

**Hipovitaminosis D y obesidad mórbida:
efectos de la cirugía bariátrica.**

Joan Sánchez Hernández

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina

2006

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

**Hipovitaminosis D y obesidad mórbida:
efectos de la cirugía bariátrica.**

Joan Sánchez Hernández

Tesis Doctoral por compendio de publicaciones. Barcelona 2006.

Directores: Dr. Antonio Pérez Pérez y Dr. Alberto De Leiva Hidalgo.

A mi madre.

A la memoria de mi padre.

A Irene, Andrea y Alba.

Índice	I
Agradecimientos	IV
Abreviaturas	VI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Importancia de la obesidad	1
1.1.1 Prevalencia elevada y creciente de la obesidad	1
1.1.2 Morbimortalidad de la obesidad	2
1.1.3 Clasificación de la obesidad	5
1.1.4 Tratamiento de la obesidad	7
1.2. Fisiopatología de la vitamina D	11
1.2.1 Consideraciones históricas de la vitamina D	11
1.2.2 Síntesis, regulación y mecanismo de acción de la vitamina D	11
1.2.3 Efectos biológicos de la vitamina D	15
1.2.3.1 Absorción intestinal de calcio y fósforo	15
1.2.3.2 Efectos de la vitamina D en el intestino	16
1.2.3.3 Efectos de la vitamina D sobre el hueso	17
1.2.3.4 Efectos de la vitamina D en el riñón	17
1.2.3.5 Efectos de la vitamina D en otros tejidos	18
1.2.4 Deficiencia de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario	18
1.2.5 Definición de hipovitaminosis D	20

1.3. Cirugía bariátrica	22
1.3.1 Consideraciones históricas sobre la cirugía bariátrica	22
1.3.2 Técnicas actuales de cirugía bariátrica	29
1.3.2.1 Técnicas Restrictivas	29
1.3.2.2 Técnicas Mixtas con malabsorción	31
1.3.2.3 Técnicas con malabsorción	33
1.4 Obesidad, cirugía bariátrica y vitamina D	35
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO	37
2.1 Justificación	37
2.2 Hipótesis de trabajo	38
3. OBJETIVOS	39
3.1 Objetivo general	39
3.2 Objetivos específicos	39
4. MATERIALES Y MÉTODOS	40
4.1 Búsqueda de la información	40
4.2 Diseño	40
4.2.1 Estudio Transversal	40
4.2.2 Estudio Longitudinal	41
4.3 Características del estudio y pacientes.....	42
4.3.1 Características del estudio transversal	42
4.3.2 Características del estudio longitudinal	44
4.4 Métodos	45
4.4.1 Historia Clínica	45
4.4.2 Medidas Antropométricas	46

4.4.3	Parámetros bioquímicos generales	47
4.4.4	Calcidiol	47
4.4.5	PTH	48
4.5	Análisis Estadístico	48
5.	PUBLICACIONES	51
5.1	Unchanged Hypovitaminosis D and Secondary Hyperparathyroidism in Morbid Obesity after Bariatric Surgery	51
5.2	Effects of Bariatric Surgery on Vitamin D Status and Secondary Hyperparathyroidism: A Prospective Study	58
5.3	Hipovitaminosis D en pacientes afectos de obesidad mórbida: efectos de la cirugía bariátrica	66
6.	RESULTADOS	76
6.1	Resultados del estudio transversal	76
6.2	Resultados del estudio longitudinal	81
7.	DISCUSIÓN	88
8.	CONCLUSIONES	99
8.1	Conclusiones parciales	99
8.2	Conclusión general	100
9.	IMPLICACIONES CLÍNICAS	101
10.	BIBLIOGRAFÍA	102

Al Dr. Antonio Pérez Pérez, Director de Unidad del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Santa Creu i Sant Pau y director de esta tesis, por su inestimable ayuda, consejos, correcciones, paciencia, tiempo dedicado y, además, responsable del mérito que pueda tener esta tesis.

Al Prof. Alberto de Leiva Hidalgo, Director del Servicio de Endocrinología, Catedrático de Medicina y codirector de esta tesis, por su apoyo, confianza y sin cuya colaboración esta tesis no habría sido posible.

Al Dr. José Rodríguez-Espinosa, Jefe de Sección del Servicio de Bioquímica y a las administrativas de este servicio, por su gran dedicación desinteresada, siendo básica esta ayuda para el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. Juan Ybarra, especialista en Endocrinología y Nutrición, cuya colaboración ha sido imprescindible en la realización de buena parte de este estudio, al Prof. Xavier Rius, Catedrático de Cirugía, y al Dr. Ignasi Gich, del Departamento de Epidemiología, por su participación en estos trabajos. Al Dr. Juan Ballesta, especialista en Cirugía Plástica y Reparadora, por sus consejos, explicaciones y aclaraciones quirúrgicas.

Al Prof. Cristóbal Mezquita, Catedrático de Fisiología, a la Prof. Jovita Mezquita, Catedrática de Fisiología, y a todo el equipo de laboratorio del Departamento de Fisiología Humana I de la Facultad de Medicina de la UB, gracias a los cuales inicié mi doctorado y estimularon mi sensibilidad por la investigación.

Al Prof. Francisco Javier Díez del Departamento de Inteligencia Artificial de la UNED y al Prof. Pedro Juez del Departamento de Economía Aplicada y Gestión Pública de la UNED, por sus enseñanzas en metodología, diseño, análisis de estudios y estadística. A Manel Ramírez, informático, por su ayuda en el desarrollo de las aplicaciones utilizadas en esta tesis.

A todos los pacientes incluidos en los diversos estudios que han ofrecido su colaboración desinteresada y al Dr Juan Wulff , psiquiatra, Remei Olmo, dietista, y Begonya Ferrán, auxiliar, por su inestimable labor en la atención de estos pacientes afectos de obesidad.

A todos los médicos adjuntos, residentes, enfermeras y personal administrativo del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de Santa Creu i Sant Pau que han colaborado en este trabajo.

A la ayuda recibida del F.I.S. Red Temática de Investigación Cooperativa, Centro de Metabolismo y Nutrición (C-03/08).

A todos mis amigos/as y colaboradores/as.

A , por, y para Juan (q.e.p.d.) y Avelina, mis padres, Irene, mi compañera, Andrea y Alba, mis hijas, por su apoyo, comprensión, paciencia y todo aquel tiempo que no les he podido dedicar.

Abreviaturas

ASBS	Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica
Ca	Calcio
Ca_c	Calcio corregido: $\text{Calcio} - [0,025 \times (\text{albúmina} - 40)]$
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades EEUU
FC	Frecuencia cardíaca
FHOEMO	Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas
GFR	Tasa de filtrado glomerular
GVA	Gastroplastia vertical Anillada
HOMA	Homeostasis Model Assesment: $\text{glucosa (mmol/L)} \times \text{insulina (mUI/ml)} / 22,5$
IMC	Índice de Masa Corporal: Peso/Talla^2
JIB	By-pass yeyuno-ileal
NE	Norepinefrina
P	Fósforo
PP	Presión del pulso: TAD-TAS
PTH	Paratirina. Hormona paratiroidea
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAS	Tensión Arterial Sistólica
Tmp	Capacidad tubular de reabsorver fosfato
Tmp/GFR	Umbral renal de fosfato expresada como función del filtrado glomerular
UV	Exposición solar ultravioleta
VO_{2max}	Volumen de oxígeno máximo, indicador de la capacidad aeróbica en ml/kg/min

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Importancia de la obesidad

1.1.1 Prevalencia elevada y creciente de la obesidad

Tal vez la obesidad sea uno de los trastornos metabólicos que se conocen desde hace más tiempo. Se han descubierto estatuas de la Edad de Piedra y esculturas griegas que representan figuras humanas obesas, y se han observado signos de obesidad en algunas momias egipcias.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) estadounidenses, casi dos tercios de la población adulta en Estados Unidos, el país del mundo donde la obesidad es más prevalente, tiene sobrepeso, y más de la mitad de esta población es manifiestamente obesa.¹ La prevalencia de la obesidad aumenta a más del 50% en algunos grupos étnicos. La prevalencia de la obesidad grave se incrementa con la edad, aunque esta enfermedad se está volviendo más frecuente en todos los grupos de edad, incluidos los adultos jóvenes (edad entre 25 y 45 años) y los niños. Se observan tendencias similares en los países industrializados de todo el mundo. Por ejemplo, más del 50% de la población adulta en el Reino Unido tiene sobrepeso y casi el 17% son obesos. En Alemania, el 50% de los adultos tiene sobrepeso y uno de cada cinco es obeso.

Las proyecciones de futuro realizadas sugieren que, si no se actúa de inmediato, para el año 2030 el 100% de la población adulta americana presentará un IMC > 27, y las proyecciones realizadas en España situaban la prevalencia de obesidad (IMC ≥ 30)

entre el 14 y el 19% en el año 2005.² En este contexto, es alarmante la velocidad a la que aumenta la obesidad.³ El porcentaje de norteamericanos obesos aumentó del 12% en 1991 al 18% en 1998. Este incremento se observó en todos los estados, grupos de edad, razas y grados de escolarización, y fue independiente del sexo.⁴ Además, este aumento se está produciendo a expensas de los casos más graves: el porcentaje de norteamericanos con sobrepeso se ha mantenido más o menos estable durante los últimos treinta años, pero el porcentaje de los calificados como obesos ha aumentado en más del 50% en sólo veinte años.

1.1.2 Morbimortalidad de la obesidad

La obesidad es un proceso crónico que resulta de un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético y es responsable de una gran morbimortalidad. El incremento progresivo en la prevalencia y la aparición en edades más precoces condicionan un aumento de la morbimortalidad asociada, lo que la convierte en uno de los mayores problemas a los que se enfrentan las sociedades modernas. El incremento del riesgo de mortalidad asociado a la obesidad está, en parte, asociado a las alteraciones que constituyen el denominado síndrome metabólico y que incluye la obesidad central, de modo que, dependiendo de la distribución de la grasa, grados muy ligeros de acumulación adiposa aumentan la morbilidad cardiovascular. Además de los problemas de la salud, la obesidad condiciona gran repercusión socio-laboral, especialmente en los sujetos más jóvenes.

La obesidad es un importante factor determinante de muchas enfermedades como la diabetes de tipo 2 (más del 90% de los pacientes con diabetes de tipo 2 tiene sobrepeso), la hipertensión, la enfermedad coronaria, la dislipemia, la apnea del

sueño, y el ictus isquémico.⁵ También aumenta el riesgo de desarrollar diversos tipos de cáncer (de colon, de endometrio, de próstata y de mama posmenopáusico), la enfermedad de la vesícula biliar, trastornos articulares, disfunción pulmonar, esterilidad femenina y depresión (*Tabla 1*).

Tabla 1. Enfermedades asociadas con la obesidad

Alteraciones metabólicas

- Resistencia a la insulina
- Intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2
- Dislipemias
- Hiperuricemia y gota

Alteraciones cardiovasculares

- Cardiopatía isquémica
- Alteraciones de la conducción
- Hipertensión arterial
- Trombosis venosa

Alteraciones hematológicas

- Hipercoagulabilidad

Alteraciones endocrinológicas

- Hiperandrogenismo, síndrome del ovario poliquístico

Alteraciones osteoarticulares

- Osteoartropatía: especialmente de articulaciones de carga: columna, caderas, rodillas, tobillos y pies

Alteraciones respiratorias

- Síndrome de hipoventilación obesidad
- Síndrome de las apneas obstructivas del sueño

Alteraciones hepato-digestivas

- Litiasis biliar
- Esteatosis hepática
- Reflujo gastroesofágico/hernia de hiato

Neoplasias

- Endometrio, cérvix, ovario, mama, próstata
 - Vesícula biliar, colon y recto
-

Se ha demostrado que el aumento de la morbilidad de la obesidad ha venido de la mano de las principales complicaciones del síndrome metabólico, que incluyen enfermedades cardiovasculares, diabetes de tipo 2, hígado graso y cálculos biliares de colesterol, entre otros.⁶ Los riesgos para la salud empiezan a aumentar a partir de IMC de 25 Kg./m² y lo hacen de forma progresiva y desproporcionada con el incremento de peso. Por otra parte, una pérdida moderada de peso (10%-15%) produce mejoras considerables en estas patologías asociadas.⁷

Paralelamente al aumento en el riesgo de padecer otros trastornos de salud, la obesidad tiene un efecto severo en la mortalidad.⁸ En los obesos (IMC mayor o igual de 30 Kg./m²) aumenta entre un 50% y 100% el riesgo de muerte por cualquier causa en comparación con los individuos de peso normal de la misma edad. Según los CDC, el sobrepeso y el modo de vida sedentario causan más de 300.000 muertes prematuras cada año en Estados Unidos, mientras que otros consideran que esta cifra podría ascender a 418.000.⁹ La obesidad reduce la esperanza de vida entre los adultos más jóvenes. Según diversas publicaciones, un varón blanco y joven con obesidad grave (IMC mayor de 45 Kg./m²) puede acortar 13 años su vida, mientras que un varón negro y joven con obesidad grave puede perder hasta 20 años de vida. En las mujeres blancas, la cifra de posibles años perdidos por la obesidad fue de 8, mientras que en las de raza negra fue de 5.¹⁰

Una de las conclusiones del estudio Framingham fue que el riesgo de muerte a los 26 años aumentó un 1% por cada 0,45 Kg. por encima del peso ideal en personas entre 20 y 42 años de edad, y un 2% por cada 0,45 Kg. extra entre los 50 y 62 años de edad.¹¹

1.1.3 Clasificación de la obesidad

Los comités de expertos recomiendan el empleo del índice de masa corporal (IMC = $\text{Peso (Kg.)} / \text{Talla}^2 (\text{m}^2)$) como indicador de adiposidad corporal en el adulto y la clasificación del grado de obesidad se basa en este índice ponderal.

La OMS y las sociedades científicas consideran que existe obesidad cuando el IMC es $\geq 30 \text{ Kg./m}^2$, y obesidad mórbida cuando el IMC es $\geq 40 \text{ Kg./m}^2$.^{12,13,14} En la *Tabla 2* se muestra la clasificación actual de la obesidad, según la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), especificando dos categorías para la obesidad mórbida: 40-49,9 Kg./m^2 (“obesidad mórbida”) y $\geq 50 \text{ Kg./m}^2$ (“superobesidad mórbida”), ya que desde el punto de vista quirúrgico puede tener implicaciones a la hora de seleccionar la técnica más apropiada. La Sociedad Americana de Cirugía Bariátrica (ASBS) incluye una categoría superior, la correspondiente a $\text{IMC} \geq 60 \text{ Kg./m}^2$.

Tabla 2. Clasificación de la obesidad (SEEDO y ASBS)

	Valores límite de IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II (pre-obesidad)	27-27,9
Obesidad tipo I	28-34,9
Obesidad tipo II	35-39,9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9
Obesidad tipo IV (superobesidad)	50-59,9
Obesidad tipo V (super-superobesidad)	≥ 60

Por su relación con el riesgo cardiovascular y el desarrollo de otras enfermedades metabólicas, también tiene interés conocer el patrón de distribución de la grasa corporal cuando el IMC es $<35 \text{ Kg./m}^2$, mediante la circunferencia de la cintura, para

estimar el riesgo de complicaciones asociadas a la obesidad. (Tabla 3) Aunque es un parámetro muy variable de unas poblaciones a otras, el riesgo aumenta en los varones con cintura ≥ 94 cm. y en las mujeres ≥ 80 cm., y este riesgo está muy aumentado a partir de valores ≥ 102 cm y ≥ 88 cm.

La valoración de los factores de riesgo cardiovascular y otros procesos asociados ayudan a estimar el riesgo de salud y, por lo tanto, la intensidad del tratamiento.

(Tabla 4)

Tabla 3. Clasificación de la obesidad: riesgo de comorbilidad y salud

	IMC	Riesgo de DM tipo 2, HTA y enfermedad cardiovascular circunferencia cintura Hombre/Mujer		Riesgo de salud. Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad.
		< 102/88 cm	$\geq 102/88$ cm	
Normal	18,5-24,9	-	Aumentado	<u>Muy Alto</u> : ≥ 1 del grupo A
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado	Alto	
Obesidad tipo I	30-34,9	Alto	Muy Alto	
Obesidad tipo II	35-39,9	Muy Alto		<u>Alto</u> : ≥ 3 del grupo B
Obesidad tipo III	≥ 40	Extremadamente alto		

Tabla 4. Nivel de riesgo de salud con relación a la obesidad.
Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad

Grupo A	Grupo B	Grupo C
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad cardiovascular. • Diabetes tipo 2 • SAOS/SOH. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaco. • HTA. • Intolerancia a la glucosa • Enf. cardiovascular familiar prematura. • Edad: >45 (H) >55 (M) o menopausia • cLDL \uparrow, cHDL \downarrow, triglicéridos \uparrow 	<ul style="list-style-type: none"> • Litiasis biliar. • Artrosis. • Alteraciones ginecológicas. • Estrés no controlado.

1.1.4 Tratamiento de la obesidad

El tratamiento de la obesidad es difícil y los resultados a largo plazo escasos. A ello contribuyen diversos motivos relacionados con la complejidad y cronicidad del tratamiento y la necesidad de cambios permanentes en los hábitos de vida. También contribuyen a ello la falta de formación del personal sanitario, y la desinformación y las falsas esperanzas de los pacientes. Para mejorar esta situación es necesario considerar la obesidad como “enfermedad”, tener la intención de tratar, prescribir de forma adecuada las diferentes medidas terapéuticas y establecer objetivos terapéuticos razonables y seguimiento adecuados, según el grado de obesidad y el riesgo de salud. (Tabla 5)

Tabla 5. Objetivos y medidas terapéuticas según el riesgo

IMC	FR	Objetivos (Peso)	Medidas terapéuticas ⁽¹⁾
< 25	No FR	Mantener	Dieta saludable.
	FR ⁽²⁾	↓ o mantener	Dieta saludable + Ejercicio físico.
25-29,9	No FR	↓ o mantener	Dieta saludable + Ejercicio físico.
	FR ⁽²⁾	↓ ≥ 5%	1-Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta 2- Fármacos.
30-34,9	No FR	↓ ≥ 5%	1-Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta 2- Fármacos.
	FR ⁽²⁾	↓ ≥ 10%	1-Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta 2- Fármacos.
35-39,9	No FR	↓ ≥ 10%	1-Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta 2- Fármacos.
	FR ⁽²⁾	↓ ≥ 20%	1-Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta + Fármacos 2- Cirugía.
≥ 40		↓ ≥ 30%	1-Dieta + Ejercicio físico + Cambio de conducta + Fármacos 2- Cirugía.

⁽¹⁾ Adicional a medidas terapéuticas por factor de riesgo

⁽²⁾ ≥ 1 del grupo A o ≥ 3 del grupo B (incluida la c. cintura)

Dieta saludable

La dieta saludable debe individualizarse según la encuesta nutricional del paciente intentando reducir unas 500-1000 Kcal. /día, siendo una forma práctica la restricción del componente graso de la dieta.

Actividad física

La actividad física de intensidad moderada (50-80 % de la FC máxima teórica), con una frecuencia de 3-7 días por semana y una duración de 30-60 minutos es poco eficaz por si sola en la reducción del peso, pero reduce el perímetro de la cintura y es muy eficaz en mantener la pérdida conseguida. Junto con la reducción calórica, consigue la reducción del peso y de la grasa abdominal y un aumento del VO_{2max} .

Cambio de conducta

El cambio de conducta incluye estrategias para mejorar el cumplimiento de la dieta y la actividad física: comprensión del problema del paciente, información sobre la obesidad como enfermedad crónica y la intención de tratar, información sobre el proceso, los objetivos y las medidas, control de estímulos y del estrés y la utilización de refuerzos positivos.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico puede estar indicado en pacientes con $IMC > 30 \text{ Kg./m}^2$ o $> 27 \text{ Kg./m}^2$ con comorbilidades asociadas. En la actualidad se dispone de dos fármacos autorizados en el tratamiento de la obesidad: orlistat y sibutramina, pero sus efectos son moderados y por ahora sólo disponemos de estudios de hasta dos años de duración. La respuesta al tratamiento farmacológico es muy variable de un sujeto a otro y difícil de predecir. La pérdida de peso atribuible a la medicación es, en un alto número de casos, menor al 5%. La falta de respuesta en el primer mes

de tratamiento (reducción de peso inferior a 2 Kg. en 4 semanas), es un predictor de ausencia de respuesta posterior. La Sibutramina es un inhibidor selectivo a nivel central de la recaptación de NE y serotonina.¹⁵ Promueve una reducción de peso dosis-dependiente por disminución del apetito e inducción de saciedad precoz. Se asocia a mejoría de parámetros metabólicos tales como los lípidos sanguíneos, presión arterial y glucemia. Sus efectos colaterales más frecuentes incluyen estreñimiento, insomnio y sequedad de boca. También puede ocasionar incrementos de la presión arterial y frecuencia cardiaca. El Orlistat bloquea la lipasa gástrica y pancreática, reduciendo la absorción de grasa alimentaria.¹⁶ Los efectos adversos más frecuentes asociados al orlistat son de origen gastrointestinal, destacando la esteatorrea especialmente cuando la dieta aporta más de 30% de calorías grasas. En la *Tabla 6* se resumen las características de ambos fármacos.

Cirugía

La cirugía bariátrica está indicada en IMC > 40 Kg./m² o 35-40 Kg./m² con comorbilidad asociada. Dado el incremento progresivo de la obesidad grave, junto con la mejoría en los procedimientos quirúrgicos, la mayor demanda de los pacientes y la mayor sensibilidad de los médicos, conlleva que el número de pacientes con este tipo de cirugía se haya incrementado de forma marcada. La cirugía bariátrica permite obtener la pérdida de peso a través de procesos restrictivos (gastroplastia vertical anillada), de malabsorción (by-pass biliopancreático) o mixtos (by-pass gástrico), pero la mayor pérdida de peso es alcanzada principalmente por procedimientos malabsortivos o mixtos.¹⁷ Sin embargo, estos procedimientos también condicionan complicaciones que es necesario prevenir, evaluar y tratar.

Tabla 6. Características de los fármacos actuales para el tratamiento de la obesidad

Fármacos	Orlistat	Sibutramina
Dosis	120 mg antes de las comidas	10mg/día o 15mg/día (si la pérdida de peso < 2kg. a les 4 semanas).
Acción	Inhibición reversible de la lipasa pancreática.	Inhibición de la recaptación norepinefrina, dopamina y serotonina.
Efecto	Disminuye la absorción de grasa ingerida (30%).	Induce a la saciedad (no disminuye el apetito).
Efectos secundarios	. Gastrointestinales, relación con ingesta grasa no clínicamente relevantes.Potencial malabsorción de las vitaminas A, D, i E.	Sequedad bucal, estreñimiento, insomnio, sudoración... . ↑ PA (2-5 mmHg). . ↑ Frecuencia cardíaca (3-6 lpm) . 2% discontinuación.
Contraindicaciones	. Sd. de malabsorción crónica . Colostasis	. Hª de cardiopatía isquémica, . taquicardia, arritmia insuficiència cardíaca, EVPeriférica, EVCerebral . . HTA no controlada (>145/90). . Tr. de la alimentación. . Enf. Psiquiátrica. . Antidepresivos, IMAOS, antipsicóticos.
Interacción		. Antidepresivos ISRS, IMAOS. . Inhibidores del citocromo P450: eritromicina, ciclosporina, ketoconazol...

1.2 Fisiopatología de la vitamina D

1.2.1 Consideraciones históricas sobre la vitamina D

Hasta hace apenas veinte años, el papel de la vitamina D en la regulación del metabolismo mineral era prácticamente desconocido. Aunque fue descrita clínicamente hace más de tres siglos, no adquirió mayor importancia hasta los inicios de la revolución industrial, en que la emigración masiva de población de zonas rurales a áreas urbanas condujo a una alimentación pobre y a una disminución de la exposición al sol. Hacia el año 1920 fue reconocido que el raquitismo clínico podía ser curado mediante la administración de aceite de hígado de bacalao y/o por la exposición al sol. En la década de los años treinta fue aislada la vitamina D, estando disponible poco después como suplemento dietético con lo que desaparecieron los casos de raquitismo por déficit nutricional de esta vitamina en los países desarrollados. La función metabólica de la vitamina D permaneció desconocida y no ha sido hasta los últimos quince o veinte años cuando se ha empezado a revelar los detalles de su fisiología y metabolismo.^{18,19,20}

Si la vitamina D puede ser considerada como una “vitamina” o como una “hormona” es una cuestión semántica sin implicaciones prácticas. La vitamina D se comporta como “vitamina” sólo cuando la exposición solar es insuficiente; en este caso al no existir una síntesis endógena adecuada habría que suplementarla. Tanto si proviene de la dieta como si es de origen endógeno en la piel, el núcleo esteroideo básico no es capaz de ejercer de forma importante las actividades metabólicas de la vitamina D y sirve como prohormona, la cual debe ser “activada” mediante hidroxilaciones, primero hepática y luego renal, para producir los metabolitos mono y dihidroxilados

de vitamina D fisiológicamente activos. Por su producción endógena, metabolismo, feed-back de regulación, distribución sanguínea y acción en tejidos diana a distancia es una “hormona esteroidea clásica”.²⁰

1.2.2 Síntesis, regulación y mecanismo de acción de la vitamina D

La síntesis de la vitamina D activa se inicia con la radiación ultravioleta sobre el 7-dehidro-colesterol en la piel, produciendo previtamina D3, que es convertida a vitamina D3 (colecalfiferol). Esta vitamina D3 y parte de la que es absorbida de la dieta, son hidroxiladas en la posición 25 en el hígado para formar la 25-(OH)D3 o calcidiol, que es la forma principal de vitamina D circulante. (Figura 1)

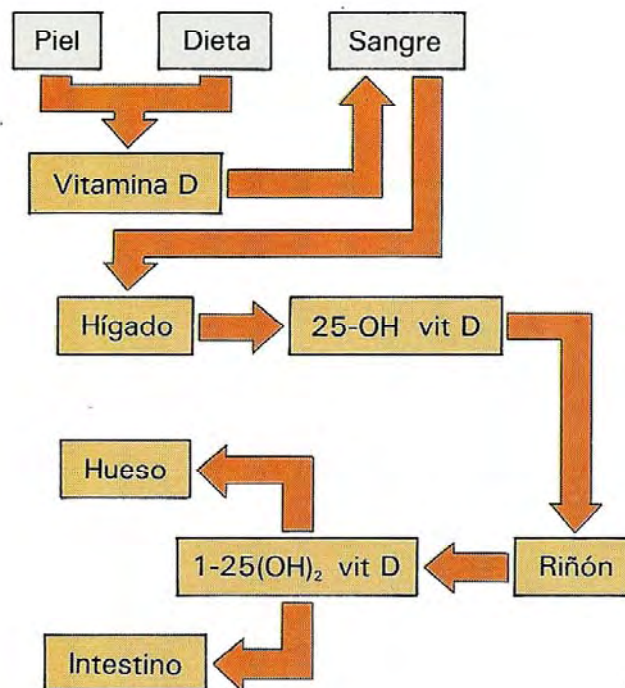


Figura 1. Transporte y secuencia metabólica de la vitamina D

El calcidiol es 1α -hidroxilado por una enzima renal cuya actividad es estimulada por la hormona paratiroidea (PTH), la hipocalcemia (a través de la estimulación de PTH) y la hipofosfatemia formando la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D (calcitriol) que parece ser la forma más activa de vitamina D; aunque sus niveles séricos son mucho menores que los de calcidiol, el calcitriol es 100 veces más potente en base a su peso (Figura 1) Las enfermedades hepáticas pueden impedir la 25-hidroxilación y las enfermedades renales pueden suprimir la α -hidroxilación. La producción de calcitriol es autorregulada en parte (Figura 2), pero otras hormonas como la prolactina, la hormona del crecimiento y los esteroides sexuales pueden también modular su producción. Otro producto del metabolismo renal del calcidiol es el $24\text{-}25(\text{OH})^2\text{D}_3$, pero su papel fisiológico es desconocido.

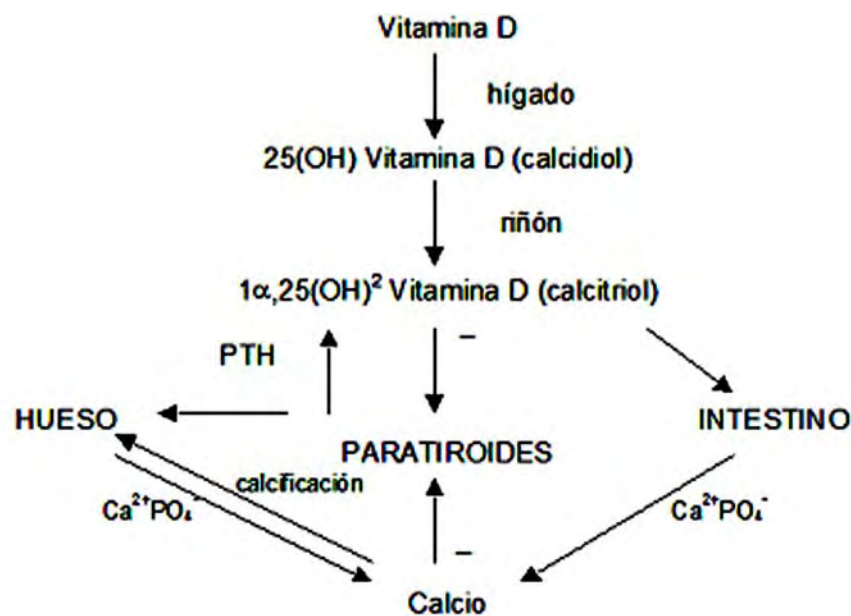


Figura 2. Homeostasis del calcio, vitamina D y parathormona. (Modificado de : Alborzi F., Inmolation hipercalcemia in critical ions following bariatric surgery. Obes Surg 2002; 12:871-73).

El calcitriol ejerce su acción en los mismos tejidos que la PTH pero sus sitios subcelulares y su mecanismo de acción son distintos. A diferencia de la PTH, que interactúa con un receptor en la membrana celular, el calcitriol se une a un receptor intracelular y el complejo se fija a sitios específicos en la cromatina.^{21,22} En este nivel, el calcitriol actúa como una hormona esteroidea. En el intestino el calcitriol estimula la síntesis de proteína fijadora de calcio, y también estimula la absorción de calcio (Ca) y fósforo (P), aunque no se ha establecido la relación exacta entre estos efectos.^{23,24} Al aumentar las concentraciones séricas de Ca y P, el calcitriol promueve el depósito de hidroxapatita en el hueso y, de forma paradójica, también moviliza Ca del hueso ya formado. El calcitriol inhibe además la síntesis de pre-pro-PTH y quizá sea un regulador fisiológico de la secreción de PTH. Existen receptores de calcitriol en muchos tejidos además del hueso, riñón e intestino, y entre los órganos y tipos celulares que los tienen se incluyen las glándulas paratiroides, los islotes pancreáticos, la glándula mamaria, los fibroblastos, y otros tejidos no reconocidos como órganos diana del calcitriol.²⁵ El papel esencial del calcidiol y de la 24-25(OH)²D₁₂₋₁₄ no está bien definido, pero es probable que este último compuesto promueva la movilización de mineral óseo.

El calcidiol tiene una vida media larga y niveles estables en el plasma, con un rango normal de 38 a 125 nmol/L, por lo que su determinación es la de mayor utilidad clínica. La principal aplicación es la valoración del metabolismo de la vitamina D: los valores bajos reflejan deficiencia de vitamina D o enfermedad hepática severa; las cifras elevadas confirman la intoxicación con vitamina D. Hay menos experiencia con la determinación de calcitriol. Sus niveles están regulados de una manera distinta a los de calcidiol; el intervalo de normalidad está entre 43 y 150 pmol/L y

varía con las estaciones (son más bajos en el invierno), con la edad (menores en personas de edad avanzada), los niveles de Ca sérico y otros factores establecidos con menos claridad. La PTH aumenta la concentración de calcitriol cuando la función renal está intacta, de forma que la medición del calcitriol es útil en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia.²⁶

1.2.3 Efectos biológicos de la vitamina D

Los tejidos diana clásicos para su acción son el intestino, hueso y riñón. Existe acuerdo general en que es la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D quien regula la absorción intestinal y la reabsorción ósea de Ca.

1.2.3.1 Absorción intestinal de calcio y fósforo.

El Ca se absorbe fundamentalmente en el duodeno, yeyuno e íleon. La capacidad de absorción viene condicionada por la biodisponibilidad del Ca dietético y por la propia cantidad de Ca ingerido. El Ca se encuentra en la leche y el queso, como principales fuentes, y también en los vegetales, donde el ácido fítico y oxalatos se fijan al Ca disminuyendo su disponibilidad al igual que las fibras de la dieta.²⁷ El mayor porcentaje se absorbe por difusión mediante un proceso de absorción transcelular fisiológicamente regulado por la vitamina D, que estimula su paso tanto mediante acciones genómicas (expresión de proteínas transportadoras) como no genómicas. En circunstancias normales se absorbe aproximadamente un 30% del Ca dietético. Las dietas pobres en Ca, el déficit de vitamina D y la falta de respuesta intestinal a la misma (exceso de glucocorticoides o de hormona tiroidea, síndromes de malabsorción...) son las causas más frecuentes del déficit de absorción del Ca.

La absorción total de P es el 60% del ingerido.²⁷ La eficacia en su absorción y la disponibilidad prácticamente universal de fosfatos en los alimentos hacen muy rara su deficiencia. Al parecer, el calcitriol estimula el transporte activo.

1.2.3.2 Efectos de la vitamina D en el intestino

El calcitriol incrementa la absorción de Ca y P, estimula la producción de proteína ligadora de Ca y aumenta las actividades de la fosfatasa alcalina y la ATP-asa Ca-dependiente en la mucosa intestinal.

El mecanismo de acción se resume en la *figura 3*.

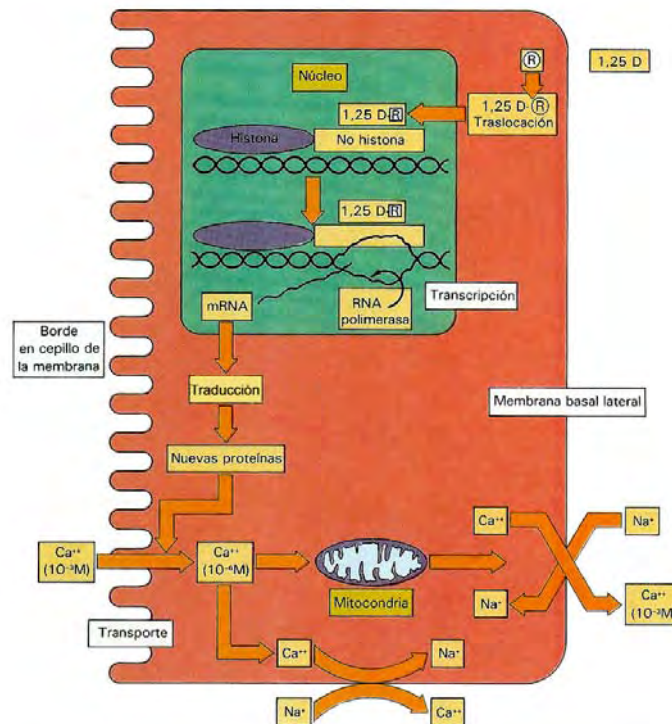


Figura 3. Mecanismo de acción del calcitriol en las células de la mucosa intestinal.

R: receptor citosólico para la $1\alpha,25$ -dihidroxicalcitriol.

1-25D R: receptor cromatínico asociado a la $1\alpha,25$ -dihidroxicalcitriol

La $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D incrementa el transporte activo tanto del Ca como del P. Ni la PTH ni la calcitonina tienen influencia directa en la absorción intestinal de Ca.

1.2.3.3 Efectos de la vitamina D sobre el hueso

La $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D y la PTH participan juntas en la resorción ósea, pero la mineralización ósea parece ser un proceso pasivo justificado por un producto Ca-P normal. La vitamina D tendría un papel indirecto a través del mantenimiento de una homeostasis Ca/P normal y la resorción ósea es máxima en respuesta a la acción combinada de la PTH y de la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D; parece que la segunda estimularía la osteólisis y la resorción ósea por osteoclastos preformados, mientras que la primera conseguiría nuevos osteoclastos para el proceso resorutivo. El efecto en la resorción ósea de la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D es dosis-dependiente.

El principal efecto ocasionado por su deficiencia es el fallo en la mineralización normal, asociándose también una reducción en la formación ósea y en el crecimiento lineal.²⁸

1.2.3.4 Efectos de la vitamina D en el riñón

En animales raquíuticos, la vitamina D incrementa la reabsorción tubular de Ca y P. La vitamina D y sus metabolitos no parecen influir directamente en el TmP/GFR. El incremento inducido por vitamina D del TmP/GFR resulta al menos en parte del hiperparatiroidismo secundario que ocurre en el raquitismo. La $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D parece actuar sobre la capacidad propia del riñón para ajustar el TmP/GFR como una función inversa de la cantidad de P administrada. Las ratas

deficientes en vitamina D son más resistentes a los efectos hipocalciúricos de la PTH, de lo que se deduce que el control de la excreción de Ca depende de ambas, de la vitamina D y de la PTH.^{20,29,30}

1.2.3.5 Efectos de la vitamina D en otros tejidos

La demostración de receptores de $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D en múltiples tejidos sugieren que el punto de vista tradicional “vitamina D y Ca” es demasiado limitado. Actualmente, se piensa que la vitamina D₃ es un activador y modulador somatotrófico que afecta a todos los sistemas vitales y que la homeostasis en la regulación del Ca es sólo uno de sus múltiples efectos. Los tejidos diana, además de los clásicos (intestino, hueso, riñón), incluyen el cerebro, médula espinal, hipófisis, tiroides, paratiroides, páncreas endocrino, médula adrenal, células enterocromafines, timo, glándulas mamarias, útero, ovario y testículos. Sus acciones tienen efectos en la regulación autonómica endocrina con cambios en los niveles hormonales en la sangre y los tejidos, innervación del músculo esquelético, respuesta inmune y al estrés, digestión, fertilidad, formación sanguínea, embarazo y también lactancia.^{18,19,20,31,32}

1.2.4 Deficiencia de vitamina D e Hiperparatiroidismo secundario

La deficiencia de vitamina D puede ser consecuencia de una ingesta dietética insuficiente y de una disminución de la absorción debida a enfermedad hepatobiliar o malabsorción intestinal. También puede producirse por alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, como ocurre con ciertos fármacos (difenilhidantoína, fenobarbital y rifampicina) o por falta de exposición de la piel a la luz solar. Esta última es una causa importante de deficiencia adquirida de vitamina D en climas

nórdicos, o entre los individuos que llevan vestidos que los cubren completamente. El raquitismo tipo I dependiente de vitamina D es un trastorno autosómico recesivo en el cual existe una deficiencia de la enzima 1- α -hidroxilasa necesaria para convertir el calcidiol en calcitriol. En el raquitismo tipo II dependiente de vitamina D, los órganos diana no pueden responder a la 1 α ,25-dihidroxitamina D. (Tabla 7)

Tabla 7. Etiopatogenia de la deficiencia de vitamina D

- Dieta inadecuada
- Falta de exposición solar
- Alteraciones renales
- Alteraciones hepato-biliares
- Alteraciones pancreáticas
- Malabsorción intestinal
- Cáncer
- Fármacos
- Raquitismo tipo I y tipo II dependiente de vitamina D

El hiperparatiroidismo secundario es el resultado de la adaptación de las glándulas paratiroides mediante la hipersecreción de PTH como consecuencia fisiológica inducida por otra enfermedad. Por ejemplo, en la insuficiencia renal crónica, existen varios factores que contribuyen a la estimulación anormal de la función paratiroidea. La disminución en la formación de calcitriol produce menor absorción de Ca y la pérdida del parénquima renal causa hiperfosfatemia y, tanto la hipocalcemia como la hiperfosfatemia estimulan la función de las paratiroides. Otras causas de hiperparatiroidismo incluyen la resistencia renal y esquelética a la PTH y los trastornos gastrointestinales que condicionan malabsorción de vitamina D y de Ca y, por tanto, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario.^{33,34} Ya que el exceso secundario de PTH es adaptativo, más que autónomo, raras veces produce hipercalcemia. Más bien, se deduce que existe compensación paratiroidea cuando el Ca

sérico se encuentra disminuido o dentro de límites normales en circunstancias en las que se espera que se encuentre bajo. Los signos radiológicos de osteítis fibrosa ofrecen información adicional a este respecto.³⁵ La determinación de la PTH es la prueba que confirma el diagnóstico de hiperparatiroidismo, aunque el resultado puede ser confuso en algunos pacientes. A ello contribuyen las variaciones en los métodos de determinación. Así, las pruebas que detectan los fragmentos carboxi-terminales, que se acumulan en la insuficiencia renal, pueden mostrar valores 100 veces superiores a los normales, mientras que en las que miden los fragmentos amino-terminales, los valores pueden estar aumentados cuatro a cinco veces el valor normal en los enfermos con osteítis fibrosa.

1.2.5 Definición de hipovitaminosis D

La concentración de calcidiol en suero se mide por radioinmunoanálisis con un intervalo de referencia de 25 a 150 nmol/L. En general, se considera que hay deficiencia de vitamina D cuando los niveles séricos de calcidiol son inferiores a 25 nmol/L. En esta situación el paciente presenta hiperparatiroidismo secundario y evidencias clínicas de osteopatía asociada. Cuando los niveles de 25-OH vitamina D están entre 25 - 50 nmol/L se valora como insuficiencia de vitamina D. No se asocia con anormalidades clínicas (aunque sí bioquímicas) pero sí con riesgo de desarrollarlas si se prolonga en el tiempo la hipovitaminosis D. Los valores superiores a 50 nmol/L se consideran normales.³⁵ (Tabla 8)

Tabla 8. Estratificación de los rangos de calcidiol según Lips

Calcidiol	Déficit	Insuficiente	Normal
nmol/L	< 25	25 - 50	> 50

Sin embargo, para las concentraciones de calcidiol entre 50 - 100 nmol/L existe controversia, habiéndose considerado también una zona de hipovitaminosis D en este rango³⁶ (Tabla 9). Para otros autores el rango de suficiencia se establece en concentraciones superiores a 31 ng/ml.^{37,38} basándose en estudios poblacionales de adultos donde se observó elevación de los niveles circulantes de PTH (superiores a 36 pg/ml) en los sujetos con niveles de vitamina D inferiores a 31 ng/ml.³⁹

Tabla 9. Estratificación de los rangos de calcidiol según MacKenna y Freaney

Calcidiol	Déficit	Insuficiente	Hipovitaminosis D	Deseable
nmol/L	< 25	25 - 50	50-100	> 100
ng/ml	< 10	10-20	20-40	> 40

1.3 Cirugía bariátrica

1.3.1 Consideraciones históricas sobre la cirugía bariátrica

La historia de la cirugía malabsortiva se remonta a más de 50 años atrás, siendo esta el primer procedimiento quirúrgico para el tratamiento de la obesidad.⁴⁰ Comienza con esporádicas tentativas a comienzos de la década del 50, basándose en la rápida pérdida de peso observada en los pacientes a los que se resecaba gran parte del intestino, por trastornos de origen vascular ("Síndrome de Intestino Corto"). Fue entonces cuando se elaboró la teoría de que una malabsorción controlada quirúrgicamente podría ser útil en pacientes obesos.⁴¹ A partir de aquí, se postulan las condiciones ideales que debería tener la cirugía: 1- inducir pérdida de peso y eventual mantenimiento; 2- condicionar mínimos efectos secundarios a corto y largo plazo; 3- sobre todo que sea reversible para poder revertirla en las situaciones que lo requieran. Estas condiciones aun en la actualidad tienen vigencia.^{40,41,42}

En este contexto comenzó la era de la cirugía bariátrica y el primer modelo de cirugías malabsortivas como fue el By-pass Yeyuno-Ileal (JIB).⁴³

El primer cirujano en realizar este procedimiento fue el Dr. Richard Varco de la Universidad de Minnesota en 1953. El trabajo no se publicó y se pierden los datos del paciente, pero aparentemente la cirugía consistió en una yeyuno-ileostomía término-terminal, siendo el intestino funcional total de 36 centímetros con una ileocecostomía para drenaje del segmento afectado por el by-pass⁴⁰ (*figura 4*).

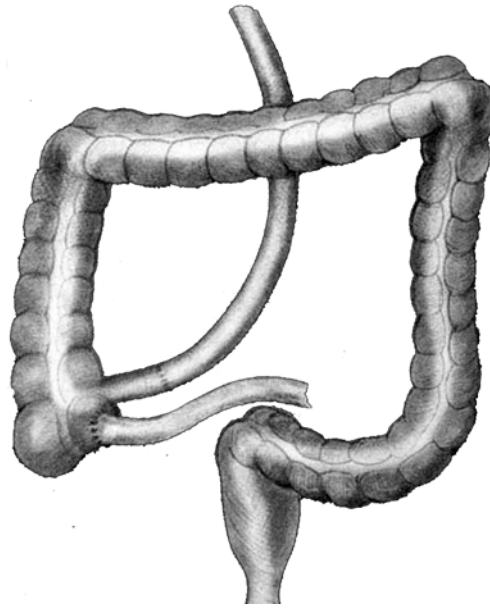


Figura 4. Primer modelo de cirugía disortiva by-pass yeyuno-ileal. Dr. Varco 1953

En 1954, Kremen, Linner y Nelson publican un artículo sobre aspectos nutricionales del intestino del perro y by-pass para pérdida de peso, convirtiéndose en el primer artículo publicado sobre cirugía bariátrica.⁴³ De esta manera presentan a la sociedad científica el primer modelo de by-pass realizado en animales para ser aplicado en el hombre.

En el año 1956, Payne propone el by-pass yeyuno-colónico, anastomosando los primeros 37,5 cm. de yeyuno al colon transversal, Lewis, aumentó la porción anastomosada a 75 cm.⁴¹(*Figura 5*).

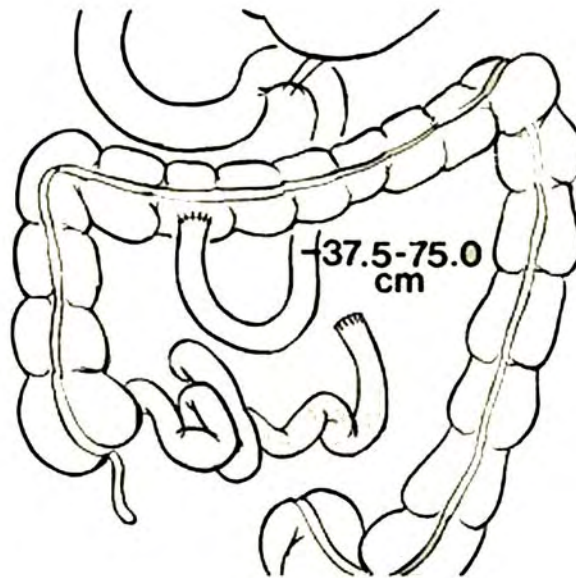


Figura 5. By-pass yeyuno-colónico

En 1963 Payne y De Wind⁴⁴ publican los resultados del Primer Programa Clínico de by-pass intestinal describiendo los primeros 11 casos con este procedimiento. Se logra una disminución de peso destacable, pero con diarreas intratables en muchos casos por pérdida masiva de sales biliares, balance hidroelectrolítico alterado y fallo hepático con una muerte, ello obligó a revertir el by-pass con el consiguiente aumento de peso y el abandono, a mediados de 1960 de estos procedimientos.^{40,42,45,46}

Con el intento de hacer fisiológicamente más tolerable el by-pass intestinal, Payne y De Wind⁴⁷ realizan en 1969 una modificación preservando la válvula ileocecal, anastomosando termino-lateral los 35 cm. proximales de yeyuno a 10 cms. del íleon terminal.(Figura 6) Estos autores publican su serie sobre 80 pacientes y establecieron el comienzo del “patrón oro” (gold standard) para la cirugía de la obesidad, convirtiéndose en el procedimiento mas realizado en los Estados Unidos durante una

década con mas de cien mil casos.^{40,41} Esta cirugía no tenia tantos efectos colaterales inmediatos y sobre todo no requerían la reconversión inmediata.

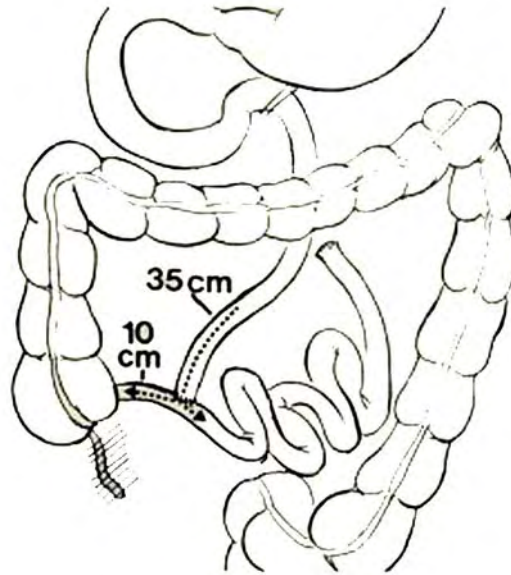


Figura 6. By-pass yeyuno-ileal. Estándar de Payne- De Wind.

Con la experiencia, se observó que el by-pass yeyuno-ileal (JIB) como estaba concebido producía un reflujo de alimentos hacia íleon proximal, con la consiguiente reganancia de peso por aumento de absorción de nutrientes en el 10% de los pacientes.⁴⁸ Para intentar evitar esta ganancia de peso se realizan diferentes modificaciones, siendo una de ellas la realizada por Scott consistente en una anastomosis termino-terminal yeyuno-íleon y el resto del intestino derivado al colon transversal⁴⁹ (Figura 7). Otra modificación fue la introducida por Palmer que convierte la anastomosis en T de Payne en una Y para evitar el reflujo⁴⁶ (Figura 8).



Figura 7. By-pass de Scott

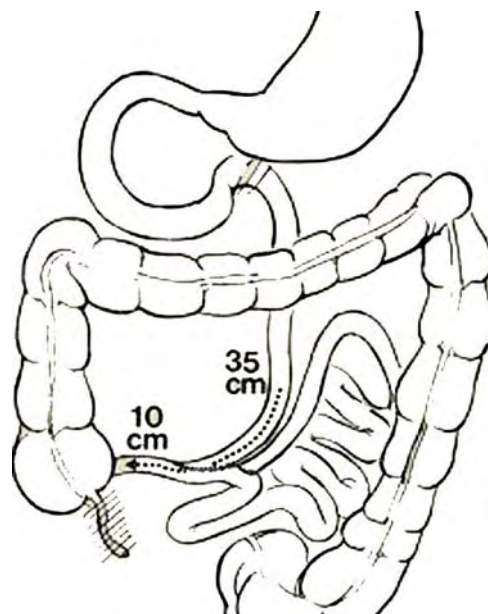


Figura 8. Modificación de Palmer para evitar reflujos de alimentos

Las primeras publicaciones de estas cirugías destacan la pérdida de peso, pero no las alteraciones metabólicas que fueron evidentes con estas intervenciones.⁴⁵

Numerosos trabajos en la últimos años de la década del 70, como el de Scott⁴⁹ muestran en 200 cirugías una tasa de mortalidad del 2,5 % y, a pesar de las complicaciones inherentes al JIB, el 66% de los pacientes sobrevivientes tuvieron buenos resultados, sobre todo con respecto a pérdida de peso y mejora en los niveles de triglicéridos y colesterol. Sanderson,⁵⁰ muestra la mejoría de la tolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia por los efectos malabsortivos. En un análisis crítico realizado por Zollinger⁴⁸ sobre el JIB con técnica de Payne y Scott durante más de 10 años, mostró una pérdida de peso entre el 75% y 61%, respectivamente, con complicaciones mínimas (8% de cálculos renales y 1% de mortalidad), y concluye que con un buen seguimiento la evolución de estos pacientes a largo plazo es buena. Sin embargo, a medida que aumentó el seguimiento de los pacientes comienzan a aparecer un sin número de complicaciones relacionadas con el JIB y sus variantes. DeWind y Payne⁵¹ muestran que el 48% de los varones y el 88% de las mujeres requirieron hospitalización para manejo de las complicaciones. La pérdida de peso a los dos años de la cirugía fue del 34%-54% con una mortalidad del 8% incluidas 10 muertes por insuficiencia hepática.^{45,51} Scott en 1983 observó un 2,1% de mortalidad y un 21% de complicaciones, con 15% de daño hepático, 12% de déficit hidroelectrolítico, 10% de artritis y 14 muertes.⁵² También en los primeros años de la década de los 80, aparecieron múltiples trabajos que mostraron una elevada incidencia de complicaciones a largo plazo. Hocking y cols.,⁵³ encontraron que el 17% presentaban ganancia de peso, el 58% diarrea, el 30% desequilibrio hidroelectrolítico, el 80% déficit de B12, el 21% nefrolitiasis y el 7% cirrosis. Otros

autores^{54,55,56,57} también mostraron que el índice de complicaciones del JIB es elevado y superior al del by-pass gástrico, siendo necesaria la reconversión del JIB por la presencia de complicaciones (fallo hepático, cálculos renales o reganancia de peso) en una proporción importante de pacientes.^{53,54,56,57,58} Según Lowel⁵⁷ en un trabajo publicado en 1997 sobre 380 pacientes con JIB y con un seguimiento a largo plazo, 4 de los pacientes requirieron transplante hepático. En el trabajo de Vage, Solhaug y cols.,⁵⁸ durante el seguimiento de 36 pacientes con JIB por más de 25 años demostraron que al 28% los reconvirtieron por complicaciones como insuficiencia hepática, nefrolitiasis, síndrome de asa ciega o intolerancia a el alimento. De los pacientes vivos no revertidos, ninguno tuvo problemas de enfermedad coronaria o diabetes, pero 13 pacientes (57%) tuvieron relaparotomías y, paradójicamente, a 5 de ellos para acortar el intestino por pérdida de peso inadecuado.

Es de destacar que el JIB, a pesar de todas las complicaciones que llevaba consigo, tenía buenos resultados a corto y largo plazo si se lograba que la longitud del intestino fuera la correcta, pero lamentablemente el rango terapéutico era muy estrecho entre 30-60 cm. variando para cada paciente y si no se adaptaba, o tenía todas las complicaciones malabsortivas, o no disminuía de peso en forma satisfactoria y es aquí donde radicaba el principal problema del JIB.^{40,42} Por ello y la disparidad de criterios hizo que los cirujanos americanos abandonaran la cirugía malabsortiva por la restrictiva gástrica o mixta siendo en la actualidad una técnica mixta (by-pass gástrico) el "patrón oro" o "gold standard".^{53,55,56}

1.3.2 Técnicas actuales de cirugía bariátrica

En relación al enfoque terapéutico de la obesidad la cirugía bariátrica ha demostrado obtener mejores resultados a largo plazo, al ofrecer cambios en el individuo que no dependen completamente de su voluntad, como es la restricción a la entrada de alimentos al aparato digestivo, o la disminución en la absorción de los mismos.

Los procedimientos restrictivos tienen como ventajas fundamentales que una cantidad reducida de comida bien masticada sigue el camino habitual fisiológico y, por lo tanto, no suelen existir déficits de nutrientes y vitaminas. Los procedimientos combinados restrictivos y de malabsorción retardan la mezcla del alimento con la bilis y el jugo pancreático, los cuales contribuyen a que se absorban los nutrientes. El resultado es una sensación de pronta saciedad, combinada con un sentido de satisfacción que disminuye la ansiedad por la comida. Un tercer grupo lo constituyen los procedimientos puramente de malabsorción cuyas ventajas están relacionadas con la mayor reducción del peso, permitiendo mayor ingesta alimentaría. Los riesgos están relacionados a la posibilidad de deficiencia de proteínas, vitaminas, anemia, y patología ósea.

1.3.2.1 Técnicas Restrictivas

Gastroplastia vertical anillada (GVA) o con banda.

El objetivo de estas técnicas es reducir la capacidad gástrica dividiendo el estómago y creando un pequeño reservorio paralelo a la curvatura menor. Ello limita el paso del alimento al resto del estómago, ocasionando una gran sensación de saciedad y reduciendo, consecuentemente, la ingesta (*Figuras 9 y 10*).

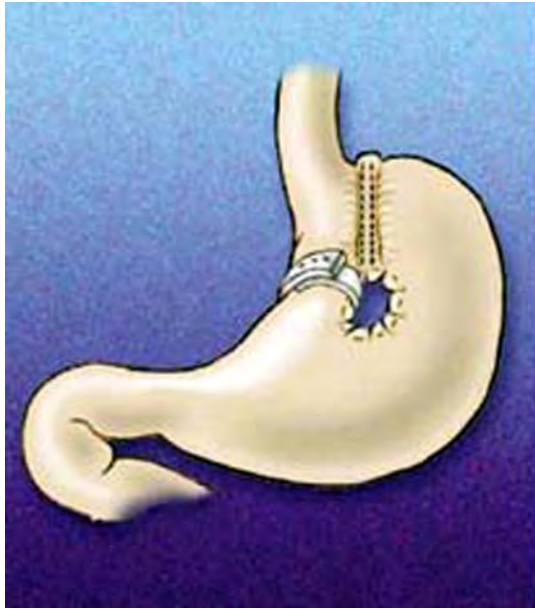


Figura 9. Gastroplastia vertical en banda
(De: American Society for Bariatric Surgery)

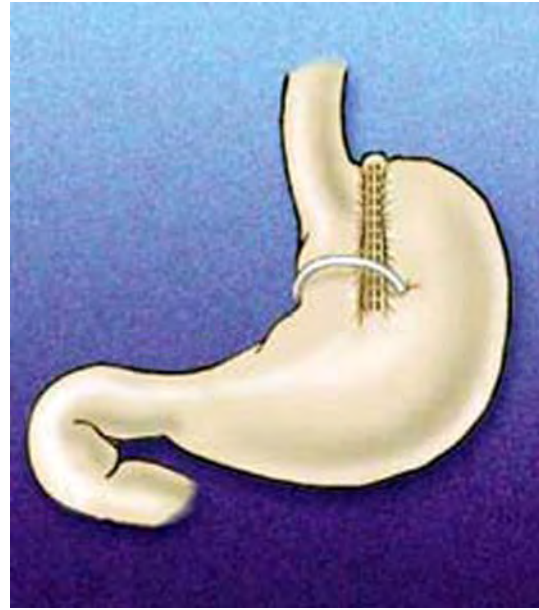


Figura 10 . Gastroplastia vertical anillada
(De: American Society for Bariatric Surgery)

Entre sus ventajas destacan las pocas complicaciones que originan al preservar la continuidad gastroduodenal, evitando así la malabsorción de micronutrientes. Además, son técnicas que se pueden realizar por vía laparoscópica. Entre las principales complicaciones descritas, aunque no frecuentes, está la perforación gástrica, estenosis del estoma, o recanalizaciones.

Entre sus inconvenientes cabe destacar que la pérdida ponderal obtenida es muy inferior a la de otras técnicas y, además, algunos pacientes modifican sus hábitos alimentarios, al tener que reducir la ingesta, de tal manera que acaban ingiriendo frecuentemente alimentos ricos en calorías y azúcares provocando, al final, una recuperación del peso perdido.

Banda gástrica ajustable

Esta técnica consiste en la implantación de una banda en el exterior del estómago y en torno al fundus, la cual lleva incorporado un pequeño tubo conectado a un dispositivo que se coloca a nivel subcutáneo que permite al cirujano modificar el calibre de salida del estoma. Las ventajas e inconvenientes son similares a la gastroplastia vertical. (*figura 11*)

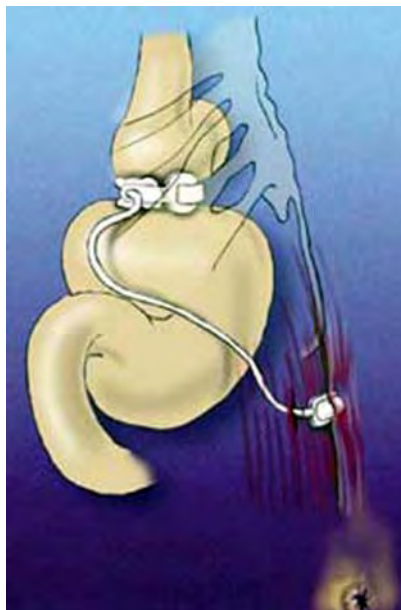


Figura 11 . Banda gástrica ajustable
(De: American Society for Bariatric Surgery.)

1.3.2.2 Técnicas Mixtas con malabsorción

Bypass gástrico en Y de Roux.

El Bypass gástrico es la técnica estándar y más utilizada en cirugía bariátrica. Consiste en crear un pequeño reservorio gástrico de unos 30 ml al que se le anastomosa una asa de intestino delgado en Y de Roux. Esta anastomosis tiene una

longitud variable, dejando segmentos intestinales de 50-60 cms. o de 100-120 cms., lo que condiciona más o menos malabsorción, dado que la mezcla de alimento, bilis y jugo pancreática será mas o menos distante en el intestino (*Figura 12*). Esta consideración será importante a la hora de evaluar los resultados de los diferentes estudios.



Figura 12. Bypass gástrico en Y de Roux.
(De: American Society for Bariatric Surgery.)

Entre sus ventajas destacan la mayor pérdida de peso que con las técnicas restrictivas, con baja incidencia de desnutrición proteica y diarrea, así como la rápida mejoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

Entre sus inconvenientes están las eventraciones, fístula gastro-gástrica, úlcera de la boca anastomótica y deficiencias nutricionales, siendo la más frecuente la deficiencia de hierro. También suelen aparecer con cierta incidencia las deficiencias de vitamina B₁₂, folatos y vitaminas liposolubles. Del mismo modo, alrededor del 20 % de

pacientes sufren el “síndrome de dumping” o síndrome de evacuación gástrica rápida tras la ingesta de alimentos ricos en azúcares refinados, que cursa con una clínica de sudoración, palpitaciones, astenia y diarrea 30-90 minutos después de esta ingesta.

1.3.2.3 Técnicas con malabsorción

Derivación biliopancreática de Scopinaro.

Esta técnica combina una gastrectomía distal, dejando un remanente gástrico de 200-500 ml de capacidad, con un asa en Y de Roux, realizando la anastomosis a unos 50 cms. de la válvula ileocecal. (*Figura 13*)

Este tipo de cirugía consigue unos resultados importantes de pérdida de peso, pero, por otra parte, tiene una alta incidencia de malnutrición proteica y deficiencia de hierro, calcio y vitaminas liposolubles.



Figura 13. Derivación biliopancreática de Scopinaro
(De: American Society for Bariatric Surgery.)

Bypass biliopancreático de cruce duodenal.

Esta variante de la técnica de Scopinaro sustituye la gastrectomía distal por una gastrectomía subtotal vertical preservando el píloro y dejando un remanente gástrico de 150-200 ml. En este caso la anastomosis en Y de Roux se realiza a unos 100 cms. de la válvula ileocecal. (*figura 14*) Las ventajas que conlleva esta variante es que, al preservar el píloro, la ingesta es más fisiológica, evitando así el síndrome de dumping y, por otra parte, al tener un asa alimentaria más larga, minimiza las complicaciones derivadas de la malabsorción de nutrientes.

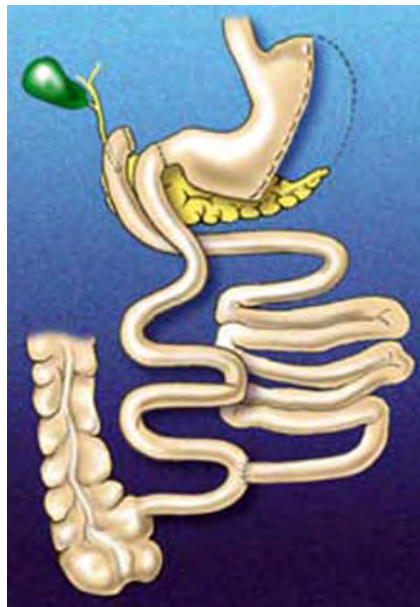


Figura 14. Bypass biliopancreático de cruce duodenal
(De: American Society for Bariatric Surgery.)

1.4 Obesidad, cirugía bariátrica y vitamina D

La deficiencia de vitamina D es una de las alteraciones más frecuentemente relacionada con las cirugías malabsortivas de la obesidad mórbida.³⁴ La absorción de la vitamina D, aunque lo hace de forma pasiva²⁷, es dependiente en parte de las sales biliares, y la vitamina D está íntimamente relacionada con el metabolismo del Ca al cual facilita su absorción. La insuficiencia de vitamina D en el adulto condiciona importante morbilidad, que está relacionada con el desarrollo de la osteomalacia, la cual se caracteriza por un defecto en la mineralización ósea y aumento de la proporción de tejido osteoide. Clínicamente se manifiesta por dolor óseo, debilidad muscular, resultante de una miotonía proximal, seudofracturas y, en estados tardíos, alteraciones de la marcha que, en ocasiones, se confunden con otras patologías como la fibromialgia o la polimialgia reumática.⁵⁹ El diagnóstico precoz de esta situación es fundamental, pues las modificaciones estructurales del hueso presentes en los estadios más avanzados son difíciles de revertir. El incremento de las fosfatasas alcalinas y de la parathormona junto con la disminución de 25(OH) vitamina D y la de la excreción urinaria de Ca nos pondrían sobre aviso de esta situación previa a la osteomalacia, que es reversible con suplementos de Ca y vitamina D.⁶⁰

La explicación para el mayor riesgo de la deficiencia de la vitamina D en la obesidad es desconocida, pero existen varios mecanismos patofisiológicos que se han relacionado con este déficit de vitamina D, incluyendo el control negativo de la regeneración en la síntesis hepática de la 25(OH) Vitamina D, la disminución de la exposición ultravioleta solar (UV), y la biodisponibilidad disminuida de la vitamina D en la captación realizada por el tejido adiposo. Por otra parte, en los pacientes

sometidos a cirugía bariátrica con técnicas que condicionan malabsorción, tales como el by-pass gástrico, la deficiencia de la vitamina D también se ha relacionado con esta malabsorción. Sin embargo, los datos disponibles sobre el estado de la vitamina D del individuo con obesidad mórbida son escasos y poco clarificantes. A ello contribuye los escasos estudios en los pacientes sin cirugía previa y la hipovitaminosis D, ya que casi siempre se ha relacionado con la cirugía bariátrica, sin considerar que esta hipovitaminosis D ya pueda preceder a la cirugía.

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

2.1 Justificación

Los datos disponibles sobre el estado de la vitamina D en el paciente con obesidad mórbida son escasos hasta la fecha y poco clarificantes, ya que casi siempre se ha relacionado esta insuficiencia con la cirugía bariátrica, sin considerar que esta hipovitaminosis D ya pueda preceder a la cirugía.¹⁷ En este sentido, la asociación de la deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario con la obesidad mórbida ha sido descrito en pacientes tratados con y sin cirugía bariátrica previa.⁶¹⁻⁶⁵

En algunos estudios observacionales, se han descrito relaciones inversamente proporcionales entre calcio, vitamina D e IMC^{66,67,68} y, en trabajos más recientes, se relacionó la hipovitaminosis D con procesos asociados a la obesidad como el síndrome metabólico, la hipertensión arterial y la diabetes entre otras patologías.^{38,69,70,71} Por otra parte, otros trabajos sugieren que la alimentación rica en vitamina D y calcio pueden inducir un incremento de la termogénesis postprandial y oxidación de la grasa.⁷²

La explicación para el mayor riesgo de la deficiencia de la vitamina D en obesidad es desconocida, pero existen varios mecanismos patofisiológicos que se han relacionado con este déficit de vitamina D, incluyendo el control negativo de la regeneración en la síntesis hepática de la 25(OH) Vitamina D,⁶¹ y la disminución de

la exposición ultravioleta solar (UV) en los pacientes con obesidad.⁷³ También se ha sugerido que el déficit de vitamina D en pacientes obesos podría estar relacionado con la baja biodisponibilidad de esta vitamina, secuestrada o almacenada en forma de vitamina D3 en el tejido graso.³⁷

2.2 Hipótesis de trabajo

Además de la malabsorción en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, los pacientes con obesidad grave o mórbida presentan una menor exposición solar que el resto de la población. Como consecuencia, sus niveles séricos de calcidiol 25(OH)Vitamina D se reducen, independientemente de la práctica de la cirugía bariátrica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

El objetivo general de los estudios incluidos en la presente tesis fue determinar el estado de la vitamina D en los pacientes con obesidad mórbida.

3.2 Objetivos específicos

1. Determinar la prevalencia de hipovitaminosis D e hiperparatiroidismo secundario en la obesidad mórbida.
2. Comparar la prevalencia del déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario en los pacientes afectos de obesidad mórbida con y sin cirugía bariátrica previa.
3. Determinar el efecto de la cirugía bariátrica sobre la vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario en los pacientes con obesidad mórbida.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Búsqueda de la información

Se realizó una búsqueda bibliográfica desde 1.960 hasta la actualidad, mediante una estrategia en la que se utilizaron las siguientes palabras clave: Obesity/morbid obesity, Surgery/bariatric surgery, Gastroplasty/Vertical banded gastroplasty, Laparoscopy, Gastric bypass, Biliopancreatic diversion, Duodenal switch. Hipovitaminosis D, secondary hyperparathyroidism,

Las bases de datos utilizadas fueron: MEDLINE, HEALTH STAR, EMBASE, CINAHL, LILACS, DARE, NEED e IME. También se revisaron los informes de evaluación realizados por otras Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: HTA, AETMIS, AETS, AETSA, AHFMR, AHRQ, ANAES, ASERNIP, CAHTA, CVZ, DAHTA, DIMDI y DIHTA.

4.2 Diseño

Se realizaron dos estudios, un primer estudio transversal y un segundo longitudinal.

4.2.1 Estudio Transversal

El estudio transversal o de prevalencia es un estudio observacional. Se considera la transición entre un estudio descriptivo y un estudio analítico. En este estudio se miden simultáneamente la exposición a uno o varios factores de riesgo y la enfermedad de interés por lo que informa de la frecuencia y distribución de diferentes factores de riesgo o daños a la salud. Las mediciones se realizan en un

periodo único, breve y bien limitado (como una fotografía) por lo que el costo no es tan alto y al iniciar la evidencia de una asociación causa-efecto se consideran útiles en los programas de salud.

El diseño es relativamente sencillo ya que representa a una muestra n tomada de una población N , muestra que debe ser representativa de una población (muestreo aleatorio) (*Figura 15*).

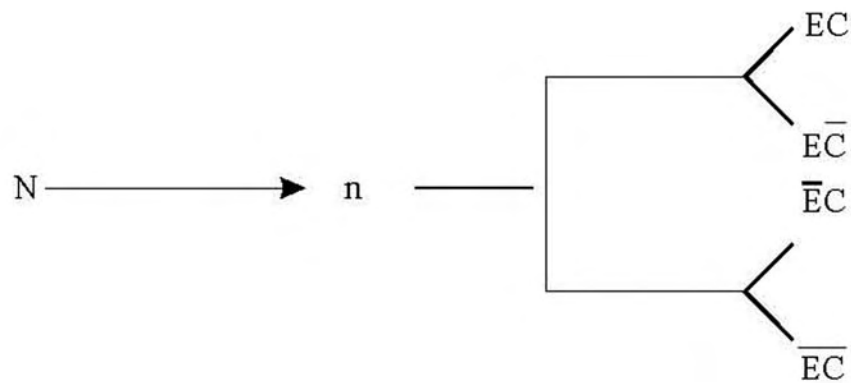


Figura 15. Araña de Kleinbaum de un estudio transversal. EC = casos (expuestos y enfermos); $\bar{E}\bar{C}$ = no casos (expuestos pero no enfermos); $\bar{E}C$ = no expuestos pero enfermos; $\bar{E}\bar{C}$ = no expuestos no enfermos.

4.2.2 Estudio Longitudinal

En la segunda fase del trabajo se realiza un estudio longitudinal y prospectivo, en donde el individuo es la unidad de análisis; se puede prevenir la introducción de sesgos con lo que se puede lograr un alto grado de validez. En la *figura 16* se presentan los cambios en la población. La presentación de un caso clínico o de una serie de casos son los diseños más débiles ya que son sólo una descripción de

observaciones. Sin embargo, puede ser el inicio de la evidencia de una asociación y generar hipótesis etiológicas.

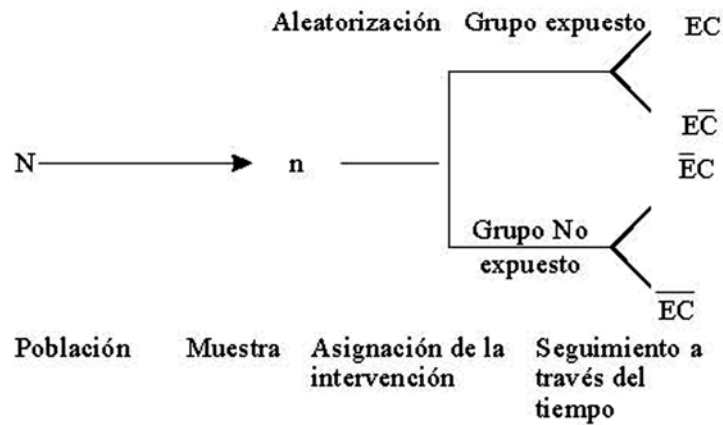


Figura 16. Araña de Kleinbaum de un estudio experimental. EC = casos (expuestos y enfermos); $\bar{E}\bar{C}$ = no casos (expuestos pero no enfermos); $\bar{E}C$ = no expuestos pero enfermos; $\bar{E}\bar{C}$ = no expuestos no enfermos.

4.3 Características del estudio y pacientes

4.3.1 Características del Estudio Transversal

Se revisaron ciento ochenta ($N=180$) historias clínicas de los pacientes visitados en la Clínica de Obesidad del servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de La Santa Creu i Sant Pau.

Los criterios de inclusión en el presente estudio se definieron como:

- Pacientes visitados consecutivamente en la Clínica de Obesidad durante los meses de abril a julio de 2002.
- Obesidad tipo II (IMC>35 Kg./m²) con comorbilidad asociada y obesidad tipo III (IMC>40 Kg./m²).
- Existencia de al menos una analítica que incluyese la medición simultánea de niveles plasmáticos de calcidiol, PTH, calcio, fósforo, creatinina y fosfatasas alcalinas.
- No presentar causas secundarias de malabsorción.
- No presentar alergias documentadas a la luz solar.
- Ausencia de tratamientos con derivados de la vitamina D y calcio.
- Función renal y hepática normales.

Ciento cuarenta y cuatro pacientes(N=144) cumplían los requisitos de inclusión, de los cuales 100 eran mujeres y 44 eran hombres. Ochenta pacientes (N=80) no habían sido sometidos a cirugía bariátrica, mientras que a sesenta y cuatro (N=64) se le había practicado cirugía bariátrica en los últimos 36 meses, siendo el tipo de intervención Gastroplastia Vertical Anillada (GVA) en 14 sujetos y by-pass gástrico en 50 sujetos.

4.3.2 Características del Estudio Longitudinal

Se revisaron cuatrocientas sesenta y siete (N=467) historias clínicas de los pacientes visitados en la Clínica de Obesidad del servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital de La Santa Creu i Sant Pau.

Los criterios de inclusión en el presente estudio se definieron como:

- Pacientes visitados consecutivamente en la Clínica de Obesidad desde el año 2000 hasta el año 2004 en los periodos de otoño e invierno.
- Obesidad tipo II (IMC>35 Kg./m²) con comorbilidad asociada y obesidad tipo III (IMC>40 Kg./m²).
- Cirugía bariátrica realizada con la técnica de by-pass gástrico en Y de Roux simple.
- Existencia de una analítica previa a la cirugía (basal) y después de la cirugía que incluyese la medición simultánea de niveles plasmáticos de calcidiol, PTH, calcio, fósforo, creatinina y fosfatasas alcalinas.
- No presentar otras causas de malabsorción diferentes del by-pass gástrico.
- No presentar alergias documentadas a la luz solar.
- Ausencia de tratamientos con derivados de la vitamina D y calcio hasta la fecha de determinación.
- Función renal y hepática normales.

Sesenta y cuatro pacientes (N=64) cumplían los requisitos de inclusión, de los cuales 59 eran mujeres y 5 eran hombres.

4.4 Métodos

Se desarrolló un software específico para la introducción de datos y metodología y, al mismo tiempo, que nos sirviese para la realización de futuros diseños longitudinales.

4.4.1 Historia Clínica

Se evaluó la Historia Clínica de la Obesidad fundamentalmente, junto con los antecedentes patológicos, familiares, comorbilidades, etc. (Figura 17) y, en los casos de cirugía bariátrica previa, el tipo de cirugía y sus complicaciones si las hubiese. (Figura 18)

The screenshot shows a software window titled "Tesis" with a patient information header. The main content area is titled "Historia de la Obesidad" and contains several sections:

- Historia de la Obesidad:** Includes a dropdown for "Inicio Obesidad" (set to "Prepuber"), fields for "Peso máximo" and "Max Per Peso" with "Edad de este" fields, and a "Modo" section with dropdowns for "Dieta", "Ejercicio", "Fármacos", "Márgicos", and "Cirugía", all currently set to "NO".
- Controles seguimiento de las visitas:** A section with a checked "Desencadenante" checkbox and a dropdown menu showing options like "Menopausia", "Patología", "Matrimonio / gestación", "Menopausia", and "Abandono acto físico".
- Antecedentes familiares:** A section with checkboxes for "Enfermedad CV precoz (M55, M65)", "Obesidad familiar", "Padre", "Hermanos", "Madre", and "Hijos".
- Comorbilidades:** A list of conditions with checkboxes and an "Edad" column. The list includes: "Diabetes mellitus", "Dislipemia", "I.O.G.", "H.T.A.", "S.A.O.S. SIN ePAP", "S.A.O.S. CON ePAP", "Sd. Hipoventilación - obesidad", "Cardiopatía isquémica", "Miocardiopatía", "Colelitiasis", "Esteatosis hepática", "Aftosis", "Alt. menstruales", and "Acantosis nigricans".
- Tabaquismo:** A dropdown set to "NO" and a "Paquetes año" field.

On the right side of the window, there are buttons for "Nueva", "Guardar", and "Salir".

Figura 17. Historia de la Obesidad

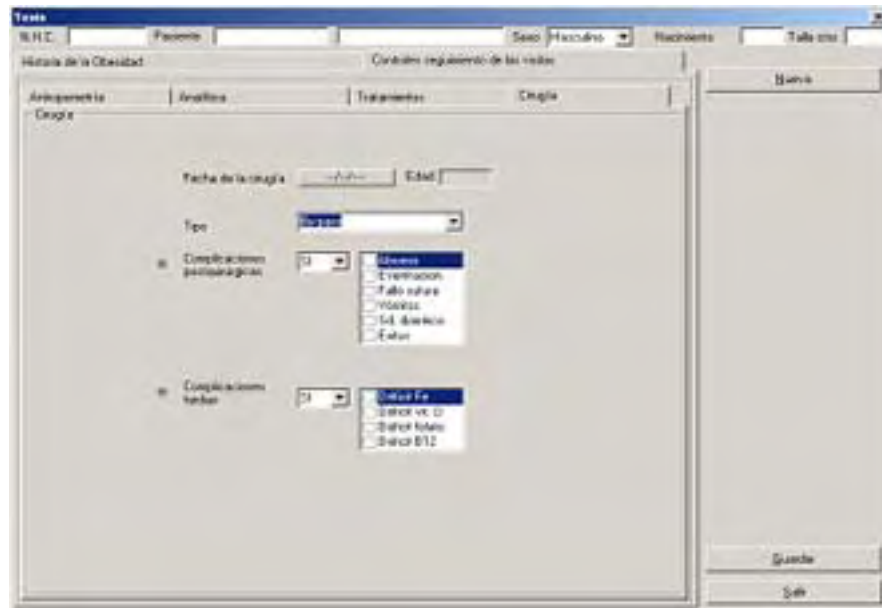


Figura 18. Cirugía Bariátrica.

4.4.2 Medidas Antropométricas

Se recogieron los datos de talla, peso, índice de masa corporal (IMC), cintura y constantes vitales tales como tensión arterial diastólica (TAD) y sistólica (TAS) y la presión del pulso (PP) definida como el diferencial de TAD-TAS. (Figura 19)

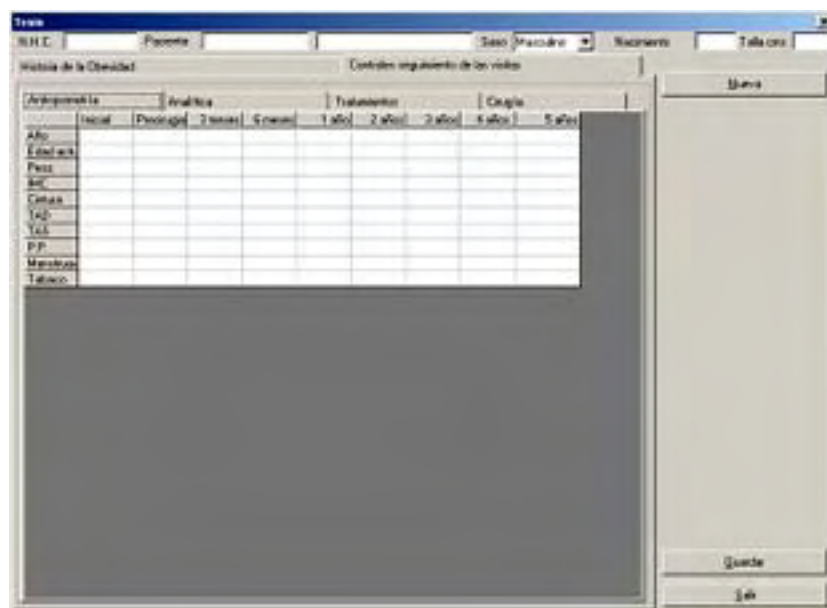


Figura 19. Antropometría.

4.4.3 Parámetros bioquímicos generales

Las variables bioquímicas evaluadas incluyen el ionograma, la función renal y hepática, el colesterol total y las subfracciones (cHDL, cLDL, VLDL), Lipoproteína(a), péptido C, glucosa, insulina, HbA1c, ferritina, calcio, fósforo, albúmina, homocisteína, folatos, vitamina B12, Calcidiol y PTH. (Figura 20) Como índice indirecto de insulinoresistencia se utilizó el Homeostasis Model Assesment (HOMA) según la ecuación:

$$\text{HOMA} = \text{glucosa (mmol/L)} \times \text{insulina (\mu UI/ml)} / 22,5$$

Análisis	Tratamiento	Copia
Glucosa		
Insulina		
HbA1c		
Péptido C		
TG		
TC		
LDL		
cHDL		
HDL		
Apo B		
Apo A1		
LDL		
HDL		
HbA1c		
TSH		
T4		
T4		
ALB		
ALB		
B12		
Calcio		
Fósforo		
Creat		
Creat		
ALT		
ALT		
ALT		
F. etc.		
GGT		
Ferritina		

Figura 20. Bioquímica.

Todas las determinaciones se realizaron por métodos estándar.

4.4.4 Calcidiol

La concentración de calcidiol en suero fue medida por radioinmunoanálisis (Incstar Corp., Stillwater, MN, USA) con un intervalo de referencia de 25 a 150 nmol/L.

Los rangos de calcidiol fueron definidos como Normal (>50 nmol/L), Insuficiente (25-50 nmol/L) y Déficit (<25 nmol/L). (Tabla 8)

4.4.5 PTH

La concentración de paratirina (PTH) en suero fue medida por análisis inmunoquímico-luminométrico-enzimático: Inmulite 2000[®] (DPC, Los Angeles, CA, USA), con un intervalo de referencia de 1,3 a 7,3 pmol/L.

El hiperparatiroidismo secundario (HPS) fue definido como una PTH mayor o igual de 7,3 pmol/L con valores normales simultáneos para creatinina, calcio y fósforo.

4.5 Análisis Estadístico

La inferencia estadística es el proceso que permite establecer conclusiones sobre una población en función de los resultados obtenidos en una muestra que se considera representativa.

La hipótesis de nulidad plantea la ausencia de diferencias significativas mientras que la hipótesis alterna afirma la presencia de diferencias. Las pruebas que permiten analizar estas diferencias son conocidas como pruebas de significancia estadística y cuando son significativas ($p < 0.05$) conllevan el rechazo de la hipótesis nula y la aceptación de la hipótesis alterna.

El tipo de procedimiento estadístico a utilizar va a depender de los datos que se analicen, la manera en que se distribuyan las variables y de las preguntas de investigación que se intenta responder.

Se definen como variables a las cualidades, rasgos, atributos característicos o propiedades que toman diferentes valores, magnitudes o intensidades en un grupo de elementos.

Para el manejo estadístico es fundamental conocer con precisión qué tipo de variables se están manejando ya que dependiendo de éstas se variará el procedimiento estadístico a utilizar.

Las variables pueden ser cualitativas y cuantitativas. Cuando la variable cualitativa no tiene punto de comparación como sexo (masculino, femenino), nacionalidad se le denomina variable cualitativa nominal. Cuando hay determinado orden como clase social (alta, media, baja), orden de nacimiento (primero, segundo, tercero, etc.) se le denominan variables cualitativas ordinales. Cuando la variable se puede cuantificar sólo en valores enteros como sería el número de hijos, empleados, se le denomina variable cuantitativa discontinua o discreta. Cuando se puede expresar en fracciones, como ejemplo la estatura o el peso, se les denomina variables cuantitativas continuas. La clasificación metodológica de las variables las divide en variables independientes (se consideran sinónimos: antecedente, causa, origen, razón) y en variable dependiente, consecuente, efecto, resultado o producto.

Las variables independientes son el antecedente de la variable dependiente o efecto.

En nuestro caso, las variables cualitativas del análisis estadístico se expresan como el tamaño de la muestra (número de casos) y porcentaje (%), y las variables cuantitativas se expresan como la media y la desviación estándar.

La relación entre dos variables cualitativas fue determinada usando la prueba Chi-cuadrado. Para determinar las diferencias entre las variables (IMC, calcidiol, etc.) se

utilizo la Anova, y el coeficiente de Pearson para correlacionar las variables cuantitativas. $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Los datos se analizaron utilizando el software estadístico de SPSS 11.0 (SPSS Inc.).

5. PUBLICACIONES

5.1 **Unchanged Hypovitaminosis D and Secondary Hyperparathyroidism in Morbid Obesity after Bariatric Surgery.**

Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, Pérez A.

Obesity Surgery 2005; 15:330-5

Enviado el 24 de octubre de 2004, aceptado para su publicación el 7 de diciembre de 2004.

Factor de Impacto 2005: 3,8.

Unchanged Hypovitaminosis D and Secondary Hyperparathyroidism in Morbid Obesity after Bariatric Surgery

Juan Ybarra, MD¹; Joan Sánchez-Hernández, MD²; Ignasi Gich, MD³; Alberto De Leiva, MD, PhD¹; Xavier Rius, MD⁴; Jose Rodríguez-Espinosa, MD⁵; Antonio Pérez, MD¹

¹Department of Endocrinology, Hospital de Sant Pau, Barcelona; ²Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona; ³Department of Epidemiology, Hospital de Sant Pau, Barcelona; ⁴Department of Surgery, Hospital de Sant Pau, Barcelona; ⁵Department of Biochemistry, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

Background: Morbidly obese patients have been reported to present with vitamin D insufficiency and secondary hyperparathyroidism. We assessed whether bariatric surgery alters the 25-hydroxyvitamin D (calcidiol) and intact parathyroid hormone (iPTH) levels in patients presenting with morbid obesity.

Methods: A cross-sectional survey was conducted on 144 patients of whom 80 had not undergone bariatric surgery, while 64 had bariatric surgery at a mean of 36 months previously. Calcidiol levels were defined as being normal (>50 nmol/L), insufficient (25-50 nmol/L) and deficient (<25 nmol/L). Mild secondary hyperparathyroidism was defined as iPTH >7.3 pmol/L with simultaneous normal values for creatinine, calcium and phosphorus.

Results: 80% of the patients presented low vitamin D levels and mild secondary hyperparathyroidism. Previous surgery or the presence of diabetes did not influence calcidiol levels. Corrected serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, iPTH and Calcidiol were similar between subjects with and without surgery.

Conclusions: Vitamin D deficient states with secondary hyperparathyroidism in the morbidly obese precede and are not significantly affected by bariatric surgery. Hypovitaminosis D with secondary hyperparathyroidism due to low calcidiol bio-availability should be added to the crowded list of sequelae of morbid obesity. While further studies are warranted, it seems advisable to support vitamin D supplementation in the morbidly obese population.

Key words: Morbid obesity, secondary hyperparathyroidism, hypovitaminosis D, calcidiol bio-availability, bariatric surgery

Introduction

Obese individuals, as a group, have been reported to present with vitamin D insufficiency and secondary hyperparathyroidism.¹⁻⁵ Although the explanation for the increased risk of vitamin D deficiency in obesity is unknown, several physio-pathological mechanisms have been implicated, including: 1) 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] enhancement and negative feedback control on the hepatic synthesis of 25(OH) vitamin D;¹ 2) solar ultraviolet radiation underexposure; 3) and decreased bioavailability of vitamin D due to enhanced uptake and clearance by adipose tissue.⁶

Moreover, vitamin D deficiency has also been reported in patients following malabsorptive bariatric operations.⁷⁻¹¹ However, the vitamin D status of non-operated morbidly obese individuals remains unclear. The few studies that have documented vitamin D deficiency agree that whenever it is found in patients after bariatric surgery, the deficiency may well precede the surgery and be associated with obesity *per se*.¹²

Reprint requests to: Dr. J. Ybarra, MD, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Av. P. Maria Claret, 167, 08025-Barcelona, Spain. Fax: 00-34-93-2919270; e-mail: juanybarra@hotmail.com

The present study was undertaken to identify the prevalence of 25-OH-hypovitaminosis D in morbidly obese patients and to profile their vitamin D status before and after bariatric surgery.

Materials and Methods

A cross-sectional survey was conducted. Inclusion criteria were consecutive patients visiting the Morbid Obesity Outpatient Clinic from April 2002 until July 2002, not presenting any known cause for malabsorption, not taking vitamin D derivatives or anti-epileptic medications, and not presenting sunlight allergy and/or kidney/liver insufficiency and/or failure. The inclusion criteria were met by 144 subjects (100 female, 44 male). None of them was on calcium or vitamin D supplementation or anti-epileptic drugs. Of the patients, 80 had not undergone bariatric surgery, while 64 had undergone Roux-en-Y gastric bypass (Fobi variant¹³) at a mean of 36 months (range 28–48 months) previously.

Serum parathyroid hormone (PTH) concentrations were measured by solid phase chemiluminescent enzyme immunometric assay (Immulate 2000, DPC, Los Angeles, CA, USA). For serum mean iPTH concentration of 5 pmol/L, the intra-assay and inter-assay variabilities were 3% and 5%, respectively, with a limit of detection of 0.2 pmol/L, and normal range 1.3 to 7.3 pmol/L. Serum calcidiol concentration was measured by a commercial radioimmunoassay (Incstar Corp., Stillwater, MN, USA), with intra-assay and inter-assay coefficients of variation 7% and 14%, respectively, for mean concentration of 47 nmol/L, and normal range 25 to 150 nmol/L. Calcidiol concentrations were defined as being normal (>50 nmol/L), insufficient (25–50 nmol/L) and deficient (<25 nmol/L).¹⁴ Mild secondary hyperparathyroidism (MSPH) was defined as iPTH >7.3 pmol/L with simultaneous normal values for creatinine, calcium and phosphorus.

Statistical Analysis

Qualitative variables are expressed as sample size (number of cases) and percentage (%), and quantitative variables are expressed as mean and standard

error of the mean (SEM). The relationship between two qualitative variables was assessed using Chi-squared test with a continuity correction whenever necessary. ANOVA was used to assess the differences between variables (BMI, calcidiol, etc). Pearson's coefficient was employed to assess the correlation between quantitative variables. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Data were analysed using the SPSS 10.0 statistical package (SPSS Inc.).

Results

Patient demographics are outlined in **Table 1**. Considering the whole study population, women outnumbered men in a 2.27:1 ratio. Otherwise, age and gender distribution were similar in both groups (operative vs non-operative).

Body mass index (BMI) and creatinine levels were significantly higher in the non-operative group ($P < 0.01$ and $P < 0.0005$, respectively). Conversely, serum calcium, Ca_c phosphorus, alkaline phosphatase, iPTH and calcidiol levels were similar between both groups.

Weight loss averaged 43.2 ± 7.5 kg in the gastric bypass group, whereas the drop was null in the non-operative group (56.6 ± 6.8 vs 0.00 kg; $P < 0.0005$).

Table 2A depicts calcidiol status into three different categories (normal, insufficient and deficient),

Table 1. Patient demographics

	Bariatric surgery (N=64)	No surgery (N=80)
Age (years)	42 ± 4.5	44 ± 4.6
BMI (kg/m ²)	37.4 ± 9.0	43.7 ± 7.7*
Weight loss (kg)	43.2 ± 7.5	0**
WC (cm)	120 ± 33	123 ± 14
Ca_c (mmol/L)	2.39 ± 0.16	2.42 ± 0.2
Phosphorus (mmol/L)	1.2 ± 0.14	1.14 ± 0.21
Alkaline phosphatase (U/L)	140 ± 81	140 ± 76
iPTH (pmol/L)	9.1 ± 4.4	9.7 ± 4.5
Calcidiol (nmol/L)	33.9 ± 18.9	34.7 ± 14.7
Creatinine (mmol/L)	67.2 ± 14.6	78.8 ± 8.0**

*= $P < 0.001$; **= $P < 0.0005$.

WC = waist circumference;

Ca_c = corrected calcium = total serum calcium - (0.025 [albumin-40]), where units are mmol/L for total serum calcium and g/L for albumin.

depending on circulating serum levels in the operative vs the non-operative group. Interestingly, 80% of the screened population presented with some sort of hypovitaminosis D (46.8% with insufficiency, 33.1% with deficiency). Both groups presented a similar pattern of calcidiol status. On the contrary, only 20.2% of the screened population presented with normal calcidiol levels. This percentage was similar between both groups (22.7% vs 18.8% respectively, $P=NS$).

Table 2B depicts the same three categories of calcidiol status vs the presence ($iPTH \geq 7.3$ pmol/L) or absence ($iPTH < 7.3$ pmol/L) of secondary hyperparathyroidism. All patients had normal and stable renal function. Almost 90% of the population with documented hypovitaminosis D presented with simultaneous secondary hyperparathyroidism (45.7% in the calcidiol insufficiency group and 42.9% in the calcidiol deficient group, $P=NS$). The percentage of individuals with normal calcidiol levels was significantly higher in the group without secondary hyperparathyroidism (31.9 vs 11.4% respectively, $P<0.01$). Conversely, the percentage of individuals with deficient calcidiol levels was significantly lower in the group without secondary hyperparathyroidism (12.8 vs 42.9% respectively, $P<0.01$).

Agings were similar between subjects belonging to

the three calcidiol status categories (47.8 ± 11.4 -normal- vs 44.1 ± 16.6 -insufficient- vs 46.1 ± 12.7 -deficient- years old respectively, $P=0.681$).

Calcidiol levels disclosed a significant inverse relationship with BMI ($r=-0.40$, $P<0.01$) and $iPTH$ ($r=-0.4914$, $P<0.001$) (Figure 1A and 1B, respectively). No correlation was found between the amount of weight loss after bariatric surgery and calcidiol levels ($r=0.0753$, $P=0.867$).

Diabetes disclosed a prevalence of 35% in the whole group, while there were no significant differences between both groups (38% -non operative- vs 28% -operative-, $P=NS$). Duration of diabetes was similar in both groups (6.3 ± 1.2 vs 7.8 ± 2.6 years respectively, $P=0.460$). In the diabetic group, there were neither significant chronic micro-angiopathic complications (peripheral and/or autonomic neuropathy, retinopathy, nephropathy) nor hospital admissions due to hypo/hyperglycemic crisis in the year prior to inclusion. Glycemic control was considered to be acceptable ($HbA_{1c}=7.4 \pm 0.1\%$).

Calcidiol levels were similar between the diabetic and non-diabetic groups (34.9 ± 17.1 vs 33.7 ± 15.1 nmol/L, $P=0.709$), while $iPTH$ levels were also similar between the diabetic and non-diabetic groups (9.9 ± 7.1 vs 9.5 ± 4.8 nmol/L, $P=0.769$).

Table 2A. Contingency table depicting calcidiol status in three different categories (normal, insufficient and deficient) depending on circulation serum levels in the operative vs the non-operative group

	Calcidiol status			Total
	Normal >50 nmol/L	Insufficient 25-50 nmol/L	Deficient <25 nmol/L	
Surgery	22.7%	34.1%	43.2%	100%
No Surgery	18.8%	53.8%	27.5%	100%
Total	20.2%	46.8%	33.1%	100%

* $P=NS$.

Table 2B. Contingency table depicting the prevalence of secondary hyperparathyroidism according to calcidiol status

	Calcidiol status			Total
	Normal >50 nmol/L	Insufficient 25-50 nmol/L	Deficient <25 nmol/L	
$PTH < 7.3$	31.9%	55.3%	12.8%	100%
$PTH \geq 7.3$	11.4%	45.7%	42.9%	100%
Total	19.7%	49.6%	30.8%	100%

* $P<0.01$. $iPTH$ = intact parathyroid hormone.

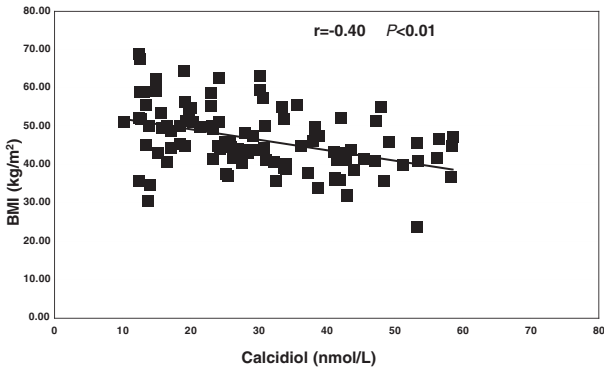


Figure 1A. Pearson's correlation between calcidiol and BMI ($r=-0.40$, $P<0.01$).

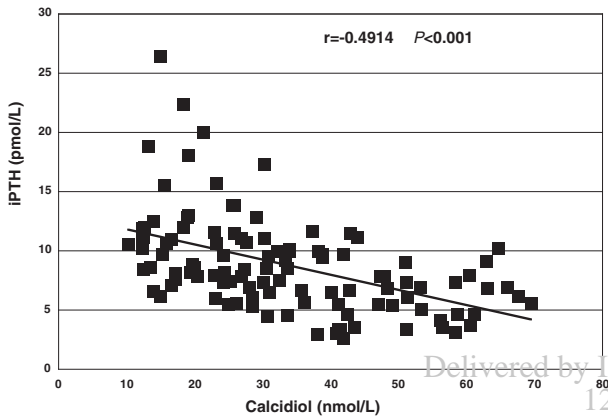


Figure 1B. Pearson's correlation between calcidiol vs PTH ($r=-0.4914$, $P<0.001$).

Discussion

Bariatric surgery produces weight loss by either restriction of intake (i.e. vertical banded gastroplasty or gastric banding), a variable combination of restriction and malabsorption (gastric bypass), or mainly malabsorption (distal gastric bypass, biliopancreatic diversion, or the old J-I bypass). The greatest weight loss is achieved by malabsorptive operations.¹² Late complications include, among others, metabolic bone disease in as high as 73%.¹⁵

In the present study, we found, to the best of our knowledge, the largest (80%) reported percentage of operative and non-operative morbidly obese subjects with hypovitaminosis D. Interestingly, similar results have been described by Komar et al¹⁶ in an elderly population upon admission to a nursing home in New York. These authors report a 86%

prevalence of circulating 25 (OH) D levels <50 nmol/L, with 41% having levels <25 nmol/L. On the contrary, frankly elevated iPTH levels were found only in 16% of the patients. Moreover, Hamoui et al¹⁷ have recently reported a 21.1% prevalence of low circulating 25 (OH) D levels in addition to a simultaneous 25% prevalence of hyperparathyroidism in the preoperative evaluation of 213 consecutive morbidly obese patients.

Hypovitaminosis D in this setting has already been the subject of several previous reports.^{1,2,6,11,15,17-20} In this scenario, vitamin D deficiency may occur secondary to malabsorption,^{4,7-10} 1,25-dihydroxyvitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$] enhancement and negative feedback control on the hepatic synthesis of 25(OH)D,¹ solar ultraviolet radiation underexposure,³ and decreased bio-availability of vitamin D due to enhanced uptake and clearance by adipose tissue.⁶ With the possible exception of dietary intake – which was not concurrently assessed in a clinically controlled environment – and vitamin D bio-availability secondary to excessive adiposity, it is unlikely that any of the above factors were responsible for the calcidiol deficient states seen in our morbidly obese patients.

In our study, low calcidiol levels were not associated with a concomitant reduction in calcium. The latter is not surprising, considering that secondary hyperparathyroidism not only increases mobilization of calcium from the skeleton but also increases calcium reabsorption in the kidney. Thus, it is not at all expected that calcium levels will decline in patients with vitamin D deficiency until most of the calcium has been depleted from the skeleton. Our results are somewhat in discordance with those of Hamoui et al¹⁸ who reported a prevalence of hypocalcemia (3.5%) and hypercalcemia (0.5%) in the preoperative assessment of morbidly obese patients. Moreover, low serum calcium values have been reported in morbidly obese pre-menopausal (30%) and post-menopausal (16.7%) women, with a simultaneous 10% prevalence of hyperparathyroidism in both groups.¹⁹ Finally, Newbury et al²⁰ reported a 25.9% incidence of hypocalcemia associated with a 50% prevalence of low vitamin D and 63.1% prevalence of hyperparathyroidism in a series of 82 patients having undergone biliopancreatic diversion 10 years previously. Interestingly, most (82.9%) of those patients were taking multivitamins.

Serum phosphorus levels were in the low-normal range as expected;²¹ nevertheless, this is very difficult to interpret unless the determination is made on a fasting blood test, and even then it is not indicative for vitamin D deficiency.

Furthermore, liver dysfunction with decreased 25-hydroxylation did not appear as a plausible cause for the low calcidiol levels. Alkaline phosphatase, GOT, GPT, GGT activities were equally normal in patients with or without calcidiol deficits and none of these markers of liver dysfunction were significant correlates of calcidiol. Ultraviolet exposure was probably a factor underlying the high prevalence of calcidiol deficiency states detected in our population, because sunlight underexposure has been repeatedly reported in sunny countries.^{22,23} Additionally, low calcidiol bio-availability due to increased adiposity and calcidiol sequestration into fat remains a likely explanation for our findings.

Unfortunately, the study design did not allow proper assessment of calcidiol bio-availability; nevertheless, indirect evidence discloses that, of the examined variables, only two (BMI, iPTH) disclosed a significant correlation with calcidiol levels, in accordance with the literature.¹⁷⁻¹⁹ Hence, the greater BMI was associated with lower calcidiol levels (Figure 1A), while lower 25 (OH) levels correlated with higher iPTH values (Figure 1B).

The hallmark for determining vitamin D status is the measurement of the circulating concentration of 25(OH) vitamin D (calcidiol).²⁵ As calcidiol deficiency ensues, there is an increase in the secretion of PTH. Hence, calcidiol levels disclosed a significant correlation with PTH levels (Figure 1B), as expected in the setting of secondary hyperparathyroidism.^{1,4,5,12,16,18-20} Unfortunately, PTH kinetics could not be followed properly due to the study design; nevertheless, the latter have been described to decline with weight loss.^{1,11,12,15,17,21,24,25}

Previous bariatric surgery did not show any impact on total calcidiol levels or on calcidiol status (Table 2A). The latter has been described but, to the best of our knowledge, not previously quantified in detail. Moreover, the prevalence of secondary hyperparathyroidism according to calcidiol status, assessed by the contingency Table 2B, discloses significant differences. The larger the calcidiol deficit, the largest the percentage of individuals with secondary hyperparathyroidism. Conversely, the largest proportion of

individuals with normal calcidiol levels did not present with secondary hyperparathyroidism.

In summary, considering the findings of the current study as well those in the literature,^{1-12,14,15,17-21,24,25} we believe that hypovitaminosis D with secondary hyperparathyroidism due to low calcidiol bio-availability should be added to the crowded list of sequelae associated with morbid obesity. Bariatric surgery neither causes nor corrects the problem. Many morbid obesity programs make vitamin D supplements part of their recommendations; this measure is indeed supported by this study.

Further interventional studies are certainly warranted considering the full array of vitamin D's effects on bone and general metabolism as well as its newly described links with cancer, hypertension, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, diabetes and peripheral vascular disease.²⁵

This study was supported by FIS C-03/08.

References

1. Bell NH, Epstein S, Greene A et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370-3.
2. Liel Y, Ulmer E, Shary J et al. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 199-201.
3. Compston JE, Vedi S, Ledger JE et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Nutr* 1981; 34: 2359-63.
4. Hey HE, Stockholm KH, Lun BJ et al. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolism following jejunoileal bypass. *Int J Obes* 1982; 6: 473-9.
5. Hyldstrup L, Andersen T, McNair P et al. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 393-8.
6. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Nutr* 2000; 72: 690-3.
7. Teitelbaum SL, Halverson JD, Bates M et al. Abnormalities of circulating 25-OH vitamin D after jejuno-ileal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1977; 86: 289-93.
8. Compston JE, Laker MF, Woodhead JS et al. Bone

- disease after jejunoileal bypass for obesity. Lancet 1978; 2: 1-4.
9. Parfitt AM, Miller JM, Frame B et al. Metabolic bone disease after intestinal bypass for treatment of obesity. Ann Intern Med 1978; 89: 193-9.
 10. Hey H, Stokholm KH, Lund BJ et al. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. Int J Obes 1982; 6: 473-9.
 11. Hamoui N, Kim K, Anthonie G et al. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. Arch Surg 2003; 138: 891-7.
 12. Chapin BL, LeMar HJ, Knodel DH et al. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. Arch Surg 1996; 113: 1048-52.
 13. Fobi MAL, Lee H, Felahy B et al. Choosing an operation for weight control and the transected banded gastric bypass. Obes Surg 2005; 15: 114-21.
 14. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocrine Reviews 2001; 22: 477-501.
 15. Compston JE, Vedi S, Gianetta E et al. Bone histomorphometry and vitamin D status after biliopancreatic bypass for obesity. Gastroenterology 1984; 87: 350-6.
 16. Komar L, Nieves J, Cosman F et al. Calcium homeostasis of an elderly population upon admission to a nursing home. J Am Geriatr Soc 1993; 41: 1057-64.
 17. Buffington C, Walker B, Cowan GS Jr et al. Vitamin D deficiency in the morbidly obese. Obes Surg 1993; 3: 421-4.
 18. Hamoui N, Anthonie G, Crookes PF. Calcium metabolism in the morbidly obese. Obes Surg 2004; 14: 9-12.
 19. El-Kadre LJ, Rocha PR, de Almeida Tinoco AC et al. Calcium metabolism in pre- and postmenopausal morbidly obese women at baseline and after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Obes Surg 2004; 14: 1062-6.
 20. Newbury L, Dolan K, Hatzifotis M et al. Calcium and vitamin D depletion and elevated parathyroid hormone following biliopancreatic diversion. Obes Surg 2003; 13: 893-5.
 21. Holick MF. Calcium and vitamin D. Diagnostics and therapeutics. Clin Lab Med 2000; 20: 569-90.
 22. Moreiras O, Carbajal A, Perea I et al. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group. Int J Vitam Nutr Res 1992; 62: 303-7.
 23. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N et al. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. J Bone Miner Res 2000; 15: 1856-62.
 24. Atkinson RL, DASM WT, Bray GA et al. Parathyroid hormone levels in obesity: effects of intestinal bypass surgery. Miner Electrolyte Metab 1978; 1: 315-20.
 25. Holick. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2002; 9: 87-98.

(Received October 24, 2004; accepted December 7, 2004)

5.2 Effects of Bariatric Surgery on Vitamin D Status and Secondary Hyperparathyroidism: A Prospective Study

Sánchez-Hernández J, Ybarra J, Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, Pérez A.

Obesity Surgery 2005; 15:1389-95

Enviado el 11 de julio de 2005, aceptado para su publicación el 21 de septiembre de 2005.

Factor de Impacto 2005: 3,8.

Effects of Bariatric Surgery on Vitamin D Status and Secondary Hyperparathyroidism: A Prospective Study

Joan Sánchez-Hernández, MD¹; Juan Ybarra, MD²; Ignasi Gich, MD³; Alberto De Leiva, MD, PhD²; Xavier Rius, MD⁴; Jose Rodríguez-Espinosa, MD⁵; Antonio Pérez, MD²

¹Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona; ²Department of Endocrinology, Hospital de Sant Pau, Barcelona; ³Department of Epidemiology, Hospital de Sant Pau, Barcelona; ⁴Department of Surgery, Hospital de Sant Pau, Barcelona; ⁵Department of Biochemistry, Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

Background: Morbidly obese patients have been reported to present with vitamin D insufficiency and secondary hyperparathyroidism. Scattered data are available regarding the effects of bariatric surgery on vitamin D status. We studied calcium metabolism and vitamin D status before and after bariatric surgery.

Methods: In this prospective study, 64 patients (M5/F59) fulfilled the inclusion criteria (i.e. 2 calcidiol serum determinations in the winter season) among 457 morbidly obese individuals who underwent Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) a mean of 36 months previously. Laboratory data (serum calcium, phosphorus, creatinine, alkaline phosphatase, albumin, calcidiol, albumin and iPTH) were determined before and after RYGBP. Pre- and postoperative calcidiol levels were categorized as being normal (>50 nmol/L), insufficient (25-50 nmol/L), and deficient (<25 nmol/L). Pre- and postoperative mild secondary hyperparathyroidism was defined as iPTH >7.3 pmol/L with simultaneous normal values for creatinine, calcium and phosphorus.

Results: RYGBP produced a significant weight loss coupled with a simultaneous increase in calcidiol (+28%, $P<0.0005$) and decrements in total alkaline phosphatase (-53%, $P<0.0005$) and iPTH (-74%, $P=0.001$). Corrected serum calcium, phosphorus, and creatinine levels were indistinguishable before and after RYGBP. Additionally, 37.5% of the patients maintained their calcidiol category, while 42.2% improved it and 20.3% lost one category.

Conclusions: RYGBP does not completely correct pre-existing vitamin D deficient states with secondary hyperparathyroidism. Low calcidiol bioavailability and or insufficient sunlight exposure do probably persist after bariatric surgery. While randomized controlled studies are warranted, it seems advisable to support vitamin D supplementation as well as increasing sunlight exposure in the morbidly obese population.

Key words: Morbid obesity, bariatric surgery, gastric bypass, hypovitaminosis D, secondary hyperparathyroidism

Introduction

Obese individuals, as a group, have been reported to present with vitamin D insufficiency and secondary hyperparathyroidism.¹⁻⁵ Noteworthy, our group recently published the largest reported percentage (80%) of operative and non-operative morbidly obese subjects with hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism.⁶ Although the explanation for the increased risk of vitamin D deficiency in obesity is unknown, several physio-pathological mechanisms have been implicated including 1.25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] enhancement and negative feedback control on the hepatic synthesis of 25(OH) vitamin D,¹ solar ultraviolet (UV)

Reprint requests to: Dr. J. Ybarra MD, J. Sánchez-Hernández MD, Bisbe Sevilla, 50-52, 08022-Barcelona, Spain. Fax: +34 932906458; e-mail: juanybarra@hotmail.com or 22705jsh@comb.es

radiation underexposure,³ and decreased bioavailability of vitamin D due to enhanced uptake and clearance by adipose tissue.⁷

Moreover, vitamin D deficiency has also been reported in patients following malabsorptive types of bariatric surgery such as jejunioileal bypass.⁸⁻¹¹ However, the vitamin D status of the non-operated morbidly obese individual remains unclear. The few studies that have thoroughly documented this precise issue agree that whenever found in post-bariatric surgery patients, this deficiency may well precede surgery and be associated with obesity *per se*.¹²⁻¹⁶

The present study was undertaken to identify the prevalence of 25-OH-hypovitaminosis D in morbidly obese patients and to profile their vitamin D status before and after bariatric surgery.

Materials and Methods

Design: Prospective Survey

Inclusion criteria were the following: patients having consecutively visited the Morbid Obesity Outpatient Clinic from April 2000 until July 2004, not presenting any known cause for malabsorption, not presenting sunlight allergy and/or kidney/liver insufficiency and/or failure. None of them was on calcium, vitamin D supplements or anti-epileptic drugs. Additionally, at least two separate calcidiol measurements performed in the winter season (October-April) were required.

Patient Population

A total of 467 medical records (N=467) belonging to the morbid obesity outpatient clinic pool were consecutively reviewed by two observers (JS, JY). In 186 case records (N=186, 39.8%), there were more than one calcidiol measurement. Among them, 64 (N=64, 13.7%) presented with at least two calcidiol measurements performed in the winter season (October-April). This last issue was chosen to avoid the known calcidiol fluctuations in the spring-summer seasons, depending on the amount of sun exposure. Moreover, the amount of sun exposure was indirectly assessed by obtaining baseline and tri-monthly individual questionnaires addressing specifically the

issue of time (hours/day) spent on outdoor activities, particularly so in the 11:00-16:00 hour range.

Hence, 64 case records (N=64; F59/M5) fulfilled the inclusion criteria, and thus were retained for the study. All patients provided an informed written consent according to the standards of the Ethical Commission of our institution.

Surgical Technique

All patients had undergone Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP), performed a mean of 36 months previously. A simple Roux gastro-intestinal anastomosis (60 cm Roux "short limb") was performed in all of them by a single experienced surgeon (XR). Those patients operated with the extended Roux technique (150 cm Roux "long limb") were not included in the study. Thus, no long-limb RYGBPs were mixed in with conventional limb bypasses.

Laboratory Analysis

Serum parathyrin (PTH) concentrations were measured by a solid phase two-site chemiluminiscent enzyme immunometric assay (Immulite 2000, DPC, Los Angeles, CA, USA). For serum mean PTH concentration of 5 pmol/L, the intra-assay and inter-assay variabilities were 3% and 5%, respectively, with a limit of detection of 0.2 pmol/L, and a reference range from 1.3 to 7.3 pmol/L. Serum calcidiol concentration was measured with a commercial radioimmunoassay (Incstar Corp., Stillwater, MN, USA), with intra-assay and inter-assay coefficients of variation of 7% and 14%, respectively, for mean concentration of 47 nmol/L, and reference (normal) range from 25 to 150 nmol/L. Calcidiol concentrations were defined, according to Lips's review,¹⁷ as being *normal* (>50 nmol/L), *insufficient* (or mild vitamin D deficiency, 25-50 nmol/L), *deficient* (or moderate vitamin D deficiency, 12.5-25 nmol/L), and *severe* vitamin D deficiency (<12.5 nmol/L). Hyperparathyroidism was defined as PTH >7.3 pmol/L with simultaneous normal values for creatinine, calcium and phosphorus.

Insulin resistance was assessed by the Homeostasis Model Assessment (HOMA index) classic methodology.¹⁸

Statistical Analysis

Qualitative variables are expressed as sample size (number of cases) and percentage (%), and quantitative variables are expressed as mean and standard error of the mean (SEM). The relationship between two qualitative variables was assessed using Chi-squared test with a continuity correction whenever necessary. ANOVA was used to assess the differences between variables (BMI, calcidiol, etc.). Pearson's coefficient was employed to assess the correlation between quantitative variables. Stepwise multiple regression analysis was used to determine the dependence of the preoperative calcidiol levels (dependent variable) over several other (independent) variables. $P < 0.05$ was considered statistically significant. Data were analysed using the SPSS 12.0 statistical package (SPSS Inc.).

Results

Patient demographics are shown in Table 1. Considering the whole study population, women outnumbered men in an 11.8:1 ratio.

Body mass index (BMI) significantly dropped by 28.6% postoperatively, with weight loss averaging 35.9 ± 1.4 kg. Simultaneous significant decrements in glucose (-10.3%), insulin (-57.8%) and HOMA index (-61.2%) were noted.

Creatinine levels, serum calcium and phosphorus were indistinguishable pre- and postoperatively.

Conversely, alkaline phosphatase and iPTH significantly dropped by 35% and 43% respectively, while calcidiol levels significantly increased by 29.2%.

Table 2A depicts calcidiol status in three different categories (normal, insufficient and deficient), depending on circulating serum levels pre- and post-operatively. Interestingly, 93.8% of the screened population presented with some sort of hypovitaminosis D (25.0% with insufficiency, 68.8% with deficiency). Postoperatively, 79.7% of the screened population still presented some sort of hypovitaminosis D (37.5% with insufficiency, 42.2% with deficiency), although the differences were not significant. Additionally, calcidiol staging changed notably thereafter. The percentage of patients with normal calcidiol levels rose significantly (+69%), while the percentage with deficient calcidiol levels dropped significantly (-39%). The percentage of patients with insufficient calcidiol levels rose without reaching statistical significance (+33%, $P = 0.1024$).

Table 2B depicts the postoperative evolution of calcidiol staging. As shown, the four (N=4) patients with normal preoperative calcidiol levels progressed into insufficient (N=3) and deficient (N=1) calcidiol levels postoperatively. Additionally, the 16 (N=16) patients having insufficient preoperative calcidiol levels progressed into deficient (N=9) and identical (N=7) calcidiol levels postoperatively. On the contrary, the 44 (N=44) patients with deficient preoperative calcidiol levels progressed into normal (N=13), insufficient (N=14) and deficient (N=17) calcidiol levels postoperatively.

Table 1. Patient demographics

	Baseline	Post-op	P
N	64		
Age (years)	45 ± 10.9		
BMI (kg/m ²)	48.2 ± 0.9	34.4 ± 0.8	<0.0005
Weight loss (kg)	0	35.9 ± 1.4	<0.0005
Glucose (mmol/L)	5.7 ± 0.3	5.3 ± 0.2	0.03
Insulin (pmol/L)	141.8 ± 13.4	59.9 ± 11.5	<0.0005
HOMA	4.9 ± 0.5	1.9 ± 0.4	<0.0005
Calcium (mmol/L)	2.4 ± 0.02	2.4 ± 0.02	0.549
Phosphorus (mmol/L)	1.3 ± 0.08	1.4 ± 0.04	0.870
Alkaline phosphatase (U/L)	144 ± 10.5	94 ± 5.4	<0.0005
iPTH (pmol/L)	11.5 ± 1.2	6.6 ± 0.5	0.001
Calcidiol (nmol/L)	24.3 ± 1.6	33.9 ± 2.4	0.003
Creatinine (mmol/L)	72.4 ± 12.6	74.7 ± 10.0	0.681

Table 2A. Contingency table depicting pre- and postoperative calcidiol status in 3 different categories (normal, insufficient and deficient). * $P < 0.02$; ** $P < 0.002$

	CALCIDIOL STATUS			TOTAL
	NORMAL > 50 nmol/L	INSUFFICIENT 25-50 nmol/L	DEFICIENT <25 nmol/L	
Preoperatively (N=64)	6.25% (N=4)	25.00%(N=16)	68.75%(N=44)	100%
Postoperatively (N=64)	20.31%* (N=13)	37.50% (N=24)	42.19%** (N=27)	100%
TOTAL	13.28%	31.25%	55.47%	100%

Table 2B. Contingency table depicting the shift into same/different calcidiol stages of the preoperative calcidiol levels after RYGBP

Preoperatively	CALCIDIOL STATUS EVOLUTION			TOTAL
	Postoperatively			
	NORMAL > 50 nmol/L	INSUFFICIENT 25-50 nmol/L	DEFICIENT <25 nmol/L	
NORMAL (N=4)	0 % (N=0)	75.00 % (N=3)	25.00 % (N=1)	100 %
INSUFFICIENT (N=16)	0 % (N=0)	43.75 % (N=7)	56.25 % (N=9)	100 %
DEFICIENT (N=44)	29.54% (N=13)	31.82% (N=14)	38.64 % (N=17)	100 %
TOTAL	9.85 %	50.20 %	39.95 %	100 %

Postoperative calcidiol levels disclosed a significant inverse relationship with weight loss ($r = -0.264$, $P = 0.035$, data not shown). Conversely, pre- and postoperative calcidiol levels did not disclose significant correlations with BMI or iPTH (data not shown).

According to the questionnaires provided by patients at baseline and every 3 months postoperatively during the follow-up period, the average time spent on outdoor activities did not exceed 1 hour per day, particularly so in the 11:00-16:00 hr range (data not shown).

There were no patients presenting with diabetes mellitus in our patient population.

The individual calcidiol changes (delta calcidiol = [preoperative - postoperative]) are expressed quantitatively in Figure 1A and qualitatively in Figure 1B. As shown, these changes tend towards zero. The black line expresses the logarithmic trend and, as expected, is the same in Figure 1A and Figure 1B.

Step-wise multiple regression analysis was performed to predict preoperative calcidiol levels (dependent variable). Calcidiol's variance was significantly predicted ($r^2 = 0.413$, $P < 0.001$) by a model including preoperative iPTH, BMI, alkaline phosphatase, serum calcium levels and gender (inde-

pendent variables). The excluded variables (those not contributing significantly to the regression model) were serum creatinine, age and BMI. We were unable to find a model predicting either the postoperative calcidiol levels or the calcidiol deltas.

Discussion

In the present study, we found that bariatric surgery (RYGBP) does not completely correct pre-existing vitamin D deficient states with secondary hyperparathyroidism. This particular issue has not, to the best of our knowledge, been properly addressed previously (i.e. no clinical randomized trials including large population samples) in the literature. One may find scattered data throughout,^{1-5,8-13,23,25-28} including our own series;⁶ nevertheless, neither the study design nor its primary aims were set to provide epidemiologically reliable answers to the main question: does bariatric surgery correct pre-existing hypovitaminosis D and accompanying hyperparathyroidism?

Most authors agree nowadays on the need to pro-

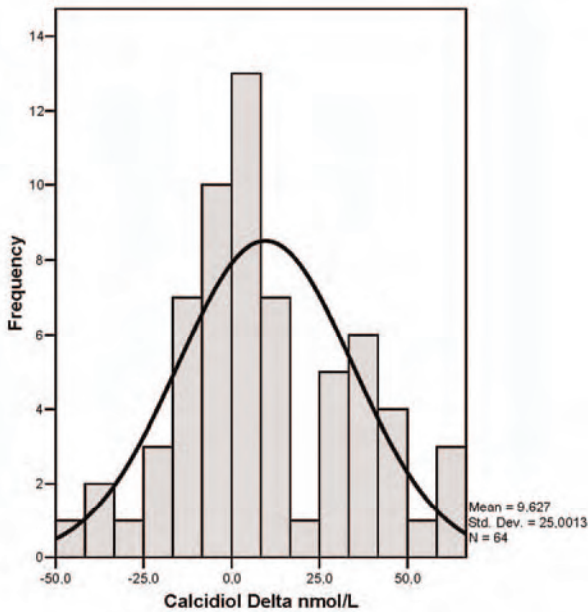


Figure 1A. Distribution curve of quantitative individual (N=64) [preoperative - postoperative] calcidiol levels after RYGBP.

vide bariatric patients with calcium and vitamin D supplementation; nevertheless, at the time of enrolment in the current study, it was neither customary nor yet protocolized to provide bariatric patients with calcium and/or vitamin D supplements at our institution; nevertheless, whenever calcidiol insufficiency was detected in the follow-up period, vitamin D treatment was provided, but this fact did not yet concern the longitudinal study.

This paper is unfortunately flawed by the data collection methodology (retrospective case review), as well as the paucity of case records fulfilling the inclusion criteria requirements (13.7%, N=64). Nevertheless, we believe that by upgrading the latter, we have obtained a fairly homogeneous and compact patient cohort. Taking into account that at least two separate calcidiol measurements were performed in the autumn-winter season and the fact that the average outdoor activities was ascertained, we have very likely been able to solve the issue of individual variations in the amount of sun exposure.

The BMI, glucose, insulin and HOMA index trends observed after bariatric surgery (RYGBP) (Table 1) lie in accordance with most authors.^{19,20} The mechanism by which weight loss surgery improves glucose metabolism and insulin resistance

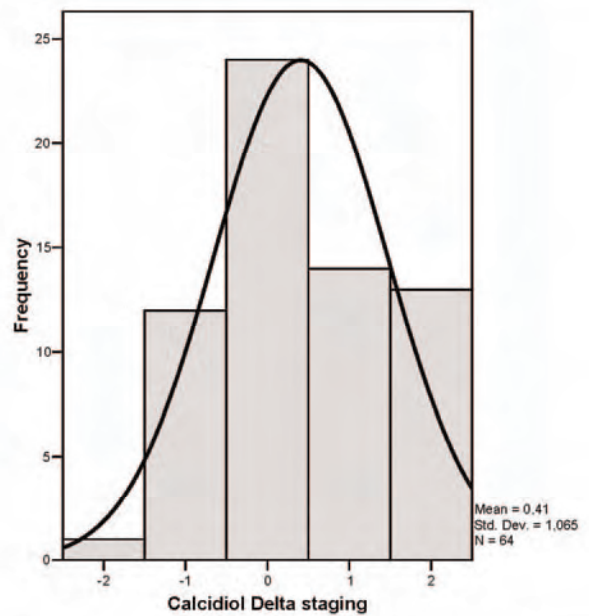


Figure 1B. Distribution curve of qualitative individual (N=64) [preoperative - postoperative] calcidiol changes (calcidiol delta staging).

remains controversial; nevertheless, all forms of weight loss surgery lead to caloric restriction, weight loss, and a decrease in fat mass. Insulin resistance and beta-cell failure are the two main patho-physiological pathways leading to type 2 diabetes. Moreover, a decrease in fat mass significantly affects circulating levels of adipocytokines, which favorably impact insulin resistance. This suggests that improvements in glucose metabolism and insulin resistance following bariatric surgery result in the short-term from decreased stimulation of the entero-insular axis by decreased caloric intake and in the long-term by decreased fat mass and resulting changes in release of adipocytokines.²¹⁻²²

Serum calcium and phosphorus were indistinguishable pre- and postoperatively, as reported in our previous series (i.e. same surgical technique, same surgeon – XR).⁶ The latter is not surprising, taking into account that preoperative secondary hyperparathyroidism not only increases mobilization of calcium from the skeleton, but also increases calcium re-absorption in the kidney. Thus, it is not at all expected that calcium levels will decline in patients with vitamin D deficiency until most of the calcium has been depleted out of the skeleton. Serum phosphorus levels were in the low-normal

range as expected; nevertheless, this is very difficult to interpret unless the determination is made on a fasting blood test, and even then it is not indicative for vitamin D deficiency.

The patho-physiological mechanism underlying the postoperative fall in total alkaline phosphatase and iPTH levels, coupled with a significant rise in calcidiol levels, is likely to be multi-factorial and may be interpreted as a decrease in bone remodeling, as a resolution of osteomalacia⁸ and hypovitaminosis D secondary hyperparathyroidism.^{15-16,23} Unfortunately, we did not measure bone-specific alkaline phosphatase – the standard accepted bone formation marker²⁴ – nor assessed pre- and postoperative bone mineral densities.

Interestingly, preoperative calcidiol levels did not disclose a significant correlation with either iPTH levels ($r=-0.205$, $P=0.154$) nor BMI ($r=-0.033$, $P=0.795$), as expected in the setting of hypovitaminosis D secondary hyperparathyroidism^{1,4,5,12} and even reported in our previous series.⁶ Conversely, postoperative calcidiol levels disclosed a significant inverse relationship with weight loss ($r=-0.264$, $P=0.035$, data not shown), as agreed by other authors.^{9-11,16,23}

PTH levels declined with weight loss (Table 1) as reported previously in the literature;^{10,12,15,23,26,27} nevertheless, the drop in iPTH levels did not correlate with either calcidiol, BMI or weight loss (data not shown).

Preoperative hypovitaminosis D prevalence was even higher than in our previous series (94% vs 80%),⁶ while postoperatively, the prevalence was similar (79.7% vs 80.0%). Interestingly, the staging of calcidiol levels of the surgically morbidly obese group in that paper was practically similar to the postoperative calcidiol staging in the present paper (20.3% vs 22.7% normal; 37.5% vs 34.1% insufficient; 42.2% vs 43.2% deficient, respectively). Conversely, the staging of calcidiol levels of the non-surgical morbidly obese group in that paper was somewhat different to the preoperative calcidiol staging in the present paper (6.3% vs 18.8% normal; 25.0% vs 53.8% insufficient; 68.8% vs 27.5% deficient, respectively). Hence, most preoperative patients in the current series appear in the deficient calcidiol range, while in our previous series, most non-surgical patients were in the insufficient calcidiol range. Noteworthy, we purposefully did not include any of the 144 (N=144) patients belonging to our previous series⁶ in the current patient database.

As depicted in Table 2B, calcidiol staging changed notably. Taking into account the extremely small sample size, it appears premature to draw conclusions; nevertheless, 62.5% of the patients (40/64) improved their calcidiol status postoperatively. The latter correlates with the 29.2% rise in calcidiol levels postoperatively. Globally and overall speaking, the trend of calcidiol shifts are clearly outlined in Figure 1A (quantitatively) and Figure 1B (qualitatively), and tend to be minimal.

Diabetes is more common in adults with low serum vitamin D levels,^{29,30} and insulin secretion and action are related to vitamin D levels in healthy young adults.³¹ A recent paper has reviewed the relationship between fasting serum glucose, age, BMI and serum calcidiol levels in healthy postmenopausal women. When fasting serum glucose regressed simultaneously with age, BMI and calcidiol levels, glucose was an inverse function of calcidiol levels ($P=0.006$).³² Taking into account these findings and employing the same statistical methodology, we found an interesting and, to the best of our knowledge, unreported regression model (including iPTH, BMI, alkaline phosphatase, serum calcium levels and gender as independent variables) explaining almost 41.3% of calcidiol's variance.

In summary, persisting postoperative low calcidiol bioavailability, sunlight underexposure, and subclinical calcium intestinal malabsorption are the three key factors explaining our findings. Further interventional studies are warranted considering the full array of vitamin D effects on bone and general metabolism, as well as its newly described links with cancer, hypertension, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, diabetes and peripheral vascular disease.^{14,16,23}

This study was supported by FIS/ISCIII, Red Temática de Investigación Cooperativa, Centros de Metabolismo y Nutrición (C-03/08).

References

1. Bell NH, Epstein S, Greene A et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370-3.
2. Liel Y, Ulmer E, Shary J et al. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 199-201.

3. Compston JE, Vedi S, Ledger JE et al. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Nutr* 1981; 34: 2359-63.
4. Hey HE, Stockholm KH, Lun BJ et al. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolism following jejunoileal bypass. *Int J Obes* 1982; 6: 473-9.
5. Hyldstrup L, Andersen T, McNair P et al. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 393-8.
6. Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Gich I et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg* 2005; 15: 330-5.
7. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Nutr* 2000; 72: 690-3.
8. Collazo-Clavell ML, Jimenez A, Hodgson SF et al. Osteomalacia after Roux-en-Y gastric bypass. *Endocr Pract* 2004; 10: 195-8.
9. Slater GH, Ren CJ, Siegel N et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 48-55.
10. Hamoui N, Kim K, Anthonie G et al. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 891-7.
11. Cannizzo F Jr, Kral JG. Obesity surgery: a model of programmed undernutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1: 363-8.
12. Chapin BL, LeMar HJ, Knodel DH et al. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. *Arch Surg* 1996; 113: 1048-52.
13. Buffington C, Walker B, Cowan GS Jr et al. Vitamin D deficiency in the morbidly obese. *Obes Surg* 1993; 3: 421-4.
14. Holick MF. Calcium and vitamin D. *Diagnostics and therapeutics*. *Clin Lab Med* 2000; 20: 569-90.
15. Atkinson RL, Dasm WT, Bray GA et al. Parathyroid hormone levels in obesity: effects of intestinal bypass surgery. *Miner Electrolyte Metab* 1978; 1: 315-20.
16. Holick. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 87-98.
17. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Reviews* 2001; 22: 477-501.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
19. Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obes Surg* 2005; 15: 692-9.
20. Gumbs AA, Modlin IM, Ballantyne GH. Changes in insulin resistance following bariatric surgery: role of caloric restriction and weight loss. *Obes Surg* 2005; 15: 462-73.
21. Valera-Mora ME, Simeoni B, Gagliardi L et al. Predictors of weight loss and reversal of comorbidities in malabsorptive bariatric surgery. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1292-7.
22. Muscelli E, Mingrone G, Camastra S et al. Differential effect of weight loss on insulin resistance in surgically treated obese patients. *Am J Med* 2005; 118: 51-7.
23. De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci* 2005; 329: 57-61.
24. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 962-70.
25. Teitelbaum SL, Halverson JD, Bates M et al. Abnormalities of circulating 25-OH vitamin D after jejuno-ileal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1977; 86: 289-93.
26. Compston JE, Laker MF, Woodhead JS et al. Bone disease after jejunoileal bypass for obesity. *Lancet* 1978; 2: 1-4.
27. Parfitt AM, Miller JM, Frame B et al. Metabolic bone disease after intestinal bypass for treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1978; 89: 193-9.
28. Hey H, Stockholm KH, Lund BJ et al. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. *Int J Obes* 1982; 6: 473-9.
29. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population (Letter). *Diabetes Care* 2001; 24: 1496.
30. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; 38: 1239-45.
31. Borissova AM, Tankova T, Kirilov G et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract* 2003; 57: 258-61.
32. Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M et al. Relationship between fasting serum glucose, age, body mass index and serum 25 hydroxyvitamin D in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 738-41.

(Received July 11, 2005; accepted September 21, 2005)

5.3 Hipovitaminosis D en pacientes afectos de obesidad mórbida: efectos de la cirugía bariátrica. (Revisión)

Sánchez-Hernández J, Ybarra J, Pérez A.

Revista Española de Obesidad 2006; 4(5):275-283.

Enviado y aceptado para su publicación el 8 de mayo de 2006. En prensa. Fecha de publicación: noviembre 2006.

Hipovitaminosis D en pacientes afectos de obesidad mórbida: efectos de la cirugía bariátrica

Joan Sánchez-Hernández^{1,2}, Juan Ybarra^{2,3}, Antonio Pérez²

¹Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona.

²Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de Sant Pau, Barcelona.

³Instituto de cardiología Avanzada y Medicina, Centro Médico Teknon, Barcelona.

Correspondencia: Joan Sánchez-Hernández, Juan Ybarra, Antonio Pérez. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sant Pau, Mas Casanovas 90, 08041-Barcelona.

E-mail: jsh@comb.es; juanybarra@hotmail.com; aperez@santpau.es

Resumen

Los datos disponibles sobre el estado de la vitamina D en el paciente con obesidad mórbida son escasos hasta la fecha y poco clarificantes, ya que casi siempre se ha relacionado esta insuficiencia con la cirugía bariátrica, sin considerar que esta hipovitaminosis D pueda ya preceder a la cirugía. En este sentido, en los pacientes con obesidad no sometidos a cirugía existen mecanismos patofisiológicos que se han relacionado con este déficit de vitamina D, incluyendo el control negativo de la regeneración en la síntesis hepática de la 25 hidroxivitamina D, la disminución de la exposición ultravioleta solar y la baja biodisponibilidad de esta vitamina en estos pacientes. Por otra parte, la asociación de la deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario con la obesidad mórbida ha sido descrito en pacientes tratados con y sin cirugía bariátrica previa; estudios recientes sugieren que la cirugía bariátrica previa no parece influir significativamente en dicho efecto. Estos datos van en contra de la creencia establecida en relación a la deficiencia de vitamina D como una de las complicaciones más habituales de la cirugía bariátrica e indican que en la mayoría de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía, el déficit ya es previo a ésta. Por tanto, teniendo en cuenta la elevada prevalencia del déficit de la vitamina D, la morbilidad asociada al mismo y la disponibilidad de tratamiento eficaz y económico que, además, revierte la situación, parece recomendable la monitorización de los niveles séricos de calcio, fosfato y vitamina D en los pacientes con obesidad grave e instaurar la suplementación de calcio y vitamina D en aquellos que ya presenten déficit.

Summary

There is scarce and flawed data regarding vitamin D status in morbidly obese patients. More often than not, vitamin D deficits have been linked with bariatric surgery not considering that the deficit may well precede surgery. Moreover, there are several patho-physiological mechanisms well described in non-surgical morbidly obese patients which partially explain vitamin D deficits including the negative feedback on hepatic 25-hydroxy-vitamin D synthesis, sunlight underexposure and diminished bio-availability of Vitamin D due to enhanced uptake by adipose tissue. On the other hand, the association between vitamin D deficits and secondary hyperparathyroi-

disminución en morbidamente obesos pacientes ha sido reportada antes y después de cirugía bariátrica. Recientes estudios sugieren que esta cirugía es poco probable que cause deficiencias de vitamina D. Esta última línea de pensamiento contradice la bien establecida "creencia-salud" que afirma que la hipovitaminosis D es frecuentemente encontrada después de cirugía bariátrica y indica que en la mayoría de los pacientes que se someten a estos procedimientos, la hipovitaminosis D precedió a la cirugía.

En conclusión, teniendo en cuenta la elevada prevalencia de deficiencias de vitamina D en morbidamente obesos pacientes, su asociación con morbilidad y la eficacia y bajo costo de su tratamiento para restaurar valores normales de 25-hidroxivitamina D, parece aconsejable recomendar el monitoreo rutinario de los niveles de calcio, fósforo y 25-hidroxivitamina D en morbidamente obesos pacientes e implementar la suplementación de calcio y vitamina D siempre que sea necesario.

Introducción

La obesidad constituye la enfermedad metabólica más frecuente y su prevalencia y gravedad son crecientes. Esta situación, junto con la mejoría en los procedimientos quirúrgicos, la mayor demanda de los pacientes y la mayor sensibilidad de los médicos, conlleva que el número de pacientes con cirugía bariátrica se haya incrementado de forma marcada. La cirugía bariátrica permite obtener la pérdida de peso a través de procesos restrictivos (gastroplastia vertical anillada), de malabsorción (*bypass* biliopancreático) o mixtos (*bypass* gástrico), pero la mayor pérdida de peso es alcanzada principalmente por procedimientos malabsortivos o mixtos.¹ Sin embargo, estos procedimientos también condicionan complicaciones que es necesario prevenir, evaluar y tratar.

La deficiencia de vitamina D es una de las alteraciones más frecuentemente relacionadas con las cirugías malabsortivas de la obesidad mórbida.² La absorción de la vitamina D, aunque se hace de forma pasiva,³ es dependiente en parte de las sales biliares; asimismo, la vitamina D está íntimamente relacionada con el metabolismo del calcio facilitando la absorción del mismo. La insuficiencia de vitamina D en el adulto condiciona importante morbilidad, relacionada con el desarrollo de la osteomalacia, que se caracteriza por un defecto en la mineralización ósea y aumento de la proporción de tejido osteoide. Clínicamente se manifiesta por dolor óseo, debilidad muscular resultante de una miotonia proximal, seudofracturas y, en estados tardíos, alteración al caminar que, en ocasiones, se confunde con otras patologías como fibromialgia o polimialgias reumáticas.⁴ El diagnóstico precoz de esta situación es fundamental, pues en estadios más avan-

zados se producirían modificaciones estructurales en el hueso difíciles de revertir. El incremento de los valores de fosfatasa y de la hormona paratiroidea (PTH) y la disminución de 25-hidroxivitamina D, junto con la disminución de la excreción urinaria de calcio, nos pondrían sobre aviso de esta situación previa a la osteomalacia, reversible en este estadio con suplementos de calcio y vitamina D.⁵

El objetivo del presente trabajo es revisar los datos disponibles sobre el estado de la vitamina D del paciente con obesidad mórbida, especialmente tras la cirugía bariátrica.

Fisiopatología de la vitamina D y la hormona paratiroidea

El calcio se absorbe fundamentalmente en el duodeno y el yeyuno. La capacidad de absorción viene condicionada por la biodisponibilidad del calcio dietético y por la propia cantidad de calcio ingerido. El calcio se encuentra en la leche y el queso, como principales fuentes, y también en los vegetales, donde el ácido fítico y los oxalatos se fijan al calcio disminuyendo su disponibilidad al igual que las fibras de la dieta.³ El mayor porcentaje se absorbe por difusión mediante un proceso de absorción transcelular fisiológicamente regulado por la vitamina D, que estimula su paso tanto mediante acciones genómicas (síntesis de proteínas transportadoras) como no genómicas. En circunstancias normales se absorbe aproximadamente un 30% del calcio dietético. Las dietas pobres en calcio, el déficit de vitamina D y la falta de respuesta intestinal a la misma (exceso de glucocorticoides o de hormona tiroidea, síndromes de malabsorción, etc.) son las causas más frecuentes del déficit de absorción del calcio.

La síntesis de la vitamina D activa se inicia con la radiación ultravioleta sobre el 7-dehidro-colesterol en la piel, produciendo previtamina D₃, que es convertida a vitamina D₃ (colecalfiferol). Esta vitamina D₃ y parte de la que es absorbida de la dieta son hidroxiladas en la posición 25 en el hígado para formar la 25-hidroxi-D₃ o calcidiol, que es la forma principal de vitamina D circulante. El calcidiol es 1 α -hidroxilado por una enzima renal cuya actividad es estimulada por la hormona paratiroidea, la hipocalcemia (a través de la estimulación de la PTH) y la hipofosfatemia formando la 1 α ,25-dihidroxitamina D (calcitriol), que parece ser la forma más activa de la vitamina D; aunque sus niveles séricos son mucho menores que los de calcidiol, el calcitriol es 100 veces más potente en base a su peso (Fig. 1). Las enfermedades hepáticas pueden impedir la 25-hidroxilación y las enfermedades renales pueden suprimir la α -hidroxilación. La producción de calcitriol está autorregulada en parte, pero otras hormonas como la prolactina, la hormona del crecimiento y los esteroides sexuales pueden también modular su producción. Otro producto del metabolismo renal del calcidiol es el 24-25-dihidroxi-D₃, pero su papel fisiológico es desconocido.

El calcitriol ejerce su acción en los mismos tejidos que la PTH, pero sus sitios subcelulares y su mecanismo de acción son distintos. A diferencia de la PTH, que interactúa con un receptor en la membrana celular, el calcitriol se une a un receptor intracelular y el complejo se fija a sitios específicos en la cromatina.^{6,7} En este nivel, el calcitriol actúa como una hormona esteroidea. En el intestino el calcitriol estimula la síntesis de proteína fijadora de calcio, y también estimula la absorción de calcio y fósforo, aunque no se ha establecido la relación exacta entre estos efectos.^{8,9} Al aumentar las concentraciones séricas de calcio y fósforo, el calcitriol promueve el depósito de hidroxapatita en el hueso y, de forma paradójica, también moviliza calcio del hueso ya formado. El calcitriol inhibe además la síntesis de pre-pro-PTH y quizá sea un regulador fisiológico de la secreción de PTH. Existen receptores de calcitriol en muchos tejidos además del hueso, riñón e intestino, y entre los órganos y tipos celulares que los tienen se incluyen las glándulas paratiroides, los islotes pancreáticos, la glándula mamaria, los fibroblastos, y otros tejidos

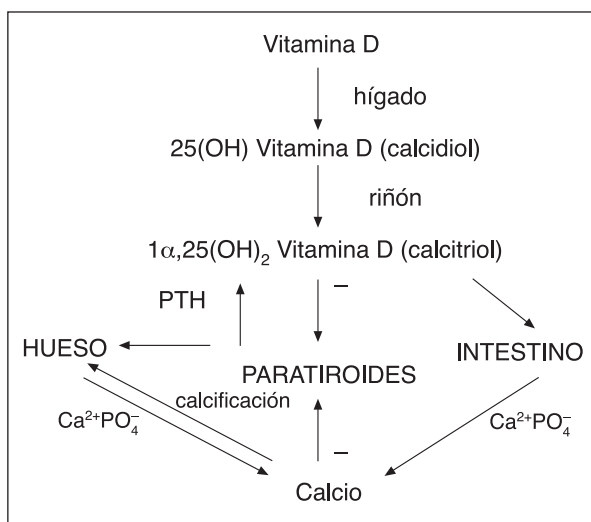


Figura 1. Homeostasis del calcio, vitamina D y hormona paratiroidea. (Modificado de¹¹).

que no se conocen como órganos diana del calcitriol.¹⁰ El papel esencial del calcidiol y de la 24-25-dihidroxi-D no está bien definido, pero es probable que este último compuesto promueva la movilización de mineral óseo.

El calcidiol tiene una vida media larga y niveles estables en plasma, con un rango normal de 38 a 125 nmol/L, por lo que su determinación es la de mayor utilidad clínica. La principal aplicación es la valoración del metabolismo de la vitamina D: los valores bajos reflejan deficiencia de vitamina D o enfermedad hepática severa y ocurren en el embarazo, en el hipertiroidismo, durante el tratamiento con anticonvulsivos y otros estados. Las cifras elevadas confirman la intoxicación con vitamina D. Hay menos experiencia con la determinación de calcitriol. Sus niveles están regulados de una manera distinta a los de calcidiol; el intervalo de normalidad está entre 43 y 150 pmol/L y varía con las estaciones (valores más bajos en el invierno), con la edad (menores en personas de edad avanzada), los niveles de calcio sérico y otros factores establecidos con menos claridad. La PTH aumenta la concentración de calcitriol cuando la función renal está intacta, de forma que la medición del calcitriol es útil en el diagnóstico diferencial de la hipercalcemia.¹¹

La deficiencia de vitamina D (Tabla 1) puede ser consecuencia de una ingesta dietética insuficiente y de una disminución de la absorción debida a enfermedad hepato biliar o malabsorción intesti-

nal. También puede producirse por alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, como ocurre con ciertos fármacos (difenilhidantoína, fenobarbital y rifampicina) o por falta de exposición de la piel a la luz solar. Esta última es una causa importante de deficiencia adquirida de vitamina D en climas nórdicos, o entre los individuos que llevan vestidos que los cubren completamente. El raquitismo tipo I dependiente de vitamina D es un trastorno autosómico recesivo en el cual existe una deficiencia de la enzima 1- α -hidroxilasa necesaria para convertir el calcidiol en calcitriol. En el raquitismo tipo II dependiente de vitamina D, los órganos diana no pueden responder a la 1 α ,25-dihidroxitamina D.

El hiperparatiroidismo secundario es el resultado de la adaptación de las glándulas paratiroides mediante la hipersecreción de PTH como consecuencia fisiológica inducida por otra enfermedad. Por ejemplo, en la insuficiencia renal crónica, existen varios factores que contribuyen a la estimulación anormal de la función paratiroidea. La disminución en la formación de calcitriol produce menor absorción de calcio y la pérdida del parénquima renal causa hiperfosfatemia y, tanto la hipocalcemia como la hiperfosfatemia estimulan la función de las paratiroides. Otras causas de hiperparatiroidismo incluyen la resistencia renal y esquelética a la PTH y los trastornos gastrointestinales que condicionan mala absorción de vitamina D y de calcio y, por tanto, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario.^{12,2} Ya que el exceso secundario de PTH es adaptativo, más que autónomo, raras veces produce hipercalcemia. Más bien, se deduce que existe compensación paratiroidea cuando el calcio sérico se encuentra disminuido o dentro de límites normales en circunstancias en las que se espera que se encuentre bajo. Los signos radio-

Tabla 1. Etiopatogenia de la deficiencia de vitamina D

- Dieta inadecuada
- Falta de exposición solar
- Alteraciones renales
- Alteraciones hepato-biliares
- Alteraciones pancreáticas
- Malabsorción intestinal
- Cáncer
- Fármacos
- Raquitismo tipo I y tipo II dependiente de vitamina D

lógicos de osteítis fibrosa ofrecen información adicional a este respecto.¹³ La determinación de la PTH es la prueba que confirma el diagnóstico de hiperparatiroidismo, aunque el resultado puede ser confuso en algunos pacientes. A ello contribuyen las variaciones en los métodos de determinación. Así, las pruebas que detectan los fragmentos carboxi-terminales, que se acumulan en la insuficiencia renal, pueden mostrar valores 100 veces superiores a los normales, mientras que las que miden los fragmentos amino-terminales pueden presentar valores aumentados cuatro a cinco veces respecto al valor normal en los enfermos con osteítis fibrosa.

Definición de hipovitaminosis D

La concentración de calcidiol en suero se mide por radioinmunoanálisis con un intervalo de referencia de 25 a 150 nmol/L. En general, se considera que hay deficiencia de vitamina D cuando los niveles séricos de calcidiol son inferiores a 25 nmol/L. En esta situación el paciente presenta hiperparatiroidismo secundario y evidencias clínicas de osteopatía asociada. Cuando los niveles de 25-hidroxi-vitamina D están entre 25-50 nmol/L se valora como insuficiencia de vitamina D. No se asocia con anormalidades clínicas (aunque sí bioquímicas), pero sí con riesgo de desarrollarlas si se prolonga en el tiempo la hipovitaminosis D. Los valores superiores a 50 nmol/L se consideran normales¹³ (Tabla 2).

Sin embargo, para las concentraciones de calcidiol entre 50-100 nmol/L existe controversia, habiéndose considerado también una zona de hipovitaminosis D en este rango.¹⁴ (Tabla 3). Para otros autores el rango de suficiencia se establece en con-

Tabla 2. Estratificación de los rangos de calcidiol según Lips¹³

Calcidiol	Déficit	Insuficiente	Normal
nmol/L	< 25	25-50	> 50

Tabla 3. Estratificación de los rangos de calcidiol según MacKenna y Freaney¹⁴

Calcidiol	Déficit	Insuficiente	Hipovitaminosis D	Deseable
nmol/L	< 25	25-50	50-100	> 100
ng/ml	< 10	10-20	20-40	> 40

centraciones superiores a 31 ng/ml,^{15,16} basándose en estudios poblacionales de adultos donde se observó elevación de los niveles circulantes de PTH (superiores a 36 pg/ml) en los sujetos con niveles de vitamina D inferiores al descrito.¹⁷

Obesidad e hipovitaminosis D

Los datos disponibles sobre el estado de la vitamina D en el paciente con obesidad mórbida son escasos hasta la fecha y poco clarificantes, ya que casi siempre se ha relacionado esta insuficiencia con la cirugía bariátrica, sin considerar que esta hipovitaminosis D pueda ya preceder a la cirugía.¹ En este sentido, la asociación de la deficiencia de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario con la obesidad mórbida ha sido descrita en pacientes tratados con y sin cirugía bariátrica previa¹⁸⁻²² y estudios recientes sugieren que la cirugía bariátrica previa no parece influir significativamente en dicho efecto.^{23,24}

En algunos estudios observacionales se han descrito relaciones inversamente proporcionales entre calcio, vitamina D e IMC,^{25,26,27} en trabajos más recientes, se relacionó la hipovitaminosis D con procesos asociados a la obesidad como el síndrome metabólico, la hipertensión arterial y la diabetes, entre otras patologías.^{16,28,29,30} Por otra parte, otros trabajos sugieren que la alimentación rica en vitamina D y calcio puede inducir un incremento de la termogénesis posprandial y oxidación grasa.³¹

La explicación para el mayor riesgo de la deficiencia de la vitamina D en obesidad es desconocida, pero existen varios mecanismos patofisiológicos que se han relacionado con este déficit de vitamina D, incluyendo el control negativo de la regeneración en la síntesis hepática de la 25-hidroxi-vitamina D,¹⁸ y la disminución de la exposición ultravioleta solar en los pacientes con obesidad.²⁰ También se ha sugerido que el déficit de vitamina D en pacientes obesos podría estar relacionado con la baja biodisponibilidad de esta vitamina, secuestrada o almacenada en forma de vitamina D3 en el tejido graso.¹⁵ Por tanto, la insuficiente exposición solar y la reducida biodisponibilidad de la vitamina D en dichos sujetos serían hipotéticas razones que explicarían dicho fenómeno.

Cirugía bariátrica e hipovitaminosis D

Técnicas de cirugía bariátrica

En relación al enfoque terapéutico de la obesidad, la cirugía bariátrica ha demostrado obtener los mejores resultados a largo plazo al ofrecer cambios en el individuo que no dependen completamente de su voluntad, como es la restricción a la entrada de alimentos al aparato digestivo, o la disminución en la absorción de los mismos.

Los procedimientos restrictivos tienen como ventajas fundamentales que una cantidad reducida de comida bien masticada sigue el camino habitual fisiológico, por lo tanto casi sin déficit de nutrientes y vitaminas. Los procedimientos combinados restrictivos y de malabsorción retardan la mezcla del alimento con la bilis y el jugo pancreático, los cuales contribuyen a que se absorban los nutrientes. El resultado es una sensación de pronta saciedad, combinada con un sentido de satisfacción que disminuye la ansiedad por la comida. Un tercer grupo lo constituyen los procedimientos puramente de malabsorción cuyas ventajas están relacionadas con la mayor reducción del peso, permitiendo mayor ingesta alimentaria. Los riesgos están relacionados con la posibilidad de deficiencia de proteínas, vitaminas, anemia y patología ósea.

Técnicas restrictivas

a) *Gastroplastia vertical anillada o con banda*: El objetivo de estas técnicas es reducir la capacidad gástrica dividiendo el estómago y creando un pequeño reservorio paralelo a la curvatura menor, limitando el paso del alimento al resto del estómago ocasionando una gran sensación de saciedad y reduciendo, consecuentemente, la ingesta (Fig. 2).

Entre sus ventajas destacan las pocas complicaciones que origina al preservar la continuidad gastroduodenal, evitando así la malabsorción de micronutrientes. Además, son técnicas que se pueden realizar por vía laparoscópica. Entre las principales complicaciones descritas, aunque no frecuentes, está la perforación gástrica, estenosis del estoma o recanalizaciones.

Entre sus inconvenientes cabe destacar que la pérdida ponderal obtenida es muy inferior a la de otras técnicas; además, algunos pacientes modifican sus



Figura 2. Gastroplastia vertical.
(De: Dallal/Schauer: *American Society for Bariatric Surgery* 2005).



Figura 3. Bypass gástrico en Y de Roux.
(De: Dallal/Schauer: *American Society for Bariatric Surgery* 2005).

hábitos alimentarios al tener que reducir la ingesta, de tal manera que acaban ingiriendo frecuentemente alimentos ricos en calorías y azúcares provocando, al final, una recuperación del peso perdido.

b) *Banda gástrica ajustable*: Esta técnica consiste en la implantación de una banda en el exterior del estómago y en torno al *fundus*, la cual lleva incorporado un pequeño tubo conectado a un dispositivo que se coloca a nivel subcutáneo que permite al cirujano modificar el calibre de salida del estoma. Las ventajas e inconvenientes son similares a la gastroplastia vertical.

Técnicas Restrictivas con derivación

Bypass gástrico en Y de Roux: El *bypass* gástrico es la técnica estándar y la más utilizada en cirugía bariátrica. Consiste en crear un pequeño reservorio gástrico de unos 30 ml al que se le anastomosa un asa de intestino delgado en Y de Roux. Esta anastomosis tiene una longitud variable, dependiendo del grado de obesidad del paciente, dejando segmentos intestinales de 50-60 cm, o de 100-120 cm, creando así más o menos malabsorción, dado que la mezcla de alimento, bilis y jugo pancreática se-

rá más o menos distante en el intestino (Fig. 3). Esta consideración será importante a la hora de evaluar los resultados de los diferentes estudios.

Entre sus ventajas destacan la mayor pérdida de peso que con las técnicas restrictivas, con baja incidencia de desnutrición proteica y diarrea, así como la rápida mejoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad.

Entre sus inconvenientes están las eventraciones, fístula gastro-gástrica, úlcera de la boca anastomótica y deficiencias nutricionales, siendo la más frecuente la deficiencia de hierro. También suelen aparecer con cierta incidencia las deficiencias de vitamina B₁₂, folatos y vitaminas liposolubles. Del mismo modo, alrededor del 20% de pacientes sufren el "síndrome de *dumping*" o síndrome de evacuación gástrica rápida tras la ingesta de alimentos dulces o ricos en azúcares refinados y que cursan con una clínica de sudoración, palpitations, astenia y diarrea a los 30-90 minutos después de esta ingesta.

Técnicas Mixtas de restricción con malabsorción

a) *Derivación biliopancreática de Scopinaro*: Esta técnica combina una gastrectomía distal, dejando un remanente gástrico de 200-500 ml de capacidad,

con un asa en Y de Roux, realizando esta anastomosis a unos 50 cm de la válvula ileocecal.

Este tipo de cirugía consigue unos resultados importantes de pérdida de peso, pero, por otra parte, tiene una alta incidencia de malnutrición proteica y deficiencia de hierro, calcio y vitaminas liposolubles.

b) *Bypass biliopancreático de cruce duodenal*: Esta variante de la técnica de Scopinaro sustituye la gastrectomía distal por una gastrectomía subtotal vertical preservando el píloro y dejando un remanente gástrico de 150-200 ml. En este caso la anastomosis en Y de Roux se realiza a unos 100 cm de la válvula ileocecal. Las ventajas que conlleva esta variante es que, al preservar el píloro, la ingesta es más fisiológica, evitando así el síndrome de *dumping* y, por otra parte, al tener un asa alimentaria más larga, minimiza las complicaciones derivadas de la malabsorción de nutrientes.

Déficit de vitamina D

Como ya se ha indicado, la mayor pérdida de peso tras la cirugía bariátrica es alcanzada, principalmente, por los procedimientos malabsortivos o mixtos¹ y la técnica recomendada es el *bypass* gástrico en Y de Roux. Entre las complicaciones precoces, ya en el primer año poscirugía, se encuentran las deficiencias en vitaminas y micronutrientes, siendo las más frecuentes las de hierro, vitamina B₁₂, folatos, calcio y vitamina D. Las complicaciones tardías incluyen, entre otras, la enfermedad metabólica del hueso en el 73% de los casos descritos.³²

La patogénesis de la enfermedad metabólica del hueso estaría en relación con el déficit de vitamina D y calcio secundarios a la malabsorción,¹³ pero los datos obtenidos por otros autores en pacientes sometidos a cirugías con técnicas restrictivas solas o mixtas no apoyan esta hipótesis, ya que no detectan diferencias importantes en los niveles de la vitamina D y sugieren que los pacientes afectados de obesidad tienen más densidad ósea como resultado de la adaptación del esqueleto a la fuerza mecánica aumentada.^{33,34}

A pesar de esta controversia, la prevalencia del déficit de la vitamina D es elevada en los pacientes con antecedentes de cirugía bariátrica realizada con procedimientos que impliquen malabsorción. Existen diversos estudios en los que

se detecta depleción de calcio y vitamina D a medio y largo plazo en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, teniendo mayor incidencia las técnicas ya antiguas de tipo *bypass* yeyuno-ileal o las más recientes de tipo *bypass* gástrico y derivación bileopancreática, existiendo mayor o menor deficiencia entre los diferentes procedimientos dependiente del grado de malabsorción provocado.^{32,35-39,40} Nuestro grupo, sin embargo, detectó que esa deficiencia de vitamina D en muchos casos ya era previa a la cirugía,²³ sugiriendo, además, que la cirugía bariátrica no modificaría significativamente esa hipovitaminosis previa.²⁴ En un primer trabajo²³ se estudió de forma transversal a 180 pacientes y se evaluaron los resultados según los rangos de calcidiol en sus tres diversas categorías (normal, insuficiente y déficit) en el grupo de cirugía bariátrica previa y en el grupo no intervenido. Un 79,8% de la población estudiada presentó una hipovitaminosis D (46,8% insuficiente, 33% déficit). Ambos grupos, quirúrgico y no quirúrgico, presentaron un patrón similar en los rangos de calcidiol, presentando hipovitaminosis D un 77,3% en el grupo de cirugía bariátrica previa (34,1% insuficiente, 43,2% déficit) y un 81,2% en el grupo sin cirugía (53,8% insuficiente, 27,4% déficit). Por el contrario, solamente el 20,2% de la población estudiada presentó niveles normales de calcidiol. Este porcentaje era similar en ambos grupos, quirúrgico (22,7%) y no quirúrgico (18,8%) (Tabla 4). En un segundo estudio²⁴ se evaluó de forma longitudinal y prospectivamente los cambios en los niveles de vitamina D desde fases previas a la cirugía hasta los 36 meses de ésta en pacientes no tratados con suplementos de vitamina D y calcio, observando que prácticamente un 80% de estos pacientes mantuvo o mejoró su rango de calcidiol y un 20% lo perdió (Fig. 4). Por tanto, los

Tabla 4. Rangos de calcidiol en pacientes con y sin cirugía bariátrica previa

p= NS	Rangos de calcidiol			Total
	Normal > 50 nmol/L	Insuficiente 25-50 nmol/L	Deficiente <25 nmol/L	
Con cirugía	22,7%	34,1%	43,2 %	100%
Sin cirugía	18,8%	53,8%	27,5 %	100%
Total	20,2%	46,8%	33,1 %	100%

(Fuente: ²³)

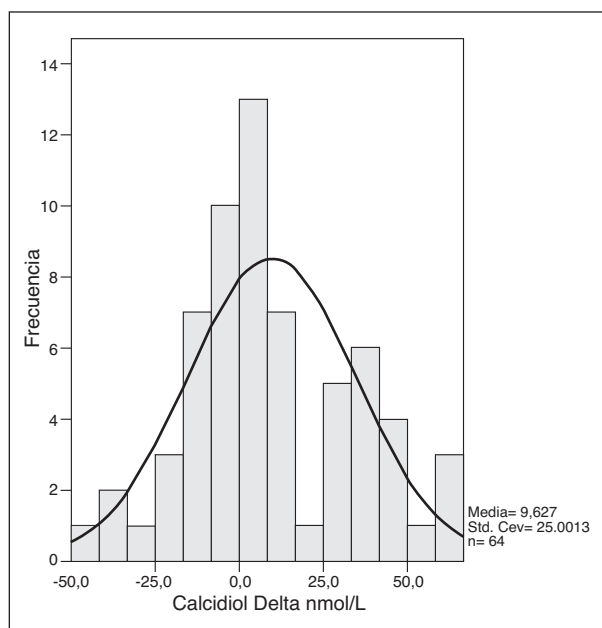


Figura 4. Curva de distribución en los rangos de calcidiol pre-post cirugía. (Fuente: ²⁴).

resultados de estos trabajos sugieren que el déficit de vitamina D ya está presente en la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida antes de la cirugía bariátrica y que, en consecuencia, la cirugía en sí misma no parece ser la causa en exclusividad de esta hipovitaminosis D.

Finalmente, destacar que prácticamente en todos los casos en que se instaura una reposición de calcio y vitamina D en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica se revierte su situación sintomática y dependiente de la hipovitaminosis D.^{4,33,40}

En conclusión, en contra de la creencia establecida con relación a la deficiencia de vitamina D como una de las complicaciones más habituales de la cirugía bariátrica, los datos disponibles indican que en la mayoría de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía, el déficit ya es previo a ésta. Por tanto, teniendo en cuenta la elevada prevalencia del déficit de la vitamina D, la morbilidad asociada al mismo y la disponibilidad de tratamiento eficaz y económico que, además, revierte la situación, parece recomendable la monitorización de los niveles séricos de calcio, fosfato y vitamina D en los pacientes con obesidad grave e instaurar la suplementación de calcio y vitamina D en aquellos que presenten déficit.

Bibliografía

1. Chapin BL, LeMar HJ, Knodel DH, Carter PL. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. *Arch Surg* 1996; **113**: 1048-52.
2. Guangioli M. Cirugías malabsortivas. Facultad Favoloro Argentina Press: Argentina 2004.
3. Marsh M, Ryley S. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Panamericana 1998; cap 87: 1577-608.
4. Goldner W, O'Dorisio T, Dillon J, Mason E. Severe metabolic bone disease as a long-term complication of obesity surgery. *Obes Surg* 2002; **12**: 685-92.
5. Basha B, Rao S, Han Z, Parfitt M. Osteomalacia due to vitamin D depletion: A neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med* 2000; **108**: 296-300.
6. Kawashima H, Kurokawa K. Metabolism and sites of action of vitamin D in the kidney. *Kidney Int* 1986; **29**: 98-107.
7. Kumar R. The metabolism and mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Kidney Int* 1986; **30**: 793-803.
8. Reichel H, Koefler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989; **320**: 980-91.
9. Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins) *Endocr Rev* 1982; **3**: 331-66.
10. DeLuca HF, Krisinger J, Darwish H. The vitamin D system: 1990. *Kidney Int* 1990; **38** (suppl29): S2-8.
11. MacIntyre I, Alevizaki M, Bevis PJR, Zaidi M. Calcitonin and the peptides from the calcitonine gene. *Clin Orthop Relat Res* 1987; **217**: 45-55.
12. Delmez JA, Slatopolsky E. Recent advances in the pathogenesis and therapy of uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; **72**: 735-9.
13. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Rev* 2001; **22**: 477-501.
14. MacKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; **8** (Suppl.): S3-6.
15. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Nutr* 2000; **72**: 690-3.
16. Holick. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; **9**: 87-98.
17. Chapuy MC, Shott AM, Garnero P, Hans D, Delmas PD, Meunier PJ. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *Endocrinol Metab* 1996; **81**: 1129-33.
18. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; **76**: 370-3.
19. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988; **43**: 199-201.
20. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TRE. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Nutr* 1981; **34**: 2359-63.
21. Hey HE, Stockholm KH, Lun BJ, Sorensen OH. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolism following jejunioleal bypass. *Int J Obes* 1982; **6**: 473-9.
22. Hyldstrup L, Andersen T, McNair P, Breum L, Transbol I. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol* 1993; **129**: 393-8.
23. Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, et al. Unchanged hypovitaminosis D and se-

- condary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg* 2005; **15**: 330-5.
24. Sánchez-Hernández J, Ybarra J, Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, *et al*. Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: a prospective study. *Obes Surg* 2005; **15**: 1389-95.
 25. Buffington C, Walker B, Cowan GS Jr, Scruggs D. Vitamin D Deficiency in the Morbidly Obese. *Obes Surg* 1993; **3**: 421-4.
 26. Heaney RP, Davies KM, Barger-Lux MJ. Calcium and weight: clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2002; **21**: 152S-5S.
 27. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study. *Eur J Endocrinol* 2004; **151**: 167-72.
 28. Liu S, Song y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; **12**: 2926-32.
 29. Holick MF. Calcium and vitamin D. Diagnostics and therapeutics. *Clin Lab Med* 2000; **20**: 569-90.
 30. De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med* 2005; **118**: 51-7.
 31. Ping-Delfos WC, Soares MJ, Cummings NK. Acute suppression of spontaneous food intake following dairy calcium and vitamin D. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2004; **13** (Suppl): S82.
 32. Compston JE, Vedi S, Gianetta E, Watson G, Civalleri D, Scopinaro N. Bone histomorphometry and vitamin D status after biliopancreatic bypass for obesity. *Gastroenterology*. 1984; **87**: 350-6.
 33. Scopinaro N, Adami GF, Marinari G, Traverso E, Papadia F, Camerini G. Biliopancreatic Diversion: Two decades of experience. In Update: Surgery for the morbidly obese patient 2000. chapter 23: 227-58.
 34. Guney E, Kisakol G, Yilmaz C, Yilmaz R, Kabalak T. Effect of weight loss on bone metabolism: Comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. *Obes Surg* 2003; **13**: 383-8.
 35. Teitelbaum SL, Halverson JD, Bates M, Wise L, Haddad JG. Abnormalities of circulating 25-OH vitamin D after jejuno-ileal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1977; **86**: 289-93.
 36. Fumarola D. Bone disease after jejunoileal bypass. *Lancet* 1978; **2**: 678.
 37. Parfitt AM, Miller JM, Frame B, Villanueva AR, Rao DS, Oliver I, *et al*. Metabolic bone disease after intestinal bypass for treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1978; **89**: 193-9.
 38. Hey H, Stokholm KH, Lund B, Lund B, Sorensen OH. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. *Int J Obes* 1982; **6**: 473-9.
 39. Hamoui N, Kim K, Anthone G, Crookes PF. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch Surg* 2003; **138**: 891-7.
 40. Newbury L, Hlth B, Nurs B, Dolan K, Hatzifotis M, Low N, *et al*. Calcium and vitamin D depletion and elevated parathyroid hormone following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003; **13**: 893-5.
 41. Alborzi F, Leibowitz AB. Immobilization hypercalcemia in critical illness following bariatric surgery. *Obes Surg* 2002; **12**: 871-73.

6. RESULTADOS

6.1 Resultados del estudio transversal

Las principales características clínicas y bioquímicas de la población con cirugía y sin cirugía bariátrica estudiadas se resumen en la *Tabla 10*. El porcentaje de mujeres excedió al de hombres en una proporción de 2,27:1, mientras que la edad fue similar en ambos grupos.

Como era de esperar, el índice de masa corporal (IMC) fue más alto en el grupo no intervenido ($P < 0,01$). El seguimiento medio postquirúrgico fue de 21 meses (32 meses de media para los pacientes con GVA y 18 meses para los pacientes con by-pass gástrico). La pérdida media de peso en el grupo quirúrgico en el momento del estudio era de $43,2 \pm 7,5$ Kg., siendo de $56,6 \pm 6,8$ Kg. en el grupo sometido a GVA, dado el mayor tiempo transcurrido desde la cirugía en este grupo, frente a $34,8 \pm 6,9$ Kg. en el grupo con by-pass gástrico, donde las intervenciones eran más recientes cronológicamente.

Los niveles de calcio corregido en suero, fósforo, fosfatasas alcalinas, calcidiol y PTH eran similares entre ambos grupos, quirúrgico y no quirúrgico.

En la *Tabla 11* se presenta el porcentaje de pacientes según los rangos de calcidiol en las tres categorías consideradas (normal, insuficiente y déficit) en el grupo con cirugía bariátrica previa y en el grupo no intervenido. Un 79,8% de la población estudiada presentó una hipovitaminosis D (46,8% insuficiente, 33% déficit). Ambos

grupos, quirúrgico y no quirúrgico, presentaron un patrón similar en los rangos del calcidiol, presentando hipovitaminosis D un 77,3% en el grupo de cirugía bariátrica previa (34,1% insuficiente, 43,2% déficit) y un 81,2% en el grupo sin cirugía (53,8% insuficiente, 27,4% déficit). Por el contrario, solamente el 20,2% de la población estudiada presentaron niveles normales de calcidiol. Este porcentaje era similar en ambos grupos, quirúrgico (22,7%) y no quirúrgico (18,8%). $p=ns$

Tabla 10. Características de la población estudiada. *: $p < 0,001$; **: $p < 0,0005$

	Con Cirugía Bariátrica	Sin Cirugía previa
N=	64	80
Edad	42 ± 4,5	44 ± 4,6
IMC (Kg/m²)	37,4 ± 9,0	43,7 ± 7,7 *
Pérdida de peso	43,2 ± 7,5	0 *
Cintura (cm)	120 ± 33	123 ± 14
Ca_c (mmol/L)	2,39 ± 0,16	2,42 ± 0,2
Fósforo (mmol/L)	1,2 ± 0,14	1,14 ± 0,21
F. Alcalina (U/L)	140 ± 81	140 ± 76
PTH (pmol/L)	9,1 ± 4,4	9,7 ± 4,5
Calcidiol (nmol/L)	33,92 ± 18,9	34,7 ± 14,7
Creatinina (μmol/L)	67,2 ± 14,6	78,8 ± 8,0 **

Tabla 11. Tabla de contingencia de los rangos de calcidiol con y sin cirugía previa

	Con Cirugía Bariátrica	Sin Cirugía previa	Total pacientes
Normal	22,7%	18,8%	20,2%
Insuficiente	34,1%	53,8%	46,8%
Déficit	43,2%	27,4%	33,0%
Total	100%	100%	100%

La *tabla 12* muestra las tres categorías de los rangos de calcidiol relacionadas con la presencia de hiperparatiroidismo secundario ($PTH \geq 7,3$ pmol/L) o la ausencia de él ($PTH < 7,3$ pmol/L). Todos los pacientes tenían función renal normal y estable.

El 88,6% de la población con hipovitaminosis D estudiada presentaron hiperparatiroidismo secundario simultáneo (45,7% en el rango de calcidiol insuficiente y 42,9% en el rango de déficit de calcidiol). El porcentaje de pacientes con niveles normales de calcidiol fue perceptiblemente más alto en el grupo sin hiperparatiroidismo secundario (31,9%) que en el grupo con hiperparatiroidismo (11,4%; $p < 0,01$), mientras que el porcentaje de pacientes con niveles deficientes de calcidiol fue más bajo en el grupo sin hiperparatiroidismo secundario (12,8%), que en el grupo con hiperparatiroidismo (42,9%; $p < 0,01$).

Tabla 12. Tabla de contingencia de los rangos de calcidiol con y sin hiperparatiroidismo secundario.
*: $p < 0,01$

	PTH < 7,3	PTH \geq 7,3	Total pacientes
Normal	31,9%*	11,4%	19,7%
Insuficiente	55,3%	45,7%	49,6%
Déficit	12,8%*	42,9%	30,8%
Total	100%	100%	100%

La *Figura 21* muestra la influencia de la cirugía bariátrica previa en el grado de hipovitaminosis D. Los niveles de calcidiol fueron prácticamente idénticos en ambos grupos, con cirugía y sin cirugía previa.

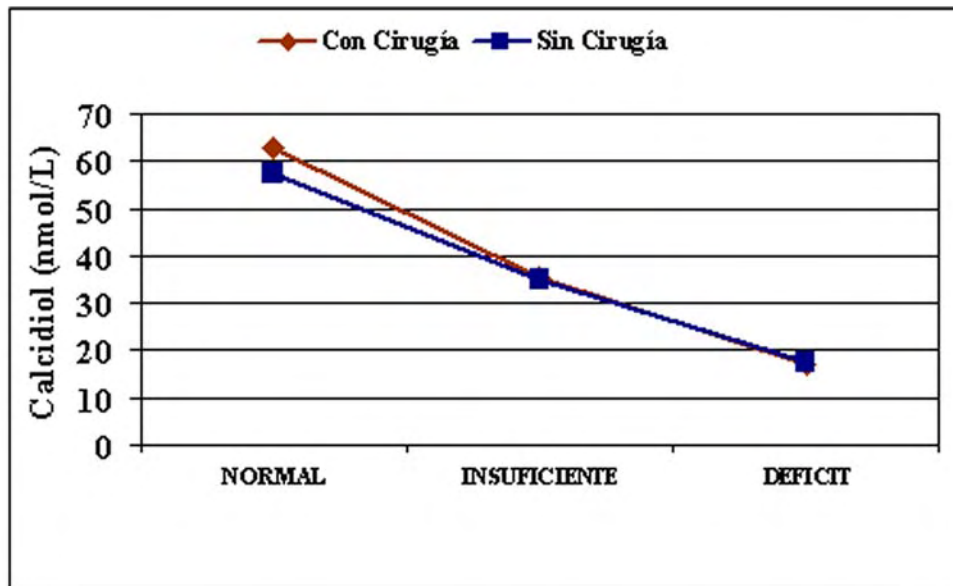


Figura 21. Rangos de calcidiol en los pacientes con y sin cirugía previa

Cuando comparamos los pacientes en las tres categorías de rangos de calcidiol, la edad de éstos fue similar ($47,8 \pm 11,4$ años en el rango normal, $44,1 \pm 16,6$ años en el rango de insuficiencia y $46,1 \pm 12,7$ años en el rango de déficit de calcidiol).

Los niveles de calcidiol presentaron una relación inversamente significativa con el IMC ($r = -0,40$; $p < 0,01$) y la PTH ($r = -0,4914$; $p < 0,001$) (*Figura 22 y 23*). También existía una correlación inversa significativa entre los niveles de calcio corregido en suero y los de la PTH ($r = -0,2049$; $p < 0,05$). Por contra, no se encontró ninguna correlación entre la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica y los niveles de

calcio corregido, calcidiol o de PTH. Así mismo, tampoco existía correlación entre las concentraciones de calcidiol y las de Ca_c ($r= 0,1337$; $p= 0,3690$).

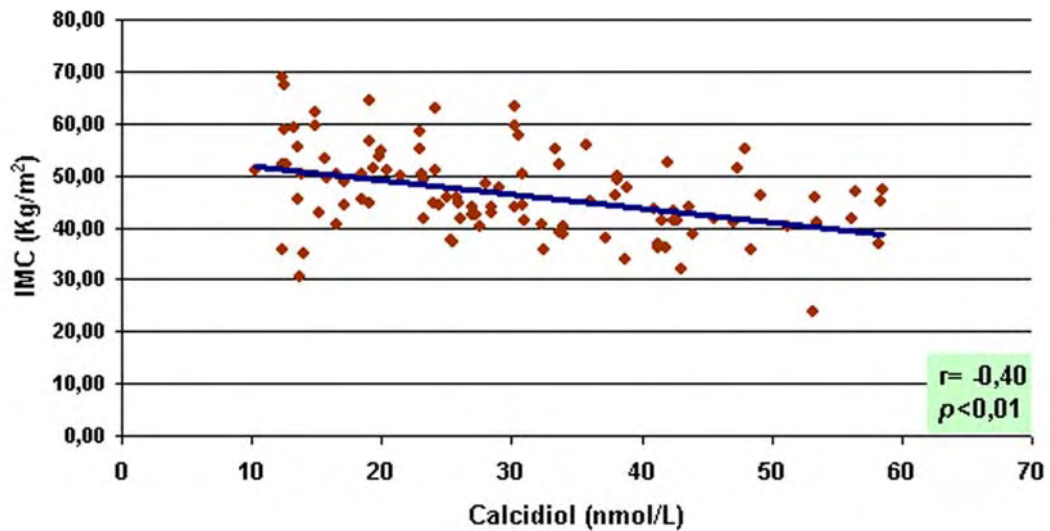


Figura 22. Correlación de Pearson's entre Calcidiol e IMC ($r = -0,40$; $p < 0,01$)

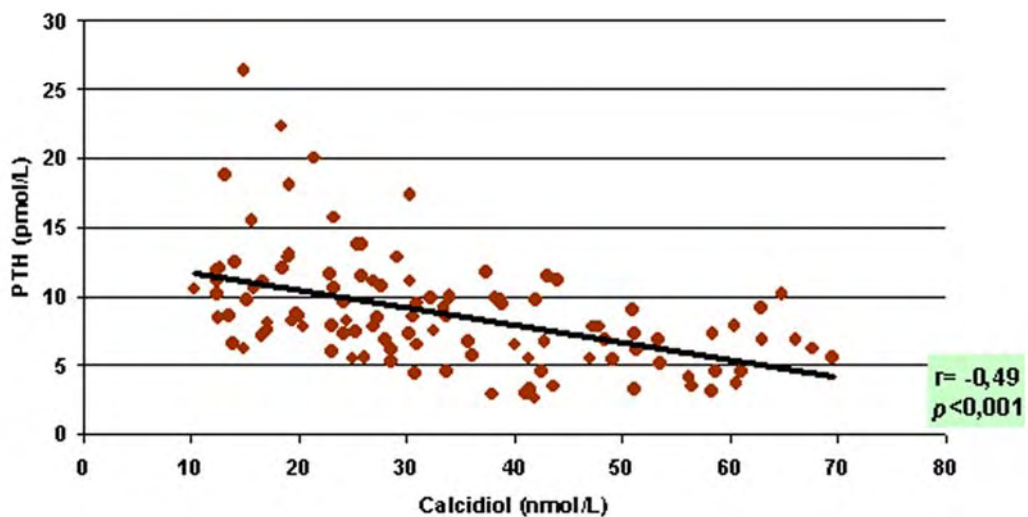


Figura 23. Correlación de Pearson's entre Calcidiol y PTH ($r = -0,49$; $p < 0,001$)

La diabetes mellitus estaba presente en un 35% del total de la población estudiada (38% en el grupo no quirúrgico y 28% en el grupo con cirugía previa), y la duración de la misma era similar en ambos grupos ($6,3\pm 1,2$ y $7,8\pm 2,6$ años respectivamente, $p= 0,460$). Los niveles de Calcidiol no diferían entre los pacientes con diabetes y sin diabetes ($34,9\pm 17,1$ y $33,7\pm 15,1$ nmol/L, respectivamente; $p= 0,709$). Los niveles de PTH también fueron similares entre los pacientes con y sin diabetes ($9,9\pm 7,1$ y $9,5\pm 4,8$ nmol/L, respectivamente; $p= 0,769$).

Otras variables bioquímicas como la vitamina B₁₂, folatos, índice HOMA, etc. no estaban presentes en la totalidad de los pacientes estudiados en este diseño transversal, por lo que no aportaron suficientes datos como para poder establecer correlaciones.

6.2 Resultados del estudio longitudinal

En la *Tabla 13* se muestran las principales características clínicas y bioquímicas de la población estudiada sin cirugía y con cirugía.

El porcentaje de mujeres excedió al de hombres en una proporción de 11,8:1. Como era previsible el IMC corporal descendió significativamente después de la cirugía. Paralelamente los niveles de la glucemia e insulinemia y, por tanto, el índice de insulinoresistencia HOMA, también descendieron significativamente después de la cirugía.

Los niveles de creatinina, calcio y fósforo no se modificaron significativamente después de la cirugía. Por el contrario, las concentraciones de las fosfatasas alcalinas

y de la PTH disminuyeron significativamente después de la cirugía, mientras que los niveles de calcidiol se incrementaron.

Tabla 13. Resultados de la población del estudio longitudinal.

	Precirugía	Postcirugía	<i>p</i>
N	64	64	
Edad (años)	45 ± 10.9	-	
IMC (Kg.m²)	48.2 ± 0.9	34.4 ± 0.8	<0.0005
Pérdida de peso (Kg)	-	35.9 ± 1.4	
Glucosa (mmol/L)	5.7 ± 0.3	5.3 ± 0.2	0.03
Insulina (pmol/L)	141.8 ± 13.4	59.9 ± 11.5	<0.0005
HOMA	4.9 ± 0.5	1.9 ± 0.4	<0.0005
Calcio (mmol/L)	2.4 ± 0.02	2.4 ± 0.02	0.549
Fósforo (mmol/L)	1.3 ± 0.08	1.4 ± 0.04	0.870
Fosfatasas Alcalinas (U/L)	144 ± 10.5	94 ± 5.4	<0.0005
PTH(pmol/L)	11.5 ± 1.2	6.6 ± 0.5	0.001
Calcidiol (nmol/L)	24.3 ± 1.6	33.9 ± 2.4	0.003
Creatinina (µmol/L)	72.4 ± 12.6	74.7 ± 10.0	0.681

A nivel individual se realizaron los deltas evolutivos de cada paciente para los parámetros que ya presentaban previamente significancia estadística: glucosa, insulina, HOMA, Fosfatasas Alcalinas, PTH y calcidiol. La media de evolución cuantitativa de los resultados se muestra en la *Tabla 14*. Así mismo, y para una mejor interpretación de estos resultados se realizó la evolución porcentual de las variables estudiadas según la ecuación:

$$\frac{\text{valor postcirugía} - \text{valor inicial}}{\text{valor inicial}} \times 100$$

Como era de esperar, la media porcentual evolutiva descendió para los valores de glucosa (-4,65% ±19,35), insulina (-55,25% ±28,93), índice HOMA (-58,49% ±24,40), fosfatasas alcalinas (-14,82% ±78,53) y PTH (-35,62% ±25,19) y se incrementó la evolución del calcidiol en una media de 71,99% ±118,22 (*Figura 24*).

Tabla 14. Resultados de la media de evolución individual (Deltas)

Media de evolución individual (postcirugía – inicial)	Delta cuantitativo	Delta porcentual	p
Glucosa (mmol/L)	-0.47 ± 1.6	-4,65% ±19,35	0.03
Insulina (pmol/L)	-81.92 ± 60.37	-55,25% ±28,93	<0.0005
HOMA	-2.96 ± 1.93	-58,49% ±24,40	<0.0005
Fosfatasa Alcalinas (U/L)	-49.9 ± 66.23	-14,82% ±78,53	<0.0005
PTH(pmol/L)	-4.9 ± 5.14	-35,62% ±25,19	0.001
Calcidiol (nmol/L)	9.63 ± 25.0	71,99% ±118,22	0.003

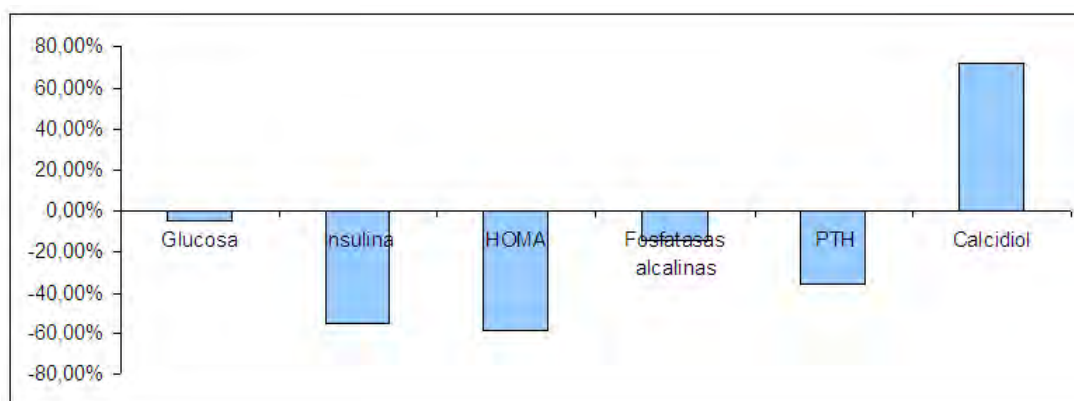


Figura 24. Representación gráfica de los deltas porcentuales individuales

En la *Tabla 15* se muestran los rangos de calcidiol en las tres categorías definidas (normal, insuficiente y deficiente) con y sin cirugía.

Tabla 15. Tabla de contingencia de los rangos de calcidiol con y sin cirugía *: $p < 0,001$; **: $p < 0,0005$

	Rangos de Calcidiol			Total
	Normal > 50 nmol/L	Insuficiente 25-50 nmol/L	Déficit <25 nmol/L	
Precirugía (N=64)	6,25 % (N=4)	25,00 % (N=16)	68,75 % (N=44)	100 %
Postcirugía (N=64)	20,31 %* (N=13)	37,50 % (N=24)	42,19 %** (N=27)	100 %

De forma sorprendente, la hipovitaminosis D estaba presente en el 93.8% de la población estudiada antes de la cirugía (25% insuficiencia y 68,75% deficiencia) y solo en el 79,7% de pacientes (37,5% insuficiencia, 42,2% deficiencia) después de la cirugía.

En la *Tabla 16* se muestra la evolución cualitativa postcirugía de los distintos rangos de calcidiol presentes antes de la cirugía.

Tabla 16. Evolución de los rangos de calcidiol postcirugía.

Precirugía	Rangos de Calcidiol			
	Postcirugía			
	Normal	Insuficiente	Deficiente	Total
Normal (N=4)	0 % (N=0)	75,00 % (N=3)	25,00 % (N=1)	100 %
Insuficiente (N=16)	0 % (N=0)	43,75 % (N=7)	56,25 % (N=9)	100 %
Deficiente (N=44)	29,54% (N=13)	31,82% (N=14)	38,64 % (N=17)	100 %

Del total de los 64 pacientes, 51 conservaron o mejoraron el rango (79,69%) y sólo 13 evolucionaron desfavorablemente (20,31%) (*Figura 25a*). De los 4 pacientes con niveles de calcidiol dentro del rango considerado normal, 3 evolucionaron a insuficiente y 1 a deficiente. Del total de pacientes con rango de insuficiencia previo a la cirugía, el 56,25% evolucionó a deficiencia mientras que el 43,75% conservó el rango. Sin embargo, los cambios más significativos se observaron en el grupo de pacientes con rango de los niveles de vitamina D ya prequirúrgicos deficientes (N=44), donde un 29,54% normalizaron los valores de calcidiol (N=13), un 31,82%

evolucionaron al rango de insuficiencia (N=14) y el 38,64% (N=17) conservaron el rango de deficiencia previo a la cirugía (*Figura 25b*).

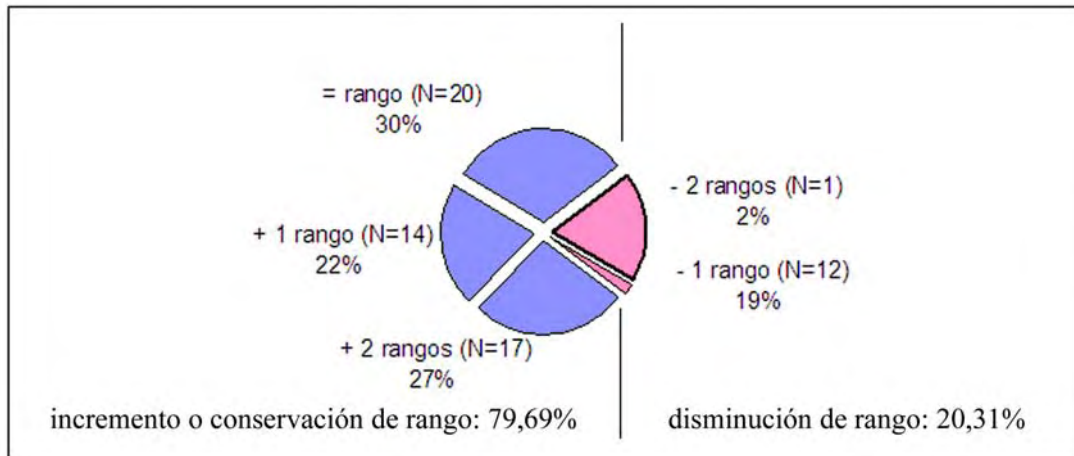


Figura 25a. Representación gráfica de la evolución en los rangos de calcidiol pre y postcirugía

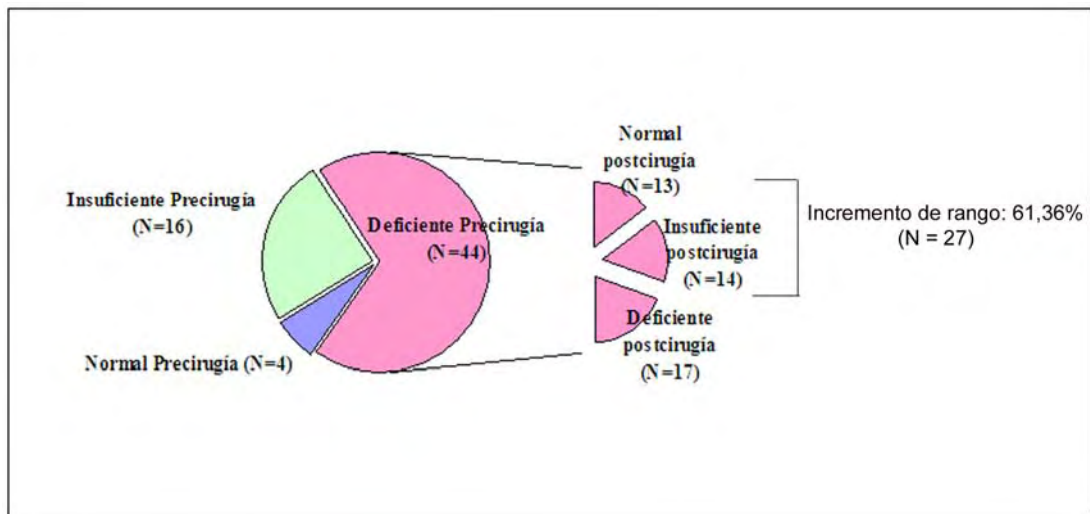


Figura 25b. Representación gráfica de la evolución en los rangos de calcidiol deficientes precirugía

En la *Figura 26* se expresan los cambios de calcidiol (Calcidiol Delta) cuantitativamente (nmol/L) e individualmente de mayor a menor desde la determinación prequirúrgica a la determinación final. La línea negra de tendencia

logarítmica nos expresa como estos cambios se inclinan hacia el cero. La *Figura 27* muestra la curva de distribución de los cambios.

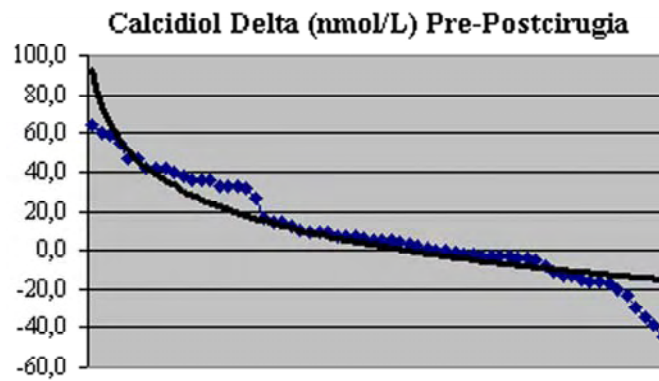


Figura 26. Cambios individuales cuantitativos (N=64) pre-postquirúrgicos (Calcidiol Delta nmol/L)

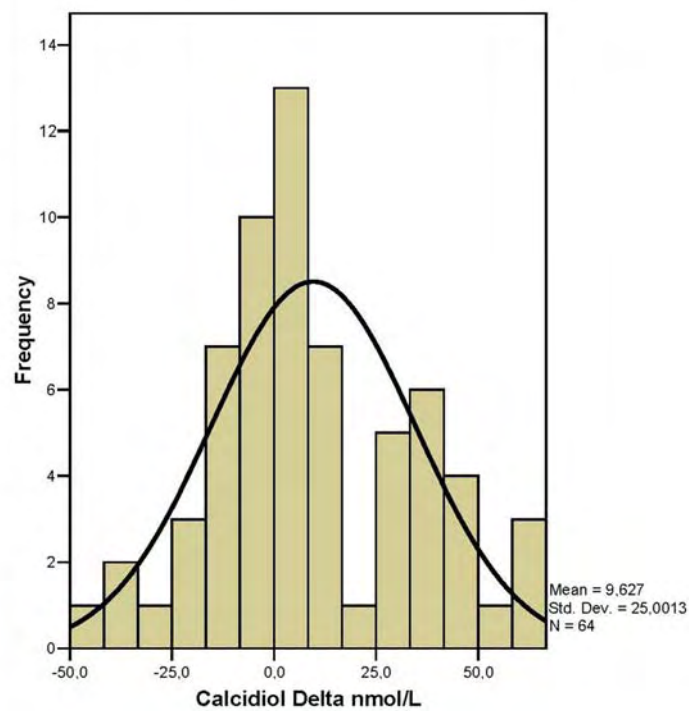


Figura 27. Curva de distribución de los cambios individuales cuantitativos (N=64) pre postquirúrgicos (Calcidiol Delta nmol/L)

En la *Figura 28* se expresan los cambios de calcidiol individuales (Calcidiol Delta rangos) cualitativamente desde la determinación prequirúrgica a la determinación final. La *Figura 29* muestra la curva de distribución de los cambios cuantitativos de calcidiol.

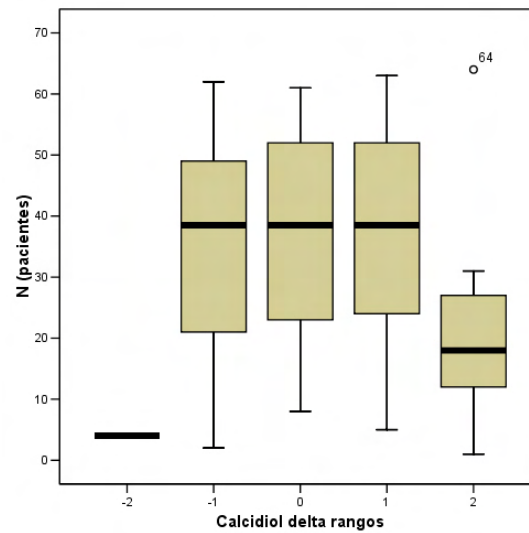


Figura 28. Cambios individuales cualitativos pre-postquirúrgicos (Calcidiol Delta rangos)

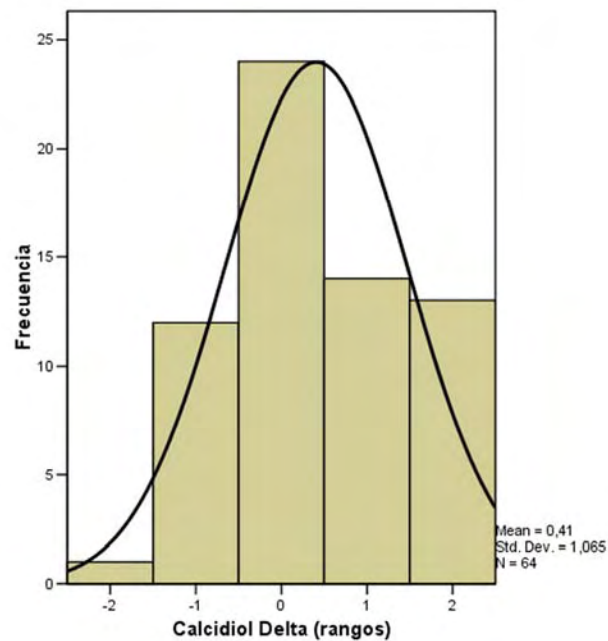


Figura 29. Curva de distribución de los cambios individuales cuantitativos (N=64) pre postquirúrgicos (Calcidiol Delta rangos)

7. DISCUSIÓN

La obesidad es una enfermedad metabólica crónica que se ha convertido en un problema de salud importante y creciente por la prevalencia elevada así como la morbimortalidad asociada, llegándose a considerar por la OMS como la epidemia del siglo XXI. Sólo en EEUU en el año 2004 esta prevalencia se situaba por encima del 30%. Ello es especialmente relevante en obesidad grave o mórbida dónde esta prevalencia se sitúa por encima del 4,8% en hombres y del 6,9 en mujeres.⁷⁴ En España, la SEEDO² sitúa la prevalencia de obesidad o sobrepeso en más de un 15% de la población.

La obesidad grave o mórbida es una enfermedad crónica, multifactorial y multiorgánica que desencadena comorbilidades graves, muy graves o mortales, incapacita y acorta las expectativas de vida en un 30-40% respecto a las personas con peso normal. Los enfermos con obesidad tipo III (IMC igual o superior a 40 Kg./m² de superficie corporal) pueden desencadenar múltiples comorbilidades, tales como diabetes tipo II, hipertensión arterial, cardiopatía, infarto cardíaco o cerebral, insuficiencia respiratoria, apnea del sueño, hepatopatía, osteoartritis, depresión, cáncer de colon, de próstata y ginecológico, entre otros.

Esta situación, junto con la mejoría en los procedimientos quirúrgicos, la mayor demanda de los pacientes y la mayor sensibilidad de los médicos, conlleva que el número de pacientes con cirugía bariátrica se haya incrementado de forma marcada.

Todas las sociedades científicas del mundo están de acuerdo hoy, en que la medida más eficaz y, en muchos casos la única, para tratar la obesidad mórbida y eliminar sus comorbilidades es la cirugía, y, además, la cirugía bariátrica es la única opción

eficaz para obtener una pérdida de peso significativa y mantenida en el paciente afecto de obesidad mórbida.⁷⁵ Este hecho ha condicionado que el número de cirugías para tratar la obesidad mórbida en EEUU pasó de 15.000 que se realizaron en el año 1992 a las más de 100.000 que se realizaron en el año 2004.

La cirugía bariátrica permite obtener la pérdida de peso a través de procesos restrictivos (GVA), de malabsorción (by-pass biliopancreático) o mixtos (by-pass gástrico). La mayor pérdida de peso tras la cirugía bariátrica es alcanzada, principalmente, por los procedimientos malabsortivos o mixtos¹⁷ y la técnica recomendada y considerada “gold standard” o “patrón oro” es el Bypass gástrico en Y de Roux. Entre las complicaciones precoces, ya en el primer año postcirugía, se encuentran las deficiencias en vitaminas y micronutrientes siendo las más frecuentes las de hierro, vitamina B₁₂, folatos, calcio y vitamina D. Las complicaciones tardías incluyen, entre otras, la enfermedad metabólica del hueso en el 73% de los casos descritos.⁷³

La patogenia de la enfermedad metabólica ósea en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica se ha relacionado con el déficit de vitamina D, especialmente en la cirugía malabsortiva de la obesidad.^{34,35} La deficiencia de vitamina D en el adulto condiciona importante morbilidad, relacionada con el desarrollo de la osteomalacia, que se caracteriza por un defecto en la mineralización ósea y aumento de la proporción de tejido osteoide. Clínicamente se manifiesta por dolor óseo, debilidad muscular, resultante de una miotonía proximal, seudofracturas y en estados tardíos alteración al caminar que, en ocasiones, se confunden con otras patologías como fibromialgia o polimialgias reumáticas.⁵⁹ El diagnóstico precoz de esta situación es

fundamental, pues en estadios más avanzados se producirían modificaciones estructurales en el hueso difíciles de revertir. El incremento de las fosfatasas alcalinas y de la PTH y, a su vez, la disminución de 25(OH) vitamina D, junto con la disminución de la excreción urinaria de calcio nos pondrían sobre aviso de esta situación previa a la osteomalacia, que es reversible en este estadio con suplementos de calcio y vitamina D.⁶⁰ En base a ello se suelen recomendar aporte de calcio y vitamina D de forma rutinaria en los pacientes tras cirugía de la obesidad.

Sin embargo, los datos obtenidos por algunos autores en pacientes sometidos a cirugía con técnicas restrictivas solas o mixtas no confirman el déficit de vitamina D entre uno y dos años después de ser intervenidos con técnica de by-pass o GVA.^{76,77} Así mismo, también se ha postulado la hipótesis de que los pacientes afectos de obesidad tendrían más densidad ósea como resultado de la adaptación del esqueleto a la fuerza mecánica aumentada.^{78,79} A pesar de esta controversia, la prevalencia del déficit de la vitamina D es elevada en los pacientes con antecedentes de cirugía bariátrica realizada con procedimientos que impliquen malabsorción, pareciendo depender del tipo particular de cirugía realizada. Slater y col. encontraron un 63% de déficit de vitamina D en una cohorte de pacientes sometidos a técnicas malabsortivas a los 4 años de la intervención.⁸⁰ Newbury y col. encontraron un predominio de deficiencia de vitamina D en el 50% de los pacientes que habían sido intervenidos con derivación biliopancreática a los 36 meses de esta cirugía.⁸¹ Por tanto, la depleción de calcio y vitamina D a medio y largo plazo en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica es un hallazgo frecuente, teniendo mayor incidencia con las técnicas ya antiguas de tipo bypass yeyuno-ileal o las más recientes de tipo bypass gástrico y derivación biliopancreática, estando relacionada con el grado de

malabsorción provocado según el modo y distancia de anastomosis y, en consecuencia, del asa alimentaria de cada cirugía concreta.⁸²⁻⁸⁶ Curiosamente e independientemente del tipo de cirugía y el grado de esta malabsorción, prácticamente en todos los casos que se suplementan con vitamina D y calcio se repone esta situación de deficiencia.^{87,59,78,84,85}

Por otra parte, los datos disponibles sobre el estado de la vitamina D en el paciente con obesidad mórbida sin cirugía previa son escasos hasta la fecha y poco clarificantes, ya que casi siempre se ha relacionado esta insuficiencia con la cirugía bariátrica, sin considerar que esta hipovitaminosis D ya pueda preceder a la cirugía.^{17,61-65} En algunos estudios observacionales, se han descrito relaciones inversamente proporcionales entre calcio, vitamina D e IMC^{66,67,68} y, en trabajos más recientes, se relacionó la hipovitaminosis D con procesos asociados a la obesidad como el síndrome metabólico, la hipertensión arterial y la diabetes entre otras patologías.^{61,69-71} Otros trabajos sugieren que la alimentación rica en vitamina D y calcio pueden inducir un incremento de la termogénesis postprandial y oxidación grasa.⁷²

En el estudio transversal, la prevalencia de pacientes con déficit de vitamina D (79,8%) es muy elevada, tanto en los pacientes sin cirugía bariátrica como en aquellos previamente intervenidos. Esta elevada prevalencia se confirma en el estudio longitudinal y es claramente superior a la descrita previamente en la población general.⁸⁷⁻⁹⁰ La prevalencia de insuficiencia de vitamina D es alta en grupos de ancianos, niños y personas de color (debido posiblemente a falta de exposición ultravioleta solar y baja ingesta dietética) y en diversas enfermedades.

También es alta en pacientes tratados con corticoides, barbitúricos, etc. En los últimos estudios epidemiológicos⁸⁷, los niveles inadecuados de vitamina D son muy comunes en las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis en Europa (52%), Medio Oriente(81%), Asia (63%), Latinoamérica (51%) y la cuenca del Pacífico (59%). En consecuencia existe una evidencia creciente que demuestra que la falta de vitamina D es un problema a nivel mundial.^{88,89,90} En España, particularmente, y según datos de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas (FHOEMO), existe una alta prevalencia de insuficiencia de vitamina D en ambos sexos, independientemente de la estación del año, o de la localización geográfica. Aunque es importante en todas las etapas de la vida, esta prevalencia es especialmente relevante en mujeres posmenopáusicas y personas mayores de 65 años. En otros trabajos se relacionaría esta insuficiencia de vitamina D con el IMC.^{66,67,68} Sin embargo, los estudios de prevalencia del déficit de vitamina D en los pacientes obesos son escasos y los resultados no siempre estadísticamente significativos.^{37,61,62,66,86} La ropa, el uso de filtros bloqueadores y evitar la exposición al sol, especialmente en los climas calientes, podría explicar la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D que se observó en estos estudios, independientemente de la latitud geográfica. Además, a medida que las personas envejecen, la piel va perdiendo la capacidad de obtener la vitamina D de la luz solar.

En los pacientes estudiados por nosotros, aunque no tenemos una explicación clara para la mayor prevalencia de insuficiencia de vitamina D en relación a los estudios epidemiológicos anteriormente descritos, puede estar relacionado con la adiposidad. Aunque se trata de un estudio transversal y, por tanto, no se puede establecer la relación causa efecto, observamos una correlación negativa entre el IMC y los

niveles de calcidiol. Así mismo, en un trabajo de cohortes recientemente publicado en el que se incluyeron 7.198 sujetos caucásicos británicos y con una edad de 45 años, existe una correlación significativa entre la disminución de los niveles de vitamina D y la obesidad (IMC superior o igual a 30).⁹¹

Los resultados del estudio transversal, pero sobretodo los del estudio longitudinal, en el que el prácticamente el 80% de los sujetos aumentan o conservan el rango de calcidiol y sólo el 20% lo disminuye, indican que el déficit de vitamina D ya está presente en la mayoría de los pacientes obesos antes de la cirugía y, en consecuencia, la contribución de la cirugía bariátrica con técnicas restrictivas o mixtas a la hipovitaminosis D es mínima o ausente:

En el primer trabajo donde se estudió de forma transversal 180 pacientes y se evaluaron los resultados según los rangos de calcidiol en sus tres diversas categorías (normal, insuficiente y déficit) en el grupo de cirugía bariátrica previa y en el grupo no intervenido. Un 79,8% de la población estudiada presentó una hipovitaminosis D (46,8% insuficiente, 33% déficit). Ambos grupos, quirúrgico y no quirúrgico, presentaron un patrón similar en los rangos del calcidiol, presentando hipovitaminosis D un 77,3% en el grupo de cirugía bariátrica previa (34,1% insuficiente, 43,2% déficit) y un 81,2% en el grupo sin cirugía (53,8% insuficiente, 27,4% déficit). Por el contrario, solamente el 20,2% de la población estudiada presentaron niveles normales de calcidiol. Este porcentaje era similar en ambos grupos, quirúrgico (22,7%) y no quirúrgico (18,8%).

En el segundo estudio se evaluó de forma longitudinal y prospectivamente los cambios en los niveles de vitamina D previos a la cirugía y posteriores a ésta en

pacientes que no habían sido tratados con suplementos de vitamina D y calcio. De forma sorprendente, la evolución de los rangos de calcidiol considerados no solo no empeoró después de la cirugía, sino que en el 79,69% de los sujetos incrementó o conservó el rango de calcidiol, mientras que solo en el 20,31% cambió desfavorablemente. Esta evolución de los rangos de calcidiol es especialmente significativa en el grupo de pacientes con rango de los niveles de vitamina D ya prequirúrgicos deficientes (N=44), donde un 29,54% normalizaron los valores de calcidiol (N=13), un 31,82% evolucionaron favorablemente al rango de insuficiencia (N=14) y el 38,64% (N=17) conservaron el rango de deficiencia previo a la cirugía. Los datos obtenidos de la hipovitaminosis D después de la cirugía coinciden con los de otros estudios previos, en los que se relacionó el déficit de vitamina D con el grado de malabsorción inducido por la cirugía.^{73,81-86} Por tanto, los resultados de los estudios permiten establecer de forma inequívoca que el déficit de calcidiol presente en los pacientes obesos sometidos a by-pass gástrico es previo e independiente de la cirugía.

El calcitriol, forma activa de la vitamina D, inhibe la síntesis de pre-pro-PTH y quizá sea un regulador fisiológico de la secreción de PTH. Existen receptores de calcitriol en muchos tejidos además del hueso, riñón e intestino, y entre los órganos y tipos celulares que los tienen se incluyen las glándulas paratiroides, los islotes pancreáticos, la glándula mamaria, los fibroblastos, y otros tejidos que no se conocen como órganos diana del calcitriol.²⁵ La mejor estrategia a la hora de calcular los depósitos de vitamina D en el organismo es la medida de la concentración circulante de 25(OH)Vitamina D.³⁸ El déficit de calcidiol provoca un aumento de la secreción

de PTH y, en consecuencia, un hiperparatiroidismo secundario, definido como una PTH mayor o igual de 7,3 pmol/L con valores normales simultáneos para creatinina, calcio y fósforo.

En los estudios incluidos en esta tesis, la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario es elevada en clara relación con el déficit de vitamina D. En el estudio transversal, el 88,6% de la población con hipovitaminosis D estudiada presentaron hiperparatiroidismo secundario simultáneo (45,7% en el rango de calcidiol insuficiente y 42,9% en el rango de déficit de calcidiol). En el mismo sentido, el porcentaje de pacientes con niveles normales de calcidiol fue claramente más alto en el grupo sin hiperparatiroidismo secundario (31,9% vs. 11,4%), mientras que el porcentaje de pacientes con niveles deficientes de calcidiol fue más elevado en el grupo con hiperparatiroidismo secundario (42,9% vs. 12,8%). Los niveles de calcidiol se correlacionaron significativamente con los de PTH, como ajuste esperado en el marco de un hiperparatiroidismo secundario.^{17,61,65,85} Además, existe una clara relación entre el grado de déficit de calcidiol y la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario. Así, a mayor déficit de calcidiol, mayor porcentaje de individuos con hiperparatiroidismo secundario, mientras que la mayoría de los individuos con niveles de calcidiol normales no presentó hiperparatiroidismo secundario. Finalmente, el incremento de los niveles de calcidiol tras la cirugía en el estudio longitudinal, se acompañó de una disminución de los niveles de PTH. Todo ello apoya la hipótesis que a mayor déficit de vitamina D, mayor prevalencia de hiperparatiroidismo secundario.

Por los datos antes expuestos, está claro que el déficit de la vitamina D en los pacientes con obesidad mórbida es una complicación frecuente y que la cirugía bariátrica previa tiene escasa repercusión sobre este déficit. La deficiencia de vitamina D puede ser consecuencia de una ingesta dietética insuficiente y de una disminución de la absorción debida a enfermedad hepatobiliar o malabsorción intestinal. También puede producirse por alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, como ocurre con ciertos fármacos (difenilhidantoína, fenobarbital y rifampicina) o por falta de exposición de la piel a la luz solar. Los trastornos autosómicos recesivos raquitismo tipo I y II dependiente de vitamina D son otras causas menos frecuentes de hipovitaminosis D.

Como ya se ha indicado previamente, la hipovitaminosis D en el marco de la obesidad mórbida y su relación con la cirugía bariátrica ya ha sido el objeto de varios estudios previos pero sigue siendo una materia de debate.^{37,61,62,66,86} Sin embargo, los resultados de los estudios incluidos en esta tesis ponen de manifiesto que, además de la malabsorción (incluido el excesivo crecimiento bacteriano),^{82,85} el déficit de vitamina D en los sujetos obesos se debe a otros mecanismos. En primer lugar, puede ser consecuencia de la potenciación de la síntesis de la 1,25-dihidroxitamina Vitamina D [1,25(OH) VitD] con un mayor control retroactivo negativo sobre la síntesis hepática de la 25(OH) VitD;⁶¹ en segundo lugar la subexposición a radiación solar ultravioleta (UV);⁶³ y finalmente la biodisponibilidad disminuida de la vitamina D debido a la captación y liberación tisular realizada por el tejido adiposo.³⁷

La principal desventaja del estudio transversal es su ambigüedad temporal, es decir, que no se puede establecer si la causa precedió o no al efecto. Las variables de interés tanto de exposición (variable independiente) como de enfermedad (variable dependiente) hacen que al mismo tiempo sea posible determinar el número de individuos enfermos y que están expuestos al factor de riesgo (casos expuestos), aquellos que no tienen la enfermedad aunque también estén expuestos al factor de riesgo (No casos expuestos); a los individuos que tienen la enfermedad pero que no están expuestos al factor de riesgo (casos no expuestos) y a los individuos que no tienen la enfermedad y no están expuestos al factor de riesgo (No casos no expuestos). El estudio longitudinal, aunque sólo es una descripción de observaciones, puede ser el inicio de la evidencia de una asociación. A pesar de estas limitaciones, y que no se evaluó la ingesta y el grado de exposición solar, los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren una serie de mecanismos implicados en el déficit de calcidiol en la población estudiada:

1. La disminución de la 25-hidroxilación hepática no parece una causa plausible para justificar los niveles de calcidiol bajos. Los pacientes no tenían insuficiencia hepática y los niveles plasmáticos de fosfatasa alcalina, GOT, GPT y GGT eran normales y no diferían entre los pacientes con o sin déficit de calcidiol. Además, ninguno de estos marcadores de disfunción hepática mostraba una correlación significativa con los niveles de calcidiol. También en contra estaría el hecho de que prácticamente en todos los casos en que se instaura una reposición de calcio y vitamina D en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica se revierte su situación sintomática y dependiente de esta hipovitaminosis D.^{59,78,81,84} Por otra parte, aunque no evaluamos la ingesta de vitamina D, aparentemente no existen datos que apoyen

la menor ingesta de vitamina D en los pacientes con obesidad. Por tanto, este tampoco parece constituir un factor relevante en el déficit de calcidiol en la población estudiada por nosotros.

2. La subexposición ultravioleta, dada la potencial baja exposición asociada a la obesidad, podría ser una causa importante de este déficit de calcidiol. Desafortunadamente, en los estudios incluidos en esta tesis no evaluamos el grado de exposición solar de los pacientes, pero, por la dificultad física para la movilización así como las connotaciones sociales que llevan a no realizar actividades al sol y la utilización de ropa que evitan la exposición de la piel al sol, es lógico pensar que la exposición al sol de los pacientes con obesidad grave sea menor a la de la población general de similar edad.

3. Finalmente, la baja biodisponibilidad del calcidiol secundaria a la adiposidad aumentada constituye otra causa potencial y probable del déficit de calcidiol observado en la población estudiada por nosotros. Lamentablemente, el diseño de estudio no permitió la evaluación apropiada de biodisponibilidad del calcidiol; sin embargo, de las variables examinadas, sólo IMC mostró una correlación significativa inversa con niveles de calcidiol. Estos datos coinciden con los de estudios previos⁶⁶ e indican que, a mayor índice de masa corporal menor concentración de calcidiol circulante. Por tanto, considerando las limitaciones del IMC como marcador del grado de adiposidad, y especialmente su distribución, es posible que la relación del calcidiol con la adiposidad sea superior a la objetivada en los trabajos incluidos en esta tesis.

8. CONCLUSIONES

8.1 Conclusiones parciales

8.1.1. La prevalencia de la deficiencia de vitamina D con hiperparatiroidismo secundario es muy elevada en los pacientes con obesidad mórbida:

- ✓ El 80% de los pacientes con obesidad mórbida presenta déficit de vitamina D.
- ✓ La hipovitaminosis D condiciona hiperparatiroidismo secundario en el 90% de los casos.
- ✓ El hiperparatiroidismo secundario se correlaciona con el déficit de vitamina D.

8.1.2. La cirugía bariátrica con técnicas restrictivas o mixtas no contribuye al déficit de vitamina D en los pacientes con obesidad mórbida.

- ✓ La prevalencia del déficit de vitamina D es similar en pacientes con o sin cirugía bariátrica.
- ✓ La realización de by-pass gástrico condiciona un aumento posterior de los niveles de calcidiol y disminución de los de PTH.

8.1.3. La insuficiente exposición solar y/o la reducida biodisponibilidad de la vitamina D secundaria a la excesiva adiposidad son probablemente las principales causas del déficit de la vitamina D en la obesidad grave.

8.2 Conclusión general

El déficit de vitamina D ya está presente en la mayoría de los pacientes con obesidad mórbida antes de la cirugía bariátrica y la contribución de la cirugía de tipo mixto (restrictiva-malabsortiva) a dicho déficit es nula o escasa. Por tanto, la hipovitaminosis D debe considerarse una comorbilidad de la obesidad grave y debe incluirse en el despistaje de las mismas.

9. IMPLICACIONES CLÍNICAS

La elevada prevalencia del déficit de la vitamina D e hiperparatiroidismo secundario constatados en los estudios incluidos en la presente tesis, así como la conocida morbilidad asociada a dicho déficit y la disponibilidad de tratamiento eficaz y económico, conlleva en nuestra opinión implicaciones en el manejo clínico de los pacientes con obesidad grave:

9.1 En espera de estudios clarificadores sobre los mecanismos de biodisponibilidad del calcidiol, parece razonable recomendar el incremento de la exposición a la luz solar y una dieta rica en calcio a la población afectada de obesidad.

9.2 Los niveles séricos de calcio, fosfato y calcidiol deben incluirse en la evaluación de los pacientes con obesidad grave.

9.3 En espera de los resultados de estudios de intervención, debe instaurarse la suplementación de vitamina D en los pacientes que presenten déficit.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Bonow R, Eckel R. Diet, Obesity, and Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2003; 348:2057-2058
2. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem LI, Ribas Barba L, Quiles Izquierdo J, Vioque J, Tur Marí J, Mataix Verdú J, Llopis González J, Tojo R, Foz Sala M y Grupo Colaborativo para el Estudio de la Obesidad en España. Prevalencia de obesidad en España: estudio SEEDO'2000. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 608-612.
3. Mokdad A, Ford E, Bowman B, Dietz W, Vinicor F, Bales V, Marks J. Prevalence of Obesity, Diabetes, and Obesity-Related Health Risk Factors, 2001. *JAMA*. 2003;289:76-79.
4. Mokdad A, Serdula M, Dietz W, Bowman B, Marks J, Koplan J. The Spread of the Obesity Epidemic in the United States, 1991-1998. *JAMA*. 1999;282:1519-1522.
5. Field A, Coakley E, Must A., Spadano J, Laird N., Dietz W, Rimm E, Colditz G. Impact of Overweight on the Risk of Developing Common Chronic Diseases During a 10-Year Period. *Arch Intern Med*. 2001;161:1581-1586.
6. Grundy SM. Metabolic complications of obesity. *Endocrine*. 2000 Oct;13(2):155-65.
7. Must A, Spadano J, Coakley H, Field A, Colditz G, Dietz W. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. *JAMA*. 1999;282:1523-1529.

8. Calle E, Thun M, Petrelli J, Rodriguez C, Heath C. Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* 1999; 341:1097-1105
9. Hedley A, Ogden C, Johnson C, Carroll M, Curtin L, Flegal K. Prevalence of Overweight and Obesity Among US Children, Adolescents, and Adults, 1999-2002 . *JAMA*. 2004;291:2847-2850.
10. Fontaine K, Redden D, Wang C, Westfall A, Allison D. Years of Life Lost Due to Obesity. *JAMA*. 2003;289:187-193.
11. Hubert H. The Importance of Obesity in the Development of Coronary Risk Factors and Disease: The Epidemiologic Evidence. *Annual Review of Public Health* 1986 7, 493-502
12. WHO consultation on obesity. Obesity: prevention and management the global epidemic. Ginebra. World Health Organization, June 3-5, 1997. (WHO technical report series nº 894).
13. NHLBI Obesity Task Force. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. *Obes Res* 1998; 6 (suppl 2): 51S-209S.
14. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 587-97
15. Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 968-78.
16. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 14-19.

17. Chapin B, LeMar H, Knodel D, Carter L. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. *Arch Surg.* 1996;113:1048-1052.
18. De Luca HF, Schnoes HK. Vitamin D: Recent advances. *Annu Rev Biochem* 1983; 52:411.
19. Haussler MR, Mc Cain TA. Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action. *N Engl J Med* 1977; 297:974.
20. Martín T, Gómez C, Mories MT. Fisiopatología de la vitamina D. *Medicine* 1989; 37:1489-1497
21. Kawashima H, Kurokawa K. Metabolism and sites of action of vit D in the kidney. *Kidney Int* 1986, 30:793.
22. Kumar R. The metabolism and mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Kidney Int* 1986, 30:793.
23. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW. The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *N Engl J Med* 1989, 320:980.
24. Norman AW, Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system: steroid metabolism, hormone receptors, and biological response (calcium binding proteins) *Endocr Rev* 1982, 3:331.
25. DeLuca HF, Krisinger J, Darwish H. The vitamin D system: 1990. *Kidney Int* 38 1990, (suppl29):S2.
26. MacIntyre I, Alevizaki M, Bevis PJR, et al. Calcitonin and the peptides from the calcitonine gene. *Clin Orthop* 1987; 217:45.
27. Wasserman RH. Intestinal absorption of calcium and pyhosphorus. *Fed Proc* 1981; 40-68.

28. Rasmussen H, Bordier P. Vitamin D and bone. *Metab Bone Dis Relat Res* 1978; 1:7
29. De Luca HF, Holicck MF. Vitamin D: Biosíntesis, metabolismo y mecanismo de acción. En: De Groot LJ, ed. *Endocrinología . Médica Panamericana* 1981: 870-89.
30. Stewart AF, Broadus AE,. Mineral Metabolism. En: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. Mc Graw Hill, 1987; 1344-1357.
31. Bell NH. Vitamin D-endocrine system. *J Clin Invest* 1985; 76:1
32. Strumpf WE. Vitamin D-soltriol the heliogenic steroid hormone: somatotropic activator and modulator. Discoveries from histochemical studies lead to new concepts. *Histochem* 1988; 89-209.
33. Delmez Ja, Slatopolsky E. Recent advances in the pathogenesis and therapy of uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:735. Slatopolsky E, Lopez-Hilker S, Delmez J, et al. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 38(suppl 29):S41.
34. Guangioli M, Cirugías malabsortivas. Facultad Favoloro Argentina Press: Argentina 2004.
35. Lips P. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocrine Reviews* 2001;22;477-501.
36. MacKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(Suppl.): S3-S6.

37. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Nutr* 2000;72:690-3.
38. Holick. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002, 9:87-98.
39. Chapuy MC, Shott AM, Garnero P, et al. Healthy elderly French women living at home have secondary hyperparathyroidism and high bone turnover in winter. *Endocrinol Metab* 1996; 81: 1129-1133.
40. Buchwald R., Buchwald M.A. Evolution of operative procedures for the management of morbid obesity 1950-2000. *Obes Surg* 2002; 12:705-17.
41. Deitel M. Delayed sequelae of jejunoileal bypass. In *Update: Surgery for the morbidly obese patient 2000*. chapter 12: 105-111.
42. Deitel M. Jejunoileal and jejunoileal Bypass: An historical perspective. In *Surgery for the morbidly obese patient*. 1989. chapter 8:81-90.
43. Kremen A.J., Linner J.R., Nelson C. An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine. *Ann Surg* 1954; 140:439-44.
44. Payne J.R., De Wind LT. Metabolic observations in patients with jejunoileal shunts. *Am J Surg* 1963; 106:273-89.
45. Kenneth G., MacDonald Jr M.D . Overview of the epidemiology of obesity and the early history of procedures to remedy morbid obesity. *Arch Surg* 2003; 138:357 -60.
46. Leite Marques M.A., Fonseca Rodrigues M.E Procedimentos cirurgicos- Introdução Historica. In *Cirurgia da Obesidade 2002*;Chapter 20:141-48.

47. Payne J.R., De Wind LT. Surgical treatment of obesity. Am J Surg 1969;118:141-47
48. Zollinger R.w., Cocía M.R., Zollinger R.w. Critical análisis of jejunoileal bypass. Am J Surg 1983;146 (5): 626-30.
49. Scott R.w., Dean R.H., Shull H.J., Gluck E Result of jejunoileal bypass in two hundred patients with morbid obesity. Surg Gynecol. Obstet 1977; 145 (5):661-73.
50. Sanderson I., Deitel M., Bojrm M.A. The handling of glucose and insulin response before and after weight loss with jejuno-ileal bypass: a preliminary reporto]PEN 1983;7(3):274-276.
51. DeWind LT., Payne H.J. Intestinal bypass surgery for morbid obesity: Long-term results.]AMA 1976; 236:2298-2301.
52. Scott H.W. Jr. Jejunoileal bypass versus gastric bypass or gastroplasty in operative treatment of obesity. Langerbecks Arch Chir 1982; 356 (1): 25-35.
53. Hocking M.P., Duerson J.P., O'Leary J.P., Woodward E.R. Jejunoileal bypass for morbid obesity. Late follow-up in 100 cases. N Engl] Med 1983; 308(17):995-99.
54. Alden J.E Gastric and jejunoileal bypass: A comparison in the treatment of morbid obesity. Arch Surg 1977; 112(7):799-806.
55. Soporta J.A., Cegielski M.M., Organ C.R. Conversión of malfunctioning intestinal bypass to gastric bypass. Surg Gynecol Obstet 1980; 151 (6):801-2
56. Griffen W.O., Bivins B.A., Bell R.M. The decline and fall of the jejunoileal bypass. Surg Gynecol Obstet 1983; 157 (4):301-8.

-
57. Lowell J.A., Shenoy S., Ghalib R., Caldwell C., White E, Peters M., Howard T. Liver transplantation after jejunoileal bypass for morbid obesity.] *Am con Surg* 1997; 185(2):132-36.
58. Vage v., Solhaug J.R., Berstad A., Svanes K, Viste A. Jejunoileal Bypass in the treatment of morbid obesity: a 25 year follow-up study of 36 patients. *Obes Surg* 2002; 12:312-18.
59. Goldner W., O'Dorisio T., Dillon J., Mason E. Severe metabolic bone disease as a long-term complication of obesity surgery. *Obes Surg* 2002;12:685-92.
60. Basha B., Rao S., Han Z., Parfitt M. Osteomalacia due to vitamin D depletion: A neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med* 2000; 108:296-300.
61. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985;76:370-3
62. Liel Y, Ulmer E, Shary J, Hollis BW, Bell NH. Low circulating vitamin D in obesity. *Calcif Tissue Int* 1988;43:199-201.
63. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TRE. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Nutr* 1981;34:2359-63.
64. Hey HE, Stockholm KH, Lun BJ, Sorensen OH. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolism following jejunoileal bypass. *Int J Obes* 1982;6:473-9.

65. Hyldstrup L, Andersen T, McNair P, Breum L, Transbol I. Bone metabolism in obesity: changes related to severe overweight and dietary weight reduction. *Acta Endocrinol* 1993;129:393-8.
66. Buffington C, Walker B, Cowan GS Jr, Scruggs D. Vitamin D Deficiency in the Morbidly Obese. *Obes Surg.* 1993 Nov;3(4):421-424.
67. Heaney RP, Davies KM, Barger-Lux MJ. Calcium and weight: clinical studies. *J Am Coll Nutr.* 2002 Apr;21(2):152S-155S.
68. Kamycheva E, Sundsfjord J, Jorde R. Serum parathyroid hormone level is associated with body mass index. The 5th Tromso study. *Eur J Endocrinol.* 2004 Aug;151(2):167-172
69. Liu S, Song y, Ford ES, Manson JE, Buring JE, Ridker PM. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care* 2005; 12:2926.
70. Holick MF. Calcium and vitamin D. Diagnostics and therapeutics. *Clin Lab Med* 200; 20:569-90.
71. De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med* 2005; 118:51-7.
72. Ping-Delfos WC, Soares MJ, Cummings NK. Acute suppression of spontaneous food intake following dairy calcium and vitamin D. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2004;13(Suppl):S82.
73. Compston JE, Vedi S, Gianetta E, Watson G, Civalleri D, Scopinaro N. Bone histomorphometry and vitamin D status after biliopancreatic bypass for obesity. *Gastroenterology.* 1984 Aug;87(2):350-6.

-
74. Cynthia L. Ogden, PhD; Margaret D. Carroll, MSPH; Lester R. Curtin, PhD; Margaret A. McDowell, MPH, RD; Carolyn J. Tabak, MD, MPH; Katherine M. Flegal, PhD: Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 1999-2004 JAMA. 2006;295:1549-1555.
75. Fisher BL, Schauer P. Medical and surgical options in the treatment of severe obesity. *Am J Surg*, 2002; 184(6B):9S-16S.
76. Pugnale N, Giusti V, Suter M, et al. Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese premenopausal women. *Int J Obesity Relat Metabol Disord: J Int Ass St Obes*, 2003; 27(1):110-116.
77. Cundy T, Evans MC, Kay RG, et al. Effects of vertical-banded gastroplasty on bone and mineral metabolism in obese patients. *Brit J Surg*, 1996; 83(10):1468-1472.
78. Scopinaro N, Adami GF, Marinari G, Traverso E, Papadia F, Camerini G. Biliopancreatic Diversion: Two decades of experience. In *Update: Surgery for the morbidly obese patient*. 2000. chapter 23:227-58.
79. Guney E, Kiskol G, Yilmaz C, Yilmaz R, Kabalak T. Effect of weight loss on bone metabolism: Comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. *Obes Surg* 2003; 13:383-88.
80. Slater GH, Ren CJ, Siegel N, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg*, 2004; 8(1):48-55; discussion

81. Newbury L, Hlth B, Nurs b, Dolan K, Hatzifotis M, Low N. et al. Calcium and vitamin D depletion and elevated parathyroid hormone following biliopancreático diversion. *Obes Surg* 2003; 13:893-95.
82. Teitelbaum SL, Halverson JD, Bates M, et al. Abnormalities of circulating 25-OH vitamin D after jejunio-ileal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1977;86:289-293.
83. Compston JE, Laker MF, Woodhead JS, et al. Bone disease after jejunioileal bypass for obesity. *Lancet* 1978;2:1-4.
84. Parfitt AM, Miller JM, Frame B, et al. Metabolic bone disease after intestinal bypass for treatment of obesity. *Ann Intern Med* 1978;89:193-9.
85. Hey H, Stokholm KH, Lund BJ, et al. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunioileal bypass. *Int J Obes* 1982;6: 473-9.
86. Hamoui N, Kim K, Anthone G, Crookes PF. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch Surg.* 2003;138:891-897.
87. Hosking D, Lippuner K, Turpin J, et al. An international study of the prevalence of vitamin D inadequacy among community dwelling women with osteoporosis. Presented at: 5th Annual Meeting of the European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ECCEO), 16-19 March 2005; Rome, Italy.

88. Holick MF, Siris E, Binkley N, et al. Vitamin D insufficiency is highly prevalent among North American women treated for osteoporosis. Presented at: 26th Annual Meeting of the American Society for Bone Mineral and Research, 1-5 October 2004, Seattle, Washington, USA.
89. Simonelli C, Morancey JA, Swanson L, et al. A high prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in a minimal trauma fracture population. Poster presented at: 26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, 1-5 October 2004, Seattle, Washington, USA.
90. Blau EM, Brenneman SK, Bruning AL, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an osteoporosis population in Southern California. Presented at: 26th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Seattle, 1-5 October 2004, Seattle, Washington, USA.
91. Hyppönen E, Power C. Vitamin D Status and Glucose Homeostasis in the 1958 British Birth Cohort: The role of obesity. *Diabetes Care*. 2006; 29: 2244-2246