg	500
Niacinamida	20mg	143
Riboflavina (Vit. B2)	3,4mg	309
Mononitrato de tiamina (Vit. B1)	3mg	214
Ácido pantotênico	10mg	200
Cromo (cloreto de cromo)	25mcg	100
Cálcio (carbonato de cálcio)	250mg	25
Ferro (fumarato ferroso)	60mg	750
Molibdênio (molibdato de sódio)	25mcg	56
Magnésio (óxido de magnésio)	25mg	8
Manganês (sulfato de manganês)	5mg	278
Zinco (óxido de zinco)	25mg	312
Iodo (iodeto de potássio)	150mcg	100
Cobre (óxido de cobre)	2mg	222

*% Valores diários de referência com base em uma dieta de 2000kcal.

**Valor diário não estabelecido.

Fonte: Bula Materna[®].

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

CAMPUS DE BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

BOTUCATU, SP – RUBLÃO JUNIOR – CEP. 18618-970 – CP. 584 – FONE-(14) 6822-2969 – FAX (14) 6822-2238

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)

Nome:		Idade:	
RG-HC paciente:	RG n°:	SSP/	
Responsável legal:		Natureza:	
RG do responsável n°:		SSP/	
Endereço:		Cidade:	
Telefone para contato:			

Eu _____, fui convidada a participar do trabalho intitulado “**Efeito da perda de peso e alterações da composição corporal sobre o metabolismo ósseo e secreção hormonal em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica de Bypass Gástrico em Y de Roux.**”. Recebi informações que o presente estudo tem por objetivo, a partir dos dados coletados por meio de um protocolo de atendimento e informações adquiridas no prontuário, avaliar os efeitos da perda de peso, mudança de composição corporal e alterações hormonais induzidas pela cirurgia de BGYR, sobre o metabolismo ósseo em pacientes submetidos a essa técnica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB), Unesp.

O estudo incluirá medidas de peso, altura e avaliação de um registro alimentar de 72 horas e um questionário de frequência alimentar, aplicados por meio de um protocolo no mesmo dia das consultas de rotina. Será utilizado também, como procedimento da pesquisa, a coleta de sangue e urina após um ano e dois anos de cirurgia, para análise do perfil ósseo. Os exames serão realizados por profissionais treinados e experientes, não sendo previsto nenhum desconforto ou risco a minha saúde. Estas dosagens serão realizadas durante minhas coletas de rotina, não sendo previstos comparecimentos adicionais ao laboratório para este fim. Será necessária a coleta de cerca de nove mililitros de sangue além do que normalmente seria coletado, na rotina. Fui alertada também de que os resultados obtidos no estudo poderão ser divulgados futuramente em meios de comunicação acadêmica e encontros de profissionais de saúde, sendo minha privacidade mantida em sigilo.

Com a assinatura abaixo, declaro ser de minha opção participar do estudo após ter sido devidamente esclarecido e informado sobre o mesmo, e tenho conhecimento que a qualquer momento, poderei abandonar o estudo, sendo que minha decisão não acarretará em prejuízo no meu tratamento e atendimentos futuros nessa instituição.

Assinatura do voluntário_____
Assinatura do pesquisador**Responsável Clínico pela pesquisa:** Prof^a Dr^a Gláucia M.F.S. Mazeto/ Pesquisadora: **Maria Fernanda G. Biagioni**Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP Telefones para contatos. (14)3815-8829 e (14) 3811-6213 e-mail: mfernandanutri@hotmail.com

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143

Botucatu _____, de _____ de 201__.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

CAMPUS DE BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

BOTUCATU, SP – RUBIÃO JUNIOR – CEP. 18618-970 – CP. 584 – FONE-(14) 6822-2969 – FAX (14) 6822-2238

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL - BYPASS GÁSTRICO EM Y DE ROUX

Nome: _____		RG-HC: _____
DN: ____/____/____	Idade: _____	Sexo: () F () M
Escolaridade: _____	Profissão: _____	Estado Civil: _____
Cor: () branca () negra () amarela () parda		Religião: _____
Data da avaliação: ____/____/____		

HISTÓRIA CLÍNICA

HISTÓRICO DA OBESIDADE

TRATAMENTOS PRÉVIOS DA OBESIDADE

Uso de medicação: () S () N Quais: _____

Consulta com Nutricionista: () S () N

Resultados obtidos: _____

ANTECEDENTES PESSOAIS

() Diabetes Mellitus Tipo ____ () Neoplasias () Dist. TGI
 () HAS () Dislipidemia () DCV
 () Disf. Renal () Outro _____

ANTECEDENTES FAMILIARES

() Diabetes Mellitus Tipo ____ () Neoplasias () Dist. TGI
 () HAS () Dislipidemia () DCV
 () Disf. Renal () Distúrbios ósseos () Tireopatias
 () Outro _____

MEDICAMENTOS EM USO

DADOS COMPORTAMENTAIS

Tabagismo: () S () N Quantidade: _____

Etilismo: () S () N Tipo de bebida: _____ Quantidade: _____

Prática de atividade física: () S () N Quantidade/Frequência: _____

Exposição solar: Tempo/horário: _____

HISTÓRIA ALIMENTAR

Dentição: () presente () ausente obs: _____

Mastigação / deglutição: queixas () S () N obs: _____

Alteração do paladar: () S () N

Hábitos alimentares (preferências, aversões, alergias e/ou intolerâncias): _____

Local de realização das refeições: _____

Queixas de compulsão () S () N Situação/Alimento: _____

AVALIAÇÃO FÍSICA

Hábito intestinal: frequência _____ () com esforço () sem esforço

Ingestão hídrica: quantidade/dia _____

Queixas do TGI: _____

DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso pré-op:	Kg	Estatura:	m	IMC pré:	Kg/m ²	% adequação:
Peso habitual:	Kg	Peso inicial:	Kg	Peso ideal aj.:	Kg	IMC ideal aj.:
CC:	cm	CA:	cm	CQ:	cm	RCQ:
PP:	cm	CB:	cm			
BIOIMPEDÂNCIA						
IMC/Res.:		TMB:	Kcal	% Água:		Água corp.:
Peso MG:	Kg	% MG:		Peso MLG:	Kg	%MLG:
%MG ideal:		MLG ideal:		Kg		%Água corp. ideal:

DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL

Recordatório alimentar de 24 horas

Desjejum (hs):

Lanche da tarde (hs)

Colação (hs)

Jantar (hs)

Almoço (hs)

Ceia (hs)

Óleo: ____frascos/ mês/ ____pessoas

Açúcar: ____Kg/ mês/____pessoas

Exames Solicitados:

1º Retorno em: ____/____/____

ANEXO V

Evolução dos principais exames laboratoriais* em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Dados laboratoriais	Período				p ⁽¹⁾	CM ⁽²⁾
	T0	T3	T12	T24		
25-OH-Vit D (ng/mL)	21,0 (12,4; 37,6)	26,4 (11,9; 36,6)	26,1 (12,9; 42,1)	23 (11,3; 49,4)	0,044	ns
PTH (pg/mL)	58,9 (19,6; 158,3)	59,9 (25; 143,1)	65,7 (39,5; 245,5)	65,1 (27,2; 185,4)	0,034	ns
Adiponectina (µg/mL)	7,4 (1,7; 18,4)	10,3 (5,1; 60,8)	13,0 (6,2; 28,2)	13,8 (3,0; 34,6)	<0,001	T0 < T3, T12, T24 T3 < T24
Leptina (ng/mL)	34,4 (14,7; 51,9)	20,5 (6,2; 34,6)	16,8 (3,3; 45,8)	22,5 (1,9; 52,7)	<0,001	T0 > T3, T12, T24
CTX (ng/mL)	0,2 (0,1; 2,2)	0,6 (0,4; 6,0)	0,5 (0,2; 0,9)	0,3 (0,2; 0,7)	<0,001	T0 < T3, T12 T3 > T24
BSAP (µg/L)	10,1 (5,4; 18,9)	8,7 (5,5; 14,1)	13,9 (6,9; 30,2)	15,9 (6,9; 44)	<0,001	T0 < T12, T24 T3 < T12, T24
RANKL (pmol/L)	0,1 (0,0; 0,5)	0,3 (0,0; 2,0)	0,2 (0,0; 0,7)	0,2 (0,0; 0,5)	<0,001	T0 < T3 ; T3 > T24
OPG (pmol/L)	3,6 (1,1; 11,5)	3,3 (0,3; 4,7)	3,2 (0,3; 5,9)	3,4 (1,5; 6)	<0,001	T0 > T3, T12, T24
Esclerostina (pmol/L)	21,7 (3,2; 75,1)	34,8 (6,4; 80,5)	24,5 (0,0; 54,8)	17,8 (3,0; 38,9)	<0,001	T0 < T3 ; T3 > T12, T24

PTH: paratormônio; 25-OH-Vit D: 25-hidroxi vitamina D; CTX: Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I; BSAP: Fosfatase alcalina fração óssea; RANKL: Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa β; OPG: Osteoprotegerina; ns: não significativo; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirúrgico; T12: um ano pós-cirúrgico; T24: dois anos pós-cirúrgico. *Em mediana (Mínimo-Máximo); (1) Teste de Friedman para amostras dependentes; (2) CM=Comparações múltiplas de teste de Dunn.

ANEXO VI

Fatores preditivos, antes da cirurgia, para alteração dos marcadores de remodelação óssea, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Dados antropométricos	T3		T12		T24	
	CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP
<i>Peso (kg)</i>	-0,11	-0,17	-0,04	-0,15	-0,11	0,03
<i>IMC (kg/m²)</i>	-0,21	-0,14	0,05	-0,10	0,12	0,15
<i>MG (kg)</i>	-0,07	-0,29	0,01	-0,19	-0,06	-0,06
<i>MG (%)</i>	-0,18	-0,16	0,06	-0,08	0,11	0,15
<i>MLG (kg)</i>	-0,05	-0,13	-0,07	-0,15	-0,25	0,01
<i>MLG (%)</i>	0,18	0,16	-0,06	0,08	-0,11	-0,15
<i>TMB (Kcal)</i>	-0,10	-0,16	-0,06	-0,11	-0,22	0,07
<i>CC (cm)</i>	0,01	-0,38*	-0,06	-0,13	0,05	-0,08
<i>CA (cm)</i>	-0,02	-0,48*	0,00	-0,17	-0,06	-0,20
<i>CQ (cm)</i>	-0,10	-0,15	-0,10	-0,11	-0,01	0,09
<i>RCQ</i>	0,02	-0,025	-0,07	-0,08	0,31	-0,34
<i>Adiponectina</i>	-0,19	0,39*	0,28	0,14	-0,06	0,28
<i>Leptina</i>	-0,39*	0,03	-0,40*	0,05	-0,25	-0,09
<i>Cálcio</i>	0,31	-0,31	0,29	0,17	0,01	-0,21
<i>Fosfatase alcalina total</i>	0,09	0,35	0,34	0,59*	0,30	0,60*
<i>PTH</i>	-0,14	0,24	0,09	0,18	0,18	0,53*
<i>25-OH-Vit D</i>	0,24	0,02	-0,06	-0,06	-0,17	-0,02
<i>RANKL</i>	-0,31	0,10	0,00	0,04	-0,13	-0,14
<i>OPG</i>	-0,41*	0,04	-0,07	0,00	0,07	0,03
<i>Esclerostina</i>	-0,03	0,02	-0,22	-0,01	0,30	-0,28

TMB; Taxa metabólica basal; MG: Massa gorda; MLG: Massa livre de gordura; IMC: Índice de massa corpórea; CC: Circunferência da cintura; CA: Circunferência abdominal; CQ: Circunferência do quadril; RCQ: Relação Cintura/Quadril; PTH: Paratormônio; 25-OH-Vit D: 25-hidroxi vitamina D; RANKL: Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa β ; OPG: Osteoprotegerina; CTX: Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I; BSAP: Fosfatase alcalina fração óssea; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirúrgico; T12: um ano pós-cirúrgico; T24: dois anos pós-cirúrgico. Correlação de Spearman; * $p < 0,05$.

ANEXO VII

Correlação entre as concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea, TMB, peso e composição corporal, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Dados antropométricos		T0		T3		T12		T24	
		CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP
Peso (kg)	T0	-0,28	-0,27	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,086	-0,187	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,137	0,38	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,451*	0,031
IMC (kg/m²)	T0	-0,20	-0,21	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,146	-0,188	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,018	0,118	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,238	0,181
MG (kg)	T0	-0,26	-0,33	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,054	-0,145	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,205	0,050	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,418*	0,071
MG (%)	T0	-0,22	-0,17	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,135	-0,066	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,177	0,074	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,341	0,125
MLG (kg)	T0	-0,16	-0,19	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,113	-0,175	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,033	-0,025	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,417*	-0,058
MLG (%)	T0	0,22	0,17	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	0,016	0,217	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	0,173	-0,073	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	0,341	-0,125
TMB (Mifflin St Jeor – Kcal)	T0	-0,26	-0,22	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,064	-0,211	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,237	-0,036	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,492*	0,030

TMB; Taxa metabólica basal; MG: Massa gorda; MLG: Massa livre de gordura; IMC: Índice de massa corpórea; CTX: Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I; BSAP: Fosfatase alcalina fração óssea; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirúrgico; T12: um ano pós-cirúrgico; T24: dois anos pós-cirúrgico. Correlação de Spearman; * $p < 0,05$.

ANEXO VIII

Correlação das concentrações séricas de RANKL, osteoprotegerina e esclerostina com peso e composição corporal, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Dados antropométricos		T0			T3			T12			T24		
		RANKL	OPG	Esclerostina	RANKL	OPG	Esclerostina	RANKL	OPG	Esclerostina	RANKL	OPG	Esclerostina
Peso (kg)	T0	0,127	-0,023	-0,379*	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-	0,366*	-0,02	-0,247	-	-	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-	-	-0,149	-0,132	-0,009	-	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,131	-0,09	-0,167
MG (kg)	T0	0,09	-0,009	-0,352	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-	0,349	-0,037	-0,389	-	-	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-	-	-0,100	-0,069	0,013	-	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,250	-0,040	-0,145
MLG (kg)	T0	0,190	0,039	-0,304	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-	0,189	0,103	-0,078	-	-	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-	-	-0,094	-0,141	0,030	-	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,358	-0,173	0,340

MG: massa gorda; MLG: massa livre de gordura; RANKL: Ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa β ; OPG: Osteoprotegerina; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirúrgico; T12: um ano pós-cirúrgico; T24: dois anos pós-cirúrgico. Correlação de Spearman; * $p < 0,05$.

ANEXO IX

Correlação entre as concentrações séricas de marcadores de remodelação óssea e medidas de circunferências, em 30 pacientes submetidas ao *Bypass Gástrico em Y de Roux* (BGYR), antes e após três, 12 e 24 meses do procedimento.

Dados antropométricos		T0		T3		T12		T24	
		CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP	CTX	BSAP
CC (cm)	T0	-0,05	-0,35	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	0,053	-0,260	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,067	0,088	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,282	-0,024
CA (cm)	T0	-0,06	-0,44*	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	0,019	-0,257	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,019	0,136	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,261	-0,005
CQ (cm)	T0	-0,25	-0,17	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	-0,075	-0,158	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	-0,272	0,097	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	-0,420*	0,100
RCQ	T0	0,13	-0,19	-	-	-	-	-	-
	T3	-	-	0,157	-0,249	-	-	-	-
	T12	-	-	-	-	0,215	-0,008	-	-
	T24	-	-	-	-	-	-	0,164	-0,137

CC: Circunferência da cintura; CA: Circunferência abdominal; CQ: Circunferência do quadril; RCQ: Relação Cintura/Quadril; CTX: Interligadores C-Terminais do colágeno Tipo I; BSAP: Fosfatase alcalina fração óssea; T0: período pré-cirúrgico; T3: três meses pós-cirúrgico; T12: um ano pós-cirúrgico; T24: dois anos pós-cirúrgico. Correlação de Spearman; * $p < 0,05$.