

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Impacto da vitamina D e fenótipos metabólicos sobre as
variáveis corporais, perda de peso e remissão de doenças
associadas em adultos submetidos à Gastroplastia com
reconstituição em Y de Roux

Tese de doutorado

Suelem Pereira da Cruz

Suelem Pereira da Cruz

IFCS

UFRJ

2024

2024



UNIVERSIDADE
DO BRASIL
UFRJ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

Impacto da vitamina D e fenótipos metabólicos sobre as variáveis corporais, perda de peso e remissão de doenças associadas em adultos submetidos à Gastroplastia com reconstituição em Y de Roux

SUELEM PEREIRA DA CRUZ

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Andréa Ramalho

Co-Orientadora: Dr^ª Sabrina Cruz

Projeto de Tese de Doutorado apresentado ao
Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica,
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio de Janeiro, como
requisito parcial à obtenção do título de
Doutora em Clínica Médica.

Rio de Janeiro
Maio de 2024

Suelem Pereira da Cruz

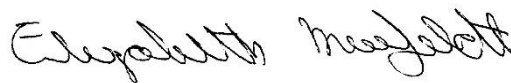
Impacto da vitamina D e fenótipos metabólicos sobre as variáveis corporais, perda de peso e remissão de doenças associadas em adultos submetidos à Gastroplastia com reconstituição em Y de Roux

Aprovada em 02 de maio de 2024



Prof. Dr^a Andréa Ramalho, PhD em Saúde Pública, Clínica Médica - UFRJ

(Orientadora e Membro interno)



Prof. Dr^a Elizabeth Silaid Muxfeldt, PhD em Medicina, Clínica Médica - UFRJ

(Membro interno)



Prof. Dr^a Claudia Teresa Bento, PhD em Ciências, UFRJ

(Membro externo)



Prof. Dr^a Silvia Elaine Pereira, PhD em Ciências, UFRJ

(Membro externo)



Marcia Soares da Mota
Prof. Associado/ UFRJ
SIAPE:2364385

Prof. Dr^a Marcia Soares da Mota e Silva Lopes, PhD em Ciências, UFRJ

(Membro externo)

Da Cruz, Suelem Pereira

Título: Impacto da vitamina D e fenótipos metabólicos sobre as variáveis corporais, perda de peso e remissão de doenças associadas em adultos submetidos à Gastroplastia com reconstituição em Y de Roux

Numeração

Tese (Doutorado em Clínica Médica) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós-graduação de Clínica Médica, Rio de Janeiro, 2024.

Orientadora: Rejane Andréa Ramalho Vukasin

1. Obesidade. 2. Adultos. 3. Obesos Metabolicamente Saudáveis e não saudáveis. 4. Gastroplastia e Reconstituição em Y Roux. 5. Vitamina D
- I. Ramalho, Andréa (Orient.). II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós-graduação de Clínica Médica. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por sempre estar próximo de mim e da minha família e nunca ter me desamparado até mesmo nos momentos mais difíceis. Por ter me dado todos os instrumentos necessários e iluminado as pessoas ao meu redor para eu conseguir realizar mais essa tão sonhada conquista. Por ter me dado forças para continuar lutando e não me deixar desistir dos meus sonhos, por ter me permitido compartilhar esse momento em conjunto com minha família e por ter permitido ser orientada e co-orientada por seres humanos incríveis que também foram luz na minha vida como a Andrea Ramalho e Sabrina Cruz.

Aos meus pais, que me deram toda a estrutura, amor incondicional e força para eu nunca ter desistido dos meus sonhos e me permitiram chegar até aqui. Vocês são minha fortaleza e exemplo físico da existência de Deus na terra. Agradeço eternamente por tudo que vocês são para mim e agradeço diariamente a Deus por permitir ter vocês comigo.

Aos meus irmãos, Beatriz e William por toda a torcida e amor diário. Em especial à minha irmã Sabrina por sempre me ajudar bastante e ser minha inspiração em toda minha caminhada na vida acadêmica e pessoal. Não tenho palavras para descrever o quão fundamental você sempre foi e será por ter tornado isso tudo possível em minha vida. Agradeço por todo amor, parceria e brilhantismo na co-orientação e na vida.

À minha excelente orientadora Andrea Ramalho, que desde o início de minha vida acadêmica como aluna de iniciação científica sempre foi uma inspiração para mim e sempre será um exemplo profissional e pessoal que desejo me espelhar. Dona de um coração gigante sempre disposta a ajudar ao próximo e de uma integridade rara de se encontrar. Agradeço por sempre estar à disposição, me mostrando os melhores caminhos a serem seguidos, por tudo que sempre fez e faz por mim, pela perfeita orientação e por me fazer crescer e melhorar a cada instante. Obrigada, por ser essa pessoa tão especial e fundamental em minha vida.

Aos membros da Banca de defesa, por aceitarem prontamente o convite e contribuírem para a elaboração da versão final da tese. Agradeço por terem compartilhado o tempo precioso de vocês para esse momento inesquecível da minha vida.

À Sílvia e ao Carlos Saboya por disponibilizarem todas as informações necessárias para o desenvolvimento do projeto.

Aos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica que fizeram parte do projeto e permitiram sua participação

RESUMO

Objetivo: Avaliar a influência das concentrações séricas de vitamina D (VD) e dos fenótipos metabólicos no pré-operatório sobre as variáveis corporais, perda de peso e remissão de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) após 6 meses da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux (GRYR).

Metodologia: estudo longitudinal, retrospectivo, do tipo analítico, constituído por 30 indivíduos adultos avaliados no pré-operatório (T0) e após 6 meses (T1) da realização da GRYR. Os participantes foram distribuídos no pré-operatório em obesidade metabolicamente saudável (OMS) e obesidade metabolicamente não saudável (OMNS) de acordo com classificação *homoeostasis model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR), assim como também, quanto a adequação e inadequação das concentrações de VD na forma de 25(OH)D. Sendo assim, os participantes foram divididos em quatro grupos: OMS e adequação de VD, OMS e inadequação de VD, OMNS e adequação de VD e OMNS e inadequação de VD. Todos os participantes foram avaliados quanto ao peso, estatura, Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), relação cintura-estatura (RCE), Índice de Adiposidade Visceral (IAV), índice de circularidade corporal (ICC), índice de adiposidade corporal (IAC), perda de peso, avaliação de variáveis bioquímicas sobre a presença de DCNT e da concentração de 25(OH)D e 1,25(OH)2D por meio da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV). O programa estatístico usado foi *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 21, com nível de significância de 5%.

Resultados: Diante da observação da adequação dos valores de VD, independentemente da classificação do fenótipo metabólico no pré-operatório, as médias encontradas para o HOMA-IR permitem caracterizá-los como metabolicamente saudáveis após 6 meses da GRYR. Nessa perspectiva, é possível que a adequação de VD no pré-operatório, ainda que na presença de um fenótipo não saudável, pode contribuir para a redução da dislipidemia. Além disso, a presença de adequação de VD em conjunto com fenótipo saudável no pré-operatório pode desempenhar um papel importante na distribuição da gordura corporal. Isso é evidenciado pelas menores médias de RCE (0,020*) e ICC (0,020*) observadas nos pacientes com adequação de VD, enquanto aqueles com inadequação de VD e um perfil metabólico não saudável apresentaram maiores médias de IAC (0,000*) no pós-operatório. No que diz respeito à presença de inadequação de VD em conjunto com um perfil metabólico não saudável, foi observado que estes pacientes apresentaram uma maior redução e significativa de glicose, concentrações mais elevadas de 25(OH)D, bem como uma maior redução no IMC no pós-operatório precoce ($p < 0,001$). Ademais, ainda que na presença de um fenótipo saudável, a inadequação de VD antes e após a GRYR pode ter contribuído para o aumento valores de IAV (0,034*) após a cirurgia.

Conclusão: Sugere-se que a adequação dos níveis de VD no pré-operatório, em ambos os fenótipos metabólicos, pode ter um efeito protetor sobre a saúde metabólica. Além disso, a combinação de valores adequados de VD com a presença de um fenótipo saudável parece ter um impacto positivo na redução da gordura visceral, tanto no período pré-operatório quanto no pós-operatório. Observou-se uma maior redução de peso nos pacientes com inadequação de VD e um perfil OMNS, o que levanta a possibilidade de que o efeito de diluição volumétrica da VD e o catabolismo pós-cirurgia bariátrica sejam mais pronunciados nesse fenótipo metabólico específico. Portanto, destaca-se a possível influência da VD nos diferentes fenótipos metabólicos na otimização dos resultados metabólicos e na perda de peso após a cirurgia bariátrica.

Palavras chaves: cirurgia bariátrica, obesidade, variáveis corporais, características antropométricas, perda de peso, gordura ectópica, doenças crônicas não transmissíveis, fenótipos metabólicos, vitamina D.

Rio de Janeiro

Maio de 2024

ABSTRACT

Objective: To evaluate the influence of vitamin D (VD) concentrations coupled with metabolic phenotypes preoperatively and 6 months after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) on body variables and weight loss and on remission of chronic noncommunicable diseases (CNCDS)

Methodology: retrospective, analytical study comprising 30 adult individuals assessed preoperatively (T0) and 6 months (T1) after undergoing RYGB. The participants were distributed preoperatively into metabolically healthy obese (MHO) and metabolically unhealthy obese individuals (MUHO) according to the HOMA-IR classification, as well as the adequacy and inadequacy of VD concentrations in the form of 25(OH)D. The participants were divided into four groups: WHO and VD adequacy, WHO and VD inadequacy, MUHO and VD adequacy, and MUHO and VD inadequacy. All participants were assessed for weight, height, body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WHtR), visceral adiposity index (VAI), body circularity index (BCI), body adiposity index (BAI), weight loss, biochemical variables, presence of CNCDS and assessment of 25(OH)D and 1,25(OH)2D concentrations using high-performance liquid chromatography with an ultraviolet detector (HPLC-UV). The statistical program used was SPSS version 21.

Results: In face of vitamin D adequacy and regardless of the metabolic phenotype classification in the preoperative period, the means found for HOMA-IR allowed us to define them as metabolically healthy 6 months after RYGB. It is possible that the VD adequacy in the preoperative period, even in the presence of an unhealthy phenotype, can contribute to the reduction of dyslipidemia. VD adequacy and a healthy phenotype in the preoperative period may play an important role concerning body fat distribution, as the body averages for WHtR (0.020*) and BCI (0.020*) were lower in MHO participants. In comparison, those with VD inadequacy and MUHOs had higher BAI averages (0.000*) in the postoperative period. With regard to the presence of inadequacy VD in conjunction with an unhealthy metabolic profile, it was observed that these patients had a more significant reduction in glucose levels, higher concentrations of 25(OH)D, as well as a greater reduction in BMI in the early postoperative period ($p < 0.001$). Furthermore, even in the presence of a healthy phenotype, inadequate VD before and after GRYR may have contributed to the increase in IAV values (0.034*) after surgery.

Conclusion: It is suggested that preoperative vitamin D adequacy in both phenotypes may have a protective effect on metabolic health. Furthermore, the presence of VD adequacy with healthy phenotype appear to have a positive impact on the reduction of visceral fat in the context of pre-and post-operative obesity. In addition, there was a greater weight reduction in those with VD inadequacy and in MUHO, which suggests that the volumetric dilution effect of VD and catabolism after bariatric surgery is more pronounced in this specific metabolic phenotype. Therefore, it is possible that VD influence on different metabolic phenotypes in optimizing metabolic results and weight loss after bariatric surgery.

Key words: bariatric surgery, obesity, body variables, anthropometric characteristics, weight loss, ectopic fat, chronic noncommunicable diseases, metabolic phenotypes, vitamin D.

Rio de Janeiro

Mai de 2024

LISTA DE SIGLAS

ABESO	Associação Brasileira para o Estudo de Obesidade e da Síndrome Metabólica
AGL	Ácidos graxos livres
CA	Circunferência abdominal
CB	Circunferência do braço
CC	Circunferência da cintura
CQ	Circunferência do quadril
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCV	Doença cardiovascular
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EMCT	Excesso de massa corporal total
GRYR	Gastroplastia em Reconstituição em Y de Roux
GLP2	Peptídeo 2 semelhante ao glucagon
GLP1	Peptídeo 1 semelhante ao glucagon
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
HOMA	<i>Homeostatic model assessment</i>
IAC	Índice de adiposidade corporal
IAV	Índice de adiposidade visceral
IMC	Índice de massa corporal
NCEP-ATPIII <i>Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High 3º Blood Cholesterol in Adults</i>	
OMS	Obesidade metabolicamente saudável
OMNS	Obesidade metabolicamente não saudável
PMCT	Perda de massa corporal total
PYY	Peptídeo tirosina tirosina 3-36

RCE	Razão cintura-estatura
RI	Resistência à insulina
SBCBM	Sociedade Brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica
SM	Síndrome metabólica
TA	Tecido adiposo
TAV	Tecido adiposo visceral
TAS	Tecido adiposo subcutâneo
VIGITEL Telefônico	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein (Lipoproteínas de baixa densidade)</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

LISTA DE UNIDADES E MEDIDAS

%	porcentagem
cm	centímetro
g/dl	grama por decilitros
Kg/m²	quilogramas por metro quadrado
m	metro
ml	mililitro
mg/dl	miligrama por decilitros
UI	Unidades Internacionais
mg	miligrama
kg	quilograma
ng/mL	nanograma/mililitro
pg/mL	picograma/mililitro
mmol/L	milimoles/litro

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição dos pacientes no pré-operatório de acordo com a classificação dos fenótipos metabólicos por HOMA-IR e adequação (25(OH)D: ≥ 30 ng/mL e < 100 ng/ml) /inadequação (25(OH)D: ≥ 29 ng/mL) de vitamina D..... 34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Critérios utilizados para classificação do fenótipo.....	07
Quadro 2 - Valores da circunferência da cintura em homens e mulheres e o risco de complicações metabólicas associadas à obesidade.....	36
Quadro 3 - Parâmetros de normalidade dos exames bioquímicos.....	40

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1

Tabela 1 - Médias ou Percentual de Inadequação das Variáveis Corporais, Bioquímicas e Presença de Doenças Crônicas Não Transmissíveis considerando adequação de vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} \geq 30\text{ng/ml}$) em conjunto com os diferentes fenótipos metabólicos antes e depois da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux. 49-50

Tabela 2 - Médias ou Percentual de Inadequação das Variáveis Corporais, Bioquímicas e Presença de Doenças Crônicas Não Transmissíveis considerando inadequação de vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ng/ml}$) em conjunto com os diferentes fenótipos metabólicos antes e depois da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux..... 51-52

ARTIGO 2

Tabela 1- Média das variáveis corporais e bioquímicas considerando adequação de vitamina D e diferentes fenótipo metabólico antes e após 6 meses..... 69

Tabela 2- Média das variáveis corporais e bioquímicas considerando inadequação de vitamina D e diferentes fenótipo metabólico antes e após 6 meses..... 70

Tabela 3- Média das variáveis corporais e bioquímicas considerando adequação de vitamina D e diferentes fenótipo metabólico antes e após 6 meses..... 71

Tabela 4- Média das variáveis corporais e bioquímicas considerando inadequação de vitamina D e diferentes fenótipo metabólico antes e após 6 meses..... 71

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	01
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	05
2.1	Obesidade: epidemiologia, etiologia e doenças associadas à obesidade	05
2.2	Critérios de classificação dos fenótipos metabólicos	07
2.3	Fenótipos metabólicos, composição corporal e Doenças Crônicas Não Transmissíveis	09
2.4	Tratamento cirúrgico da obesidade	14
2.5	Perda de massa corporal total e remissão de doenças associadas a obesidade após cirurgia	17
2.6	Influência dos fenótipos metabólicos sobre DCNT e perda de massa corporal total após cirurgia	19
2.7	Principais fatores que interferem na perda de massa corporal total após cirurgia bariátrica	21
2.8	Metabolismo da Vitamina D	24
2.9	Relação entre vitamina D e obesidade	25
2.10	Relação entre vitamina D e redução de massa corporal total	27
2.11	Relação entre vitamina D com doenças crônicas não transmissíveis	29
2.12	Relação dos fenótipos metabólicos da obesidade e vitamina D	31
3	JUSTIFICATIVA	33
4	OBJETIVOS	33
5	CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
5.1	Avaliação das Variáveis Corporais	36
5.2	Massa corporal total e Estatura	36
5.3	Índice de Massa Corporal	36
5.4	Circunferência da Cintura	36
5.5	Razão Cintura-Estatura	37
5.6	Índice de Adiposidade Corporal	37
5.7	Índice de Adiposidade Visceral	38
5.8	Índice de Circularidade Corporal	38
5.9	Sucesso cirúrgico, perda de excesso de massa corporal total, excesso de massa corporal	39
5.10	Avaliação Clínica	39
5.11	Avaliação da remissão das doenças associadas à obesidade	40
5.12	Hipertensão Arterial Sistêmica	40

5.13 Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2	40
5.14 Dislipidemias.....	41
5.15 Avaliação Laboratorial	41
5.16 Avaliação das concentrações séricas de vitamina D	42
6.0 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	42
6.1 Aprovação pelo Comitê de Ética.....	43
7.0 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	44
8.0 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS	84
9.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86
10.0 ANEXOS	122

1. INTRODUÇÃO

Diante da elevada prevalência da obesidade e suas consequências adversas para saúde, existem alternativas terapêuticas conservadoras voltadas para a redução da massa corporal total e remissão de doenças associadas à obesidade. Entretanto, em decorrência do aumento do insucesso dessas abordagens a cirurgia bariátrica é considerada como uma opção viável, conforme preconizado pelas diretrizes da *The Obesity Society (TOS)*, a *American Heart Association (AHA)* e o *American College of Cardiology (ACC)*. Essas instituições recomendam esse procedimento em adultos com índice de massa corporal (IMC) $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ na presença de doenças relacionadas à obesidade (SBCBM, 2017).

Em 2022, as lideranças da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (ASMBS) e da Federação Internacional para a Cirurgia da Obesidade e Distúrbios Metabólicos (IFSO) reforçaram a importância dos avanços significativos no entendimento e manejo da obesidade, especialmente na cirurgia metabólica e bariátrica. Estas organizações recomendam agora o procedimento cirúrgico para uma gama mais ampla de pacientes. Indivíduos com um índice de massa corporal (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ são agora considerados elegíveis para a cirurgia, independentemente da presença ou ausência de doenças associadas. Além disso, para aqueles com IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ e presença de diabetes mellitus Tipo 2 (DM2), a cirurgia também é recomendada.

As diretrizes foram ainda mais ampliadas para incluir a consideração da cirurgia em adultos com doença metabólica e IMC entre 30 e 34,9 kg/m^2 . Isso é especialmente válido para aqueles que não obtiveram resultados substanciais na perda de peso ou na melhora das condições associadas à obesidade por meio de tratamento clínico (Gloy VL et al, 2013; Adams TD et al, 2017; Sjostrom L et al, 2004; Sjostrom L et al, 2012; Puzziferri N et al, 2014; Maciejewski ML et al, 2016).

Entre as técnicas cirúrgicas mais realizadas em âmbito mundial tem-se tanto a Gastroplastia Redutora com Reconstituição em Y de Roux (GRYR) quanto o Sleeve Gástrico (SG). A GRYR é considerada uma técnica mista que combina a restrição gástrica, ou seja, redução da capacidade volumétrica do estômago, com má-absorção em decorrência da redução da superfície absorptiva (David E. Arterburn *et al*, 2020). Enquanto o SG apresenta, principalmente, características restritivas. Essa técnica também pode ter um efeito disabsortivo justificado pela elevação da motilidade gastrointestinal no pós-

operatório ocasionando uma redução da absorção de nutrientes (Daniel Moritz Felsenreich *et al*, 2020).

Independentemente da técnica cirúrgica, o objetivo principal da realização da cirurgia bariátrica é a redução da massa corporal total com a consequente remissão das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Esta diminuição da massa corporal total é frequentemente mais pronunciada durante o período mínimo de 6 meses após o procedimento (Consórcio de Avaliação Longitudinal de Cirurgia Bariátrica 2017; Parque JY *et al*, 2023; Manning S *et al*, 2015; Kraftson A *et al*, 2022; Rizzolli J, 2024). Este período pós-operatório inicial pode ser considerado o mais catabólico, devido às mudanças significativas tanto na quantidade quanto na qualidade do consumo alimentar, bem como às alterações hormonais e neurais no sistema gastrointestinal.

A perda de massa corporal total após a cirurgia bariátrica pode variar significativamente, influenciada por uma série de fatores identificados pelos achados científicos. Entre esses fatores estão a presença DCNT, um IMC basal elevado, sexo masculino e idade avançada (João Sérgio Neves *et al*, 2019, Hassan Aliakbarian *et al* 2020, Sapana R Gupta *et al*, 2021; Fahime Yarigholi *et al*, 2022; M A M Stumpf *et al*,2022; Urs Pfefferkorn *et al*,2023; Eleni Rebelos *et al*, 2023).

No entanto, o impacto potencial da adequação das concentrações séricas de vitamina D (VD), bem como dos diferentes fenótipos metabólicos, na redução da massa corporal total tem sido tema de resultados conflitantes na literatura. Estudos como os de Cruz S *et al* (2022), Schaaf *et al* (2017), Bandstein M *et al* (2015), Goday A *et al* (2014), Jimenez A *et al* (2013), Moreno-Castellanos N *et al* (2016), Sesti G *et al* (2011), Pelascini E *et al* (2016), Cătoi AF *et al* (2019), Jabbour J *et al* (2022), Duan L *et al* (2020), Perna S (2019), Alkhatatbeh MJ *et al* (2017), Oliveira A *et al* (2018), e Kong *et al* (2013) examinaram essa questão, fornecendo uma gama de conclusões divergentes.

A maior parte dos estudos que avaliam as características corporais dos fenótipos metabólicos de pessoas submetidas à cirurgia bariátrica, usualmente se baseiam principalmente IMC e circunferência da cintura (CC). Entretanto, esses indicadores são pouco eficazes em distinguir a gordura central da periférica (Goday A *et al*, 2014; Jimenez A *et al*, 2013; Moreno-Castellanos *Net al*, 2016; Sesti *Get al*, 2011; Pelascini E *et al*, 2016; Cătoi AF, *et al* 2019; Randrianarisoa *et al*, 2019). Assim sendo, sugere-se que tais medidas sejam complementadas por outros métodos, tais como relação cintura estatura

(RCE), o índice de circularidade corporal (ICC), o índice de adiposidade corporal (IAV) e o índice de adiposidade corporal (IAC), a fim de obter uma avaliação mais abrangente e precisa.

Nessa perspectiva, alguns estudos avaliaram a influência dos fenótipos da obesidade metabolicamente saudável (OMS) e obesidade metabolicamente não saudável (OMNS) na perda de massa corporal total e na remissão das doenças associadas à obesidade após a cirurgia bariátrica (Goday A et al, 2014; Jimenez A *et al*, 2013; Moreno-Castellanos *Net al*, 2016; Sesti *Get al*, 2011; Pelascini E *et al*, 2016; Cătoi AF, et al 2019; Randrianarisoa *et al*, 2019). Os estudos realizados revelaram que no período mínimo de 6 meses de pós- cirúrgico ambos os fenótipos metabólicos alcançaram perda de massa corporal total semelhante, assim como reduções significativas na hipertensão arterial sistêmica (HAS), glicemia em jejum, RI, concentração plasmática de colesterol total, lipoproteína de baixa densidade (LDL), de triglicerídeos, juntamente com um aumento significativo da lipoproteína de alta densidade (HDL) (Goday A et al, 2014; Jimenez A *et al*, 2013).

Neste contexto, tem sido levantada a hipótese de que a cirurgia bariátrica pode ser igualmente eficaz na correção do perfil de risco cardio-metabólico, independentemente do fenótipo (Goday A et al, 2014; Moreno-Castellanos N *et al*, 2016; Sesti G *et al*, 2011). Entretanto, resultados divergentes também têm sido observados, como indicado por Pelascini et al. (2016). Este estudo demonstrou que os indivíduos com fenótipo OMS podem apresentar concentrações significativamente reduzidas de glicemia, triglicerídeos, HOMA-IR, além de uma perda mais substancial de massa corporal em excesso, independentemente do sexo e da faixa etária, após um período de 24 meses, quando comparados aos OMNS.

Embora a cirurgia bariátrica seja amplamente reconhecida por sua eficácia em reduzir em mais de 60% a massa corporal total e promover a resolução de inúmeras doenças associadas, é importante considerar os possíveis distúrbios metabólicos que podem surgir como resultado do procedimento. Esses distúrbios podem facilitar o desenvolvimento de deficiências nutricionais, tanto de macro quanto de micronutrientes, incluindo a VD, que é conhecida por ser facilmente depletada após a cirurgia bariátrica (Fandiño *et al*, 2004; Bloomberg *et.al*, 2005; Johnson J.W et al, 2006; Oliveira E.T et al, 2009; Xanthakos *et al*, 2009 Ricieri *et.al*, 2010; Williams *et al*, 2011).

Este cenário pode ser ainda mais preocupante, em razão de uma frequente diminuição das concentrações séricas desse nutriente instalada antes da cirurgia. Estima-se que a inadequação de VD no pré e pós-operatório é recorrente e pode atingir até 80% desse segmento (Schaaff *et al*, 2017; Leigh *et al*, 2016; Holic *et al*, 2007).

A elevada prevalência de inadequação de VD no pré-operatório, especialmente no contexto da obesidade, pode ser atribuída a várias justificativas. Entre elas estão a diluição volumétrica, a diminuição da capacidade de síntese cutânea, o "sequestro" pelo tecido adiposo Visceral (TAV) e as alterações metabólicas observadas em indivíduos com obesidade. Estas últimas são resultado da redução da atividade enzimática da 1 alfa-hidroxiase, o que leva ao aumento da degradação e à redução da síntese dessa vitamina (Pereira-Santos *et al*, 2015; Vanlint *et al*, 2013).

Em concentrações deficientes, a VD pode contribuir para o aumento do risco de DCNT, tal como HAS, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), doenças cardiovasculares (Sung CC *et al*, 2012; Pereira-Santos *et al*, 2015; Roger Bouillon *et al*, 2018; Bouillon R, 2019; Oliveira, A *et al*, 2020; Oliveira, A *et al*, 2020; Oliveira, C.Y. *et al*, 2021). Este cenário pode ser explicado pela presença da expressão do receptor de vitamina D (RVD), que pode fornecer uma base mecanicista para a ligação entre deficiência de vitamina D (DVD) e uma série de doenças associadas à obesidade.

Além disso, alguns estudos também apontam uma potencial influência da DVD no aumento da massa corporal total, devido ao seu papel na regulação da lipogênese e na inibição da lipólise em culturas de adipócitos humanos. Adicionalmente, há evidências de que a VD pode inibir a expressão da proteína de desacoplamento do adipócito, o que pode resultar na redução da eficiência metabólica do TA (Oliveira, A *et al*, 2018; Kong *et al*, 2013). Estudos também indicam que a VD pode estimular a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos e, conseqüentemente, aumento do IMC (Wood, 2008; Pereira-Santos *et al*, 2015; Alkhatatbeh M.J *et al*, 2017; Perna, S.,2019; Duan, L *et al*, 2020; Jabbour, J *et al*, 2022).

Nesse contexto, é possível observar que inadequação de VD pode contribuir para um maior risco de DCNT, assim como estar relacionada a alterações na massa corporal total. No entanto, até o momento, não há estudos que investiguem a relação da VD e esses

parâmetros, sobretudo considerando os fenótipos metabólicos após a cirurgia bariátrica.

Com base no que foi mencionado, a realização de estudos que investiguem a influência da adequação de VD e diferentes fenótipos metabólicos no pré-operatório, sobre as variáveis corporais e remissão de doenças associadas após 6 meses da cirurgia bariátrica, podem contribuir para otimização dos resultados pós-operatórios. Esses estudos têm o potencial de aprimorar não apenas a adequação bioquímica de condições metabólicas preexistentes, mas também de promover uma maior e mais precoce perda de massa corporal total.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Obesidade: etiologia, epidemiologia e doenças associadas

A classificação internacional de doenças 11 (CID 11) define a obesidade como “um complexo crônico” caracterizado por hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos e apresenta etiologia multifatorial e complexa, pois envolve fatores emocionais, genéticos (mais comum herança poligênica), culturais, estilo de vida, neuroendócrinos e ambientais. Dentre as diversas causas, destaca-se o aumento do consumo calórico, diminuição do gasto energético ou ambos que resultam no desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e gastas (ABESO 2022; WHO 2023).

Em 2020, havia aproximadamente 988 milhões de adultos com obesidade no mundo, que tende a aumentar para 1,914 milhões de adultos com obesidade para o ano 2035 (WHO, 2023). Além disso, há uma projeção que mais de 4 bilhões de pessoas poderão ser afetadas por excesso de peso até 2035, em comparação com mais de 2,6 bilhões em 2020, o que reflete um aumento de 38% da população mundial em 2020 para mais de 50% em 2035. (WHO, 2023). Portanto, a obesidade é considerada uma epidemia global que abrange todas as faixas etárias e classes socioeconômicas e apresenta elevada prevalência em áreas urbanas de países em desenvolvimento.

Segundo a Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel) publicada em 2023, a prevalência de obesidade passou de 20,3% em 2019 para 24,3% em 2023, com 61,4% dos brasileiros com excesso de peso. Em uma projeção realizada pela Associação Brasileira Estudo da

Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) estima-se que para o ano de 2025 cerca de 2.3 bilhões de adultos serão classificados como sobrepeso e mais de 700 milhões com obesidade (ABESO, 2022).

O critério mais utilizado para classificação da obesidade faz referência a utilização do IMC. Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde classifica os indivíduos com IMC de 25 a 29,9 Kg/m² como sobrepeso e valores iguais ou superiores a 30 Kg/m² como obesidade. Esta é subdividida em obesidade classe I (30,0 – 34,5 Kg/m²), classe II (35,0 – 39,9 Kg/m²) e obesidade classe III (> ou igual a 40 Kg/m²) (ABESO 2022; WHO, 2022; *National Health and Nutrition Examination Study III -NHANES III*).

Destaca-se que o aumento da prevalência da obesidade pode ser considerado um fator de risco importante para o desenvolvimento de DCNT, sendo estimado que o excesso de massa corporal pode ser responsável por uma mortalidade anual de pelo menos 2.8 milhões óbitos (WHO, 2022). Dentre as principais doenças, destaca-se as DM2 que apresentou um aumento de 8.9% em 2016 para 10,2% em 2023, e HAS com percentual de acometimento de 25.7% em 2016 para 27,9% em 2023 (Vigitel; 2023). Além disso, aqueles com diabetes apresentam três vezes mais chances de serem hospitalizadas por COVID-19 (WHO, 2023).

Essas doenças relacionadas à obesidade são definidas como condições diretamente causadas por excesso de massa corporal total ou que contribuem para a presença ou gravidade da condição (WHO, 2023). Portanto, essa enfermidade é uma causa importante de incapacidade funcional, aumento da mortalidade, assim como, redução da qualidade e expectativa de vida, entretanto podem apresentar melhor controle na presença de perda de massa corporal total efetiva e sustentada (ABESO, 2022; Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica 2022 -ASMBS; Federação Internacional para a Cirurgia da Obesidade e Distúrbios Metabólicos -IFSO).

Ademais, apesar da maioria dos indivíduos com obesidade apresentar maior possibilidade de desenvolver DCNT, existe uma parcela de indivíduos que apesar de apresentarem IMC aumentado e idade semelhante parecem ser mais resistentes a essas alterações, sendo denominados como OMS, classificado por meio de fenótipos metabólicos (Blüher M; 2020; van Vliet-Ostaptchouk JV et al, 2014; Blüher *et al*, 2014)

2.2. Critérios de classificação dos fenótipos metabólicos

A literatura evidencia diferentes critérios para classificação dos fenótipos metabólicos e, até o momento, a identificação de indivíduos com OMS é dificultada pela ausência de padronização para sua classificação (Karelis AD *et al*, 2008). Além disso, as caracterizações do fenótipo OMS são inconsistentes e a elucidação dos fatores ou mecanismos subjacentes a esse perfil protetor estão longe de serem totalmente elucidados. Os principais critérios utilizados para identificar ou definir o fenótipo OMNS presentes na literatura estão descritos no quadro 1.

Quadro 1. Critérios utilizados para classificação do fenótipo OMNS

	HOMA-IR	CC	PA	TG	Glicose	HDL-c	PCR	LDL-c	Números de componentes para classificação OMNS
NCEP/ATPIII	-	>88 cm (feminino) >102 cm (masculino)	>130/85 mmHg ou	≥ 150 mg/Dl	≥100mg/dL ou diagnóstico de DM2	< 50 mg/dL (feminino) < 40 mg/dL (masculino)	-	-	≥ 3 critérios [Grundy SM, 2005].
IDF	-	≥ 80 cm (feminino) ≥ 94 cm (masculino)	>130/85 mmHg ou tratamento da hipertensão	≥ 150 mg/dL	≥100mg/dL ou diagnóstico de DM2	< 50 mg/dL (feminino) < 40 mg/dL (masculino)			Presença de obesidade central (medida pela CA) + 2 critérios (IDF,2006)
HOMA-IR	≥2,5	-	-	-	-	-	-	-	1 critério (Durward et al., 2012; Calori et al., 2011)
WILDMAN'S	> percentil 90	-	≥130/85 mmHg	≥ 150 mg/dL	≥100mg/Dl	<50 mg/dL (feminino) < 40 mg/dL (masculino)	> percentil 90 (mg/L)	-	≥ 2 critérios (Wildsman RP, 2008)
KARELIS	>2,7	-		≥150,5 mg/dL	-	≤ 50,2 mg/dL	>3mg/L	≥100,5 mg/dL	≥ 2 critérios (Karelis AD, 2008)

CC – circunferência Cintura.; PA – pressão arterial; PCR – Proteína C reativa; HDL-c – lipoprotéina de alta densidade colesterol; HOMA-IR - homoeostasis model assessment for insulin resistance; LDL-c -

lipoprotéina de baixa densidade colesterol; IDF -International Diabetes Federation; NCEP ATPIII - National Cholesterol Education Program's/ Adult Treatment Panel III; TG – triglicerídeos.

Dentre os critérios de classificação do fenótipo, o NCEP / ATPIII e HOMA-IR são os mais utilizados em estudos realizados em todo o mundo (Boonchaya-anant Pet *et al*, 2014; Esteghamatia A *et al*, 2014; Loureiro LM *et al*, 2019; Tabatabaei-Malazy O *et al*, 2022; Ferreira *et al*, 2019; Eckel N *et al*, 2018; Kuk JL *et al*, 2018; Blüher M.2020; Ghaben AL, *et al*; 2019; Cordeiro A *et al*, 2020; González-González JG *et al*, 2022; Da-Hye Son *et al*, 2022; kim JE *et al*, 2022).

Nessa perspectiva, o NCEP/ATP III considera variáveis como CC elevadas, alterações no HDL-c, TG, glicemia e presença de HAS. De forma que, aqueles com OMNS devem apresentar três ou mais dos cinco componentes da síndrome metabólica (SM) (Grundy *et al*, 2004).

Em relação a classificação do fenótipo baseado no HOMA-IR tem sido conhecido como um método capaz de identificar valores aumentados nas variáveis corporais referentes a CC e RCE no OMNS quando comparado com outros três critérios de classificação mais utilizados na literatura, o que ratifica a sensibilidade do HOMA-IR como preditor mais sensível de alterações metabólicas (Cordeiro A *et al*, 2020).

A classificação do fenótipo através da avaliação do HOMA-IR é amplamente utilizada por ser considerado um importante preditor independente de adversidades relacionado à obesidade, tendo em vista que gordura visceral tem sido associada a RI (HOMA-IR) e ao risco cardiovascular (Ferreira *et al*, 2019; Eckel N *et al*, 2018; Kuk JL *et al*, 2018; Blüher M.2020; Ghaben AL, *et al*; 2019; Cordeiro A *et al*, 2020; González-González JG *et al*, 2022; Da-Hye Son *et al*, 2022; kim JE *et al*, 2022). Portanto, é considerado um marcador precoce de alterações metabólicas associadas à síndrome metabólica (González-González JG *et al*, 2022; Da-Hye Son *et al*, 2022; kim JE *et al*, 2022)

Além disso, há evidências de que indivíduos com obesidade e sem doenças metabólicas podem apresentar baixo grau de RI, de marcadores inflamatórios (TNF- α e de IL-6) e sem infiltração de macrófagos no TA. Dessa forma, postulou-se que as pessoas com OMS estão mais protegidas de DM2, acidente vascular encefálico (AVE) e até mortalidade por todas as causas (Eckel N *et al*, 2018; Kuk JL *et al*, 2018).

Tais resultados sugerem que os pacientes OMNS apresentam um grau mais elevado de inflamação, de gordura local e sistêmica que caracterizam tamanho aumentado dos adipócitos, maior infiltração de macrófagos e padrões anormais de secreção de adipocinas e outros metabólitos como por exemplo: neuregulina 4, proteína C reativa (PCR), progranulina, chemerina, fetuína-A, proteína de ligação ao retinol-4 (RBP4), o que contribui como fatores importantes para a RI em OMNS (Blüher M.2020; Ghoben AL, *et al*; 2019)

2.3 Fenótipos metabólicos, composição corporal e desenvolvimento de Doenças Crônicas Não Transmissíveis

Grande parte dos achados na literatura considera que um indivíduo com fenótipo de OMS apresenta um IMC superior ou igual a 30 kg/m² e tem um risco significativo menor de desenvolver DCNT (Eckel N *et al*, 2018; Nyberg ST *et al*, 2018). Este grupo parece ser mais prevalente nas mulheres do que nos homens e faixa etária mais jovem (Blüher M; 2020; van Vliet-Ostaptchouk JV *et al*, 2014; Bluher *et al*, 2014). No entanto, estudos a longo prazo sugerem que a OMS é um estado transitório, pois ao acompanhar esses indivíduos por aproximadamente uma década, verificaram que a maioria se tornou OMNS (Eckel N *et al*, 2018; Mongraw-Chaffin M *et al*, 2018).

A OMS representa um modelo para identificar os possíveis mecanismos que levam a obesidade a complicações cardiometabólicas e a presença dessa classificação de fenótipo não deve ser considerada uma condição segura, mas como uma possibilidade de modelo de orientação para um tratamento personalizado e estratificado da obesidade (Eckel N *et al*, 2018; Magkos; 2019). Nessa perspectiva, os dados de meta-análises demonstram um risco cardiometabólico aumentado para OMS em comparação com pessoas eutróficas e saudáveis (Caleyachetty R *et al*, 2017, (Fan J *et al*,2013; Zheng R *et al*, 2016, Eckel N *et al*, 2016). Em concordância, o *Nurses' Health Study* em um estudo com 90.257 mulheres acompanhadas por um período de 30 anos verificou que aquelas com OMS tinham um risco 57% maior de apresentar doenças cardiovasculares (DCV) do que aquelas mulheres eutróficas (RR 1.57, 1.03–2.38) (Eckel N *et al*,2018). Nesse mesmo estudo foi demonstrado que o risco de DCV em mulheres que converteram de OMS para OMNS foi maior [2.74, IC: 2.30–3.27] em comparação com aquelas com OMS estável [1.90, IC:1.66–2.17] (Eckel N *et al*,2018). Destaca-se que o aumento do

risco de DCV nas mulheres que passaram de OMS para OMNS foi impulsionado pela presença de DCNT principalmente pela incidência de DM2 e HAS (Eckel N et al,2018).

Os mecanismos de extrema relevância clínica envolvidos na fisiopatologia das DCNT associadas à obesidade estão relacionados à funcionalidade e distribuição do TA. Esse órgão é considerado o principal local de armazenamento de excesso de energia sob a forma de triglicerídeos (TG) nas gotículas lipídicas através da hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos quando estiver em balanço energético positivo (Blüher M; 2020; Hartigh, 2020; Ghaben AL, *et al*; 2019).

Entretanto, a medida que a capacidade de expansão destes adipócitos se torna saturada, as moléculas de TG são armazenadas em tecidos "magros", como fígado, coração, rins e pâncreas, o que é considerada uma deposição de gordura ectópica que favorece um ambiente inflamatório (González-Matthias Blüher;2020; Ghaben AL, *et al*; 2019; Muniesa *et al*, 2017; Crewe C, 2017).

Nesse sentido, alguns estudos demonstraram características distintas entre os indivíduos com OMS e indivíduos com OMNS, entre as quais: melhor funcionalidade do TA, maior sensibilidade à insulina, menor armazenamento de gorduras ectópicas e concentração de adiponectina aumentada (Hartigh, 2020; Ghaben AL, *et al*; 2019). Além disso, foi verificado que indivíduos com OMS apresentam menor risco cardiovascular quando comparado com os OMNS (Eckel N, et al; 2016), o que ratifica a importância da estratificação da obesidade, para além do IMC, de forma que a abordagem terapêutica seja personalizada (Moussa O, et al; 2019).

Uma teoria consistente atribui as diferenças entre OMS e OMNS às capacidades distintas de adaptação ao excesso de energia no TA que estão diretamente relacionados à lipogênese, adipogênese, vias apoptóticas /antiapoptóticas e angiogênese (Ghaben AL *et al*,2019; Moreno-Castellanos N *et al*,2019). Nesse sentido, o OMS mantém o armazenamento adequada, possuem maior capacidade lipogênica e angiogênica (Ghaben AL *et al*, 2019; Moreno-Castellanos N *et al*, 2019) do que pacientes metabolicamente não saudáveis. Ademais, a falta de capacidade de adaptação do TA tem sido associada ao fenótipo metabolicamente não saudável mesmo em indivíduos eutróficos (Caleyachetty R, *et al*; 2017; Moussa O, *et al*; 2019; Smith GI et al, 2019), visto que essa situação representa a perda da função lipogênica e favorece o aparecimento de produtos lipotóxicos (Ghaben AL et al, 2019).

Existem compartimentos de TA que são associados às doenças metabólicas como por exemplo: a gordura visceral e intra-hepática que tem associação direta com a obesidade, entretanto a gordura subcutânea não está associada à essa desordem metabólica (Crewe *Cet al*, 2017). A acumulação de TA na região abdominal está associada ao desenvolvimento de doenças relacionadas à obesidade e mortalidade por todas as causas, pois tem uma expressão mais elevada de genes pró-inflamatórios, lipolíticos e uma proporção reduzida de pequenos adipócitos (Cătoi AF *et al*, 2018;; Lotta LA *et al*,2018; Emdin CA *et al*, 2017).

Nessa perspectiva, a obesidade central é a principal causa etiológica da síndrome metabólica. Assim, a distribuição anormal de gordura, mais do que a adiposidade em si, é um fator de risco importante para distúrbios relacionados à obesidade (Hu J., Yang S *et al*, 2016; Fan H *et al*, 2016). Dessa forma, o TA é um órgão endócrino que expressa e secreta várias adipocinas que inclui adipócitos, pré-adipócitos, macrófagos do tecido adiposo, outras células imunes e componentes vasculares (Scheja L *et al*, 2019).

Embora as adipocinas leptina e adiponectina melhorem a sensibilidade à insulina, outras contribuem para o desenvolvimento de RI, incluindo visfatina, fetuína-A, resistina e inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1). A leptina e a adiponectina aumentam a oxidação dos ácidos graxos, previnem a formação de células espumosas e melhoram o metabolismo lipídico, enquanto a visfatina, a fetuína-A, o PAI-1 e a resistina têm propriedades pró-aterogênicas. Portanto, vários fatores que são secretados principalmente pelos adipócitos e macrófagos do TA contribuem para o desenvolvimento da síndrome metabólica (Appari M *et al*, 2018; Thomas D *et al*, 2017;)

Em contrapartida, estudos populacionais mostraram que o acúmulo de gordura na região glúteo-femoral, devido à menor taxa de lipólise e maior retenção de ácidos graxos, está associada a um lipídio protetor e níveis glicêmicos adequados. Além disso, essa distribuição de gordura está associada a uma redução na prevalência de doenças cardiovasculares e metabólicas, mesmo após ajuste para a massa corporal total (Molli AEI *et al*, 2017).

Dessa forma, algumas pesquisas sugerem que a distribuição da gordura típica do corpo feminino, conhecida como padrão ginecoide e caracterizada por menor gordura visceral em comparação com os homens, pode ser um dos determinantes do estado de OMS (Molli AEI *et al*, 2017; Crewe C.2017).

Um estudo ao classificar os indivíduos com obesidade em dois grupos: um com sensibilidade à insulina e o outro com resistência verificou associação entre RI e CC (Calori G et al, 2010). Nessa perspectiva, outro estudo verificou que a gordura visceral e CC foram significativamente maiores em indivíduos com obesidade e RI, independentemente do IMC e TA total (Klötting N *et al*, 2010). E uma das justificativas para esse aumento pode estar relacionada com a incapacidade desses pacientes em armazenar gordura em depósitos subcutâneos (Ferreira *et al*, 2019; Sato *et al*, 2018; Lotta LA *et al*, 2018;; Cătoi AF *et al*, 2018; Emdin CA *et al*, 2017; Molli AEI *et al*, 2017; Crewe *et al*, 2017)

É importante salientar que os estudos que investigaram as características corporais e fenótipos metabólicos são conflitantes (Pelascini E *et al*, 2016; Hwang YC *et al*, 2015; Pirzada A et al, 2019; Strien T. V et al, 2016; Czernichow S, et al; 2011; Martinez-Larrad MT *et al*; 2014; Amato et al., 2013; Kang YM et al., 2017; Loureiro et al., 2019; Guzmán-García JM, et al; 2022; Cordeiro A *et al*, 2020). Alguns desses estudos concluíram que a massa corporal total, altura, IMC e CC não apresentaram diferença significativa entre os fenótipos OMS e OMNS (Pelascini E *et al*, 2016; Hwang YC *et al*, 2015). No entanto, há evidências sugerindo que OMS pode diferir em algumas dessas variáveis mencionadas anteriormente (Pirzada A et al, 2019; Strien T. V et al, 2016; Czernichow S, et al; 2011), além de incluir medidas como circunferência do quadril (CQ) e relação cintura-estatura (RCE) ao ser comparado com OMNS (Martinez-Larrad MT *et al*; 2014; Guzmán-García JM, et al; 2022; Cordeiro A *et al*, 2020).

As discrepâncias entre os estudos podem ser atribuídas a diversas razões, como variações nos critérios de classificação dos fenótipos metabólicos adotados, a utilização de diferentes categorias de obesidade e a avaliação de uma ampla gama de variáveis antropométricas, entre outros fatores. Além disso, um estudo verificou uma associação independente entre anormalidades metabólicas e o acúmulo de gordura visceral (Hwang YC *et al*, 2015).

Um outro estudo constatou um aumento significativo apenas no IAV entre os indivíduos com OMNS, enquanto para o IMC e CC não foram observadas diferenças significativas (Loureiro et al., 2019). Além disso, sugere-se que o IAV pode servir como um preditor mais sensível desse fenótipo não saudável, em comparação com a CC (Amato et al., 2013; Kang YM et al., 2017; Loureiro et al., 2019).

Nessa perspectiva, há uma demanda por um método diagnóstico acessível ou uma equação de predição que seja capaz de estimar a gordura visceral e subcutânea de forma distinta (Amato MC *et al*, 2011). Dessa forma, o IAV foi proposto com o intuito de avaliar especificamente disfunções relacionadas à gordura visceral, associadas ao risco cardiometabólico, aos componentes da SM e para prever complicações relacionadas à obesidade visceral (Amato MC *et al.*, 2011; Vongsuvan R *et al.*, 2012), destacando-se como um importante preditor nesse contexto.

Além disso, foi proposto o Índice de circularidade corporal (ICC), que estima o percentual de gordura corporal total e gordura visceral separadamente. O ICC é calculado a partir da massa corporal total, estatura, CC, sexo, idade e etnia, fornecendo informações relevantes sobre o risco de DCNT (Changet *al*, 2015; Thomas DM *et al*; 2013; Maessenet *et al*, 2014; Liu *et al*, 2016).

Um outro instrumento valioso para avaliação da composição corporal é o Índice de Adiposidade Corporal (IAC), o qual oferece uma estimativa direta da porcentagem de gordura corporal em homens e mulheres adultos de diferentes etnias, sem necessidade de ajustes numéricos (Bergman *et al.*, 2011). O IAC tem se mostrado uma ferramenta mais precisa na obtenção de informações sobre a adiposidade individual quando comparado ao IMC (Gonçalves *et al.*, 2014).

Dada a significativa relevância clínica dos índices corporais na otimização da avaliação da adiposidade individual, é fundamental destacar a escassez de estudos que investigam essas variáveis em relação aos fenótipos OMS e OMNS. Considerando essa lacuna, torna-se importante promover esse tipo de abordagem em pesquisas relacionadas à cirurgia bariátrica.

2.4. Tratamento cirúrgico da obesidade

No Brasil, desde 2001, a cirurgia bariátrica é um dos procedimentos de alta complexidade cobertos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), sendo considerada um tratamento a longo prazo mais eficaz para a obesidade grave e uma opção de controle efetivo para pacientes que já foram expostos a tratamento clínico prévio sem desfecho satisfatório, conforme a portaria 424 do MS instituída em 2013 (BRASIL. Portaria n° 628/GM Brasília: Ministério da Saúde/Gabinete do Ministro; 2001).

Dentre os critérios de indicação para realização da cirurgia bariátrica recomendada universalmente por mais de três décadas pelas diretrizes divulgadas por *The Obesity Society (TOS)*, a *American Heart Association (AHA)* e o *American College of Cardiology (ACC)*, tem-se indivíduos com idade entre 18 e 65 anos quando forem classificados com $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ na presença de doenças associadas à obesidade. Esses pacientes precisam apresentar um histórico de insucesso no tratamento clínico há pelo menos dois anos, ter sido informados sobre riscos e benefícios após a cirurgia. (SBCBM, 2017). Destaca-se que no Brasil essa recomendação está mantida até a presente data conforme a RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN N° 387, DE 28 DE OUTUBRO DE 2015 da AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTA DE 2017 (ANS).

Entretanto, com os avanços dos estudos publicados na literatura sobre a epidemia mundial de obesidade e a experiência global com cirurgia metabólica e bariátrica, as lideranças Internacionais da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica 2022 (ASMBS) e da Federação Internacional para a Cirurgia da Obesidade e Distúrbios Metabólicos (IFSO) se reuniram e atualizaram as recomendações para o tratamento cirúrgico. Sendo indicado em indivíduos adultos, sem limite de idade, com um índice de massa corporal (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ independente da presença ou ausência de doenças associadas e para aqueles com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ e presença de DM2. Além disso, a indicação de cirurgia em adultos incluiu aqueles com doença metabólica e IMC entre 30 e $34,9 \text{ kg/m}^2$ que não alcançaram resultados substanciais ou duráveis de perda de peso ou melhora de doenças associadas a obesidade através do tratamento clínico. Assim como também expandiram a recomendação para indivíduos com obesidade clinicamente grave e que necessitam de outras cirurgias especializadas, como artroplastia, reparo de hérnia da parede abdominal ou órgão transplantação (Gloy VL et al,2013; Adams TD et al, 2017; Sjostrom L et al,2004; Sjostrom L et al, 2012; Puzziferri N et al,2014; Maciejewski ML

et al, 2016)

No que se refere a SACBM (Sociedade Americana de cirurgia metabólica e bariátrica) recomenda a cirurgia em crianças/adolescentes com IMC >120% do percentil 95 (obesidade classe II) e comorbidade importante, ou IMC >140% do percentil 95 (obesidade classe III). E reforçam ainda que a cirurgia não impacta negativamente o desenvolvimento puberal e, portanto, um estágio específico de Tanner e idade óssea não deve ser considerada um requisito para a cirurgia (Pratt JSA, et al,2018; Armstrong SC et al, 2019). Ademais, Academia Americana de Pediatria (AAP), em 2020, mantém os critérios anteriormente expostos, acrescida da indicação para tratamento cirúrgico em adolescentes com obesidade levando em consideração também apenas o IMC maior ou igual a 35kg/m² associado a doença associadas ou presença de IMC maior ou igual 40 kg/m².

As técnicas cirúrgicas mais realizadas em âmbito mundial são a GRYR e SG, representando juntos aproximadamente 90% de todas as operações realizadas em todo o mundo (Federação Internacional para a Cirurgia da obesidade e distúrbios metabólicos - IFSO). Essa primeira técnica apresenta características mista, restritivas e disabsortivas, e já foi considerada padrão ouro no mundo (American Society Bariatric for Surgery, 2022) entretanto, na última década representa cerca de 31,2% das cirurgias realizadas mundialmente (IFSO 2019). Atualmente, essas cirurgias são preferencialmente realizadas usando abordagens cirúrgicas minimamente invasivas (laparoscópica ou robótica).

O mecanismo para perda de massa corporal total nessa técnica caracterizado pela limitação da ingestão alimentar através da redução do volume gástrico, associado à diminuição da secreção de grelina, produzida no estômago, que é responsável pelo aumento da fome e consequentemente da ingestão alimentar. Além disso, o desvio intestinal do duodeno e de 30 a 50 cm do jejuno e a consequente secção de sítios absorptivos, proporciona a chegada dos nutrientes de forma rápida na porção distal do intestino, o que favorece digestão e absorção dos nutrientes de maneira inadequada. É nesse ponto que, em decorrência de um estímulo pela presença do alimento, ocorre a liberação dos hormônios peptídeo y e glucagon, que atuam de forma inibitória, reduzindo o apetite e diminuindo assim a ingestão alimentar (Clements *et al*, 2006; Xanthakos *et al*, 2009; Bordalo *et al*, 2011). Logo, a GRYR modifica a resposta dos hormônios intestinais

envolvidos na sinalização do apetite (ABESO, 2022).

Outro procedimento cirúrgico denominado SG vem apresentando significativo crescimento em âmbito mundial, passando de 27,8% das cirurgias realizadas para 58,6% nos últimos anos e recentemente tem sido a técnica mais realizada em âmbito mundial (IFSO 2019; David E. Arterburn, *et al*, 2020). Trata-se de um procedimento classificado como restritivo e endócrino, que consiste na confecção de um reservatório gástrico calibrado com uma sonda de fouchet de tamanho 32 – 40F (French), deixando o remanescente gástrico com um volume aproximado de 75-120 ml.

O mecanismo de ação deste procedimento vem principalmente da restrição gástrica e redução da grelina, um hormônio orexígeno produzido principalmente pelo fundo gástrico. Logo, há perda do apetite e saciedade precoce com redução da quantidade de alimentos ingeridos (Gagner M, *et al* 2019). Nesse sentido, os estudos mostram que além do componente restritivo, a SG possui um efeito disabsortivo que é justificado pela elevação da motilidade gastrointestinal no pós-operatório ocasionando uma redução da absorção dos alimentos (Daniel Moritz Felsenreich *et al*, 2020).

A maioria dos resultados presentes na literatura sobre o pós-operatório da GRYR e SG refere que ambos apresentam resultados satisfatórios sobre a perda de massa corporal total e remissão de doenças associadas à obesidade (Peterli, 2013; Paluszkiwicz, 2012; Osland E *et al*, 2017). Ademais, uma metanálise e revisão sistemática constatou que ambos os procedimentos são comparáveis no que se refere aos resultados de perda de massa corporal total em curto prazo (Osland E *et al*, 2017).

Essa perda de massa corporal total, por sua vez, ocasiona melhora ou até mesmo a completa remissão de várias enfermidades como: DM 2 (Docherty NG, *et al*;2020 Morales E, *et al*;2020; Cohen RV *et al*;2020 Young L *et al*;2019), dislipidemia (Heffron SP *et al*, 2016), apnéia obstrutiva do sono e HAS (Jakobsen GS *et al*, 2018; Schiavon CA *et al*, 2018) e entre outras (Noria SF *et al*, 2023). Logo, os benefícios da cirurgia bariátrica na melhora das doenças associadas à obesidade podem ser proporcionais à perda de massa corporal total alcançada (Sjostrom L *et al*, 2013).

2.5 Perda de massa corporal total e remissão de doenças associadas a obesidade após cirurgia bariátrica

De acordo com Consórcio de Avaliação Longitudinal de Cirurgia Bariátrica (LABS) a perda de massa corporal total mais intensa ocorre após 6 meses da cirurgia. Nessa perspectiva, Still SD *et al* (2014), ao avaliar pacientes submetidos a cirurgia bariátrica em um período de até 36 meses, também constatou uma perda de massa corporal total mais intensa nos 6 meses da cirurgia e consequente estabilização da massa corporal total após esse período de catabolismo mais intenso.

Outros estudos observaram ainda que a velocidade de perda de peso no período pós-operatório de 3 a 6 meses foi um preditor mais forte de perda de peso máxima independentemente da técnica cirúrgica realizada (Parque JY *et al*, 2023; Manning S *et al*, 2015; Kraftson A *et al*, 2022)

No entanto, estudos na literatura evidenciam que perda de massa corporal total mais severa pode ocorrer durante os primeiros 12 meses da cirurgia bariátrica e após esse período essa redução tende a ser mantida em torno de 30% da perda total de massa corporal em 5 anos (Maciejewski ML, *et al*; 2016; Lespessailles *et al*, 2017; Schauer PR, *et al*;2017; Legro *et al*, 2017; Mahsa Hatami *et al*, 2022), entretanto, a mesma pode acontecer de forma consistente através da mudança intensiva no estilo de vida após 10 e 20 anos da cirurgia (O'Brien PE, *et al*;2019; Adams TD, *et al*;2017; Wing RR *et al*, 2013; Günther K *et al*, 2006).

Nessa perspectiva, esses estudos de acompanhamento a longo prazo observaram que a perda de peso atingiu um pico aos 2 anos de acompanhamento e permaneceu relativamente estável dos 2 aos 20 anos, com perda de peso média neste período de 24,8 kg, representando 47,2% da perda de peso em excesso (O'Brien PE *et al*; 2019; Wing RR *et al*, 2013; Günther K *et al*, 2006). Destaca-se ainda, que os estudos que avaliam a eficácia da cirurgia bariátrica a longo prazo são relevantes, entretanto a qualidade da maioria dos estudos foi baixa, com uma elevada perda de seguimento, taxas de reoperação, mortalidade e morbidade perioperatória e entre outros.

É reconhecido que a perda de massa corporal total pode estar relacionada com melhora ou até mesmo remissão de algumas DCNT. Nesse sentido, estudo referiu que a perda média do excesso de massa corporal total equivalente a 61% está relacionada à

reversão de DM2, HAS, síndrome de apnéia obstrutiva do sono e dislipidemia (ABESO, 2022; Adams T.D et al, 2017). Além disso, verificou que a perda de 20 a 30 kg, mantida após dez anos, associou-se à redução para menos de 1% da taxa de mortalidade em pacientes com IMC igual ou superior a 40 kg/m² (ABESO, 2022). Inclusive, outros estudos observaram um risco significativamente menor de insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e AVE em comparação com controles quatro anos após a cirurgia (Mentias A et al, 2022), assim como também redução do risco cardiovascular a longo prazo (Aminian A et al, 2019; Ke Z et al, 2022).

Durante a fase inicial de perda de massa corporal total mais acentuada após a cirurgia bariátrica, observa-se uma redução significativa na prevalência da HAS, o que muitas vezes permite a interrupção do uso de medicamentos anti-hipertensivos (IFSO 2019; Ricci C et al., 2015). No entanto, após a estabilização do peso corporal, os resultados se tornam menos previsíveis. Há evidências sugerindo que a HAS pode recorrer aproximadamente de seis a oito anos após a cirurgia, possivelmente devido a mudanças permanentes nas camadas dos vasos sanguíneos resultantes da condição pré-existente (Mingrone G et al., 2015)

No que tange a avaliação da hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia após o procedimento cirúrgico foi observado adequação das variáveis bioquímicas através da redução de LDL-colesterol, do colesterol total, redução de triglicérides e elevação do HDL-colesterol no período de 6 meses após a cirurgia (Benetti A *et al*, 2013; Lira NS *et al*, 2018; Puzziferri N *et al*, 2014; Lira NS *et al*, 2018)

Em conformidade com que já se encontra bem estabelecido na literatura, foi verificado que 82.9% dos pacientes com DM 2 mantiveram concentrações adequadas de glicose plasmática em uma média de sete anos após a cirurgia (Viorica Ionut *et al*, 2011). Outros demonstraram que as complicações microvasculares da diabetes diminuíram após a cirurgia com até vinte anos de acompanhamento (Sjostrom L, *et al*; 2014) e que o risco e os marcadores de nefropatia diabética também melhoraram (Docherty NG, *et al*;2020 Morales E, *et al*;2020; Cohen RV *et al*;2020 Young L *et al*;2019)

Portanto, a *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders* (IFSO 2019) observaram que a perda de peso alcançada em 1 ano após a cirurgia foi suficiente para os pacientes não precisarem mais tomar as medicações para as seguintes doenças: DM2, HAS, depressão, dor musculoesquelética e dislipidemia.

É importante reforçar que a cirurgia proporciona perda de massa corporal total e remissão das doenças associadas à obesidade, entretanto pode não promover a resolução da obesidade. Uma das explicações se deve ao fato de que a restrição energética pode ser acompanhada de aversões alimentares ou de um aumento do consumo de alimentos com alta densidade energética que acarreta a recuperação de massa corporal total a longo ou curto prazo. Portanto, é de relevância clínica a identificação dos fatores que interferem na perda de massa corporal total e na recuperação do mesmo para otimização do acompanhamento do paciente bariátrico através da manutenção e estabilização do sucesso cirúrgico (Urs Pfefferkorn et al,2023; Hatami M et al, 2022; Fahime Yarigholi et al, 2022).

2.6 Influência dos fenótipos metabólicos nas doenças crônicas não transmissíveis e perda de massa corporal total após cirurgia bariátrica

Alguns estudos avaliaram a interferência no pré-operatório do fenótipo OMS e OMNS na perda de massa corporal total e remissão das doenças associadas à obesidade após a cirurgia bariátrica, sendo constatado que no período de 6 a 12 meses de pós-cirúrgico os indivíduos OMS e OMNS obtiveram perda de massa corporal total semelhante, assim como reduções significativas na pressão arterial sistêmica, na glicemia de jejum, RI, concentração plasmática de colesterol total, LDL colesterol, de TG, juntamente com um aumento significativo do HDL colesterol em ambos os grupos (Lavie CJ *et al*, 2018; Godayet *al*, 2014). Os achados anteriormente expostos, sugerem que a cirurgia bariátrica é igualmente eficaz na correção do perfil de risco cardiometabólico, independentemente da saúde metabólica.

No entanto, encontrou-se que em OMS classe III pode haver concentrações significativamente mais reduzidas no que se refere à glicemia, TG, HOMA-IR, proteína c reativa, assim como também apresentaram uma perda de excesso de massa corporal total mais intensa, independentemente do sexo e faixa etária quando comparado aos OMNS classe III. Portanto, os autores concluem que essa condição de fenótipo saudável na obesidade classe III é um preditor independente de perda de massa corporal total após

dois anos de cirurgia (Pelascini E et al, 2016).

Além disso, um acompanhamento a longo prazo de aproximadamente 14 anos relatou que indivíduos com obesidade e sensibilidade à insulina preservada apresentaram maiores benefícios relacionados aos eventos cardiovasculares após o tratamento cirúrgico quando comparados com o grupo com RI (Sjostrom L et al,2013). Entretanto, outro estudo que avaliou indivíduos com obesidade classificados em grupos com sensibilidade à insulina preservada e à RI verificou respostas similares na perda de massa corporal total e remissão de doenças associadas após 12 meses do procedimento cirúrgico (Moreno-Castellanos N et al,2016). Por outro lado, outro estudo verificou maiores benefícios metabólicos na glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol HDL e triglicerídeos naqueles com obesidade e com RI, quando comparado com aqueles com sensibilidade à insulina no mesmo período analisado (Jimenez A et al, 2013).

Nessa perspectiva, tem sido sugerido uma perda moderada de peso de cerca de 10% pode ser suficiente para transformar um fenótipo de obesidade com anormalidades cardiometabólicas em OMS (Stefan N et al, 2018; Ortega FB et al, 2018; Ruiz JR et al, 2013). Portanto, as melhorias nos parâmetros e resultados de saúde são dependentes da extensão da perda de peso (Palau-Rodriguez M et al, 2020; Gregg EW et al, 2016).

Cabe destacar que a maioria dos estudos que avaliam as características corporais dos fenótipos OMS e OMNS que são submetidos à cirurgia bariátrica, levam em consideração principalmente o IMC e CC que são pouco eficazes em distinguir a gordura central da periférica (Obirikoranges *et al*, 2017; Randrianarisoa *et al*, 2019; Pinho *et al*, 2018) e por isso sugere-se sua utilização em conjunto com outros métodos complementares que possam caracterizar melhor a distribuição dessa adiposidade como a CQ, RCE.

Assim, torna-se evidente que a influência dos fenótipos metabólicos na perda de massa corporal total e na remissão das doenças associadas à obesidade pós-cirurgia bariátrica ainda não está bem esclarecida na literatura. Diante desse cenário, é importante a realização de mais estudos que investiguem e esclareçam essa questão, proporcionando uma compreensão mais abrangente e detalhada dos diferentes perfis metabólicos e sua relação com os resultados clínicos após a cirurgia bariátrica.

2.7 Principais fatores que interferem na perda de massa corporal total na cirurgia bariátrica

Os mecanismos biológicos específicos de perda de massa corporal total após a cirurgia bariátrica são altamente variáveis e precisam de maiores investigações. A teoria tradicional era que a perda de massa corporal total após o GRYR resultava apenas da restrição mecânica da ingestão de alimentos e/ou má absorção de calorias após o procedimento cirúrgico.

Entretanto, atualmente está estabelecido que tal procedimento cirúrgico além de alterar a anatomia gastrointestinal e o fluxo de nutrientes, impactam sobre os hormônios do sistema gastrointestinal, levando ao aumento do gasto de energia no pós-operatório (Stylopoulos *Net al*, 2009) o que favorece à perda de massa corporal total e melhorias metabólicas (Daniel Moritz Felsenreich *et al*, 2020; David E. Arterburn *et al*, 2020; Buchwald, 2013).

Dessa forma, os mecanismos de perda de massa corporal total após cirurgia bariátrica parecem muito mais complexos e nessa perspectiva alguns estudos na literatura avaliaram as características pré-operatórias que possivelmente poderiam interferir na perda de massa corporal total após a realização do procedimento. Dentre os fatores envolvidos na grande variação da perda de massa corporal total no pré-operatório destaca-se um maior IMC basal, sexo masculino, idade avançada que pode estar relacionada com redução do metabolismo basal (Urs Pfefferkorn *et al*, 2023; Hatami M *et al*, 2022; Fahime Yarigholi *et al*, 2022; Sapana R Gupta *et al*, 2021; Hassan Aliakbarian *et al* 2020; João Sérgio Neves *et al*, 2019; Rizzolli J, 2024) e a presença de doenças crônicas como por exemplo DM2 (M A M Stumpf *et al*, 2022; Eleni Rebelos *et al*, 2023; Parque JY *et al*, 2023; Rizzolli J, 2024).

A variável clínica com o efeito mais significativo na perda de massa corporal total estabelecida na literatura foi o IMC pré-operatório que foi inversamente associado com a perda de excesso de massa corporal total (PEMCT) no pós-operatório precoce e no período de estabilização da massa corporal total (El Ansari W *et al*, 2021; Csendes A *et al*, 2018; Still *et al*, 2014; Livhits M *et al*, 2012).

Esse padrão pode ser parcialmente explicado pelo fato dos pacientes com IMC mais elevados terem maior massa corporal total absoluta para perder e conseqüentemente, teriam que perder massa corporal total em um ritmo mais acelerado se comparado àqueles com IMC menos elevado, para atingir o mesmo percentual de excesso de massa corporal total perdido no primeiro ano após cirurgia. Outra possível explicação para perda diminuída do excesso de massa corporal total naqueles com IMC inicial mais elevado seria a maior gravidade das doenças associadas à obesidade que também pode interferir na perda de massa corporal total a curto prazo (Csendes A et al, 2018; El Ansari W et al, 2021).

A presença de doenças crônicas no pré-operatório pode estar relacionada com perda de massa corporal total, sendo constatado que DM2 estão associadas com menores PEMCT após a cirurgia bariátrica (MAM Stumpf *et al*, 2022; Eleni Rebelos *et al*, 2023). Uma das possíveis explicações seria de que a DM2 e a obesidade compartilham características genéticas ou biológicas comuns, de modo que o DM2 aumenta o acúmulo para o excesso de gordura corporal (Eleni Rebelos *et al*, 2023; An Q et al, 2024).

Além disso, o excesso de adiposidade e a disfunção de adipócitos resultam na desregulação de uma ampla gama de fatores secretórios derivados de TA, referidas como adipocinas, que podem contribuir para o desenvolvimento de várias doenças metabólicas através de alteração nos níveis de glicose e da homeostase lipídica, bem como respostas inflamatórias, (Torres SV et al , 2024; An Q et al, 2024) dificultando assim a perda de massa corporal total na presença de doenças crônicas associadas à obesidade. No que se refere à presença de HAS no pré-operatório, os estudos são controversos, sendo que um verificou que não interferiu sobre a perda de massa corporal total após 6 meses do procedimento cirúrgico, entretanto seu efeito a longo prazo precisa de maiores investigações (Still *et al*, 2014). E outros observaram uma menor perda de peso na presença de HAS (Cadena-Obando D et al, 2020; Avaliação Longitudinal da Cirurgia Bariátrica - LABS 2018).

As características clínicas descritas anteriormente podem explicar apenas uma proporção reduzida da variabilidade observada na perda de massa corporal total (Sapana R Gupta *et al*, 2021), pois há fatores mais amplos que interferem de maneira importante na resposta de perda de massa corporal total como por exemplo a presença do fator hereditário (Sapana R Gupta *et al*, 2021), tabagismo (Sukriti Mohan *et al*, 2021),

transtornos psiquiátricos (Athanasiadis DI et al, 2021), alguns hormônios gastrointestinais relacionados com a perda de peso como a grelina, leptina, GLP2 (peptídeo 2 semelhante ao glucagon), GLP1 (peptídeo 1 semelhante ao glucagon) e PYY (peptídeo tirosina tirosina 3-36 - PYY 3-36) (Aukan MI et al, 2023; Nymo S et al, 2024; Gala K et al, 2024), microbioma intestinal (Hamamah S et al, 2024; Gutiérrez-Repiso C et al 2022) e a influência das intervenções comportamentais de estilo de vida do período pós-operatório (Vera Voorwinde *et al*, 2022).

No que se refere aos hormônios gastrointestinais que contribuem para perda e/ou manutenção da perda de peso observada no pós-operatório precoce (Yang J et al, 2018), observa-se uma diminuição dos níveis de grelina após a GRYR que estaria relacionada à redução do apetite e conseqüentemente do peso corporal (Steinert RE et al, 2017; Svane MS *et al*, 2016; Malin SK, 2016). Os estudos destacam que a elevação de GLP2, GLP1 e PYY também podem estar relacionados à estabilização da perda de peso, minimização das conseqüências do supercrescimento bacteriano e regulação de determinados aspectos da saciedade no pós-operatório (Aukan MI et al, 2023; Nymo S et al, 2024; Gala K et al, 2024; Yang J et al, 2018)

Ademais, recentes evidências cada vez mais robustas têm mostrado que a cirurgia bariátrica induz mudanças profundas na composição do microbioma intestinal, alterando a proporção Firmicutes/Bacteroidetes e aumentando as populações de bactérias benéficas, como Akkermansia. Essas mudanças no microbioma intestinal têm efeitos para além da saúde intestinal, influenciando as vias de recompensa mediadas pela dopamina e modulando a secreção e a ação dos principais hormônios intestinais, incluindo grelina, leptina, GLP-1 e PYY, o que contribui para saciedade aumentada e melhores resultados metabólicos. Portanto, o microbioma intestinal também é considerado um fator preditivo para a perda de peso no pós-operatório (Hamamah S et al, 2024; Sanchez-Carrillo S et al, 2020; Gutiérrez-Repiso C et al 2022)

Assim, a literatura ratifica a importância da identificação dos fatores clínicos que impactam adversamente a perda de massa corporal total no período pós cirúrgico, pois permitirá a implementação de estratégias terapêuticas específicas e ensaios clínicos elaborados para abordar a base subjacente de resultados desfavoráveis. No entanto, apesar da VD estar envolvida com a diminuição da massa corporal total, não foi encontrado estudos que abordem essa temática no período pós-bariátrico entre os fenótipos

metabólicos.

2.8. Metabolismo da Vitamina D

A VD é um hormônio multifuncional ou pró-hormônio devido à sua contribuição para vários processos em muitas células e tecidos (Shantavasinkul PC et al, 2022). Esta vitamina pode ser obtida a partir da dieta e suplementação (sob a forma de vitamina D2 ou D3), mas sua principal fonte é através da exposição da pele à luz solar (Holic *et al*,2006). Após exposição ao ultravioleta-B (290–315 nm), os fótons ultravioleta-B causam a fotólise do 7-deidrocolesterol (7-DHC, pró-vitamina D₃) à pré-vitamina D₃, que é isomerizada termicamente (37 °C) em vitamina D₃ (Holic *et al*,2006). Destaca-se que esse processo de conversão é dependente de temperatura e sua síntese pode ocorrer em até três dias após uma única exposição solar, sendo estimado que 80% deste nutriente seja convertido dentro de 8 horas.

Após a síntese pela pele, a vitamina D₃ é transportada na circulação através da proteína ligadora de VD (DBP) e após a ingestão, ambas as formas (vitamina D2 ou D3) são incorporadas aos quilomicrons e entram na circulação ligada a DBP ou lipoproteínas (Holic *et al*,2006; Slusher *et al*, 2015). Tanto a VD sintetizada pela exposição solar quanto pela ingestão dietética são metabolizadas na sua forma ativa pela mesma via.

Assim, ao ser liberada pela DBP, essa vitamina é metabolizada no fígado a 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] pela 25-Hidroxilases (CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4 e CYP2J2) e depois principalmente nos rins é convertida para forma ativa 1,25 dihidroxivitamina D [1,25-(OH)₂D] pela 1 α -hidroxilase (CYP27B1) (Ribeiro, R et al, 2019; Slusher *et al*, 2015). O pré-hormônio 25(OH)D ou calcidiol é a principal forma de circulação da VD e é usado clinicamente para determinar as concentrações tanto de fontes endógenas quanto exógena, pelo fato de que sua meia vida é mais longa (2 a 3 semanas) do que a forma ativa 1,25- (OH)₂D, de apenas 4 - 6 horas (Holic *et al*, 2006).

Destaca-se que o rim é o principal regulador para a síntese de 1,25(OH)₂D para exportação para plasma, mas outros tecidos também podem produzir este hormônio para ação autócrina/parácrina como por exemplo no TA devido à expressão da 1 α -hidroxilase (Shantavasinkul PC et al, 2022; Ribeiro, R et al, 2019). Os principais reguladores do metabolismo renal são paratormônio (PTH) e fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) enquanto nos outros tecidos a síntese é regulada por citocinas (Ribeiro, R et al,

2019)

2.9. Relação entre vitamina D e obesidade

Tanto a insuficiência quanto a DVD tem sido considerada um problema de saúde pública no mundo e apresenta elevadas prevalências em indivíduos com obesidade. Existem algumas propostas que explicam esses percentuais aumentados de acometimento naqueles com excesso de massa corporal total.

A primeira diz respeito ao tecido adiposo, que atua como o principal reservatório de VD no organismo, diminuindo sua biodisponibilidade e impedindo que essa vitamina retorne à circulação como substrato da 25-hidroxilase no fígado (Hajhashemy Z et al, 2022; Farrell *et al*, 2019; Pantovic A *et al*, 2019). Além disso, a diluição volumétrica é apontada como outra possível causa de baixas concentrações de VD em indivíduos com obesidade. Isso ocorre porque a VD é distribuída em um volume maior de soro, músculo, gordura e fígado (compartimentos corporais aumentados nessa situação), exigindo uma quantidade maior de VD para saturar esses depósitos e, conseqüentemente, reduzindo suas concentrações séricas (Carrelli A et al, 2017; Walsh, JS et al, 2017; Drincic, AT et al, 2012). Mais recentemente, um estudo mostrou evidências que apoiam a existência de um mecanismo adicional para esses resultados. Especificamente, os níveis de CYP2R1, a principal 25-hidroxilase hepática, são significativamente reduzidos na obesidade. Assim, menos 25(OH)D seria convertido no nível hepático, o que explicaria as concentrações plasmáticas (Roizen, JD et al, 2019)

Vale referir que o acúmulo de gordura corporal total em determinadas regiões corporais também pode contribuir para concentrações inadequadas desta vitamina, explicada pelo fato de que as concentrações plasmáticas de 25(OH)D serem inversamente correlacionadas com medidas de obesidade e adiposidade, como IMC, CC (Hajhashemy Z et al, 2022), CQ, RCE, massa gorda e massa corporal total (Dominoni LADC *et al*, 2022; Çiğrı E et al, 2022). Outros estudos também verificam essa associação inversa nestas variáveis anteriormente expostas acrescidas do tecido adiposo subcutâneo (TAS), tecido adiposo visceral (TAV) e % GC (Farrell *et al*, 2019; Pantovic A *et al*, 2019).

Destaca-se que o TA expressa o VDR e enzimas envolvidas no metabolismo da VD. Além disso, a expressão de VDR é aumentada, após estimulação com 1,25(OH)₂D, no TA de indivíduos com obesidade, e é maior em pré-adipócitos viscerais destes indivíduos durante o processo de diferenciação (Clemente-Postigo M *et al*, 2015; Wamberg L *et al*, 2013; Zoico E *et al*, 2014). Nessa perspectiva, alguns estudos verificaram que a gordura visceral apresenta maiores concentrações de VD quando comparada a gordura subcutânea. O que indica que o TA visceral pode ser um tecido importante para a deficiência desta vitamina (Elkhwanky MS *et al*, 2020; Liu, B *et al*, 2020; Mansouri, M *et al*, 2019; Carrelli A *et al*, 2017; Beckman *et al*, 2013).

Ademais, a obesidade também está associada ao aumento dos níveis de RNAm do VDR e diminuição do RNAm da CYP27B1 no TA visceral e subcutâneo. No que se refere às enzimas CYP27B2 (25-hidroxilase) e CYP27B1 por apresentarem uma expressão diminuída no TA subcutâneo e visceral na obesidade terão menores concentrações de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D nessas regiões, ocorrendo dessa forma, como mecanismo de compensação do organismo dessa concentração reduzida de 1,25(OH)₂D uma maior expressão de VDR (Jonas MI *et al*, 2019; Clemente-Postigo *et al*, 2015; Wamberg L *et al*, 2013). Portanto, a concentração de VD pode variar no TA de indivíduos com obesidade, estando o TA visceral associado com DVD.

Além disso, a própria cirurgia bariátrica poderia favorecer DVD, sendo alguns mecanismos descritos a seguir como redução da ingestão alimentar, baixa exposição solar e má absorção de gordura de um procedimento disabsortivo (Tian, Z *et al*, 2020; Ha, J *et al*, 2021; Oliveira, E.T *et al*, 2009; Johnson J.W *et al*, 2006) No entanto, o efeito da cirurgia bariátrica sobre a concentração de VD é difícil de ser avaliada devido à variabilidade da técnica cirúrgica, dose e forma de suplementação de VD após a cirurgia bariátrica, assim como também a adesão dos pacientes às consultas de seguimento e à suplementação da vitamina é variável.

Nessa perspectiva, estudos prévios mostraram resultados conflitantes em relação ao efeito da cirurgia bariátrica sobre a concentração de VD, com aumento (Stein, E.M *et al*, 2009; Bruno, C *et al*, 2010; Li, Z *et al*, 2018; Oliveira, A.M *et al*, 2013), diminuição (Oliveira, E.T *et al*, 2009; Johnson J.W *et al*, 2006) ou concentração inalterada de 25(OH)D (Oliveira, A.M *et al*, 2013, Coates, P.S *et al*, 2004; Fleischer, J *et al*, 2008; Liu, C *et al*, 2016; Kalani, A *et al*, 2017). Sendo que duas revisões sistemáticas compararam

duas técnicas diferentes e observaram que SG apresentou menores concentrações de VD quando comparado com GRYR (Tian, Z et al, 2020; Ha, J et al, 2021)

Portanto, é necessário estudos que levam em consideração a avaliação de variáveis corporais complementares ao IMC que caracterizam melhor a funcionalidade e distribuição corporal do TA e sua relação com VD para possível identificação de fatores que favorecem a DVD, principalmente associada aos fenótipos metabólicos e sua relação com perda de massa corporal total e remissão de doenças associadas após a cirurgia bariátrica.

2.10. Relação entre vitamina D e redução de massa corporal total

Grande parte dos estudos questionam se o excesso de TA pode levar a concentrações mais reduzidas de VD ou se as concentrações reduzidas desta vitamina podem resultar em excesso de gordura corporal. Foi verificado em estudo experimental que a superexpressão de VDR no TA induziu um aumento na massa corporal total, massa de gordura e níveis séricos de lipídios através da redução do metabolismo energético (Jabbour, J *et al*, 2022; Duan, L *et al*, 2020; Perna, S.,2019; Alkhatatbeh M.J *et al*, 2017). Esse mesmo efeito também é verificado em adipócitos humanos em que a 1,25(OH)₂D estimula o cálcio intracelular do adipócito, promove a lipogênese, inibe a lipólise e diminui a termogênese (Oliveira, A et al, 2018; Kong *et al*, 2013). Além disso, em uma metanálise foi constatado que o aumento da CC estava relacionado ao risco elevado de inadequação de VD em adultos (Hajhashemy Z et al,2021)

Nessa perspectiva, a elevação das concentrações séricas de 25(OH)D tem sido associada ao aumento dos efeitos benéficos da perda de massa corporal total, que pode ser, pelo menos em parte, devido ao efeito anti-inflamatório da VD (Wi D et al, 2024; Hajhashemy Z et al, 2021; Jonas MI *et al*, 2019; Ghashut RA *et al*, 2014; Saneei P et al, 2013). A maioria dos estudos *in vitro* demonstrou que a 1,25(OH)₂D₃ diminui a expressão gênica, os níveis de citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β , IL-1 α , IL-6 e TNF- α , o receptor Toll-like 2 (TLR2) e os níveis de proteína TLR4 e RNAm em monócitos/macrófagos humanos (Shantavasinkul, P.C et al, 2022; Oliveira A et al, 2014; Oliveira, A et al, 2012).

Da mesma forma, a maioria dos estudos em pré-adipócitos e adipócitos mostrou que 1,25(OH)₂D₃ reduziu a expressão de MCP-1, IL-6, IL-8, RANTES, IL6 e IL-1β (Shantavasinkul, P.C et al, 2022; Ding, C et al, 2013; Gao, D et al, 2013). Ademais, após a perda de massa corporal total em indivíduos com obesidade, o TA é capaz de metabolizar VD, pois pode haver aumento das concentrações plasmáticas de 25(OH)D e dos níveis de expressão de 25-hidroxilase CYP2J2 e redução da ação de 1α-hidroxilase CYP27B1 no TAS desses indivíduos (Wamberg L *et al*, 2013; Ding *Cet al*, 2013).

Nesse sentido, a resposta molecular à VD no TA afeta não apenas o metabolismo energético e a produção de adipocinas e citocinas antiinflamatórias através da regulação da expressão gênica, mas também de genes que participam da defesa antioxidante, diferenciação de adipócitos e apoptose. Assim, sua deficiência altera a secreção de adipocinas, o metabolismo, o armazenamento de lipídios, a adipogênese, a termogênese, a regulação da inflamação e o equilíbrio do estresse oxidativo (Oliveira, A et al, 2022)

No que se refere ao efeito da suplementação de VD na redução de massa corporal total e/ou gordura visceral são conflitantes. Pois alguns estudos demonstram benefício da suplementação de VD na redução da gordura corporal total e/ou TAV (Borges JLC *et al*, 2014; Rosenblum, J.L et al, 2012; Salehpour, A et al, 2012; Zhu, W et al, 2013) e outros estudos contrastam essa afirmação (Bassatne, Aya et al, 2018; Mason *et al*, 2016; Shapses *et al*, 2013; Wamberg, L et al, 2013; Jabbour, J et al 2022; Duan, L et al, 2012). No entanto, em uma meta-análise e revisão sistemática apesar de não haver efeito significativo sobre a perda de peso, o IMC e a CC foram significativamente reduzidos com suplementação da VD (Perna S, 2019). Além disso, uma meta-análise (Emadzadeh, M et al, 2020) mostrou uma redução significativa na CC e na RCQ, mas nenhum efeito sobre o peso, IMC, massa gorda ou massa magra. Assim como outra meta-análise também não verificou efeito significativo sobre o IMC, CC e RCQ com a suplementação de VD (Duan, L et al, 2012).

Destaca-se que durante e/ou após processo de redução da massa corporal total corporal promovida pela cirurgia bariátrica o metabolismo da VD pode ser modificado e favorecer sua inadequação (Williams *et al*, 2011; Xanthakos *et al*, 2009). E os estudos que analisam a influência da inadequação de VD na perda de peso após a cirurgia bariátrica são escassos, conflitantes e não levam em consideração o fenótipo metabólico (Cruz S, et al; 2022; Schaaf et al, 2017; Bandstein M et al, 2015).

Sendo assim, um desses estudos observou que a inadequação de VD poderia contribuir para uma menor redução do excesso de massa corporal total em até dois anos após cirurgia (Schaafet al, 2017) e outro autor constatou que a inadequação não interferiu na perda de peso no seguimento de dois anos após a cirurgia (Cruz S, et al; 2022). Por outro lado, outro estudo verificou uma maior perda de peso no pós-operatório naqueles considerados com DVD, indicando que um VD poderia possuir propriedades biológicas que podem impactar na regulação do peso corporal em humanos (Bandstein M et al, 2015).

Portanto, pode-se observar uma alteração dinâmica entre o TA e VD durante o processo de perda de massa corporal total, sendo que os principais mecanismos relacionados ainda não foram totalmente elucidados. Além do seu possível efeito na redução da massa corporal total, esse nutriente também pode estar envolvido com desenvolvimento de DCNT.

2.11. Relação entre vitamina D com doenças crônicas não transmissíveis

A expressão do RVD pode estar subjacente aos diversos efeitos da VD e fornece uma base mecanicista para a associação entre DVD e uma série de doenças que estão relacionadas com obesidade (Chacko AS *et al*, 2011; Grineva EM *et al*, 2013; Griz LH *et al*, 2014). No contexto da fisiopatologia de DM2 encontrou-se que a VD pode apresentar algumas ações nas células beta pancreáticas como por exemplo: ativação do RVD; ligação de 1,25(OH)₂D (calcitriol) ao RVD que promove a transcrição de genes reguladores da sua forma ativa. Assim como também pela presença do elemento responsivo da vitamina D (VDRE) no gene promotor de insulina e da ativação da transcrição do gene de insulina humana causada pela 1,25(OH)₂D (Griz LH *et al*, 2014; Oliveira A et al, 2020; Szymczak-Pajor I et al, 2019).

Esta vitamina também tem a capacidade de melhorar a homeostase de glicose através otimização da função das células β pancreáticas através da redução do dano oxidativo, a supressão das respostas inflamatórias, promoção da expressão e atividade do substrato do receptor de insulina [TSI] (Wan Nik et al, 2023; Tunçer E et al, 2023; Oliveira A et al, 2020; Szymczak-Pajor I et al, 2019), aumentando assim secreção de insulina (Sacerdote A *et al*, 2019; Vondra K et al, 2021). Tendo em vista, o efeito anti-inflamatório da 1,25(OH)₂D nos adipócitos, a melhoria do estado pró-inflamatório e a absorção de glicose em adipócitos pelo efeito da 1,25(OH)₂D, sugere-se que a

inflamação de baixo grau da obesidade pode estar ligada à DVD (Li X, et al, 2018; Cojic M et al, 2021)

Outros estudos também verificaram que o calcitriol reduziu significativamente a liberação basal de IL-8 e IL-6 de pré-adipócitos e de MCP-1 que é produzido por macrófagos, o que ratifica o efeito anti-inflamatório (Nitsa A et al, 2018; Lático N et al, 2020; Gouni-Berthold I et al, 2021). Além disso, alguns estudos pré-clínicos relataram que a VD modulou a leptina e a adiponectina, que são adipocinas produzidas no TA e desempenham um papel no metabolismo da glicose e dos lipídios (Oliveira, C.Y. et al, 2021; Oliveira, A et al, 2020)

Em relação aos efeitos pleiotrópicos da VD sobre o sistema cardiovascular, destaca-se ativação do receptor nuclear em cardiomiócitos, das células endoteliais vasculares, regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI) e a trombosmodulina. Estudos in vitro demonstram que a 1,25(OH)₂D tem efeitos benéficos nas células endoteliais, do músculo liso vascular ou do músculo cardíaco (Carbone Fet al, 2023; Roger Bouillon et al, 2018). Nos estudos em animais, a ausência RVD específicos do músculo cardíaco foi determinante para o desenvolvimento de hipertrofia cardíaca e fibrose (Chen S et al, 2011; Roger Bouillon et al, 2018), assim como também observaram um aumento da trombogênese e redução da fibrinólise (Roger Bouillon et al, 2018)

Além disso, estudos observacionais em humanos constataram uma relação inversa entre concentração de VD e fatores de risco cardiovascular e ou eventos cardiovasculares (Podzolkov VI *et al*, 2018; Mheid I Al *et al*, 2017; Wimalawansa S J *et al*, 2018; Bouillon R, 2019; Lático N et al, 2020; Gouni-Berthold I et al, 2021; Carbone Fet al, 2023)

Nesse contexto, a deficiência dessa vitamina em humanos está associada a disfunção vascular; arteriosclerose; hipertrofia ventricular esquerda, HAS, hipertrigliceridemia, dislipidemia e síndrome metabólica (Podzolkov VI *et al*, 2018; Mheid I Al *et al*, 2017; Wimalawansa S J *et al*, 2018; Bouillon R, 2019; Lático N et al, 2020; Gouni-Berthold I et al, 2021; Carbone Fet al, 2023)

Sendo assim, torna-se relevante a avaliação da influência da VD no desenvolvimento ou persistência de DCNT associados ao fenótipo não saudável, assim como também verificar se DVD contribui para redução do percentual de remissão de

doenças associadas à obesidade e menores perdas de massa corporal total após o tratamento cirúrgico.

2.12 Relação dos fenótipos metabólicos da obesidade e vitamina D

A literatura evidencia que a VD pode ter relação com fenótipos metabólicos na obesidade, tendo em vista que indivíduos com OMS podem apresentar concentrações mais elevadas de 25(OH)D, sendo justificado possivelmente por um perfil metabólico mais saudável em comparação aos indivíduos com fenótipo OMNS (Karelis AD, 2008; Al-khalidi et al, 2018). Ademais, sugere-se que a VD pode oferecer um efeito metabólico protetor no grupo OMS (Karelis AD, 2014; da Cruz SP, et al 2022).

Nessa perspectiva, indivíduos adultos com obesidade demonstrou que, independentemente do critério utilizado para definir o fenótipo OMS, as concentrações séricas de 25(OH)D foram significativamente maiores nos indivíduos OMS em comparação com os OMNS, bem como apresentaram melhor estado metabólico, menores níveis de marcadores inflamatórios e enzimas hepáticas (Esteghamati A et al, 2014) menor risco cardiovascular (Banaz Al-khalidi *et al*, 2019)

Vale referir que a presença de moléculas anti-inflamatórias, como adiponectina que se encontra reduzida em indivíduos com obesidade e DVD, podem aumentar o risco cardiovascular nessa população. Dessa forma, a concentração plasmática desta molécula foi proposta como um biomarcador importante para identificar alterações metabólicas, incluindo as do fenótipo OMNS uma vez que o aumento da adiponectina melhora a sensibilidade à insulina no organismo e está associada a adequação de VD (Virgolici B et al, 2023; Nikooyeh B et al ,2021; Nadeem A et al, 2023)

Foi constatado que indivíduos OMNS com concentrações séricas de VD entre 10 a 20 ng/mL tiveram associação com HAS, dislipidemia, hiperinsulinemia e RI. Portanto, este autor sugeriu que a DVD pode estar relacionada a eventos cardiovasculares principalmente na presença dessas alterações metabólicas associadas à obesidade (Al-khalidi et al, 2018; EsteghamatiA *et al*, 2014). Outro estudo também verificou que baixas concentrações séricas de 25(OH)D podem estar associadas ao fenótipo OMNS, adiposidade visceral, RI e hipertrigliceridemia (Tosunbayraktar *et al*, 2015). Além disso, durante a suplementação de VD entre os diferentes fenótipos metabólicos, observou-se que o grupo com fenótipo não saudável foi o mais beneficiado, demonstrando melhorias

nos perfis lipídicos séricos e nas enzimas hepáticas (Farzadfar et al., 2018).

Nesse sentido, alguns estudos discutiram a possibilidade da a VD ser considerada um marcador clínico na identificação de um perfil metabólico saudável, além de investigarem se sua deficiência pode prever a transição do estado de OMS para OMNS. Isso se torna relevante, uma vez que DVD pode contribuir para o aumento do risco de desenvolvimento DCNT, assim como favorecer ao excesso de massa corporal total (Harrison et al, 2020; Miao et al, 2020; Krishna, 2019; Bartosik-Psujek e Psujek, 2019; Haykal et al, 2019; Bandera; Remelli et al, 2019).

3. JUSTIFICATIVA

Considerando a potencial influência das concentrações séricas VD e dos diferentes fenótipos metabólicos sobre as variáveis corporais e a remissão de DCNT durante o processo de redução de massa corporal total, é relevante identificar como essas variáveis no pré-operatório poderiam contribuir para melhores resultados pós-operatórios da GRYR, especialmente no que se refere à remissão de doenças metabólicas pré-existentes e à promoção de uma perda de peso mais rápida e significativa.

4. OBJETIVO GERAL

Avaliar como os fenótipos metabólicos e as concentrações séricas de vitamina D no pré-operatório podem influenciar nas variáveis corporais e na remissão de DCNT seis meses após a GRYR.

ESPECÍFICOS

- Avaliar a influência dos fenótipos da OMS e OMNS com base no critério HOMA-IR, no período pré-operatório, sobre as variáveis corporais e a remissão de doenças associadas à obesidade após 6 meses da GRYR

- Avaliar a influência adequação/inadequação de VD no período pré-operatório sobre as variáveis corporais e a remissão de doenças associadas à obesidade após 6 meses da GRYR.

- Investigar se a combinação da presença de fenótipo metabólico e as concentrações séricas de VD no período pré-operatório pode influenciar a melhoria das variáveis corporais, perda de peso e a remissão de doenças relacionadas à obesidade seis meses após a realização da GRYR.

5. CASUÍSTICA E MÉTODOS

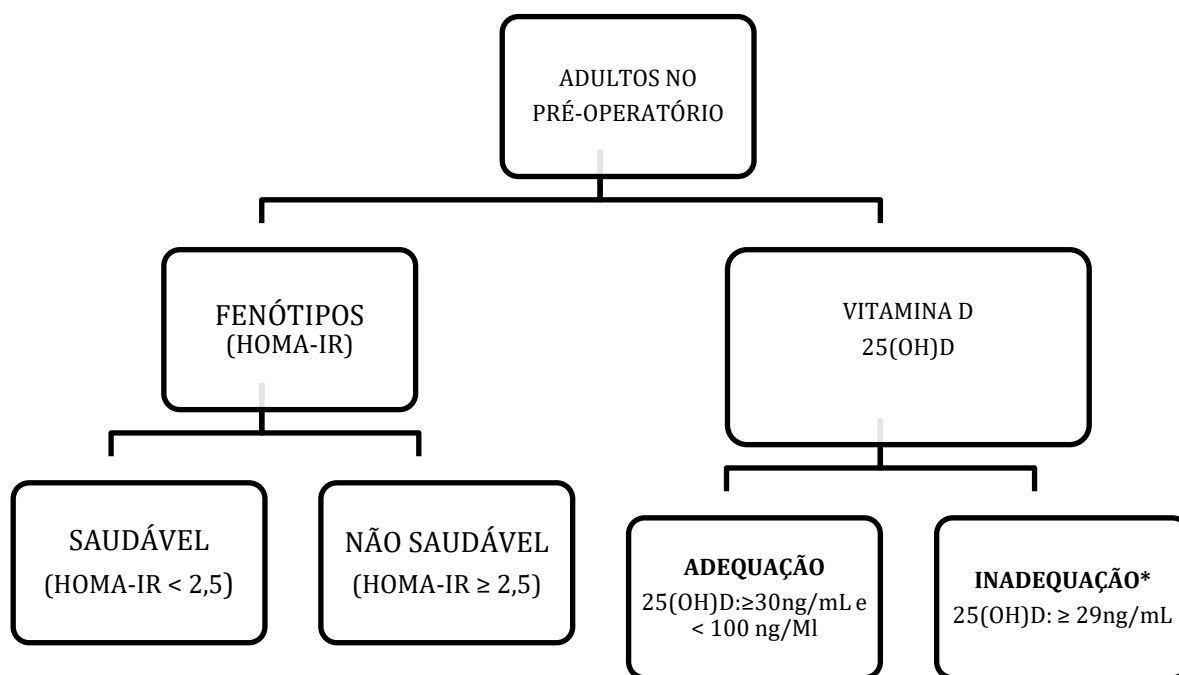
Trata-se de um estudo prospectivo do tipo analítico e longitudinal, com participação de pacientes que foram submetidos à cirurgia bariátrica com a GRYR no Centro Multidisciplinar de Cirurgia Bariátrica e Metabólica localizado no Rio de Janeiro, no período de julho de 2019 a setembro de 2020, que preencheram adequadamente os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo, conforme descrito abaixo:

Critérios de inclusão: adultos de ambos os sexos classificados com IMC ≥ 35 kg/m² (obesidade classe II) com doenças associadas e/ou 40 kg/m² (obesidade classe III) e idade ≥ 20 e < 60 anos no pré-operatório.

Critério de exclusão: ter realizado cirurgias disabsortivas e restritivas prévias, apresentar síndromes disabsortivas intestinais, neoplasias, uso de fármacos para perda de massa corporal total, consumo de álcool superior a 20g/dia para mulher e 40g/dia para homem, tabagismo, ser gestante ou nutriz, doença renal crônica de estágio III, IV e V, doenças hepáticas, exceto a doença hepática gordurosa não alcoólica, endocrinopatias como o hipotireoidismo e hipercortisolemia, infecções agudas, uso de medicamentos anticonvulsivantes ou drogas que interferem no metabolismo da VD, consumo de suplementos de VD dentro de 2 meses antes da avaliação bioquímica.

Os participantes que atenderam os critérios de inclusão e exclusão foram avaliados no pré-operatório (T0) e acompanhados após 6 meses (T1) da realização da GRYR. Os participantes que atenderam os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pela pesquisa foram distribuídos no pré-operatório em: fenótipos metabólicos de acordo com classificação HOMA-IR sendo OMS (HOMA-IR $< 2,5$) e OMNS (HOMA-IR $\geq 2,5$), assim como também, quanto a adequação (25(OH)D: ≥ 30 ng/mL e < 100 ng/mL) /inadequação (25(OH)D: ≥ 29 ng/mL) das concentrações de VD na forma de 25(OH)D, conforme demonstrado na FIGURA 1. (Durward et al, 2012; Calori et al., 2011; Patchaya Boonchaya-anant Pet al, 2014; Esteghamatia A et al, 2014).

Figura 1: Distribuição dos pacientes no pré-operatório de acordo com a classificação dos fenótipos metabólicos por HOMA-IR e adequação ($25(\text{OH})\text{D} \geq 30\text{ng/mL}$ e $< 100\text{ng/mL}$) /inadequação ($25(\text{OH})\text{D} \geq 29\text{ng/mL}$) de vitamina D.



O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (**ANEXO A**). A inclusão dos pacientes no projeto foi realizada mediante autorização formal, por meio de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (**ANEXO B**). O instrumento que foi empregado na coleta de dados (**anexo C**) foi testado previamente e constituído de formulário preenchido por um único entrevistador e por meio de consulta aos prontuários. Todos os integrantes do presente estudo foram avaliados quanto às variáveis antropométricas, de composição corporal e exames laboratoriais como detalhado nos tópicos abaixo:

5.1 Avaliação das Variáveis Corporais

A avaliação foi realizada por avaliador único (Nutricionista), durante a consulta de rotina dos pacientes, com medida de massa corporal total (kg), estatura (m), circunferência da cintura (cm), cálculo do índice de massa corporal (IMC), relação estatura-circunferência da cintura (cm).

5.2 Massa corporal total e Estatura

A massa corporal total foi mensurada por balança eletrônica tipo plataforma marca Welmy, com capacidade máxima de 300 kg. A estatura foi obtida mediante ao uso de estadiômetro, com o indivíduo em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas eretas e os braços estendidos ao lado do corpo (Cuppari *et al*, 2002).

5.3 Índice de Massa Corporal

Com os dados de massa corporal total e estatura foi calculado o IMC, seguindo a fórmula: massa corporal total atual (kg) / estatura (m²) (Cuppari *et al.*, 2002). O ponto de corte adotado para classificação da obesidade classe II e III foi de ≥ 35 ou 40 kg/m^2 , respectivamente, segundo WHO (2011).

5.4 Circunferência da Cintura

Para mensuração da CC, o indivíduo permanece em posição ereta, com os braços estendidos ao longo do corpo e os pés unidos. A avaliação foi feita com o indivíduo vestido com roupas íntimas com fita métrica inextensível, com precisão de 0,5 cm. A CC foi medida no ponto médio entre os últimos arcos costais e a crista ilíaca. (OMS ,1998). O quadro 1 apresenta os valores da CC que estão associados ao risco de complicações metabólicas associadas à obesidade, conforme sugerido pela OMS,1998.

Quadro1. Valores da circunferência da cintura em homens e mulheres e risco de complicações metabólicas associadas à obesidade

Gênero	CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA (CM)	
	Elevado	Muito elevado
Homem	≥94cm	≥102cm
Mulher	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Fonte: OMS, 1998.

5.5 Razão Cintura-Estatura

No que se refere à RCE, é considerado o mais sensível dentre os indicadores da obesidade central pois minimiza a avaliação errônea do risco à saúde em adultos com diferente estatura. Visto que para o seu cálculo leva em consideração a CC dividido pela estatura. Além disso, tem sido demonstrado maior sensibilidade desse índice em discriminar a obesidade entre os sexos, diferentes grupos etários e etnias. (Sousa, T.F. *et al*, 2011). Destaca-se que o ponto de corte foi de 0.50 (Zeng *et al*; 2014).

5.6 Índice de Adiposidade Corporal

O IAC foi proposto por Bergman *et al*, 2011 com a finalidade de estimar a quantidade de gordura corporal, conforme demonstrado na fórmula abaixo. Além disso, pode ser usado para refletir porcentagem de gordura corporal diretamente para homens e mulheres adultos de diferentes etnias sem correção numérica. É considerado um método de avaliação da composição corporal, e vêm sendo considerado o substituto do IMC, pois apresenta fidedignidade quando são relacionados (Gonçalves *et al*, 2014).

Fórmula para Cálculo do IAC:

$$IAC = \frac{(Circunferência\ da\ cintura / altura \times \sqrt{altura}) - 18}{altura}$$

5.7 Índice de Adiposidade Visceral

Considerando que os métodos padrão ouro para avaliação da gordura visceral apresentam alto custo e que a medida da circunferência da cintura, de forma isolada, não distingue a gordura subcutânea da visceral, foi desenvolvido por Amato MC *et al.* (Amato MC *et al.*, 2011) o Índice de Adiposidade Visceral (IAV) que é baseado em parâmetros antropométricos (CC e IMC) e bioquímicos (triglicerídeos e HDL colesterol).

Esse método tem o objetivo de estimar disfunções de adiposidade visceral associadas ao risco cardiometabólico e componentes da SM, assim como também para avaliação do risco de complicações relacionadas à obesidade visceral (Amato MC *et al.*, 2011; Vongsuvan R *et al.*, 2012). A fórmula da equação para cálculo do IAV de acordo com o gênero está descrita abaixo:

$$IAV\ (Mulheres) = \frac{CC}{36,58 + (1,89 \times IMC)} \times \frac{TG}{0,81} \times \frac{1,52}{HDL}$$

$$IAV\ (Homens) = \frac{CC}{39,68 + (1,88 \times IMC)} \times \frac{TG}{1,03} \times \frac{1,31}{HDL}$$

5.8 Índice de Circularidade Corporal

O índice de circularidade corporal (ICC) proposto por Thomas *et al.*, (2013) foi calculado a partir das variáveis: massa corporal total (kg), estatura (cm), circunferência de cintura (cm), sexo, idade e raça, utilizando a ferramenta online desenvolvida para esta finalidade pelo Pennington Biomedical Research Center da Louisiana State University (LSU), disponível em <http://www.pbrc.edu/bodyroundness> (Diana Thomas, 2013).

5.9 Sucesso cirúrgico, perda de excesso de massa corporal total, excesso de massa corporal

O sucesso cirúrgico foi considerado quando os pacientes com IMC inicial < 50 kg/m² atingirem o IMC < 30 kg/m² no período pós cirúrgico. Já os pacientes que apresentavam IMC inicial ≥ 50 kg/m², quando atingiram IMC < 35 kg/m² (Rocha *et al.*, 2011).

Foi avaliado o parâmetro de perda de excesso de massa corporal total (% PEMCT) através da fórmula (Rocha *et al.*, 2011):

$$\%PEMCT = (100 \times PMCT) \div EMCT$$

Sendo PMCT a perda de massa corporal total que foi calculada através da fórmula:

$$PMCT = \text{massa corporal total inicial} - \text{massa corporal total atual}$$

EMCT corresponde ao excesso de massa corporal total foi calculado através da fórmula:

$$EMCT = \text{massa corporal real} - \text{massa corporal total ideal}$$

A massa corporal total ideal foi obtida pela fórmula:

$$\text{Massa corporal total ideal} = 61,2328 + [(estatura - 1,6002) \times 53,5433] \text{ para homens} \\ 53,975 + [(estatura - 1,524) \times 53,5433] \text{ para mulheres}$$

5.10 Avaliação Clínica

5.2.1. Fenótipo obesidade metabolicamente saudável

O fenótipo OMS foi classificado pelo critério de HOMA-IR (Durward *et al.*, 2012; Caloriet *al.*, 2011). Foi considerado como ponto de corte valores ≥ 2,5 (Durward *et al.*, 2012; Caloriet *al.*, 2011) em que seu cálculo pode ser obtido através da fórmula abaixo (Matthews *et al.*, 1985):

$$\text{HOMA-IR} = [(\text{glicemia de jejum (mg/dL)} \times 0,0555) \times \text{insulina de jejum (}\mu\text{U/mL)}] \div 22$$

5.11 Avaliação da remissão das doenças associadas à obesidade

A avaliação da remissão das doenças associadas à obesidade foi obtida pela adequação clínica e laboratorial das doenças avaliadas.

5.12 Hipertensão Arterial Sistêmica

Foi adotado o protocolo para medida de pressão arterial (PA), de acordo com as recomendações nacionais, tendo que estar com a bexiga vazia, não ter cruzado as pernas, não ter fumado uma hora antes das medidas e não ter tido conversa no momento da aferição. Foi realizada a aferição da PA por método indireto sendo utilizado tensiômetro manual portátil da marca WelchAllyn, com braçadeiras adequadas à medida da circunferência braquial do paciente, com alcance de 0 a 300 mmHg e precisão de ± 3 mmHg.

Todas as exigências técnicas para adequada obtenção da PA, bem como a definição do ponto de corte igual ou acima de 140/90 mmHg já considerado HAS, obedecendo às especificações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – (Sociedade Brasileira De Cardiologia – SBC, 2020).

5.13 Diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2

O diagnóstico foi realizado usando o critério da Associação Americana de Diabetes (2019) e da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). Sendo recomendado que dois exames estejam alterados para confirmação diagnóstica na mesma amostra de sangue. Se somente um exame estiver alterado, recomenda-se que este seja repetido para confirmação. Sendo considerados os seguintes valores para diagnóstico: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e/ou Hemoglobina glicada $\geq 6,5$ e/ou Teste de tolerância oral a glicose 75 g com valores de 2horas: ≥ 200 mg/dL. Quando sintomas clássicos de hiperglicemia estavam presentes em conjunto com glicemia capilar ≥ 200 mg/dL também foi considerado como critério diagnóstico conforme as diretrizes nacionais e internacionais.

5.14 Dislipidemias

Em relação aos exames laboratoriais para a avaliação do perfil lipídico foram dosados colesterol total, HDL, LDL-c, TG de acordo com valores de referência descritos no quadro 2 (V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose).

5.15 Avaliação laboratorial

Foram coletadas amostras de sangue de 5ml em tubo anticoagulante com heparina. As amostras foram centrifugadas em até 2 horas após a coleta para separação e extração do plasma. Após a centrifugação, o soro foi extraído e transferido para *eppendorfs* previamente rotulados com tinta indelével e novamente etiquetados para armazenamento imediato em refrigeração, a uma temperatura de 2 a 8°C, para posterior análise laboratorial no mesmo dia da coleta. Estas análises foram realizadas em laboratório com certificações conveniado ao Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes e a Clínica cirúrgica em questão.

Os exames laboratoriais incluem a avaliação do perfil lipídico com dosagem do colesterol total, HDL, LDL, TG de acordo com V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. A glicemia de jejum, hemoglobina glicada conforme *American Diabetes Association*, (2022), insulina basal e avaliação da RI (HOMA-IR).

Os valores de referência utilizados estão descritos no **quadro 2**.

Quadro 4. Parâmetros de normalidade dos exames bioquímicos.

Parâmetros laboratoriais	Valores de Normalidade	Método de análise
Triglicerídeos (mg/dl)	≤150 mg/Dl	Enzimático colorimétrico
Colesterol Total	≤ 200 mg/Dl	Enzimático colorimétrico
HDL-c (mg/dl)	>40 mg/dL (♂) >50 mg/dL (♀)	Enzimático colorimétrico
LDL-c (mg/dl)	≤100 mg/Dl	Enzimático colorimétrico
Glicemia basal (mg/dl)	70-99mg/Dl	Enzimático
Hemoglobina glicada	<6,5	Enzimático
Insulina Basal (mcU/mL)	2,0 a 17 mcU/MI	Quimioluminescência
HOMA-IR	1,36 a 2,49	Cálculo

HDL-c – lipoprotéina de alta densidade colesterol; HOMA-IR - homoeostasis model assessment for insulin resistance; LDL-c - lipoprotéina de baixa densidade colesterol; HDL-c-lipoprotéina de alta densidade colesterol- PCR– Proteína C reativa (American Diabetes Association, 2022; V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose; 2013).

5.16 Avaliação das concentrações séricas de vitamina D

A análise da VD foi realizada sob a forma de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D com método considerado para quantificação a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV) (DORSEY, 1994). Os valores séricos obtidos foram comparados com os pontos de corte para normalidade propostos por Holick *et al* (2012). Deste modo, a concentração sérica de VD na forma de 25(OH)D foi classificada como deficiência (≤ 20 ng/mL), insuficiência (≥ 21 ng/mL e < 29 ng/mL) e adequado (≥ 30 ng/mL e < 100 ng/mL); e inadequado naqueles com insuficiência e deficiência.

Para a complementação da avaliação das concentrações séricas de VD, foi realizada pesquisa de exposição solar dos pacientes integrantes do estudo, mediante a aplicação de protocolo validado por Hanwell *et al.* (2010). Este protocolo avalia tempo e frequência de exposição ao sol e as partes do corpo expostas permitindo, assim, a obtenção de uma pontuação que permita quantificar esta exposição solar. Foi perguntado se estes pacientes têm hábito de uso do protetor solar.

6.0 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas através do pacote estatístico StatisticalPackage for the Social Sciences (SPSS) for Windows versão 21,0. Foi realizado o teste Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade da amostra. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão) e na comparação entre as médias foi empregado o teste Mann-Whitney e Wilcoxon. Para testar a homogeneidade das proporções entre variáveis categóricas foi aplicado o teste Qui-quadrado, Teste exato de Fisher e Correlação Linear (Teste Spearman). O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

6.1 Aprovação pelo Comitê de Ética

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (**ANEXO A**). A inclusão dos pacientes no projeto foi realizada mediante autorização formal, por meio de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (**ANEXO B**). Todos foram informados sobre os objetivos, procedimentos do projeto, incluindo riscos e benefícios de acordo com a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde, legislação vigente da aprovação do projeto.

É importante ressaltar que o presente estudo representa uma das etapas de um projeto de pesquisa mais amplo intitulado “Avaliação do Estado Nutricional de Micronutrientes em Indivíduos com Obesidade de Grau III Submetidos à Gastroplastia Redutora com Reconstituição em Y de Roux”, sob a responsabilidade do Núcleo de Pesquisa em Micronutrientes do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro (NPqM/INJC/UFRJ).

7.0 Resultados e Discussão

Os resultados e discussão serão apresentados por meio de artigos científicos. Vale ressaltar que a presente tese originou dois artigos, intitulados:

- 1- Adequação de vitamina D no pré-operatório da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux protege a saúde metabólica em indivíduos metabolicamente saudáveis e não saudáveis. Artigo publicado na Nutrients [Fator de impacto:6.706]; **(Anexo D)**
- 2- Vitamina D e fenótipo metabólico na perda de peso após cirurgia bariátrica: Um estudo longitudinal. Artigo publicado na Obesity Surgery [Fator de impacto: 2,9]; **(Anexo E)**

ARTIGO 1: Artigo publicado na Nutrients [Fator de impacto: 6.706]

(Anexo D)

Adequação de vitamina D no pré-operatório da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux protege a saúde metabólica em indivíduos metabolicamente saudáveis e não saudáveis.

Resumo:

Objetivo: avaliar a influência das concentrações de vitamina D em conjunto com fenótipos metabólicos no pré-operatório sobre remissão de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) após 6 meses da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux (GRYR). **Metodologia:** estudo transversal do tipo analítico constituído por 30 indivíduos adultos que foram avaliados no pré-operatório (T0) e após 6 meses (T1) da realização da GRYR. Os participantes foram distribuídos no pré-operatório em obesidade metabolicamente saudável (OMS) e obesidade metabolicamente não saudável OMNS de acordo com classificação HOMA-IR, assim como também, quanto a adequação e inadequação das concentrações de vitamina D na forma de 25(OH)D. Todos os participantes foram avaliados quanto as características antropométricas, variáveis bioquímicas e presença de DCNT. O programa estatístico usado foi SPSS versão 21. **Resultados:** diante da adequação de vitamina D e independentemente da classificação do fenótipo metabólico no pré-operatório as médias encontradas para HOMA-IR permitem defini-los como metabolicamente saudáveis após 6 meses da GRYR. Apenas aqueles com inadequação de vitamina D com OMNS apresentaram melhores resultados quanto a maior redução de glicose que acompanhou elevação das concentrações séricas de 25(OH)D que passa de deficiente para insuficiente. Ademais, é possível que a adequação de vitamina D no pré-cirúrgico, ainda que na presença de um fenótipo não saudável, pode contribuir para a redução da dislipidemia. **Conclusão:** sugere-se que a adequação de vitamina D no pré-operatório em ambos os fenótipos podem ter um efeito protetor sobre a saúde metabólica.

Palavras Chaves: cirurgia bariátrica, obesidade, doenças crônicas não transmissíveis vitamina D, fenótipos metabólicos.

INTRODUÇÃO:

A cirurgia bariátrica tem como principal objetivo redução da massa corporal total com consequente remissão de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que pode acontecer de forma mais intensa no período mínimo de 6 meses após o procedimento [1]. Diversos fatores podem estar envolvidos nessa remissão, dentre as quais destaca-se os fenótipos metabólicos e concentrações séricas de vitamina D.

A literatura científica ao comparar os indivíduos com obesidade metabolicamente saudável (OMS) ou não (OMNS) refere que esse último apresenta características que podem facilitar o aparecimento de doenças associadas à obesidade, tal como inadequada funcionalidade do TA que, por sua vez, favorece o aparecimento de produtos lipotóxicos, presença de resistência à insulina (RI), maior armazenamento de gordura ectópicas e visceral que facilitam o desenvolvimento de doenças cardiometabólicas [2,3,4,5].

O processo de perda de peso promovido pela cirurgia bariátrica pode ter relação com expressão de genes lipolíticos que se correlaciona inversamente com marcadores sistêmicos do metabolismo de lipídeos e glicose [6]). No entanto, alguns estudos ao avaliarem a interferência do fenótipo OMS e OMNS no pré-operatório sobre remissão das DCNT após um período de 6 até 24 meses da cirurgia bariátrica encontram resultados contraditórios [7,8,9].

Embora a perda de peso resultante da cirurgia bariátrica possa promover benefícios metabólicos, pode haver distúrbios originados do procedimento que facilitam o desenvolvimento de deficiências nutricionais como a vitamina D [10,11,12]. Este cenário pode ser ainda mais preocupante, em razão de uma frequente diminuição das concentrações séricas desse nutriente instalada antes da cirurgia, da relação fortemente estabelecida desta vitamina com a distribuição de gordura corporal e de seu papel peculiar na regulação de vários processos metabólico [13,14].

No entanto, até o momento, não há estudos que investiguem a relação da vitamina D sobre DCNT considerando os fenótipos metabólicos após a cirurgia bariátrica. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é avaliar a influência das concentrações de vitamina D em conjunto com fenótipos metabólicos no pré-operatório sobre remissão de DCNT após 6 meses da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux (GRYR).

METODOLOGIA:

Trata-se de um estudo transversal do tipo analítico constituído por 30 indivíduos adultos com obesidade que foram submetidos à GRYR, selecionados por conveniência no Centro Multidisciplinar de Cirurgia Bariátrica e Metabólica localizado no Rio de Janeiro, no período de julho de 2019 a setembro de 2020.

Os participantes que atenderam os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pela pesquisa foram avaliados no pré-operatório (T0) e acompanhados após 6 meses (T1) da realização da GRYR. Os integrantes do estudo foram ainda distribuídos no pré-operatório em OMS e OMNS de acordo com classificação HOMA-IR, assim como, quanto à adequação e inadequação das concentrações de vitamina D na forma de 25(OH)D de acordo com os critérios de Holick et al (2012) [15,16,17].

Os critérios de inclusão foram: adultos de ambos os sexos classificados com índice de massa corporal (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ e idade ≥ 20 e < 60 anos no pré-operatório, que assinaram autorização formal, por meio de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Em relação aos critério de exclusão, têm-se: ter realizado cirurgias disabsortivas e restritivas prévias, apresentar síndromes disabsortivas intestinais, neoplasias, uso de fármacos para perda de massa corporal total, consumo de álcool superior a 20g/dia para mulher e 40g/dia para homem, ser gestante ou nutriz, apresentar insuficiência renal e doenças hepáticas, exceto a doença hepática gordurosa não alcoólica, endocrinopatias (hipotireoidismo, hipercortisolemia), infecções agudas e crônicas, uso de medicamentos anticonvulsivantes ou drogas que interferem no metabolismo da vitamina D, uso de medicamento ou suplemento rico em vitamina D por um período de 2 meses antes do primeiro teste laboratorial.

O instrumento empregado na coleta de dados foi testado previamente e constituído de formulário preenchido por um único entrevistador, por meio de consulta aos prontuários. Todos os integrantes do presente estudo foram avaliados quanto às variáveis antropométricas e exames laboratoriais.

No que se refere às variáveis antropométricas foram medidos a massa corporal total (kg) e estatura (m) para cálculo do IMC em que o ponto de corte adotado para classificação da obesidade classe II e III foi $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, segundo recomendação da OMS [18]. Foram realizados exames bioquímicos para a avaliação do perfil lipídico pelo

método Enzimático Colorimétrico dosando-se colesterol total, lipoproteína de alta densidade – colesterol (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade – colesterol (LDL-c), triglicerídeos; glicemia de jejum pelo método enzimático, hemoglobina glicosilada (HbA1c) pelo Turbidimetria, insulina basal pela Quimioluminescência, avaliação do modelo homeostático-resistência à insulina através de cálculo específico do *Homeostasis Model Assessment Estimate for Insulin Resistance* (HOMA-IR). Esse último foi usado para avaliação da resistência à insulina, sendo utilizado como ponto de corte valores iguais ou acima de 2,5 [16,17].

A análise da vitamina D foi realizada sob a forma de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D por meio da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV) [19]. Deste modo, esse nutriente foi avaliado na forma de 25(OH)D e classificada como deficiência (≤ 20 ng/mL), insuficiência (≥ 21 ng/mL e < 29 ng/mL) e adequado (≥ 30 ng/mL e < 100 ng/mL); e inadequado naqueles com insuficiência e deficiência [15].

Todas as exigências técnicas para adequada obtenção da pressão arterial (PA), bem como a definição do ponto de corte igual ou acima de 140/90 mmHg já considerado hipertenso, obedeceram às especificações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial [20].

Em relação ao diagnóstico de diabetes mellitus tipo II (DM2) foi realizado o critério da Associação Americana de Diabetes [16]. Foi diagnosticado se a glicose sérica em jejum estava ≥ 126 mg/dL ou glicemia capilar com sintomas de hiperglicemia igual ou maior que 200 mg/dL ou após 2-horas de sobrecarga com 75 g de glicose com valores igual ou maior do que 200mg/dL ou hemoglobina glicada maior ou igual 6.5. Para avaliar a presença de dislipidemias utilizou-se os pontos de corte da V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose [17]. Os pontos de corte foram adicionados às tabelas.

As análises estatísticas foram realizadas através do pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*(SPSS) for Windows versão 21,0. Foi realizado o teste Kolmogorov-Smirnof para avaliar a normalidade da amostra. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão) e na comparação entre as médias foi empregado o teste *Man whitneyou Krull Wallis*. Para testar a homogeneidade das proporções entre variáveis categóricas foi aplicado o teste o teste Qui-quadrado de Pearson, Teste exato de Fisher e Correlação

Linear (Teste Spearman), entre as variáveis não-paramétricas. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS:

O estudo foi constituído por 30 pacientes submetidos previamente à GRYR que foram avaliados antes e após 6 meses desse procedimento cirúrgico. No total da amostra, tem-se 60% do sexo feminino e 40% masculino. Para realizar as avaliações os pacientes foram divididos em grupos, considerando os fenótipos metabólicos em conjunto com adequação/inadequação das concentrações séricas de vitamina D, e ainda, foram pareados quanto IMC, idade e sexo.

Os valores das médias de HOMA-IR, após 6 meses da GRYR, permitem classificar em fenótipo saudável os indivíduos classificados no pré-operatório com adequação de vitamina D em conjunto com fenótipos metabólicos saudável ou não saudável. (Tabela 1). Ademais, houve redução do percentual de IMC independente da subdivisão dos grupos.

Ao avaliar os grupos apenas pelos fenótipos no pré-operatório, observou-se que o percentual de 46,7% apresentou fenótipo metabólico saudável e 53,3% não saudável em que as médias das concentrações séricas de 25(OH)D da amostra total no pré-cirúrgico foi de $23,31 \pm 9,62$. Ademais, 81,2% daqueles com OMNS apresentaram transição para OMS após 6 meses da cirurgia bariátrica. E ainda, ambos os fenótipos metabólicos tiveram médias de 25(OH)D que permite classificá-las como insuficiente nos dois segmentos (OMS: $27,67 \pm 10,66$ e OMNS: $21,36 \pm 7,78$; $p=0,151$). Além disso, apresentaram médias similares de quase todas as variáveis bioquímicas, com exceção da 1,25(OH)2D que esteve maior nos OMNS (OMS: $35,18 \pm 8,53$ e OMNS: $47,40 \pm 9,31$; $p=0,003$) e que apresentou forte correlação com HOMA-IR ($0,982$ $p=0,000$).

Quando os grupos foram analisados apenas pela adequação/inadequação da 25(OH)D no pré-operatório tem-se que as médias no segmento de adequação desse nutriente foi de $37,32 \pm 6,44$ e naqueles com inadequação foi de $19,57 \pm 5,09$ ($p=0,000$). Aqueles com adequação de 25(OH)D ≥ 30 ng/ml no pré-operatório mantiveram suas médias após a cirurgia, e ainda, tiveram redução das médias de HOMA-IR, que permite classificar os indivíduos como OMS (T0: $3,87 \pm 3,40$ e T1: $1,25 \pm 0,57$; $p=0,007$).

- 25(OH)D \geq 30ng/ml e fenótipos metabólicos

Em relação àqueles que tiveram adequação da 25(OH)D com fenótipo de OMS houve redução da hemoglobina glicada e insulina em que esta última variável também teve forte correlação negativa com fenótipo metabólico em T0 (T0: $r=-0,980$; $p=0,020$). Acrescenta-se ainda, aumento da 1,25(OH) $_2$ D após cirurgia bariátrica apenas no OMNS e adequação de 25(OH)D (Tabela 1).

O segmento de indivíduos que apresentou adequação de 25(OH)D conjunto com OMNS no pré-cirúrgico teve redução das médias e percentual de inadequação de colesterol após a cirurgia (Tabela 1), que por sua vez, esteve correlacionado de forma forte e negativa com fenótipo metabólico (T0: $r=-0,955$; $p=0,045$). E ainda, a 25(OH)D nesse segmento teve correlação forte e negativa com IMC (T0: $r=-0,997$; $p=0,003$), insulina (T0: $r=-0,975$; $p=0,025$) e positiva com 25(OH)D (T1: $r=0,977$; $p=0,023$) após 6 meses da GRYR. Ademais, houve redução da presença de dislipidemia e não houve casos de OMNS após 6 meses (Tabela 1).

- 25(OH)D $<$ 30ng/ml e fenótipos metabólicos

Quando houve inadequação de 25(OH)D com fenótipos de OMS no pré-cirúrgico observou-se redução de insulina, hemoglobina glicada, colesterol e LDL no pós-operatório. Acrescenta-se ainda menores percentuais dos casos de inadequação de colesterol (Tabela 2). A insulina apresentou forte correlação positiva com fenótipos metabólicos (T0: $r=0,820$; $p=0,004$) e correlação negativa com 25(OH)D (T0: $r=-0,747$; $p=0,013$) ambos avaliados no pré-operatório. Este nutriente, também teve correlação negativa com glicose (T0: $r=-0,693$; $p=0,026$) e positiva com HDL (T0: $r=0,665$; $p=0,036$) em T0, assim como também com a 25(OH)D no pós-cirúrgico (T1: $r=-0,747$; $p=0,013$).

No segmento de inadequação de vitamina D e OMNS, teve-se redução de insulina, hemoglobina glicada, colesterol, LDL, glicose e elevação da 25(OH)D que passa de deficiente para insuficiente, assim como também, há diminuição do percentual de inadequação de insulina, colesterol e casos de OMNS (Tabelas 2). Ademais, no pós-operatório, encontrou-se correlação positiva entre fenótipos metabólicos avaliada em T0 com VLDL (T1: $r=0,603$; $p=0,038$) e HOMA-IR (T1: $r=0,607$; $p=0,036$). No que se refere a 25(OH)D no pré-cirúrgico, houve correlação negativa com HOMA-BETA (T0: -

r=0,659; p=0,020) em T0 e TG (T0: r=-0,696; p=0,012 e T1: r=-0,610; p=0,035) em ambos os tempos.

Tabela 1 Médias ou Percentual de Inadequação das Variáveis Corporais, Bioquímicas e Presença de Doenças Crônicas Não Transmissíveis considerando adequação de vitamina D (25(OH)D \geq 30ng/ml) em conjunto com os diferentes fenótipos metabólicos antes e depois da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux.

	25(OH)D \geq 30ng/ml e OMS T0 (n=4)	25(OH)D \geq 30ng/ml e OMS T1 (n=4)	p- valor	25(OH)D \geq 30ng/ml e OMNS T0 (n=4)	25(OH)D \geq 30ng/ml e OMNS T1 (n=4)	p- valor
Variáveis Corporais						
Médias/ % de inadequação						
Idade	44,50 \pm 2,88	44,50 \pm 2,88	1,000	38,00 \pm 13,85	38,00 \pm 13,85	1,000
Peso	135,40 \pm 28,29	102,15 \pm 23,99	0,245	126,25 \pm 2,75	94,65 \pm 12,90	0,021*
IMC (Kg/m ²)	44,49 \pm 2,29	33,51 \pm 3,61	0,021*	45,88 \pm 2,75	34,26 \pm 2,14	0,021*
IMC (Obesidade)	100%	75%	0,046*	100%	100%	0,018*
Variáveis Bioquímicas						
Médias e valores de referência						
HOMA IR	1,71 \pm 0,21	1,14 \pm 0,48	0,110	6,03 \pm 3,80	1,37 \pm 0,71	0,021*
HOMA BETA	101,15 \pm 24,31	77,95 \pm 24,74	0,248	239,67 \pm 229,40	172,97 \pm 159,15	0,149
Insulina (2,0 a 17mcU/ml)	7,62 \pm 1,10	2,17 \pm 0,81	0,021*	25,54 \pm 15,66	8,30 \pm 7,24	0,149
Glicose (<100mg/dL)	87,75 \pm 9,91	79,25 \pm 17,83	0,564	98,50 \pm 13,86	93,25 \pm 16,15	0,248
Hemoglobina Glicada (<6,5)	5,15 \pm 0,51	2,30 \pm 0,64	0,020*	5,40 \pm 0,24	3,67 \pm 1,10	0,058
Colesterol (<150mg/dL)	181,25 \pm 64,95	104,07 \pm 36,90	0,083	197,50 \pm 48,47	120,25 \pm 35,52	0,043*
LDL (<100mg/dL)	107,75 \pm 45,77	76,00 \pm 9,89	0,083	91,25 \pm 3,30	82,00 \pm 13,44	0,248
HDL (>40mg/dL; ♂>50mg/dL (♀)]	41,25 \pm 9,42	43,75 \pm 24,85	0,468	40,75 \pm 9,74	45,50 \pm 7,76	0,309
VLDL (mg/dL)	25,75 \pm 15,84	32,00 \pm 20,01	0,773	24,25 \pm 15,37	14,25 \pm 4,34	0,243
TG (<150mg/dL)	109,50 \pm 43,74	90,75 \pm 27,93	0,245	143,00 \pm 64,99	135,75 \pm 73,62	0,773
25(OH)D(ng/mL)	41,32 \pm 7,27	45,10 \pm 8,62	0,248	33,32 \pm 1,14	27,70 \pm 6,60	0,468

1,25(OH)2D(ng/mL)	52,75±11,29	52,75±9,14	0,663	37,47±1,41	50,34±12,89	0,021*
Percentual de Inadequação						
Glicose (<100mg/dL)	25%	0%	0,285	50%	50%	1,00
Hemoglobina Glicada (6,5)	0,0%	0%	-	0,0%	0%	-
Insulina (2,0 a 17mcU/ml)	0,0%	25%	0,285	16,7%	0%	0,102
Colesterol (<150(mg/dL)	50%	25%	0,465	100%	25%	0,028*
LDL (<100mg/dL)	25%	0%	0,285	0,0%	0%	-
HDL (>40mg/dL; ♂);>50mg/dL (♀)]	75%	50%	0,465	75%	50%	0,465
TG (mg/dL) (<150mg/dL)	25%	0%	0,285	25%	25%	1,00
Vitamina D [25(OH)D]	0,0%	0%	-	0,0%	0%	-
Doenças Crônicas não Transmissíveis						
Dislipidemia	75%	50%	0,465	100%	25%	0,028*
Diabetes Mellitus Tipo 2	0,0%	0%	-	0,0%	0%	-
HAS	25%	25%	1,00	25%	25%	1,00
Fenótipo não saudável	0,0%	0%	-	100%	0%	0,005*

Mann-Whitney foi usado para variáveis contínuas e Quiquadrado para as variáveis categóricas (* $p \leq 0.05$). Variáveis bioquímicas: HDL-c -lipoprotéina de alta densidade colesterol; HOMA-IR - *homoeostasis model assessment for insulinresistance*; LDL-c - lipoprotéina de baixa densidade colesterol; VLDL: lipoprotéina de muito baixa densidade colesterol; TG: triglicerídeos; 25(OH)D- 25-hidroxivitamina D e 1,25(OH)2D - 1,25 dihidroxivitamina D. Variáveis corporais: IMC- índice de massa corporal; RCE- relação cintura estatura; CC- circunferência da cintura; IAC - índice de adiposidade corporal; ICC - índice de circularidade corporal; IAV - índice de adiposidade visceral; EP-excesso de peso. Variáveis corporais: IMC- índice de massa corporal. Adeq:adequado; Insuf: insuficiente; Def: deficiente. HAS:Hipertensão Arterial Sistêmica

Tabela 2 Médias ou Percentual de Inadequação das Variáveis Corporais, Bioquímicas e Presença de Doenças Crônicas Não Transmissíveis considerando inadequação de vitamina D (25(OH)D<30ng/ml) em conjunto com os diferentes fenótipos metabólicos antes e depois da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux.

	25(OH)D<30ng/ml e OMS T0 (n=10)	25(OH)D<30ng/ ml e OMS T1 (n=10)	p- valor	25(OH)D<30ng/ ml e OMNS T0 (n=12)	25(OH)D<30ng/ ml e OMNS T1 (n=12)	p-valor
Variáveis Corporais						
Médias/% de inadequação e valores de referência						
Idade	48,80±8,28	48,80±8,28	1,00	46,00±10,21	46,00±10,21	1,00
Peso	123,24±15,33	103,80±91,54	0,001 *	110,50±15,15	79,91±10,95	0,000*
IMC (Kg/m ²)	40,18±4,76	38,59±29,26	0,001 *	39,97±2,76	29,05±3,62	0,000*
IMC (Obesidade)	0,0%	20%	0,136	100%	25%	0,000*
Variáveis Bioquímicas						
Médias e valores de referência						
HOMA IR	1,60±0,57	4,63±10,01	0,646	4,71±1,52	6,65±18,71	0,000*
HOMA BETA	81,45±40,76	68,15±28,51	0,880	196,86±137,24	136,40±112,96	0,078
Insulina (2,0 a 17 mcU/ml)	8,49±3,42	4,21±2,77	0,007 *	22,05±4,28	6,30±5,36	0,000*
Glicose (<100mg/dL)	107,40±34,37	91,90±13,11	0,185	107,16±26,67	88,75±10,66	0,022*
Hemoglobina Glicada (<6,5)	5,48±0,81	3,74±1,27	0,005 *	5,76±0,81	3,61±1,42	0,001*
Colesterol (<150mg/dL)	197,80±70,47	119,90±30,64	0,003 *	231,91±52,19	128,93±44,67	0,000*
LDL (<100mg/dL)	103,90±37,81	92,10±8,15	0,449	149,50±49,99	105,41±24,46	0,043*
HDL (>40mg/dL;♂); > 50mg/dL (♀)]	46,50±13,81	54,20±10,66	0,212	42,58±11,33	47,06±11,11	0,285
VLDL (mg/dL)	23,90±13,64	28,20±27,18	0,820	28,61±16,24	31,00±36,64	0,402
TG (<150mg/dL)	243±448,71	84,50±23,23	0,174	236,25±322,95	141,08±139,84	0,073
25(OH)D (ng/mL)	22,22±5,53	27,70±6,60	0,07	17,37±3,59	25,26±6,89	0,001*
1,25(OH)2D (ng/mL)	34,27±10,06	38,94±13,36	0,426	45,62±8,34	47,12±9,20	0,644

Percentual de Inadequação						
Glicose (<100mg/dL)	40%	20%	0,329	50%	8,3%	0,059
Hemoglobina Glicada (<6,5)	25%	0%	0,305	75%	0%	0,064
Insulina	0,0%	10%	0,305	83,3%	16,7%	0,001*
Colesterol (<150mg/dL)	80%	30%	0,025*	83,3%	41,7%	0,035*
LDL (<100mg/dL)	50%	20%	0,160	66,7%	50%	0,408
HDL (>40mg/dL;♂); > 50mg/dL (♀)	60%	20%	0,068	66,7%	50%	0,408
TG (<150mg/dL)	30%	0%	0,060	41,7%	25%	0,386
Vitamina D [25(OH)D]	100%	70%	0,060	100%	75%	0,064
Doenças Crônicas não Transmissíveis						
Dislipidemia	80%	40%	0,068	91,7%	66,7%	0,132
Diabetes	20%	0%	0,136	25%	0%	0,064
HAS	50%	50%	1,00	25%	25%	1,00
Fenótipo não saudável	0,0%	20%	0,136	100%	25%	0,000*

Mann-Whitney foi usado para variáveis contínuas e Quiquadrado para as variáveis categóricas (* $p \leq 0.05$). Variáveis bioquímicas: HDL-c -lipoprotéina de alta densidade colesterol; HOMA-IR - *homoeostasis model assessment for insulinresistance*; LDL-c - lipoprotéina de baixa densidade colesterol; VLDL: lipoprotéina de muito baixa densidade colesterol; TG: triglicerídeos; 25(OH)D- 25-hidroxivitamina D e 1,25(OH)2D - 1,25 dihidroxivitamina D. Variáveis corporais: IMC- índice de massa corporal; RCE- relação cintura estatura; CC- circunferência da cintura; IAC - índice de adiposidade corporal; ICC - índice de circularidade corporal; IAV - índice de adiposidade visceral; EP-excesso de peso. Variáveis corporais: IMC- índice de massa corporal. Adeq:adequado; Insuf: insuficiente; Def: deficiente. HAS:Hipertensão Arterial Sistêmica

DISCUSSÃO:

Estima-se que a inadequação de 25(OH)D no pré e pós-operatório é recorrente e pode atingir até 80% desse segmento [21,22,23]. Esse nutriente, por sua vez, pode ter relação com os fenótipos metabólicos na obesidade, tendo em vista que indivíduos com OMS podem apresentar concentrações mais elevadas de 25(OH)D, sendo justificado possivelmente por um perfil metabólico mais saudável em comparação aos indivíduos

com fenótipo OMNS [24]. Ademais, sugere-se que a vitamina D (25(OH)D) pode oferecer um efeito metabólico protetor no grupo OMS [25]. Tem sido referido ainda que a DVD pode estar relacionada a eventos cardiovasculares principalmente na presença de alterações metabólicas associadas à obesidade [26,27].

Nesse sentido, alguns estudos argumentam sobre a possibilidade da vitamina D (25(OH)D) ser considerada um marcador clínico na identificação de um perfil metabólico saudável, assim como também se esse nutriente pode prever a progressão do estado de OMS para OMNS, tendo em vista que a DVD pode contribuir para o aumento do risco de desenvolver DCNT [28,29,30,31,32,33,34]. Inclusive, a expressão do VDR pode estar subjacente aos diversos efeitos da vitamina D (25(OH)D) e fornece uma base mecanicista para a associação entre DVD e uma série de doenças que estão relacionadas com obesidade [34,35,36] em que tem sido sugerido que a inflamação de baixo grau da obesidade pode estar ligada à DVD [37].

Assim, no contexto da cirurgia bariátrica, a presença de um fenótipo saudável e adequação de vitamina D (25(OH)D) no pré-operatório poderia estar relacionado com benefícios metabólicos mais expressivos após a cirurgia bariátrica, no entanto, não há estudos que abordem essa temática. Nesse aspecto, o presente estudo encontrou que quando há adequação de vitamina D (25(OH)D) as médias encontradas para HOMA-IR, após 6 meses da GRYR, permitem defini-los como metabolicamente saudáveis, independentemente da classificação do fenótipo metabólico no pré-operatório. Portanto, é possível que a adequação de vitamina D (25(OH)D) no pré-operatório em ambos os fenótipos podem ter um efeito protetor sobre a saúde metabólica.

Apesar de não ser encontradas diferenças significativas entre os fenótipos em relação as concentrações séricas de 25(OH)D após a cirurgia bariátrica, os OMNS tiveram maiores médias de 1,25-(OH)2D que, por sua vez, apresentou forte correlação com HOMA-IR. No entanto, esse aumento pós-cirúrgico ocorreu apenas no segmento de OMNS com adequação de vitamina D (25(OH)D). Assim, sugere-se que as concentrações 1,25-(OH)2D aumentadas nos OMNS com adequação de 25(OH)D encontradas no presente estudo, pode indicar um aumento de sua necessidade, que por sua vez, pode ter contribuído para proteção metabólica desses pacientes após a cirurgia. Inclusive, nesse segmento, não houve casos de OMNS após 6 meses da GRYR.

Dessa forma, é possível que o calcitriol possa reduzir a liberação basal de IL-8 e IL-6 de pré-adipócitos e de MCP-1 que é produzido por macrófagos, o que ratifica o efeito anti-inflamatório, facilitando redução da OMNS [38,39,40]

Ademais, alguns estudos têm reportado a presença de receptores de vitamina D (VDR) nos cardiomiócitos ventriculares e fibroblastos, sugerindo uma importante ação desse nutriente na manutenção da saúde cardiometabólica [41,42]. Em segmento de pacientes com hipertensão, DM2 e obesidade a formação das células espumosas em macrófagos isolados pode ser suprimida pela 1,25(OH)2D e o mecanismo de ação envolve a redução da captação de LDL [43]. Adicionalmente, estudo experimental sugere que em caso de presença de DVD pode haver uma progressão acelerada da doença arterial coronariana, aumentando a ativação do fator nuclear-kB, estando esse nutriente indiretamente relacionado com a função anti-inflamatória [44].

No contexto da fisiopatologia de DM2 tem sido referido que a vitamina D pode apresentar algumas ações nas células beta pancreáticas como por exemplo: ativação do VDR; ligação de 1,25(OH)2D ao VDR que promove a transcrição de genes regulados para sua forma ativa. Assim como, pela presença do elemento responsivo da vitamina D (VDRE) no gene promotor de insulina e da ativação da transcrição do gene de insulina humana causada pela 1,25(OH)2D [36].

De acordo com estudos de revisão experimentais e epidemiológicos, houve uma associação da DVD com presença da RI, DM2 e diminuição da secreção de insulina. Apesar disso, meta-análise de ensaio clínico não demonstra efeito significativo da suplementação de vitamina D no controle glicêmico [45]. No presente estudo, encontrou-se diminuição das médias de hemoglobina glicada e insulina em todos os grupos. Ademais, não houve a presença de DM2 após a GRYR. Portanto, é possível que a redução do peso corporal e, portanto, redução de processo inflamatório promovido pela obesidade, possa estar associada com a melhora dessas variáveis.

Ademais, apenas aqueles com inadequação de vitamina D com OMNS no pré-operatório apresentaram melhores resultados quanto a redução de glicose que acompanhou elevação das concentrações séricas de 25(OH)D que passa de deficiente para insuficiente, e ainda, 75% apresentaram transição para o fenótipo saudável. Dessa forma, sugere-se que essa elevação da vitamina D, no pós-cirúrgico, possa contribuir não

somente para maior percentual dos casos de OMS como também redução da glicose. Nesse sentido, tem sido referido que essa vitamina tem a capacidade de melhorar a homeostase de glicose através da otimização da função das células β pancreáticas, aumentando assim secreção de insulina [46], e ainda, pode estar associada com absorção de glicose em adipócitos [37], fato que pode justificar o presente resultado.

No que se refere as variáveis relacionadas com a redução da dislipidemia, observou-se naqueles classificados com adequação de vitamina D em conjunto com OMNS. Nesse sentido, a literatura indica que a vitamina D pode reduzir o acúmulo de colesterol em macrófagos, assim como, a captação de LDL em placas de ateroma [47] inclusive, esse nutriente pode exercer influência na fisiopatologia da aterosclerose através da modulação das respostas inflamatórias ao diminuir a expressão de TNF- α , IL-6, IL-1, e IL-8 dos monócitos [48,49].

Além disso, modula a expressão de trombomodulina em monócitos, afetando a agregação plaquetária e a atividade trombogênica [50]. Contudo, não há estudos que associam a dislipidemia com fenótipos metabólicos sendo o presente estudo o primeiro a fazê-lo. Com isso, em razão das atuações metabólicas amplamente referida da vitamina D, a adequação dessa vitamina no pré-cirúrgico, ainda que na presença de um fenótipo não saudável, pode contribuir para redução da dislipidemia e melhora das concentrações de colesterol.

Assim, o presente estudo sugere que em razão dessas possíveis ações da vitamina D, a adequação de vitamina D no pré-cirúrgico, ainda que na presença de um fenótipo não saudável, pode contribuir redução da dislipidemia e melhora do colesterol. Vale referir que esse aumento da vitamina D pode apresentar efeitos pleiotrópicos sobre a saúde cardiovascular, como ativação do receptor nuclear em cardiomiócitos, das células endoteliais vasculares e regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Sendo assim, sua deficiência em humanos está associada a disfunção vascular; enrijecimento arterial; hipertrofia ventricular esquerda, HAS e dislipidemia [51,52,53,54]. No entanto, não houve modificações dos casos de HAS no pós-operatório.

O presente estudo tem como limitação o tamanho amostral, no entanto, análises estatísticas não paramétricas minimizam tal característica. E ainda, esse é o primeiro estudo que avalia, de forma conjunta, os resultados inerentes da adequação da vitamina D em conjunto com fenótipos metabólicos sobre a remissão de DCNT após à GRYR. Tal

fato, pode contribuir para estratégias a ser implementadas no pré-operatório afim de minimizar a presença de DCNT no pós-operatório precoce.

CONCLUSÃO:

Diante dos resultados foi possível observar que a cirurgia bariátrica pode influenciar na obtenção de melhores perfis metabólicos e negativamente nas alterações na 25(OH)D sérica. Entretanto, o presente estudo verificou que as alterações metabólicas benéficas foram mais proeminentes naqueles com adequação de vitamina D no pré-operatório, pois contribuiu para redução da dislipidemia e melhora do colesterol após a cirurgia. Além disso, o aumento pós-operatório de 25(OH)D foi acompanhado de maior redução de glicose naqueles com inadequação de vitamina D e presença do fenótipo OMNS. Portanto, sugere-se que mais pesquisas sobre este tema sejam realizadas para identificar se a vitamina D pré-operatória adequada em ambos os fenótipos metabólicos pode contribuir para um efeito metabólico protetor.

REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira para o estudo da obesidade e síndrome metabólica (ABESO). Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 4th ed.; AC farmacêutica: St.Paul, Brazil, 2016.
2. Crewe, C.; An, Y.A.; Scherer, P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: Inflammation fibrosis and impaired angiogenesis. *J. Clin. Investig.* 2017, 127, 74–82.
3. Stefan, N.; Schick, F.; Häring, H.U. Causes, Characteristics and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* 2017, 29, 292–300.
4. Karpe, F.; Pinnick, K.E. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue to whole body phenotypes. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015, 11, 90–100.
5. González-Muniesa, P.; Garcia-Gerique, L.; Quintero, P.; Arriaza, S.; Lopez-Pascual, A.; Martinez, J.A. Effects of Hyperoxia on Oxygen-Related Inflammation with a Focus on Obesity. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2015, 2016, 8957827.
6. Karki, S.; Farb, M.G.; Myers, S.; Apovian, C.; Hess, D.T.; Gokce, N. Effect of Bariatric Weight Loss the Adipose Lipolysis Transcriptome in Obese Humans. *Mediators Inflamm.* 2015, 2015, 106237.
7. Goday, A.; Benaiges, D.; Parri, A.; Ramón, J.M.; Roux, J.A.F.; Botet, J.P. Can bariatric surgery improve cardiovascular risk factor in the metabolically healthy but morbidly obese patient? *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2014, 10, 871–876.
8. Jimenez, A.; Perea, V.; Corcelle, R.; Moizé, V.; Lacy, A.; Vidal, J. Metabolic effects of bariatric surgery in insulin sensitive morbidly obese subjects. *Obes. Surg.* 2013, 23, 494–500.
9. Pelascini, E.; Pasquer, E.D.A.; Poncet, G.; Gouillat, C.; Robert, M. Should we wait for metabolic complications before operating on obese patients? Gastric bypass outcomes in metabolically healthy obese individuals. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2016, 12, 9–56.
10. Ricieri, R.A. Consequências das Alterações Gastrointestinais em Indivíduos Submetidos à Cirurgia Bariátrica. Monografia—Graduação Licenciatura em Educação Física, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2010.

11. Bloomberg, R.D.; Fleishman, A.; Nalle, J.E.; Herron, D.M.; Kini, S. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: What have we learned? *Obes. Surg.* 2005, 15, 145–154.
12. Fandiño, J.; Benchimol, A.K.; Coutinho, W.F.; Appolinário, J.C. Cirurgia Bariátrica: Aspectos Clínico-Cirúrgicos e Psiquiátricos. *Rev. Psiquiatr.* 2004, 26, 47–51.
13. Cordeiro, A.; Santos, A.; Bernardes, M.; Ramalho, A.; Martins, M.J. Vitamin D metabolism in human adipose tissue: Could explain low vitamin D status in obesity? *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2017, 33, 20170003.
14. Charoenngam, N.; Holick, M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* 2020, 15, 2097.
15. Holick, M.F.; Binkley, N.C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Gordon, C.M.; Hanley, D.A.; Heaney, R.P. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97, 1153–1158.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2019, 42, S182–S183.
17. Xavier, H.T.; Izar, M.C.; Faria Neto, J.R.; Assad, M.H.; Rocha, V.Z.; Sposito, A.C.; Fonseca, F.A.; dos Santos, J.E.; Santos, R.D.; et al. Bertolami M. C.V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq. Bras. De Cardiol.* 2013, 101, 1–20.
18. World Health Organization. Body Mass Index Classification—Report of a WHO Consultation on Obesity; WHO: Geneva, Switzerland, 1995.
19. Dorsey, J.G.; Cooper, W.T. Retention Mechanisms of bonded-phase Liquid Chromatography. *Anal. Chem.* 1994, 17, 857–867.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7 a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* 2016, 107, 3. 21. Schaaf, C.; Gugenheim, J. Impact of Preoperative Serum Vitamin D Level on Postoperative Complications and Excess Weight Loss after Gastric Bypass. *Obes. Surg.* 2017, 27, 1982–1985.
22. Leigh, A.; Xiange, Z.; Caufield-Noll, C.P.; Schweitzer, M.A.; Magnuson, T.H.; Steele, K.E. Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: A comprehensive literature review. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2016, 12, 693–702.

23. Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357, 266–281.
24. Karelis, A.D.; Faraj, M.; Bastard, J.P.; Faraj, M.; Bastard, J.P.; St-Pierre, D.H. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2005, 90, 4145–4150.
25. Karelis, A.D.; Rabasa-Lhoret, R. Characterization of metabolically healthy but obese individuals: Should we add vitamin D to the puzzle? *Diabetes Metab.* 2014, 40, 319–321.
26. Esteghamati, A.; Aryan, Z.; Esteghamati, A.; Nakhjavani, M. Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: Associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. *Diabetes Metab.* 2014, 40, 347–355.
27. Tosunbayraktar, G.; Bas, M.; Kut, A.; Buyukkaragoz, A.H. Low serum 25(OH)D levels are associated to higher BMI and metabolic syndrome parameters in adult subjects in Turkey. *Afr. Health Sci.* 2015, 15, 1161–1169.
28. Harrison, S.R.; Danyang, L.; Jeffery, L.E.; Raza, K.; Hewison, M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif. Tissue Int.* 2020, 106, 58–75.
29. Miao, Z.; Wang, S.; Wang, Y.; Guo, L.; Zhang, J.; Liu, Y. A Potential Linking between Vitamin D and Adipose Metabolic Disorders. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020, 2020, 2656321.
30. Krishna, S.M. Vitamin D as A Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 4907.
31. Bartosik-Psujek, H.; Psujek, M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. *Neurol. Neurochi. Pol.* 2019, 53, 113–122.
32. Haykal, T.; Samji, V.; Zayed, Y.; Gakhal, I.; Dhillon, H.; Kheiri, B. The role of vitamin D supplementation for primary prevention of cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* 2019, 9, 480–488. *Nutrients* 2022, 14, x FOR PEER REVIEW 10 of
33. Ricci, C.; Gaeta, M.; Rausa, E.; Asti, E.; Bandera, F.; Bonavina, L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes,

hypertension and hyperlipidemia: A meta-analysis and meta regression study with 5-year follow-up. *Obes. Surg.* 2015, 25, 397–405.

34. Chacko, S.A.; Song, Y.; Manson, J.E.; Van Horn, L.; Eaton, C.; Martin, L.W.; McTiernan, A.; Curb, J.D.; Wylie-Rosett, J.; Phillips, L.S.; et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011, 94, 209–217.

35. Grineva, E.N.; Karonova, T.; Micheeva, E.; Belyaeva, O.; Nikitina, I.L. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging* 2013, 5, 575–581.

36. Griz, L.H.; Bandeira, F.; Gabbay, M.A.; Dib, S.A.; Carvalho, E.F. Vitamin D and diabetes mellitus: An update 2013. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2014, 58, 1–8.

37. Marcotorchino, J.; Gouranton, E.; Romier, B.; Tourniaire, F.; Astier, J.; Malezet, C.; et al. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 1771–1782.

38. Gao, D.; Trayhurn, P.; Bing, C. Macrophage-secreted factors inhibit ZAG expression and secretion by human adipocytes. *Mol. Cell Endocrinol.* 2010, 325, 135–142.

39. Ching, S.; Kashinkunti, S.; Niehaus, M.D.; Zinser, G.M. Mammary adipocytes bioactivate 25-hydroxyvitamin D₃ and signal via vitamin D₃ receptor, modulating mammary epithelial cell growth. *J. Cell Biochem.* 2011, 112, 3393–3405.

40. Hewison, M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam. Horm.* 2011, 86, 23–62.

41. Emdin, C.A.; Khera, A.V.; Natarajan, P.; Klarin, D.; Zekavat, S.M.; Hsiao, A.J. Genetic association of waist-to-hip ratio with cardiometabolic traits, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *JAMA* 2017, 317, 626–634.

42. Esmaili, H.; Bahreynian, M.; Qorbani, M.; Motlagh, M.E.; Ardalan, G.; Heshmat, R. Prevalence of general and abdominal obesity in a nationally representative sample of Iranian children and adolescents: The CASPIAN-IV study. *Iran. J. Pediatr.* 2015, 25, e401.

43. MacLean, P.S.; Higgins, J.A.; Johnson, G.C.; Fleming-Elder, B.K.; Donahoo, W.T.; Melanson, E.L. Enhanced metabolic efficiency contributes to weight regain after weight loss in obesity prone rats. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol* 2004, 287, R1306–R1315.
44. Lespessailles, E.; Toumi, H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Exp. Biol. Med.* 2017, 242, 1086–1094.
45. Gustafsson, J.A.; Katzenellenbogen, B.; Jameson, J.L.; Roth, J.; Melmed, S.; McDonnell, D.; Wartofsky, L.; Crowley W.F.Jr.; Griz, L.H.; Becker, C.; et al. Endocrine Society 2014 Laureate Awards. *Horm. Cancer* 2014, 5, 339–355.
46. Lips, P.; Eekhoff, M.; van Schoor, N.; Oosterwerff, M.; de Jongh, R.; Krul-Poel, Y. Vitamin D and type 2 diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017, 173, 280–285.
47. Sung, C.C.; Liao, M.T.; Lu, K.C.; Wu, C.C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J. Biomed. Biotechnol.* 2012, 2012, 634195.
48. Livhits, M.; Mercado, C.; Yermilov, I.; Parikh, J.A.; Dutson, E.; Mehran, A. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: Systematic review. *Obes. Surg.* 2012, 22, 70–89.
49. Hatoum, I.K.; Greenawalt, D.M.; Cotsapas, C.; Reitman, M.L.; Daly, M.J.; Kaplan, L.M. Heritability of the weight loss response to gastric bypass surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011, 96, E1630–E1633.
50. Legro, R.S. Effects of obesity treatment on female reproduction: Results do not match expectations. *Fertil. Steril.* 2017, 107, 860–867.
51. Lotta, L.A.; Wittemans, L.B.L.; Zuber, V.; Stewart, I.D.; Sharp, S.J.; Luan, J. Association of genetic variants related to glúteo femoral vs. abdominal fat distribution with type 2 diabetes, coronary disease, and cardiovascular risk factors. *JAMA* 2018, 320, 2553–2563.
52. Podzolkov, V.I.; Pokrovskaya, A.E.; Panasenko, O.I. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. *Ter. Arkh.* 2018, 90, 144–150.
53. Mheid, I.A.; Quyyumi, A.A. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017, 70, 89–100.

54. Wimalawansa, S.J. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018, 175, 29–43.
55. Bouillon, R. Vitamin D and cardiovascular disorders. *Osteoporos. Int.* 2019, 30, 2167–2181.

ARTIGO 2: Artigo publicado na Obesity Surgery [Fator de Impacto: 2.9]

(Anexo E)

Vitamina D e fenótipo metabólico na perda de peso após cirurgia bariátrica: Um estudo longitudinal.

Resumo:

Objetivo: avaliar a influência das concentrações de vitamina D (VD) em conjunto com fenótipos metabólicos no pré-operatório e após 6 meses da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux (GRYR) sobre as variáveis corporais e perda de peso.

Metodologia: estudo longitudinal, retrospectivo, do tipo analítico constituído por 30 indivíduos adultos que foram avaliados no pré-operatório (T0) e após 6 meses (T1) da realização da GRYR. Os participantes foram distribuídos no pré-operatório em obesidade metabolicamente saudável (OMS) e obesidade metabolicamente não saudável (OMNS) de acordo com classificação HOMA-IR, assim como, quanto a adequação e inadequação das concentrações de VD na forma de 25(OH)D. Todos os participantes foram avaliados quanto ao peso, estatura, Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), relação cintura-estatura (RCE), Índice de Adiposidade Visceral (IAV), índice de circularidade corporal (ICC), índice de adiposidade corporal (IAC), perda de peso e avaliação da concentração de 25(OH)D e 1,25(OH)2D por meio da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV). O programa estatístico usado foi SPSS versão 21.

Resultados/Discussão: A adequação de VD e fenótipo saudável no pré-operatório podem desempenhar um papel importante no que diz respeito à distribuição de gordura corporal, pois as médias corporais para RCE (0,020*) e ICC (0,020*) foram menores nos OMS, enquanto aqueles com inadequação de VD e OMNS apresentaram maiores médias de IAC (0,000*) no pós-operatório. Ademais, é possível que a inadequação de VD antes e após a GRYR, ainda que na presença de um fenótipo saudável, pode contribuir para o aumento valores de IAV (0,034*) após a GRYR. Apenas aqueles com inadequação de VD e OMNS apresentaram maiores concentrações de 25(OH)D, assim como, esse fenótipo não saudável teve maior redução de IMC no pós-operatório precoce ($p < 0,001$).

Conclusão: O presente estudo sugere que a adequação de VD e presença de fenótipo saudável parece ter um impacto positivo na redução da gordura visceral no contexto da obesidade no pré e pós-operatório. Além disso, houve uma maior redução de peso naqueles com inadequação de VD e OMNS, o que sugere que o efeito de diluição volumétrica da VD e o catabolismo após a cirurgia bariátrica são mais acentuados nesse fenótipo metabólico específico.

Palavras Chaves: cirurgia bariátrica, obesidade, variáveis corporais, características antropométricas, perda de peso, gordura ectópica, fenótipos metabólicos, vitamina D.

INTRODUÇÃO

O principal objetivo da cirurgia bariátrica, independentemente da técnica escolhida, está intrinsecamente ligado à redução do peso corporal e à subsequente remissão das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que costuma manifestar-se, em sua maioria, no período mínimo de seis meses após a realização do procedimento [1-3]

Este período pós-operatório inicial pode ser caracterizado como a fase mais catabólica do processo, devido às mudanças significativas que ocorrem tanto na quantidade quanto na qualidade do consumo alimentar, bem como nas adaptações hormonais e neurais do sistema gastrointestinal.

Uma área de extrema relevância na compreensão das doenças relacionadas à obesidade envolve a análise da distribuição e funcionalidade do TA(TA). Dentre os tipos de gordura corporal, a gordura visceral tem sido identificada como especialmente relevante em relação ao desenvolvimento DCNT como doença arterial coronariana, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia e hipertensão arterial sistêmica (HAS) [4,5,6]. Essas condições configuram um perfil metabólico de risco, caracterizado por desequilíbrios em parâmetros cardiometabólicos e inflamatórios, sendo denominado obesidade metabolicamente não saudável (OMNS) [7,8]. É relevante observar que, mesmo entre indivíduos com obesidade, existe uma variabilidade na resposta metabólica, e alguns são considerados metabolicamente saudáveis (OMS) [9,10].

No que se refere à funcionalidade do TA, emerge uma teoria que associa as diferentes capacidades de adaptação do TA ao excesso de energia, as quais estão diretamente relacionadas como a lipogênese, adipogênese, vias apoptóticas /antiapoptóticas e angiogênese [4,11,12,13]. Nesse contexto, indivíduos que apresentam OMNS tendem a apresentar uma funcionalidade inadequada do TA, o que propicia o surgimento de produtos lipotóxicos, a resistência à insulina (RI), bem como um aumento no armazenamento de gordura ectópica e visceral, quando comparados àqueles com OMS.

A maior parte dos estudos que avaliam as características corporais dos fenótipos metabólicos daqueles que são submetidos à cirurgia bariátrica, levam em consideração principalmente índice de massa corporal (IMC) que é pouco eficaz em distinguir a gordura central da periférica [15]. Portanto, é recomendável que o IMC seja utilizado em conjunto com outros métodos complementares como circunferência da cintura (CC), relação cintura estatura (RCE), índice de circularidade corporal (ICC), índice de adiposidade corporal (IAV) e índice de adiposidade corporal (IAC).

Além da relação entre a funcionalidade do TA com fenótipos metabólicos, alguns estudos referem uma possível influência deficiência de vitamina D (DVD) sobre o ganho de massa corporal total. Essa associação se deve à ação dessa vitamina na regulação da lipogênese e na inibição da lipólise em culturas de adipócitos humanos, assim como, inibição da expressão da proteína de desacoplamento do adipócito, o que pode comprometer a eficiência metabólica do TA. Além disso, há evidências que indicam que a DVD pode estimular a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros, potencialmente contribuindo para um aumento do IMC [16,17,18]

Nesse contexto, pode-se observar que a inadequação de VD pode ter relação com aumento do peso corporal e conseqüente predisposição do risco de desenvolvimento de DCNT. No entanto, até o momento não há estudos que investiguem a relação entre a VD e a perda de massa corporal, sobretudo, no que diz respeito aos fenótipos metabólicos após a cirurgia bariátrica. Diante do exposto, torna-se relevante a realização de estudos que levam em consideração a avaliação de variáveis corporais adicionais ao IMC e sua relação com a inadequação de VD, particularmente em relação aos fenótipos metabólicos pós-cirurgia bariátrica. Esses estudos podem desempenhar papel fundamental na compreensão das complexas interações entre a VD, a composição corporal e os desfechos metabólicos o que, por sua vez, pode contribuir para o aprimoramento das estratégias de tratamento e prevenção da obesidade e das DCNT.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo longitudinal, retrospectivo, do tipo analítico constituído por 30 indivíduos adultos com obesidade que foram submetidos à GRYR, selecionados por conveniência no Centro Multidisciplinar de Cirurgia Bariátrica e Metabólica localizado no Rio de Janeiro, no período de julho de 2019 a setembro de 2020.

Os participantes que atenderam os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos pela pesquisa foram avaliados no pré-operatório (T0) e acompanhados após 6 meses (T1) da realização da GRYR. Os integrantes do estudo foram ainda distribuídos no pré-operatório em OMS e OMNS de acordo com classificação HOMA-IR, assim como, quanto a adequação e inadequação das concentrações de VD na forma de 25(OH)D de acordo com os critérios de Holick et al (2012) [18,19,20]

Os critérios de inclusão foram: adultos de ambos os sexos classificados com índice de massa corpora (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ e idade ≥ 20 e < 60 anos no pré-operatório, que assinaram autorização formal, por meio de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. Além disso, a adesão ao protocolo de suplementação pós-operatória foi um dos critérios de inclusão no estudo.

Em relação aos critério de exclusão, tem-se: ter realizado cirurgias disabsortivas e restritivas prévias, apresentar síndromes disabsortivas intestinais, neoplasias, uso de fármacos para perda de massa corporal total, consumo de álcool superior a 20g/dia para mulher e 40g/dia para homem, ser gestante ou nutriz, apresentar insuficiência renal e doenças hepáticas, exceto a doença hepática gordurosa não alcoólica, endocrinopatias (hipotireoidismo, hipercortisolemia), infecções agudas e crônicas, uso de medicamentos anticonvulsivantes ou drogas que interferem no metabolismo da VD, uso de medicamento ou suplemento rico em VD por um período de 2 meses antes do primeiro teste laboratorial.

O instrumento empregado na coleta de dados foi testado previamente e constituído de formulário preenchido por um único entrevistador, por meio de consulta aos prontuários. Todos os integrantes do presente estudo foram avaliados quanto às variáveis

antropométricas e exames laboratoriais. O presente estudo foi aprovado pelo comitê de ética local.

No que se refere as variáveis antropométricas foram aferidos o peso (kg), estatura (m) e circunferência da cintura (cm). Com os dados de peso e altura foi calculado o IMC em que o ponto de corte adotado para classificação da obesidade classe II e III foi $\geq 35\text{kg/m}^2$, segundo recomendação da OMS (2017) [21]. Os pontos de corte para avaliação da circunferência da cintura (CC) estiveram associados ao risco de complicações metabólicas associadas à obesidade, conforme sugerido pela OMS (1999) [22]

A partir dessas variáveis foi realizado a avaliação da composição corporal por meio da relação cintura-estatura (RCE), que é considerado o mais sensível dentre os indicadores da obesidade central pois minimiza a avaliação errônea do risco à saúde em adultos com diferente estatura. Além disso, estudos têm demonstrado maior sensibilidade desse índice em discriminar a obesidade entre os sexos, diferentes grupos etários e etnias [23,24,25,26]. Destaca-se que o ponto de corte utilizado foi de 0.50. [27]

Ademais, também foi calculado o índice de adiposidade corporal (IAC) proposto por Bergman et al, 2011 com a finalidade de estimar a quantidade de gordura corporal. É considerado o novo método de avaliação da composição corporal, e vêm sendo considerado o substituto do IMC, pois apresenta fidedignidade quando eles são relacionados [28,29] Os pontos de corte para identificação de mulheres e homens obesos foram: > 39 para mulheres e > 25 para homens de 20 a 39 anos, e > 40 para mulheres e > 27 para homens de 40 a 59 anos [30]

Considerando que os métodos padrão ouro para avaliação da gordura visceral apresentam alto custo e que a medida da CC, de forma isolada, não distingue a gordura subcutânea da visceral, foi desenvolvido por Amato et al. [31] o Índice de Adiposidade Visceral (IAV) que é baseado em parâmetros antropométricos (CC e IMC) e bioquímicos (triglicerídeos e HDL colesterol). Esse método tem o objetivo de estimar disfunções de adiposidade visceral associadas ao risco cardiometabólico e componentes da SM, assim como também para avaliação do risco de complicações relacionadas à obesidade visceral [31,32,33]

Foi realizado também o índice de circularidade corporal (ICC) proposto por Thomas et al., (2013) calculado a partir das variáveis: peso (kg), estatura (cm), circunferência de cintura (cm), sexo, idade e raça, utilizando a ferramenta online desenvolvida para esta finalidade pelo Pennington Biomedical Research Center da Louisiana State University (LSU), disponível em <http://www.pbrc.edu/bodyroundness>. [34]

Foi avaliado o parâmetro de perda de excesso de peso (% PEP) [35,36,37], a perda de peso (PP) calculada através da fórmula: $PP = \text{peso inicial} - \text{peso atual}$, assim como, o excesso de peso (EP) calculado através da fórmula: $EP = \text{peso real} - \text{peso ideal}$.

Os exames bioquímicos foram realizados para a avaliação do modelo homeostático-resistência à insulina através de cálculo específico do *Homeostasis Model Assessment Estimate for Insulin Resistance* (HOMA-IR). Esse último foi usado para avaliação da resistência à insulina, sendo utilizado como ponto de corte valores iguais ou acima de 2,5. [20,38,39,40,41].

A análise da vitamina D foi realizada sob a forma de 25(OH)D e 1,25(OH)2D por meio da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector ultravioleta (CLAE-UV) [41]. Deste modo, esse nutriente foi avaliado na forma de 25(OH)D e classificada como deficiência (≤ 20 ng/mL), insuficiência (≥ 21 ng/mL e < 29 ng/mL) e adequado (≥ 30 ng/mL e < 100 ng/mL); e inadequados aqueles com insuficiência e deficiência [18].

As análises estatísticas foram realizadas através do pacote estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows versão 21,0. Foi realizado o teste Kolmogorov-Smirnof para avaliar a normalidade da amostra. Para as variáveis quantitativas, foram calculadas as medidas de tendência central e de dispersão (média e desvio padrão) e na comparação entre as médias foi empregado o teste *Man whitney* ou Wilcoxon ou *Krull Wallis*. Para testar a homogeneidade das proporções entre variáveis categóricas foi aplicado o teste Qui-quadrado de Pearson, Teste exato de Fisher e Correlação Linear (Teste Sperman), entre as variáveis não-paramétricas. O nível de significância adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

O presente estudo apresenta o resultado de 30 indivíduos no período pré-operatório da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux (GRYR), sendo 60% do sexo feminino e 40% masculino. Ao subdividi-los pelos critérios de classificação do HOMA-IR ou pela adequação/inadequação de VD observou-se que não houve diferenças significativas tanto para os sexos quanto em relação ao IMC ($p=0,077$; $p=0,457$, respectivamente).

Tabela 1: Média das variáveis corporais e bioquímicas considerando adequação de vitamina D e diferentes fenótipo metabólico antes e após 6 meses

	Vitamina D Adequado e OMS T0 (n=4)	Vitamina D Adequado e OMS T1 (n=4)	p-valor	Vitamina D Adequada e OMNS T0 (n=4)	Vitamina D Adequada e OMNS T1 (n=4)	p-valor
Idade	44,50±2,88	44,50±2,88	1,000	38,00±13,85	38,00±13,85	1,000
Peso	135,40±28,29	102,15±23,99	0,245	126,25±2,75	94,65±12,90	0,021*
IMC (Kg/m²)	44,49±2,29	33,51±3,61	0,021*	45,88±2,75	34,26±2,14	0,021*
RCE	0,78±0,006	0,61±0,017	0,021*	0,81±0,01	0,66±0,02	0,019*
CC (cm)	135,50±9,81	106,25±6,23	0,019*	135,00±5,77	110,75±6,18	0,019*
IAC	59,43±2,83	46,67±3,05	0,021*	25,54±15,66	51,90±2,99	0,019*
ICC	31,03±0,26	24,07±0,72	0,021*	32,38±0,75	26,33±0,99	0,019
IAV	0,26±0,04	0,33±0,17	0,248	0,21±0,10	0,29±0,17	0,773
EP	68,53±19,03	35,28±15,47	0,021*	63,40±5,66	31,80±7,10	0,021*
%EP	49,82±14,74	118,63±88,24	0,043*	50,17±7,20	104,00±30,80	0,021*

Wilcoxon foi usado para variáveis contínuas ($*p \leq 0.05$). Variáveis bioquímicas: HDL-c – lipoprotéina de alta densidade colesterol; HOMA-IR - *homoeostasis model assessment for insulin resistance*; LDL-c - lipoprotéina de baixa densidade colesterol; VLDL: lipoprotéina de muito baixa densidade colesterol; TG: triglicérides; 25(OH)D- 25-hidroxivitamina D e 1,25(OH)2D - 1,25 dihidroxivitamina D. Variáveis corporais: IMC- índice de massa corporal; RCE- relação cintura estatura; CC- circunferência da cintura; IAC - índice de adiposidade corporal; ICC - índice de circularidade corporal; IAV - índice de adiposidade visceral; EP-excesso de peso.

Tabela 2: Média das variáveis corporais e bioquímicas considerando inadequação de vitamina D e diferentes fenótipo metabólico antes e após 6 meses

	Vitamina D Inadequada e OMS T0 (n=10)	Vitamina D Inadequada e OMS T1 (n=10)	p-valor	Vitamina D Inadequada e OMNS T0 (n=12)	Vitamina D Inadequada e OMNS T1 (n=12)	p-valor
Idade	48,80±8,28	48,80±8,28	1,00	46,00±10,21	46,00±10,21	1,00
Peso	123,24±15,33	103,80±91,54	0,001*	110,50±15,15	79,91±10,95	0,000*
IMC (Kg/m²)	40,18±4,76	38,59±29,26	0,001*	39,97±2,76	29,05±3,62	0,000*
RCE	0,70±0,05	0,65±0,56	0,000*	0,72±0,02	0,57±0,03	0,000*
CC (cm)	123,80±10,03	110,00±98,50	0,000*	120,83±4,91	95,91±7,28	0,000*
IAC	53,47±4,64	42,59±4,63	0,000*	56,72±3,59	44,99±3,81	0,000*
ICC	27,95±2,14	21,98±2,22	0,000*	28,87±0,92	22,63±1,63	0,000*
IAV	0,29±0,18	0,45±0,16	0,034*	0,20±0,12	0,34±0,26	0,184
EP	55,73±12,66	24,03±10,14	0,000*	48,18±10,50	17,60±9,78	0,000*
%EP	57,77±12,56	170,09±137,37	0,001*	63,48±18,84	315,30±353,36	0,001*
25(OH)D (ng/mL)	22,22±5,53	27,70±6,60	0,07	17,37±3,59	25,26±6,89	0,001*
1,25(OH)2D (pg/mL)	34,27±10,06	38,94±13,36	0,426	45,62±8,34	47,12±9,20	0,644

Wilcoxon foi usado para variáveis contínuas (* $p \leq 0.05$). Variáveis bioquímicas: HDL-c – lipoprotéina de alta densidade colesterol; HOMA-IR - *homeostasis model assessment for insulin resistance*; LDL-c - lipoprotéina de baixa densidade colesterol; VLDL: lipoprotéina de muito baixa densidade colesterol; TG: triglicérides; 25(OH)D- 25-hidroxivitamina D e 1,25(OH)2D - 1,25 dihidroxivitamina D. Variáveis corporais: IMC- índice de massa corporal; RCE- relação cintura estatura; CC- circunferência da cintura; IAC - índice de adiposidade corporal; ICC - índice de circularidade corporal; IAV - índice de adiposidade visceral; EP-excesso de peso.

Ao avaliar a adequação de vitamina D em conjunto com diferentes classificações de fenótipos metabólicos comparando o pré e pós GRYR, observou-se que houve redução para quase todas as variáveis corporais estudadas, exceto o IAV. E ainda, ICC apresentou redução apenas para aqueles com fenótipo saudável (Tabela 1). Ademais, no que se refere, aqueles com inadequação de vitamina D, ambos os fenótipos apresentaram redução significativas das variáveis corporais, exceto o IAV para aqueles com OMNS (Tabela 2).

Em relação aos indivíduos com inadequação de vitamina D e diferentes fenótipos metabólicos antes e após a realização da cirurgia bariátrica, foi notado que aqueles com fenótipo saudável teve redução significativa de todas as variáveis corporais. No entanto, os OMS houve aumento do IAV no pós-operatório. E ainda, quando o paciente foi classificado com inadequação de vitamina D e OMNS apresentaram maior redução de IMC no pós-operatório precoce quando comparado ao OMS ($p < 0,001$).

Tabela 3: Média das variáveis corporais e bioquímicas considerando adequação de vitamina D e diferentes fenótipo metabólico antes e após 6 meses

	Vitamina D Adequado e OMS T0 (n=4)	Vitamina D Adequado e OMNS T0 (n=4)	p-valor	Vitamina D Adequada e OMS T1 (n=4)	Vitamina D Adequada e OMNS T1 (n=4)	p-valor
Idade	44,50±2,88	38,00±13,85	1,00	44,50±2,88	38,00±13,85	1,00
Peso	135,40±28,29	126,25±2,75	1,00	102,15±23,99	94,65±12,90	0,564
IMC (Kg/m ²)	44,49±2,29	45,88±2,75	0,248	33,51±3,61	34,26±2,14	0,773
RCE	0,78±0,006	0,81±0,01	0,020*	0,61±0,017	0,66±0,02	0,042*
CC(cm)	135,50±9,81	135,00±5,77	1,000	106,25±6,23	110,75±6,18	0,384
IAC	59,43±2,83	25,54±15,66	0,245	46,67±3,05	51,90±2,99	0,081
ICC	31,03±0,26	32,38±0,75	0,020*	24,07±0,72	26,33±0,99	0,042*
IAV	0,26±0,04	0,21±0,10	0,248	0,33±0,17	0,29±0,17	0,773
EP	68,53±19,03	63,40±5,66	1,000	35,28±15,47	31,80±7,10	0,386
%EP	49,82±14,74	50,17±7,20	0,564	118,63±88,24	104,00±30,80	0,564
25(OH)D (ng/mL)	41,32±7,27	33,32±1,14	0,043*	45,10±8,62	27,70±6,60	0,021*
1,25(OH)2D (pg/mL)	37,47±1,41	52,75±11,29	0,021*	50,34±12,89	52,75±9,14	0,663

Mann-Whitney foi usado para variáveis contínuas (* $p \leq 0.05$). Variáveis bioquímicas: HDL-c – lipoprotéina de alta densidade colesterol; HOMA-IR - *homoeostasis model assessment for insulin resistance*; LDL-c - lipoprotéina de baixa densidade colesterol; VLDL: lipoprotéina de muito baixa densidade colesterol; TG: triglicédeos; 25(OH)D- 25-hidroxivitamina D e 1,25(OH)2D - 1,25 dihidroxivitamina D. Variáveis corporais: IMC- índice de massa corporal; RCE- relação cintura estatura; CC- circunferência da cintura; IAC - índice de adiposidade corporal; ICC - índice de circularidade corporal; IAV - índice de adiposidade visceral; EP-excesso de peso.

Tabela 4: Média das variáveis corporais e bioquímicas considerando inadequação de vitamina D e diferentes fenótipo metabólico antes e após 6 meses

	Vitamina D Inadequada e OMS T0 (n=10)	Vitamina D Inadequada e OMNS T0 (n=12)	p-valor	Vitamina D Inadequada e OMS T1 (n=10)	Vitamina D Inadequada e OMNS T1 (n=12)	p-valor
Idade	48,80±8,28	46,00±10,21	0,233	56,00±48,80	46,00±10,21	0,233
Peso	123,24±15,33	110,50±15,15	0,035*	103,80±91,54	79,91±10,95	0,013*
IMC (Kg/m ²)	40,18±4,76	39,97±2,76	0,843	38,59±29,26	29,05±3,62	0,742
RCE	0,70±0,05	0,72±0,02	0,166	0,65±0,56	0,57±0,03	0,553
CC(cm)	123,80±10,03	120,83±4,91	0,507	110,00±98,50	95,91±7,28	0,355
IAC	53,47±4,64	56,72±3,59	0,029*	42,59±4,63	44,99±3,81	0,235
ICC	27,95±2,14	28,87±0,92	0,166	21,98±2,22	22,63±1,63	0,553
IAV	0,29±0,18	0,20±0,12	0,147	0,45±0,16	0,34±0,26	0,114
EP	55,73±12,66	48,18±10,50	0,114	24,03±10,14	17,60±9,78	0,235
%EP	57,77±12,56	63,48±18,84	0,553	170,09±137,37	315,30±353,36	0,553
25(OH)D (ng/mL)	22,22±5,53	17,37±3,59	0,056	27,70±6,60	25,26±6,89	0,291
1,25(OH)2D (pg/mL)	34,27±10,06	45,62±8,34	0,018*	38,94±13,36	47,12±9,20	0,121

Mann-Whitney foi usado para variáveis contínuas (* $p \leq 0.05$). Variáveis bioquímicas: HDL-c – lipoprotéina de alta densidade colesterol; HOMA-IR - *homoeostasis model assessment for insulin resistance*; LDL-c - lipoprotéina de baixa densidade colesterol; VLDL: lipoprotéina de muito baixa densidade colesterol; TG: triglicédeos; 25(OH)D- 25-hidroxivitamina D e 1,25(OH)2D - 1,25 dihidroxivitamina D. Variáveis corporais: IMC- índice de massa corporal; RCE- relação cintura estatura; CC- circunferência da cintura; IAC - índice de adiposidade corporal; ICC - índice de circularidade corporal; IAV - índice de adiposidade visceral; EP-excesso de peso.

Ao avaliar adequação de vitamina D com diferentes fenótipos metabólicos no pré-operatório, observou-se que o fenótipo saudável apresentou menores médias de RCE e ICC e maiores médias de vitamina D avaliadas nas duas formas. Resultado similar foi encontrado ao avaliar as variáveis corporais apenas no pós-operatório. No entanto, a concentração de vitamina D na forma de 1,25(OH)₂D esteve aumentada naqueles com OMNS.

No que se refere aqueles com inadequação de vitamina D em conjunto com diferentes fenótipos metabólicos, observou-se que aqueles com inadequação de vitamina D e OMS apresentou menores médias de IAC e maiores médias de peso no pré-operatório quando comparado aos não saudáveis. Enquanto no pós operatório não houve diferença significativa para quase todas as variáveis corporais, com exceção da variável peso que se mantém aumentado no OMS.

DISCUSSÃO

Até o presente momento, não foram conduzidos estudos que avalie os efeitos da combinação dos diferentes fenótipos metabólicos e os níveis adequados ou inadequados de VD sobre as variáveis corporais após a GRYR, sendo este o primeiro a investigar esse tema. Ao considerar a adequação de VD em relação aos diferentes fenótipos metabólicos, com um tempo cirúrgico equivalente, observou-se que os indivíduos com OMS apresentaram médias menores de RCE e ICC. Assim, os resultados deste estudo sugerem que, quando a VD está presente em níveis adequados e em combinação com um fenótipo metabólico saudável, pode haver uma influência positiva na distribuição da gordura ectópica corporal. Esses achados levantam a possibilidade de que a interação entre o estado metabólico e a adequação de VD desempenhe um papel importante nos resultados após a cirurgia de GRYR, especialmente no que diz respeito à distribuição de gordura corporal.

Para além das repercussões metabólicas resultantes do acúmulo de gordura central, a literatura sugere que as concentrações séricas adequadas de VD [25(OH)D] pode contribuir para um efeito metabólico protetor naqueles com fenótipo saudável [42,43]. No contexto da cirurgia bariátrica, encontra-se resultados similares e amplificados, pois a adequação de VD no período pré-operatório, independentemente da classificação do fenótipo metabólico, pode contribuir para um efeito protetor na saúde

metabólica [44]. Nesse contexto, o presente estudo confirma os achados da literatura, pois indica que diante da presença da obesidade em conjunto com a inadequação de VD, houve aumento do IAC nos OMNS quando comparado com OMS.

Nesse contexto, os estudos que avaliaram a relação entre a concentração de VD e obesidade identificaram uma correlação inversa significativa entre essa vitamina e diversas variáveis corporais, incluindo IMC, CC, CQ, RCE, massa gorda e massa corporal total [45]. Além disso, essa associação inversa foi também observada em outras variáveis, como TAS, TAV e % GC [46,47].

Nesse sentido, os estudos destacam que o TA visceral em indivíduos com obesidade, per si, leva a uma diminuição do RNAm da CYP2J2 (25-hidroxilase) / CYP27B1 [46,47] e aumento da expressão do RVD, principalmente nos pré-adipócitos viscerais durante o processo de diferenciação, quando comparada com o TAsubcutâneo [48,49,50]. Isso sugere que o TA visceral pode ser um local importante para o metabolismo da VD e com impacto na DVD (49,51,52,53,54). De fato, o presente estudo, ao considerar a inadequação de VD em conjunto com os diferentes fenótipos metabólicos antes e após a GRYR, evidenciou que IAV aumentou naqueles com OMS, o que pode sugerir que mesmo na presença de um fenótipo saudável, a inadequação de VD pode contribuir para aumento valores de IAV após a GRYR.

Ao comparar os grupos antes e após o período operatório, o presente estudo observou que as concentrações de 25(OH)D estiveram maiores naqueles com inadequação de VD e OMNS, assim como também, esse fenótipo não saudável teve maior redução de IMC no pós-operatório precoce.

Nessa perspectiva, a literatura evidencia que após a perda de massa corporal total em indivíduos com obesidade o TA é capaz de metabolizar a VD. Isso pode levar ao aumento das concentrações séricas de 25(OH)D e ao aumento dos níveis de expressão da enzima 25-hidroxilase CYP2J2, além de aumentar a ação da enzima 1 α -hidroxilase CYP27B1 no TAS desses indivíduos [49]. Adicionalmente, o aumento das concentrações de 25(OH)D também pode ocorrer devido à "captura" dessa vitamina pelo TA, especialmente o visceral. Portanto, com base nos resultados do presente estudo, é possível inferir que, na presença de inadequação de VD e no contexto de um fenótipo metabólico não saudável no período pré-cirúrgico, pode haver um aumento na produção da forma ativa da VD, 1,25(OH)2D, a fim de elevar os níveis de VD na forma de 25(OH)D após a

realização da GRYR.

A elevação das concentrações séricas de 25(OH)D tem sido associada a um aumento dos efeitos benéficos da perda de massa corporal total, em parte devido ao potencial efeito anti-inflamatório da VD, conforme indicado por alguns estudos [55,56,57]. Portanto, no presente estudo, as concentrações mais elevadas de VD encontradas no OMNS podem ter contribuído para a maior redução do IMC observada nesses indivíduos.

Em detrimento dos estudos que demonstram que durante e/ou após o processo de redução da massa corporal total promovida pela cirurgia bariátrica, o metabolismo da VD pode ser modificado e favorecer sua inadequação [58]. Esse cenário ainda também ocorrer considerando o tecido adiposo visceral que atua como o principal reservatório de VD no organismo, diminuindo sua biodisponibilidade principalmente no fenótipo não saudável uma vez que no presente estudo foram encontrados valores aumentados de IAC.

Nesse sentido, os achados do presente estudo evidenciam que o fenótipo de OMNS e inadequação de VD apresentaram um maior aumento desta vitamina no pós-operatório, o que pode ter contribuído para a otimização do seu efeito na perda de peso nestes indivíduos.

O presente estudo tem como limitação o tamanho amostral, no entanto, foram adotadas análises estatísticas apropriadas às características da amostra. E ainda, esse é o primeiro estudo que avaliou a influência dos fenótipos metabólicos em conjunto com a VD na perda de peso nesse segmento populacional. Portanto, recomendamos estudos futuros, complementares, para elucidar como esta vitamina é capaz de influenciar as variáveis corporais e perda de peso nos fenótipos metabólicos após a cirurgia bariátrica.

CONCLUSÃO

A presença de um fenótipo saudável e níveis adequados de VD parece ter um impacto positivo na redução da gordura visceral no contexto da obesidade, tanto antes da cirurgia bariátrica quanto após seis meses da realização do procedimento. Esse resultado sugere a possibilidade de um efeito protetor associado à combinação de um fenótipo metabólico saudável e níveis adequados de VD. Além disso, o estudo revelou maior redução de peso entre os indivíduos com inadequação de VD e OMNS. Isso sugere que o efeito de diluição volumétrica da VD e o catabolismo após a cirurgia bariátrica são mais

acentuados nesse fenótipo metabólico específico. Como resultado, a influência da VD parece ser mais significativa na otimização da perda de peso entre os OMNS.

REFERÊNCIAS

- 1- Pepe R.B, Lottenberg N.A.P, Fujiwara T.H., et al.; Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade. Departamento de nutrição da associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica; ABESO; 2022.
- 2- Bradley L.E, Forman E.M., Kerrigan S.G., et al. Project HELP: a Remotely Delivered Behavioral Intervention for Weight Regain after Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*. 2017 Mar;27(3):586-598. DOI: 10.1007/s11695-016-2337-3. PMID: 27586525.
- 3- Bradley L.E, Forman E.M, Kerrigan S.G, et al. A Pilot Study of an Acceptance-Based Behavioral Intervention for Weight Regain After Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2016 Oct;26(10):2433-41. doi: 10.1007/s11695-016-2125-0. PMID: 26964997.
- 4- Crewe C., An Y.A., Scherer P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest*. 2017 Jan 3;127(1):74-82. doi: 10.1172/JCI88883. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28045400; PMCID: PMC5199684.
- 5- Ferreira F.G., Juvanhol L.L, da Silva D.C.G., et al. Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: results from a population-based study. *Public Health Nutr*. 2019 Jun;22(9):1545-1554. doi: 10.1017/S136898001800335X. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30520411; PMCID: PMC10261056.
- 6- Sato, F.; Maeda, N.; Yamada, T., et al. Association of Epicardial, Visceral, and Subcutaneous Fat with Cardiometabolic Diseases. *Circulation Journal* 2018, 82, 502–508.
- 7- Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev*. 2020 May 1;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/endrev/bnaa004. PMID: 32128581; PMCID: PMC7098708.

- 8- Ghaben A.L., Scherer P.E. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Apr;20(4):242-258. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z. PMID: 30610207.
- 9- Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., Stefan N., et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30-year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Sep;6(9):714-724. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2. Epub 2018 May 31. PMID: 29859908
- 10- Kuk J.L.M., Rotondi M., Sui X., Blair S.N., et al.; Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin Obes.* 2018;8(5):305–312
- 11- Stefan N., Schick F., Häring H.U. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* 2017 Aug 1;26(2):292-300. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.008. PMID: 28768170.
- 12- Karpe F., Pinnick K.E. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Feb;11(2):90-100. doi: 10.1038/nrendo.2014.185. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25365922.
- 13- González-González J.G., Violante-Cumpa J.R., Zambrano-Lucio M., et al. HOMA-IR as a predictor of Health Outcomes in Patients with Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022 Nov;29(6):547-564. doi: 10.1007/s40292-022-00542-5. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36181637.
- 14- Randrianarisoa E., Lehn-Stefan A., Hieronimus A., et al. Visceral Adiposity Index as an Independent Marker of Subclinical Atherosclerosis in Individuals Prone to Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2019 Sep 1;26(9):821-834. doi: 10.5551/jat.47274. Epub 2019 Feb 19. PMID: 30787215; PMCID: PMC6753238.
- 15- Duan L., Han L., Liu Q., et al. Effects of Vitamin D Supplementation on General and Central Obesity: Results from 20 Randomized Controlled Trials Involving Apparently Healthy Populations. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(3):153-164. doi: 10.1159/000507418. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32645694.
- 16- Alkhatatbeh M.J., Abdul-Razzak K.K., Khasawneh L.Q., et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency and Correlation of Serum Vitamin D with

- Cardiovascular Risk in Patients with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2017 Jun;15(5):213-219. doi: 10.1089/met.2017.0003. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28346853.
- 17- Pereira-Santos M., Costa P.R., Assis A.M., et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Apr;16(4):341-9. doi: 10.1111/obr.12239. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25688659.
- 18- Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22442274
- 19- Faludi A.A., Izar M.C.O., Saraiva J.F.K., Chacra A.P.M., Bianco H.T., Afiune Neto A., et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109 (2Supl.1):1-76
- 20- American Diabetes Association. Summary of New Revision. *Diabetes Care* 2022, vol. 45.
- 21- World Health Organization (WHO). Facts sheet on obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2017.
- 22- WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/42330>
- 23- Ukoli F.A., et al. (1995) Body fat distribution and other anthropometric blood pressure correlate in a Nigerian urban elderly population. *The Central African Journal of Medicine (CAJM)*, vol. 41, no.5, (pp. 154-161). UZ, Mt. Pleasant, Harare; Faculty of Medicine de Groot L.C. Sette S., Zajkás G., et al; Nutritional status: anthropometry. Euronut SENECA investigators. *Eur J Clin Nutr.* 1991 Dec;45 Suppl 3:31-42. PMID: 1809567.
- 24- Gofin J., Abramson J.H., Kark J.D., Epstein L. The prevalence of obesity and its changes over time in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. *Int J Obes* 1996.
- 25- Sousa T.F. Atividades físicas praticadas no lazer por universitários de uma instituição pública do Nordeste do Brasil; *Rev Bras Ativ Fis Saúde*; 2011;

- 26- Zeng Q., He Y., Dong S., Zhao X., et al; Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist:height ratio for defining obesity in Chinese adults. *Br J Nutr.* 2014 Nov 28;112(10):1735-44. doi: 10.1017/S0007114514002657. Epub 2014 Oct 10. PMID: 25300318.
- 27- Bergman R.N., Stefanovski D., Buchanan T.A., et al. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 2011; 19, 1083–1089.
- 28- Gonçalves R., Mascarenhas L.P.G., Liebl E.C., de Lima V.A., de Souza W.B., Grzelczak M.T., et al. Grau de concordância do IMC e do IAC com percentual de gordura corporal. *Revista Brasileira de Qualidade de Vida* 2014; 6(1):8-16.
- 29- de Koning L., Merchant A.T., Pogue J., Anand S.S. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *European Heart Journal.* 2007 Apr;28(7):850-856. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm026. PMID: 17403720.
- 30- Amato M.C., Giordano C., Galia M., et al.; Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care.* 2010 Apr;33(4):920-2. doi: 10.2337/dc09-1825. Epub 2010 Jan 12. PMID: 20067971; PMCID: PMC2845052.
- 31- Amato M.C., Giordano C., Pitrone M., et al; Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* 2011; 10:183.
- 32- Vongsuvan R., George J., McLeod D., et al. Visceral adiposity index is not a predictor of liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012. 57(2):392-8.
- 33- Thomas D.M., Bredlau C., Bosy-Westphal A., et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring).* 2013 Nov;21(11):2264-71. doi: 10.1002/oby.20408. Epub 2013 Jun 11. PMID: 23519954; PMCID: PMC3692604.
- 34- Gumbs A.A., Gagner M., Dakin G., et al; Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg.* 2007 Jul;17(7):962-9. doi: 10.1007/s11695-007-9151-x. PMID: 17894158.
- 35- Cummings G.G., MacGregor T., Davey M., et al; Leadership styles and outcome patterns for the nursing workforce and work environment: a systematic

- review. *Int J Nurs Stud.* 2010 Mar;47(3):363-85. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2009.08.006. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19781702.
- 36- Rocha Q., Mendonça S., Fortes R. Perda Ponderal após Gastroplastia em Y de Roux e Importância do acompanhamento nutricional – Uma revisão de literatura. *Ciências Saúde.* 2011; 22(1): 61-70.
- 37- Standards of Care in Diabetes-2023 Abridged for Primary Care Providers. *Standards of Care in Diabetes - 2023. Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes.* 2022 Winter;41 (1):4-31. doi: 10.2337/cd23-as01. Epub 2022 Dec 12.
- 38- González-González J.G., Violante-Cumpa J.R., Zambrano-Lucio M., et al; HOMA-IR as a predictor of Health Outcomes in Patients with Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2022 Nov;29(6):547-564. doi: 10.1007/s40292-022-00542-5. Epub 2022 Oct 1. PMID: 36181637.
- 39- Xavier, H.T.; Izar, M.C.; Faria Neto, J.R, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.* 2013, 101, 1–20.
- 40- Dorsey J.G., Cooper W.T. Retention Mechanisms of bonded-phase Liquid Chromatography. *Anal. Chem.* 1994, 17, 857–867. [CrossRef]
- 41- Karelis A.D., Faraj, M., Bastard, J.P., Faraj M.; Bastard, J.P., St-Pierre D.H. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2005, 90, 4145–4150. [CrossRef]
- 42- Karelis, A.D.; Rabasa-Lhoret, R. Characterization of metabolically healthy but obese individuals: Should we add vitamin D to the puzzle? *Diabetes Metab.* 2014, 40, 319–321
- 43- da Cruz S.P., Cruz S., Pereira S., et al. Adequacy and Vitamin D in the Preoperative Period of Roux-en-Y Gastric Bypass, Bariatric Surgery, Can Protect Metabolic Health in Metabolically Healthy and Unhealthy Individuals. *Nutrients* 2022, 14, 402. <https://doi.org/10.3390/nu14030402>
- 44- Dominoni L.A.D.C., Gabiatti M.P., Piazza F.R.G., et al. Vitamin D is associated with body composition and fat intake, but not with cardiometabolic parameters in adults with obesity. *Nutr Res.* 2022 Sep;105:97-104. doi: 10.1016/j.nutres.2022.06.006. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35908376.

- 45- Farrell S.W., Pavlovic A., Barlow CE., et al. Desempenho na triagem funcional do movimento e associação com os principais marcadores de saúde em idosos. *J Força Cond Res.* 2021 1º de novembro; 35(11):3021-3027. DOI: 10.1519/JSC.0000000000003273. PMID: 31895281.
- 46- Pantovic A., Zec M., Zekovic M., et al. Vitamin D Is Inversely Related to Obesity: Cross-Sectional Study in a Small Cohort of Serbian Adults. *J Am Coll Nutr.* 2019 Jul;38(5):405-414. doi: 10.1080/07315724.2018.1538828. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30633650.
- 47- Jonas M.I., Kuryłowicz A., Bartoszewicz Z., et al. Vitamin D Receptor Gene Expression in Adipose Tissue of Obese Individuals is Regulated by miRNA and Correlates with the Pro-Inflammatory Cytokine Level. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5272. <https://doi.org/10.3390/ijms20215272>
- 48- Wamberg L., Kampmann U., Stødkilde-Jørgensen H., et al. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *Eur J Intern Med.* 2013 Oct;24(7):644-9. doi: 10.1016/j.ejim.2013.03.005. Epub 2013 Apr 6. PMID: 23566943.
- 49- Clemente-Postigo M., Roca-Rodriguez M del M., Camargo A., et al. Lipopolysaccharide and lipopolysaccharide-binding protein levels and their relationship to early metabolic improvement after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2015 Jul-Aug;11(4):933-9. doi: 10.1016/j.soard.2014.11.030. Epub 2014 Dec 16. PMID: 25737102
- 50- Zoico E., Franceschetti G., Chirumbolo S., et al. Phenotypic shift of adipocytes by cholecalciferol and 1 α ,25 dihydroxycholecalciferol in relation to inflammatory status and calcium content. *Endocrinology.* 2014 Nov;155(11):4178-88. doi: 10.1210/en.2013-1969. Epub 2014 Aug 25. PMID: 25153146.
- 51- Elkhwanky M.S., Kummu O., Piltonen T.T., et al. Obesity Represses CYP2R1, the Vitamin D 25-Hydroxylase, in the Liver and Extrahepatic Tissues. *JBMR Plus.* 2020 Aug 26;4(11):e10397. doi: 10.1002/jbm4.10397. PMID: 33210060; PMCID: PMC7657391.
- 52- Carrelli A., Bucovsky M., Horst R., et al; Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J Bone Miner Res.* 2017 Feb;32(2):237-242. doi: 10.1002/jbmr.2979. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27542960; PMCID:

PMC5577589

- 53- Beckman, L.M., Earthman, C.P., Thomas, W., et al; Serum 25(OH) Vitamin D Concentration Changes after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obesity*; 2013;21(12), E599-E606. <https://doi.org/10.1002/oby.20464>
- 54- Jonas, M.I.; Kuryłowicz, A.; Bartoszewicz, Z. et al; Vitamin D Receptor Gene Expression in Adipose Tissue of Obese Individuals is Regulated by miRNA and Correlates with the Pro-Inflammatory Cytokine Level. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 5272. <https://doi.org/10.3390/ijms20215272>
- 55- Ghashut R.A., Talwar D., Kinsella J., et al; The effect of the systemic inflammatory response on plasma vitamin 25 (OH) D concentrations adjusted for albumin. *PLoS One.* 2014 Mar 25;9(3):e92614. doi: 10.1371/journal.pone.0092614. PMID: 24667823; PMCID: PMC3965436.
- 56- Hajhashemy Z., Shahdadian F., Ziaei R., et al; Níveis séricos de vitamina D em relação à obesidade abdominal: Uma revisão sistemática e meta-análise dose-resposta de estudos epidemiológicos. *Obes Rev.* 2021 Fev; 22(2):e13134. DOI: 10.1111/obr.13134. Epub 2020 3 de setembro. PMID: 32881271
- 57- Saneei P., Salehi-Abargouei A., Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013 May;14(5):393-404. doi: 10.1111/obr.12016. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23331724.
- 58- Williams S.E. Metabolic bone disease in the bariatric surgery patient. *J Obes.* 2011; 2011:634614. doi: 10.1155/2011/634614. Epub 2010 Dec 28. PMID: 21274274; PMCID: PMC3022191.

8. CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

No pré-operatório ao considerar apenas a classificação dos fenótipos metabólicos, foi observado que a maioria dos pacientes era classificado com o fenótipo não saudável. Além disso, as médias das variáveis bioquímicas eram semelhantes entre os fenótipos metabólicos, exceto a 1,25(OH)D que estava aumentada no OMNS. É notável que grande parte dos pacientes classificados inicialmente com OMNS transitaram para um fenótipo saudável após seis meses da cirurgia bariátrica.

Um outro aspecto importante ao considerar apenas a adequação/inadequação de VD no pré-operatório, foi verificado que apenas aqueles com adequação de VD mostraram-se metabolicamente saudáveis após seis meses da cirurgia, independentemente da classificação inicial do fenótipo metabólico. Isso sugere que a adequação de VD pode desempenhar um papel protetor na saúde metabólica pós-cirurgia.

Além disso, a presença do fenótipo saudável combinado com adequação de VD no pré-operatório resultou em benefícios metabólicos mais pronunciados na redução da hemoglobina glicada e insulina após a cirurgia bariátrica conforme foi verificado no artigo 1. Também foi observada uma redução significativa nas medidas de RCE e ICC, sugerindo uma influência positiva da VD na distribuição da gordura corporal no OMS com adequação de VD como demonstrado no artigo 2.

O presente estudo verificou no artigo 1 que apenas o grupo com OMNS e adequação de VD apresentaram redução importante nas médias de HOMA-IR no pós-operatório que permitiu classificá-los em OMS seis meses após a cirurgia que foi acompanhado do aumento de 1,25(OH)D. Ademais, apenas nesse segmento foi constatado redução do percentual de dislipidemia. Nessa perspectiva, é possível inferir que a adequação de VD pode proteger a saúde metabólica inclusive no fenótipo não saudável.

Ao ser analisado a inadequação de VD em conjunto com os diferentes fenótipos metabólicos, observou-se no artigo 2 um aumento no pós-operatório do IAV apenas nos

pacientes com OMS, o que sugere que a inadequação de VD pode contribuir para o aumento do IAV mesmo na presença de um fenótipo inicialmente saudável. Isso destaca a importância da adequação de VD mesmo em pacientes considerados metabolicamente saudáveis.

Comparando os grupos antes e depois da cirurgia, foi observado no artigo 2 que os pacientes com inadequação de VD e OMNS apresentaram concentrações mais elevadas de 25(OH)D após a cirurgia, além de uma maior redução do IMC no pós-operatório precoce em comparação com os pacientes com OMS. Esse grupo também apresentou maior redução de glicemia no pós-operatório em conjunto com elevação de 25 (OH)D conforme constatado no artigo 1.

Esses resultados sugerem que a VD desempenha um papel significativo na otimização dos desfechos metabólicos em ambos os fenótipos metabólicos e na perda de peso especialmente em pacientes com OMNS após a cirurgia bariátrica. No entanto, são necessárias maiores investigações para compreender completamente os mecanismos subjacentes e determinar estratégias clínicas adequadas para melhorar o estado nutricional de VD e os resultados clínicos pós-cirúrgicos em pacientes com obesidade submetidos à cirurgia bariátrica.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, Gutierrez JM, Frogley SJ, Ibele AR, Brinton EA, Hopkins PN, McKinlay R, Simper SC, Hunt SC. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med*. 2017;

Al-khalidi, Banaz; Kimball, Samantha M.; Kuk, Jennifer L.; Ardern, Chris I. (2018). Metabolically healthy obesity, vitamin D, and all-cause and cardiometabolic mortality risk in NHANES III. *Clinical Nutrition*; doi:10.1016/j.clnu.2018.02.025

Amato MC, Giordano C, Galia M, Criscimanna A, Vitabile S, Midiri M, Galluzzo A; AlkaMeSy Study Group. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):920-2. doi: 10.2337/dc09-1825.

Amato MC, Giordano C, Pitrone M, Galluzzo A. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis* 2011; 10:183.

Amato MC, Guarnotta V, Forti D, Donatelli M, Dolcimascolo S, Giordano C. Metabolically healthy polycystic ovary syndrome (MH-PCOS) and metabolically unhealthy polycystic ovary syndrome (MU-PCOS): a comparative analysis of four simple method useful for metabolic assessment. *Human Reproduction* 2013; 28(7): 1919-28.

American Diabetes Association; Standards of Medical Care in Diabetes 2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 1 January 2022; 40 (1): 10–38. <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>

An Q, Zhang QH, Wang Y, Zhang HY, Liu YH, Zhang ZT, Zhang ML, Lin LJ, He H, Yang YF, Sun P, Zhou ZY, Song QW, Liu AL. Association between type 2 diabetes mellitus and body composition based on MRI fat fraction mapping. *Front Public Health*. 2024; doi: 10.3389/fpubh.2024.1332346.

Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA*. 2019

Armstrong SC, Bolling CF, Michalsky MP, Reichard KW, SECTION ON OBESITY, SECTION ON SURGERY, Haemer MA, Muth ND, Rausch JC, Rogers VW, Heiss KF, Besner GE, Downard CD, Fallat ME, Gow KW, FACS M. Pediatric metabolic and bariatric surgery: evidence, barriers, and best practices. *Pediatrics*. 2019;

Athanasiadis DI, Martin A, Kapsampelis P, Monfared S, Stefanidis D. Fatores associados ao reganho de peso pós-cirurgia bariátrica: uma revisão sistemática. *Surg Endosc*. 2021

Appari M., Channon K.M., McNeill E. Regulação metabólica da função de macrófagos do TANA obesidade e diabetes. *Antióxido. Sinal Redox*. 2018; 29:297–312. DOI: 10.1089/ars.2017.7060

Associação Brasileira para Estudos da Obesidade. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol* 2005; 84 (Suppl 1):1-28.

Alkhatatbeh MJ, Abdul-Razzak KK, Khasawneh LQ, Saadeh NA. High Prevalence of Vitamin D Deficiency and Correlation of Serum Vitamin D with Cardiovascular Risk in Patients with Metabolic Syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017

Aukan MI, Skårvold S, Brandsaeter I, Rehfeld JF, Holst JJ, Nymo S, Coutinho S, Martins C. Hormônios gastrointestinais e classificações de apetite após perda de peso induzida por dieta ou cirurgia bariátrica. *Obesidade (Silver Spring)*. 2023

Bandeira MB, Sonsoles M, Martin-Nunez G, Tianahones FT, Macías-González M. The role of vitamin D and VDR in carcinogenesis: Through epidemiology and basic sciences. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2017; 167:203–218.

Bandstein M, Schultes B, Ernst B, Thurnheer M, Schiöth HB, Bento C. O Papel do FTO e da Vitamina D no Efeito de Perda de Peso da Cirurgia de Bypass Gástrico em Y-de-Roux em Pacientes Obesos. *Obes Surg*. 2015;

Barbarroja N, Rodriguez-Cuenca S, Nygren H. Increased dihydroceramide/ceramide ratio mediated by defective expression of degs1 impairs adipocyte differentiation and function. *Diabetes*; 2015

Bartosik-Psujek H, Psujek M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. *Neurologia I Neurochirurgia Polska* 2019;

Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Feitosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(3):516-658

Bassatne, Aya; Chakhtoura, Marlene; Saad, Randa; Fuleihan, Ghada El-Hajj; Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: a review of randomized controlled trials. *Metabolism*;2019; doi:10.1016/j.metabol.2018.12.010

Banaz Al-khalidi; Samantha M. Kimball; Jennifer L. Kuk; Chris I. Ardern; Obesidade metabolicamente saudável, vitamina D e risco de mortalidade por todas as causas e cardiometabólica no NHANES III; *Clinical Nutrition*; 2019

Beckman, L.M.; Earthman, C.P.; Thomas, W.; Compher, C.W.; Muniz, J.; Horst, R.L.; Ikramuddin, S.; Kellogg, T.A.; Sibley, S.D. Serum 25(OH) Vitamin D Concentration Changes after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obesity*; Silver Spring; 2013;

Benetti A, Del Puppo M, Crosignani A, Veronelli A, Masci E, Frigè F, et al. Cholesterol metabolism after bariatric surgery in grade 3 obesity: differences between malabsorptive and restrictive procedures. *Diabetes Care*; 2013.

Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, et al. A Better Index of Body Adiposity. *Obesity*; Silver Spring;2011; 19, 1083–1089.

Bell JA, Kivimaki M, Hamer M. Metabolically healthy obesity and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev.* 2014;15(6):504–515.

Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Herron DM, Kini S. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned?. *ObesSurg* 2005 Feb;15(2):145-54.

Blüher, S, Schwarz P. Metabolically healthy obesity from childhood to adulthood-does weight status alone matter? *Metabolism* 2014; 63:1084–1092.

Boonchaya-anant P, Holick MF, Apovian CM. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Metabolic Health Status in Extremely Obese Individuals *Obesity* 2014; 22:2539–2543.

Boonchaya-anant P, Holick MF, Apovian CM. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Metabolic Health Status in Extremely Obese Individuals *Obesity* 2014; 22:2539–2543.

Bordalo LA, Texeira TFS, Bressan DMM. Cirurgia Bariátrica: Como E Por Que Suplementar, *Rev. Assoc. Med. Bras* 2011; 57(1):113-120.

Borges, J.L.C., Miranda, I.S.M., Sarquis, M.M.S., Borba, V. Obesity, Bariatric Surgery, and Vitamin D. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment & Management of Musculoskeletal Health* 2017; 1–6.

Buchwald H, Oien DM. Metabolic / bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013 Apr; 23(4):427-36.

Buchwald, H., Oien, D.M. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg* 2009; 23:427-436.

Blüher M. Metabolically Healthy Obesity. *Endocr Rev.* 2020 May 1;41(3):bnaa004. doi: 10.1210/endrev/bnaa004.

Calori G., Lattuada G., Piemonti et al L, “Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: the Cremona Study,” *Diabetes Care*, vol. 34, no. 1, pp. 210–215, 2010.

Bruno, C.; Fulford, A.D.; Potts, J.R.; McClintock, R.; Jones, R.; Cacucci, B.M.; Gupta, C.E.; Peacock, M.; Considine, R.V. 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.* 2010

Calori G, Lattuada G, Piemonti L, et al. Prevalence, metabolic features, and prognosis of metabolically healthy obese Italian individuals: The Cremona Study. *Diabetes Care*. 2011; 34:210-215.

Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429–1437

Cadena-Obando D, Ramírez-Rentería C, Ferreira-Hermosillo A, et al. Existem realmente fatores preditivos para uma perda de peso bem-sucedida após a cirurgia bariátrica? *BMC Endocr Disord*. 2020

Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, Cremers S, Zhang C, Bessler M, Schrope B, Evanko J, Blanco J, Silverberg SJ, Stein EM. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J Bone Miner Res*. 2017 Feb;32(2):237-242. doi: 10.1002/jbmr.2979. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27542960; PMCID: PMC5577589

Carbone F, Liberale L, Libby P, Montecucco F. Vitamina D na aterosclerose e eventos cardiovasculares. *Eur Coração J*. 2023 Jun 20; 44(23):2078-2094. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad165.

Catalano MF, Rudic G, Anderson AJ, Chua TY. Weight gain after bariatric surgery as a result of a large gastric stoma: endotherapy with sodium morrhuate may prevent the need for surgical revision. *Gastrointest Endosc*. Milwaukee; 2007.

Cătoi AF, Busetto L. Metabolically Healthy Obesity and Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2019 Sep;29(9):2989-3000. doi: 10.1007/s11695-019-03964-8. PMID: 31273650.

Csendes A, Burgos AM, Martinez G, et al. Perda e ganho de peso após gastrectomia vertical laparoscópica de acordo com o IMC pré-operatório: resultados tardios de um estudo prospectivo (78-138 meses) com 93% de seguimento. *Obes Surg*. 2018; 28:3424–30.

Chang Y, Guo X, Chen Y, Guo L, Li Z, Yu S, et al. A body shape index and body

roundness index: two new body indices to identify diabetes mellitus among rural populations in northeast China. *BMC Public Health* 2015; 15: 794.

Cipriani C, Pepe J, Piemonte S, Colangelo L, Cilli M, Minisola S. Vitamin d and its relationship with obesity and muscle. *Int J Endocrinol.* 2014; doi: 10.1155/2014/841248.

Coates, P.S.; Fernstrom, J.D.; Fernstrom, M.H.; Schauer, P.R.; Greenspan, S.L. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004

Clemente-Postigo M, Roca-Rodriguez Mdel M, Camargo A, Ocaña-Wilhelmi L, Cardona F, Tinahones FJ. Lipopolysaccharide and lipopolysaccharide-binding protein levels and their relationship to early metabolic improvement after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2015 Jul-Aug;11(4):933-9. doi: 10.1016/j.soard.2014.11.030.

Clements RH, Katasani VG, Palepu R, Leeth RR, Leath TD, Roy BP, Vickers SM. Incidence Of Vitamin Deficiency After Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass In A University Hospital Setting. *Am Surg* 2006 Dez;12(72):1196-1202.

Cordeiro A, Rodrigues B, Pereira SE, et al. Inadequacy of vitamin D nutritional status in individuals with metabolically unhealthy obesity phenotype: the relevance of insulin resistance. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity.* 2020.

Cohen RV, Pereira TV, Aboud CM, et al. Effect of gastric bypass vs best medical treatment on early-stage chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and obesity. A randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2020;

Cojic M, Kocic R, Klisic A, Kocic G. Os Efeitos da Suplementação de Vitamina D sobre Marcadores de Estresse Metabólico e Oxidativo em Pacientes com Diabetes Tipo 2: Estudo Randomizado Controlado com 6 Meses de Seguimento. *Frente Endocrinol (Lausanne).* 19 de agosto de 2021;

Cummings GG, MacGregor T, Davey M, Lee H, Wong CA, Lo E, Muise M, Stafford E.

Leadership styles and outcome patterns for the nursing workforce and work environment: a systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2010 Mar;47(3):363-85. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2009.08.006. Epub 2009 Sep 24. PMID: 19781702.

Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis and impaired angiogenesis. *The Journal of Clinical Investigation.* 2017.

Cruz S, Matos AC, Cruz SPD, Pereira S, Saboya C, Ramalho A. Inadequacy of Vitamin D Does Not Interfere with Body Weight Loss in Women of Reproductive Age after Roux-en-Y Gastric Bypass. *Biomedicines.* 2022 Dec 29;11(1):86. doi: 10.3390/biomedicines11010086.

Cuppari L, Sampaio LR, Baxmann A, Kamimura M.A. Avaliação Nutricional. In: Cuppari L. *Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. Nutrição clínica no adulto.* UNIFESP. São Paulo: Manole; 2002. p. 89-127.

Cătoi AF, Pârvu AE, Mironiuc A, Chiorescu S, Crăciun A, PopID, et al. Chemerin, Inflammatory, and Nitrooxidative Stress Marker Changes Six Months after Sleeve Gastrectomy. *Oxid Med Cell Longev;* 2018.

Clemente-Postigo, M.; Oliveira, A.; Serrano, M.; Oliveira, L.; Oliveira, R.M.; Fernandez-Garcia, D.; Oliveira, A.; Oliveira, A.; Oliveira, D.; Oliveira, A.; et al. Expressão gênica sérica de 25-hidroxivitamina D e receptor de vitamina D no tecido adiposo: Relação com obesidade e diabetes tipo 2. *J. Clin. Endocrinol. Metab;* 2015

Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong TT, Zhang Y, Yeghiazarians Y, Gardner DG. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2011

Çığrı E, İnan FÇ. Relação entre Medidas Antropométricas e Níveis de Vitamina D e Resistência Insulínica em Crianças e Adolescentes Obesos. *Crianças (Basileia)* 2022; 9(12):1837.

Cobas R, Rodacki M, Giacaglia L, Calliari L, Noronha R, Valerio C, Custódio J, Santos R, Zajdenverg L, Gabbay G, Bertoluci M. Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023).

Czernichow S, Kengne A.-P, Stamatakis E, Hamer M, and Batty G.D, “Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? Evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies; *Obesity Reviews*; 2011

Da-Hye Son, Hye Sun Lee, Yong-Jae Lee, Jun-Hyuk Lee and Jee-Hye Han; Comparison of triglyceride-glucose index and HOMA-IR for predicting prevalence and incidence of metabolic syndrome; *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 2022; 32(3):596-604; doi: 10.1016/j.numecd.2021.11.017

Daniel Moritz Felsenreich, Christoph Bichler, Felix Benedikt Langer, Mahir Gachabayov, Gerhard Prager. Sleeve Gastrectomy: Surgical Technique, Outcomes, and Complications; *Surg Technol Int*. 2020; 36:63-69.

David E. Arterburn, MD, MPH¹; Dana A. Telem, MD, MPH²; Robert F. Kushner, MD³; et al; Benefits and Risks of Bariatric Surgery in Adults A Review; *Clinical Review & Education*; 2020; volume 324, Number 9

Drincic, AT; Armas, GAL; Van Diest, EE; Heaney, RP Diluição volumétrica, em vez de sequestro, explica melhor o baixo status de vitamina D da obesidade. *Obesos*. Silver Spring MD 2012, 1444–1448, doi:10.1038/oby.2011.404.

da Cruz, S.P.; Cruz, S.; Pereira, S.; Saboya, C.; Lack Veiga, J.C.; Ramalho, A. Adequacy and Vitamin D in the Preoperative Period of Roux-en-Y Gastric Bypass, Bariatric Surgery, Can Protect Metabolic Health in Metabolically Healthy and Unhealthy Individuals. *Nutrients* 2022, 14, 402. <https://doi.org/10.3390/nu14030402>

de Groot LC, Sette S, Zajkás G, Carbajal A, Amorim JA. Nutritional status: anthropometry. Euronut SENECA investigators. *Eur J Clin Nutr.* 1991 Dec;45 Suppl 3:31-42. PMID: 1809567.

Ding C, Wilding JPH, Bing C. 1,25-dihydroxyvitamin D3 protects against macrophage-induced activation of NFκB and MAPK signalling and chemokine release in human adipocytes. *PloS One* 2013; 8(4):617-707.

Docherty NG, le Roux CW. Bariatric surgery for the treatment of chronic kidney disease in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Dec;16(12):709-720. doi: 10.1038/s41581-020-0323-4.

Dorsey, J.G.; Cooper, W.T. Retention Mechanisms of bonded-phase Liquid Chromatography. *Anal. Chem.* 1994, 17, 857–867.

Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *J Obes* 2012.

Duan L, Han L, Liu Q, Zhao Y, Wang L, Wang Y. Effects of Vitamin D Supplementation on General and Central Obesity: Results from 20 Randomized Controlled Trials Involving Apparently Healthy Populations. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(3):153-164. doi: 10.1159/000507418.

Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Sep;6(9):714-724. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2.

Eleni Rebelos, Diego Moriconi, Miikka-Juhani Honka, Marco Anselmino and Monica Nannipieri; Decreased Weight Loss Following Bariatric Surgery in Patients with Type 2 Diabetes; *Obes Surg*; 2023; 33(1):179-187; doi: 10.1007/s11695-022-06350-z

Elkhwanky MS, Kummu O, Piltonen TT, Laru J, Morin-Papunen L, Mutikainen M, Tavi P, Hakkola J. Obesity Represses CYP2R1, the Vitamin D 25-Hydroxylase, in the Liver and Extrahepatic Tissues. *JBMR Plus*. 2020 Aug 26;4(11):e10397. doi: 10.1002/jbm4.10397.

Emdin CA, Khera AV, Natarajan P, Klarin D, Zekavat SM, Hsiao AJ, et al. Genetic association of waist-to-hip ratio with cardiometabolic traits, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *JAMA*; 2017;

Esmaili H, Bahreynian M, Qorbani M, Motlagh ME, Ardalan G, Heshmat R, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in a nationally representative sample of Iranian children and adolescents: the CASPIAN-IV study. *Iranian Journal of Pediatrics*; 2015.

Emadzadeh, M.; Rashidmayvan, M.; Sahebi, R.; Sadeghi, R.; Ferns, G.A.; Ghayour-Mobarhan, M. The effect of vitamin D fortified products on anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis. *Complement. Ther. Clin. Pract.*; 2020.

Esteghamati A, Aryan Z, Esteghamati A et al. (2014) Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. *Diab Metab*; 2014.

Fahime Yarigholi, Mansour Bahardoust, Hesam Mosavari, Farshid Monshizadeh Tehrani, Hamed Gholizadeh, Shahab Shahabi Shahmiri, Hamid Rezvani, Bahador Oshidari, Kiana Garakani and Foolad Eghbali; Predictors of Weight Regain and Insufficient Weight Loss According to Different Definitions After Sleeve Gastrectomy: a Retrospective Analytical Study; *Obes Surg*; 2022; doi: 10.1007/s11695-022-06322-3

Fandiño J, Benchimol, Alexander K, Coutinho, Waldir F, Appolinário, et al. *Cirurgia Bariátrica: Aspectos Clínico-Cirúrgicos E Psiquiátricos*. *Rev Psiquiatr*; 2004.

Fan H, Li X, Zheng L, Chen X, Lan Q, Wu H, Ding X, Qian D, Shen Y, Yu Z, Fan L, Chen M, Tomlinson B, Chan P, Zhang Y, Liu Z. A obesidade abdominal está fortemente associada à doença cardiovascular e seus fatores de risco em idosos e muito idosos chineses que vivem na comunidade. *Sci Rep*; 2016; DOI: 10.1038/srep21521.

Farrell SW, Pavlovic A, Barlow CE, Leonard D, DeFina JR, Willis BL, DeFina LF, Haskell WL. Desempenho na triagem funcional do movimento e associação com os principais marcadores de saúde em idosos. *J Força Cond Res*; 2021;

Farzadfar, Farshad; Djazayeri, Abolghasem; Qi, Lu; Bagheri, Minoo; Yekaninejad, Mir Saeed; Chamari, Maryam; Naderi, Maryam; Ebrahimi, Zarin; Koletzko, Berthold; Uhl, Olaf (2018). Effectiveness of vitamin D therapy in improving metabolomic biomarkers in obesity phenotypes: Two randomized clinical trials. *International Journal of Obesity*, -. doi:10.1038/s41366-018-0107-0

Hamamah S, Hajnal A, Covasa M. Influência da cirurgia bariátrica na composição da microbiota intestinal e sua implicação no cérebro e alvos periféricos. *Nutrientes*. 2024.

Hwang Y-C, Hayashi T, Fujimoto W Y, Kahn S E, Leonetti D L, McNeely M J, Boyko E J. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype; *Int J Obes (Lond)*; 2015.

Haskell. Cardiorespiratory fitness, different measures of adiposity, and serum vitamin D levels in African-American adults. *Journal of Investigative Medicine: The Official Publication of the American Federation for Clinical Research*. *Journal of Investigative Medicine* 2019;

Hajhashemy Z, Shahdadian F, Ziaei R, Saneei P. Níveis séricos de vitamina D em relação à obesidade abdominal: Uma revisão sistemática e meta-análise dose-resposta de estudos epidemiológicos. *Obes Rev*. 2021 Fev; 22(2):e13134. DOI: 10.1111/obr.13134.

Hajhashemy Z, Foshati S, Saneei P. Relação entre obesidade abdominal (baseada na circunferência da cintura) e níveis séricos de vitamina D: uma revisão sistemática e metanálise de estudos epidemiológicos. *Nutr Rev*. 2022 Abr 8; 80(5):1105-1117. DOI: 10.1093/nutrit/nuab070.

Hu J, Yang S, Zhang A, Yang P, Cao X, Li X, Goswami R, Wang Y, Luo T, Liao K, Cheng Q, Xiao X, Li Q. A obesidade abdominal está mais associada à doença renal diabética do que à obesidade geral. *Atenção ao Diabetes*. Outubro de 2016; 39(10):e179-80. DOI: 10.2337/dc16-1025.

Fan J, Song Y, Chen Y, Hui R, Zhang W. Combined effect of obesity and cardio-metabolic abnormality on the risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*; 2013

Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra APM, Bianco HT, Afiune Neto A et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose; 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017;

Ferreira FG, Juvanhol LL, Guimarães da Silva DC, Longo GZ. Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: results from a population-based study. *Public Health Nutrition*, v. 22, n. 9, p. 1545–1554, 2019.

Fleischer, J.; Stein, E.M.; Bessler, M.; Della Badia, M.; Restuccia, N.; Olivero-Rivera, L.; McMahon, D.J.; Silverberg, S.J. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008

Flynn JM, Melov S. SOD2 in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. *Free Radic Biol Med.* 2013 Sep; 62:4-12. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.05.027.

Gagner M, Hutchinson C, Rosenthal R. Fifth international consensus conference: current status of sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis* 2016;

Gao, D.; Trayhurn, P.; Bing, C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. *Int. J. Obes.* 2013, 37, 357–365.

Ghaben AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Apr;20(4):242-258. doi: 10.1038/s41580-018-0093-z. PMID: 30610207.

Ghashut RA, Talwar D, Kinsella J, Duncan A, McMillan DC. The effect of the systemic inflammatory response on plasma vitamin 25 (OH) D concentrations adjusted for albumin. *PLoS One.* 2014 Mar 25;9(3):e92614. doi: 10.1371/journal.pone.0092614. PMID: 24667823; PMCID: PMC3965436.

Garrido Jr AB, Oliveira MR, Berti LV, Elias AA, Pareja JC, Matsuda M, et al. Derivações Gastrojejunais. In: Garrido Jr AB, Ferraz EM, Barroso FL, Marchesini JB, Szego T. Cirurgia da obesidade. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica. São Paulo: Atheneu. p. 155- 161. 69; 2002.

Goday A, Benaiges D, Parri A, et al. Obemar Group: Can bariatric surgery improve cardiovascular risk factors in the metabolically healthy but morbidly obese patient? Surg ObesRelat Dis. 2014.

Gonçalves R, Mascarenhas LPG, Liebl EC, de Lima VA, de Souza WB, Grzelczak MT, et al. Grau de concordância do IMC e do IAC com percentual de gordura corporal. Revista Brasileira de Qualidade de Vida 2014; 6(1):8-16.

Gouni-Berthold I, Berthold HK. Vitamina D e Doença Vascular. Curr Vasc Pharmacol. 2021; 19(3):250-268. DOI: 10.2174/1570161118666200317151955. PMID: 32183681.

Gofin J, Abramson JH, Kark JD, Epstein L. The prevalence of obesity and its changes over time in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. Int J Obes 1996

Gumbs AA, Gagner M, Dakin G, Pomp A. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. Obes Surg. 2007 Jul;17(7):962-9. doi: 10.1007/s11695-007-9151-x. PMID: 17894158.

Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, Bucher HC, Nordmann AJ. Bariatric surgery versus non-surgical treatment of obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2013

Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016

Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, Brewer Jr HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. "Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program

Adult Treatment Panel III guidelines,” *Circulation*; 2004; 110(2):227–239.

Hampl SE, Hassink SG, Skinner AC, Armstrong SC, Barlow SE, Bolling CF, Avila Edwards KC, Eneli I, Hamre R, Joseph MM, Lunsford D, Mendonca E, Michalsky MP, Mirza N, Ochoa ER, Sharifi M, Staiano AE, Weedn AE, Flinn SK, Lindros J, Okechukwu K. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Obesity. *Pediatrics*. 2023 Feb 1;151(2):e2022060640. Erratum in: *Pediatrics*. 2024

Hanwell HEC, Vieth R, Cole DE, et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in southern Italy. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 2010; 121(1-2):334–337.

Hassan Aliakbarian, Hina Y Bhutta, Keyvan Heshmati, Shebna Unes Kunju, Eric G Sheu and Ali Tavakkoli; Pre-operative Predictors of Weight Loss and Weight Regain Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: a Prospective Human Study; *Obes Surg*; 2020;30(12):4852-4859; doi: 10.1007/s11695-020-04877-7

Harrison SR, Danyang Li, Louisa E. Jeffery, Karim Raza, Martin Hewison: Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcified Tissue International* 2020;106(1):58–75.

Hatoum IJ, Greenawalt DM, Cotsapas C, Reitman ML, Daly MJ, Kaplan LM. Heritability of the weight loss response to gastric bypass surgery. *J ClinEndocrinolMetab*; 2011; 96(10):E1630–E1633.

Hatoum IJ, Stein HK, Merrifield BF, Kaplan LM. Capacity for physical activity predicts weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity (Silver Spring)*;2009.17(1):92–99.

Ha, J.; Kwon, Y.; Kwon, J.W.; Kim, D.; Park, S.H.; Hwang, J.; Lee, C.M.; Park, S. Micronutrient status in bariatric surgery patients receiving postoperative supplementation per guidelines: Insights from a systematic review and meta-analysis of longitudinal

studies. *Obes. Rev.* 2021

Haykal T, Varun Samji, Yazan Zayed, Inderdeep Gakhal, Harsukh Dhillon, Babikir Kheiri. The role of vitamin D supplementation for primary prevention of cancer: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2019; 9(6):480–88.

Heaney, R.P., Horst, R.L., Cullen, D.M., Armas, L.A. Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr* 2009; 28, 252–6.

Heffron SP, Parikh A, Volodarskiy A, Ren-Fielding C, Schwartzbard A, Nicholson J, et al. *Sou J Med.* 2016; 129(9):952–959. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.02.004.

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1153-8. doi: 10.1210/jc.2011-2601. Epub 2012 Mar 22. PMID: 22442274

Hwang YC, Hayashi T, Fujimoto WY, et al. Visceral abdominal fat accumulation predicts the conversion of metabolically healthy obese subjects to an unhealthy phenotype; *Int J Obes (Lond).* 2015.

IDF (International Diabetes Federation). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006 Disponível em: Acesso em 03 de julho de 2020.

International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). 5th IFSO Global Registry Report [monograph on the Internet]. Naples, Italy: IFSO; 2019 [cited YYYY Mon D]. Available from: <https://www.ifso.com/pdf/5th-ifso-global-registry-report-september-2019.pdf>.

Jimenez A, Perea V, Corcelles R, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in insulin sensitive morbidly obese subjects. *Obes Surg.* 2013.

João Sérgio Neves, Pedro Souteiro, Sofia Castro Oliveira, Jorge Pedro, Daniela

Magalhães, Vanessa Guerreiro, Maria Manuel Costa, Rita Bettencourt-Silva, Ana Cristina Santos, Joana Queirós, Ana Varela, Paula Freitas and Davide Carvalho; Preoperative thyroid function and weight loss after bariatric surgery; *Int J Obes*; 2019;

Jabbour, J.; Rahme, M.; Mahfoud, Z.R.; El-Hajj Fuleihan, G. Effect of high dose vitamin D supplementation on indices of sarcopenia and obesity assessed by DXA among older adults: A randomized controlled trial. *Endocrine* 2022

Gala K, Ghusn W, Abu Dayyeh BK. Motilidade intestinal e alterações hormonais após procedimentos bariátricos. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 1 de junho de 2024; 31(3):131-137.

González-González JG, Violante-Cumpa JR, Zambrano-Lucio M, Burciaga-Jimenez E, Castillo-Morales PL, Garcia-Campa M, Solis RC, González-Colmenero AD, Rodríguez-Gutiérrez R. HOMA-IR as a predictor of Health Outcomes in Patients with Metabolic Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022 Nov;29(6):547-564. doi: 10.1007/s40292-022-00542-5. Epub 2022

Jakobsen GS, Småstuen MC, Sandbu R, Nordstrand N, Hofsø D, Lindberg M, et al. *JAMA*. 2018; 319(3):291–301. DOI: 10.1001/jama.2017.21055.

Jonas, M.I.; Kuryłowicz, A.; Bartoszewicz, Z.; Lisik, W.; Jonas, M.; Kozniewski, K.; Puzianowska-Kuznicka, M. Vitamin D Receptor Gene Expression in Adipose Tissue of Obese Individuals is Regulated by miRNA and Correlates with the Pro-Inflammatory Cytokine Level. *Int. J. Mol. Sci*. 2019, 20, 5272. <https://doi.org/10.3390/ijms20215272>

Johnson J.W.; DeMaria, E.J.; Downs, R.W.; Wolfe, L.G.; Kellum, J.M. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann. Surg*. 2006

Junior WS, do Amaral JL, Nonino-Borges CB. Factors related to weight loss up to 4 years after bariatric surgery. *Obesity surgery*; 2011. 21:1724–30.

Kalani, A.; Bami, H.; Tiboni, M.; Jaeschke, R.; Adachi, J.D.; Lau, A.N. The effect of

bariatric surgery on serum 25-OH vitamin D levels: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Sci. Pract.* 2017

Kuk JLM, Rotondi M, Sui X, Blair SN, Ardern CI. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin Obes.* 2018;8(5):305–312

Kang Y M, Jung CH, Cho YK. Visceral adiposity index predicts the conversion of metabolically healthy obesity to an unhealthy phenotype. *PLoS One.* 2017.

Karelis AD & Rabasa-Lhoret R. Characterization of metabolically healthy but obese individuals: Should we add vitamin D to the puzzle? *Diab Metab* 2014 Nov;40(5):319-21.

Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; 2005; 90(7):4145-4150.

Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue--link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Feb;11(2):90-100. doi: 10.1038/nrendo.2014.185.

Kraftson A, Cain-Nielsen AH, Lockwood A, Luo Y, Buda C, Lager C, Esfandiari NH, Oral E, Varban OA. Predição de Falha na Perda de Peso Precoce Usando uma Calculadora de Resultados de Cirurgia Bariátrica e Curvas de Perda de Peso. *Obes Surg.* 2022 Dez; 32(12):3932-3941. DOI: 10.1007/s11695-022-06294-4.

Ke Z, Zhou X, Sun F, Li F, Tong W, Zhu Z. Effect of bariatric surgery versus medical therapy on long-term cardiovascular risk in low BMI Chinese patients with type 2 diabetes: a propensity score-matched analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2022

Kim JE, Kim JS, Jo MJ, Cho E, Ahn SY, Kwon YJ, Ko GJ. The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome. *Molecules.* 2022

Jan 6;27(2):334. doi: 10.3390/molecules27020334.

Kominiarek MA. Preparing for and managing a pregnancy after bariatric surgery. *Semin Perinatol.* 2011 Dec;35(6):356-61. doi: 10.1053/j.semperi.2011.05.022.

Kong J, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates leptin expression in mouse adipose tissue. *The Journal of Endocrinology* 2013; 216(2):265–71.

Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Serum 1, 25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur J Nutr* 2008;47:87–91.

Klötting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schön MR, Kern M, Stumvoll M, Blüher M. Insulin-sensitive obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Sep;299(3):E506-15. doi: 10.1152/ajpendo.00586.2009. Epub 2010 Jun 22. PMID: 20570822.

Krishna, SM. Vitamin D as A Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20:(19).

Lavie CJ, Laddu D, Arena R, Ortega FB, Alpert MA, Kushner RF. Healthy weight and obesity prevention: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol.* 2018

Lara A da C Dominoni , Mariana P Gabiatti , Fernanda R G Piazza , Anne R Streb , Giovani F Del Duca , Fernanda Hansen; Vitamin D is associated with body composition and fat intake, but not with cardiometabolic parameters in adults with obesity; *Nutr Res;* 2022

Lático N, Erben RG. Vitamina D e Doença Cardiovascular, com Ênfase em Hipertensão, Aterosclerose e Insuficiência Cardíaca. *Int J Mol Sci.* 2020 4 de setembro; 21(18):6483. DOI: 10.3390/ijms21186483. PMID: 32899880; PMCID: PMC7555466.

Legro RS. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *FertilSteril* 2017; 107(4):860-7.

Leigh A, Xiange Z, Caufield-Noll CP, Schweitzer MA, Magnuson TH, Steele KE. Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: a comprehensive literature review. *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Mar-Abr;12(3):693-702.

Lespessailles, E., Toumi, H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Experimental Biology and medicine*; 2017; 1–9.

Li, Z.; Zhou, X.; Fu, W. Vitamin D supplementation for the prevention of vitamin D deficiency after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2018

Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. O Efeito da Suplementação de Vitamina D no Controle Glicêmico em Pacientes com Diabetes Tipo 2: Uma Revisão Sistemática e Meta-Análise. *Nutrientes*. 19 de março de 2018; 10(3):375. DOI: 10.3390/nu10030375.

Lira NS, Macedo CES, Belo GM, Santa-Cruz F, Siqueira LT, Ferraz AAB. Análise do perfil lipídico de pacientes submetidos à gastrectomia vertical e à derivação gástrica em Y de Roux. *Rev. Col. Bras. Cir.*2018.

Liu PJ, Ma F, Lou HP, Zhu YN. Body roundness index and body adiposity index: two new anthropometric indices to identify metabolic syndrome among Chinese postmenopausal women. *Climacteric*. 2016; 19(5): 433-9.

Liu, B.; Fan, D.; Yin, F. The Relationship between Vitamin D Status and Visceral Fat Accumulation in Males with Type 2 Diabetes. *J. Nutr. Sci. Vitaminol*; 2020

Livhits M, Mercado C, Yermilov I, Parikh JA, Dutson E, Mehran A, et al. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: systematic review. *Obesity surgery*;2012. 22:70–89.

Livhits M, Mercado C, Yermilov I, Parikh JA, Dutson E, Mehran A, et al. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: systematic review. *Obesity surgery*;2012. 22:70–89.

Lotta LA, Wittemans LBL, Zuber V, Stewart ID, Sharp SJ, Luan J, et al. Association of genetic variants related to gluteo femoral vs abdominal fat distribution with type 2 diabetes, coronary disease, and cardiovascular risk factors. *JAMA* 2018; 320: 2553–2563.

Loureiro LM, Cordeiro A, Mendes R, et al. Clinic, anthropometric and metabolic changes in adults with class III obesity classified as metabolically healthy and metabolically unhealthy. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*;2019.

Nadeem A, Saeed M, Sadiqa A, Moin H, Khan QU. Efeito da intervenção com vitamina D3 na associação entre vitamina D3, adiponectina e índice de massa corporal em gestantes com diabetes gestacional. *Curativo*. 2023; 15(8):e43506. DOI: 10.7759/cureus.43506.

MacLean PS, Higgins JA, Johnson GC, Fleming-Elder BK, Donahoo WT, Melanson EL, et al, Enhanced metabolic efficiency contributes to weight regain after weight loss in obesity-prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 2004.

MacLean PS, Higgins JA, Johnson GC, Fleming-Elder BK, Donahoo WT, Melanson EL, et al, Enhanced metabolic efficiency contributes to weight regain after weight loss in obesity-prone rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 2004.

Maessen MF, Eijssvogels TM, Verheggen RJ, Hopman MT, Verbeek AL, de Vegt F. Entering a new era of body indices: the feasibility of a body shape index and body roundness index to identify cardiovascular health status. *PLoS One* 2014; 9(9): e107212.

Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, et al. Bariatric surgery and long-term durability of weight loss. *JAMA Surg*. 2016

Magkos F. Metabolically healthy obesity: what's in a name? *Am J Clin Nutr*. 2019;110(3):533–539.

Mahsa Hatami, Abdolreza Pazouki and Ali Kabir; Excessive weight loss after bariatric surgery: a prediction model retrospective cohort study; *Updates Surg*; 2022; 74(4):1399-1411; doi: 10.1007/s13304-022-01319-0

Mansouri, M.; Miri, A.; Varmaghani, M.; Abbasi, R.; Taha, P.; Ramezani, S.; Rahmani, E.; Armaghan, R.; Sadeghi, O. Vitamin D deficiency in relation to general and abdominal

obesity among high educated adults. *Eat. Weight Disord.* 2019

Martinez-Larrad MT, Corbaton Anchuelo A, Del Prado N, et al. Profile of individuals who are metabolically healthy obese using different definition criteria. A population based analysis in the Spanish population. *PLoS One* 2018; 9(9): 106641.

Mason, C. et al. Effects of Vitamin D3 Supplementation on Lean Mass, Muscle Strength, and Bone Mineral Density during Weight Loss: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2016; 64, 769-78.

Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.

Nikooyeh B, Neyestani TR. A vitamina D pode ser considerada um secretagogo de adiponectina? Revisão sistemática e metanálise. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021 Set; 212:105925. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.105925. Epub 2021 3 de junho. PMID: 34089834.

MAM Stumpf, M R S Rodrigues, A C G C Kluthcovsky and F Q Milleo; Preoperative factors correlated with post-bariatric surgery weight loss; *Rev Gastroenterol Mex*; 2022; 87(4):506-508; doi: 10.1016/j.rgmxe.2022.08.001.

Malin SK, Kashyap SR. Effects of various gastrointestinal procedures on β -cell function in obesity and type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis.* 2016 Jul;12(6):1213-9

Manning S, Pucci A, Carter NC, Elkalaawy M, Querci G, Magno S, Tamberi A, Finer N, Fiennes AG, Hashemi M, Jenkinson AD, Anselmino M, Santini F, Adamo M, Batterham RL. A perda de peso pós-operatória precoce prediz a perda de peso máxima após gastrectomia vertical e bypass gástrico em Y-de-Roux. *Surg Endosc.* Junho de 2015; 29(6):1484-91.

Mechanick JJ, Kushner RF, Sugerman HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric

Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity*; Silver Spring; 2009.

Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016

Mentias A, Aminian A, Youssef D, Pandey A, Menon V, Cho L, Nissen SE, Desai MY. Long-term cardiovascular outcomes after bariatric surgery in the Medicare population. *J Am Coll Cardiol*. 2022;

Miao Z, et al. A Potential Linking between Vitamin D and Adipose Metabolic Disorders. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2020.

Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric/metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*; 2015.386:964–973.

Ministério da Saúde. Vigilância de Fatores de Risco para doenças crônicas não transmissíveis (Vigitel); 2023.

Mitchell JE, Selzer F, Kalarchian MA, Devlin MJ, Strain GW, Elder KA, et al. Psychopathology before surgery in the longitudinal assessment of bariatric surgery-3 (LABS3) psychosocial study. *Surg Obes Relat Dis*; 2012. 8:533–541.

Molli AEI, Steinhardt AP, López AP, et al. Metabolically healthy obese individuals present similar chronic inflammation level but less insulin-resistance than obese individuals with metabolic syndrome. *PLoS One*. 2017.

Mongraw-Chaffin M, Foster MC, Anderson CAM, et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1857–1865.

Moreno-Castellanos N, Guzmán-Ruiz R, Cano DA, et al. The effects of bariatric surgery-induced weight loss on adipose tissue in morbidly obese women depend on the initial metabolic status. *Obes Surg.* 2016.

Moreno-Castellanos N, Guzmán-Ruiz R, Cano DA, et al. The effects of bariatric surgery-induced weight loss on adipose tissue in morbidly obese women depend on the initial metabolic status. *Obes Surg.* 2016.

Mørkedal B, Vatten LJ, Romundstad PR, Laugsand LE & Janszky I. Risk of myocardial infarction and heart failure among metabolically healthy but obese individuals: HUNT (Nord-Trøndelag Health Study), Norway. *Journal of the American College of Cardiology* 2014 63 1071–1078.

Morales E, Porrini E, Martin-Toboada M, et al. Renoprotective role of bariatric surgery in patients with established chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2020;

Nitsa A, Toutouza M, Machairas N, Mariolis A, Philippou A, Koutsilieris M. Vitamina D em doenças cardiovasculares. *In vivo.* 2018 Set-Out; 32(5):977-981.

Nymo S, Lundanes J, Eriksen K, Aukan M, Rehfeld JF, Holst JJ, Johnsen G, Græslie H, Kulseng B, Sandvik J, Martins C. Perda de peso subótima 13 anos após o bypass gástrico em Y-de-Roux está associada à resposta de apetite embotado. *Obes Surg.* 2024

Noria SF, Shelby RD, Atkins KD, Nguyen NT, Gadde KM. Weight Regain After Bariatric Surgery: Scope of the Problem, Causes, Prevention, and Treatment. *Curr Diab Rep.* 2023 Mar; 23(3):31-42. DOI: 10.1007/s11892-023-01498-z. Epub 2023 Feb 8. PMID: 36752995; PMCID: PMC9906605.

Obirikorang, C, Obirikorang Y, Acheampong E, Anto EO, TobohE, Asamoah EA, et al. Association of wrist circumference and waist-to-height ratio with cardiometabolic risk factor among type II diabetics in a Ghanaian population. *Journal of Diabetes Research*; 2018.

O'Brien PE, Hindle A, Brennan L, Skinner S, Burton P, Smith A, Crosthwaite G, Brown W. Long-term outcomes after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis of weight loss at 10 or more years for all bariatric procedures and a single-centre review of

20-year outcomes after adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 2019

Oliveira, A.M.; Oliveira, C.P.; Oliveira, A.; Oliveira, C.W.; Oliveira, J.; Oliveira, R.L.; Ribeiro, A.; Oliveira, A.A.; Sibley, S.D. Alterações séricas da concentração sérica de 25(OH) vitamina D após cirurgia de bypass gástrico em Y-de-Roux. *Obesidade* 2013

Oliveira, P.; Ribeiro, R.M.; Oliveira, Z.; Oliveira, D.T.; Ribeiro, C.M.; Holick, M.F. Vitamina D no TAE no soro de 25-hidroxitamina D após bypass gástrico em Y-de-roux. *Obesidade*; Silver Spring; 2011

Oliveira, E.T.; Oliveira, A.; Oliveira, T.T.; Oliveira, M.; Pereira, E.A.; Oliveira, A.; Pereira, A.; Bohmer, T. Estado vitamínico após cirurgia bariátrica: Um estudo randomizado do bypass gástrico e duodenal switch. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009

Oliveira A.; Oliveira, A.; Oliveira, A.; Oliveira, M.; Oliveira, M.P.J.; Ribeiro, R.; de Courten, B. A suplementação de vitamina D aumenta as concentrações de adipocinas em adultos com sobrepeso ou obesidade. *Eur. J. Nutr.* 2020

Oliveira, A.; Oliveira, J.; Mesa, M.D. Vitamina D: Ações Clássicas e Novas. *Ana Nutr. Metab.* 2018

Oliveira, A.; Oliveira, A.; Cantatore, F.P. Efeitos imunomoduladores da vitamina D em macrófagos derivados de monócitos do sangue periférico de pacientes com artrite reumatoide. *Exp. Med.* 2014, 14, 275–283.

Oliveira, A.; Oliveira, D.A.; Ribeiro, A.N.; Oliveira, A.; Oliveira, J.C.; Ribeiro, D.W.; Goleva, E. A vitamina D inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias de monócitos/macrófagos ao ter como alvo a fosfatase-1 MAPK. *J. Immunol.* 2012, 188, 2127–2135.

Oliveira, C.Y.; Oliveira, S.N. O Papel da Vitamina D na Biologia do Tecido Adiposo: Diferenciação de Adipócitos, Metabolismo Energético e Inflamação. *J. Lipídio. Ateroscler.* 2021

Oliveira, M.; Oliveira, A.; Ribeiro, A.; Oliveira, A.M.; Oliveira, A.; Sahebkar, A.; Os mecanismos moleculares pelos quais a vitamina D melhora a homeostase da glicose: Uma revisão mecanicista. *Vida Sci.* 2020

Ortega FB, Cadenas-Sanchez C, Migueles JH, et al. Role of physical activity and fitness in the characterization and prognosis of the metabolically healthy obesity phenotype: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018

Paluszkiewicz R, Kalinowski P, Wróblewski T, Bartoszewicz Z, Paluszkiewicz JB, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Remiszewski P, Grodzicki M, Krawczyk M. Prospective randomized clinical trial of laparoscopic sleeve gastrectomy versus open Roux-en-Y gastric bypass for the management of patients with morbid obesity. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne.* 2012 Dec; 7(4): 225–232.

Pantovic A et al. Vitamin D Is Inversely Related to Obesity: Cross-Sectional Study in a Small Cohort of Serbian Adults. *Journal of the American College of Nutrition* 2019; 38 (5): 405–14.

Parque JY. Predição de Perda de Peso após Cirurgia Bariátrica e Metabólica. *J Obes Metab Syndr.* 30 de março de 2023; 32(1):46-54. DOI: 10.7570/jomes23008.

Palau-Rodriguez M, Garcia-Aloy M, Miñarro A, et al. Effects of a long-term lifestyle intervention on metabolically healthy women with obesity: metabolite profiles according to weight loss response. *Clin Nutr.* 2020;

Pelascini E, Pasquer EDA, Poncet G, et al. Should we wait for metabolic complications before operating on obese patients? Gastric bypass outcomes in metabolically healthy obese individuals. *Surg ObesRelat Dis.* 2016; 12(1):49-56.

Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Apr;16(4):341-9. doi: 10.1111/obr.12239. Epub 2015 Feb 17. PMID: 25688659.

Peterli R, Borbély Y, Kern B, Gass M, Peters T, Thurnheer M, Schultes B, Laederach K, Bueter M, Schiesser M. Early results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2013 Nov;258(5):690-4.

Perna S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jul 12;55(7):368. doi: 10.3390/medicina55070368.

Pepe R.B, Lottenberg N.A.P, Fujiwara T.H et al; Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade departamento de nutrição da associação brasileira para o estudo da obesidade e da síndrome metabólica; ABESO; 2022.

Pirzada A, Ramon A. Durazo-Arvizu, Jianwen Cai, Aida L. Giachello, Rebeca Espinoza Gacinto, Anna Maria Siega-Riz, and Martha L. Daviglius; correlates of and Body Composition Measures Associated with Metabolically Healthy Obesity Phenotype in Hispanic/Latino Women and Men: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL); *Journal of Obesity*; 2019

Pratt JSA, Browne A, Browne NT, Bruzoni M, Cohen M, Desai A, Inge T, Linden BC, Mattar SG, Michalsky M, Podkameni D, Reichard KW, Stanford FC, Zeller MH, Zitsman J. ASMBS pediatric metabolic and bariatric surgery guidelines, 2018. *Surg Obes Relat Dis.* 2018

Puzziferri N, Roshek III TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA.* 2014;

Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Hieronimus A, Rietig R, Fritsche A, Machann J, Balletshofer B, Häring HU, Stefan N, Rittig K. Visceral Adiposity Index as an Independent Marker of Subclinical Atherosclerosis in Individuals Prone to Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb.* 2019 Sep 1;26(9):821-834. doi: 10.5551/jat.47274.

Rizzolli, J., Pajeccki, D., Albano, A., & Rodovalho, S; O pós-operatório da cirurgia bariátrica: Um guia para resolver as principais dúvidas dos pacientes; 2024; Departamento de Cirurgia Bariátrica da ABESO.

Roger Bouillon, Claudio Marcocci, Geert Carmeliet, Daniel Bikle, John H. White, Bess Dawson-Hughes, Paul Lips, Craig F. Munns, Marise Lazaretti-Castro, Andrea Giustina, and John Bilezikian; Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions; Endocrine Review; 2018

Rosenblum, J.L.; Castro, V.M.; Moore, C.E.; Kaplan, L.M. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. Am. J. Clin. Nutr. 2012, 95, 101–108.

Roizen, JD; Longo, C.; Casela, A.; O'Lear, L.; Caplan, I.; Lai, M.; Sasson, I.; Singh, R.; Makowski, AJ; Simmons, R.; e outros. A obesidade diminui a atividade da 25-hidroxilase hepática, causando baixo nível sérico de 25-hidroxivitamina D. J. Bone Miner. Res. Desligado. Geléia. Soc. Mineiro de Ossos. Res. 2019, 34, 1068–1073, doi:10.1002/jbmr.3686.

Ribeiro, R.; Oliveira, C.; Oliveira, G.; Ribeiro, D.; Oliveira, J.H.; Ribeiro, A.; Ribeiro, P.; Oliveira, C.F.; Oliveira, M.; Oliveira, A.; et al. Ações Esqueléticas e Extraesqueléticas da Vitamina D: Evidências Atuais e Questões Pendentes. Rev. 2019

Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Asti E, Bandera F, Bonavina L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and metaregression study with 5-year follow-up. Obes Surg; 2015.25:397–405.

Ricieri RA. Consequências das Alterações Gastrointestinais em Indivíduos Submetidos À Cirurgia Bariátrica. Maringá. Monografia-Graduação [Licenciatura em Educação Física] - Universidade Estadual de Maringá; 2010.

Rocha Q, Mendonça S, Fortes R. Perda Ponderal após Gastroplastia em Y de Roux e Importância do acompanhamento nutricional – Uma revisão de literatura. Ciências Saúde. 2011; 22(1): 61-70.

Ruiz JR, Ortega FB, Labayen I. A weight loss diet intervention has a similar beneficial effect on both metabolically abnormal obese and metabolically healthy but obese premenopausal women. *Ann Nutr Metab.* 2013

Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Diabetes mellitus tipo 2, resistência à insulina e vitamina D. *Curr Diab Rep.* 2019 10 de setembro; 19(10):101. DOI: 10.1007/s11892-019-1201-y.

Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013 May;14(5):393-404. doi: 10.1111/obr.12016.

Sanchez-Carrillo S, Ciordia S, Rojo D, Zubeldia-Varela E, Méndez-García C, Martínez-Martínez M, Barbas C, Ruiz-Ruiz S, Moya A, Garriga M, Salazar N, Botella-Carretero JJ, Vega-Piñero B, de Los Reyes-Gavilán CG, Del Campo R, Ferrer M. A body weight loss- and health-promoting gut microbiota is established after bariatric surgery in individuals with severe obesity. *J Pharm Biomed Anal.* 2021

Samaropoulos XF, Hairston KG, Anderson A, Haffner SM, Lorenzo C, Montez M. A metabolically healthy obese phenotype in Hispanic participants in the IRAS family study. *Obesity*; Silver Spring; 2013.

Sapana R Gupta, Yingjie Zhou, Thomas A Wadden, Robert I Berkowitz and Ariana M Chao; A Systematic Review of Genetic Correlates of Weight Loss After Bariatric Surgery; *Obes Surg.*; 2021; 31(10):4612-4623; doi: 10.1007/s11695-021-05585-6.

Sato, F.; Maeda, N.; Yamada, T.; Namazui, H.; Fukuda, S.; Natsukawa, T.; Nagao, H.; Murai, J.; Masuda, S.; Tanaka, Y.; et al. Association of Epicardial, Visceral, and Subcutaneous Fat With Cardiometabolic Diseases. *Circulation Journal* 2018.

Salehpour, A.; Hosseinpanah, F.; Shidfar, F.; Vafa, M.; Razaghi, M.; Dehghani, S.; Hoshiarrad, A.; Gohari, M. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D (3) supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women; *Nutr. J.*; 2012.

Gutiérrez-Repiso C, Garrido-Sánchez L, Alcaide-Torres J, Cornejo-Pareja I, Ocaña-Wilhelmi L, García-Fuentes E, Moreno-Indias I, Tinahones FJ. Predictive Role of Gut Microbiota in Weight Loss Achievement after Bariatric Surgery. *J Am Coll Surg*. 2022

Schiavon CA, Bersch-Ferreira AC, Santucci EV, Oliveira JD, Torreglosa CR, Bueno PT, Frayha JC, Santos RN, Damiani LP, Noujaim PM, Halpern H, Monteiro FLJ, Cohen RV, Uchoa CH, de Souza MG, Amodeo C, Bortolotto L, Ikeoka D, Drager LF, Cavalcanti AB, Berwanger O. Effects of Bariatric Surgery in Obese Patients With Hypertension: The GATEWAY Randomized Trial (Gastric Bypass to Treat Obese Patients With Steady Hypertension). *Circulation*. 2018

Schaaf C, Gugenheim J. Impact of Preoperative Serum Vitamin D Level on Postoperative Complications and Excess Weight Loss After Gastric Bypass. *Obes Surg*. 2017 Aug;27(8):1982-1985

Shantavasinkul, P.C.; Nimitphong, H. Vitamin D and Visceral Obesity in Humans: What Should Clinicians Know? *Nutrients* 2022, 14, 3075. <https://doi.org/10.3390/nu14153075>

Sesti G, Folli F, Perego L, et al. Effects of Weight Loss in Metabolically Healthy Obese Subjects after Laparoscopic Adjustable Gastric Banding and Hypocaloric Diet; *Plos One*. 2011.

Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, Navaneethan SD, Singh RP, Pothier CE, Nissen SE, Kashyap SR, STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017

Scheja L., Heeren J. A função endócrina do TANA saúde e na doença cardiometabólica. *Rev. Endocrinol*. 2019; 15:507–524. DOI: 10.1038/s41574-019-0230-6.

Shah M, Simha V, Garg A. Review: long-term impact of bariatric surgery on body weight, comorbidities, and nutritional status. *J Clin Endocrinol Metab*; 2006.91(11):4223-31.

Shapses, S.A. et al. Vitamin D supplementation and calcium absorption during caloric restriction: a randomized double-blind trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2013; 97:637-45.

Shantavasinkul PC e Nimitphong H; Vitamina D e obesidade visceral em humanos: o que os médicos devem saber? *Nutrients*; 2022

Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA*. 2014

Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish obese subjects (SOS) trial a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*; 2013.

Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*. 2004.

Sjostrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA*. 2012.

Slusher AL, Matthew J. McAllister, Chun-Jung Huang. A therapeutic role for vitamin D on obesity-associated inflammation and weight-loss intervention. *Inflamm Res*. 2015 64:565–575.

Steinert RE, Feinle-Bisset C, Asarian L, Horowitz M, Beglinger C, Geary N. Ghrelin, CCK, GLP-1 e PYY (3-36): Controles secretores e papéis fisiológicos na alimentação e glicemia na saúde, obesidade e após BGYR. *Fisiol Rev*. 2017 Jan; 97(1):411-463.

Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Diretrizes gerais para o tratamento cirúrgico da obesidade; anexo I; 2017.

Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. Nutrição. [acesso: 10 de abril de 2016]. Disponível em: <http://www.scbm.org.br/wordpress/multidisciplinar-coesas/equipe-multidisciplinar/nutricao/>.

Soriguer F, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, et al. Metabolically healthy but obese, a matter of time? Findings from the prospective Pizarra study; *J Clin Endocrinol Metab.* 2013.

Sousa TF, Nahas MV, Silva DAS, DucaI GFD, Peres MA. Fatores associados à obesidade central em adultos de Florianópolis, Santa Catarina. *Rev Bras Epidemiol*; 2011; 14(2): 296-309.

Souza WC, Grzelczak MT, Alarcón-Meza EI, Brasilino FF, Mascarenhas, LPG. Aplicabilidade do índice de adiposidade corporal na estimativa da gordura corporal em escolares masculino. *RBONE - Revista Brasileira De Obesidade, Nutrição E Emagrecimento*; 2016.

Standards of Care in Diabetes-2022 Abridged for Primary Care Providers. *Standards of Care in Diabetes-2022. Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes.* 2022.

Stein, E.M.; Strain, G.; Sinha, N.; Ortiz, D.; Pomp, A.; Dakin, G.; McMahon, D.J.; Bockman, R.; Silverberg, S.J. Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: Risk factors and a pilot treatment study. *Clin. Endocrinol.* 2009

Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* 2017 Aug 1;26(2):292-300. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.008.

Stefan N, Häring HU, Schulze MB. Metabolically healthy obesity: the low-hanging fruit in obesity treatment? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018

Still CD, Wood GC, Chu X, et al. Clinical factors associated with weight loss outcomes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring).* 2014.

Strien T. V, Konttinen H, Homberg J. R., Engels R.C M. E, and. Winkens L.H.H, “Emotional eating as a mediator between depression and weight gain,” *Appetite*, vol. 100, pp. 216–224, 2016

Sukriti Mohan, Jamil S Samaan and Kamran Samakar; Impact of smoking on weight loss outcomes after bariatric surgery: a literature review; *Surg Endosc*; 2021; 35(11):5936-5952; doi: 10.1007/s00464-021-08654-0

Svane MS, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, et al. Peptide YY and glucagon-like peptide-1 contribute to decreased food intake after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2016 Nov;40(11):1699-1706

Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Análise da Associação entre Deficiência de Vitamina D e Resistência à Insulina. *Nutrientes*. 2019; 11(4):794.

Thomas DM, Bredlau C, Bosy-Westphal A, Mueller M, Shen W, Gallagher D, Maeda Y, McDougall A, Peterson CM, Ravussin E, Heymsfield SB. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue emerging from a new geometrical model. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Nov;21(11):2264-71. doi: 10.1002/oby.20408.

Thomas D., Apovian C. Funções de macrófagos no TAmagro e obeso. *Metabolismo*. 2017; 72:120–143. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.005

Torres SV, Homem K, Elmzahi T, Malko D, Chisanga D, Liao Y, Prout M, Abbott CA, Tang A, Wu J, Becker M, Mason T, Haynes V, Tsui C, Shakiba MH, Hamada D, Britt K, Noivo JR, McColl SR, Shi W, Watt MJ, Le Gros G, Pal B, Beyer M, Vasanthakumar A, Kallies A. Duas populações de células T reguladoras no tecido adiposo visceral moldam o metabolismo sistêmico. *Nat Immunol*. 2024 Fev 14. DOI: 10.1038/s41590-024-01753-9

Tinahones FJ, Coín-Aragüez L, Mayas MD, Garcia-Fuentes E, Hurtado-Del-Pozo C, Vendrell J, et al. Obesity-associated insulin resistance is correlated to adipose tissue vascular endothelial growth factors and metalloproteinase levels. *BMC Physiol*; 2012.

Tian, Z.; Fan, X.T.; Li, S.Z.; Zhai, T.; Dong, J. Changes in Bone Metabolism after Sleeve Gastrectomy Versus Gastric Bypass: A Meta-Analysis. *Obes. Surg*. 2020

Tosunbayraktar G, Bas M, Kut A, Buyukkaragoz AH. Low serum 25(OH)D levels are associated to higher BMI and metabolic syndrome parameters in adult subjects in Turkey. *African Health Sciences* 2015; 15:(4).

Tunçer E, Keser A, Unsal NE, Odabaşı Güneş S, Onur A. Avaliação da Correlação entre Nível de Vitamina D e Resistência à Insulina em Crianças com Sobrepeso e Obesidade. *Duzce Med J*. 2023; 25(1):38–44.

Trajetórias de peso de sete anos e desfechos de saúde no estudo de avaliação longitudinal da cirurgia bariátrica (LABS). *JAMA Surgido*, 2018; 153:427–34

Urs Pfefferkorn, Sabrina Hort, Melika Beluli, Monica La Vista and Thomas Züger; Weight Loss After Bariatric Surgery in Different Age Groups; *Obes Surg*; 2023; 33(4):1154-1159; doi: 10.1007/s11695-023-06488-4

Ukoli FA, Bunker CH, Fabio A, Olomu AB, Egbagbe EE, Kuller LH. Body fat distribution and other anthropometric blood pressure correlates in a Nigerian urban elderly population. *Cent Afr J Med*. 1995 May; 41(5):154-61. PMID: 7628000.

Van Vliet-Ostaptchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, Doiron D, Fischer K, Foco L, Gaye A, Goëgele M, Heier M, Hiekkalinna T et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders* 2014.

Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients*. 2013 Mar 20; 5(3):949-56. doi: 10.3390/nu5030949.

Vera Voorwinde, Trynke Hoekstra, Valerie M Montpellier, Ingrid H M Steenhuis, Ignace M C Janssen and Maartje M van Stralen; Five-year weight loss, physical activity, and eating style trajectories after bariatric surgery; *Surg Obes Relat Dis*; 2022; 18(7):911-918;

Virtue S, Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol*. 2008.

Virgolici B, Popescu LA, Virgolici HM, Stefan CD, Mohora M, Timnea O. Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 associados a vitaminas antioxidantes em crianças com sobrepeso e obesas. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2023 Abr-Jun; 19(2):221-227. DOI: 10.4183/aeb.2023.221.

Vongsuvan R, George J, McLeod D, et al. Visceral adiposity index is not a predictor of liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2012;57(2):392-8.

Vondra K, Hampl R. Vitamina D e novos conhecimentos sobre a fisiopatologia do diabetes tipo 2. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 1º de março de 2021; 42(2):203-208. DOI: 10.1515/hmbci-2020-0055.

Wi D, Parque CY. A 1,25-dihidroxitamina D afeta o estresse de retículo endoplasmático induzido pela thapsigargina em adipócitos 3T3-L1. *Nutr Res Pract.* 2024 Fev; 18(1):1-18. DOI: 10.4162/nrp.2024.18.1.1.

Walsh, JS; Bowles, S.; Evans, AL Vitamina D na Obesidade. *Curr. Opinião. Endocrinol. Diabetes Obesos.* 2017, 24, 389–394;

Wan Nik WNFH, Zulkeflee HA, Ab Rahim SN, Tuan Ismail TS. Associação de vitamina D e magnésio com sensibilidade à insulina e sua influência no controle glicêmico. *Mundo J Diabetes.* 2023; 14(1):26–34

Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, Richelsen B, Pedersen SB. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue -- the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2013 May;37(5):651-7. doi: 10.1038/ijo.2012.112.

Wamberg, L.; Kampmann, U.; Stodkilde-Jorgensen, H.; Rejnmark, L.; Pedersen, S.B.; Richelsen, B. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels results from a randomized trial. *Eur. J. Int. Med.* 2013, 24, 644–649.

Williams SE. Metabolic bone disease in the bariatric surgery patient. *J Obes.* 2011; 2011:634614. doi: 10.1155/2011/634614. Epub 2010 Dec 28.

Richard J Wood, Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights, *Nutrition Reviews*, Volume 66, Issue 1, 1 January 2008, Pages 40–

46, <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.00004.x>

WHO Consultation on Obesity (1999: Geneva, Switzerland) & World Health Organization. (2000). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/42330>

World Health Organization (WHO); WHO guideline: Integrated management of adolescents in all their diversity with obesity; 2023;

Xanthakos SA. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Pediatr Clin North Am.* 2009 Oct;56(5):1105-21.

Yang J, Gao Z, Williams DB, Wang C, Lee S, Zhou X, Qiu P. Efeito do bypass gástrico laparoscópico em Y-de-Roux versus gastrectomia vertical laparoscópica em hormônios peptídicos gastrointestinais e pancreáticos em jejum: Um estudo prospectivo não randomizado. *Surg Obes Relat Dis*; 2018

Young L, Hanipah ZN, Brethauer SA, et al. Long-term impact of bariatric surgery in diabetic nephropathy. *Surg Endosc.* 2019;

Zeng Q, He Y, Dong S, Zhao X, Chen Z, Song Z, Chang G, Yang F, Wang Y. Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist:height ratio for defining obesity in Chinese adults. *Br J Nutr.* 2014 Nov 28;112(10):1735-44.

Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health.* 2016;

Zhu, W.; Cai, D.; Wang, Y.; Lin, N.; Hu, Q.; Qi, Y.; Ma, S.; Amarasekara, S. Calcium plus vitamin D3 supplementation facilitated fat loss in overweight and obese college students with very-low calcium consumption: A randomized controlled trial. *Nutr. J.* 2013, 12, 8.

Zoico E, Franceschetti G, Chirumbolo S, Rossi AP, Mazzali G, Rizzatti V, Budui S, Zamboni M. Phenotypic shift of adipocytes by cholecalciferol and 1 α ,25

dihydroxycholecalciferol in relation to inflammatory status and calcium content. *Endocrinology*. 2014 Nov;155(11):4178-88. doi: 10.1210/en.2013-1969.

Zvintzou E, Skroubis G, Chroni A, Petropoulou PI, Gkolfinopoulou C, Sakellaropoulos G, et al. Effects of bariatric surgery on HDL structure and functionality: results from a prospective trial. *J Clin Lipidol*. 2014.

10.ANEXOS

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA (CEP)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

- Coordenador:
- Luiz Carlos Duarte de Miranda
Médico - Prof. Adjunto
Secretário
 - Mário Tereza Azevedo
Farmacêutico - Especialista
 - Members Distantes:
 - Maria Elza Damázio
Médico - Prof. Adjunto
 - Assis de Magalhães
Médico
 - Silvana - Idoso
 - Paulo Roberto
Médico - Dentista
 - Ricardo Jorge
Outro
 - Médico - Prof. Assistente
 - Paulo Sérgio Antonio
Assistente Social - Monitor
 - João Francisco
Cirurgião
 - Médico - Especialista
 - Médico de Família e Comu-
nidade
 - Representante de Estudantes
 - Paulo Sérgio
Médico - Prof. Adjunto
 - Jansen Rodrigues
Psicólogo
 - Members Sponsors:
 - Roberto
Médico - Dentista
 - David
Farmacêutico - Especialista
 - João
Representante de Estudantes
 - Lucio de
Assistente Social
 - Inês
Médico - Assistente Social
 - Mariana - Idoso
 - Mário
Farmacêutico - Dentista
 - Orlando
Sociólogo - Dentista
 - Roberto
Médico - Dentista
 - Vítor
Assistente Social

CEP - MEMO - nº 360/06

Rio de Janeiro, 15 de maio de 2010.

Do: Coordenador do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Prof. Dra. Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. Sa que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao Protocolo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 011/10 - CEP

Título: "Estado Nutricional de Micronutriente em Indivíduos Com obesidade Mórbida Submetidos a Gastropластиа Redutora em Y de Roux"

Pesquisador (a) responsável: Prof. Dra. Rejane Andréa Ramalho Nunes da Silva

Data de apreciação do parecer: 08/05/10

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 08/11/10, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 – CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof. Luiz Carlos Duarte de Miranda
Coordenador do CEP

ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

NUCLEO DE PESQUISA EM MICRONUTRIENTES (NPqM)

CENTRO MULTIDISCIPLINAR DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

Prezado(a) Paciente:

Os fatores envolvidos na grande variação da perda de massa corporal total após a cirurgia bariátrica incluem a presença de doenças crônicas, fatores clínicos pré-operatórios independentes como maior IMC basal, sexo masculino e idade avançada como sendo preditores consistentes de perda de massa corporal total sub-ótima. Por isso, é de extrema relevância a avaliação do fenótipo metabolicamente saudável ou não saudável e concentrações séricas de vitamina D sobre a perda de massa corporal total, remissão das doenças associadas e sucesso cirúrgico.

Para realizar essas investigações sobre os fenótipos e concentrações séricas de vitamina D, estamos realizando uma pesquisa denominada “**Impacto da adequação de vitamina D e fenótipos metabólicos sobre a variáveis corporais, perda de peso e remissão de doenças associadas em adultos submetidos à cirurgia bariátrica**”, para a qual solicitamos o seu consentimento.

Para a pesquisa você fará, além dos exames de rotina, um exame de sangue que parâmetros bioquímicos, além da verificação da sua composição corporal através de várias variáveis corporais. Qualquer dúvida poderá ser esclarecida pelo telefone do Centro Multidisciplinar de Cirurgia Bariátrica e Metabólica: 2286-8382 ou 93334425 (Sílvia).

Se você concorda em participar, por favor, assine o Termo de Consentimento abaixo:

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, abaixo assinado, dou meu consentimento livre e esclarecido para participar do Projeto de Pesquisa descrito acima, tendo recebido uma cópia deste termo de consentimento. Declaro, também, que tive oportunidade de questionar maiores detalhes sobre o estudo e que estou ciente de que meus dados permanecerão confidenciais e que não receberei nenhuma ajuda de custo pela minha participação. Assinando este termo, autorizo minha participação voluntária neste projeto, do qual eu posso me retirar a qualquer momento, sem penalidades, perda de benefícios ou tratamento que eu tenha direito.

NOME:.....

ASSINATURA:.....

PESQUISADOR:

Rio de Janeiro, _____ de _____ de 20__

ANEXO C

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS

Impacto da adequação de vitamina D e fenótipos metabólicos sobre as variáveis corporais e remissão de doenças associadas em adultos submetidos à cirurgia bariátrica

I – IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____

Telefone: _____

Endereço: _____

Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Idade: ____ Sexo () M () F

Profissão: _____

Doenças:

Medicamentos:

Tabagismo e etilismo:

Entrevistador: _____

II - BÍOQUÍMICA:

Parâmetros laboratoriais	Pré-cirúrgico	6 meses pós-operatório
Colesterol Total (mg/dL)		
Triglicérides (mg/dL)		
HDL-c (mg/dL)		
LDL-c (mg/dL)		
Glicemia basal (mg/dL)		
Hemoglobina Glicada		
Insulina Basal (mcU/mL)		
HOMA-IR		
Vitamina D		

III - ANTROPOMETRIA:

Parâmetros	Pré-cirúrgico	6 meses pós-operatório
Massa corporal total		
Estatura		
Índice de Massa Corporal (IMC)		
Circunferência da Cintura (CC)		

Razão cintura/estatura (RCE)		
Índice de adiposidade visceral (IAV)		
Índice de adiposidade corporal (IAC)		
Índice de circularidade corporal (ICC)		

ANEXO D – ARTIGO 1

Adequação e vitamina D no pré-operatório da Gastroplastia com Reconstituição em Y de Roux protege a saúde metabólica em indivíduos metabolicamente saudável e não saudável. Artigo publicado na Nutrients [Fator de impacto:6.706]



Article

Adequacy and Vitamin D in the Preoperative Period of Roux-en-Y Gastric Bypass, Bariatric Surgery, Can Protect Metabolic Health in Metabolically Healthy and Unhealthy Individuals

Suelem Pereira da Cruz ^{1,*}, Sabrina Cruz ¹, Silvia Pereira ² , Carlos Saboya ³, Juliana Castelar Lack Veiga ⁴ and Andréa Ramalho ¹

¹ Center for Research on Micronutrients, Federal University of Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ),

Rio de Janeiro 21941-902, Brazil; sabrina.cruz.ufrj@gmail.com (S.C.); aramalho.rj@gmail.com (A.R.)

² Multidisciplinary Center for Bariatric and Metabolic Surgery, Federal University of Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ), Rio de Janeiro 21941-902, Brazil; se.pereira@gmail.com

³ Brazilian Society of Bariatric and Metabolic Surgery, Rio de Janeiro 22280-020, Brazil; cjsaboya@carlossaboya.com.br

⁴ Center for Research on Micronutrients, Federal University of Fluminense, Rio de Janeiro 24220-008, Brazil; julianacastelar@id.uff.br

* Correspondence: suelemcruz.med@gmail.com; Tel.: +55-22-998466709



Citation: da Cruz, S.P.; Cruz, S.; Pereira, S.; Saboya, C.; Lack Veiga, J.C.; Ramalho, A. Adequacy and Vitamin D in the Preoperative Period of Roux-en-Y Gastric Bypass, Bariatric Surgery, Can Protect Metabolic Health in Metabolically Healthy and Unhealthy Individuals. *Nutrients* **2022**, *14*, 402. <https://doi.org/10.3390/nu14030402>

Academic Editor: Jose M. Valdivielso

Received: 13 December 2021

Accepted: 13 January 2022

Published: 18 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Evaluating the influence of vitamin D concentrations together with preoperative metabolic phenotypes on remission of chronic noncommunicable diseases (CNCDs) after 6 months of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Cross-sectional analytical study comprising 30 adult individuals who were assessed preoperatively (T0) and 6 months (T1) after undergoing RYGB. Participants were distributed preoperatively into metabolically healthy obese (MHO) and metabolically unhealthy obese (MUHO) individuals according to HOMA-IR classification and to the adequacy and inadequacy of vitamin D concentrations in the form of 25(OH)D. All participants were assessed for anthropometric characteristics, biochemical variables, and presence of CNCDs. The statistical program used was the SPSS version 21. In face of vitamin D adequacy and regardless of the metabolic phenotype classification in the preoperative period, the means found for HOMA-IR allowed us to define them as metabolically healthy 6 months after RYGB. Only those with vitamin D inadequacy with the MUHO phenotype showed better results regarding the reduction of glucose that accompanied the shift in serum 25(OH)D concentrations from deficient to insufficient. It is possible that preoperative vitamin D adequacy, even in the presence of an unhealthy phenotype, may contribute to the reduction of dyslipidemia and improvement in cholesterol. It is suggested that preoperative vitamin D adequacy in both phenotypes may have a protective effect on metabolic health.

Keywords: bariatric surgery; obesity; vitamin D

1. Introduction

Bariatric surgery aims to reduce the total body mass with consequent remission of chronic noncommunicable diseases (CNCDs), which can happen more intensely in the minimum period of 6 months after the procedure [1]. Several factors may be involved in this remission, among which we highlight the metabolic phenotypes and serum concentrations of vitamin D.

The scientific literature, when comparing metabolically healthy obese (MHO) or unhealthy obese (MUHO) individuals, shows that MUHO presents characteristics that can facilitate the onset of obesity-associated diseases, such as inadequate functionality of adipose tissue that, in turn, favors the appearance of lipotoxic products, presence of insulin

resistance (IR), greater ectopic and visceral fat storage that contribute to the development of cardiometabolic diseases [2–5].

The weight loss process promoted by bariatric surgery may be related to lipolytic gene expression that correlates inversely with biomarkers of lipid and glucose metabolism [6]. However, some studies evaluating the preoperative interference of the MHO and MUHO phenotypes on remission of CNCs after a period of 6 to 24 months after bariatric surgery found contradictory results [7–9]. Although weight loss resulting from bariatric surgery may promote metabolic benefits, there may be disorders originating from the procedure. Such disorders may contribute to the development of nutritional deficiencies such as vitamin D deficiency (VDD) [10–12]. This scenario may be even more worrisome due to (1) a frequent decrease in serum concentrations of this nutrient previous to surgery, (2) the strongly established relationship of this vitamin with body fat distribution, and (3) its peculiar role in regulating several metabolic processes [13,14].

However, to date, there are no studies investigating the relationship between vitamin D and CNCs considering the metabolic phenotypes after bariatric surgery. Thus, the aim of the present study is to evaluate the influence of vitamin D concentrations together with the preoperative metabolic phenotypes on remission of CNCs 6 months after Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB).

2. Materials and Methods

This is a cross-sectional study of the analytical type consisting of 30 adult individuals with obesity who underwent RYGB, selected by convenience at the Multidisciplinary Center for Bariatric and Metabolic Surgery located in the city of Rio de Janeiro, Brazil, in the period from July 2019 to September 2020.

Participants were evaluated preoperatively (T0) in relation to the inclusion and exclusion criteria established for the research and followed up for 6 months (T1) after undergoing RYGB. They were further distributed preoperatively into MHO (metabolically health obese) and MUHO (metabolic unhealthy obese) according to HOMA-IR classification, as well as to the adequacy and inadequacy of vitamin D concentrations (25(OH)D) according to the criteria of Holick et al. (2012) [15–17]. Inclusion criteria were adults of both sexes classified according to body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m² and age ≥ 20 and <60 years preoperatively, who formally authorized their enrollment by signing the informed consent form. Exclusion criteria were: Previous disabsorptive and restrictive surgeries, intestinal disabsorptive syndromes, neoplasms, use of drugs for total body mass loss, alcohol consumption higher than 20 g/day for women and 40 g/day for men, pregnant or nursing women, kidney insufficiency and liver diseases, except nonalcoholic fatty liver disease, endocrinopathies (hypothyroidism, hypercortisolemia), acute and chronic infections, use of anticonvulsant drugs or drugs that interfere with vitamin D metabolism, use of medication or supplement rich in vitamin D for 2 months prior to the first laboratory test. The instrument used for data collection was previously tested and consisted of a form filled out by a single interviewer through consultation of medical records. All the members of this study were evaluated for anthropometric variables and laboratory tests. Regarding the anthropometric variables, the total body mass (kg) and height (m) were measured to calculate the BMI in which the cutoff point adopted for class II and III obesity classification was ≥ 35 kg/m², according to the WHO recommendation [18]. Biochemical tests were performed to evaluate the lipid profile by the Enzymatic Colorimetric method, measuring total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol (HDL-c), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), triglycerides; fasting glycemia by the enzymatic method, glycosylated hemoglobin (HbA1c) by turbidimetry, basal insulin by chemiluminescence, evaluation of the homeostatic model-insulin resistance by specific calculation of the Homeostasis Model Assessment Estimate for Insulin Resistance (HOMA-IR). The latter was used to assess insulin resistance, and values equal to or above 2.5 were used as cutoff point [16,17]. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Universitario

Clementino Fraga Filho and the Faculty of Medicine of the Federal University of Rio de Janeiro, under n° 360/60, Research Protocol n° 011/10, on 15 May 2010.

Vitamin D analysis was performed in the form of 25(OH)D and 1,25(OH)2D by means of High Efficiency Liquid Chromatography with an ultraviolet detector (HPLC-UV) [19]. Thus, this nutrient was evaluated in the form of 25(OH)D and classified as showing deficiency (≤ 20 ng/mL) or insufficiency (≥ 21 ng/mL lower or equal to 29 ng/mL). Participants were classified as inadequate when they showed insufficiency and deficiency, whereas those with values ≥ 30 ng/mL lower or equal to 100 ng/mL were classified as adequate [15].

The overall technical requirements for adequately obtaining blood pressure (BP), as well as the definition of the cutoff point equal to or greater than 140/90 mmHg, which is considered hypertensive, followed the specifications of the VI Brazilian Guidelines on Hypertension [20].

For diagnosing type II diabetes mellitus (2DM), the American Diabetes Association criterion was applied [16]. Thus, 2DM was diagnosed when fasting serum glucose was ≥ 126 mg/dL, or capillary blood glucose with symptoms of hyperglycemia was equal to or greater than 200 mg/dL, or 2 h after 75 g of glucose overload with values equal to or greater than 200 mg/dL or glycated hemoglobin equal to or greater than or 6.5. To evaluate the presence of dyslipidemias, the cutoff points of the V Brazilian Guidelines on Dyslipidemias and Prevention of Atherosclerosis were used [17]. The cut-off points were added to the tables.

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows version 21.0. The Kolmogorov–Smirnov test was performed to evaluate the normality of the sample. Measures of central tendency and dispersion (mean and standard deviation) were calculated for quantitative variables, and the Mann–Whitney or Kruskal–Wallis tests were used to compare the means. To test the homogeneity of proportions between categorical variables, the Pearson chi-square test, the Fisher’s exact test, and Linear Correlation (Spearman test) were applied between the non-parametric variables. The significance level adopted was 5% ($p < 0.05$).

3. Results

The study comprised 30 patients who previously underwent RYGB. Their evaluation was conducted before and 6 months after this surgical procedure. In the total sample, 60% were female and 40% male. To perform the evaluations, the patients were divided into groups, considering the metabolic phenotypes together with the adequacy/inadequacy of serum vitamin D concentrations, and were also matched for BMI, age and sex.

The mean HOMA-IR values, 6 months after RYGB, allow including in the healthy phenotype the individuals who had vitamin D adequacy preoperatively, independent of the metabolic phenotype classification (Table 1). Furthermore, there was a reduction in the BMI percentage independent of the subdivision of the groups. When the groups were only evaluated according to the preoperative phenotypes, we observed that 46.7% of the sample had a healthy metabolic phenotype and 53.3% had an unhealthy metabolic phenotype, and the means of the preoperative serum 25(OH)D concentrations of the total sample were 23.31 ± 9.62 . Furthermore, 81.2% of those with MUHO transitioned to MHO 6 months after bariatric surgery. Additionally, both metabolic phenotypes had 25(OH)D means that allow their classification as insufficient in both segments (MHO: 27.67 ± 10.66 and MUHO: 21.36 ± 7.78 ; $p = 0.151$). Moreover, they presented similar means for almost all biochemical variables, except for 1,25(OH)2D, which was higher in the MUHO (MHO: 35.18 ± 8.53 and MUHO individuals: 47.40 ± 9.31 ; $p = 0.003$) and showed a strong correlation with HOMA-IR (0.982 $p = 0.000$). Nonetheless, such an increase in postoperative serum 1,25(OH)2D concentrations occurred only in the MUHO segment with preoperative 25(OH)D adequacy (MUHO with adequacy: 33.32 ± 1.14 and MUHO with inadequacy: 17.37 ± 3.37 ; $p = 0.000$).

Table 1. Means or percentage of inadequacy of body and biochemical variables and presence of chronic noncommunicable diseases considering 25(OH)D \geq 30 ng/mL together with different metabolic phenotypes before and after Roux-en-Y Gastric Bypass bariatric surgery.

	25(OH)D \geq 30 ng/mL and MHO T0	25(OH)D \geq 30 ng/mL and MHO T1	p-Value	25(OH)D \geq 30 ng/mL and MUHO T0	25(OH)D \geq 30 ng/mL and MUHO T1	p-Value
Body Variables						
Means/Inadequacy % and reference values						
Age	44.50 \pm 2.88	44.50 \pm 2.88	1.000	38.00 \pm 13.85	38.00 \pm 13.85	1.000
Weight	135.40 \pm 28.29	102.15 \pm 23.99	0.245	126.25 \pm 2.75	94.65 \pm 12.90	0.021 *
BMI (kg/m ²)	44.49 \pm 2.29	33.51 \pm 3.61	0.021 *	45.88 \pm 2.75	34.26 \pm 2.14	0.021 *
BMI (Obesity)	100%	75%	0.046 *	100%	100%	0.018 *
Biochemical Variables						
Means and reference values						
HOMA IR	1.71 \pm 0.21	1.14 \pm 0.48	0.110	6.03 \pm 3.80	1.37 \pm 0.71	0.021 *
HOMA BETA	101.15 \pm 24.31	77.95 \pm 24.74	0.248	239.67 \pm 229.40	172.97 \pm 159.15	0.149
Insulin (2,0 a 17 mcU/mL)	7.62 \pm 1.10	2.17 \pm 0.81	0.021 *	25.54 \pm 15.66	8.30 \pm 7.24	0.149
Blood Glucose (70–99 mg/dL)	87.75 \pm 9.91	79.25 \pm 17.83	0.564	98.50 \pm 13.86	93.25 \pm 16.15	0.248
Glycated Hemoglobin (<6.5)	5.15 \pm 0.51	2.30 \pm 0.64	0.020 *	5.40 \pm 0.24	3.67 \pm 1.10	0.058
Cholesterol (<100 mg/dL)	181.25 \pm 64.95	104.07 \pm 36.90	0.083	197.50 \pm 48.47	120.25 \pm 35.52	0.043 *
LDL (<100 mg/dL)	107.75 \pm 45.77	76.00 \pm 9.89	0.083	91.25 \pm 3.30	82.00 \pm 13.44	0.248
HDL [>40 mg/dL (♂); >50 mg/dL (♀)]	41.25 \pm 9.42	43.75 \pm 24.85	0.468	40.75 \pm 9.74	45.50 \pm 7.76	0.309
VLDL (mg/dL)	25.75 \pm 15.84	32.00 \pm 20.01	0.773	24.25 \pm 15.37	14.25 \pm 4.34	0.243
TG (<150 mg/dL)	109.50 \pm 43.74	90.75 \pm 27.93	0.245	143.00 \pm 64.99	135.75 \pm 73.62	0.773
25(OH)D (ng/mL)	41.32 \pm 7.27	45.10 \pm 8.62	0.248	33.32 \pm 1.14	27.70 \pm 6.60	0.468
1,25(OH)2D (ng/mL)	37.47 \pm 1.41	50.34 \pm 12.89	0.021 *	52.75 \pm 11.29	52.75 \pm 9.14	0.663
Percentage of Inadequacy						
Glucose (mg/dL)	25%	0%	0.285	50%	50%	1.00
Glycated Hemoglobin	0.0%	0%	-	0.0%	0%	-
Insulin	0.0%	25%	0.285	16.7%	0%	0.102
Cholesterol (mg/dL)	50%	25%	0.465	100%	25%	0.028 *
LDL (mg/dL)	25%	0%	0.285	0.0%	0%	-
HDL (mg/dL)	75%	50%	0.465	75%	50%	0.465
TG (mg/dL)	25%	0%	0.285	25%	25%	1.00
Vitamin D [25(OH)D]	0.0%	0%	-	0.0%	0%	-

Table 1. Cont.

	25(OH)D \geq 30 ng/mL and MHO T0	25(OH)D \geq 30 ng/mL and MHO T1	p-Value	25(OH)D \geq 30 ng/mL and MUHO T0	25(OH)D \geq 30 ng/mL and MUHO T1	p-Value
Chronic Noncommunicable Diseases						
Dislipidemia	75%	50%	0.465	100%	25%	0.028 *
Diabetes Mellitus	0.0%	0%	-	0.0%	0%	-
SAH	25%	25%	1.00	25%	25%	1.00
Unhealthy phenotype	0.0%	0%	-	100%	0%	0.005 *

The Mann-Whitney test was used for continuous variables and the Chi-square test for categorical variables (* $p \leq 0.05$). Biochemical variables: HDL-c—high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR—homeostasis model assessment for insulin resistance; LDL-c—low-density lipoprotein cholesterol; VLDL: very low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; 25(OH)D—25-hydroxyvitamin D and 1,25(OH)₂D—1,25 dihydroxyvitamin D. Body variables: BMI—body mass index; Adequate: adequate; Insufficient: insufficient; Def: deficient. SAH: systemic arterial hypertension.

When the groups were only analyzed according to the preoperative adequacy/inadequacy of 25(OH)D, the means in the segment of adequacy of this nutrient were 37.32 ± 6.44 and in those with inadequacy were 19.57 ± 5.09 ($p = 0.000$). Patients with preoperative 25(OH)D ≥ 30 ng/mL maintained their means after surgery, and also had reduced HOMA-IR means, which allows classifying individuals as MHO (T0: 3.87 ± 3.40 and T1: 1.25 ± 0.57 ; $p = 0.007$).

3.1. 25(OH)D ≥ 30 ng/mL and Metabolic Phenotypes

In relation to the patients who had an adequacy of 25(OH)D with the MHO phenotype, there was a reduction in glycated hemoglobin and insulin in which the latter variable also had a strong negative correlation with the metabolic phenotype at T0 (T0: $r = -0.980$; $p = 0.020$). In addition, 1,25(OH)₂D increased after bariatric surgery (Table 1).

The segment of participants who had preoperative 25(OH)D adequacy together with MUHO had reduced mean and percentage of cholesterol inadequacy after surgery (Table 1), which in turn was strongly and negatively correlated with the metabolic phenotype (T0: $-r = 0.955$; $p = 0.045$). Moreover, in this segment, 25(OH)D was strongly and negatively correlated with BMI (T0: $r = -0.997$; $p = 0.003$), insulin (T0: $r = -0.975$; $p = 0.025$) and positively correlated with 25(OH)D (T1: $r = 0.977$; $p = 0.023$) 6 months after RYGB. Furthermore, the presence of dyslipidemia was reduced, and there were no cases of MUHO after 6 months (Table 1).

3.2. 25(OH)D < 30 ng/mL and Metabolic Phenotypes

When there was preoperative inadequacy of 25(OH)D with the MHO phenotype, a reduction in insulin, glycated hemoglobin, cholesterol, and LDL was observed postoperatively. Lower percentages of cholesterol inadequacy cases were also observed (Table 2). Insulin showed strong positive correlation with the metabolic phenotypes (T0: $r = 0.820$; $p = 0.004$) and negative correlation with 25(OH)D (T0: $r = -0.747$; $p = 0.013$), both assessed preoperatively. This nutrient also correlated negatively with glucose (T0: $r = -0.693$; $p = 0.026$) and positively with HDL (T0: $r = 0.665$; $p = 0.036$) at T0, as well as with postoperative 25(OH)D (T1: $r = -0.747$; $p = 0.013$).

In the segment of vitamin D inadequacy and MUHO, there was a reduction of insulin, glycated hemoglobin, cholesterol, LDL, glucose and increase in 25(OH)D shifting from deficient to insufficient, as well as a decrease in the percentage of inadequate insulin, cholesterol and MUHO cases (Table 2). Moreover, postoperatively, a positive correlation was found between the metabolic phenotypes assessed at T0 with VLDL (T1: $r = 0.603$; $p = 0.038$) and HOMA-IR (T1: $r = 0.607$; $p = 0.036$). Regarding preoperative 25(OH)D, there was a negative

correlation with HOMA-BETA (T0: $-r = 0.659$; $p = 0.020$) at T0 and TG (T0: $r = -0.696$; $p = 0.012$ and T1: $r = -0.610$; $p = 0.035$) at both times.

Table 2. Mean or percentage of inadequacy of body and biochemical variables, and presence of chronic noncommunicable diseases considering 25(OH)D < 30 ng/mL together with different metabolic phenotypes before and after Roux-en-Y Gastric Bypass bariatric surgery.

	25(OH)D < 30 ng/mL and MHO T0	25(OH)D < 30 ng/mL and MHO T1	p-Value	25(OH)D < 30 ng/mL and MUHO T0	25(OH)D < 30 ng/mL and MUHO T1	p-Value
Body Variables						
Means of Inadequacy and reference values						
Age	48.80 ± 8.28	48.80 ± 8.28	1.00	46.00 ± 10.21	46.00 ± 10.21	1.00
Weight	123.24 ± 15.33	103.80 ± 91.54	0.001 *	110.50 ± 15.15	79.91 ± 10.95	0.000 *
BMI (kg/m ²)	40.18 ± 4.76	38.59 ± 29.26	0.001 *	39.97 ± 2.76	29.05 ± 3.62	0.000 *
BMI (Obesity)	0.0%	20%	0.136	100%	25%	0.000 *
Biochemical Variables						
Means and reference values						
HOMA IR	1.60 ± 0.57	4.63 ± 10.01	0.646	4.71 ± 1.52	6.65 ± 18.71	0.000 *
HOMA BETA	81.45 ± 40.76	68.15 ± 28.51	0.880	196.86 ± 137.24	136.40 ± 112.96	0.078
Insulin (2,0 a 17 mcU/ml)	8.49 ± 3.42	4.21 ± 2.77	0.007 *	22.05 ± 4.28	6.30 ± 5.36	0.000 *
Blood Glucose (70–99 mg/dL)	107.40 ± 34.37	91.90 ± 13.11	0.185	107.16 ± 26.67	88.75 ± 10.66	0.022 *
Glycated Hemoglobin (<6.5)	5.48 ± 0.81	3.74 ± 1.27	0.005 *	5.76 ± 0.81	3.61 ± 1.42	0.001 *
Cholesterol (<150 mg/dL)	197.80 ± 70.47	119.90 ± 30.64	0.003 *	231.91 ± 52.19	128.93 ± 44.67	0.000 *
LDL (<100 mg/dL)	103.90 ± 37.81	92.10 ± 8.15	0.449	149.50 ± 49.99	105.41 ± 24.46	0.043 *
HDL [>40 mg/dL (♂); >50 mg/dL (♀)]	46.50 ± 13.81	54.20 ± 10.66	0.212	42.58 ± 11.33	47.06 ± 11.11	0.285
VLDL (mg/dL)	23.90 ± 13.64	28.20 ± 27.18	0.820	28.61 ± 16.24	31.00 ± 36.64	0.402
TG (<150 mg/dL)	243 ± 448.71	84.50 ± 23.23	0.174	236.25 ± 322.95	141.08 ± 139.84	0.073
25(OH)D (ng/mL)	22.22 ± 5.53	27.70 ± 6.60	0.07	17.37 ± 3.59	25.26 ± 6.89	0.001 *
1,25(OH)2D (ng/mL)	34.27 ± 10.06	38.94 ± 13.36	0.426	45.62 ± 8.34	47.12 ± 9.20	0.644
Percentage of Inadequacy						
Blood Glucose (mg/dL)	40%	20%	0.329	50%	8.3%	0.059
Glycated Hemoglobin	25%	0%	0.305	75%	0%	0.064
Insulin	0.0%	10%	0.305	83.3%	16.7%	0.001 *
Cholesterol (mg/dL)	80%	30%	0.025 *	83.3%	41.7%	0.035 *
LDL (mg/dL)	50%	20%	0.160	66.7%	50%	0.408

Table 2. Cont.

	25(OH)D < 30 ng/mL and MHO T0	25(OH)D < 30 ng/mL and MHO T1	p-Value	25(OH)D < 30 ng/mL and MUHO T0	25(OH)D < 30 ng/mL and MUHO T1	p-Value
HDL (mg/dL)	60%	20%	0.068	66.7%	50%	0.408
TG (mg/dL)	30%	0%	0.060	41.7%	25%	0.386
Vitamin D [25(OH)D]	100%	70%	0.060	100%	75%	0.064
Chronic Noncommunicable Diseases						
Dislipidemia	80%	40%	0.068	91.7%	66.7%	0.132
Diabetes	20%	0%	0.136	25%	0%	0.064
SAH	50%	50%	1.00	25%	25%	1.00
Unhealthy phenotype	0.0%	20%	0.136	100%	25%	0.000 *

The Mann-Whitney test was used for continuous variables and the Chi-square test for categorical variables (* $p \leq 0.05$). Biochemical variables: HDL-c—high-density lipoprotein cholesterol; HOMA-IR—homeostasis model assessment for insulin resistance; LDL-c—low-density lipoprotein cholesterol; VLDL: very low-density lipoprotein cholesterol; TG: triglycerides; 25(OH)D-25-hydroxyvitamin D and 1,25(OH)2D—1,25 dihydroxyvitamin D. Body variables: BMI—body mass index; A: adequate; Insuf: insufficient; Def: deficient. SAH: systemic arterial hypertension.

4. Discussion

It is estimated that the inadequacy of 25(OH)D in the pre- and postoperative period is a recurring event and may reach up to 80% of this segment [21–23]. This nutrient, in turn, may be related to metabolic phenotypes in obesity, considering that individuals of the MHO phenotype may have higher concentrations of 25(OH)D, possibly justified by a healthier metabolic profile compared to individuals of the MUHO phenotype [24]. Furthermore, it has been suggested that 25(OH)D may offer a protective metabolic effect in the MHO group [25]. It has also been reported that VDD may be related to cardiovascular events, especially in the presence of metabolic alterations associated with obesity [26,27].

In this sense, some studies argue about the possibility of 25(OH)D being considered a clinical marker for a healthy metabolic profile, as well as whether this nutrient can predict the progression from the MHO status to the MUHO, considering that VDD may contribute to the increased risk of developing CNCs [28–34]. Inclusive, VDR expression may underlie the various effects of 25(OH)D and provide a mechanistic basis for the association between VDD and diseases that are related to obesity [34–36], in which it has been suggested that the low-grade inflammation in obesity may be linked to VDD [37].

Thus, in the context of bariatric surgery, the presence of a healthy phenotype and preoperative adequacy of 25(OH)D could be related to more expressive metabolic benefits after bariatric surgery, however, there are no studies that address this issue. In this aspect, the present study found that when there is 25(OH)D adequacy, the means found for HOMA-IR, 6 months after RYGB, allow defining these individuals as metabolically healthy, regardless of the preoperative classification of the metabolic phenotype. Therefore, it is possible that preoperative 25(OH)D adequacy in both phenotypes may have a protective effect on metabolic health.

Although no significant differences were found between the phenotypes regarding serum 25(OH)D concentrations after bariatric surgery, MUHO participants had higher mean 1,25(OH)2D, which, in turn, showed a strong correlation with HOMA-IR. However, this post-surgical increase occurred only in the MUHO segment with vitamin D adequacy (25(OH)D). Thus, it is suggested that the increased 1,25(OH)2D concentrations in MUHO with 25(OH)D adequacy found in the present study may indicate an increased need for it, which in turn may have contributed to metabolic protection of these patients after surgery. Even in this segment, there were no cases of MUHO 6 months after RYGB.

Thus, it is possible that calcitriol may attenuate the action of preadipocytes in the basal release of IL-8 and IL-6 and in the action of macrophages, leading to a reduction in the production of MCP-1, which ratifies the anti-inflammatory effect, facilitating reduction of MUHO [38–40]. Moreover, some studies have reported the presence of vitamin D receptors (VDR) in ventricular cardiomyocytes and fibroblasts, suggesting an important action of this nutrient in the maintenance of cardiometabolic health [41,42]. In segments of patients with hypertension, 2DM and obesity, foam cell formation in isolated macrophages can be suppressed by 1,25(OH)₂D and the mechanism of action involves the reduction of LDL uptake [43]. In addition, experimental study suggests that the progression of coronary artery disease may be accelerated by the presence of VDD, due to the increased activation of the nuclear factor-κB, a nutrient indirectly related to the anti-inflammatory function [44].

In the context of type 2 diabetes mellitus pathophysiology, it has been reported that vitamin D may exhibit some actions in pancreatic beta cells such as activation of the VDR; and binding of 1,25(OH)₂D to the VDR, which promotes transcription of regulated genes to its active form. In addition, it is also responsible for the presence of the vitamin D responsive element (VDRE) in the promoter gene of insulin and the activation of the human insulin gene transcription caused by 1,25(OH)₂D [36]. According to experimental and epidemiological review studies, there was an association of VDRE with presence of IR, 2DM and decreased insulin secretion. Nevertheless, meta-analysis of clinical trial shows no significant effect of vitamin D supplementation on glycemic control [45]. In the present study, a decrease in mean glycated hemoglobin and insulin was found in all groups. Furthermore, there was no presence of 2DM after RYGB. Thus, it is possible that the reduction of body weight and, therefore, reduction of the inflammatory process promoted by obesity, may be associated with the improvement of these variables. Moreover, only patients with preoperative inadequate vitamin D with MUHO showed better results regarding the reduction of glucose that accompanied the increase on serum concentrations of 25(OH)D, which shifted from deficient to insufficient. Additionally, 75% transitioned to the healthy phenotype. Thus, it is suggested that this increase in vitamin D in the post-surgical period may contribute not only to a higher percentage of the MHO cases, but also to glucose reduction. In this sense, it has been reported that this vitamin has the ability to improve glucose homeostasis by optimizing the function of pancreatic β cells, thus increasing insulin secretion [46]. Moreover, it may also be associated with glucose uptake in adipocytes [37], a fact that may justify the present result.

Regarding the variables related to dyslipidemia, a reduction in cholesterol was observed. Besides, in the case of patients classified with vitamin D adequacy together with MUHO, there was also a reduction in dyslipidemia. In this sense, the literature indicates that vitamin D can reduce the accumulation of cholesterol in macrophages, as well as the uptake of LDL in atheroma plaques [47]. Furthermore, through the modulation of inflammatory responses, with reduce expression of TNF-α, IL-6, IL-1, and IL-8 of monocytes, TNF-α, IL-6, IL-1, and IL-8 of monocytes, Vitamin D may influence the pathophysiology of atherosclerosis [48,49]. In addition, it modulates thrombomodulin expression in monocytes, affecting platelet aggregation and thrombogenic activity [50]. However, there are no studies associating dyslipidemia with metabolic phenotypes. Therefore, the present study is the first to find this association. Thus, due to the widely reported metabolic actions of vitamin D, the adequacy of this vitamin in the preoperative period, even in the presence of an unhealthy phenotype, may contribute to the reduction of dyslipidemia and improvement of cholesterol concentrations. Thus, the present study suggests that because of these possible actions of vitamin D, even in the presence of an unhealthy phenotype, preoperative vitamin D adequacy may contribute to dyslipidemia reduction and cholesterol improvement.

It is worth mentioning that this increase of vitamin D may present pleiotropic effects on cardiovascular health, such as nuclear receptor activation in cardiomyocytes, vascular endothelial cells, and regulation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Thus, its deficiency in humans is associated with vascular dysfunction; arterial stiffness; left ventricular

hypertrophy, SAH, and dyslipidemia [51–54]. However, there were no changes in the cases of postoperative SAH.

The present study has the limitation of sample size, however, nonparametric statistical analyses minimize this feature. Furthermore, this is the first study to assess, in a joint manner, the inherent results of vitamin D adequacy together with metabolic phenotypes on remission of CNCs after RYGB. This fact may contribute to strategies to be implemented preoperatively to minimize the presence of CNCs in the early postoperative period.

5. Conclusions

Given the results, it was possible to observe that bariatric surgery can negatively influence the achievement of better metabolic profiles, including changes in serum 25(OH)D. These changes were more prominent in those with vitamin D adequacy in the preoperative period since it contributed to dyslipidemia reduction and cholesterol improvement after surgery in both metabolic phenotypes. Additionally, the postoperative increase in 25(OH)D was accompanied by a reduction in glucose in those with vitamin D inadequacy and presence of the MUHO phenotype. Therefore, it is suggested that further research on this topic should be conducted to identify whether adequate preoperative vitamin D in both metabolic phenotypes may contribute to a protective metabolic effect.

Author Contributions: The authors declare that they have contributed equally to this work. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital Universitário Clementino Fraga Filho and the Faculty of Medicine of the Federal University of Rio de Janeiro, under n° 360/60, Research Protocol n° 011/10, on 15 May 2010.

Informed Consent Statement: Written informed consent has been obtained from the patient(s) to publish this paper.

Acknowledgments: We gratefully acknowledge the staff of the FAPERJ (Research Support Foundation of the State of Rio de Janeiro), CAPES (Higher Education Personnel Improvement Coordination) and CNPq (National Council for Scientific and Technological Development) for their support and assistance to the field work. Special thanks to all the study participants and parents for their contribution.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Associação Brasileira para o estudo da obesidade e síndrome metabólica (ABESO). *Diretrizes Brasileiras de Obesidade*, 4th ed.; AC farmacêutica: St. Paul, Brazil, 2016.
2. Crewe, C.; An, Y.A.; Scherer, P.E. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: Inflammation fibrosis and impaired angiogenesis. *J. Clin. Investig.* **2017**, *127*, 74–82. [[CrossRef](#)]
3. Stefan, N.; Schick, F.; Häring, H.U. Causes, Characteristics and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab.* **2017**, *29*, 292–300. [[CrossRef](#)]
4. Karpe, F.; Pinnick, K.E. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue to whole body phenotypes. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2015**, *11*, 90–100. [[CrossRef](#)]
5. González-Muniesa, P.; Garcia-Gerique, L.; Quintero, P.; Arriaza, S.; Lopez-Pascual, A.; Martínez, J.A. Effects of Hyperoxia on Oxygen-Related Inflammation with a Focus on Obesity. *Oxid. Med. Cell Longev.* **2015**, *2016*, 8957827. [[CrossRef](#)]
6. Karki, S.; Farb, M.G.; Myers, S.; Apovian, C.; Hess, D.T.; Gokce, N. Effect of Bariatric Weight Loss the Adipose Lipolysis Transcriptome in Obese Humans. *Mediators Inflamm.* **2015**, *2015*, 106237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Goday, A.; Benaiges, D.; Parri, A.; Ramón, J.M.; Roux, J.A.F.; Botet, J.P. Can bariatric surgery improve cardiovascular risk factor in the metabolically healthy but morbidly obese patient? *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2014**, *10*, 871–876. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Jimenez, A.; Perea, V.; Corcelle, R.; Moizé, V.; Lacy, A.; Vidal, J. Metabolic effects of bariatric surgery in insulin sensitive morbidly obese subjects. *Obes. Surg.* **2013**, *23*, 494–500. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Pelascini, E.; Pasquer, E.D.A.; Poncet, G.; Gouillat, C.; Robert, M. Should we wait for metabolic complications before operating on obese patients? Gastric bypass outcomes in metabolically healthy obese individuals. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2016**, *12*, 9–56. [[CrossRef](#)]
10. Ricieri, R.A. Consequências das Alterações Gastrointestinais em Indivíduos Submetidos à Cirurgia Bariátrica. Master's Thesis, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brazil, 2010.

11. Bloomberg, R.D.; Fleishman, A.; Nalle, J.E.; Herron, D.M.; Kini, S. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: What have we learned? *Obes. Surg.* **2005**, *15*, 145–154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Fandiño, J.; Benchimol, A.K.; Coutinho, W.F.; Appolinário, J.C. Cirurgia Bariátrica: Aspectos Clínico-Cirúrgicos e Psiquiátricos. *Rev. Psiquiatr.* **2004**, *26*, 47–51. [[CrossRef](#)]
13. Cordeiro, A.; Santos, A.; Bernardes, M.; Ramalho, A.; Martins, M.J. Vitamin D metabolism in human adipose tissue: Could explain low vitamin D status in obesity? *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* **2017**, *33*, 20170003. [[CrossRef](#)]
14. Charoenngam, N.; Holick, M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* **2020**, *15*, 2097. [[CrossRef](#)]
15. Holick, M.F.; Binkley, N.C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Gordon, C.M.; Hanley, D.A.; Heaney, R.P. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2012**, *97*, 1153–1158. [[CrossRef](#)]
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* **2019**, *42*, S182–S183.
17. Xavier, H.T.; Izar, M.C.; Faria Neto, J.R.; Assad, M.H.; Rocha, V.Z.; Sposito, A.C.; Fonseca, F.A.; dos Santos, J.E.; Santos, R.D.; Bertolami, M.C.; et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq. Bras. Cardiol.* **2013**, *101*, 1–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. World Health Organization. *Body Mass Index Classification—Report of a WHO Consultation on Obesity*; WHO: Geneva, Switzerland, 1995.
19. Dorsey, J.G.; Cooper, W.T. Retention Mechanisms of bonded-phase Liquid Chromatography. *Anal. Chem.* **1994**, *17*, 857–867. [[CrossRef](#)]
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq. Bras. Cardiol.* **2016**, *107*, 3.
21. Schaaf, C.; Gugenheim, J. Impact of Preoperative Serum Vitamin D Level on Postoperative Complications and Excess Weight Loss after Gastric Bypass. *Obes. Surg.* **2017**, *27*, 1982–1985. [[CrossRef](#)]
22. Leigh, A.; Xiang, Z.; Caufield-Noll, C.P.; Schweitzer, M.A.; Magnuson, T.H.; Steele, K.E. Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: A comprehensive literature review. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2016**, *12*, 693–702.
23. Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 266–281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Karelis, A.D.; Faraj, M.; Bastard, J.P.; Faraj, M.; Bastard, J.P.; St-Pierre, D.H. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2005**, *90*, 4145–4150. [[CrossRef](#)]
25. Karelis, A.D.; Rabasa-Lhoret, R. Characterization of metabolically healthy but obese individuals: Should we add vitamin D to the puzzle? *Diabetes Metab.* **2014**, *40*, 319–321. [[CrossRef](#)]
26. Esteghamati, A.; Aryan, Z.; Esteghamati, A.; Nakhjavani, M. Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: Associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. *Diabetes Metab.* **2014**, *40*, 347–355. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Tosunbayraktar, G.; Bas, M.; Kut, A.; Buyukkaragoz, A.H. Low serum 25(OH)D levels are associated to higher BMI and metabolic syndrome parameters in adult subjects in Turkey. *Afr. Health Sci.* **2015**, *15*, 1161–1169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Harrison, S.R.; Danyang, L.; Jeffery, L.E.; Raza, K.; Hewison, M. Vitamin D, Autoimmune Disease and Rheumatoid Arthritis. *Calcif. Tissue Int.* **2020**, *106*, 58–75. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Miao, Z.; Wang, S.; Wang, Y.; Guo, L.; Zhang, J.; Liu, Y. A Potential Linking between Vitamin D and Adipose Metabolic Disorders. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2020**, *2020*, 2656321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Krishna, S.M. Vitamin D as A Protector of Arterial Health: Potential Role in Peripheral Arterial Disease Formation. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 4907. [[CrossRef](#)]
31. Bartosik-Psujek, H.; Psujek, M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. *Neurol. Neuroch. Pol.* **2019**, *53*, 113–122. [[CrossRef](#)]
32. Haykal, T.; Samji, V.; Zayed, Y.; Gakhal, I.; Dhillon, H.; Kheiri, B. The role of vitamin D supplementation for primary prevention of cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.* **2019**, *9*, 480–488. [[CrossRef](#)]
33. Ricci, C.; Gaeta, M.; Rausa, E.; Asti, E.; Bandera, F.; Bonavina, L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: A meta-analysis and meta regression study with 5-year follow-up. *Obes. Surg.* **2015**, *25*, 397–405. [[CrossRef](#)]
34. Chacko, S.A.; Song, Y.; Manson, J.E.; Van Horn, L.; Eaton, C.; Martin, L.W.; McTiernan, A.; Curb, J.D.; Wylie-Rosett, J.; Phillips, L.S.; et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* **2011**, *94*, 209–217. [[CrossRef](#)]
35. Grineva, E.N.; Karonova, T.; Micheeva, E.; Belyaeva, O.; Nikitina, I.L. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging* **2013**, *5*, 575–581.
36. Griz, L.H.; Bandeira, F.; Gabbay, M.A.; Dib, S.A.; Carvalho, E.F. Vitamin D and diabetes mellitus: An update 2013. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **2014**, *58*, 1–8. [[CrossRef](#)]
37. Marcotorchino, J.; Gouranton, E.; Romier, B.; Tournaire, F.; Astier, J.; Malezet, C.; Amiot, M.J.; Landrier, J.F. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Mol. Nutr. Food Res.* **2012**, *56*, 1771–1782. [[CrossRef](#)]
38. Gao, D.; Trayhurn, P.; Bing, C. Macrophage-secreted factors inhibit ZAG expression and secretion by human adipocytes. *Mol. Cell Endocrinol.* **2010**, *325*, 135–142. [[CrossRef](#)]
39. Ching, S.; Kashinkunti, S.; Niehaus, M.D.; Zinser, G.M. Mammary adipocytes bioactivate 25-hydroxyvitamin D₃ and signal via vitamin D₃ receptor, modulating mammary epithelial cell growth. *J. Cell Biochem.* **2011**, *112*, 3393–3405. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

40. Hewison, M. Vitamin D and innate and adaptive immunity. *Vitam. Horm.* **2011**, *86*, 23–62. [[PubMed](#)]
41. Emdin, C.A.; Khera, A.V.; Natarajan, P.; Klarin, D.; Zekavat, S.M.; Hsiao, A.J. Genetic association of waist-to-hip ratio with cardiometabolic traits, type 2 diabetes, and coronary heart disease. *JAMA* **2017**, *317*, 626–634. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Esmaili, H.; Bahreynian, M.; Qorbani, M.; Motlagh, M.E.; Ardalan, G.; Heshmat, R. Prevalence of general and abdominal obesity in a nationally representative sample of Iranian children and adolescents: The CASPIAN-IV study. *Iran. J. Pediatr.* **2015**, *25*, e401. [[CrossRef](#)]
43. MacLean, P.S.; Higgins, J.A.; Johnson, G.C.; Fleming-Elder, B.K.; Donahoo, W.T.; Melanson, E.L. Enhanced metabolic efficiency contributes to weight regain after weight loss in obesity prone rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2004**, *287*, R1306–R1315. [[CrossRef](#)]
44. Lespessailles, E.; Toumi, H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Exp. Biol. Med.* **2017**, *242*, 1086–1094. [[CrossRef](#)]
45. Gustafsson, J.A.; Katzenellenbogen, B.; Jameson, J.L.; Roth, J.; Melmed, S.; McDonnell, D.; Wartofsky, L.; Crowley, W.F., Jr.; Griz, L.H.; Becker, C.; et al. Endocrine Society 2014 Laureate Awards. *Horm. Cancer* **2014**, *5*, 339–355.
46. Lips, P.; Eekhoff, M.; van Schoor, N.; Oosterwerff, M.; de Jongh, R.; Krul-Poel, Y. Vitamin D and type 2 diabetes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2017**, *173*, 280–285. [[CrossRef](#)]
47. Sung, C.C.; Liao, M.T.; Lu, K.C.; Wu, C.C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J. Biomed. Biotechnol.* **2012**, *2012*, 634195. [[CrossRef](#)]
48. Livhits, M.; Mercado, C.; Yermilov, I.; Parikh, J.A.; Dutton, E.; Mehran, A. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: Systematic review. *Obes. Surg.* **2012**, *22*, 70–89. [[CrossRef](#)]
49. Hatoum, I.K.; Greenawald, D.M.; Cotsapas, C.; Reitman, M.L.; Daly, M.J.; Kaplan, L.M. Heritability of the weight loss response to gastric bypass surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, E1630–E1633. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Legro, R.S. Effects of obesity treatment on female reproduction: Results do not match expectations. *Fertil. Steril.* **2017**, *107*, 860–867. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Lotta, L.A.; Wittemans, L.B.L.; Zuber, V.; Stewart, I.D.; Sharp, S.J.; Luan, J. Association of genetic variants related to gluteo femoral vs. abdominal fat distribution with type 2 diabetes, coronary disease, and cardiovascular risk factors. *JAMA* **2018**, *320*, 2553–2563. [[CrossRef](#)]
52. Podzolkov, V.I.; Pokrovskaya, A.E.; Panasenka, O.I. Vitamin D deficiency and cardiovascular pathology. *Ter. Arkh.* **2018**, *90*, 144–150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Mheid, I.A.; Quyyumi, A.A. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Controversy Unresolved. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 89–100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Wimalawansa, S.J. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2018**, *175*, 29–43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Vitamina D e fenótipo metabólico na perda de peso após cirurgia bariátrica: Um estudo longitudinal. Artigo publicado na Obesity Surgery [Fator de impacto: 2,9]

Obesity Surgery
<https://doi.org/10.1007/s11695-024-07148-x>



ORIGINAL CONTRIBUTIONS



Vitamin D and the Metabolic Phenotype in Weight Loss After Bariatric Surgery: A Longitudinal Study

Suelem Pereira da Cruz¹ · Sabrina Pereira da Cruz¹ · Sílvia Pereira² · Carlos Saboya³ · Andréa Ramalho¹

Received: 25 December 2023 / Revised: 29 February 2024 / Accepted: 29 February 2024
 © The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2024

Abstract

Purpose To evaluate the influence of vitamin D (VD) concentrations coupled with metabolic phenotypes preoperatively and 6 months after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) on body variables and weight loss.

Materials and Methods A longitudinal, retrospective, analytical study comprising 30 adult individuals assessed preoperatively (T0) and 6 months (T1) after undergoing Roux-en-Y gastric bypass. The participants were distributed preoperatively into metabolically healthy obese (MHO) and metabolically unhealthy obese individuals (MUHO) according to the HOMA-IR classification, as well as the adequacy and inadequacy of vitamin D concentrations in the form of 25(OH)D. All participants were assessed for weight, height, body mass index (BMI), waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WHtR), visceral adiposity index (VAI), body circularity index (BCI), body adiposity index (BAI), weight loss, and assessment of 25(OH)D and 1,25(OH)2D concentrations using high-performance liquid chromatography with an ultraviolet detector (HPLC–UV). The statistical program used was SPSS version 21.

Results VD adequacy and a healthy phenotype in the preoperative period may play an important role concerning body fat distribution, as the body averages for WHtR (0.020*) and BCI (0.020*) were lower in MHO participants. In comparison, those with VD inadequacy and MUHOs had higher BAI averages (0.000*) in the postoperative period. Furthermore, it is possible that VD inadequacy before and after RYGB, even in the presence of an unhealthy phenotype, may contribute to the increase in VAI values (0.029*) after this surgery. Only those with inadequate VD and MUHOs had higher 25(OH)D concentrations. Besides, this unhealthy phenotype had a greater reduction in BMI in the early postoperative period ($p < 0.001$).

Conclusion This study suggests that VD adequacy and the presence of a healthy phenotype appear to have a positive impact on the reduction of visceral fat in the context of pre- and postoperative obesity. In addition, there was a greater weight reduction in those with VD inadequacy and in MUHO, which suggests that the volumetric dilution effect of VD and catabolism after bariatric surgery is more pronounced in this specific metabolic phenotype.

Keywords Bariatric Surgery · Obesity · Body Variables · Anthropometric Characteristics · Weight Loss · Ectopic Fat · Metabolic Phenotypes · Vitamin D

Suelem Pereira da Cruz, Sabrina Pereira da Cruz, Sílvia Pereira, Carlos Saboya, and Andréa Ramalho have contributed equally to this work.

✉ Suelem Pereira da Cruz
suelemcruz.med@gmail.com
 Sabrina Pereira da Cruz
sabrina.cruz.ufej@gmail.com
 Sílvia Pereira
se.pereira@gmail.com
 Carlos Saboya
cjsaboya@carlossaboya.com.br
 Andréa Ramalho
aramalho.rj@gmail.com

¹ Center for Research On Micronutrients, Federal University of Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ), Rio de Janeiro 21941-902, Brazil

² Multidisciplinary Center for Bariatric and Metabolic Surgery, Federal University of Rio de Janeiro (NPqM/UFRJ), Rio de Janeiro 21941-902, Brazil

³ Brazilian Society of Bariatric and Metabolic Surgery, Rio de Janeiro 22280-020, Brazil

Published online: 08 March 2024

Springer

Introduction

The main objective of bariatric surgery, regardless of the technique chosen, is intrinsically linked to the reduction of body weight and the subsequent remission of chronic non-communicable diseases (NCDs), most of which usually manifest themselves at least 6 months after the procedure [1–3].

This initial postoperative period can be characterized as the most catabolic phase of the process, due to the significant changes occurring in both the quantity and quality of food consumption, as well as the hormonal and neural adaptations of the gastrointestinal system.

One area of extreme relevance in understanding obesity-related diseases involves analyzing the distribution and functionality of the adipose tissue (AT). Among the types of body fat, visceral fat has been identified as particularly relevant concerning the development of NCDs such as coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus (DM2), dyslipidemia, and systemic arterial hypertension (SAH) [4–6]. These conditions make up a metabolic risk profile, characterized by imbalances in cardiometabolic and inflammatory parameters, which is known as metabolically unhealthy obesity (MUHO) [7, 8]. It is important to note that, even among obese individuals, there is variability in the metabolic response and some are considered metabolically healthy obese individuals (MHO) [9, 10].

About AT functionality, a theory has emerged that associates the different adaptive capacities of the adipose tissue to excess energy, which are directly related to lipogenesis, adipogenesis, apoptotic/antiapoptotic pathways, and angiogenesis [4, 11–14, 16, 17]. In this context, MUHO individuals tend to have inadequate AT function, which leads to the appearance of lipotoxic products and insulin resistance (IR), as well as an increase in the storage of ectopic and visceral fat, when compared to MHOs.

Most of the studies assessing the body characteristics of the metabolic phenotypes of those who undergo bariatric surgery mainly consider body mass index (BMI), which is not very effective in distinguishing central from peripheral fat [15]. It is therefore recommended that BMI be used in conjunction with other complementary methods such as waist circumference (WC), waist-to-height ratio (WHR), body circularity index (BCI), visceral adiposity index (VAI), and body adiposity index (BAI).

In addition to the relationship between AT functionality and metabolic phenotypes, some studies report a possible influence of vitamin D deficiency (VDD) on total body mass gain. This association is due to the action of this vitamin in regulating lipogenesis and inhibiting lipolysis in human adipocyte cultures, as well as inhibiting the expression of the adipocyte uncoupling protein, which may

compromise AT metabolic efficiency. In addition, there is evidence to indicate that VDD can stimulate the differentiation of preadipocytes into mature adipocytes, potentially contributing to an increase in BMI [16].

In this context, it can be seen that inadequate VD may be related to increased body weight and consequent predisposition to the risk of developing NCDs. However, to date, there have been no studies investigating the relationship between VD and loss of body mass, especially about metabolic phenotypes after bariatric surgery. Given the above, it is important to carry out studies that consider the assessment of body variables other than BMI and their relationship with inadequate VD, particularly about metabolic phenotypes after bariatric surgery. These studies can play a fundamental role in understanding the complex interactions between VD, body composition, and metabolic outcomes, which in turn can contribute to improving strategies for the treatment and prevention of obesity and NCDs.

Methodology

This is a longitudinal, retrospective, analytical study comprising 30 adult individuals with obesity who underwent RYGB, selected for convenience at the Multidisciplinary Center for Bariatric and Metabolic Surgery located in Rio de Janeiro, from July 2019 to September 2020. Participants who met the inclusion and exclusion criteria of the study were assessed preoperatively (T0) and followed up 6 months postoperatively (T1). The study participants were also distributed preoperatively into MHO and MUHO according to the HOMA-IR classification, as well as in terms of adequacy and inadequacy of 25(OH)D concentrations according to the criteria designed by Holick et al. (2012) [17–19].

The inclusion criteria were adults of both sexes classified with a body mass index (BMI) ≥ 35 kg/m² and age ≥ 20 and < 60 years preoperatively, who formally authorized the procedure by signing the informed consent form. Therefore, adherence to the postoperative supplementation protocol was one of the inclusion criteria in the study. The exclusion criteria were having undergone previous malabsorptive and restrictive surgery; having intestinal malabsorptive syndromes, neoplasms, use of drugs to lose total body mass, and alcohol consumption of more than 20 g/day for women and 40 g/day for men; being pregnant or breastfeeding; and having kidney failure and liver disease, except non-alcoholic fatty liver disease, endocrinopathies (hypothyroidism, hypercortisolemia), acute and chronic infections, use of anticonvulsant medication or drugs that interfere with VD metabolism, and use of medication or supplements rich in VD for 2 months before the first laboratory test.

The instrument used to collect the data was pre-tested and consisted of a form filled in by a single interviewer

who consulted the medical records. All the participants in this study were assessed for anthropometric variables and laboratory tests. Written, informed consent was obtained from all the participants. The study was approved by the local Ethics Committee.

About anthropometric variables, weight (kg), height (m), and waist circumference (cm) were measured. Weight and height data were used to calculate BMI, where the cutoff point for class II and III obesity was $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, as recommended by the WHO (2017) [20]. The cutoff points for assessing waist circumference (WC) were associated with the risk of metabolic complications associated with obesity, as suggested by the WHO (1999) [21].

Based on these variables, body composition was assessed using the waist-to-height ratio (WHR) which is considered to be the most sensitive of the indicators of central obesity as it minimizes the erroneous assessment of health risks in adults of different heights. Furthermore, studies have shown this index is more sensitive in discriminating obesity between the sexes, different age groups, and ethnicities [22–24, 26]. It should be noted that the cutoff point used was 0.50 [25].

In addition, the body adiposity index (BAI) proposed by Bergman et al. was also calculated to estimate the amount of body fat. It is the new method for assessing body composition and has been considered a substitute for BMI, as it is reliable when they are related [27, 28]. The cutoff points for identifying obese women and men were as follows: > 39 for women and > 25 for men aged 20 to 39, and > 40 for women and > 27 for men aged 40 to 59 [30].

Considering that the gold standard methods for assessing visceral fat are expensive and that measuring WC alone does not distinguish between subcutaneous and visceral fat, Amato et al. [29] developed the visceral adiposity index (VAI) that is based on anthropometric parameters (WC and BMI) and biochemical parameters (triglycerides and HDL cholesterol). This method aims to estimate visceral adiposity dysfunctions associated with cardiometabolic risk and metabolic syndrome components, as well as to assess the risk of complications related to visceral obesity [29, 31, 32].

The body circularity index (BCI) proposed by Thomas et al. was also calculated using the following variables: weight (kg), height (cm), waist circumference (cm), gender, age, and race, using the online tool developed for this purpose by the Pennington Biomedical Research Center at Louisiana State University (LSU), available at <http://www.pbrc.edu/bodyroundness> [33].

The excess weight loss parameter (%EWL) was assessed [34–36]; weight loss (WL) was calculated using the formula: $\text{CW} = \text{initial weight} - \text{current weight}$, and excess weight (EW) was calculated using the formula: $\text{CW} = \text{current weight} - \text{ideal weight}$.

Biochemical tests were conducted to assess the homeostatic model—insulin resistance using a specific calculation of the Homeostasis Model Assessment Estimate for Insulin Resistance (HOMA-IR). The latter was used to assess insulin resistance, with values equal to or above 2.5 being used as the cutoff point [13, 19, 37–39].

Vitamin D was analyzed in the form of 25(OH)D and 1,25(OH)2D using high-performance liquid chromatography with an ultraviolet detector (HPLC–UV) [39]. In this way, this nutrient was assessed in the form of 25(OH)D and classified as deficient ($\leq 20 \text{ ng/mL}$), insufficient ($\geq 21 \text{ ng/mL}$ and $< 29 \text{ ng/mL}$), and adequate ($\geq 30 \text{ ng/mL}$ and $< 100 \text{ ng/mL}$), and inadequate patients were those with insufficiency and deficiency [17].

Statistical analyses were carried out using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows version 21.0. The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess the normality of the sample. For quantitative variables, the measures of central tendency and dispersion (mean and standard deviation) were calculated, and the Man-Whitney or Kruskal–Wallis or Wilcoxon test was used to compare the means. To test the homogeneity of proportions between categorical variables, Pearson's chi-square test, Fisher's exact test, and linear correlation (Spearman test) were applied between non-parametric variables. The significance level adopted was 5% ($p < 0.05$).

Results

This study presents the results of 30 individuals in the pre-operative period of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), 60% female and 40% male. When subdivided by the HOMA-IR classification criteria or by VD adequacy/inadequacy, it was observed that there were no significant differences between the sexes or concerning BMI ($p = 0.077$; $p = 0.457$, respectively).

When assessing vitamin D adequacy together with different classifications of metabolic phenotypes comparing pre- and post-RYGB, it was observed that there was a reduction for almost all the body variables studied, except VAI. Furthermore, BCI was only reduced for those with a healthy phenotype (Table 1). In addition, for those with vitamin D inadequacy, both phenotypes showed a significant reduction in body variables, except for VAI for those with MUHO (Table 2).

With individuals with vitamin D inadequacy and different metabolic phenotypes before and after bariatric surgery, it was noted that those with a healthy phenotype had a significant reduction in all body variables. However, in the MHO individuals, there was an increase in VAI in the postoperative period. Furthermore, when the patient was classified as having inadequate vitamin D and had been classified as a

Table 3 Mean of body and biochemical variables considering vitamin D adequacy and different metabolic phenotypes before and 6 months post-operatively

	Adequate vitamin D and MHO T0 (n=4)	Adequate vitamin D and MUHO T0 (n=4)	p-value	Adequate vitamin D and MHO T1 (n=4)	Adequate vitamin D and MUHO T1 (n=4)	p-value
Age	44.50 ± 2.88	38.00 ± 13.85	1.00	44.50 ± 2.88	38.00 ± 13.85	1.00
Weight	135.40 ± 28.29	126.25 ± 2.75	1.00	102.15 ± 23.99	94.65 ± 12.90	0.564
BMI (kg/m ²)	44.49 ± 2.29	45.88 ± 2.75	0.248	33.51 ± 3.61	34.26 ± 2.14	0.773
WHtR	0.78 ± 0.006	0.81 ± 0.01	0.020*	0.61 ± 0.017	0.66 ± 0.02	0.042*
WC (cm)	135.50 ± 9.81	135.00 ± 5.77	1.000	106.25 ± 6.23	110.75 ± 6.18	0.384
BAI	59.43 ± 2.83	25.54 ± 15.66	0.245	46.67 ± 3.05	51.90 ± 2.99	0.081
BCI	31.03 ± 0.26	32.38 ± 0.75	0.020*	24.07 ± 0.72	26.33 ± 0.99	0.042*
VAI	0.26 ± 0.04	0.21 ± 0.10	0.248	0.33 ± 0.17	0.29 ± 0.17	0.773
EW	68.53 ± 19.03	63.40 ± 5.66	1.000	35.28 ± 15.47	31.80 ± 7.10	0.386
%EW	49.82 ± 14.74	50.17 ± 7.20	0.564	118.63 ± 88.24	104.00 ± 30.80	0.564
25(OH)D (ng/mL)	41.32 ± 7.27	33.32 ± 1.14	0.043*	45.10 ± 8.62	27.70 ± 6.60	0.021*
1,25(OH)2D (ng/mL)	37.47 ± 1.41	52.75 ± 11.29	0.021*	50.34 ± 12.89	52.75 ± 9.14	0.663

Mann-Whitney was used for continuous variables (* $p \leq 0.05$). Biochemical variables: *HDL-c* high-density lipoprotein cholesterol, *HOMA-IR* homeostasis model assessment for insulin resistance, *LDL-c* low-density lipoprotein cholesterol, *VLDL* very low-density lipoprotein cholesterol, *TG* triglycerides, *25(OH)D* 25-hydroxyvitamin D, and *1,25(OH)2D* 1,25 dihydroxyvitamin D. Body variables: *BMI* body mass index, *WHtR* waist-to-height ratio, *WC* waist circumference, *BAI* body adiposity index, *BCI* body circularity index, *VAI* visceral adiposity index, *EW* excess weight

Table 4 Mean of body and biochemical variables considering vitamin D inadequacy and different metabolic phenotypes pre- and 6 months post-operatively

	Inadequate vitamin D and MHO T0 (n=10)	Inadequate vitamin D and MUHO T0 (n=10)	p-value	Inadequate vitamin D and MHO T1 (n=10)	Inadequate vitamin D and MUHO T1 (n=12)	p-value
Age	48.80 ± 8.28	46.00 ± 10.21	0.233	56.00 ± 48.80	46.00 ± 10.21	0.233
Weight	123.24 ± 15.33	110.50 ± 15.15	0.035*	103.80 ± 91.54	79.91 ± 10.95	0.013*
BMI (kg/m ²)	40.18 ± 4.76	39.97 ± 2.76	0.843	38.59 ± 29.26	29.05 ± 3.62	0.742
WHtR	0.70 ± 0.05	0.72 ± 0.02	0.166	0.65 ± 0.56	0.57 ± 0.03	0.553
WC (cm)	123.80 ± 10.03	120.83 ± 4.91	0.507	110.00 ± 98.50	95.91 ± 7.28	0.355
BAI	53.47 ± 4.64	56.72 ± 3.59	0.029*	42.59 ± 4.63	44.99 ± 3.81	0.235
BCI	27.95 ± 2.14	28.87 ± 0.92	0.166	21.98 ± 2.22	22.63 ± 1.63	0.553
VAI	0.29 ± 0.18	0.20 ± 0.12	0.147	0.45 ± 0.16	0.34 ± 0.26	0.114
EW	55.73 ± 12.66	48.18 ± 10.50	0.114	24.03 ± 10.14	17.60 ± 9.78	0.235
%EW	57.77 ± 12.56	63.48 ± 18.84	0.553	170.09 ± 137.37	315.30 ± 353.36	0.553
25(OH)D (ng/mL)	22.22 ± 5.53	17.37 ± 3.59	0.056	27.70 ± 6.60	25.26 ± 6.89	0.291
1,25(OH)2D (ng/mL)	34.27 ± 10.06	45.62 ± 8.34	0.018*	38.94 ± 13.36	47.12 ± 9.20	0.121

Mann-Whitney was used for continuous variables (* $p \leq 0.05$). Biochemical variables: *HDL-c* high-density lipoprotein cholesterol, *HOMA-IR* homeostasis model assessment for insulin resistance, *LDL-c* low-density lipoprotein cholesterol, *VLDL* very low-density lipoprotein cholesterol, *TG* triglycerides, *25(OH)D* 25-hydroxyvitamin D, and *1,25(OH)2D* 1,25 dihydroxyvitamin D. Body variables: *BMI* body mass index, *WHtR* waist-to-height ratio, *WC* waist circumference, *BAI* body adiposity index, *BCI* body circularity index, *VAI* visceral adiposity index, *EW* excess weight

Discussion

To date, there have been no studies evaluating the effects of the combination of different metabolic phenotypes and adequate or inadequate levels of VD on body variables after RYGB, and this is the first to investigate this issue.

When considering VD adequacy concerning the different metabolic phenotypes, with an equivalent surgery time, it was observed that MHO individuals had lower mean WHtR and BCI. Thus, the results of this study suggest that when VD is present at adequate levels and in combination with a healthy metabolic phenotype, there may be a positive influence on the distribution of ectopic body fat. These

findings raise the possibility that the interaction between metabolic status and VD adequacy plays an important role in outcomes after RYGB surgery, especially in body fat distribution.

In addition to the metabolic repercussions resulting from the accumulation of central fat, the literature suggests that adequate serum concentrations of VD [25(OH)D] can contribute to a protective metabolic effect in those with a healthy phenotype [40, 41]. In the context of bariatric surgery, similar and amplified results are found, as adequate preoperative VD, regardless of metabolic phenotype classification, can contribute to a protective effect on metabolic health [42]. In this context, the present study confirms the findings in the literature, as it indicates that in the presence of obesity together with inadequate VD, there was an increase in BAI in MUHO individuals when compared to MHO individuals.

In this context, studies evaluating the relationship between VD concentration and obesity have identified a significant inverse correlation between this vitamin and several body variables, including BMI, WC, hip circumference (HC), WHtR, fat mass, and total body mass [43]. In addition, this inverse association has also been observed in other variables, such as subcutaneous adipose tissue (SAT), visceral adipose tissue (VAT), and % body fat (BF) [44, 45].

In this sense, studies highlight that visceral adipose tissue in obese individuals, per se, leads to a decrease in the mRNA levels of CYP2J2 (25-hydroxylase)/CYP27B1 [44, 45] and an increase in vitamin D receptor (VDR) expression, especially in visceral preadipocytes during the differentiation process, when compared to subcutaneous adipose tissue [46–48]. This suggests that visceral adipose tissue may be an important site for VD metabolism with an impact on VDD [47, 49–52]. The present study, when considering VD inadequacy in conjunction with the different metabolic phenotypes before and after RYGB, showed that VAI increased in MHOs, which may suggest that even in the presence of a healthy phenotype, VD inadequacy may contribute to increased VAI values after RYGB. When comparing the groups before and after surgery, this study found that 25(OH)D concentrations were higher in individuals with inadequate VD and MUHO. In addition, this unhealthy phenotype had a greater reduction in BMI in the early postoperative period.

From this perspective, the literature shows that after the loss of total body mass in obese individuals, AT can metabolize VD. This can lead to an increase in serum 25(OH)D concentrations and an increase in the expression levels of the 25-hydroxylase CYP2J2 enzyme, as well as a decrease in the action of the 1 α -hydroxylase CYP27B1 enzyme in the SAT of these individuals [47]. Besides, the increase in 25(OH)D concentrations may also occur due to the “capture” of this vitamin by the AT, especially the visceral adipose tissue. Therefore, based on the results of the present study, it is possible to infer that, in the presence of inadequate VD and

the context of an unhealthy metabolic phenotype in the pre-surgical period, there may be an increase in the production of the active form of VD, 1,25(OH)₂D, to raise the levels of VD in the form of 25(OH)D after RYGB.

Increased serum 25(OH)D concentrations have been associated with an increase in the beneficial effects of total body mass loss, partly due to the potential anti-inflammatory effect of VD, as indicated by some studies [46, 53, 54]. Therefore, in the present study, the higher concentrations of VD found in MUHOs may have contributed to the greater reduction in BMI noted in these individuals, differently from other studies that show that, during and/or after the process of reducing total body mass promoted by bariatric surgery, VD metabolism can be modified, thus favoring its inadequacy [55, 56]. This effect may be exacerbated by the reduced availability of the vitamin, especially due to visceral adipose tissue, the main reservoir of VD in the body [54, 57, 58]. This situation is particularly relevant in the case of MUHO, as demonstrated in this study, which revealed increased levels of VAI when compared to healthy phenotypes. The results of this research indicate that individuals with MUHO and VD inadequacy showed a significant increase in this vitamin during the postoperative period, which may have contributed to optimizing its effects on weight loss.

This study was limited by its sample size; however, statistical analyses appropriate to the characteristics of the sample were adopted. Furthermore, this is the first study to evaluate the influence of metabolic phenotypes in conjunction with vitamin D on weight loss in this population segment. Therefore, we recommend future, complementary studies to elucidate how this vitamin can influence body variables and weight loss in metabolic phenotypes after bariatric surgery.

Conclusion

The presence of a healthy phenotype and adequate levels of VD seems to have a positive impact on the reduction of visceral fat in the context of obesity, both before bariatric surgery and 6 months after the procedure. This result suggests the possibility of a protective effect associated with the combination of a healthy metabolic phenotype and adequate levels of vitamin D. In addition, the study revealed greater weight reduction among individuals with inadequate vitamin D and metabolic unhealthy obesity. This suggests that the volume-diluting effect of vitamin D and catabolism after bariatric surgery is more pronounced in this specific metabolic phenotype. As a result, the influence of vitamin D appears to be more significant in optimizing weight loss among metabolically unhealthy obese individuals.

Declarations

Ethical Approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Conflict of Interest The authors declare no competing interests.

References

1. ABESO. (2022). Posicionamento sobre o tratamento nutricional do sobrepeso e da obesidade. <https://www.abeso.org.br/posicionamento-nutricional>
2. Bradley LE, Forman EM, Kerrigan SG, et al. Project HELP: a remotely delivered behavioral intervention for weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2017;27(3):586–98. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2337-3>.
3. Bradley LE, Forman EM, Kerrigan SG, et al. A pilot study of an acceptance-based behavioral intervention for weight regain after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2016;26(10):2433–41. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2125-0>.
4. Crewe C, An YA, Scherer PE. The ominous triad of adipose tissue dysfunction: inflammation, fibrosis, and impaired angiogenesis. *J Clin Invest*. 2017;127(1):74–82. <https://doi.org/10.1172/JCI88883>.
5. Ferreira FG, Juvanhol LL, da Silva DCG, et al. Visceral adiposity index is a better predictor of unhealthy metabolic phenotype than traditional adiposity measures: results from a population-based study. *Public Health Nutr*. 2019;22(9):1545–54. <https://doi.org/10.1017/S136898001800335X>.
6. Sato F, Maeda N, Yamada T, et al. Association of epicardial, visceral, and subcutaneous fat with cardiometabolic diseases. *Circ J*. 2018;82:502–8.
7. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa004. <https://doi.org/10.1210/endo/bnaa004>.
8. Ghasheh AL, Scherer PE. Adipogenesis and metabolic health. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2019;20(4):242–58. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0093-z>.
9. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, et al. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30-year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):714–24. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30137-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30137-2).
10. Kuk JLM, Rotondi M, Sui X, et al. Individuals with obesity but no other metabolic risk factors are not at significantly elevated all-cause mortality risk in men and women. *Clin Obes*. 2018;8(5):305–12.
11. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab*. 2017;26(2):292–300. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>.
12. Karpe F, Pinnick KE. Biology of upper-body and lower-body adipose tissue—link to whole-body phenotypes. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(2):90–100. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.185>.
13. González-González JG, Violante-Cumpa JR, Zambrano-Lucio M, et al. HOMA-IR as a predictor of health outcomes in patients with metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2022;29(6):547–64. <https://doi.org/10.1007/s40292-022-00542-5>.
14. Duan L, Han L, Liu Q, et al. Effects of vitamin D supplementation on general and central obesity: results from 20 randomized controlled trials involving apparently healthy populations. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(3):153–64. <https://doi.org/10.1159/000507418>.
15. Alkhatatbeh MJ, Abdul-Razzak KK, Khasawneh LQ, et al. High prevalence of vitamin D deficiency and correlation of serum vitamin D with cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord*. 2017;15(5):213–9. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0003>.
16. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015;16(4):341–9. <https://doi.org/10.1111/obr.12239>.
17. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1153–8. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2601>.
18. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(2Supl.1):1–76.
19. American Diabetes Association. Summary of new revision. *Diabetes Care*. 2022;45.
20. World Health Organization (WHO). Facts sheet on obesity and overweight. Geneva: World Health Organization; 2017.
21. WHO Consultation on Obesity (1999): Geneva, Switzerland) & World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization. 2000. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/42330>
22. Ukolli FA, et al. Body fat distribution and other anthropometric blood pressure correlate in a Nigerian urban elderly population. *Central Afr J Med (CAJM)*. 2000;41(5):154–161. UZ, Mt. Pleasant, Harare: Faculty of Medicine
23. de Groot LC, Sette S, Zajkás G, et al. Nutritional status: anthropometry. Euronut SENECA investigators. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45(Suppl 3):31–42.
24. Sousa TF. Atividades físicas praticadas no lazer por universitários de uma instituição pública do Nordeste do Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2011.
25. Zeng Q, He Y, Dong S, et al. Optimal cut-off values of BMI, waist circumference and waist:height ratio for defining obesity in Chinese adults. *Br J Nutr*. 2014;112(10):1735–44. <https://doi.org/10.1017/S0007114514002657>.
26. Gofin J, Abramson JH, Kark JD, et al. The prevalence of obesity and its changes over time in middle-aged and elderly men and women in Jerusalem. *Int J Obes*. 1996.
27. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, et al. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:1083–9.
28. Gonçalves R, Mascarenhas LPG, Liebl EC, et al. Grau de concordância do IMC e do IAC com percentual de gordura corporal. *Rev Bras Qualidade Vida*. 2014;6(1):8–16.
29. Amato MC, Giordano C, Galia M, et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920–2. <https://doi.org/10.2337/dc09-1825>.
30. de Koning L, Merchant AT, Pogue J. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2007;28(7):850–6. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm026>.
31. Amato MC, Giordano C, Pitrone M, et al. Cut-off points of the visceral adiposity index (VAI) identifying a visceral adipose dysfunction associated with cardiometabolic risk in a Caucasian Sicilian population. *Lipids Health Dis*. 2011;10:183.
32. Vongsuvan R, George J, McLeod D, et al. Visceral adiposity index is not a predictor of liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2012;57(2):392–8.
33. Thomas DM, Bredlau C, Bosty-Westphal A, et al. Relationships between body roundness with body fat and visceral adipose tissue

- emerging from a new geometrical model. *Obesity* (Silver Spring). 2013;21(11):2264–71. <https://doi.org/10.1002/oby.20408>.
34. Gumbs AA, Gagner M, Dakin G, et al. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg*. 2007;17(7):962–9. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9151-x>.
 35. Cummings GG, MacGregor T, Davey M, et al. Leadership styles and outcome patterns for the nursing workforce and work environment: a systematic review. *Int J Nurs Stud*. 2010;47(3):363–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2009.08.006>.
 36. Rocha Q, Mendonça S, Fortes R. Perda Ponderal após Gastroplastia em Y de Roux e Importância do acompanhamento nutricional – Uma revisão de literatura. *Ciências Saúde*. 2011;22(1):61–70.
 37. Standards of Care in Diabetes-2023 Abridged for primary care providers. Standards of care in diabetes - 2023. Abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2022 Winter;41(1):4–31. <https://doi.org/10.2337/ed23-as01>.
 38. Xavier HT, Izar MC, Faria Neto JR, et al. V Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101:1–20.
 39. Dorsey JG, Cooper WT. Retention mechanisms of bonded-phase liquid chromatography. *Anal Chem*. 1994;17:857–67.
 40. Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2005;90:4145–50.
 41. Karelis AD, Rabasa-Lhoret R. Characterization of metabolically healthy but obese individuals: should we add vitamin D to the puzzle? *Diabetes Metab*. 2014;40:319–21.
 42. da Cruz SP, Cruz S, Pereira S, et al. Adequacy and vitamin D in the preoperative period of Roux-en-Y gastric bypass, bariatric surgery, can protect metabolic health in metabolically healthy and unhealthy individuals. *Nutrients*. 2022;14:402. <https://doi.org/10.3390/nu14030402>.
 43. Dominoni LADC, Gabiatti MP, Piazza FRG, et al. Vitamin D is associated with body composition and fat intake, but not with cardiometabolic parameters in adults with obesity. *Nutr Res*. 2022;105:97–104. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.06.006>.
 44. Farrell SW, Pavlovic A, Barlow CE, et al. Desempenho na triagem funcional do movimento e associação com os principais marcadores de saúde em idosos. *J Força Cond Res*. 2021;35(11):3021–7. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003273>.
 45. Pantovic A, Zec M, Zekovic M, et al. Vitamin D is inversely related to obesity: cross-sectional study in a small cohort of Serbian adults. *J Am Coll Nutr*. 2019;38(5):405–14. <https://doi.org/10.1080/07315724.2018.1538828>.
 46. Jonas MI, Kurylowicz A, Bartoszewicz Z, et al. Vitamin D receptor gene expression in adipose tissue of obese individuals is regulated by miRNA and correlates with the pro-inflammatory cytokine level. *Int J Mol Sci*. 2019;20:5272. <https://doi.org/10.3390/ijms20215272>.
 47. Wamberg L, Kamppann U, Stødkilde-Jørgensen H, et al. Effects of vitamin D supplementation on body fat accumulation, inflammation, and metabolic risk factors in obese adults with low vitamin D levels - results from a randomized trial. *Eur J Intern Med*. 2013;24(7):644–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2013.03.005>.
 48. Clemente-Postigo M, Roca-Rodriguez M del M, Camargo A, et al. Lipopolysaccharide and lipopolysaccharide-binding protein levels and their relationship to early metabolic improvement after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2015;11(4):933–9. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.11.030>.
 49. Zoico E, Franceschetti G, Chirumbolo S, et al. Phenotypic shift of adipocytes by cholecalciferol and 1 α ,25 dihydroxycholecalciferol in relation to inflammatory status and calcium content. *Endocrinology*. 2014;155(11):4178–88. <https://doi.org/10.1210/en.2013-1969>.
 50. Elkhwanky MS, Kumm O, Piltonen TT, et al. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D 25-hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues. *JBM R Plus*. 2020;4(11):e10397. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10397>.
 51. Carrelli A, Bucovsky M, Horst R, et al. Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women. *J Bone Miner Res*. 2017;32(2):237–42. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2979>.
 52. Beckman LM, Earthman CP, Thomas W, et al. Serum 25(OH) Vitamin D concentration changes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity*. 2013;21(12):E599–606. <https://doi.org/10.1002/oby.20464>.
 53. Ghosh RA, Talwar D, Kinsella J, et al. The effect of the systemic inflammatory response on plasma vitamin 25 (OH) D concentrations adjusted for albumin. *PLoS One*. 2014;9(3):e92614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092614>.
 54. Hajhashemy Z, Shahdadian F, Ziaei R, et al. Níveis séricos de vitamina D em relação à obesidade abdominal: Uma revisão sistemática e meta-análise dose-resposta de estudos epidemiológicos. *Obes Rev*. 2021;22(2):e13134. <https://doi.org/10.1111/obr.13134>.
 55. Williams SE. Metabolic bone disease in the bariatric surgery patient. *J Obes*. 2011;2011:634614. <https://doi.org/10.1155/2011/634614>.
 56. Xanthakos SA. Nutritional deficiencies in obesity and after bariatric surgery. *Podiatr Clin North Am*. 2009;56(5):1105–21. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.07.002>.
 57. Farrell SW, Pavlovic A, Barlow CE, et al. Desempenho na triagem funcional do movimento e associação com os principais marcadores de saúde em idosos. *J Força Cond Res*. 2021;35(11):3021–7. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000003273>.
 58. Pantovic A, et al. Vitamin D is inversely related to obesity: cross-sectional study in a small cohort of Serbian adults. *J Am Coll Nutr*. 2019;38(5):405–14.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.