

Нарушение метаболизма кальция после бариатрических вмешательств (лекция для врачей)

Е.А.Трошина¹, Н.В.Мазурина¹, Н.А.Огнева¹, Ю.И.Яшков²

¹ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России, Москва;

²ЗАО Центр эндохирургии и литотрипсии, Москва

На сегодняшний день наиболее эффективным методом лечения при морбидном ожирении (индекс массы тела более 40 кг/м²) является бариатрическая хирургия [22, 24].

Различают гастроограничительные операции (направленные на уменьшение объема желудка – бандажирование и продольная резекция желудка) и более сложные, включающие в себя шунтирующий компонент (гастрошунтирование и билиопанкреатическое шунтирование – БПШ), при которых наряду с резекцией желудка выполняется реконструкция тонкой кишки с целью создания мальабсорбции, в первую очередь жиров [2, 34].

Нарушения кальциевого обмена в той или иной степени определяются после всех бариатрических вмешательств, однако выраженные изменения присутствуют в первую очередь шунтирующим процедурам.

Так, БПШ, являясь технически самой сложной операцией (включает уменьшение объема желудка и исключение из пищеварения двенадцатиперстной – ДПК, тощей и части подвздошной кишки), приводит к наиболее выраженному и стабильному эффекту, способствуя потере до 75% избыточной массы тела. Однако, *учитывая массивную перестройку тонкого кишечника, нормальная абсорбция кальция и витамина D нарушается, что способствует повышенному риску гипокальциемии, а значит, может негативно отразиться на состоянии минерального обмена* [20, 23, 51].

Таким образом, всем пациентам, перенесшим бариатрические операции, показаны пожизненное наблюдение и регулярный прием комплекса витаминов и микроэлементов [2, 20, 34].

Первые статьи, в которых были описаны метаболические заболевания костей, возникшие после хирургических вмешательств на желудочно-кишечном тракте, были опубликованы еще в 1970-е годы и рассматривали прежде всего последствия гастрэктомии и тощеподвздошного шунтирования (сейчас из-за множества побочных эффектов от проведения данных операций отказались). К настоящему времени количество публикаций, посвященных этой проблеме, исчисляется сотнями. Причем временные промежутки от даты оперативного вмешательства до момента обследования пациентов варьируют от 8 нед до 30 лет [4, 14, 17, 19, 27, 32, 45, 47, 58]. Однако самые значительные клинические проявления костной патологии отмечались у пожилых пациентов, оперированных еще в 1970-е годы, и были расценены как хронический оксалатовый нефролитиаз и тяжелый остеопороз, но на самом деле первопричиной выступала выраженная мальабсорбция, приведшая к драматическим нарушениям кальциевого обмена [19, 32, 58].

Дефицит витамина D является одной из главных причин нарушения метаболизма кальция в бариатрической кагорте.

При этом стоит отметить, что ожирение само по себе ассоциировано с недостаточностью витамина D, это обусловлено несколькими механизмами. Во-первых,

при ожирении витамин D, являющийся жирорастворимым, распределяется в большом объеме ткани, что приводит к снижению его концентрации в плазме крови. Во-вторых, можно предполагать, что при ожирении снижается естественная продукция витамина D в коже под влиянием солнечного света, поскольку тучные люди носят более закрытую одежду и меньше времени проводят на солнце. И, наконец, снижается печеночный синтез кальцидола в связи со стеатозом печени, развивающемся при морбидном ожирении [3, 6, 37, 42, 59].

Исследования, направленные на оценку распространенности дефицита витамина D при морбидном ожирении, выявили его у более чем 60% пациентов – кандидатов на хирургическое лечение [11, 31]. Кроме того, распространенность повышенного паратиреоидного гормона (ПТГ) в этой группе населения колеблется от 25 до 50% [1, 31, 50], отмечена негативная ассоциация между жировой тканью и состоянием минеральной плотности костной ткани (МПКТ), а также риском переломов.

Такие изменения плотности кости при ожирении помимо описанного дефицита витамина D и вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) можно объяснить тем, что развитие адипоцитов и остеобластов происходит из мезенхимальной стромальной клетки с дальнейшей их активацией через рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором γ (PPAR- γ). Вероятно, при ожирении преобладает адипогенез, обедняя при этом развитие остеобластов [49, 53].

Также негативное влияние на МПКТ оказывает **ряд гормональных факторов** [26].

Имеющаяся при ожирении центральная катехоламинергическая и серотоническая дисрегуляция приводит к развитию состояния гиперреактивности или гиперсенсбилизации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и повышению активности симпатической нервной системы и характеризуется гиперсекрецией кортиколиберина, нарушением импульсной секреции адренкортикотропного гормона (АКТГ), снижением чувствительности к минимальным дозам кортикотропина и дексаметазона и повышенной продукцией кортизола [7, 29, 52]. Наряду с этим нарушается и периферический метаболизм кортикостероидов: увеличивается метаболический клиренс кортизола, в адипоцитах сальника из-за повышения активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы ускоряется конверсия неактивного кортизона в кортизол, тем самым негативно влияя на метаболизм кальция [48]. Избыток глюкокортикоидов подавляет остеогенез, снижает кишечную абсорбцию кальция и повышает почечную экскрецию, создавая тем самым отрицательный кальциевый баланс, что приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и выраженной костной резорбции [33, 38]. Также на фоне хронической гиперкортизолемии развиваются и прогрессируют гиперлептинемия и лептинорезистентность. Гиперлептинемия в свою очередь оказывает стимулирующее влияние на некоторые

гипоталамические факторы, в частности на АКТГ-рилизинг-фактор, замыкая порочный круг и приводя к прогрессирующему ожирению и патологическим изменениям кальциевого обмена [16]. Изменение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, имеющееся при ожирении, приводит также к торможению секреции соматолиберина и гонадолиберина, а значит, к снижению секреции гормона роста и половых стероидов, что также негативно влияет на костный метаболизм.

Таким образом, исходно имеющиеся патологические изменения кальциевого обмена у пациентов – кандидатов на хирургическое лечение ожирения закономерно усугубляются после проведения бариатрических вмешательств.

Так, после шунтирующих процедур место нормальной абсорбции кальция «выключается» (ДПК и проксимальный отдел тощей кишки), что ведет к повышенному риску гипокальциемии [41]. В норме в ДПК может всасываться от 80 до 100% поступающего с пищей кальция – витамин D-зависимый активный транспорт (это так называемый трансцеллюлярный механизм). В отсутствие ДПК и проксимального отдела тощей кишки в оставшихся отделах тонкого кишечника кальций может всасываться парацеллюлярным путем, что является менее эффективным механизмом (усваивается лишь 20% кальция пищи). Также хорошо известно, что необходимым компонентом всасывания кальция в кишечнике является витамин D. Одним из защитных механизмов, направленных на поддержание нормокальциемии в условиях сниженной абсорбции кальция, является увеличение ПТГ, что непосредственно приводит к увеличению производства 1,25(ОН)-витамина D (кальцитриола) и, что еще более важно, – повышению реабсорбции кальция из костей [32]. Кальцитриол повышает как всасывание кальция в кишечнике, так и резорбтивный эффект ПТГ на кости, т.е. недостаток витамина D в течение длительного времени ведет к ВГПТ, что негативно влияет на МПКТ и может привести к остеопорозу [39].

В целом через 2 года после шунтирующих бариатрических операций дефицит кальция развивается у 10–25% пациентов, через 4 года – у 25–48%; а дефицит витамина D – у 17–52% и 50–63% через 2 и 4 года соответственно [18, 43]. По данным разных авторов, ВГПТ встречается у 15–69% больных (в зависимости от типа перенесенной шунтирующей операции), причем частота его и выраженность увеличиваются с течением времени [21, 23, 36, 60].

Изменения МПКТ после бариатрических вмешательств неоднозначны.

Так, по данным пяти поперечных исследований, не было зафиксировано существенных изменений МПКТ в области бедра у женщин, перенесших разные бариатрические вмешательства [5, 28, 44, 46, 55]. Однако серия проспективных исследований продемонстрировала снижение МПКТ бедра как после гастроограничительных, так и после шунтирующих процедур [12, 13, 15, 21, 25, 30, 35, 56].

Данные об изменениях МПКТ в области позвоночника также противоречивы. Так некоторые проспективные исследования не выявили значительных изменений либо показали небольшой прирост МПКТ позвоночника после гастроограничительных процедур [25, 30, 47, 57]. Однако ряд публикаций указывает на снижение МПКТ позвоночника после шунтирующих операций. Например, по данным одного небольшого поперечного исследования, у мужчин, перенесших тоще-подвздошное или билипанкреатическое шунтирование около 14,8 года назад, МПКТ позвоночника была на 13,5% ниже по сравнению с женщинами в постменопаузе, прооперированными на 7 лет раньше [5]. Снижение МПКТ позвоночника на 3% в первые 9 мес после га-

строшунтирования [13] и до 12,85% [57] к концу второго послеоперационного года, а также уменьшение МПКТ в той же области на 4% через 10 лет после БПШ [40] показано и в других работах. При этом снижение МПКТ позвоночника (в первую очередь у женщин) происходило, несмотря на прием препаратов кальция и добавок витамина D [54].

Таким образом, можно заключить, что бариатрические операции и изменения метаболизма кальция тесно взаимосвязаны, поэтому, независимо от типа планируемого бариатрического вмешательства, все пациенты на дооперационном этапе должны быть обследованы на предмет нарушений обмена кальция и витамина D. Целесообразно определение биохимических параметров крови (общий и свободный кальций, креатинин, мочевины, щелочная фосфатаза, фосфор), 25(ОН)D и ПТГ сыворотки, а также проведение рентгенденситометрии поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости (или при ограничении по массе тела – предплечья недоминантной руки) [2, 20, 34].

Выявленные изменения (гипокальциемия, дефицит витамина D, ВГПТ, снижение МПКТ) подлежат медикаментозной коррекции. Хирургическое лечение целесообразно на фоне нормализации показателей кальциевого обмена. Так, при обнаружении дефицита витамина D у больных с морбидным ожирением показана терапия нативным витамином D в дозах не менее 2000–7000 МЕ/сут, после достижения оптимального уровня сывороточного 25(ОН)D рекомендуется постоянный прием холекальциферола в дозе от 800 до 1000 МЕ/сут [8–10]. При диагностированном дефиците витамина D в послеоперационном периоде требуются от 50 000 до 100 000 МЕ нативного витамина D в день в течение 1–2 нед, далее – поддерживающая доза от 1000 до 7000 МЕ [2, 20, 34]. При развитии ВГПТ возможно назначение активных метаболитов витамина D (альфакальцидола) в индивидуально подобранных дозах в дополнение к препаратам кальция (2000 мг/сут) и нативного витамина D, которые такие пациенты должны получать постоянно.

Таким образом, всем больным, страдающим морбидным ожирением, планирующим и перенесшим бариатрические операции, необходим тщательный мониторинг состояния кальциевого обмена для предупреждения развития тяжелой костной патологии.

Литература

1. Aasheim E, Hofso D, Hjelmetsaeth J et al. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 362–9.
2. American association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic and non-surgical support of the bariatric surgery patient. *Surg Obes Relat Dis* 2008; 4 (Suppl. 5): S109–84.
3. Arunabh S, Pollak S, Yeh J et al. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157–61.
4. Atreja A, Abacan C, Licata A. A 51-year-old woman with debilitating cramps 12 years after bariatric surgery. *Clev Clin J Med* 2003; 70: 417–26.
5. Bano G, Rodin D, Pazianas M et al. Reduced bone mineral density after surgical treatment for obesity. *Int J Obes Relat Metab Dis* 1999; 23 (4): 361–5.
6. Bell N, Epstein S, Greene A et al. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370–3.
7. Björntorp P, Holm G, Rosmond R. Hypothalamic arousal, insulin resistance and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16 (5): 373–83.
8. Bordelon P, Gbetu M, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80 (8): 841–6.
9. Cannell J, Hollis B. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev* 2008; 13: 6–20.
10. Cannell J, Hollis B, Zasloff M et al. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 107–18.
11. Carlin A, Rao D, Meslemani A et al. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2006; 2: 98–103.
12. Carrasco F, Ruz M, Rojas P et al. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 41–6.

13. Coates P, Fernstrom J, Fernstrom M et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (3): 1061–5.
14. Collazo-Clavell M, Jimenez A, Hodgson S et al. Osteomalacia after Roux-en-Y gastric bypass. *Endocrine Practice* 2004; 10: 287–8.
15. Cundy T, Evans M, Kay R et al. Effects of vertical-banded gastroplasty on bone and mineral metabolism in obese patients. *Br J Surg* 1996; 83 (10): 1468–72.
16. Dagogo-Jack S, Tjokodi G, Umamabeswaran I. Inhibition of Cortisol Biosynthesis Decreases Circulating Leptin Levels in Obese Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (9): 5333–5.
17. De Prisco C, Levine S. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. *Am J Med Sci* 2005; 329 (2): 57–60.
18. Dolan K, Hatzifotis M, Newbury L et al. A comparison of laparoscopic adjustable gastric banding and biliopancreatic diversion in superobesity. *Obes Surg* 2004; 14: 165–9.
19. Eddy R. Metabolic bone disease after gastrectomy. *Am J Med* 1971; 50: 442–9.
20. Endocrine and Nutritional Management of the Post-Bariatric Surgery Patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4823–43.
21. Fleischer J, Stein E, Bessler M et al. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (10): 3735–40.
22. Freedman D, Ron E, Ballard-Barbash R et al. Body mass index and all-cause mortality in a nationwide US cohort. *Int J Obes (Lond)* 2006; 30: 822–9.
23. Gasteyger Ch, Suter M, Gaillard R et al. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1128–33.
24. Gastrointestinal surgery for severe obesity: NIH Consensus Statement Online 1991; 9 (1): 1–20.
25. Giusti V, Gasteyger C, Suter M et al. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: potential role of serum C telopeptides for follow-up. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29 (12): 1429–35.
26. Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Catalán V et al. The bone-adipose axis in obesity and weight loss. *Obes Surg* 2008; 28: 1134–43.
27. Goldner W, O'Dorisio T, Dillon J et al. Severe metabolic bone disease as a long-term complication of obesity surgery. *Obes Surg* 2002; 12: 685–92.
28. Goode L, Brolin R, Chowdury H et al. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res* 2004; 12 (1): 40–7.
29. Grey A, Bolland M, Gamble G et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreased bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92 (4): 1305–10.
30. Guney E, Kisakol G, Ozgen G et al. Effect of weight loss on bone metabolism: comparison of vertical banded gastroplasty and medical intervention. *Obes Surg* 2003; 13 (3): 383–8.
31. Hamoui N, Kim K, Anthon G, Crookes P. The significance of elevated levels of parathyroid hormone in patients with morbid obesity before and after bariatric surgery. *Arch Surg* 2003; 138: 891–7.
32. Haria D, Sibonga J, Taylor H. Hypocalcemia, hypovitaminosis D osteopathy, osteopenia, and secondary hyperparathyroidism 32 years after jejunoileal bypass. *Endocrin Pract* 2005; 11: 335–40.
33. Hojtbauer L, Gori F, Riggs B et al. Stimulation of osteoprotegerin Ligand and Inhibition of Osteoprotegerin Production by Glucocorticoids in Human Osteoblastic Lineage Cells: Potential Paracrine Mechanisms of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140 (10): 4382–9.
34. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. *Obes Surg* 2007; 17: 260–70.
35. Johnson J, Maber J, Samuel I et al. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. *J Gastrointest Surg* 2005; 9 (8): 1106–10.
36. Johnson M, Maber J, DeMaria E et al. The Long-term Effects of Gastric Bypass on Vitamin D Metabolism. *Ann Surg* 2006; 243: 701–5.
37. Lagunova Z, Porojnicu A, Lindberg F et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res* 2009; 29 (9): 3713–20.
38. Li X, Jin L, Cui Q et al. Steroid effects on osteogenesis through mesenchymal cell gene expression. *Osteoporos Int* 2005; 16 (1): 101–8.
39. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrin Rev* 2001; 22: 477–501.
40. Marceau P, Biron S, Lebel S et al. Does bone change after biliopancreatic diversion? *J Gastrointest Surg* 2002; 6 (5): 690–8.
41. Mason M, Jalagani H, Vitek A. Metabolic complications of bariatric surgery: diagnosis and management issues. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34: 25–33.
42. McGill A, Stewart J, Lithander F et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nut J* 2008; 7: 4.
43. Newbury L, Dolan K, Hatzifotis M. Calcium and vitamin D depletion and elevated parathyroid hormone following biliopancreatic diversion. *Obes Surg* 2003; 13: 893–5.
44. Ott M, Fanti P, Malluche H et al. Biochemical evidence of metabolic bone disease in women following Roux-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 1992; 2 (4): 341–8.
45. Parikh S, Edelman M, Uwaijo G et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrin Metab* 2004; 89: 1196–9.
46. Pereira F, de Castro J, dos Santos J et al. Impact of marked weight loss induced by bariatric surgery on bone mineral density and remodeling. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40 (4): 509–17.
47. Pugnale N, Giusti V, Suter M et al. Bone metabolism and risk of secondary hyperparathyroidism 12 months after gastric banding in obese premenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Dis* 2003; 27: 110–16.
48. Rask E, Olsson T, Soderberg S et al. Tissue-Specific Dysregulation of Cortisol Metabolism in Human Obesity. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 86 (3): 1418–21.
49. Rosen C, Klubanski A. Bone, fat, and body composition: evolving concepts in the pathogenesis of osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122: 409–14.
50. Sánchez-Hernández J, Ybarra J, Gich I et al. Effects of bariatric surgery on vitamin D status and secondary hyperparathyroidism: a prospective study. *Obes Surg* 2005; 15: 1389–95.
51. Skroubis G, Sakellapoulos G, Pougouras K et al. Comparison of nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and after biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2002; 12: 551–8.
52. Soleymania T, Tejavaniija S, Morganb S. Obesity, bariatric surgery, and bone. *Cur Opin Rheumatol* 2011; 23: 396–405.
53. Sul H. Minireview: Pref-1: Role in Adipogenesis and Mesenchymal Cell Fate. *Molecular Endocrin* 2009; 23 (11): 1717–25.
54. Tsiptsis D, Mylonas P, Mead N et al. Bone mass decreases in morbidly obese women after long limb-biliopancreatic diversion and marked weight loss without secondary hyperparathyroidism. A physiological adaptation to weight loss? *Obes Surg* 2009; 19 (11): 1497–503.
55. Valderas J, Velasco S, Solari S et al. Increase of bone resorption and the parathyroid hormone in postmenopausal women in the long-term after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009; 19 (8): 1132–8.
56. Vilarrasa N, Gomez J, Elio I et al. Evaluation of bone disease in morbidly obese women after gastric bypass and risk factors implicated in bone loss. *Obes Surg* 2009; 19 (7): 860–6.
57. Von Mach M, Stoekli R, Bilz S et al. Changes in bone mineral content after surgical treatment of morbid obesity. *Metabolism* 2004; 53 (7): 918–21.
58. Williams S, Licata A. Severe metabolic bone disease in a 76-year-old woman thirty-three years after bariatric surgery. *J Clin Densitom* 2008; 11: 459.
59. Wortbman J, Matsuoka L, Chen T et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nut* 2000; 72: 690–3.
60. Youssef Y, Richards W, Sekbar N et al. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women. *Surg Endosc* 2007; 21: 1393–6.

