



Wpływ operacji bariatrycznej na homeostazę wapnia i biochemiczne markery obrotu kostnego u osób z otyłością olbrzymią

The influence of bariatric surgery on calcium homeostasis and biochemical markers of bone turnover in patients with morbid obesity

Ewa Czerwińska¹, Ewa Marcinowska-Suchowierska¹, Magdalena Walicka¹, Wojciech Lisik², Zbigniew Wierzbicki²

¹Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej, Warszawa

Streszczenie

Wstęp: U osób otyłych częściej może dochodzić do rozwoju zaburzeń homeostazy wapniowej z powodu spożywania niezbilansowanej diety i unikania ekspozycji na słońce. Leczenie operacyjne otyłości olbrzymiej może również prowadzić do rozwoju zaburzeń w gospodarce wapniowej (a w konsekwencji zmian masy kostnej) lub nasilać zaburzenia już istniejące, mimo późniejszego stosowania diety racjonalnej. Celami niniejszej pracy były: 1. Ocena homeostazy wapniowej, zaopatrzenia organizmu w witaminę D, stężenia parathormonu i markerów obrotu kostnego u osób z otyłością olbrzymią; 2. Prospektywna ocena wpływu operacyjnego leczenia otyłości olbrzymiej na gospodarkę wapniową, zaopatrzenie organizmu w witaminę D, stężenie parathormonu i markerów obrotu kostnego; 3. Ustalenie ewentualnych wskazań do wdrożenia suplementacji wapniem i witaminą D u osób po chirurgicznym leczeniu otyłości olbrzymiej.

Materiał i metody: Badaniami objęto 57 osób z otyłością olbrzymią (w tym 48 kobiet i 9 mężczyzn; średnia wieku wynosiła 35,9 lat), zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego otyłości metodą pionowej plastyki żołądka (VBG, *vertical banded gastroplasty*) lub wyłączenia żołądkowego (GBP, *gastric bypass*) i powtórzono je po zmniejszeniu masy ciała po upływie 6 miesięcy od operacji bariatrycznej u 28 osób (24 kobiet i 4 mężczyzn). U osób tych wykluczono choroby nerek i wątroby oraz przyjmowanie leków mogących wpływać na przebudowę tkanki kostnej. U wszystkich pacjentów oznaczano w surowicy stężenia wapnia całkowitego, parathormonu (PTH, *parathormone*), 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) i biochemicznych markerów obrotu kostnego- β -CrossLaps (wiązań sieciujących kolagen) jako markera resorpcji oraz osteokalcyny jako markera kościotworzenia, a także wyliczono wskaźnik kalciurii $FU_{Ca/Cr}$. Wykonano również badanie densytometryczne z zastosowaniem dwuenergetycznej densytometrii DXA, w którym określono masę tkanki tłuszczowej (FM, *fat mass*) i jej procentową zawartość w organizmie (FM%), masę beztłuszczową (LM, *lean mass*) i zawartość minerału kostnego (BMC, *bone mineral content*). U wszystkich pacjentów przeprowadzono ocenę spożycia wapnia na podstawie ankiet żywieniowych.

Wyniki: U osób z otyłością olbrzymią przed zabiegiem operacyjnym w surowicy stwierdzono prawidłowe stężenie wapnia i β -CrossLaps, podwyższone stężenie PTH (do 81,0 pg/ml), obniżone stężenie 25(OH)D i osteokalcyny (odpowiednio: 4,9 ng/ml i 13,6 ng/ml). Wydalanie wapnia z moczem było prawidłowe. Spożycie wapnia w diecie było poniżej zalecanej dawki dziennej. U osób z otyłością olbrzymią po 6 miesiącach od zabiegu bariatrycznego (w stosunku do wartości przed zabiegiem) w surowicy nie stwierdzono zmian stężenia wapnia, natomiast zaobserwowano obniżenie stężenia PTH do wartości prawidłowych (46,8 pg/ml), nieznamienny wzrost stężenia 25(OH)D do 6,5 ng/ml (nadal utrzymujący się poniżej dolnej granicy normy), wzrost stężenia β -CrossLaps do wartości przekraczających górną granicę normy (0,594 ng/ml) oraz wzrost stężenia osteokalcyny do wartości prawidłowych (26,8 ng/ml). Nie wykazano zmian w wydalaniu wapnia z moczem. Spożycie wapnia w diecie nadal utrzymywało się poniżej zalecanej dawki dziennej.

Wnioski: 1. Otyłość olbrzymia sprzyja rozwojowi wtórnej nadczynności przytarczyc oraz ogólnoustrojowemu niedoborowi witaminy D. 2. Znaczące obniżenie masy ciała w wyniku operacyjnego leczenia otyłości olbrzymiej prowadzi do cofania się wtórnej nadczynności przytarczyc, zmniejszenia ogólnoustrojowego niedoboru witaminy D i wzrostu markerów obrotu



Dr med. Ewa Czerwińska
Klinika Medycyny Rodzinnej i Chorób Wewnętrznych
Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego
ul. Czerniakowska 231, 01-416 Warszawa
tel.: 022 628 69 50, faks: 022 622 79 81
e-mail: eczerwinska@szpital-orlowskiego.pl

kostnego. 3. U osób z otyłością olbrzymią po operacji bariatrycznej istnieją wskazania do suplementacji preparatami witaminy D (drogą doustną lub przez stymulowanie syntezy skórnej) i solami wapnia.

(*Endokrytol Pol 2007; 58 (2): 130–138*)

Słowa kluczowe: otyłość olbrzymia, operacja bariatryczna, homeostaza wapnia, markery obrotu kostnego

Abstract

Introduction: Obese patients may have abnormal calcium homeostasis because of unbalanced diet and decreased sun exposure. Bariatric surgery itself may lead to disturbances in calcium homeostasis (and in consequence changes in bone mass) or increase preexisting metabolic derangements. The aim of the study was: 1. To assess calcium homeostasis and biochemical markers of bone turnover in patients with morbid obesity. 2. To determine the impact of bariatric surgery on parameters mentioned above. 3. To establish recommendations for supplementation with calcium and vitamin D in morbidly obese patients after bariatric surgery.

Material and methods: Serum calcium, parathormone (PTH), vitamin D (25(OH)D), biochemical markers of bone turnover (β -CrossLaps as a marker of bone resorption and osteocalcin as a marker of bone formation) and urine calcium as well as fat mass, lean mass and bone mineral content (by DXA) were measured before bariatric surgery of the stomach (VGB or GBP) in 57 morbidly obese patients (48 women, 9 men; mean age 35.9 y). The same procedures were repeated six months after operation in 28 of them (24 women, 4 men). Daily calcium intake was also determined based on food questionnaire.

Results: Biochemical findings in the group of patients before bariatric surgery were as follows: serum calcium, β -CrossLaps and urine calcium were within normal range, PTH concentration was increased to 81.0 pg/ml and 25(OH)D as well as osteocalcin concentration decreased (4.9 ng/ml and 13.6 ng/ml, respectively). Six months after bariatric surgery there was no change in serum and urine calcium, PTH concentration decreased to normal level (46.8 pg/ml), 25(OH)D concentration increased to 6.5 ng/ml (not significant) and still remained below normal range. Markers of bone turnover — both resorption and formation — increased (β -CrossLaps over normal range to 0.594 ng/ml, osteocalcin to normal range 26.8 ng/ml). Daily calcium intake was below RDA before and after bariatric procedure.

Conclusions: 1. Patients with morbid obesity have secondary hyperparathyroidism and deficiency of vitamin D. 2. Abrupt weight loss after bariatric surgery is accompanied by the regression of secondary hyperparathyroidism, decrease of the deficiency of vitamin D and increase in bone turnover. 3. Supplementation with vitamin D and calcium is recommended for patients with morbid obesity after bariatric surgery.

(*Pol J Endocrinol 2007; 58 (2): 130–138*)

Key words: morbid obesity, bariatric surgery, calcium homeostasis, markers of bone turnover

Wstęp

Otyłość jest jednym z głównych problemów zdrowia publicznego na świecie. Częstość jej występowania wzrasta gwałtownie [1–3]. Ocenia się, że będzie ona przyczyną zahamowania przyrostu przewidywanej długości życia, który obserwuje się od wielu lat w krajach rozwiniętych [4]. Niepowodzenia zachowawczych metod leczenia otyłości w zakresie uzyskania, a zwłaszcza utrzymania znacznego obniżenia masy ciała stworzyły podstawy do zainteresowania się chirurgicznym leczeniem otyłości.

Leczenie chirurgiczne stosuje się w przypadku pacjentów z otyłością olbrzymią III° (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] ≥ 40 kg/m²), jak również z otyłością II° (BMI ≥ 35 kg/m²) i ze współistniejącymi chorobami towarzyszącymi otyłości lub będącymi jej skutkiem, u których wcześniej stosowane metody leczenia nieinwazyjnego nie dały efektów i leczenie to postrzegano jako jedyną metodę pozwalającą na uzyskanie trwałego zmniejszenia masy ciała (o ok. 50% nadmiaru masy ciała) [5, 6]. Spośród kilku typów operacji bariatrycznych obecnie najczęściej wykonuje się zabiegi ograniczające spożywanie pokarmów (restrykcyjne) lub

zaburzające wchłanianie z elementami restrykcji. Metody restrykcyjne opierają się na zmniejszeniu objętości żołądka i zwolnieniu tempa jego opróżniania. Należy do nich operacja opasania żołądka (GB, *gastric banding*) oraz pionowa plastyka żołądka (VGB, *vertical banded gastroplasty*), która polega na wydzieleniu (za pomocą zszywacza mechanicznego — staplera) górnej części żołądka o objętości około 30 ml, połączonej z jego dolną częścią wąskim kanałem o średnicy 12 mm, zabezpieczonym niewchłaniającą opaską. Typową operacją zaburzającą wchłanianie jest wyłączenie żółciowo-trzustkowe (BPD, *biliopancreatic diversion*), zabieg wykonywany u pacjentów z krańcowymi postaciami otyłości. Do zabiegów zaburzających wchłanianie z elementami restrykcji należy wyłączenie żołądkowe (GBP, *gastric bypass*), w którym żołądek dzieli się na 2 części: górną i dolną. Część górną — mniejszą — zespała się z jelitem czczym (pętla Roux-en-Y), a połączenie jelitowo-jelitowe wykonuje się w odległości 100–150 cm od zespolenia żołądkowego. Obecnie GBP jest najczęściej wykonywaną operacją bariatryczną w Stanach Zjednoczonych — stanowi 62% wszystkich operacji obniżających masę ciała. Śmiertelność okołoperacyjna zabiegów bariatrycznych

zbliżona jest do 1%, a częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych w okresie okołoperacyjnym według różnych doniesień waha się w granicach 0,3–2,6% [7, 8].

U osób otyłych częściej może dochodzić do rozwoju zaburzeń homeostazy wapniowej z powodu unikania ekspozycji na słońce (zmniejszona skórna synteza witaminy D), mniej efektywnej syntezy witaminy D₃ pod wpływem promieni UV (w stosunku do osób z prawidłową masą ciała) [9], stosowania diety o niedostatecznej zawartości wapnia [10, 11] a wysokiej zawartości białka i sodu (co sprzyja hiperkalcemii). Ponadto udokumentowano, że doustna podaż witaminy D₂ u osób otyłych prowadzi do mniejszego przyrostu stężenia 25(OH)D w surowicy niż u osób z prawidłową masą ciała [9], co może sugerować zmniejszoną hydroksylację witaminy D do 25(OH)D w wątrobie. Z uwagi na to, że coraz więcej osób z otyłością olbrzymią kwalifikuje się do operacji bariatrycznych w celu zmniejszenia nadmiernej masy ciała i poprawy współistniejących z otyłością zaburzeń metabolicznych (a więc do obniżenia insulinooporności, glikemii, lipidemii, obniżenia nadciśnienia tętniczego, normalizacji parametrów stanu zapalnego oraz poprawy jakości życia) [12–14], ważna jest ocena stanu gospodarki wapniowej w tej grupie osób i jej zmian w miarę obniżenia masy ciała. Chirurgiczne leczenie otyłości może bowiem prowadzić do rozwoju zaburzeń w gospodarce wapniowej (a w konsekwencji do zmian kostnych) lub nasilać zaburzenia już istniejące, mimo późniejszego stosowania diety racjonalnej [15, 16].

W świetle powyższych informacji podawanych w piśmiennictwie podjęto próbę wyjaśnienia tego zagadnienia u osób z otyłością olbrzymią leczonych operacyjnie, mając nadzieję, że uzyskane wyniki pozwolą na ustalenie i korektę ewentualnych nieprawidłowości w zakresie gospodarki wapniowej, a przez to zmniejszenie ryzyka wystąpienia u nich złamań kostnych w przyszłości.

Cel pracy

1. Ocena homeostazy wapniowej, zaopatrzenia organizmu w witaminę D, stężenia parathormonu i markerów obrotu kostnego u osób z otyłością olbrzymią.
2. Prospektywna ocena wpływu operacyjnego leczenia otyłości olbrzymiej na gospodarkę wapniową, zaopatrzenie organizmu w witaminę D, stężenie parathormonu i markerów obrotu kostnego.
3. Ustalenie ewentualnych wskazań do wdrożenia suplementacji wapniem i witaminą D u osób po chirurgicznym leczeniu otyłości olbrzymiej.

Materiał i metody

Badaniami objęto 57 osób z otyłością olbrzymią (w tym 48 kobiet i 9 mężczyzn; średnia wieku 35,7 lat), które

były kwalifikowane do leczenia operacyjnego (VGB lub GBP), opierając się na następujących kryteriach:

- 1) BMI \geq 40 kg/m² (otyłość olbrzymia) lub BMI \geq 35 kg/m² z takimi dodatkowymi chorobami, jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, bezdech nocny;
- 2) motywacja do utraty masy ciała i wprowadzenia zmian w stylu życia;
- 3) brak istotnych zaburzeń psychicznych;
- 4) wiek: po okresie dojrzewania — do 55. roku życia;
- 5) brak efektów wcześniejszego leczenia zachowawczego (dietetycznego i farmakologicznego) otyłości.

U wszystkich pacjentów (po wykluczeniu chorób nerek i wątroby oraz przyjmowania leków mogących wpływać na przebudowę tkanki kostnej) wykonano następujące badania:

- 1) w surowicy stężenia:
 - wapnia całkowitego (*Ortho-Clinical Diagnostics, Johnson-Johnson Comp*),
 - 25-hydroksywitaminy D (25(OH)D) (*EIA Elx800 BIO-TEK Instruments INC*) jako wykładnika zaopatrzenia organizmu w witaminę D,
 - parathormonu (PTH) (*EIA Elx800 BIO-TEK Instruments INC*) jako wykładnika czynności przytarczyc,
 - biochemicznych markerów obrotu kostnego — β -CrossLaps (*ECL Roche Elecsys 2010*), czyli wiązań sieciujących kolagen jako wskaźnika resorpcji kości oraz osteokalcyiny (*ECL Roche Elecsys 2010*) jako wskaźnika kościotworzenia;
- 2) stężenia wapnia i kreatyniny w 2 porannej porcji moczu oraz wyliczono wskaźnik kalcemii (iloraz wapń/kreatynina — $FU_{Ca/Cr}$);
- 3) badanie densytometryczne z zastosowaniem dwuenergetycznej densytometrii DXA (*Hologic Delphi 70620*), na podstawie której określono:
 - masę tkanki tłuszczowej (FM) i jej procentową zawartość w organizmie (FM%),
 - masę beztłuszczową (LM), odpowiednik masy tkanki mięśniowej,
 - zawartość minerału kostnego (BMC).

U wszystkich pacjentów przeprowadzono także ocenę spożycia wapnia na podstawie ankiet żywieniowych [17].

Badania te wykonywano przed operacją (u 57 osób — 48 kobiet i 9 mężczyzn) oraz po obniżeniu masy ciała po upływie 6 miesięcy od zabiegu (u 28 osób — 24 kobiet i 4 mężczyzn).

Pacjentów operowano w Klinice Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Akademii Medycznej w Warszawie, kierowanej przez Prof. dr. hab. med. Wojciecha Rowińskiego. U 17 osób przeprowadzono zabieg pionowej gastroplastyki VGB, zaś u 11 osób wyłączenie żołądkowe GBP.

Opracowano podstawowe statystyki opisowe (wartości średnie i odchylenia standardowe), przeprowadzono badanie istotności różnic przy użyciu testu *t*-Studenta,

wyliczono korelacje między różnymi zmiennymi, przeprowadzono także badanie zgodności rozkładu zmiennych w grupach z rozkładem normalnym (z wykorzystaniem programu Statistica 6.1 nr AXAP306C000410FA). Za znamienność statystyczną przyjęto 95-procentowy ($p < 0,05$) przedział ufności.

Wyniki

Wyniki badań zamieszczono w tabelach i na rycinie. Tabele I–III oraz rycina 1 zawierają dane pacjentów z otyłością olbrzymią przed zabiegiem operacyjnym, a tabele IV–VI dane pacjentów po 6 miesiącach od operacji bariatrycznej.

Tabela I

Podstawowe dane antropometryczne i skład masy ciała u pacjentów z otyłością olbrzymią przed operacją bariatryczną (n = 57)

Table I

Basic anthropometric values and body composition in patients with morbid obesity before bariatric surgery (n = 57)

Parametr	Średnia	± SD
Wiek ([lata]	35,9	8,1
Wzrost [cm]	168,9	9,0
Masa ciała [kg]	132,6	19,9
BMI [kg/m ²]	46,6	7,1
Masa tłuszczowa FM [g]	57 693	9470
Procent masy tłuszczowej [FM%]	45,9	3,8
Masa beztłuszczowa LM [g]	65 362	10 793
BMC [g] total	2642	320

SD (standard deviation) — odchylenie standardowe; BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; FM (fat mass) — masa tkanki tłuszczowej; LM (lean mass) — masa beztłuszczowa; BMC (bone mineral content) — zawartość minerału kostnego

Tabela III

Odniesienie wartości parametrów homeostazy wapniowej i markerów obrotu kostnego u pacjentów z otyłością olbrzymią przed operacją bariatryczną (n = 57) w stosunku do normy (w %)

Table III

Calcium homeostasis parameters and bone turnover markers in patients with morbid obesity before bariatric surgery (n = 57) in relation to normal values (in %)

Parametr	Poniżej normy	W normie	Powyżej normy
Wapń w surowicy	14,0%	84,0%	2,0%
25(OH)D	95,7%	4,3%	—
PTH	3,4%	46,6%	50,0%
β-CrossLaps	3,5%	86,2%	10,3%
Osteokalcyna	60,3%	39,7%	—
FU _{Ca/Cr}	29,8%	46,8%	23,4%

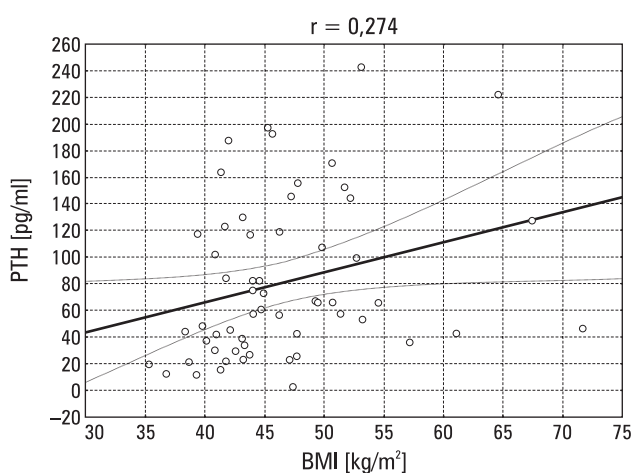
Tabela II

Parametry homeostazy wapniowej i markery obrotu kostnego u pacjentów z otyłością olbrzymią przed operacją bariatryczną (n = 57)

Table II

Calcium homeostasis parameters and bone turnover markers in patients with morbid obesity before bariatric surgery (n = 57)

Parametr	Średnia	± SD
Wapń [mg/dl] (norma 8,3–10,3)	9,03	0,67
PTH [pg/ml] (norma 12,0–65,0)	81,0	59,1
25(OH)D [ng/ml] (norma 15,0–45,0)	4,9	3,4
β-CrossLaps [ng/ml] (norma 0,137–0,573)	0,325	0,158
Osteokalcyna [ng/ml] (norma 15,0–46,0)	13,6	5,8
FU _{Ca/Cr} (norma 0,04–0,12)	0,09	0,06



Rycina 1. Korelacja między BMI a PTH przed operacją bariatryczną (n = 57, $p = 0,037$)

Figure 1. Correlation between BMI and PTH before bariatric surgery (n = 57, $p = 0.037$)

Tabela IV

Podstawowe dane antropometryczne i skład masy ciała w grupie pacjentów z otyłością olbrzymią przed operacją i po upływie 6 miesięcy od operacji bariatrycznej (n = 28); badanie istotności różnic

Table IV

Changes in basic anthropometric values and body composition parameters in patients with morbid obesity before and 6 months after bariatric surgery (n = 28)

Parametr	Przed operacją		Po operacji		Δ	p
	średnia	± SD	średnia	± SD		
Masa ciała [kg]	130,0	19,0	93,9	14,4	-36,1	< 0,0001
BMI [kg/m ²]	45,2	6,2	32,5	4,8	-12,7	< 0,0001
Masa tłuszczowa FM [g]	57 357	9074	32 704	7514	-24 653	< 0,0001
Procent masy tłuszczowej (FM%)	45,5	3,7	36,3	5,3	-9,2	< 0,0001
Masa beztłuszczowa LM [g]	65 949	10 062	54 506	8817	-11 443	< 0,0001
BMC [g] total	2656	342	2611	303	-45	< 0,05

Tabela V

Parametry homeostazy wapniowej i markery obrotu kostnego w grupie pacjentów z otyłością olbrzymią przed operacją i po upływie 6 miesięcy od operacji bariatrycznej (n = 28); badanie istotności różnic

Table V

Changes in calcium homeostasis parameters and bone turnover markers in patients with morbid obesity before and 6 months after bariatric surgery (n = 28)

Parametr	Przed operacją		Po operacji		Δ	p
	średnia	± SD	średnia	± SD		
Wapń [mg/dl] (norma 8,3–10,3)	8,88	0,74	9,17	0,47	0,29	NS
PTH [pg/ml] (norma 12,0–65,0)	86,1	61,2	46,8	35,2	-39,3	< 0,005
25(OH)D [ng/ml] (norma 15,0–45,0)	4,5	2,7	6,5	6,1	2,0	NS
β-CrossLaps [ng/ml] (norma 0,137–0,573)	0,302	0,137	0,594	0,245	0,292	< 0,0001
Osteokalcyna [ng/ml] (norma 15,0–46,0)	13,6	5,9	26,8	12,3	13,2	< 0,0001
FU _{Ca/Cr} (norma 0,04–0,12)	0,10	0,09	0,10	0,06	0	NS

Tabela VI

Badanie istotności różnic parametrów homeostazy wapniowej i markerów obrotu kostnego u pacjentów z otyłością olbrzymią operowanych metodą GBP (N 11) i VBG (N 17) po upływie 6 miesięcy od operacji bariatrycznej

Table VI

Changes in calcium homeostasis parameters and bone turnover markers in patients with morbid obesity 6 months after bariatric surgery. Comparison of patients after GBP (N 11) and VBG (N 17)

Parametr	Pacjenci po GBP		Pacjenci po VBG		p
	średnia	± SD	średnia	± SD	
Wapń [mg/dl]	0,50	0,74	0,10	0,475	NS
PTH [pg/ml]	-35,65	59,10	-41,77	51,60	NS
25(OH)D [ng/ml]	3,08	5,64	0,99	3,78	NS
β-CrossLaps [ng/ml]	0,50	0,277	0,15	0,132	< 0,0005
Osteokalcyna [ng/ml]	26,8	7,7	4,2	8,0	< 0,0005

VBG (vertical banded gastroplasty) — pionowa plastyka żołądka; GBP (gastric bypass) — wyłączenie żołądkowe

Przed zabiegiem operacyjnym

W tabeli I przedstawiono podstawowe dane antropometryczne i skład masy ciała badanych pacjentów, a w tabeli II wyniki badań surowicy i moczu. Odnosząc uzyskane wyniki badań będących wykładnikiem homeostazy wapniowej organizmu i przemian kostnych do zakresu wartości prawidłowych (tab. III) wykazano, że 84,0% osób z otyłością olbrzymią ma prawidłowe stężenie wapnia w surowicy, a u 95,7% osób występuje obniżone stężenie 25(OH)D w surowicy. U 50,0% badanych stwierdzono podwyższone stężenie parathormonu (PTH, *parathormone*) we krwi, u 60,3% obniżone stężenie osteokalcyny, a u 86,2% prawidłowe stężenie β -CrossLaps. Spośród badanych osób 46,8% ma prawidłowe wydalanie wapnia z moczem, a u pozostałych zarówno hiperkalcemia, jak i hipokalcemia występują ze zbliżoną częstością.

W analizie korelacji pomiędzy wskaźnikami antropometrycznymi a parametrami homeostazy wapnia i markerami obrotu kostnego wykazano, że stężenie PTH w surowicy dodatnio koreluje z BMI ($r = 0,274$, $p < 0,05$) (ryc. 1), natomiast nie stwierdzono jego korelacji z parametrami densytometrycznymi (LM, FM, FM%, BMC) ani też ze stężeniem w surowicy wapnia, 25(OH)D i wiekiem.

Średnie dobowe spożycie wapnia oceniane w badanej grupie przed operacją (na podstawie ankiet żywieniowych) wynosiło 700 mg, podczas gdy zalecana dzienna dawka (RDA, *recommended daily allowance*) dla dorosłych wynosi 1000 mg [18].

Po upływie 6 miesięcy od operacji bariatrycznej

W badaniu istotności różnic podstawowych parametrów antropometrycznych przed operacją bariatryczną i po upływie pół roku od niej (tab. IV) wykazano znamienne statystycznie ($p < 0,0001$) obniżenie: masy ciała średnio o 36,1 kg (zakres 18,2–59,0 kg), z tego masy tłuszczowej o 24,6 kg (zakres 12,5–39,3 kg), BMI średnio o 12,7 kg/m² (zakres 6,7–20,8 kg/m²), a procentowej zawartości tłuszczu średnio o 9,2% (zakres 4,4–17,8%). Analiza parametrów biochemicznych homeostazy wapnia i markerów przemian kostnych przed operacją bariatryczną i po 6 miesiącach od niej (tab. V) wskazuje na obniżenie stężenia PTH w surowicy z 86,1 pg/ml do 46,8 pg/ml ($p < 0,005$). Po 6 miesiącach od operacji u 76,0% badanych osiągnęło ono wartości prawidłowe (tab. VI). Stężenie witaminy 25(OH)D wzrosło, ale nieznamienne statystycznie (z 4,5 ng/ml do 6,5 ng/ml, $p = 0,09$) i nadal nie osiągnęło dolnej granicy wartości prawidłowych u 88,9% badanych osób (tab. V i VI). Ponadto zaobserwowano znamienne statystycznie ($p < 0,0001$) wzrost stężenia markerów obrotu kostnego — zarówno resorpcji (z 0,302 ng/ml do 0,594 ng/ml, czyli do wartości przekraczających górną granicę normy u 48,0% badanych), jak i kościotworzenia (z 13,6 ng/ml

do 26,8 ng/ml, czyli do wartości prawidłowych u 72% badanych) (tab. V i VI). Stężenie wapnia w surowicy oraz kalcemia nie uległy zmianie (tab. V).

Średnie dobowe spożycie wapnia po 6 miesiącach od operacji wynosiło 680 mg.

W analizie korelacji między danymi antropometrycznymi i składem masy ciała a parametrami homeostazy wapnia i markerami obrotu kostnego po 6 miesiącach od operacji wykazano korelacje: dodatnią pomiędzy stężeniem PTH w surowicy a BMI ($r = 0,635$, $p < 0,002$), masą ciała ($r = 0,412$, $p < 0,05$) i FM ($r = 0,513$, $p < 0,02$) oraz ujemną między stężeniem PTH a stężeniem wapnia w surowicy ($r = -0,57$, $p < 0,02$).

Podsumowanie wyników badań

U osób z otyłością olbrzymią przed zabiegiem operacyjnym stwierdzono:

- prawidłowe stężenie wapnia w surowicy;
- podwyższone stężenie PTH w surowicy;
- obniżone stężenie 25(OH)D w surowicy;
- prawidłowe stężenie β -CrossLaps w surowicy;
- obniżone stężenie osteokalcyny w surowicy;
- wydalanie wapnia z moczem w granicach normy;
- spożycie wapnia w diecie poniżej zalecanej dawki dziennej.

U osób z otyłością olbrzymią po 6 miesiącach od zabiegu bariatrycznego stwierdzono (w stosunku do wartości przed zabiegiem operacyjnym):

- brak zmian stężenia wapnia w surowicy;
- obniżenie stężenia PTH w surowicy (do wartości prawidłowych);
- nieznamienne wzrost stężenia 25(OH)D w surowicy; nadal utrzymujący się poniżej dolnej granicy normy;
- wzrost stężenia β -CrossLaps w surowicy (do wartości przekraczających górną granicę normy);
- wzrost stężenia osteokalcyny w surowicy (do wartości prawidłowych);
- brak zmian wydalania wapnia z moczem;
- spożycie wapnia w diecie poniżej zalecanej dawki dziennej.

Dyskusja

Homeostaza wapnia u osób z otyłością olbrzymią

Uzyskane wyniki i analiza parametrów biochemicznych homeostazy wapniowej u osób z otyłością olbrzymią przed operacją bariatryczną wykazują, że mają one wtórną nadczynność przytarczyc (z normokalcemią, ale obniżonym stężeniem 25(OH)D). Z opublikowanych dotychczas danych, przedstawiających parametry biochemiczne homeostazy wapnia u osób z otyłością (niezależnie od jej stopnia) wynika, że mogą one mieć prawidłowe [19–21] lub obniżone [21, 22] stężenie

wapnia w surowicy, obniżone stężenie 25(OH)D [19–21, 23] oraz podwyższone stężenie parathormonu [19–25], a także 1,25(OH)₂D [19, 20, 26]. Podobne zmiany biochemiczne stwierdzano u osób z otyłością skrajną, czyli olbrzymią [27, 28].

Przyczyny wtórnej nadczynności przytarczyc u osób z otyłością dotychczas nie wyjaśniono. Bell i wsp. [19] sugerują, że zwiększone wydzielanie PTH jest wynikiem zwiększonej cewkowej reabsorpcji wapnia i wzrostu stężenia 1,25(OH)₂D w surowicy, co prowadzi do zmniejszenia syntezy 25(OH)D w wątrobie (sprężenie zwrotne ujemne). Inni autorzy przyczynę wtórnej nadczynności przytarczyc widzą w obniżonym zaopatrzeniu organizmu w witaminę D [28] (czego wyrazem jest obniżone stężenie 25(OH)D w wyniku zmniejszonej syntezy skórnej [29] i zwiększonego magazynowania witaminy D w tkance tłuszczowej, co prowadzi do zmniejszenia biodostępności witaminy D [12]. Wyniki badań autorów niniejszego artykułu sugerują, że przyczyną wtórnej nadczynności przytarczyc u osób z otyłością olbrzymią jest niedobór witaminy D. Zwraca uwagę także fakt, że niedobór ten występuje aż u 95,7% osób badanych, a wartości stężeń 25(OH)D w surowicy są zdecydowanie niższe niż przytaczane w pracy Hamoui i wsp. [28], dotyczącej populacji amerykańskiej. Może to być wynikiem mniejszej syntezy skórnej witaminy D w naszych warunkach klimatycznych (co wiąże się z położeniem geograficznym) i/lub brakiem powszechnej suplementacji żywności witaminą D w Polsce.

Wśród przyczyn podwyższonego stężenia parathormonu w surowicy u osób otyłych brana jest również pod uwagę oporność tkanki kostnej na PTH, wynikająca ze zwiększenia masy szkieletu [28].

Wyniki badań autorów niniejszej pracy wykazują dodatnią korelację stężenia PTH z BMI u osób z otyłością olbrzymią. W swoim badaniu populacyjnym Kamychewa i wsp. [24] także wykazuje dodatnią korelację między stężeniem PTH w surowicy a BMI. Przyczyna tego zjawiska nie jest znana. Biorąc pod uwagę hipotezę Mc Carty'ego, że nadmiar PTH sprzyja przyrostowi masy ciała przez hamowanie w adipocytach lipolitycznej odpowiedzi na katecholaminy (lipolizy stymulowanej przez katecholaminy) [30], można postulować za Kamychewą, że PTH jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym otyłości. Czy zatem mamy tu do czynienia z mechanizmem „błędnego koła”, w którym otyłość prowadzi do wzrostu stężenia PTH, a PTH z kolei stymuluje narastanie otyłości?

Może na to wskazywać metaanaliza badań dotyczących korelacji PTH i masy ciała u osób z pierwotną nadczynnością przytarczyc przeprowadzona przez Bollanda [31]. Wyniki tej pracy dokumentują, że osoby z podwyższonym stężeniem PTH mają wyższą masę ciała (lub BMI) niż osoby zdrowe.

Wpływ nadczynności przytarczyc na wytrzymałość kości jest niekorzystny. Wiadomo, że nadmierna sekrecja PTH, podobnie jak ciągle podawanie syntetycznych preparatów PTH, nasila obrót metaboliczny kości, prowadząc do osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej. Jednym z mechanizmów molekularnych tłumaczących to zjawisko jest wzrost stężenia RANKL i spadek stężenia osteoprotegeryny (OPG, *osteoprotegerin*) — rozpuszczalnego receptora wiążącego RANKL, a w efekcie hamującego jego wpływ na receptor czynnościowy RANK [32]. Powoduje to nasilenie różnicowania i aktywności metabolicznej dojrzałych osteoblastów, a w konsekwencji nasilenie osteoklastycznej resorpcji kości. Wykładnikiem biochemicznym tych zmian w nadczynności przytarczyc jest wzrost wskaźników przemian kostnych (resorpcji i tworzenia), a w miarę czasu trwania nadczynności przytarczyc — stopniowy ubytek masy kostnej.

Wyniki niniejszych badań wykazują, że u osób z otyłością olbrzymią stężenie osteokalcyny (wskaźnika tworzenia kości) jest u 60,3% osób obniżone w stosunku do wartości referencyjnych, a stężenie β -CrossLaps (wskaźnika resorpcji kości) aż u 86,2% badanych mieści się w granicach normy (obniżone stężenie markerów kościotworzenia u osób otyłych zaobserwowali także Papakitsou i wsp. [33]).

Wyniki te odbiegają zatem od klasycznego układu wyników badań w nadczynności przytarczyc u osób z prawidłową masą ciała. Uwzględniając inne działania PTH, takie jak modulowanie lokalnego wydzielania czynników parakrynych (TGF- β , *transforming growth factor- β*), enzymów i innych substancji (w tym prostaglandyn) uczestniczących w procesach replikacji komórkowej, stymulowanie kościotworzenia, a także stymulowanie wydzielania leptyny przez adipocyty należy stwierdzić, że mechanizm odpowiadający za efekt kostny działania PTH u osób otyłych pozostaje nieznany. Można jednak przypuszczać, że obniżone stężenie osteokalcyny i podwyższone stężenie PTH w surowicy osób z otyłością olbrzymią są wynikiem oporności tkanki kostnej na PTH (podobnie jak na działanie leptyny) [34].

Doniesienia na temat kalciurii u osób otyłych są rozbieżne. Opiswane jest zarówno zwiększenie wydalania wapnia z moczem [26], jak i normo- i hipokalciuria [19].

Homeostaza wapnia po 6 miesiącach od operacji bariatrycznej

Po upływie pół roku od operacji i znamienym obniżeniu wyjściowej masy ciała, a także masy tłuszczowej i beztłuszczowej (tab. IV), u operowanych pacjentów nie stwierdzono istotnych zmian stężenia wapnia w surowicy ani wydalania wapnia z moczem (tab. V) w stosunku do wartości wyjściowych. Spożycie wapnia w diecie po 6 miesiącach od operacji wynosiło około 680 mg i nie różniło się w sposób istotny od jego spo-

życia przed operacją. Zaobserwowano natomiast powrót do wartości prawidłowych podwyższonego uprzednio stężenia PTH w surowicy (cofanie się wtórnej nadczynności przytarczyc) i wzrost w niej stężenia markerów obrotu kostnego — zarówno resorpcji, jak i kościotworzenia — w stosunku do wartości wyjściowych (tab. V). Porównanie pacjentów operowanych metodą VBG i GBP nie wykazało znamiennych różnic w zakresie obniżenia masy ciała, zmniejszenia BMI, zmian kalcemii, kalciurii, stężeń 25(OH)D ani PTH. Jedyna znamienna różnica dotyczyła wzrostu stężeń markerów obrotu kostnego: zarówno markery resorpcji, jak i kościotworzenia wzrosły bardziej u pacjentów po GBP (tab. VI).

Przegląd aktualnego piśmiennictwa dotyczącego parametrów biochemicznych homeostazy wapnia i przemian kostnych u pacjentów po obniżeniu masy ciała wskazuje na podobne do wyników autorów niniejszej pracy: Pugnale i wsp. [35] stwierdzili wzrost obrotu kostnego, zwłaszcza markerów resorpcji oraz obniżenie PTH (ale nieznamienne) po upływie roku od zabiegu leczenia otyłości metodą GB, a Andersen i wsp. [36] — cofanie się wtórnej nadczynności przytarczyc po obniżeniu masy ciała na diecie o bardzo małej kaloryczności (VLCD, *very low calory diet*). Inni autorzy po roku od operacji otyłości olbrzymiej metodą VBG stwierdzali natomiast wzrost obrotu kostnego (markerów resorpcji i kościotworzenia), ale bez zmian PTH [37], po GB wzrost markerów resorpcji bez zmian PTH [38], a po roku od GBP — wzrost markerów resorpcji kostnej i wzrost PTH [22]. Należy podkreślić, że w żadnej z cytowanych prac nie stwierdzono istotnych zmian kalcemii w rocznej obserwacji.

Wśród badaczy panuje większa zgodność odnośnie występowania nadczynności przytarczyc po BPD, typowym zabiegu zaburzającym wchłanianie [21, 39–42]. Spośród wymienionych prac na szczególną uwagę zasługuje praca Chapin'a i wsp. [41], którzy stwierdzili wtórną nadczynność przytarczyc po zabiegu BPD, ale nie po VBG. Cundy i wsp. również nie odnotowali nadczynności przytarczyc po roku od VBG [43].

Rozważając zaopatrzenie w witaminę D osób otyłych po operacyjnym leczeniu otyłości i uwzględniając fakt, że w warunkach fizjologicznych jest ona magazynowana w tkance tłuszczowej, to w wyniku zmniejszenia masy tkanki tłuszczowej u tych pacjentów można by się spodziewać uwolnienia witaminy D i wzrostu jej stężenia w surowicy czy wręcz zatrucia tą witaminą. W niniejszym badaniu autorzy wykazali jednak tylko nieznamienny wzrost stężenia 25(OH)D w surowicy. Pomimo dużej utraty masy tkanki tłuszczowej (średnio o ok. 25 kg) stężenie 25(OH)D w surowicy nadal utrzymywało się poniżej dolnej granicy normy (tab. V, VII). Jest to prawdopodobnie skutkiem bardzo głębokiego

Tabela VII

Odniesienie wartości parametrów homeostazy wapniowej i markerów obrotu kostnego w grupie pacjentów z otyłością olbrzymią po 6 miesiącach od operacji bariatrycznej (n = 28) w stosunku do normy (w %)

Table VII

Calcium homeostasis parameters and bone turnover markers in patients with morbid obesity 6 months after bariatric surgery (n = 28) in relation to normal values (in %)

Parametr	Poniżej	W normie normy	Powyżej normy
Wapń w surowicy	–	100%	–
25(OH)D	88,9%	11,1%	–
PTH	8,0%	76,0%	16,0%
β -CrossLaps	–	52,0%	48,0%
Osteokalcyna	20,0%	72,0%	8,0%
FU _{Ca/Cr}	14,3%	57,1%	28,6%

niedoboru witaminy D u osób z otyłością olbrzymią. W literaturze można znaleźć rozbieżne wnioski na temat wpływu utraty masy ciała na stężenie 25(OH)D w surowicy — od wzrostu jej stężenia (po VBG [43]), poprzez brak zmian (po GB [35]), do spadku (po GBP [22]).

Mimo tych rozbieżności wśród badaczy zajmujących się problemem otyłości panuje zgodność poglądów na temat konieczności monitorowania gospodarki wapniowej (na równi z monitorowaniem składu morfologicznego krwi, żelaza, witaminy B₁₂) u osób, które przebyły operację bariatryczną [44, 45].

Wyniki własnych badań wykazujących wtórną nadczynność przytarczyc u osób z otyłością olbrzymią, a także stwierdzenie powszechnie istniejących niedoborów witaminy D wskazują na celowość suplementacji preparatami witaminy D i solami wapnia u osób z otyłością olbrzymią. Przebieg leczenia chirurgicznego otyłości olbrzymiej wskazuje na konieczność przyjmowania witaminy D i wapnia, co może uchronić operowanych pacjentów przed metaboliczną chorobą kości po wielu latach od zabiegu.

Wnioski

1. Otyłość olbrzymia sprzyja rozwojowi wtórnej nadczynności przytarczyc oraz ogólnoustrojowemu niedoborowi witaminy D.
2. Znaczne obniżenie masy ciała w wyniku operacyjnego leczenia otyłości olbrzymiej prowadzi do cofania się wtórnej nadczynności przytarczyc, zmniejszenia ogólnoustrojowego niedoboru witaminy D i wzrostu markerów obrotu kostnego.
3. U osób z otyłością olbrzymią po operacji bariatrycznej istnieją wskazania do suplementacji preparata-

mi witaminy D (drogą doustną lub przez stymulowanie syntezy skórnej) i solami wapnia.

Praca finansowana z tematu badawczego CMKP Nr 501-2-206-03. Zgoda Komisji Bioetycznej z dn. 05.03.2003.

Piśmiennictwo

- Roth J, Qiang X, Marban SL i wsp. The obesity pandemic: where have we been and where are we going? *Obes Res* 2004; 12: 88S-101S.
- Milewicz A, Jędrzejuk D, Lwow F i wsp. Prevalence of obesity in Poland. *Obes Rev* 2005; 6: 113-114.
- Friedman JM. A war on obesity, not the obese. *Science* 2003; 299: 856-858.
- Pagotto U, Pasquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 2005; 365: 1363-1364.
- Steinbrock R. Surgery for morbid obesity. *N Engl J Med* 2004; 350: 1075-1079.
- Deitel M, Shikora SA. The development of the surgical treatment of morbid obesity. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 365-371.
- Strzelczyk J. Ocena wczesnych wyników chirurgicznego leczenia otyłości metodą omięcia żołądka według Masona oraz propozycja własnego sposobu zamknięcia rany z zastosowaniem siatki polipropylenowej. *Diab Pol* 2003; 10: 2S-40S.
- Badman MK, Flier SF. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science* 2005; 307: 1909-1914.
- Wortsman J, Matsuo LY, Chen TC i wsp. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-693.
- Schrager S. Dietary calcium intake and obesity. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 205-210.
- Heaney RP, Davies KM, Barger-Lux MJ. Calcium and weight: clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2002; 21: 152S-155S.
- Gasteyger C, Suter M, Calmes JM i wsp. Changes in body composition, metabolic profile and nutritional status 24 months after gastric banding. *Obes Surg* 2006; 16: 243-250.
- Vazquez L, Pazos F, Berrazueta JR i wsp. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 90: 316-322.
- Waadegaard P, Clemmesen T, Jess P. Vertical gastric banding for morbid obesity: a long-term follow-up study. *Eur J Surg* 2002; 168: 220-222.
- Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH i wsp. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1061-1065.
- Vage V, Gjesdal CG, Eide GE i wsp. Bone mineral density in females after jejunoileal bypass: a 25-year follow-up study. *Obes Surg* 2004; 14: 305-312.
- O'Neill TW, Cooper C, Cannata JB i wsp. Reproducibility of a questionnaire on risk factors for osteoporosis in a multicentre prevalence survey: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 559-565.
- Ziemlański S, Bułhak-Jachymczyk B, Budzyńska-Topolowska J i wsp. Recommended daily dietary allowances for the Polish population. *New Medicine* 1998; 1: 1-27.
- Bell NH, Epstein S, Greene A i wsp. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370-373.
- Bell NH, Epstein S, Shary J. Evidence of a probable role for 25-hydroxyvitamin D in the regulation of human calcium metabolism. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 489-495.
- Hamoui N, Kim K, Anthon G i wsp. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 891-897.
- El-Kadre LJ, Rocha PR, de Almeida Tinoco AC i wsp. Calcium metabolism in pre- and postmenopausal morbidly obese women at baseline and after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2004; 14: 1062-1066.
- Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI i wsp. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196-1199.
- 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: 167-172.
- Kamycheva E, Joakimsen RM, Jorde R. Intakes of calcium and vitamin D predict body mass index in the population of Northern Norway. *J Nutr* 2002; 132: 102-106.
- Kerstetter J, Caballero B, O'Brien K i wsp. Mineral homeostasis in obesity: effects of euglycemic hyperinsulinemia. *Metabolism* 1991; 40: 707-713.
- Compston JE, Vedi S, Ledger JE i wsp. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2359-2363.
- Hamoui N, Anthon G, Crookes PF. Calcium metabolism in the morbidly obese. *Obes Surg* 2004; 14: 1-9.
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D intake: a global perspective of current status. *J Nutr* 2005; 135: 310-316.
- McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis — implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses* 2003; 61: 535-542.
- Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD i wsp. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 90: 1525-1530.
- Karsenty G. The genetic transformation of bone biology. *Genes Develop* 1999; 13: 3037-3051.
- Papakitsou EF, Margioris AN, Dretakis KE i wsp. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 47: 185-193.
- Sato M, Takeda N, Sarui H i wsp. Association between serum leptin concentrations and bone mineral density, and biochemical markers of bone turnover in adult men. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5273-5276.
- Pugnale N, Giusti V, Suter M i wsp. Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese pre-menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27: 110-116.
- Andersen T, McNair P, Hyldstrup L i wsp. Secondary hyperparathyroidism of morbid obesity regresses during weight reduction. *Metabolism* 1988; 37: 425-428.
- Guney E, Kisakol G, Ozgen G i wsp. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. *Obes Surg* 2003; 13: 383-388.
- Giusti V, Gasteyger C, Suter M i wsp. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: potential role of serum C telopeptides for follow-up. *Int J Obes* 2005; 29: 1429-1435.
- Newbury L, Dolan K, Hatzifotis M i wsp. Calcium and vitamin D depletion and elevated parathyroid hormone following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003; 13: 893-895.
- Rabkin RA, Rabkin JM, Metcalf B i wsp. Nutritional markers following duodenal switch for morbid obesity. *Obes Surg* 2004; 14: 84-90.
- Chapin BL, LeMar HJ, Knodel DH i wsp. Secondary hyperparathyroidism following biliopancreatic diversion. *Arch Surg* 1996; 131: 1048-1052.
- Slater GH, Ren CJ, Siegel N i wsp. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. *J Gastrointest Surg* 2004; 8: 48-55.
- Cundy T, Evans MC, Kay RG i wsp. Effects of vertical-banded gastroplasty on bone and mineral metabolism in obese patients. *Br J Surg* 1996; 83: 1468-1472.
- Alvarez-Leite JL. Nutrient deficiencies secondary to bariatric surgery. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 569-575.
- Fujioka K. Follow-up of nutritional and metabolic problems after bariatric surgery. *Diabetes Care* 2005; 28: 481-484.