



**HIPOLACTASIA TIPO ADULTO EM CRIANÇAS COM
POLIMORFISMO C/T-13910: AVALIAÇÃO DA INGESTÃO NUTRICIONAL E
MARCADORES DO METABOLISMO ÓSSEO**

Adult-type hypolactasia in children with C/T-13910 polymorphism:

Assessment nutritional intake and bone metabolism markers

Eduarda Lamela Martins

Orientada por: Professora Doutora Cláudia Afonso

Co-orientada por: Professora Doutora Henedina Antunes

Trabalho de Investigação

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2012

DEDICATÓRIA

Aos pais, os meus pilares.

À Joana e à Francisca, as melhores irmãs do mundo.

Ao Gerson, o meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, irmãs e restantes familiares por todo o apoio e amor que sempre me deram. Foram uma ajuda preciosa nestes últimos 4 anos. Obrigada.

À Professora Henedina Antunes pela partilha de conhecimentos e experiência durante estes 4 meses. Além disso, agradeço todo o apoio e prontidão na elaboração e desenvolvimento deste trabalho. Obrigada.

À Professora Cláudia Afonso pela franqueza profissional, pela disponibilidade, pelo esclarecimento de todas as dúvidas. Agradeço ainda, a palavra amiga e encorajadora que foi sempre dita nos momentos certos. Obrigada.

Ao Carlos Portugal, colega de curso, que durante todo este trabalho mostrou-se disponível a ajudar. Obrigada.

Às colegas Eunice Costa, Patrícia Blayer e Ana Góios por toda a colaboração que tiveram neste trabalho. Obrigada.

Às minhas amigas de sempre e para sempre Rita Peixoto, Juliana Almeida e Sara Martins.

RESUMO

Introdução: A Hipolactasia tipo adulto é a causa mais comum de deficiência primária de lactase. Estudos sugerem que a deficiência de lactase pode influenciar a ingestão de cálcio, diminuindo-a, e esta por sua vez a massa óssea. Será por isso importante avaliar a ingestão de cálcio. **Objetivos:** (1) Avaliar a ingestão alimentar de cálcio e a densidade mineral óssea em crianças com hipolactasia tipo adulto; (2) Avaliar o impacto da hipolactasia tipo adulto nos marcadores do metabolismo ósseo: cálcio ionizado, fósforo e vitamina D; (3) avaliar a ingestão de produtos lácteos e produtos não lácteos. **População e Métodos:** A amostra foi constituída por 49 utentes do SGNP do HB. Tendo-se aplicado um questionário de 24h anteriores para a avaliação da ingestão alimentar. Foi ainda elaborado para o efeito e aplicado um questionário de frequência de consumo alimentar, que incluía alimentos fornecedores de cálcio de dois tipos: produtos lácteos e produtos não lácteos. A densidade da massa óssea foi avaliada por densitometria óssea de dupla energia (*Dual-energy X-ray Absortometry*, DEXA). Foram ainda doseados os valores séricos de cálcio ionizado, fósforo e vitamina D. Foram também averiguadas as características antropométricas e os principais sintomas, quando ingeriam lactose. **Resultados:** De uma forma geral, a maioria das crianças (n=37) atinge as recomendações diárias de cálcio. O consumo de produtos lácteos foi superior ao consumo de não lácteos. Quanto à densitometria os valores de densidade obtidos não foram reduzidos. 53,3% (n=24) apresentaram valores séricos de cálcio ionizado e fósforo dentro dos intervalos de referência. Em relação aos valores séricos de 25(OH)D, 42 utentes (85,7%) apresentam níveis séricos baixos. **Conclusão:**

Resultados deste estudo demonstram não haver associação entre a hipolactasia tipo adulto e uma menor ingestão de cálcio.

ABSTRACT

Introduction: The adult-type hypolactasia is the most common cause of primary lactase deficiency. Studies suggest that lactase deficiency can affect the intake of calcium and this in turn the bone mass. Therefore it will be important to assess calcium intake. **Objectives:** 1) Assess the dietary intake of calcium and bone mineral density in children and adolescents with adult-type hypolactasia. 2) To evaluate the impact of adult-type hypolactasia in markers of bone metabolism: ionized calcium, phosphorus and vitamin D, 3) To evaluate the main dietary sources of calcium. **Patients and methods:** The sample consisted of 49 patients of the HB SGNP. One 24-hour recall questionnaire was applied. It was also developed and implemented a food frequency questionnaire, which was divided into two groups: milk-products and non-milk products. The bone density was assessed by dual-energy bone densitometry (dual-energy X-ray absorptiometry, DEXA). Analyzes were conducted for clinical determination of serum ionized calcium, phosphorus and vitamin D. The anthropometric characteristics and the main symptoms were also evaluated. **Results:** In general, the majority of children (75.5%) reaches the daily recommendations of calcium daily. 53.3% (24) had serum ionized calcium and phosphorus within the reference ranges. In relation to serum level of 25 (OH) D, 42 patients (85.7%) had low levels. Consumption of milk products is higher than the intake of non-milk ones. **Conclusion:** In this sample the adult-type hypolactasia does not seem to be related to a lower calcium intake.

Palavras-chave: Hipolactasia tipo adulto, cálcio, densidade óssea, produtos lácteos.

Keywords: Adult-type hypolactasia, calcium, bone density, milk products.

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| DEDICATÓRIA..... | i |
| AGRADECIMENTOS | ii |
| RESUMO..... | iii |
| ABSTRACT..... | iv |
| Lista de Abreviaturas..... | vi |
| 1. INTRODUÇÃO..... | 1 |
| 2. OBJETIVOS..... | 3 |
| 3. POPULAÇÃO E MÉTODOS | 3 |
| 4. RESULTADOS | 6 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 10 |
| 6. CONCLUSÃO..... | 15 |
| Referências Bibliográficas..... | 15 |
| ANEXO A: Protocolo de Recolha de Dados..... | a1 |

Lista de Abreviaturas

HB - Hospital de Braga

SGNP – Serviço de Gastreenterologia e Nutrição Pediátrica

QFA – Questionário de frequência de consumo alimentar

DP – Desvio-padrão

25(OH)D – Calcidiol

1. INTRODUÇÃO

A hipolactasia subdivide-se em dois tipos: a hipolactasia primária (deficiência congênita da lactase e hipolactasia tipo adulto) e a hipolactasia secundária (hipolactasia adquirida) ⁽¹⁾. No entanto, no âmbito deste estudo apenas será abordada a hipolactasia primária tipo adulto.

A hipolactasia tipo adulto também conhecida por não persistência da lactase, é a causa mais comum de deficiência da lactase, afetando cerca de metade da população mundial ⁽²⁻⁴⁾.

A capacidade de digerir a lactose, o único hidrato de carbono presente no leite, começa a diminuir depois da fase de amamentação na maioria dos humanos, devido ao decréscimo dos níveis da enzima lactase ^(5, 6), refletindo deste modo a hipolactasia primária abordada neste estudo.

A prevalência da deficiência primária da lactase, varia de acordo com a etnia e a história dos hábitos alimentares de cada população, isto é, a frequência ou não de consumo de leite e/ou derivados, resultando numa seleção genética de indivíduos com a capacidade de digerir a lactose ⁽⁷⁾.

Em populações com predomínio do consumo de laticínios, particularmente no Norte da Europa, apenas 2% da população apresenta deficiência primária da lactase. Em contraste, a prevalência da não persistência da lactase em Espanha é de 50%-80% e aproximadamente 100% em países da Ásia ^(8, 9). A idade em que esta característica se manifesta difere entre populações ^(7, 10). Aproximadamente 20% das crianças em Espanha, Ásia e de raça africana apresentam sinais de deficiência da lactase e má absorção de lactose antes dos 5 anos de idade ⁽¹⁰⁾; enquanto as crianças do Norte da Europa geralmente não desenvolvem sintomas de intolerância à lactose antes dessa idade.

Os indivíduos, com lactase não persistente, manifestam sintomatologia após o consumo de produtos lácteos, que se caracteriza por dor, distensão abdominal, náuseas e vômitos, diarreia e flatulência (dióxido de carbono, hidrogênio, metano, entre outros) resultantes da ação de bactérias intestinais sobre a lactose, sendo estas responsáveis por todo o desconforto gastrointestinal⁽¹¹⁾.

A persistência da lactase tem vindo a ser associada a diversos polimorfismos localizados a cerca de 14kb a montante do gene da lactase, nomeadamente o polimorfismo C/T-13910 e o polimorfismo G/A-22018. No entanto, apenas foi encontrada associação entre a variante C/T-13910 e a não persistência da lactase^(1,12). A diminuição da enzima lactase é uma característica transmitida geneticamente de forma autossómica-recessiva ^(7, 13), enquanto a persistência de níveis da enzima semelhantes aos verificados durante a infância apresenta transmissão autossómica dominante ⁽⁷⁾.

De acordo com a *American Academy of Pediatrics*, os produtos lácteos são uma fonte de cálcio importante para a saúde mineral óssea facilitando o crescimento em crianças e adolescentes. Se estes forem eliminados dos hábitos alimentares, recomenda-se que outras fontes alimentares de cálcio ou mesmo os seus suplementos sejam fornecidos ⁽⁷⁾.

A maior parte do cálcio situa-se nos ossos, onde, com o fosfato forma os cristais de hidroxiapatite que constituem a componente inorgânica e estrutural do esqueleto. Assim tal como o cálcio, o fósforo é um elemento essencial para a formação óssea^(14, 15).

No que concerne à vitamina D, esta é essencial para a regulação da homeostase do cálcio e do fósforo que ocorre juntamente com a PTH (paratormona). Os

principais tecidos onde atua são: os intestinos, rins e osso sendo um fator primordial na mineralização óssea⁽¹⁴⁾.

Vários estudos demonstram que indivíduos não persistentes de lactase tendem a reduzir a ingestão de produtos lácteos, a maior fonte de cálcio bio disponível na alimentação. A adoção deste tipo de comportamento, a longo prazo, pode ter impacto no metabolismo ósseo⁽¹⁶⁾. Contudo, há alguma controvérsia, em relação à influência da deficiência da lactase no metabolismo ósseo. Pois, estudos demonstram que pacientes com déficit de lactase absorvem melhor o cálcio proveniente de produtos lácteos com lactose do que pacientes com atividade da lactase normal. A possível explicação encontrada para este fenômeno, nos respectivos estudos, foi que a reduzida ingestão de cálcio, proveniente da diminuição da ingestão de produtos lácteos, resulta numa absorção de cálcio aumentada como um fenômeno compensatório⁽¹⁷⁾.

2. OBJETIVOS

É objetivo geral deste estudo 1) avaliar a ingestão alimentar de cálcio e a densidade mineral óssea em crianças com hipolactasia tipo adulto. São ainda objetivos específicos deste trabalho: 2) Avaliar o impacto da hipolactasia tipo adulto nos marcadores do metabolismo ósseo: cálcio ionizado, fósforo e vitamina D. 3) avaliar a ingestão de produtos lácteos e produtos não lácteos.

3. POPULAÇÃO E MÉTODOS

3.1. População: A população deste estudo descritivo transversal é constituída pelas crianças e adolescentes com Hipolactasia Tipo adulto do serviço de Pediatria do HB, o que corresponde a um total de 81 indivíduos.

3.2. Amostra: Da população inicial 31 crianças/adolescentes não participaram por falta de disponibilidade no momento em que decorreu o estudo. Desta forma, a amostra foi constituída por 50 crianças (61,7% da população).

Foram considerados como critérios de exclusão: episódios de diarreia e a toma de antibióticos nas duas semanas anteriores à consulta, ter diagnóstico de hipertiroidismo e anorexia nervosa. Por estes critérios foi excluído uma criança.

O consentimento informado foi obtido de todos os participantes e a confidencialidade dos dados foi garantida. Este estudo foi aprovado pela comissão de ética do Hospital de Braga.

3.3. Metodologia: A recolha de dados ocorreu entre Abril e Junho de 2012. Foi realizado uma consulta, onde se procedeu à recolha das informações através da aplicação do questionário 24h anteriores e o questionário de frequência de consumo de produtos lácteos e não lácteos. Na respetiva consulta, foi ainda entregue a cada utente o pedido do exame de densitometria e análises clínicas.

3.3.1 Antropometria: Foi avaliado o peso corporal, altura e o perímetro da cintura, obtidos de acordo com a metodologia internacional padronizada recomendada ⁽¹⁸⁾. Foi também calculado o índice de massa corporal.

3.3.2. Ingestão alimentar: Para avaliar a ingestão de cálcio, na consulta foi aplicado um questionário às 24h anteriores, quantitativo. As quantidades foram obtidas com recurso ao Manual de Quantificação dos Alimentos ⁽¹⁹⁾.

Posteriormente, utilizou-se o programa *The Food Processor SQL* para converter os alimentos em nutrientes e assim aferir a ingestão de cálcio.

Foi também determinado a ingestão diária de energia (Kcal), proteínas (g), hidratos de carbono (g), lípidos (g), e ingestão total de cálcio (mg) a partir deste instrumento.

A ingestão de produtos lácteos e não lácteos foi determinada através de um questionário de frequências de consumo alimentar de tipo quantitativo construído para o efeito.

A seleção de alimentos a incluir neste questionário foi feita com base na tabela de composição dos alimentos do Instituto Dr. Ricardo Jorge ⁽²⁰⁾. Foram considerados os produtos alimentares lácteos e não lácteos com maior teor de cálcio por 100g. Posteriormente, os questionários de frequência alimentar foram codificados no programa informático *Microsoft Excel*® 2007, e foi calculada a quantidade (mg) de cálcio ingerido por dia, dos respetivos grupos, lácteos e não lácteos.

A densidade de cálcio foi calculada através da fórmula ⁽²⁾ :

$$\text{Densidade de cálcio} = \text{Total de cálcio ingerido} * 1000 \text{ Kcal} / \text{Total de energia}$$

A ingestão de cálcio obtida foi comparada com as recomendações do *Food and Nutrition Board* para respetiva faixa etária ⁽²¹⁾ .

3.3.3. Densidade óssea: A densidade mineral óssea de um segmento da coluna lombar (L1 a L4) foi determinada por Densitometria óssea de dupla energia (DEXA- *Dual-energy x-ray absorptiometry*).

Foi obtido a densidade mineral óssea e os respetivos z-scores. Foram usadas referências⁽²²⁻²⁴⁾ que incluem idades acima dos 4 anos (n=25).

3.3.4. Avaliação laboratorial: Os níveis séricos de cálcio ionizado, fósforo e vitamina D foram analisados segundo os procedimentos padrão do laboratório do HB.

3.3.5 Sintomatologia: Foram também incluídas no questionário questões referentes aos principais sintomas que as crianças/adolescentes apresentavam antes do diagnóstico. A Diarreia foi definida como a diminuição da consistência das fezes acompanhada ou não por um aumento da frequência de evacuações⁽²⁵⁾.

Foram ainda questionadas da eventual redução de produtos lácteos após o estabelecimento do diagnóstico. Procedeu-se à realização de um estudo piloto a 5 utentes com o intuito de testar as perguntas, o seu fraseamento e compreensão.

3.4. Análise estatística: A análise estatística foi realizada com recurso do programa informático *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 20.0 para Windows e do *Microsoft Excel 2007*. A análise estatística descritiva consistiu no cálculo de médias e desvios-padrão e de frequências. Utilizou-se o teste de Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade das distribuições das variáveis cardinais. O grau de associação entre pares de variáveis foi medido pelos coeficientes de correlação de Pearson e de Spearman. Utilizou-se o teste t-student para comparar médias de amostras independentes e emparelhadas.

Rejeitou-se a hipótese nula quando o nível de significância crítico para a sua rejeição (p) foi inferior a 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. Caracterização da amostra: Dos 49 utentes inquiridos, 63,3% (n=31) eram do sexo masculino e 36,7% (n=18) eram do sexo feminino. Em relação à faixa etária, 49% (n=24) têm idades compreendidas entre 1-3 anos, 36,7% (n=18) entre 4-8 anos e 14,3% (n=7) entre 9-18 anos (Tabela 1).

Tabela 1. Percentagem de utentes por faixa etária e por sexo

| <i>Idade por Classes</i> | <i>Género</i> | <i>Frequência Relativa (%) (n)</i> | <i>Total</i> |
|--------------------------|------------------|------------------------------------|--------------|
| 1-3 anos | Feminino | 29,2% (n=7) | 24 |
| | Masculino | 70,8% (n=17) | |
| 4-8 anos | Feminino | 50% (n=9) | 18 |
| | Masculino | 50% (n=9) | |
| 9-18 anos | Feminino | 28,6% (n=2) | 7 |
| | Masculino | 71,4% (n=5) | |
| Total (n=49) | Feminino | 36,7% (n=18) | 49 |
| | Masculino | 63,3% (n=31) | |

4.2. Antropometria: A tabela 2 mostra as características antropométricas dos 49 utentes que participaram no estudo, avaliada por faixa etária.

Tabela 2. Características dos participantes

| | Idade por Classes | | | | | |
|---------------------------|-------------------|-----------------|-------------------|----------------|-------------------|-----------------|
| | 1-3 anos (n = 24) | | 4-8 anos (n = 18) | | 9-18 anos (n = 7) | |
| | Média ± DP | Máx - Min | Média ± DP | Máx - Min | Média ± DP | Máx - Min |
| Peso (Kg) | 12,681 ± 1,882 | 9,045 - 16,2 | 21,244 ± 5,674 | 14,2 - 30,4 | 50,194 ± 12,458 | 31,4 - 65,4 |
| IMC (kg/m ²) | 15,478 ± 1,191 | 13,657 - 17,763 | 15,602 ± 1,798 | 13,066 - 20,12 | 19,078 ± 2,496 | 14,853 - 21,875 |
| Altura (m) | 0,904 ± 0,066 | 0,756 - 1,02 | 1,156 ± 0,114 | 1 - 1,367 | 1,611 ± 0,152 | 1,454 - 1,84 |
| Perímetro da Cintura (cm) | 47,3 ± 5,708 | 40,5 - 70,5 | 53,367 ± 5,092 | 48,2 - 63,7 | 70,443 ± 9,24 | 57,6 - 80 |

Com base no IMC, 12 crianças/adolescentes apresentam excesso de peso (24,5%), (percentil > 85), e apenas uma criança é obesa (percentil > 95) ⁽²⁶⁾.

4.3. Avaliação da ingestão alimentar: A Tabela 3, mostra as médias dos macronutrientes e cálcio ingerido, obtidos a partir do questionário 24h anteriores aplicado a todas as crianças. O aporte de cálcio foi comparado com as recomendações ⁽²¹⁾ da ingestão nutricional para a respetiva faixa etária (Tabela 4). Na sua maioria (95,8%), as crianças com idades compreendidas entre 1 e 3 anos atingem as recomendações diárias de aporte de cálcio, no entanto, 71,4% das crianças entre os 9 e 18 anos não atingem as recomendações diárias para esta faixa etária.

Tabela 3. Ingestão calórica, macronutrientes, ingestão diária de cálcio e densidade de cálcio.

| | n = 49 | |
|----------------------------------|----------------|----------------|
| | Média ± DP | Min - Máx |
| Energia (kcal) | 1891,5 ± 677,0 | 862,7 - 4111,3 |
| Hidratos de Carbono (g) | 247,0 ± 100,3 | 87,7 - 503,2 |
| Proteínas (g) | 82,2 ± 29,8 | 16,1 - 173,8 |
| Lípidos (g) | 56,7 ± 27,9 | 15,8 - 145,0 |
| Total de Cálcio (mg) | 1091,4 ± 465,3 | 155,4 - 2363,9 |
| Densidade de Cálcio mg/1000 Kcal | 621,3 ± 296,7 | 77,4 - 1468,3 |

Tabela 4. Ingestão diária de cálcio de acordo com o grupo etário.

| Classe etária (anos) | n | Ingestão de cálcio (mg/dia) |
|----------------------|----|-----------------------------|
| 1-3 | 24 | 1219,6 |
| 4-8 | 18 | 991,0 |
| 9-18 | 7 | 909,96 |

Em relação à ingestão de cálcio, proveniente de produtos lácteos e não lácteos, encontraram-se diferenças significativas ($p < 0,001$), sendo o consumo de produtos lácteos superior. A média foi respetivamente, $1122,6\text{mg} \pm 703,5$ e $128,8\text{mg} \pm 85,9$.

A Tabela 5, mostra os resultados de acordo com os grupos etários.

Analizou-se a relação entre o aumento da idade e a densidade de cálcio, e verificou-se que a ingestão de cálcio diminui significativamente com o aumento da idade ($r = -0,536$, $p < 0,001$).

Tabela 5. Ingestão de cálcio proveniente de produtos lácteos e não lácteos segundo os grupos etários

| | <i>Idade por Classes</i> | | |
|---|---|---|---|
| | 1-3 anos (n = 24) Média ± DP | 4-8 anos (n = 18) Média ± DP | 9-18 anos (n = 7) Média ± DP |
| Cálcio a partir de produtos lácteos (mg) | 1369,023 ± 702,288 | 892,827 ± 502,44 | 868,453 ± 936,606 |
| Cálcio a partir de produtos não lácteos (mg) | 109,514 ± 70,914 | 150,735 ± 105,008 | 138,629 ± 73,905 |

A partir do QFA adaptado, a quantidade total de cálcio proveniente de derivados lácteos foi de 85,1%. Verificou-se também que esta percentagem diminui com o aumento da idade ($r = -0,385$, $p = 0,006$).

4.4. Densidade óssea: Os valores da densidade mineral óssea e z-scores obtidos a partir da densitometria da coluna lombar são apresentados na Tabela 6. As crianças e adolescentes nesta amostra, com hipolactasia tipo adulto não apresentam densidade mineral óssea reduzida.

Tabela 6. DMO e z-score de DMO das crianças e adolescentes com o polimorfismo C/C: 13910 avaliadas

| | <i>n= 16</i> |
|--|--------------------|
| DMO coluna lombar, (L1-L4), g/cm^2 | $0,699 \pm 0,167$ |
| z-score DMO da coluna lombar (L1-L4) | $-0,575 \pm 0,929$ |

DMO= densidade mineral óssea.

4.5. Avaliação laboratorial: Seis utentes (12,2%) apresentaram os níveis séricos de cálcio ionizado abaixo dos valores de referência⁽²⁶⁾ (intervalo 1,13-1,32 mmol/l);

39 (79,6%) apresentam os valores séricos dentro do intervalo de referência. Vinte e nove crianças (59,2%) apresentaram níveis séricos de fósforo dentro dos valores de referência⁽²⁷⁾ usados (intervalo 4,5 – 5,5 mg/dl), ao contrário de 7 (14,3%) crianças que tiveram níveis <4,5 mg/dl. Em relação aos valores séricos de 25(OH)D⁽²⁸⁾, 42 utentes (85,7%) apresentam níveis séricos reduzidos. Tendo 15 crianças (30,6%) níveis séricos 25(OH)D<10 ng/mL, apresentando com base neste valor, deficiência de vitamina D. A insuficiência de vitamina D foi observada em 27 (55,1%) dos utentes avaliados, que apresentaram valores entre 10-24 ng/mL (Tabela 7). Não foram obtidas correlações significativas entre os marcadores do metabolismo ósseo analisados.

| | N | Média ± DP |
|--------------------------|----------|-------------------|
| Cálcio ionizado (mmol/L) | 45 | 1,19 ± 0,06 |
| Fósforo (mg/dL) | 45 | 4,97 ± 0,56 |
| Vitamina D (ng/mL) | 43 | 12,55 ± 6,30 |

4.6. Sintomatologia: Os principais sintomas manifestados pelas crianças/adolescentes quando ingeriam produtos lácteos foram: flatulência (40%), distensão abdominal (38%), cólicas (36%), e diarreia (21%) (Gráfico 1).

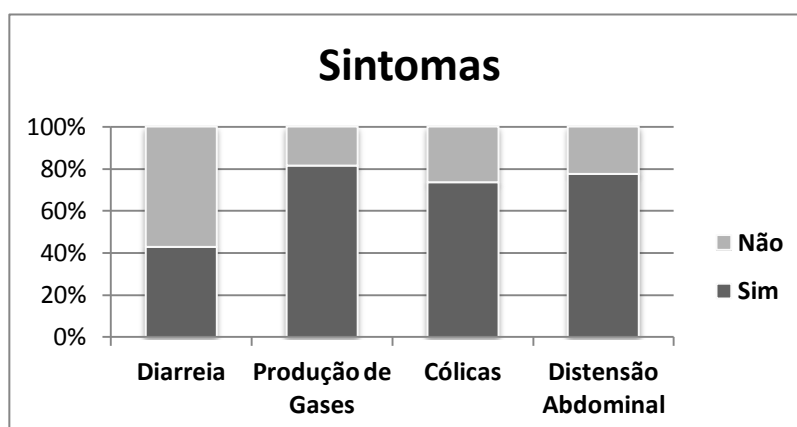


Gráfico 1. Principais sintomas descritos pela amostra.

5. DISCUSSÃO

Nesta amostra, o aporte de cálcio nas crianças com idades compreendidas entre 1-3 anos (24 crianças) atinge as recomendações diárias para este micronutriente, ao contrário de 33,4% e 71,4% das crianças/adolescentes com idades compreendidas entre 4-8 e 9-18 anos, respetivamente, que não atingem as recomendações. Resultado similar foi observado noutra estudo ⁽⁷⁾, que não encontrou associações entre a má-absorção de lactose e redução do consumo de leite e derivados bem como na ingestão de cálcio das crianças avaliadas. Contudo em 2005 Angel⁽²⁹⁾, numa amostra de adultos jovens (18-25 anos), mostrou que a ingestão de cálcio é significativamente inferior comparativamente a adolescentes que não possuem diminuição dos níveis da enzima lactase. Face aos resultados obtidos é possível assumir que o comportamento dos indivíduos com o diagnóstico de hipolactasia tipo adulto em relação à ingestão de laticínios é variável ⁽²⁾.

Indivíduos com perceção da sua intolerância à lactose sentiram maior aversão ao leite e conseqüentemente maior redução da ingestão de leite e derivados⁽⁶⁾, associação esta que pode justificar a reduzida ingestão de cálcio por parte dos indivíduos no grupo etário dos 9-18 anos. Em concordância com este facto, neste grupo etário, 85,7% das crianças e adolescentes afirma que reduziu o consumo de laticínios após o diagnóstico (dados não discutidos).

De um modo geral, é possível verificar que o grupo etário com idades compreendidas entre 9-18 anos, tendo perceção do seu défice de lactase reduz por sua iniciativa o consumo de produtos lácteos, na sua maioria. Pelo contrário os grupos etários entre 1-3 anos e 4-8 anos atingem em maior percentagem o aporte de cálcio, possivelmente pelo facto da sua alimentação ser definida pelos

pais e/ou educadores de infância, havendo um maior consumo de produtos lácteos nomeadamente: papas infantis, leite, iogurtes e queijo. Outro facto que poderá justificar as diferenças verificadas no aporte de cálcio nos diferentes grupos etários refere-se ao consumo de leite sem lactose nesta amostra. Pais com filhos mais novos referiram comprar este produto apesar do seu elevado custo, ao contrário dos pais com filhos mais velhos que por este motivo referiam não o comprar.

Neste estudo verificamos que o aporte em cálcio a partir de derivados lácteos foi significativamente superior em relação a produtos não lácteos apesar da maioria das crianças, antes do diagnóstico, manifestarem sintomas aquando do consumo de leite com lactose. É de salientar que a manifestação de sintomas de intolerância à lactose depende da quantidade de lactose consumida, do grau de deficiência da lactase e da forma que a lactose é ingerida/encontrada nos respetivos produtos^(4,30). Esta informação é concordante com os resultados obtidos no estudo de Melvin e colaboradores⁽⁷⁾, em que um grupo de adultos com intolerância à lactose referiu não apresentar sintomas quando consome um copo de leite ou uma bola de gelado, no entanto, admitem não tolerar um copo adicional ou outra bola de gelado⁽³⁰⁾.

No presente estudo verificou-se que de facto alguns dos participantes reduziram a ingestão de lácteos em relação ao período pré-diagnóstico (32,7%), mas 49% das crianças/adolescentes apenas substituíram o consumo de produtos lácteos com lactose por produtos sem lactose ou com lactose hidrolisada, nomeadamente iogurtes (18,3%).

Evidências epidemiológicas mostram que muitas das crianças com má-absorção de lactose, que apresentam sintomas após o consumo de leite (com lactose)

toleram o leite achocolatado⁽³¹⁾ e/ou iogurte⁽³²⁾. Estes resultados foram também verificados no presente estudo, pois estes produtos alimentares encontram-se presentes na sua alimentação.

Analisando diretamente, a relação entre a ingestão de cálcio e os z-scores da densidade mineral óssea dos participantes deste estudo, não se verificou correlação significativa, resultado semelhante foi obtido no estudo de Medeiros e colaboradores⁽²⁾.

Tremaine e colaboradores⁽³³⁾ realizaram uma investigação cujo objetivo era analisar a influência da lactose na absorção de cálcio. Evidenciou assim que a má-absorção de lactose não afetava a absorção de cálcio, no entanto, evitar produtos lácteos para controlar os sintomas pode ser uma condicionante para uma ótima mineralização óssea^(6, 7).

Em relação à massa óssea, os valores de z-scores da densidade mineral óssea da coluna lombar das crianças e/ou adolescentes avaliados, variam entre -2,7 a 0,9; z-scores < -2,0 podem indicar reduzida densidade mineral óssea. No entanto, devido ao reduzido número de participantes neste estudo com este polimorfismo, não é possível analisar/comparar com esta característica.

Medeiros e colaboradores⁽²⁾ no seu estudo com crianças entre os 5 e 12 anos, não obteve diferenças estatisticamente significativas entre crianças com persistência da lactase e crianças com má-absorção de lactose em relação à densidade mineral óssea, conteúdo mineral ósseo e z-score da densidade mineral óssea da coluna lombar (L2-L4). No entanto, a influência da não persistência da lactase na densidade óssea e o risco de osteoporose tem sido discutido amplamente porém os seus achados são contraditórios^(2, 6).

Oberma Yer-Pietsch⁽⁶⁾, estudou a relação entre o polimorfismo C/C:13910 com a densidade óssea de coluna lombar e colo femoral, em mulheres com idades entre 50-60 anos, concluindo que este polimorfismo está associado à redução da densidade mineral óssea e à possível predisposição de fraturas. Com base em resultados idênticos, outro estudo ⁽²⁾, sugere que crianças e adolescentes com restrição de leite e ingestão de cálcio reduzida, por um longo período de tempo, possa afetar a longo prazo o ganho de massa óssea. No entanto, o efeito a longo prazo, de uma alimentação isenta de lactose na infância, no conteúdo mineral ósseo, no risco de fraturas e osteoporose na idade adulta necessita ainda de mais esclarecimento⁽¹⁵⁾.

Em relação aos dados clínicos, verificou-se que 39 (79,6 %) das crianças apresentaram os valores séricos de cálcio ionizado dentro dos intervalos de referência. Estes resultados não são similares aos encontrados pelo estudo de Mattar e colaboradores⁽⁴⁾, realizado em adultos, no qual o genótipo C/C-13910 foi associado com menor ingestão de cálcio e baixos níveis séricos do mesmo.

No presente estudo, verificou-se que os níveis séricos de 25(OH)D são bastante reduzidos. Os níveis séricos de 25(OH)D foram considerados o principal biomarcador para avaliar o estado de vitamina D uma vez que traduz a síntese endógena a partir da exposição solar e a ingestão alimentar⁽³⁴⁾.

Desta forma, antes de se analisar os valores séricos é necessário ter em consideração a existência de vários fatores que influenciam a produção cutânea de vitamina D, como por exemplo a estação do ano, a latitude, a hora do dia, a cor da pele, o tempo de exposição solar, a superfície de pele exposta, a idade bem como o uso de protetor solar⁽³⁴⁾.

Resultados provenientes de outra investigação concluíram que na infância e adolescência a ingestão de vitamina D é inferior à recomendada⁽³⁵⁾.

De acordo com o *Institute of Medicine*⁽³⁴⁾, a prevalência de insuficiência de vitamina D tem sido sobrestimada, devido ao facto de considerarem pontos de corte não adequados. A mesma publicação, após revisão da literatura, evidencia que níveis de 25(OH)D de 16 ng/mL cobrem as necessidades de metade da população e níveis de 25(OH)D de 20 ng/mL cobrem as necessidades de pelo menos 97,5% da população.

Os níveis reduzidos de vitamina D por parte da amostra estudada, poderão estar relacionados com fatores acima referidos, pelos valores de referência escolhidos e/ou por uma possível reduzida ingestão de vitamina D.

Desta forma, a síntese de vitamina D poderá ter sido afetada por uma inadequada exposição solar no período estudado e pelo uso frequente de protetor solar em dias de sol face à preocupação de problemas de saúde.

A rejeição de produtos lácteos não é geralmente necessária dado as novas abordagens para a intolerância à lactose, incluindo o consumo de produtos lácteos parcialmente digeridos, tais como, iogurtes, queijos e leites com lactose pré-hidrolisada⁽³¹⁾. Estes produtos são uma excelente alternativa ao consumo de leite (com lactose), assegurando desta forma o aporte de outros nutrientes essenciais para o crescimento em crianças⁽⁷⁾.

No futuro considera-se relevante analisar o aumento do poder amostral, envolver crianças e adolescentes que efetivamente restringem ou excluem o leite e outros produtos lácteos da sua alimentação. O grau de redução da ingestão de cálcio e as possíveis consequências sobre a massa óssea devem ser avaliados a longo prazo.

Como principais limitações do estudo destacam-se a aplicação de apenas um questionário 24h anteriores; o uso de um questionário de frequência de consumo alimentar adaptado não validado e a faixa etária em estudo, pois, em alguns casos, as crianças frequentam creches ou jardins de infância e fazem as suas refeições nestas instituições e por este motivo, os respetivos pais sentiram algumas dificuldades a responder ao questionário 24h anteriores. Outra das limitações é inerente à codificação em nutrientes uma vez que se utilizou a base de dados norte-americana (*The Food Processor SQL*).

6. CONCLUSÃO

Desta investigação destaca-se que: **1)** 75,5% das crianças/adolescentes atingem as recomendações de aporte de cálcio e em relação à densidade mineral óssea não se verificaram valores de densidade reduzidos; **2)** os valores séricos de cálcio e fósforo apresentam-se dentro do intervalo de referência (53,3%); **3)** 42 utentes (85,7%) apresentam níveis séricos baixos de vitamina D; **4)** o aporte de cálcio proveniente de produtos lácteos é significativamente superior à ingestão de produtos não lácteos.

É de elevada relevância alertar os profissionais de saúde de que uma alimentação totalmente isenta de lactose não tem necessariamente de ser a atitude adotada como resposta aos sintomas da intolerância à lactose. O consumo de produtos com lactose hidrolisada como iogurtes e a diminuição da quantidade diária de produtos lácteos com lactose em comparação ao período pré-diagnóstico por si poderá ser suficiente.

Referências Bibliográficas

1. Tocoian AV. Patrón Genético de la Hipolactasia de tipo adulto en los niños y adolescentes de Galicia [Licenciatura]. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela; 2006.
2. Medeiros L, Mauro B. Lactose Malabsorption, Calcium Intake, and Bone Mass in Children and Adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54:204-09.
3. Lehtimäki T, Hemminki J, Rontu R, Mikkilä V, Rasanen L, Laaksonen M, et al. The effects of adult-type hypolactasia on body height growth and dietary calcium intake from childhood into young adulthood: a 21-year follow-up study--the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Pediatrics.* 2006; 118(4):1553-9.
4. Rejane M, Carrilho J. Lactose intolerance: diagnosis, genetic, and clinical factors. *Clinical and Experimental Gastroenterology.* 2012; 5:113-21
5. Mattar R, Monteiro Mdo S, Villares CA, dos Santos AF, Carrilho FJ. Single nucleotide polymorphism C/T(-13910), located upstream of the lactase gene, associated with adult-type hypolactasia: validation for clinical practice. *Clin Biochem.* 2008; 41(7-8):628-30.
6. Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, et al. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(1):42-7.
7. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006; 118(3):1279-86.
8. Paige DM, Bayless TM, Mellitis ED, Davis L. Lactose malabsorption in preschool black children. *Am J Clin Nutr.* 1977; 30(7):1018-22.
9. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hypolactasia. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1994; 202:7-20.
10. Woteki CE, Weser E, Young EA. Lactose malabsorption in Mexican-American children. *Am J Clin Nutr.* 1976; 29(1):19-24.
11. Ingram CJ, Mulcare CA, Itan Y, Thomas MG, Swallow DM. Lactose digestion and the evolutionary genetics of lactase persistence. *Hum Genet.* 2009; 124(6):579-91.
12. Tolonen S, Laaksonen M, Mikkilä V, Sievanen H, Mononen N, Rasanen L, et al. Lactase gene c/t(-13910) polymorphism, calcium intake, and pQCT bone traits in Finnish adults. *Calcif Tissue Int.* 2011; 88(2):153-61.
13. Lloyd M, Mevissen G, Fischer M, Olsen W, Goodspeed D, Genini M, et al. Regulation of intestinal lactase in adult hypolactasia. *J Clin Invest.* 1992; 89(2):524-9.
14. Francis S. Greenspan DGG. *Endocrinologia Básica e Clínica.* 7ª ed.; 2006.
15. Prentice A. Diet Nutrition and the prevention of osteoporosis. *Public Health Nutrition.* 2004:227-43.
16. Honkanen R, Pulkkinen P, Jarvinen R, Kroger H, Lindstedt K, Tuppurainen M, et al. Does lactose intolerance predispose to low bone density? A population-based study of perimenopausal Finnish women. *Bone.* 1996; 19(1):23-8.
17. Cochet B, Jung A, Griessen M, Bartholdi P, Schaller P, Donath A. Effects of lactose on intestinal calcium absorption in normal and lactase-deficient subjects. *Gastroenterology.* 1983; 84(5 Pt 1):935-40.
18. Marfell-Jones M, Olds, T., Stewart, A. and Carter, L.; 2006. International standards for anthropometric assessment.

19. Marques M, Almeida M. Manual de Quantificação de Alimentos. 1ª ed.; 1996.
20. Instituto Nacional Ricardo Jorge. Tabela Composição dos Alimentos. 2007
21. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011]. Disponível em: <http://www.iom.edu/>;
22. van der Sluis IM, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child*. 2002; 87(4):341-7; discussion 41-7.
23. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, Horlick M, Oberfield S, et al. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(6):2087-99.
24. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, et al. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*. 2008; 11(1):43-58.
25. Guarino A, Albano F. Evidence-based Guidelines for Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *ESPGHN*. 2008; 46:S81-S184
26. Robert JS, Nicole. Manual Harriet Lane de Pediatria. 2006.
27. DeMott J. Laboratory Test Handbook 5th ed.: Lexi-Comp, Inc, Hudson; 2001.
28. G. R. Vitamin D Testing- What's the Right Answer. *Clinical laboratory News*. 2009; 35 (7): 1-6
29. MD Angel, Alberto L. Prevalencia de hipolactasia tipo adulto e intolerancia a la lactose en adultos jóvenes. *Rev Col Gastroenterologia*. 2005; 4:36-47.
30. Hertzler SR, Huynh BC, Savaiano DA. How much lactose is low lactose? *J Am Diet Assoc*. 1996; 96(3):243-6.
31. Jarvinen RM, Loukaskorpi M, Uusitupa MI. Tolerance of symptomatic lactose malabsorbers to lactose in milk chocolate. *Eur J Clin Nutr*. 2003; 57(5):701-5.
32. Boudraa G, Benbouabdellah M, Hachelaf W, Boisset M, Desjeux JF, Touhami M. Effect of feeding yogurt versus milk in children with acute diarrhea and carbohydrate malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 33(3):307-13.
33. Tremaine WJ, Newcomer AD, Riggs BL, McGill DB. Calcium absorption from milk in lactase-deficient and lactase-sufficient adults. *Dig Dis Sci*. 1986; 31(4):376-8.
34. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1):53-8.
35. Andiran N, Celik N, Akca H, Dogan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2012; 4(1):25-9.

ANEXOS

ANEXO A: Protocolo de Recolha de Dados