

Botgezondheid na bariatric

Mirjam Lips

Internist-endocrinoloog

OLVG Amsterdam

Disclosures

- ZonMW subsidie: ActiVitD trial

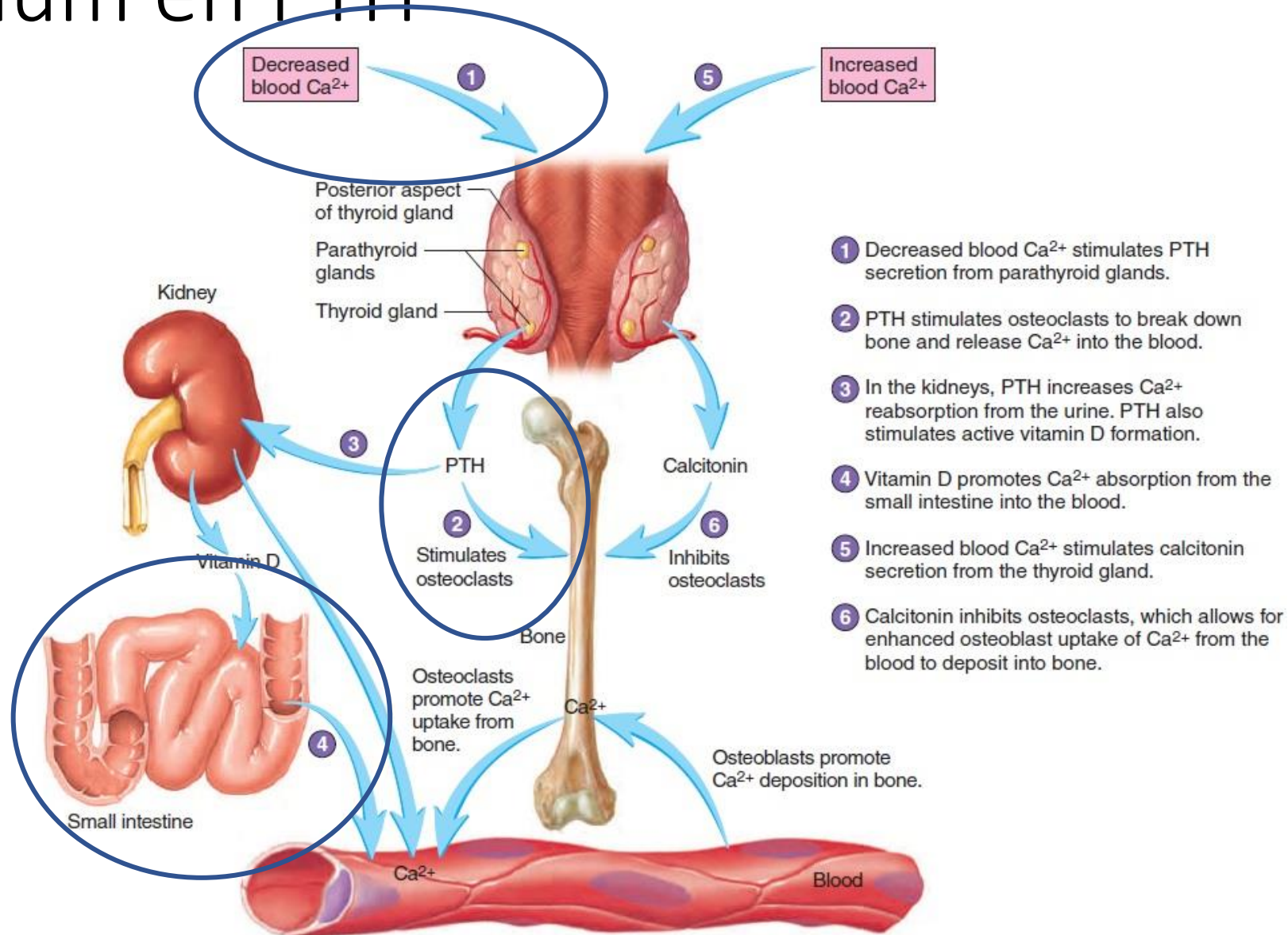
Inhoud

- Fysiologie calcium, vitamine D
- Effect van obesitas

- Effect van bariatric botmetabolisme
- Effect van bariatric op fracturen

- Mogelijke behandeling

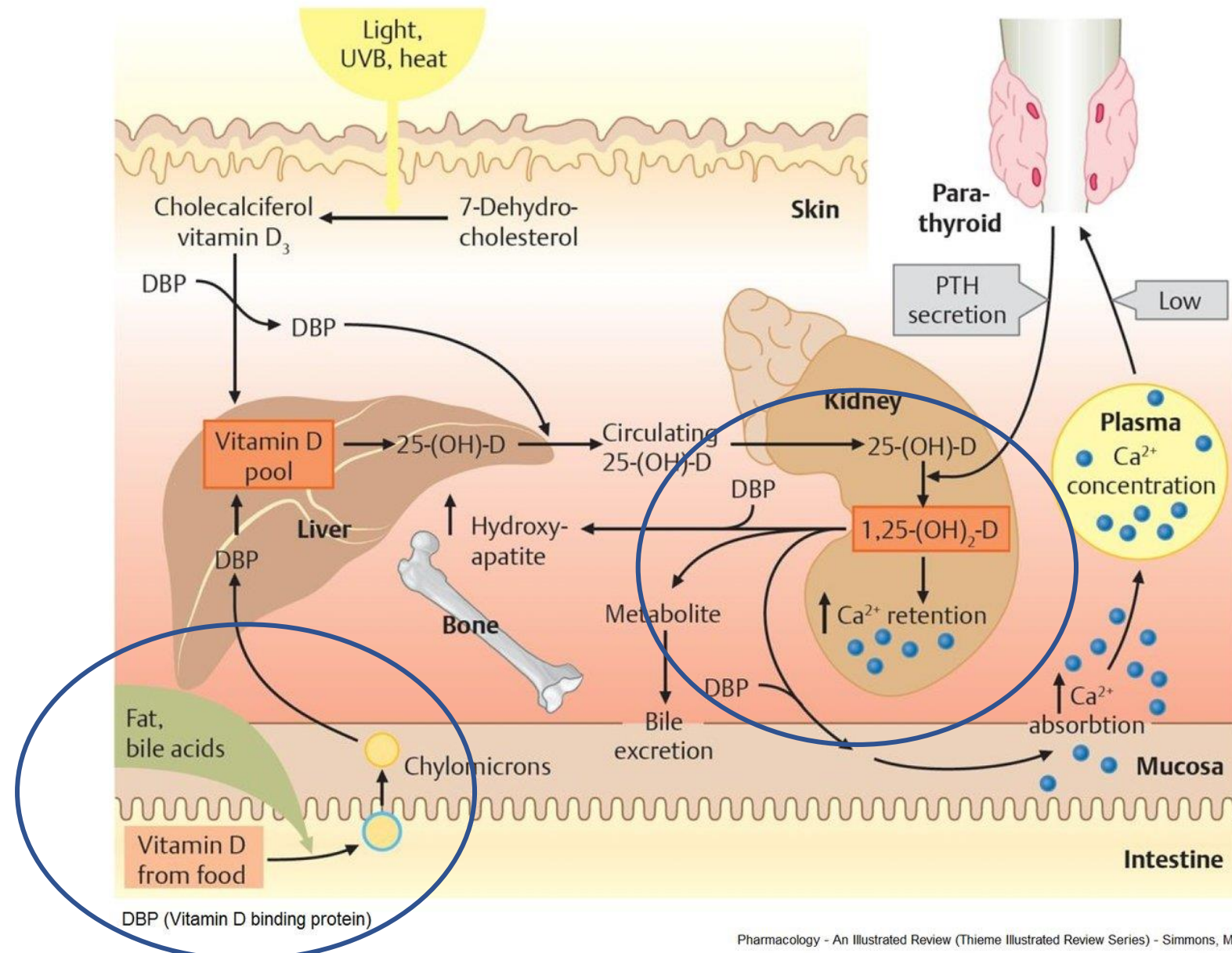
Calcium en PTH



Vitamine D

Vitamin D metabolism

Ultraviolet light B (UVB) converts 7-dehydrocholesterol to cholecalciferol (vitamin D₃). Ingested vitamin D is fat soluble and is transported to the liver in chylomicrons. All free vitamin D is transported in the blood and liver by a specific vitamin D-binding protein (DBP). The liver converts vitamin D to 25-hydroxycholecalciferol 25-(OH)-D, which is then transported to the kidneys, where it is converted to its active form 1,25-(OH)₂-D, under the influence of parathyroid hormone. The effects of this are increased mineralization of bone, increased calcium and phosphate reabsorption in the kidneys, and increased calcium absorption in the gut. Excess vitamin D is excreted into bile.



Normale maag/darm

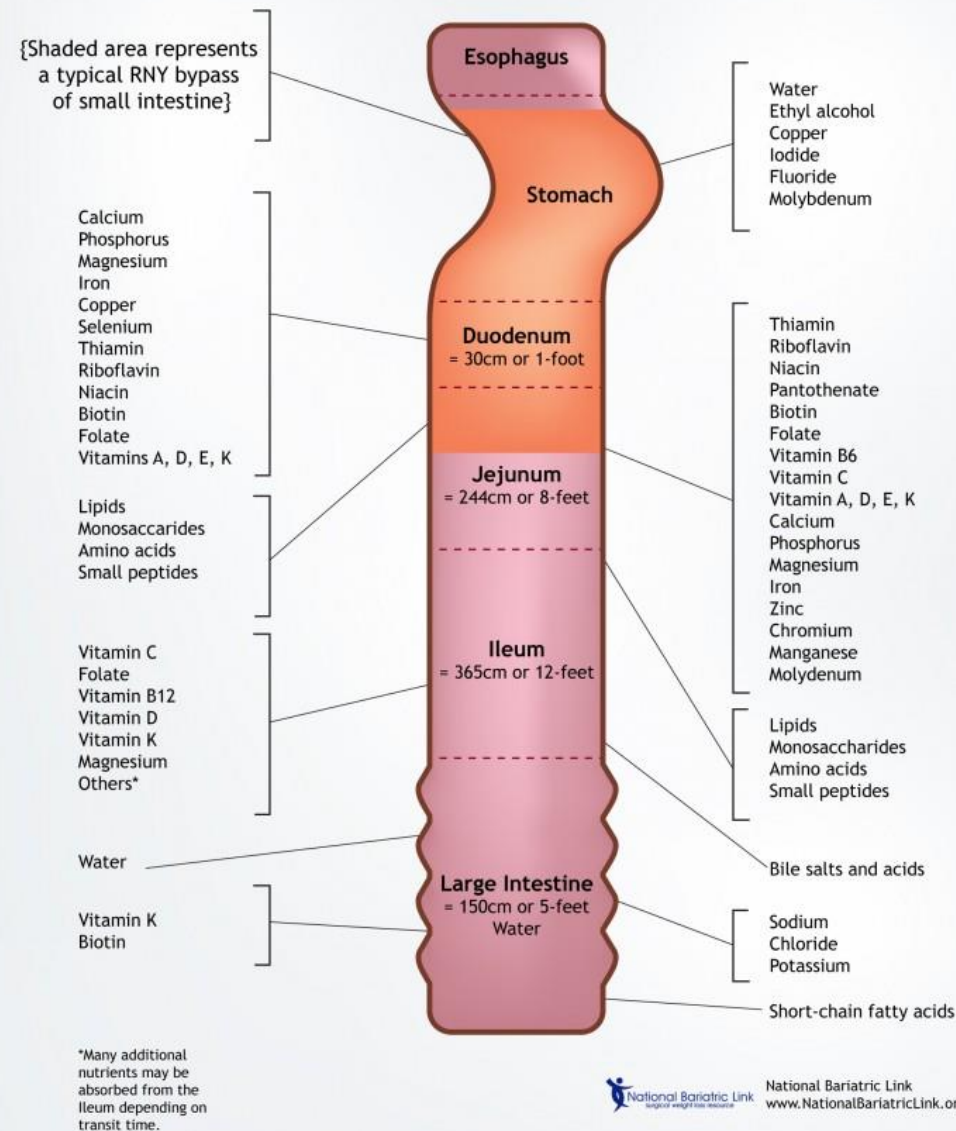
Calcium opname

- Met name in duodenum / eerste deel jejunum (passief)
- Maagzuur nodig
- Actieve opname iov vitamine D jejunum/ileum

Vitamine D opname

- Jejunum / ileum
- Vetoplosbare vitaminen
- Voldoende pancreas enzymen / galzouten

Nutrient Absorption After Gastric Bypass



Vitamine D deficiëntie in obesitas

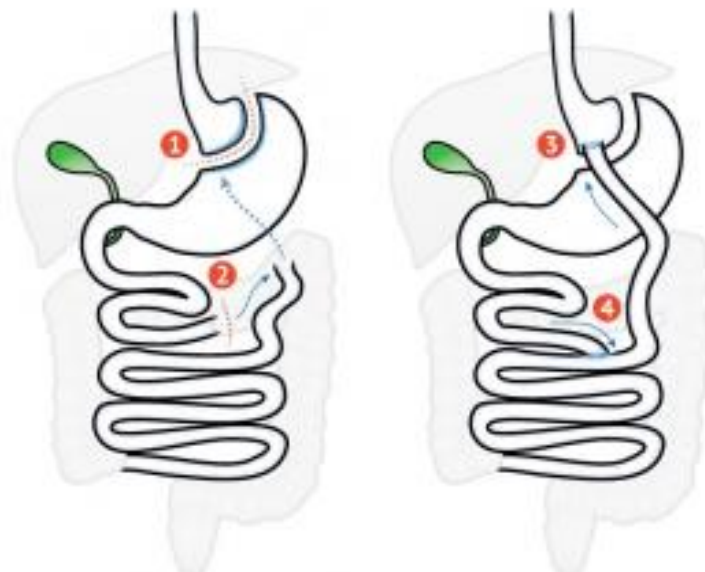
- Zeer prevalent: >35%
- Leefstijl (verminderde blootstelling zonlicht)
- Verminderde inname vitamine D rijke producten
- Verdelingsvolume (vetoplosbaar)
- Verminderde hepatogene omzetting naar actief vitamine D

Gastric bypass

Volgens de 'Roux-en-Y' methode. Restrictief (minder kunnen eten)



Voor de operatie
Normale situatie.



De operatie

De chirurg snijdt een 'restmaag' uit de maag ❶ en snijdt de dunne darm ca. 150 cm na de maag door ❷. Het uiteinde van de dunne darm wordt direct verbonden met de restmaag ❸ en het resterende stuk dunne darm vanuit de maag wordt weer aangesloten op de dunne darm ❹.



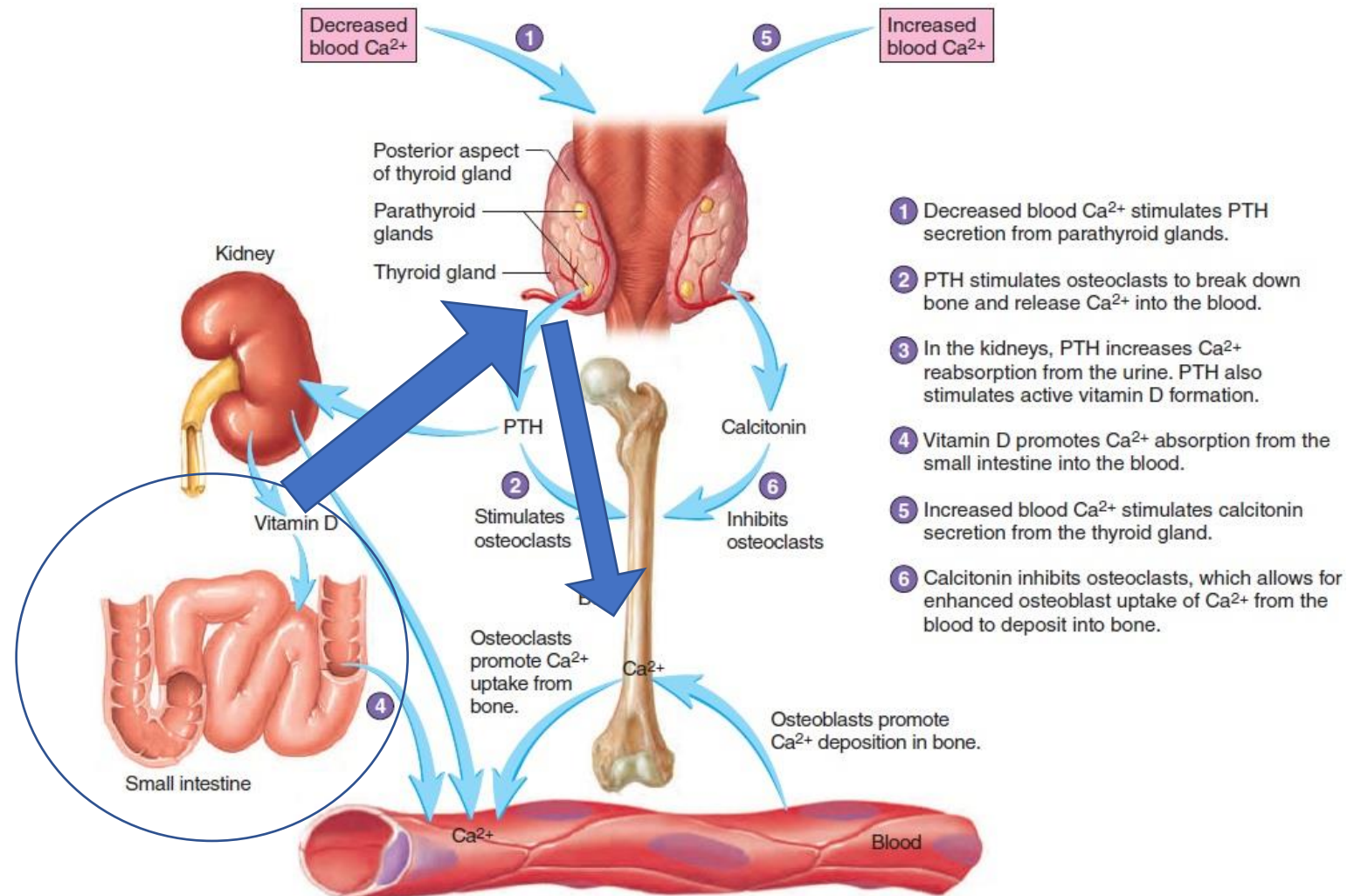
Na de operatie

De maag is nu definitief verkleind en een groot deel van de dunne darm is uitgeschakeld voor de opname van voedsel.

Legenda

- Voedsel
- Spijsverteringssappen
- Richting van spijsvertering

Hyperparathyreoidie na bariatrie



Hyperparathyreoïdie na bariatric

- Secundair: Deficiënte opname vitamine D en calcium
- Tertiair:
 - Hyperplasie bij schildklieren
 - Casuïstiek, na het lang bestaan van secundaire hyperparathyreoïdie

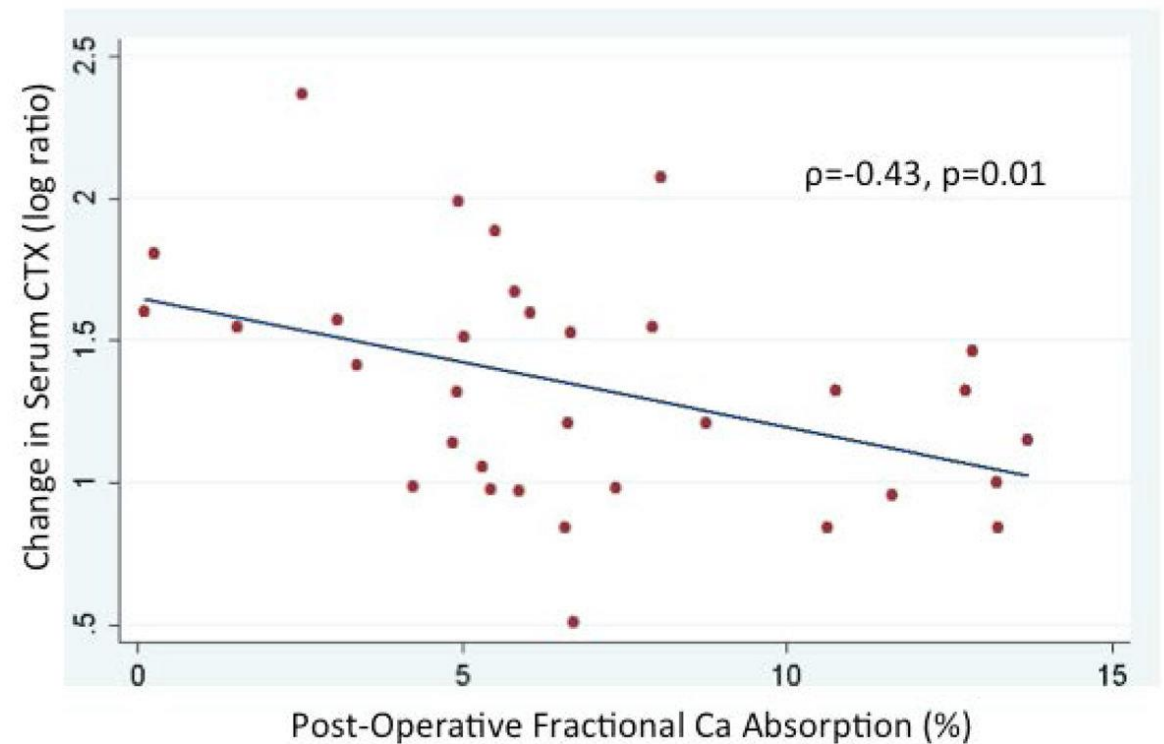
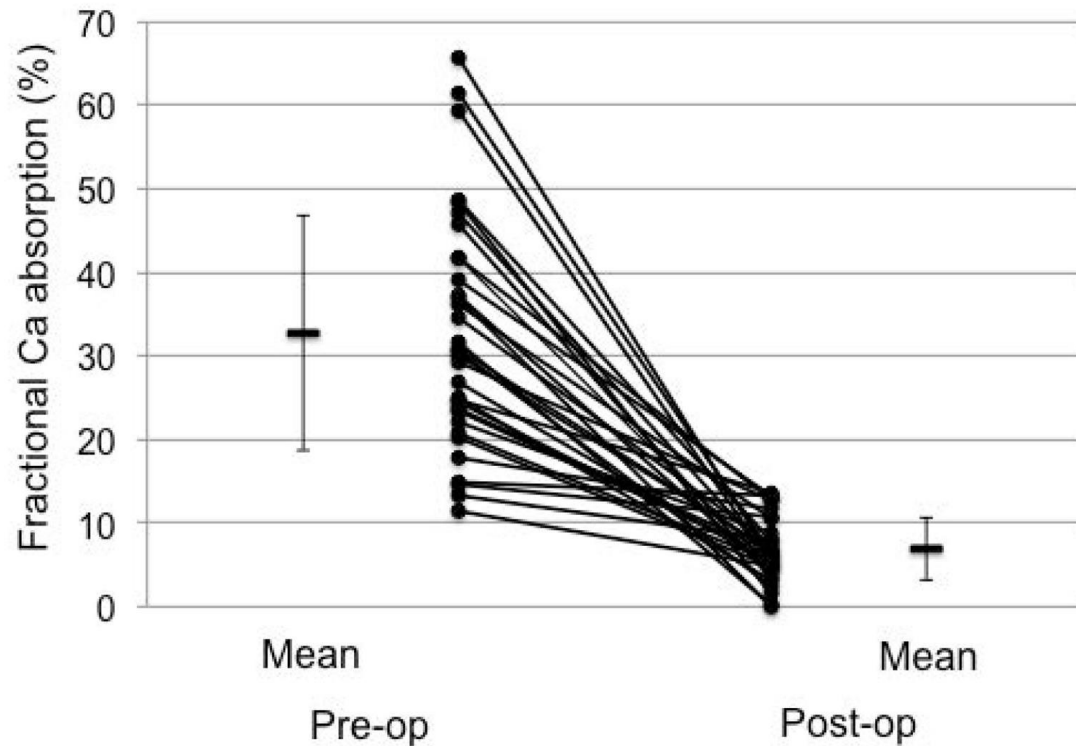
Hyperparathyreoïdie na bariatric

- Prevalentie: 20-40% afhankelijk van postoperatieve suppletie
- Oorzaken
 - Vitamine D deficiëntie
 - **Afgenomen calcium absorptie: 16% patiënten vitamine D > 100 nmol/L**
 - Beperkte therapietrouw door polyfarmacie, inname regimes, **kosten**
- Gevolgen
 - Relevantie?
 - Geassocieerd met verhoogde botturnover en afname BMD

Hyperparathyreoïdie na bariatric - Calcium

33 patienten (BMI 44 kg/m²) voor en 6 maanden na gastric bypass

Fractionele calcium absorptie bij normale vitamine D spiegels en 1200 mg calcium inname



Hyperparathyreoïdie na bariatric – Vitamine D

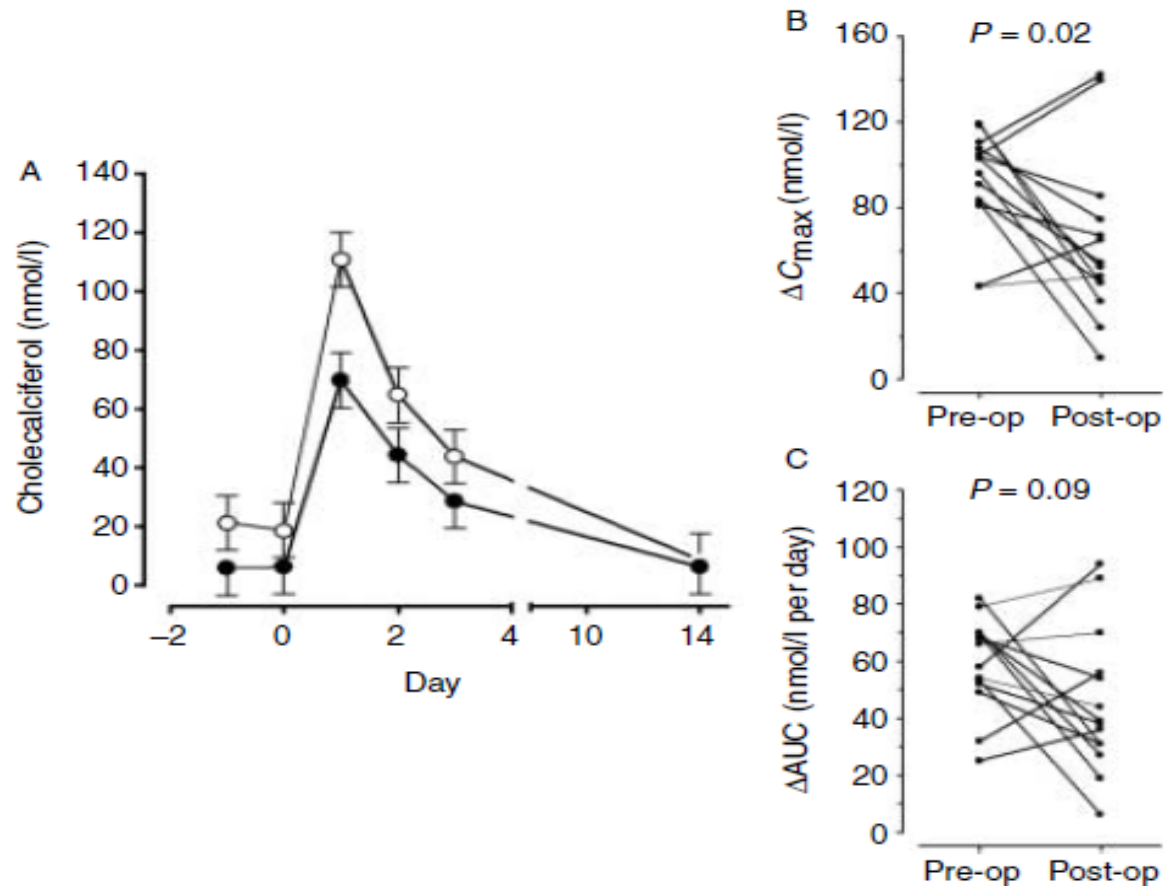


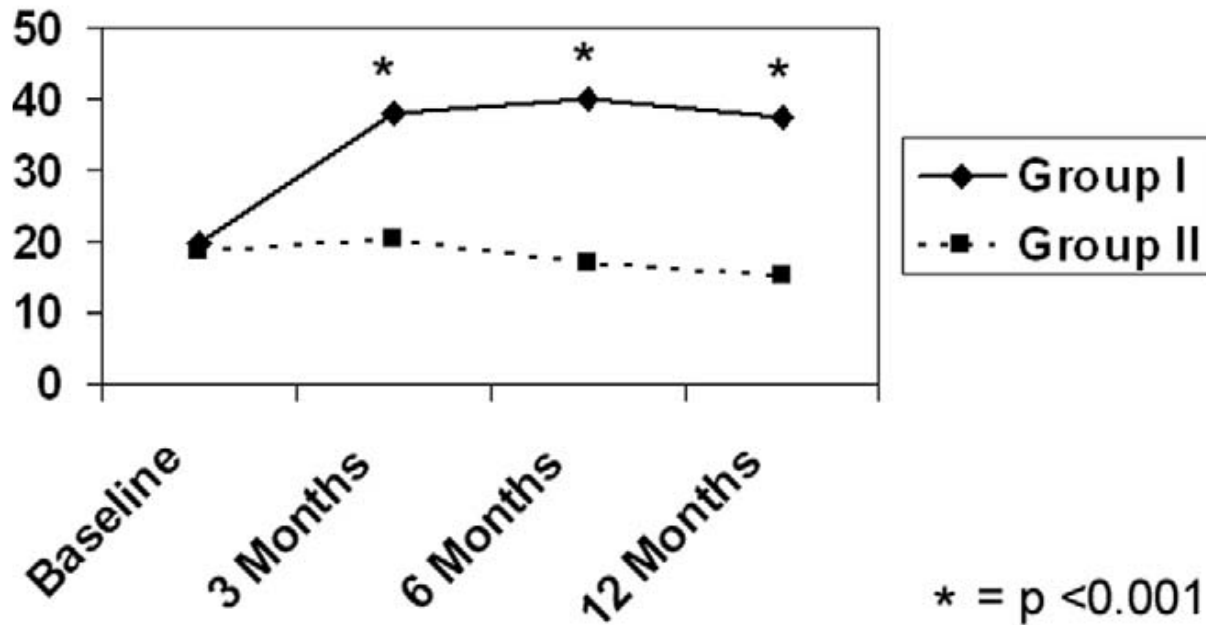
Figure 2 Changes in serum cholecalciferol level in response to a single dose of 50 000 IU, before (open circles) and after gastric bypass (black dots). On the left: mean response, top right ΔC_{max} cholecalciferol, and bottom right ΔAUC cholecalciferol.

Hyperparathyreoïdie na bariatric - PTH

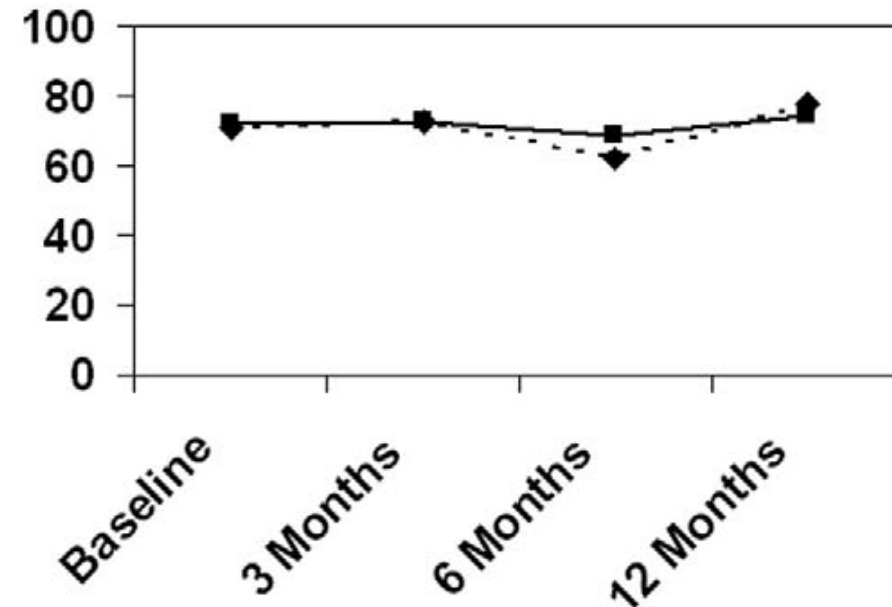
60 Vitamine D deficiënte patiënten

- Gerandomiseerd: standaard suppletie (1200 mg calcium en 800 IE vit D) met/zonder 50.000 IE/w
- Geen effect op PTH

Mean 25-OHD (ng/ml)



Mean PTH (pg/ml)



Hyperparathyreoïdie na bariatric - PTH

127 bypass patienten postoperatief
Standaard suppletie + extra colecalciferol

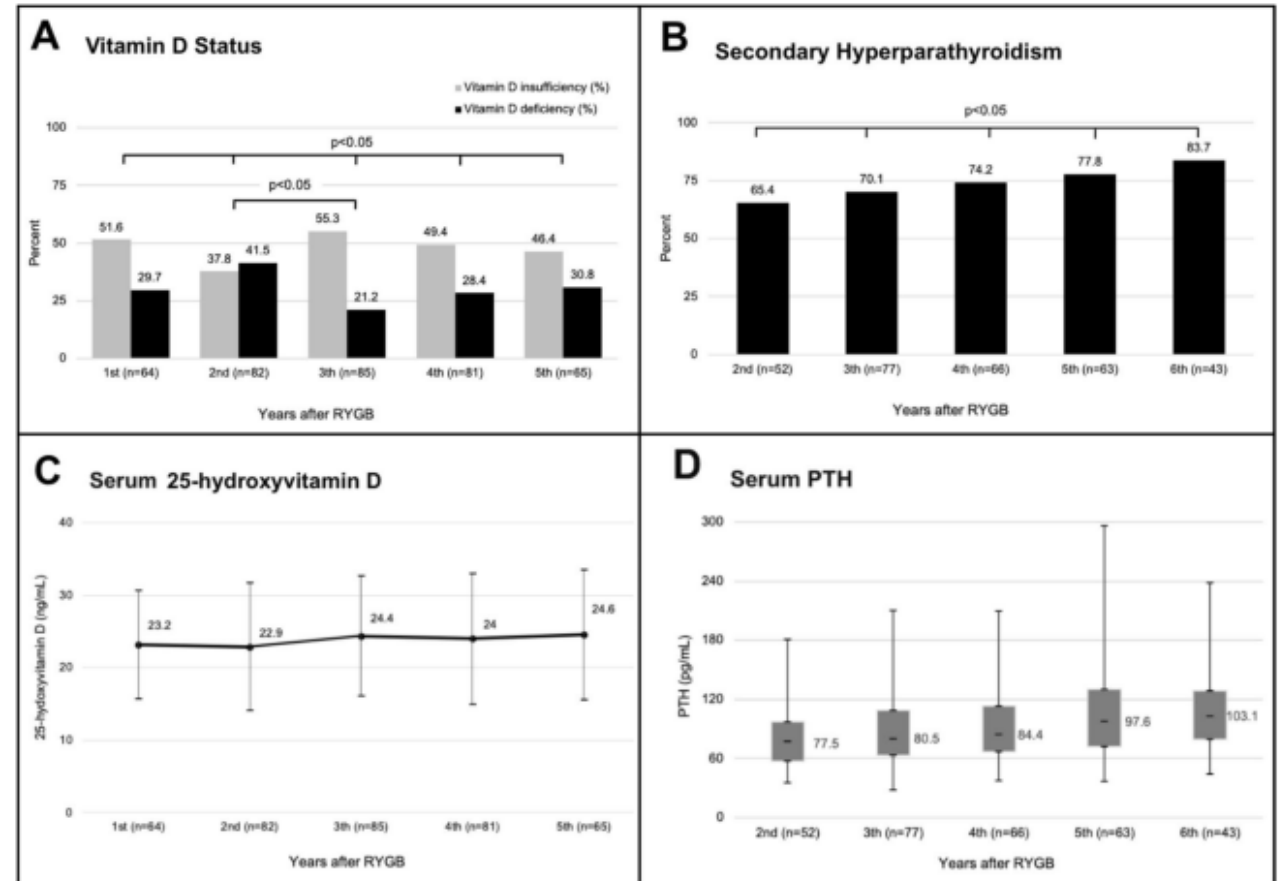
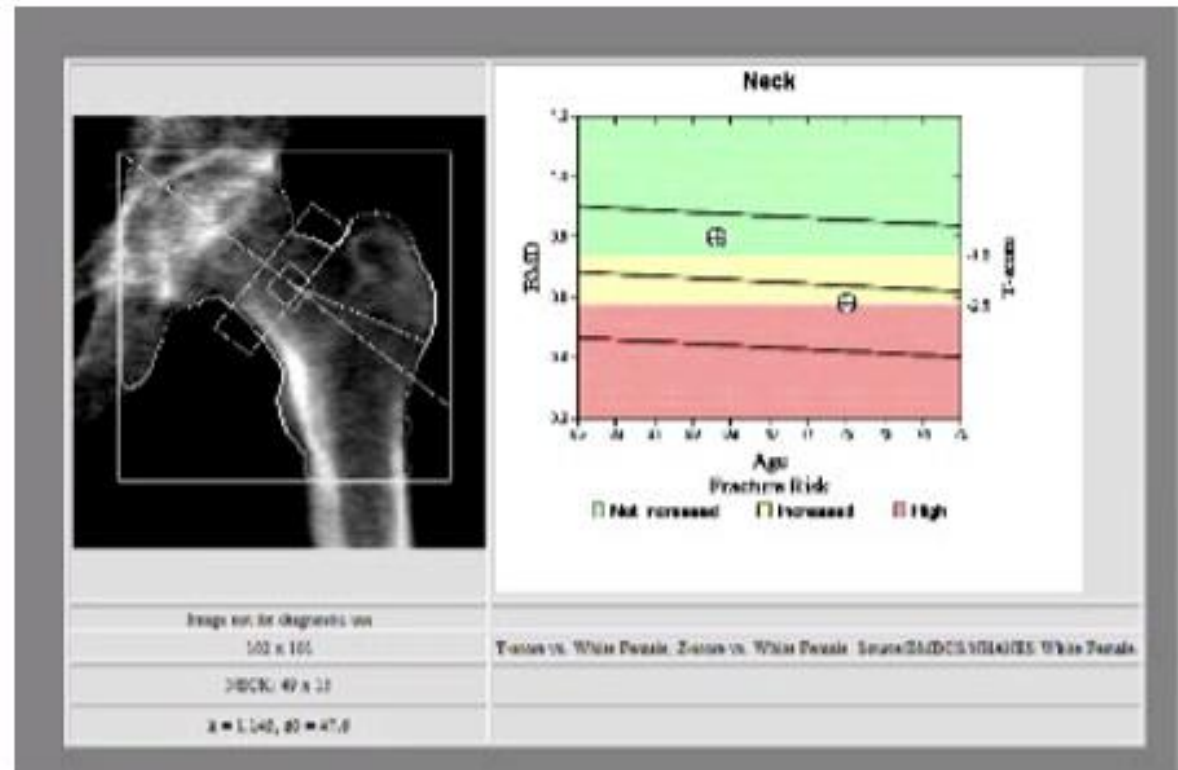
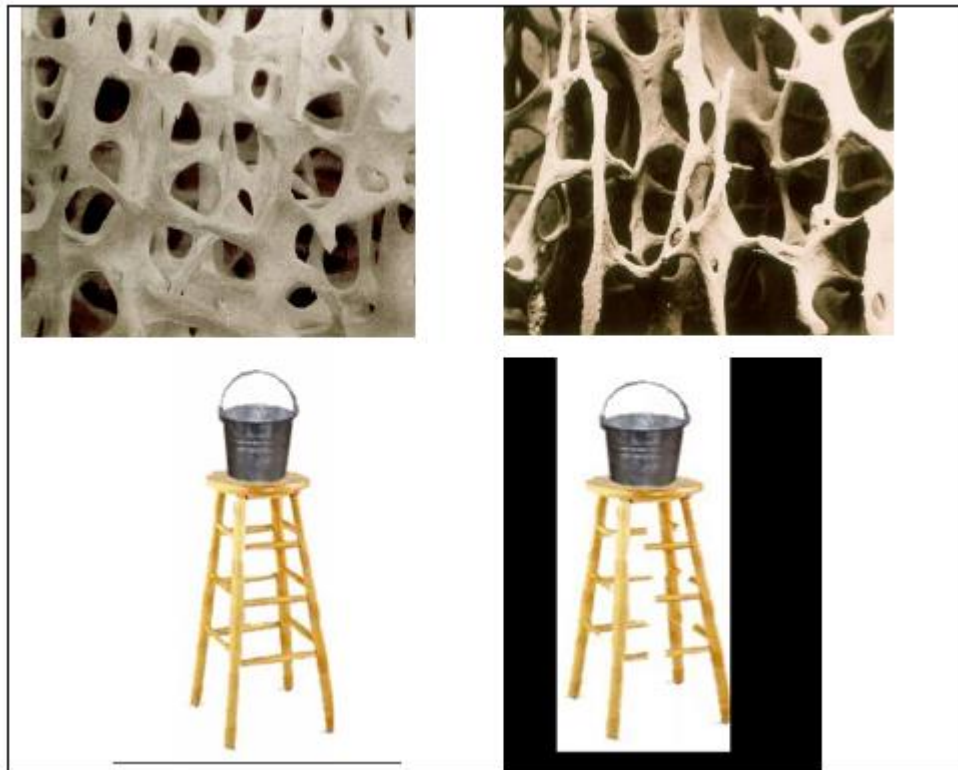


Fig. 2 Vitamin D status and parathyroid function over time post-RYGB. **A** shows vitamin D insufficiency and deficiency prevalence; **B** shows increasing secondary hyperparathyroidism (SHPT) prevalence; **C** shows mean \pm SD serum 25-hydroxyvitamin D; **D** shows serum PTH box plot.

Bot Mineraal Dichtheid

- Dexa scan



Bot Mineraal Dichtheid - Multifactorieel

- Mechanical unloading
 - Associatie gewichtsverlies
 - Aanhoudend effect na stabilisatie
- Calcium, vitamine D deficientie
- Eiwit verlies

- Darmhormonen en leptine?

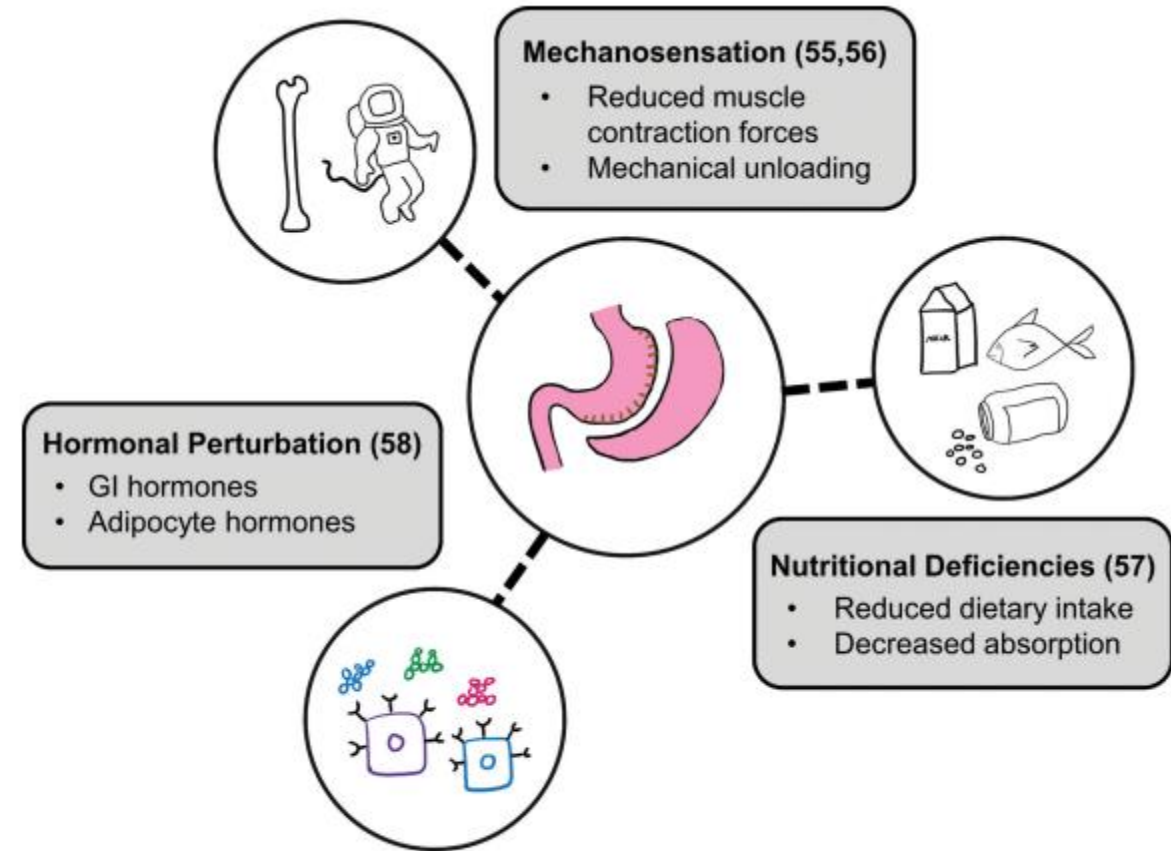
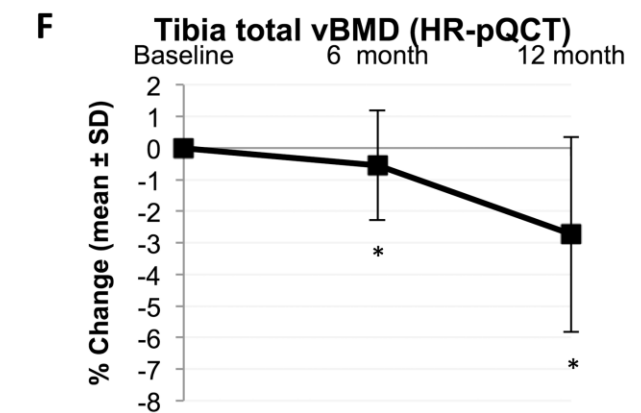
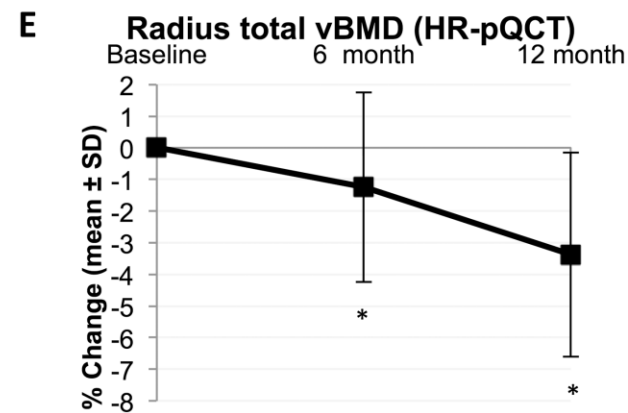
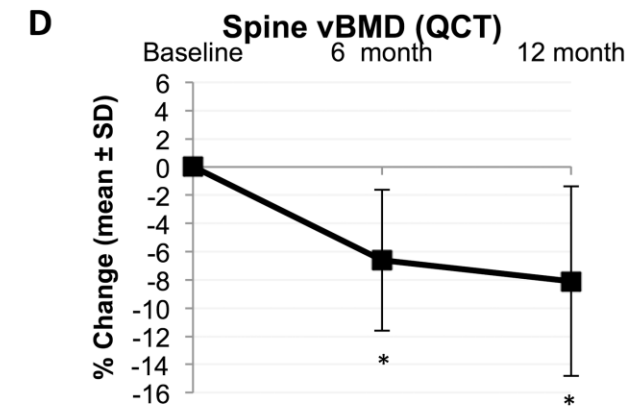
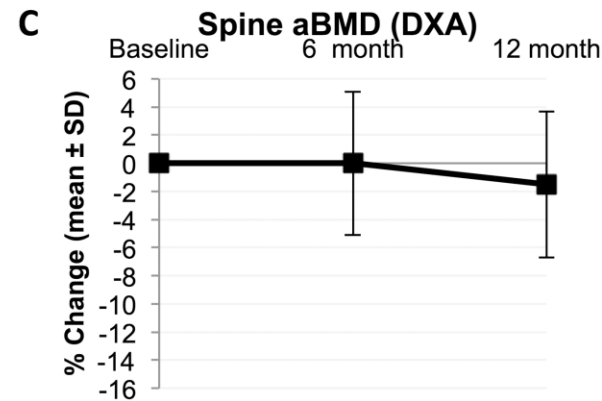
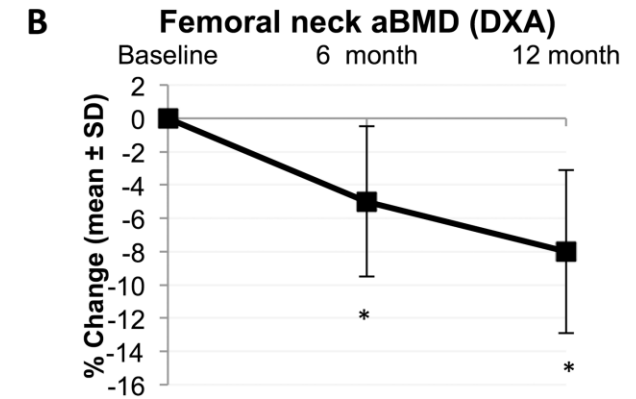
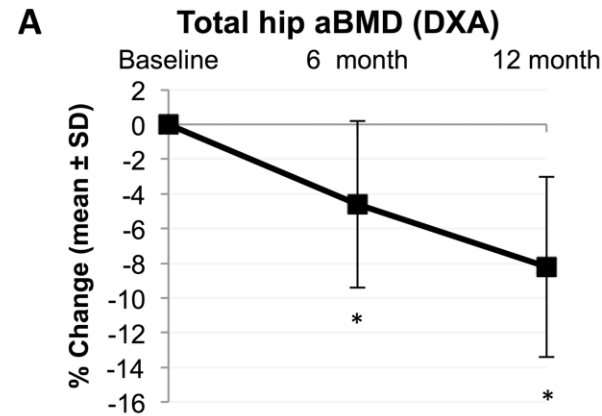


Figure 2.
Proposed mechanisms underlying surgical weight loss associated bone loss.

Bot Mineraal Dichtheid

38 pre/postmenopausale vrouwen
BMD baseline – 6 mnd – 1 jr na RYGB
5-8% afname BMD heuphals
Effect direct na operatie



Bot Mineral Dichtheid Sleeve vs Bypass (RCT)

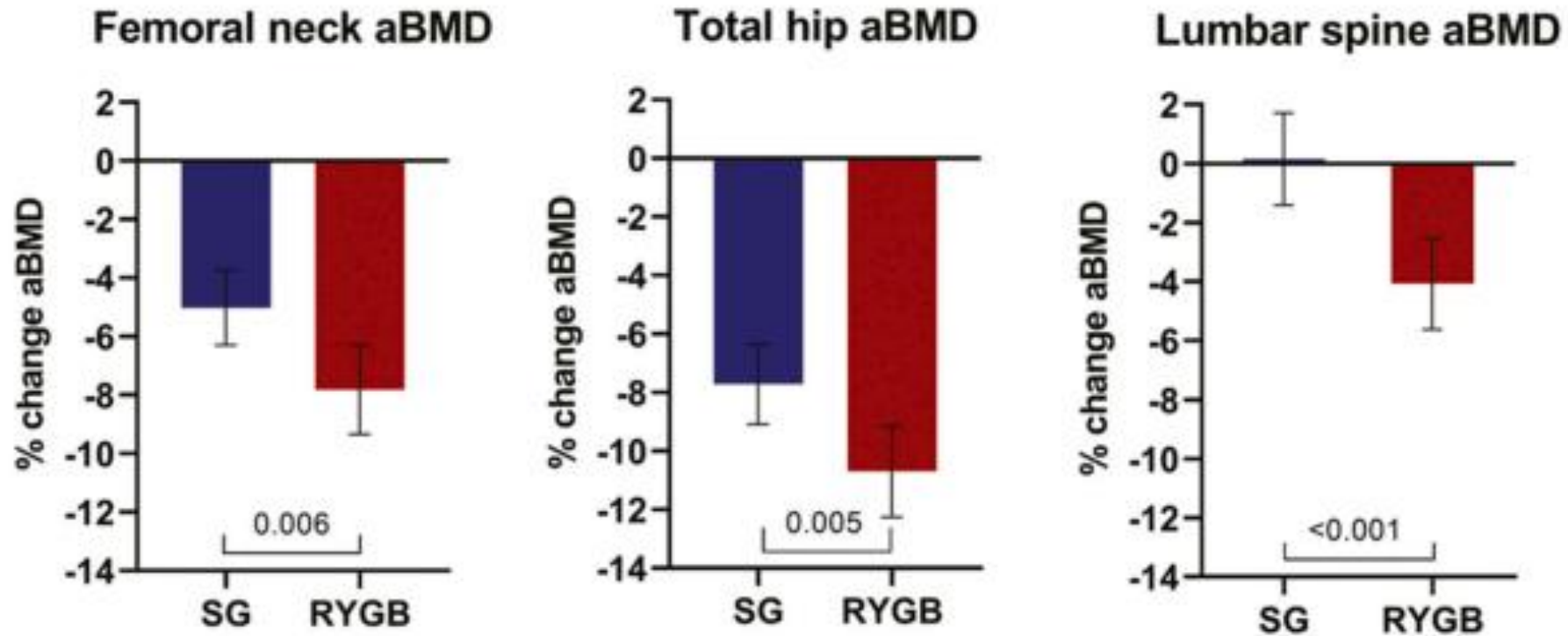
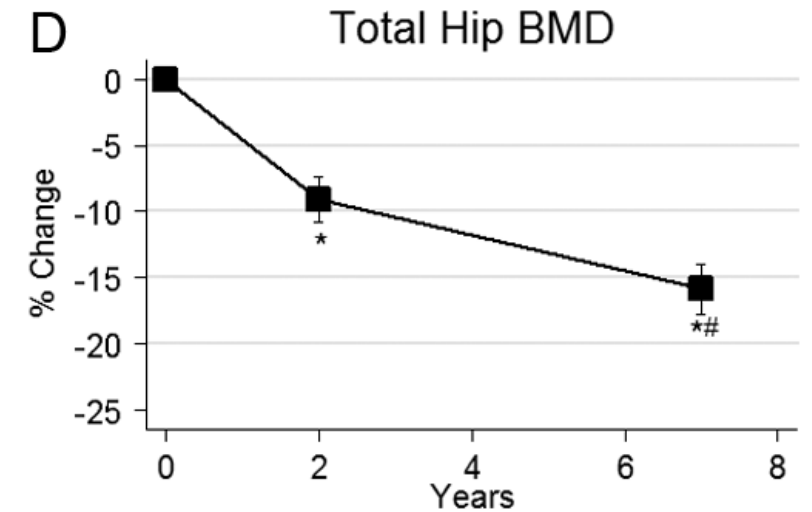
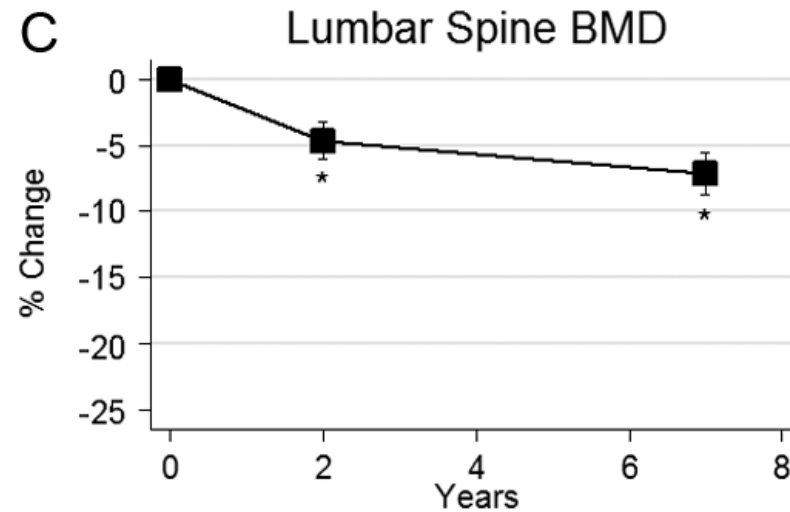
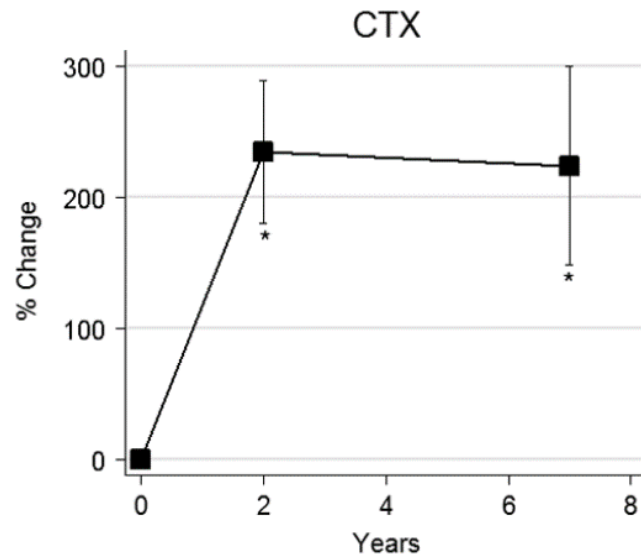
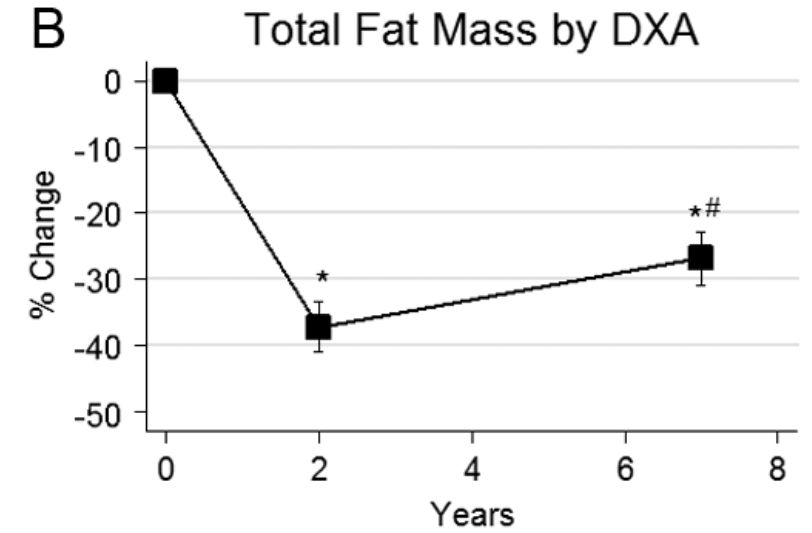
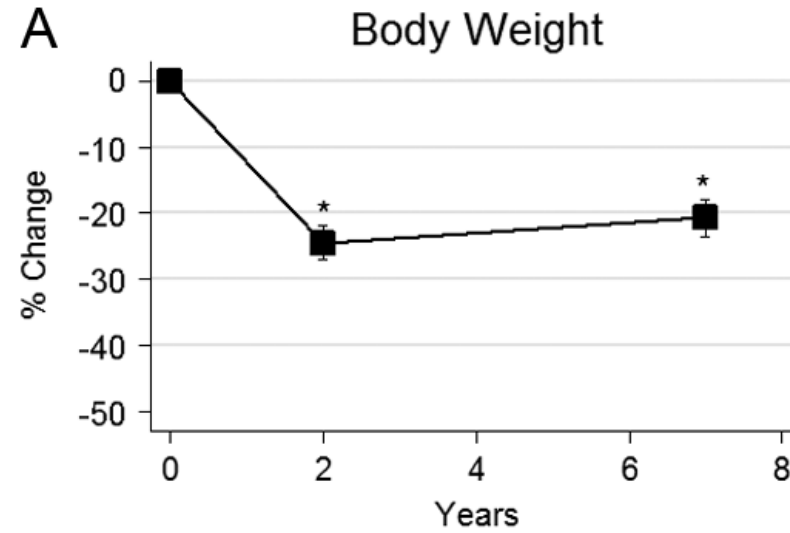
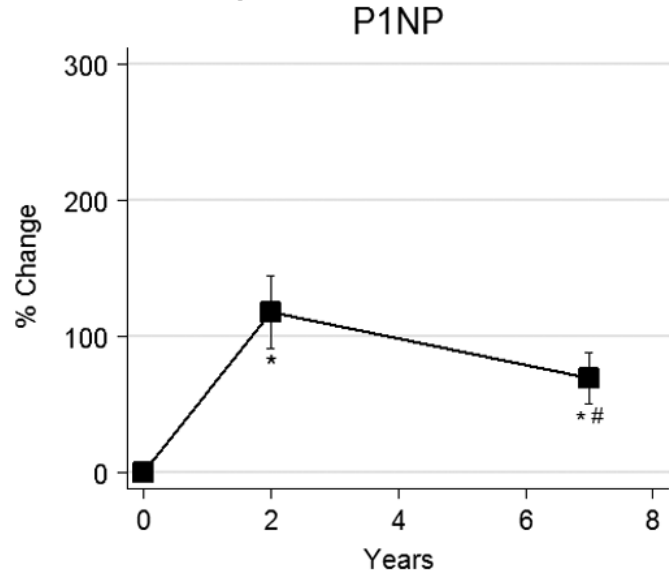


Fig. 2. Mean percent change in areal bone mineral density from baseline to 1 year after sleeve gastrectomy ($n = 48$) and Roux-en-Y gastric bypass ($n = 44$) - Adapted from [34]

Bars indicate 95% confidence intervals. P -values were calculated using independent samples t -test. Abbreviations: SG, sleeve gastrectomy; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; aBMD: areal bone mineral density.

Blijvend verlaagde BMD na bariatric

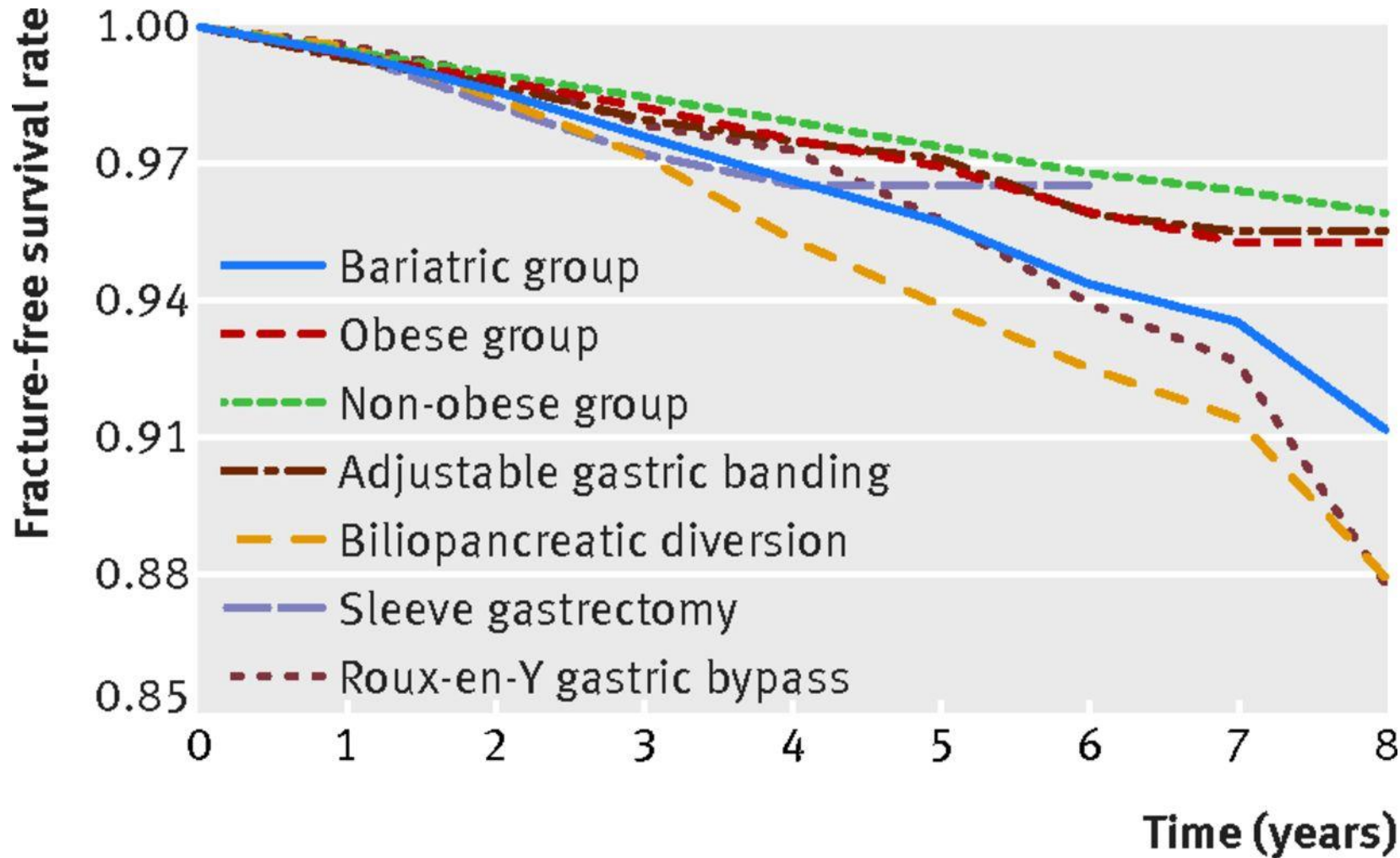


Fracturen na bariatric

- Verhoogde incidentie van fracturen na bariatric, zowel meta-analyses als vergelijkende studies
- Wel beperkte lange termijn follow-up
 - Effect pas minimaal 3 jaar na bariatric
- Verschillen tussen procedures
- Effect van leeftijd speelt grote rol
 - Echter verhoogde incidentie fracturen in “jonge” populatie

Fracturen

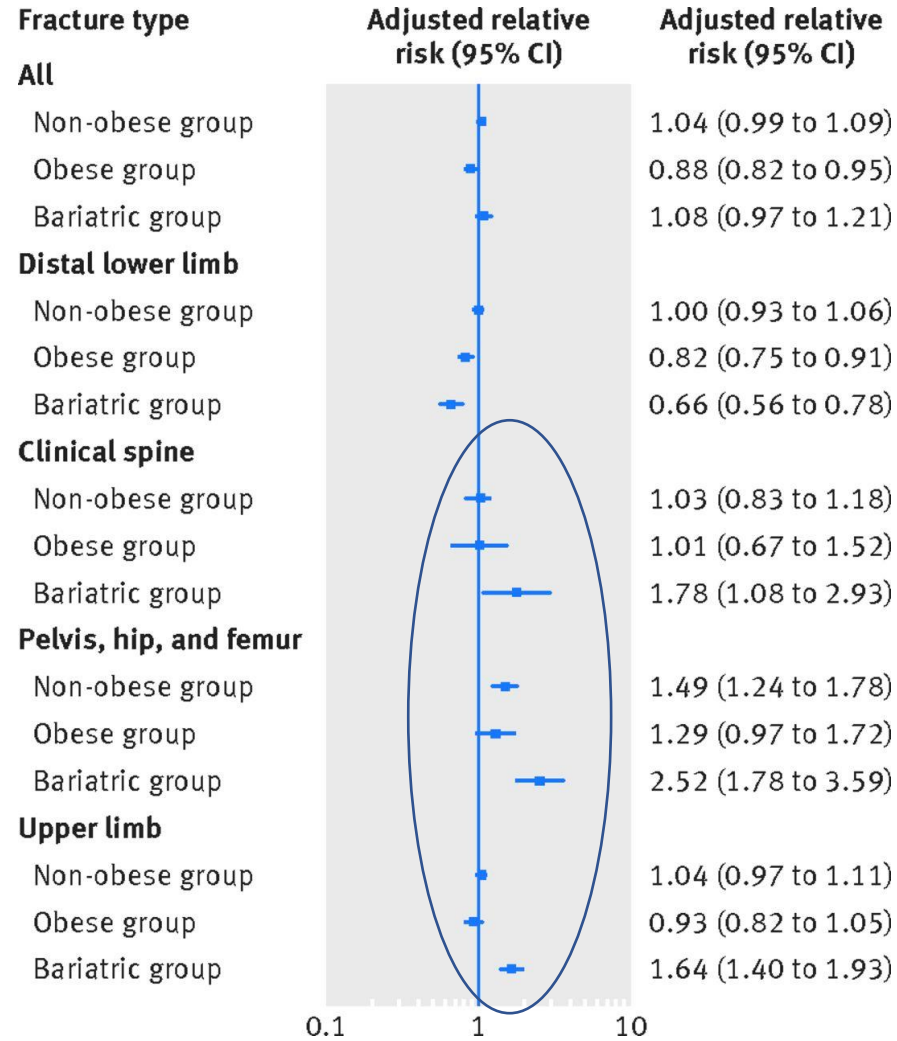
Fig 4 Non-adjusted fracture-free survival rate (all fractures) by group and by type of bariatric procedure (for period between 2006 and 2014).



12676 patienten na bariatie, gematchd (leeftijd/geslacht) met obese en niet obese patienten

- RR fractuur 1,38 (1.23–1.55)
- Met name bepaald door BPD (RR 1,6; 1.25–2.03)

Fig 2 Change in fracture risk after versus before surgery (or index date) within each group for all fractures and by fracture site.



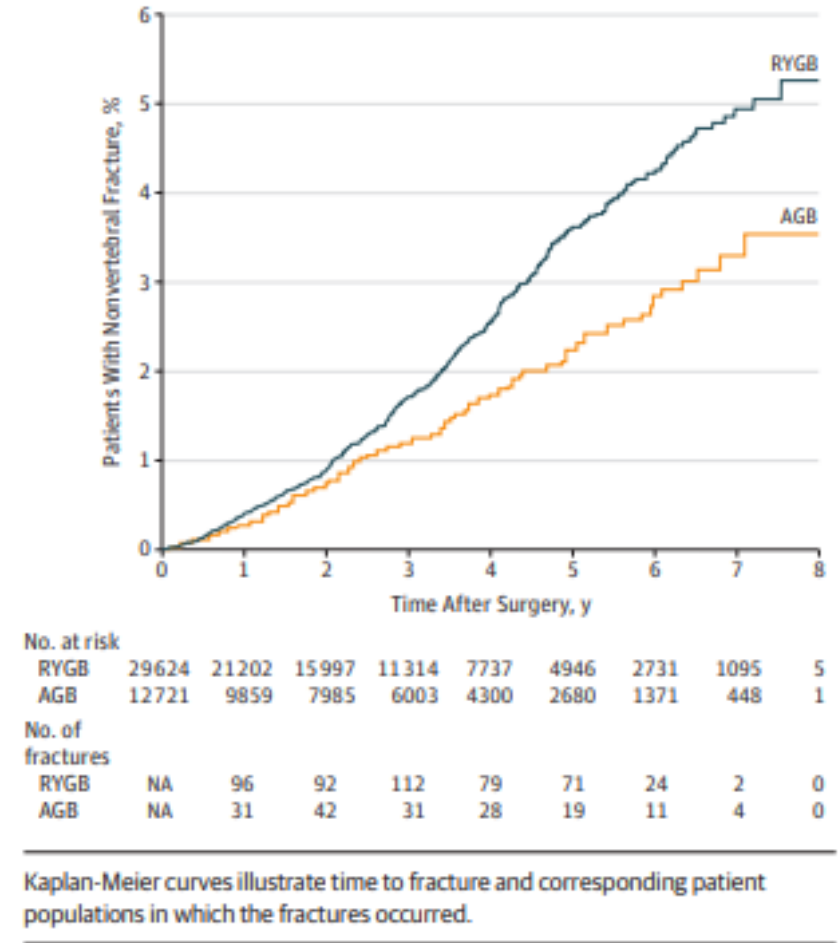
Catherine Rousseau et al. BMJ 2016;354:bmj.i3794



Fracturen na bariatric

- Restrospectief cohort 42 345 obese patienten
- 29 624 RYGB versus 12 721 maagband
- Fractuur incidentie
 - na RYGB 6.6 (95% CI, 6.0-7.2) vs
 - na maagband 4.6 (95% CI, 3.9-5.3)
- Geen verschil in leeftijd / sexe

Figure 2. Nonvertebral Fracture After Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) and Adjustable Gastric Banding (AGB)



Voorkomen van botverlies

- Standaard suppletie
- Controle en behandeling hyperparathyreoïdie
- Behandeling ondervoeding / hypoalbuminemie

- Belasting en beweging
- Hormonale suppletie (oestrogeen vs testosteron)

Guidelines

- ASMBS 2021 (update 2016)
 - 3000 IE cholecalciferol per dag, 1200-1500 mg calcium.
 - Doel: vitamin D levels >50-75 nmol/l, normal calcium, PTH, AF, urine excretie
Recalcitrant cases of vitamin D deficiency and hyperparathyroidism > active vitamin D (Grade D advise).
- DSMBS 2020 (EASO/DSMBS)
 - Calcium/cholecalciferol 500/400 3 tablets, multivitamin 3000 IE (75 mg)
- IOF
 - Dexa scan bij vrouwen (>65) mannen (>70), en ogv fractuur risico

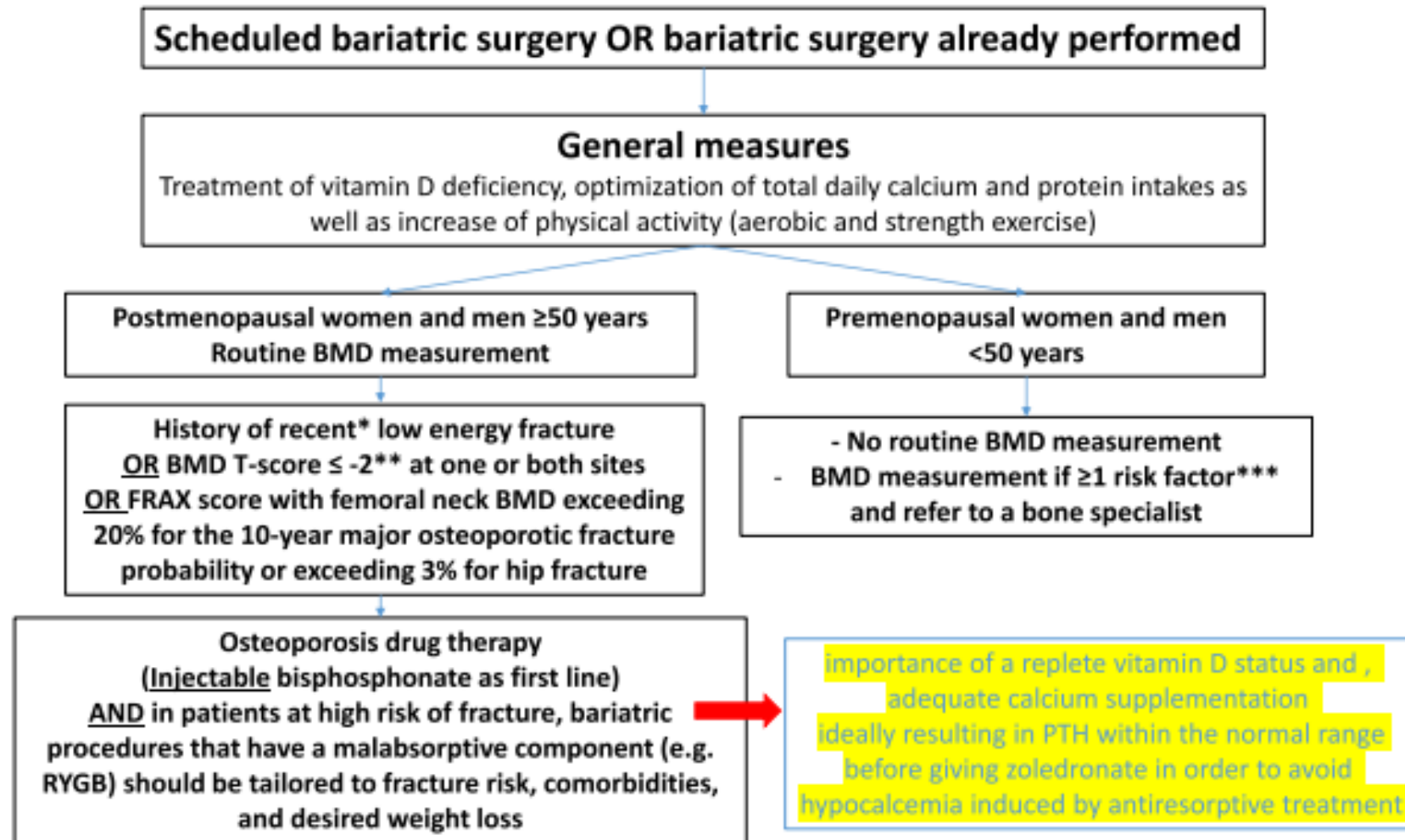


Fig. 4. * In the last 2 years

** A BMD intervention threshold at T-score – 2.0 at spine or hip would be reasonable

*** history of low energy fracture after 40 years of age, Asthma or COPD, heart attack, angina, stroke or TIA, Chronic liver disease, Chronic Kidney disease (stage 4 or 5), Parkinson's disease, Rheumatoid arthritis or SLE, Malabsorption (e.g. Crohn's disease, ulcerative colitis, celiac disease), Endocrine problems (e.g. thyrotoxicosis, Hyperparathyroidism, Cushing's syndrome), epilepsy or taking anticonvulsants, history of hip fracture in the patient's mother or father, currently exposed to oral glucocorticoids or has been exposed to oral glucocorticoids for more than 3 months at a dose of prednisolone of 5 mg daily or more.

Behandeling hyperparathyreoïdie

- Standaard behandeling volgens richtlijn (NVVH, EASO)
 - Multivitamine 3000IE
 - 3 dd 500/400-800 mg/IE calcium/vit D
- Optimalisatie calcium suppletie
 - Tot 4 gram/dag (meestal max 3 gram)
- Rationale voor behandeling met alfacalcidol
 - Betere opname door farmacokinetische eigenschappen
 - Verhoogde calcitriol spiegels stimuleren directe calcium opname
 - Suppressief effect op PTH (bij schildklierzellen gevoeliger voor serum calcium)
 - Therapietrouw beter
 - Geregistreerd voor hyperparathyreoïdie bij CNI

Behandeling calcium carbonaat vs citraat

- Actuele discussie sinds calciumcarbonaat/vitamine uit basispakket is
- Citraat opname is onafhankelijk van maagzuur
- Zeer beperkte data

Fig. 2 Serum PTH. a Data are presented as mean and standard deviation. The omnibus difference between the calcium supplements were statistically significant ($p < 0.0001$, repeated measures analysis). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs. time 0; (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$, (†) $p < 0.001$ vs. calcium carbonate. b Symbols and lines represent individual subjects. Solid bars indicate the mean Δ AUC of each phase

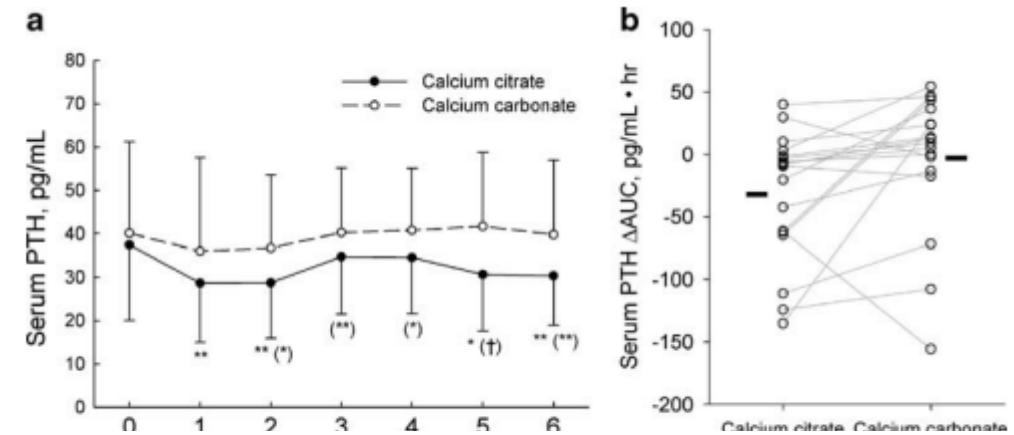
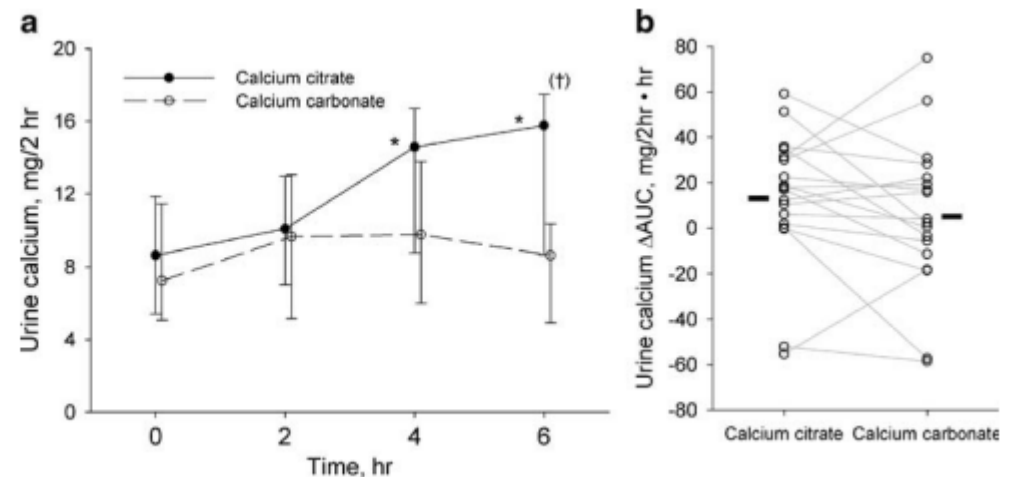
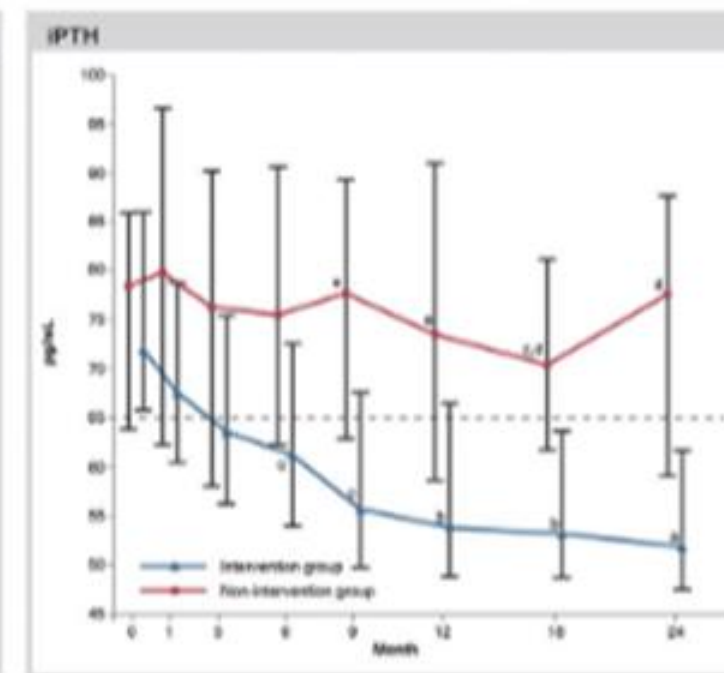
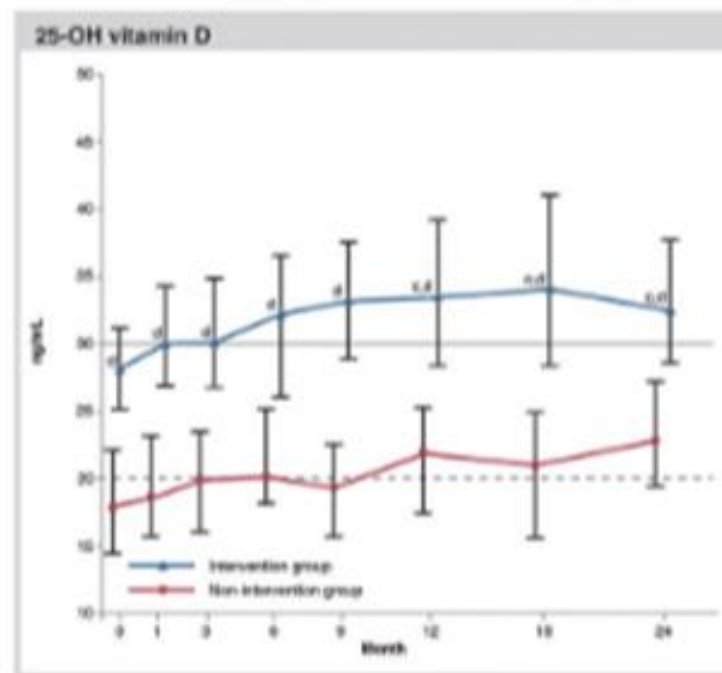
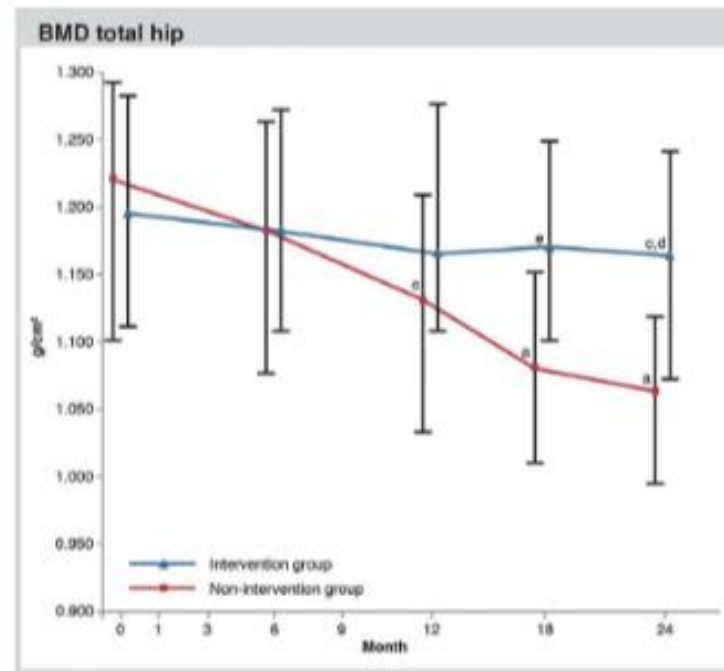
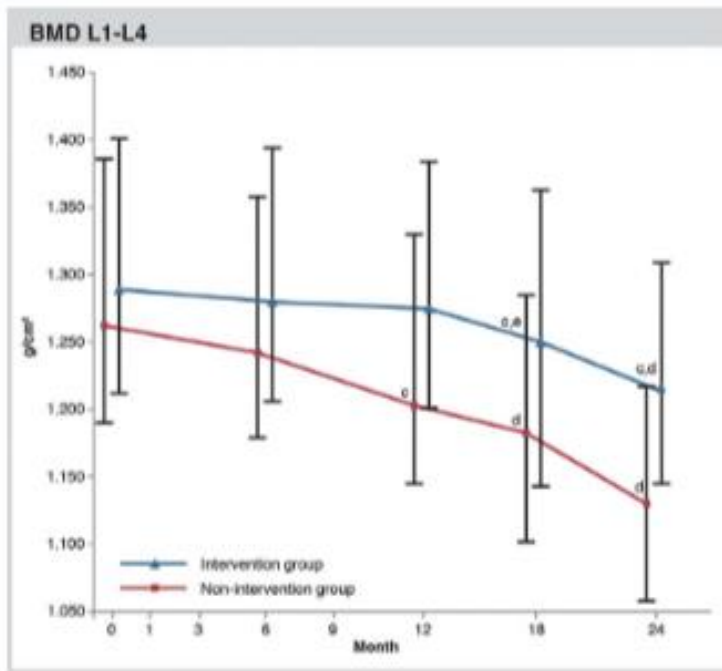


Fig. 3 Urine calcium. a Data are presented as geometric mean and 95% confidence interval. * $p = 0.001$ compared Time 0 within phase, (†) $p = 0.01$ compared to calcium carbonate. The response differences over time between the calcium supplements were statistically significant ($p = 0.03$, supplement by hour interaction). b Symbols and lines represent individual subjects. Solid bars indicate the mean Δ AUC of each phase



Beweging en eiwit intake

- RCT: intensieve behandeling versus geen behandeling
- Interventie
 - 8000IE colecalciferol/week preoperatief, 16000IU postoperatief
 - 1000 mg calciumcitraat
 - BMI afhankelijke eiwit supplementen
 - Beweegprogramma (Nordic walking)



Samenvatting / Take home

- Verminderde calcium / vitamine D opname na bariatric, gevolg is secundaire hyperparathyreoïdie
- Duidelijke afname BMD, en een toegenomen fractuur risico
- Hoge dosis als standaard suppletie, therapietrouw is probleem
- Controle en behandeling hyperparathyreoïdie met extra calcium
 - Mogelijk een rol voor citraat, alfacalcidol
- Beweging en eiwit intake
- Meer screening op osteoporose

Evaluatie en besluitvorming initiatie medicatie bij patient met risicofactoren (zonder recente fractuur of glucocorticoiden)

Risicoscore ≥ 4 (patient > 60 jaar volgens module identificatie voor aanvullend onderzoek)

Klinische risicofactoren, valrisico inschatting en voedingsanamnese

DXA+VFA voor uitgangssituatie + therapiekeuze

Tabel 2.3: Fractuurrisicoscore; bij een totaal van 4 punten of meer wordt een DXA geadviseerd

Risicofactor	Risicoscore
Gewicht < 60 kg en/of BMI < 20 kg/m ² [§]	1
Leeftijd > 60 jaar	1
Leeftijd > 70 jaar (dan risicoscore > 60 jaar niet extra meetellen)	2
Eerdere fractuur na het 50e levensjaar [#]	1
Heupfractuur bij een ouder	1
Verminderde mobiliteit ^{**}	1
Reumatoïde artritis	1
Meer dan 1 keer vallen in het laatste jaar [@]	1
Aandoening of situatie geassocieerd met secundaire osteoporose [*]	1
Gebruik van glucocorticoiden (> 3 maanden; $\geq 7,5$ mg/dag) ⁻	4

§ Bij een lengte < 1.73 meter is de BMI te prefereren boven het absolute gewicht van 60 kg (bij een lengte > 1.73 meter heeft iedereen met een gewicht < 60 kg een BMI < 20 kg/m²)

Bij recente fractuur (korter dan 1 jaar geleden) zie subvraag 1 CBO-richtlijn

** gedefinieerd als hulpmiddel bij lopen of > 4 weken niet lopen in het laatste jaar

@ Bij regelmatig vallen (> 1 keer in het laatste jaar): zie hoofdstuk 3 voor nadere toelichting

*Aandoening of situatie geassocieerd met secundaire osteoporose:

Onbehandeld hypogonadisme bij mannen en vrouwen:

- bilaterale orchidectomie en ovariectomie

Osteoporose in mannen

Original article

Three-year follow-up of bone status in male patients after bariatric surgery—a prospective single-center cohort study

Daniëlle Susan Bonouvrie, M.D.^{a,*}, Hans de Boer, M.D., Ph.D.^b,
Edo O. Aarts, M.D., Ph.D.^{c,d}

^aDepartment of Bariatric Surgery, Rijnstate Hospital/Vitalys Clinics, Arnhem, Netherlands

^bDepartment of Internal Medicine, Rijnstate Hospital, Arnhem, Netherlands

^cWeighWorks Clinics, Obesity Treatment, Oosterbeek, Netherlands

^dObesity Treatment, Allurion Clinic, Hilversum, Netherlands

Received 3 August 2020; accepted 20 November 2020

Methods: Twenty-four male BS candidates were prospectively enrolled. Anthropometric characteristics, serum gonadal hormones, markers of bone metabolism, and BMD were measured at baseline, 6-, 12- and 36-months postoperatively.

Results: Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and adjustable gastric banding (AGB) were performed in 15 and 9 patients, respectively. Nineteen patients completed the 3-year follow-up. At 3 years, BMD of the right and left femur had decreased by $9.1 \pm 7.2\%$ and $9.4 \pm 5.8\%$ for RYGB and by $6.7 \pm 3.9\%$ and $4.5 \pm 2.8\%$ for AGB. Radius BMD had decreased by $14.0 \pm 5.6\%$ for RYGB and $5.9 \pm 4.1\%$ for AGB, i.e., significantly stronger for RYGB ($P = .006$). Serum parathyroid hormone increased in both groups and 13 of 19 patients developed Vitamin D deficiency. A significant increase of the bone resorption marker was seen only during the first year despite continuation of bone loss. Four patients developed de novo osteopenia or osteoporosis. No fractures were observed.

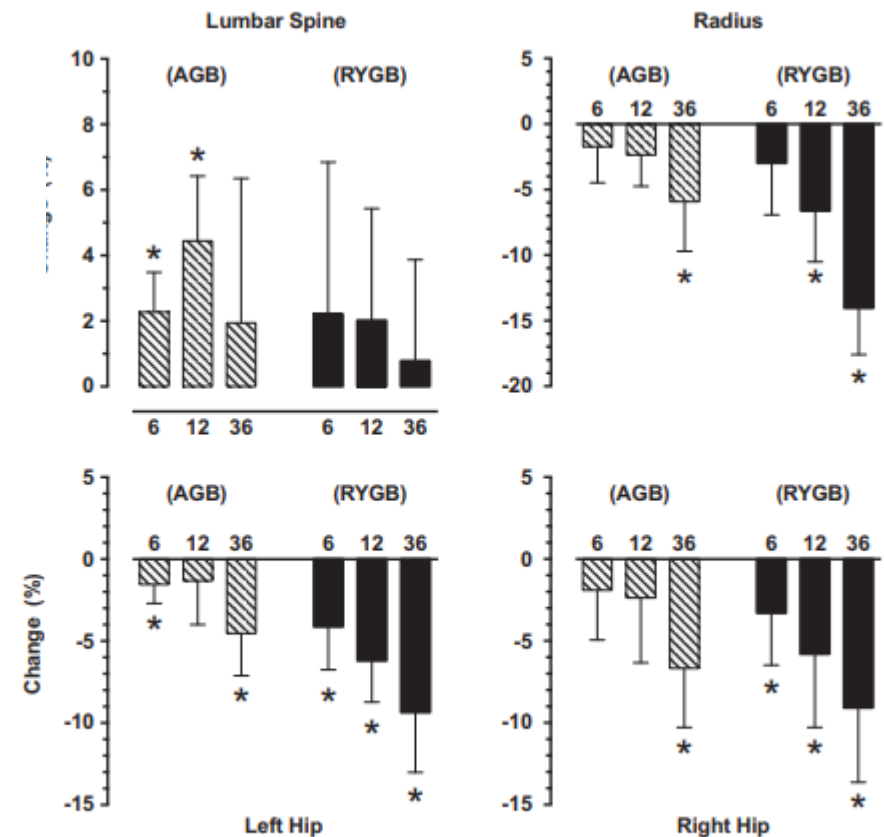


Fig. 2. Percentage change in BMD per anatomic site. RYGB = Roux-en-Y Gastric Bypass; AGB = adjustable gastric banding; CRP = C-reactive protein; * = not approached for the study because inclusion number was met with best possible age match.

Nazorg bariatric

- Een “nieuwe patiënten categorie” – chronische obesitas zorg
- Intensieve nazorg gedurende eerste jaar
 - Groepstrajecten
 - Behandelende ziekenhuis/medisch specialist eindverantwoordelijk
- Daarna jaarlijks gedurende 5 jaar
 - Gewichtsverlies
 - Gezondheid, co-morbiditeit, deficiënties
- Na 5 jaar controle door huisarts
 - Jaarlijkse controle deficiënties
 - VBB, elektrolyten, ijzer, ferritine, vitamine B12, foliumzuur, vitamine D, PTH, zink
 - Op indicatie 24 uurs calcium excretie, vitamine A/B1, magnesium
 - CVRM controle

Complicaties – lange termijn

- Onvoldoende effect – gewichtstoename
- Metabool
 - Ondervoeding
 - Voedingsdeficiënties
 - Postbariatrische hypoglycaemie
- Gastro-intestinaal
 - Chronische buikpijn
 - Chronische diarree
- Chirurgisch
 - Late inwendige hernias
 - Ulcera
 - Reflux

Ondervoeding en deficiënties

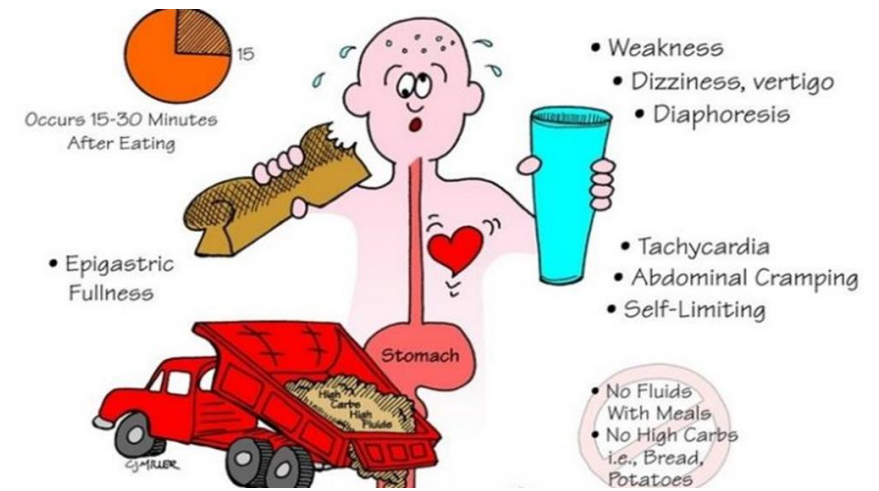
- Ijzer:
 - Verminderde intake, verminderde opname door afname maagzuur en afwezigheid duodenum/jejunum
 - Minimaal 1 dd 200 mg / om de dag 400mg, zo nodig intraveneus
- Vitamine B12
 - Verminderde opname door afgenomen maagzuur, intrinsic factor
 - Oraal of SC suppletie
- Foliumzuur: aanwijzing voor slechte compliance multivitamine
- Vitamine D/calcium:
 - Zeer prevalent en lastig te meten > secundaire hyperparathyreoïdie, toegenomen fracturen
 - Zowel in multivitamine als extra Ca/D tabletten, met name extra calcium intake nodig
 - Bij osteoporose bij voorkeur intraveneuze bisfosfonaten
- Vitamine B1
 - Zeldzaam maar kan ernstige gevolgen hebben, altijd meten bij braken!
- Vitamine ADEK
 - Met name bij malabsorptieve procedures

Ondervoeding en deficiënties

- Hypoalbuminemie 1-13% en soms teveel gewichtsverlies
- Oorzaken
 - Onvolwaardige voeding
 - Angst voor eten / lijngedrag – mechanische klachten
 - Malabsorptie (afwijkende lengte lissen)
- Behandeling
 - Onderliggende oorzaak (stenose) / lijngedrag
 - Optimaliseren voedingstoestand
 - Soms sondevoeding

Wat als het te goed gaat? Dumping

- Vroege dumping:
 - Tijdsrelatie: Ontstaat binnen 1 uur na voedsel inname
 - Klachten: Gastro-intestinaal en vasomotorisch
 - Mechanisme: osmotische, hormonale, autonome effecten
- Late dumping:
 - Tijdsrelatie: 1-4 uur na voedselinname
 - Klachten: symptomen van hypoglycaemie
 - Mechanisme: incretine gedreven hyperinsulinemische respons



Postbariatrische hypoglycaemie

- Definitie

- Neuroglycopenie symptomen
- BS < 2,8 – 3 mMol
- Verbeteren van symptomen na correctie van hypoglycaemie
- Diagnostiek met sensor (continue sensor, freestyle libre)

- Oorzaken

- Vaak >1 jr na bariatric, bij vrouwen, na fors gewichtsverlies, geen DM in VG
- (Te) veel afgifte GLP-1, hyperinsulinemische respons
- Dieetfactoren: voeding hoog glycaemische index

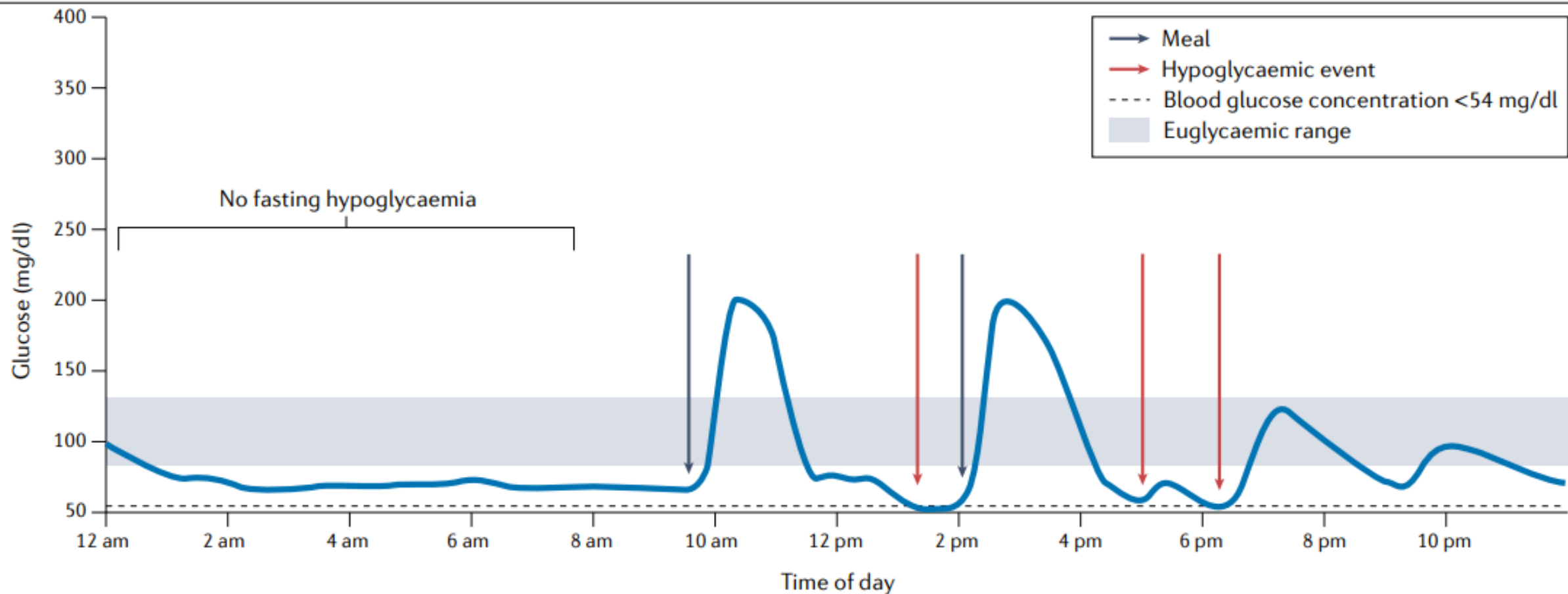


Fig. 4 | An example of a daily pattern of glucose in a patient with post-bariatric hypoglycaemia. This figure represents a typical pattern of plasma levels of glucose throughout the day in a patient with post-bariatric

hypoglycaemia. Nocturnal hypoglycaemia is rarely observed. After a meal, sharp increases occur in plasma levels of glucose, followed by rapid drops that often lead to hypoglycaemia.

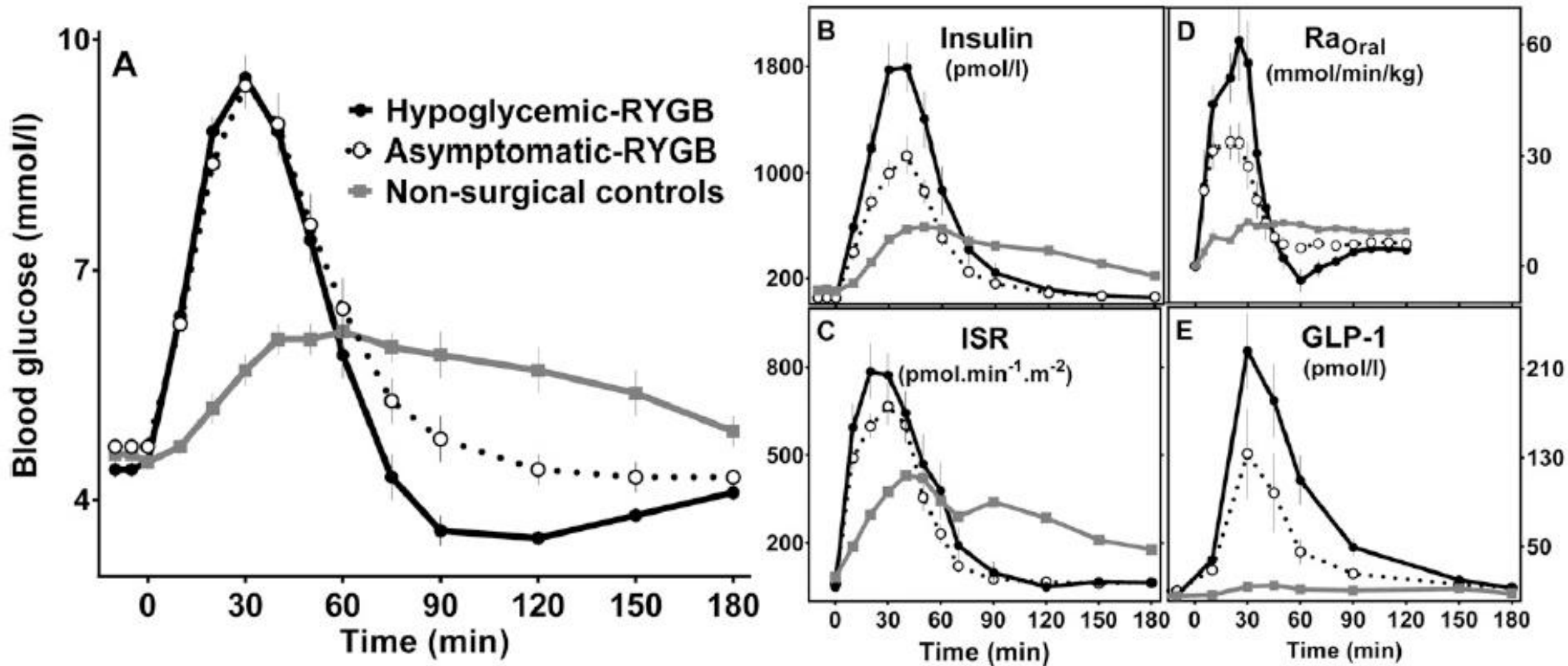


Figure 1. Typical glycemic and hormonal patterns in the fasting state and after mixed meal. (A) Blood glucose, (B) plasma insulin, and (C) insulin secretory response (ISR) to meal ingestion. (D) Systemic appearance of ingested glucose (Ra_{Oral}) and (E) circulating glucagon-like peptide 1 (GLP-1) levels during meal tolerance test in RYGB subjects with (black ● and solid line) and without (black ○ and dashed line) hypoglycemia and nonsurgical controls (gray ■ and solid line). Reproduced from Salehi *et al.* (6, 10).

Behandeling - Dieet

- Eerste keus én van belang bij medicatie
 - “niet oorzaak van PBH, maar wel noodzakelijk voor behandeling”
- Porties verdelen, meerdere kleine porties, evt liggen na inname
- Vermijden producten met hoog glycaemische index, beperken KH
- Meer eiwit en vezels, gemengde maaltijden

- Consensus: indien hypoglycaemie niet gepaard gaan met bewustzijnsverlies is conservatieve behandeling geoorloofd
 - Effecten lange termijn? Hypo unawareness?

Behandeling - medicatie

- Acarbose
 - A-glucosidase remmer: vertraagd vrijkomen van monoglyceriden uit
- Diazoxide
 - Remt insuline afgifte door remmen ATP gevoelige kalium kanalen in B-cellen
- GLP-1
 - Veranderde voedselinname
 - Verbeterde glucagon respons op hypoglycaemie
 - Competitief effect geactiveerde GLP-1 receptor: suppressief effect op beta-cellen om insuline af te geven bij lage glucose
- Octreotide
 - Vertraagd voedselpassage, remt afgifte GLP-1, PYY

Effect of calcium citrate vs calcium carbonate on elevated parathyroid hormone after Roux-en-Y gastric bypass. A double-blinded, randomized trial

Lene Ring Madsen ^{1 2}, Rasmus Espersen ^{1 2}, Lars Rejnmark ^{1 2}, Bjørn Richelsen ^{1 2}

Affiliations [+ expand](#)

PMID: 30107042 DOI: 10.1111/cen.13836

- Enzymen bij diarree klachten
- Weight regain
- Hormonale veranderingen, PCOS, menopauze
- Tips voor de eerstelijns diëtist

The Effect of Exercise for the Prevention of Bone Mass After Bariatric Surgery: a Systematic Review and Meta-analysis

Florêncio Diniz-Sousa^{1,2}  · Giorjines Boppre^{1,2}  · Lucas Veras^{1,2}  · Alba Hernández-Martínez³  · José Oliveira^{1,2}  · Hélder Fonseca^{1,2} 

Received: 2 September 2021 / Revised: 24 December 2021 / Accepted: 29 December 2021 / Published online: 15 January 2022
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2022

Abstract

We aimed to assess if exercise applied after bariatric surgery (BS) improves bone mineral density (BMD) compared to usual care. Systematic search was conducted up to January 2021. Effect measures were determined using standardized mean difference (SMD) with 95% confidence interval (CI). Certainty evidence was assessed according to GRADE. Four clinical trials encompassing 340 patients were included. Exercise induced a positive BMD effect at total hip (SMD = 0.37 [95% CI 0.02, 0.71]; very low certainty evidence), femoral neck (SMD = 0.63 [95% CI 0.19, 1.06]; low certainty evidence), lumbar spine (SMD = 0.41 [95% CI 0.19, 0.62]; low certainty evidence), and 1/3 radius (SMD = 0.58 [95% CI 0.19, 0.97]; low certainty evidence). Exercise undertaken after BS seems to induce a positive effect on BMD.

Keywords Meta-analysis · Weight loss surgery · Bone mass · Exercise