

REVISIÓN BREVE

Impacto de la cirugía bariátrica en el tejido óseo

Sonsoles Botella Martínez^{a,*}, Estrella Petrina Jauregui^a y Javier Escalada San Martín^b

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Departamento de Endocrinología y Nutrición, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Recibido el 28 de marzo de 2018; aceptado el 8 de junio de 2018

Disponible en Internet el 25 de septiembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Fracturas;
Metabolismo óseo;
Cirugía bariátrica

Resumen La importante prevalencia y morbimortalidad de la obesidad ha ocasionado un aumento de pacientes sometidos a cirugía bariátrica. Son numerosos los beneficios reportados de la cirugía de la obesidad en distintas esferas de la salud. Sin embargo, no ocurre lo mismo sobre el hueso, donde tiene un impacto negativo. Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en el deterioro del tejido óseo de estos pacientes son complejos y requieren de un estudio en profundidad. El adecuado conocimiento de estos factores permitirá adoptar las herramientas más oportunas para un adecuado abordaje terapéutico.

© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Fractures;
Bone metabolism;
Bariatric surgery

Impact of bariatric surgery on bone tissue

Abstract The important prevalence and morbidity of obesity has generated an increase in bariatric surgery. It has a positive effect in obesity-related comorbidities. However, it's detrimental to bone health. The underline pathophysiological mechanisms are complex and heterogeneous. The knowledge of these factors may lead us to develop an adequate therapeutic intervention.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La obesidad es un problema sanitario de primer orden en base a su elevada prevalencia y a las consecuencias que conlleva sobre la morbimortalidad de la población que la

sufre. Según la Organización Mundial de la Salud, la obesidad y el sobrepeso han alcanzado caracteres de epidemia a nivel mundial. En 2014, más de 1.900 millones de adultos tenían sobrepeso, de los cuales más de 500 millones eran obesos, con perspectiva de ir en aumento si no se logra invertir esta tendencia¹. En España, los datos del estudio ENPE (estudio transversal diseñado para representar a la población española de adultos entre 25 y 64 años) estiman una prevalencia de sobrepeso del 39,3% y de obesidad general del 21,6%².

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(S. Botella Martínez\).](mailto:sonsoles.botella.martinez@navarra.es)

Este alarmante incremento ha llevado consigo un aumento de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de la obesidad, ya que la cirugía bariátrica es un tratamiento eficaz en este trastorno, no solo para el control del peso, sino también para las comorbilidades asociadas (diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad respiratoria, dislipidemia, etc.)^{3,4}. Por el contrario, en el tejido óseo parece tener un efecto negativo que es preciso considerar, con una alteración en la densidad mineral ósea (DMO) y de la microarquitectura ósea⁵. La consecuencia es, lamentablemente, la aparición de fracturas por fragilidad. Se ha demostrado en varios estudios retrospectivos un incremento significativo del riesgo de fractura en pacientes sometidos a cirugía bariátrica frente a controles⁶⁻⁸. Este incremento del riesgo de fractura es mayor para aquellas técnicas con un mayor componente malabsortivo⁹. No obstante, teniendo en cuenta las limitaciones de los estudios retrospectivos, es necesario llevar a cabo más investigaciones de tipo prospectivo.

Fisiopatología

Los mecanismos que subyacen a este efecto deletéreo en el hueso son heterogéneos y todavía no se conocen plenamente. En la figura 1 se resumen los principales factores que conocemos en la actualidad y que detallamos a continuación:

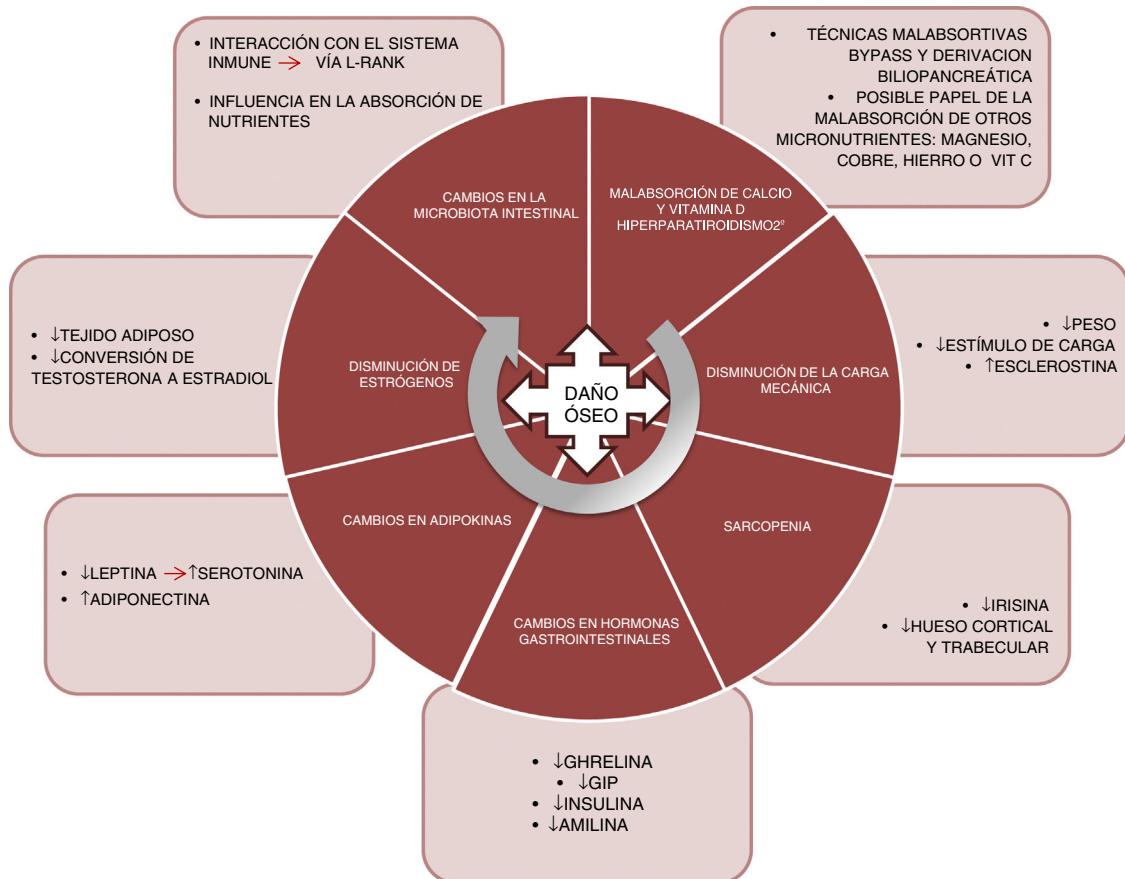


Figura 1 Factores implicados en el daño óseo tras la cirugía bariátrica.

Malabsorción. El primer factor implicado sería la malabsorción de calcio y vitamina D. Las técnicas como el bypass o la derivación biliopancreática alteran la absorción de estos nutrientes, pudiendo dar origen a un hiperparatiroidismo secundario¹⁰. Calcio y fósforo son nutrientes fundamentales en la mineralización del hueso y, por lo tanto, determinantes de la resistencia del mismo a la aparición de fracturas por fragilidad. Asimismo, el papel de la vitamina D es crucial en el metabolismo óseo. Su absorción tiene lugar en yeyuno e íleon, por lo que se ve afectada por aquellas técnicas quirúrgicas que excluyen parte de ese tramo intestinal. El déficit de vitamina D tras la cirugía bariátrica está ampliamente documentado¹¹, con prevalencias del 44% tras bypass gástrico y del 50% tras la derivación biliopancreática¹².

Por otro lado, habría que considerar si el déficit de otros micronutrientes, como el magnesio, tiene un papel relevante en el deterioro de la salud ósea en estos pacientes¹³. La deficiencia de magnesio es relativamente frecuente tras la cirugía. Dalcanale et al. describen un déficit de magnesio tras bypass gástrico del 32,1%¹⁴. La hipomagnesemia está asociada a un descenso de la masa ósea, ya que influye sobre la secreción de PTH y sobre la respuesta del hueso a dicha hormona, dando origen a hipocalcemias refractarias a la suplementación con calcio. Otros micronutrientes, como la vitamina C y ciertos oligoelementos (cobre, manganeso y cinc), actúan como cofactores en la síntesis de las proteínas de la matriz ósea, las colagenasas metaloproteinasas de la matriz, necesarias para el normal metabolismo óseo,

y su deficiencia podría ser otra causa de disminución de la masa ósea en estos pacientes. Y también se han descrito problemas en la absorción de dichos nutrientes tras *bypass* gástrico¹⁵ y derivación biliopancreática¹⁶.

Finalmente, existen dudas sobre el papel del hierro en el riesgo de fractura. Un estudio transversal de la cohorte *The Osteoporotic Fractures in Men Study (MrOs)* demuestra que la saturación de la transferrina y el hierro sérico son predictores independientes de los valores de FGF-23¹⁷. Según esto, niveles disminuidos de hierro podrían ocasionar la elevación de FGF-23, que ocasionaría una disminución de la reabsorción de fósforo, una disminución en la síntesis de 1,25(OH)2D3 y, en consecuencia, favorecería la desmineralización ósea. No obstante, son necesarios estudios que confirmen la correlación del metabolismo del hierro y del FGF-23 en estos pacientes, ya que algunos estudios sitúan la prevalencia de déficit de hierro a los 10 años del *bypass* en torno al 20%¹⁸.

Disminución en la carga. El osteocito es la célula del tejido óseo que actúa como mecanosensor, capaz de detectar cambios en la carga a través de modificaciones en el flujo canalicular que modulan los niveles tanto de esclerostina como de DKK1 (inhibidores de la vía anabólica WNT). Así pues, en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, la importante pérdida ponderal ocasiona una disminución en este estímulo mecánico, con el consecuente incremento de los niveles de esclerostina. Muschitz et al. realizaron un estudio en 52 mujeres premenopáusicas sometidas a cirugía bariátrica (*bypass* o *sleeve*) que fueron seguidas durante 24 meses y donde se objetivó un incremento significativo de la esclerostina y del marcador de resorción CTX, así como una disminución en la DMO tras la intervención¹⁹. En otro estudio realizado en 107 adultos con obesidad aleatorizados en 4 grupos (control, dieta, ejercicio y ejercicio con dieta) se objetivó una pérdida significativa de peso en 2 de los grupos: dieta y dieta con ejercicio; pero de estos 2, solo se incrementó la esclerostina en el grupo con dieta, por lo que se concluye que el estímulo mecánico producido por el ejercicio es fundamental en la regulación de los niveles de esclerostina²⁰.

Sarcopenia. La pérdida de peso que produce la cirugía bariátrica no ocurre solo a expensas de la masa grasa. Al igual que ocurre al realizar un plan de alimentación hipocalórico, también se acompaña de una pérdida de masa muscular²¹. El músculo es un protagonista importante del metabolismo óseo, y cada vez hay más documentación al respecto. Existe un diálogo entre el hueso y el músculo en el que participan miocinas importantes como la irisina. El tratamiento con irisina recombinante ha demostrado, en modelo murino con pérdida de masa ósea producida por suspensión, preservar la densidad ósea trabecular y cortical, así como el volumen trabecular medido por micro-TC²². En la cohorte MrOS (5.994 varones), se evaluó el riesgo de fractura para los pacientes con sarcopenia, obesidad sarcopénica, obesidad sin sarcopenia o ninguna de las condiciones. Se objetivó un incremento del riesgo de fractura significativo en sarcopenia aislada (HR 2,02; 1,06-3,84) y en obesidad sarcopénica (HR 3,11; 1,18-8,17)²³.

Cambios en hormonas gastrointestinales. El tracto gastrointestinal es considerado el mayor órgano endocrino. Son diversas las hormonas cuyas concentraciones se ven

afectadas tras la cirugía de la obesidad. La ghrelina es una de las más importantes. Esta hormona es secretada principalmente en el fundus gástrico y el duodeno. Tiene un efecto positivo en el hueso, estimulando la formación ósea²⁴, e indirecto, ya que estimula la secreción de hormona de crecimiento. Las variaciones en los niveles de ghrelina tras la intervención dependerán de si el reservorio gástrico excluye o no el fundus. Así pues, y como cabe esperar, existe una disminución significativa de ghrelina en aquellos pacientes sometidos a gastrectomía vertical o cruce duodenal, donde el reservorio es vertical²⁵⁻²⁷.

El GIP es secretado en el duodeno y el yeyuno proximal y produce un efecto positivo en el hueso, evitando la resorción ósea y favoreciendo la formación, tal y como se ha demostrado en modelo animal²⁸. Se ha objetivado una disminución significativa de GIP en aquellas técnicas que excluyen el duodeno, como son el *bypass* y la derivación biliopancreática^{29,30}.

En el íleon terminal se secretan el GLP-1 y el péptido YY. Aunque en modelo animal ha demostrado un efecto positivo en el hueso³¹, no se conoce bien el papel de estos péptidos sobre el metabolismo óseo en humanos, ya que los resultados son dispares³². Tras la cirugía de la obesidad, se ha descrito un incremento muy significativo de la secreción posprandial de GLP-1^{33,34}.

Finalmente, las hormonas pancreáticas, insulina³⁵ y amilina³⁶, se ven afectadas de manera similar tras la cirugía bariátrica, experimentando una reducción significativa en el contexto de una menor resistencia insulínica. Ambas hormonas, como es bien sabido, tienen un efecto anabólico en el hueso³⁷.

Cambios en adipocinas. La leptina es secretada principalmente por el tejido adiposo blanco y experimenta una significativa disminución tras la cirugía bariátrica, en relación con la pérdida de masa grasa³⁸. Por el contrario, la adiponectina experimenta un incremento tras la cirugía bariátrica³⁹. El papel de la leptina en el hueso ha sido fuente de discusión; en modelo animal de ratón ob/ob, genéticamente deficitarios de leptina, el tratamiento con leptina produce un incremento de la formación ósea⁴⁰, y en modelo de experimentación parece demostrar un efecto beneficioso, favoreciendo la diferenciación osteoblástica⁴¹. Sin embargo, este efecto no se ha demostrado en estudios clínicos. Recientemente, un estudio plantea una nueva vía de actuación de la leptina en el remodelado óseo a través de la serotonina. Fue realizado en ratones modificados genéticamente carentes de serotonina cerebral (al anular el gen de la enzima triptófano hidroxilasa, Tph2 -/-)⁴². La serotonina ha demostrado tener un potente efecto en la inhibición de la formación ósea y cabría esperar que los niveles de serotonina estuviesen elevados tras la cirugía de la obesidad, lo cual es consistente con la pérdida de masa ósea observada tras la cirugía.

Disminución de estrógenos. La cirugía bariátrica ocasiona una pérdida rápida de tejido adiposo que puede afectar a la conversión, vía aromatasa, de la testosterona en estradiol^{43,44}. Los estrógenos tienen un importante papel en la regulación del metabolismo óseo que ha sido bien documentado, especialmente la inhibición de la resorción ósea, que favorece la apoptosis de los osteoclastos a través del aumento de TGF-β, además de inhibir la producción de IL-6,

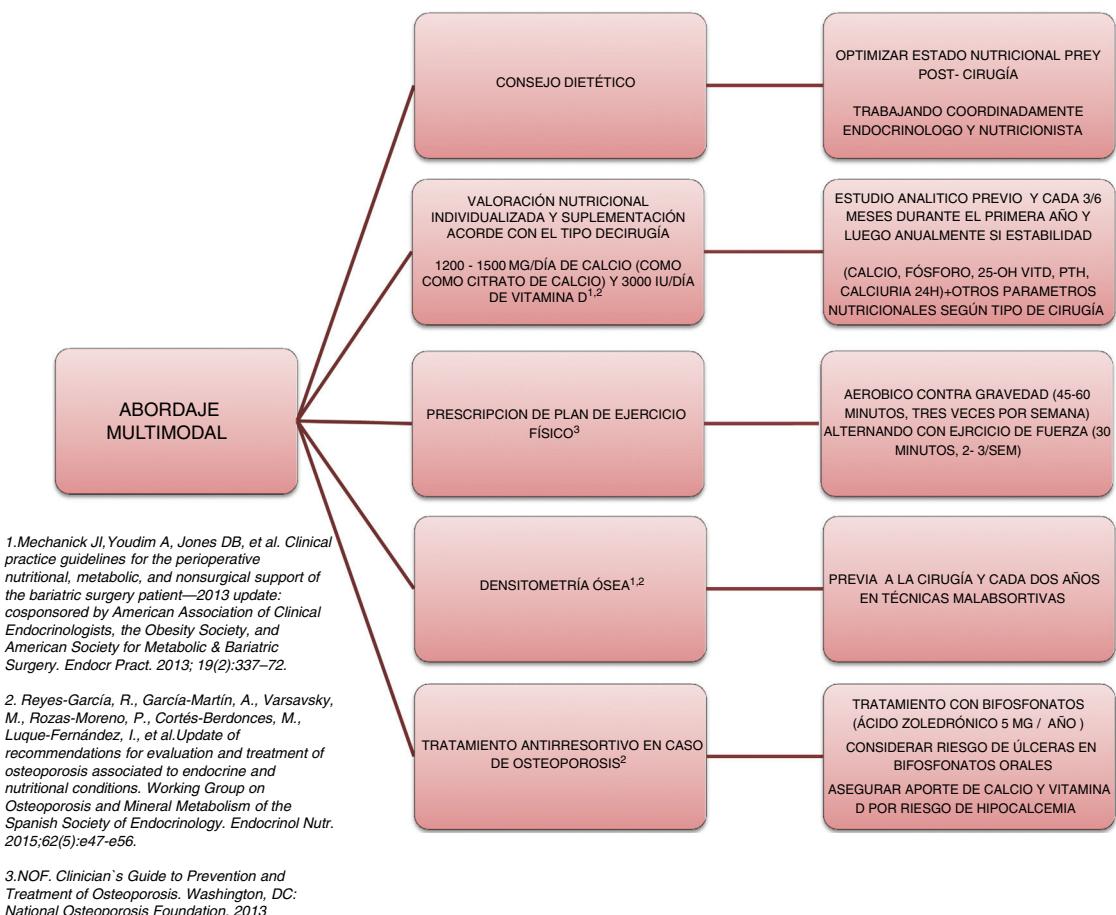


Figura 2 Estrategia de abordaje terapéutico.

principal estímulo para la resorción, y participar en la regulación de la principal vía de resorción, la del ligando del RANK^{45,46}.

Finalmente, un campo para la investigación será el de cómo afectan los cambios en la *microbiota intestinal* en el metabolismo óseo de estos pacientes. Se han descrito modificaciones en la microbiota intestinal tras las diversas técnicas de cirugía bariátrica⁴⁷. La microbiota podría influir en el metabolismo óseo a través de diversos mecanismos, como la absorción de nutrientes, o mediante interacción con el sistema inmune, capaz de regular la osteoclastogénesis a través de la vía del ligando del RANK⁴⁸.

Abordaje y plan terapéutico

La complejidad y la heterogeneidad de la fisiopatología que subyace en el deterioro óseo en estos pacientes hacen necesario un abordaje multimodal (fig. 2).

El primer paso necesario es asegurar un adecuado estado nutricional. Para ello, es precisa la valoración y el seguimiento por un especialista de Endocrinología y Nutrición que realice el consejo nutricional previo y poscirugía y que prescriba los suplementos necesarios para evitar déficits nutricionales. Las recomendaciones de la mayoría de las sociedades científicas, como la American

Society for Metabolic and Bariatric Surgery guidelines⁴⁹ y el Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la SEEN⁵⁰, recomiendan la suplementación con 1.200 a 1.500 mg/día de calcio (como citrato de calcio) y 3.000 IU/día de vitamina D. White et al. muestran en una cohorte de 283 pacientes que fueron suplementados tras la cirugía con 1.200 mg de citrato de calcio y 1.000 IU de vitamina D3, una tasa de hiperparatiroidismo secundario del 46,6%⁵¹. En este sentido, lo recomendable al suplementar es titular los niveles de vitamina D periódicamente hasta alcanzar concentraciones de 30 ng/ml⁵⁰.

Otro aspecto importante a realizar en el abordaje multimodal de estos pacientes es la necesidad de prescribir ejercicio físico para prevenir o tratar la sarcopenia y la pérdida de masa muscular acelerada, y favorecer así el metabolismo óseo. Un estudio de intervención realizado en 220 pacientes intervenidos de *bypass* o *sleeve*, y aleatorizados a intervención o grupo control, objetivó una menor pérdida de DMO y un incremento significativamente menor en los marcadores de remodelado óseo⁵². En dicho estudio, los pacientes del grupo intervención eran suplementados con 28.000 IU de colecalciferol a la semana, durante las 8 semanas previas a la cirugía, tras la cual recibían suplementación con 16.000 IU/semana, 1.000 mg de citrato de calcio y suplemento de proteína diario ajustado según el IMC (rango de 35-60 g/día). Todos los pacientes de dicho

grupo iniciaron un programa de ejercicio, monitorizado por expertos, a las 2 semanas de la cirugía: marcha nórdica adaptada a la frecuencia cardíaca (mínimo de 45 min, 3 veces por semana) y ejercicios de fuerza (mínimo 30 min, 2 veces por semana). Estos resultados coinciden con los publicados por Campanha-Versiani et al. en un grupo de 37 obesos sometidos a *bypass* y con un programa supervisado de ejercicio físico aeróbico contra gravedad y de fuerza⁵³. Teniendo en cuenta la evidencia publicada, la *National Osteoporosis Foundation*⁵⁴ recomienda 2 tipos de ejercicios efectivos para mantener la densidad ósea: 1) los ejercicios donde se soporta el peso corporal o *weight-bearing exercises*, es decir, actividades realizadas contra la gravedad (como caminar, saltar, marcha nórdica, etc.), y 2) los ejercicios de fuerza, donde se realiza una contracción muscular ante una resistencia externa. Por otro lado, la práctica de ejercicio regular mejora la agilidad, la fuerza y el equilibrio, y podrían ayudar a prevenir las caídas. Por todo ello, deberían estar presentes en el plan terapéutico de los paciente sometidos a cirugía bariátrica.

La valoración ósea mediante densitometría (DXA) es una herramienta útil en la valoración de estos pacientes. Son numerosos los estudios prospectivos que demuestran la pérdida de DMO tras la cirugía bariátrica⁵⁵. Se ha especulado si esta disminución de la densidad podría ser un mecanismo adaptativo normal, pero lo cierto es que existe un incremento significativo de fracturas en esta población. Por ello, el Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la SEEN recomienda la realización de DXA para monitorizar la DMO basal precirugía y posteriormente cada 2 años en pacientes sometidos a técnicas malabsortivas (*bypass* gástrico en Y de Roux, derivación biliopancreática). Asimismo, recomiendan la realización basal y posteriormente cada 6 a 12 meses de parathormona, calcio, fósforo, 25-OH-vitamina D y calciuria de 24 h⁵⁰. La principal limitación de la DXA es que ofrece únicamente una información cuantitativa del hueso y no cualitativa y que hace necesaria la utilización de otros métodos de valoración ósea. Son escasos los estudios que analizan la utilidad de nuevas técnicas de valoración ósea, como el *Trabecular Bone Score*. Los resultados en este sentido no parecen consistentes. Un estudio prospectivo realizado en 38 pacientes sometidos a *bypass* no mostró ninguna reducción significativa en el *Trabecular Bone Score* tras 3 años de seguimiento⁵⁶. Por el contrario, Muschitz et al.⁵², en el estudio anteriormente citado, sí que encontraron reducciones tras la cirugía, tanto en el grupo control como en el grupo sometido a intervención con suplementación de calcio, vitamina D, proteínas y ejercicio, aunque la afectación fue significativamente mayor en el grupo control ($-10,5$ vs. $-3,4\%$; $p=0,03$). La principal limitación de esta técnica, al igual que ocurre con la DMX, es que el exceso de grasa a nivel lumbar atenúa y limita la exploración. Es por ello que no se recomienda realizar esta técnica en pacientes con un IMC $> 37 \text{ kg/m}^2$.

Los marcadores de remodelado óseo son una herramienta sencilla para la valoración del metabolismo óseo. Hay múltiples estudios que documentan incrementos significativos de marcadores tras la cirugía, que se mantienen a largo plazo tras la misma. En un estudio prospectivo de pacientes sometidos a *bypass* gástrico, se objetivó un incremento significativo (al año y a los 2 años) tanto del marcador de formación ósea P1NP como del marcador de resorción

ósea CTX⁵⁷. Resultados similares publicaron Biagioli et al. también tras *bypass* gástrico, con incrementos significativos a los 3 meses de la intervención de los marcadores CTX ($0,2 [0,1; 2,2]$ vs. $0,6 [0,4; 6,0]$ ng/mL), RANKL ($0,1 [0,0; 0,5]$ vs. $0,3 [0,0; 2,0]$ pmol/L) y esclerostina ($21,7 [3,2; 75,1]$ vs. $34,8 [6,4; 80,5]$ pmol/L) ($p < 0,005$)⁵⁸. El marcador de resorción CTX ha demostrado una alta correlación con el proceso de resorción; su determinación en suero hace que sean más reproducibles y disminuye la variabilidad de la determinación en orina (que debe ser corregida por la excreción de creatinina), y las últimas técnicas desarrolladas para su determinación en suero han demostrado disminuir notablemente las variaciones intra e interensayo, por lo que el consenso publicado por la IOF y la IFCC⁵⁹ recomiendan su determinación como marcador de resorción ósea de referencia en el diseño de estudios observacionales y de intervención. No obstante, la utilidad de esta herramienta para el seguimiento de estos pacientes está todavía por demostrar.

Finalmente, ante el diagnóstico de osteoporosis, es preciso iniciar tratamiento con un agente antirresortivo. Los bifosfonatos deben ser considerados en dicho tratamiento, aunque teniendo presente el riesgo que muestran las formulaciones orales de producir ulceración de la boca anastomótica y de problemas en su absorción. Así pues, el Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la SEEN⁵⁰ recomienda el ácido zoledrónico 5 mg una vez al año o ibandronato 3 mg cada 3 meses como tratamiento de elección. Si existe un alto riesgo de fractura se podría considerar denosumab o un agente anabólico como teriparatida. En cualquier caso, es de suma importancia, a la hora de iniciar el tratamiento para la osteoporosis, el asegurar un adecuado aporte de calcio y vitamina D, ya que el inicio de la terapia antirresortiva puede ocasionar una hipocalcemia grave.

Conclusiones

En conclusión, la fisiopatología que subyace en el deterioro del tejido óseo de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica es compleja. Precisa de un abordaje multimodal en el periodo previo y poscirugía. El papel del especialista en Endocrinología y Nutrición es clave y fundamental para el adecuado manejo de estos pacientes. Las herramientas de imagen para la valoración ósea (como DXA y *Trabecular Bone Score*) están limitadas por el exceso de adiposidad a nivel lumbar. Otras herramientas como los marcadores de remodelado óseo carecen de evidencia suficiente para demostrar su utilidad clínica, lo que hace más difícil el manejo de estos pacientes. Son necesarios más estudios que permitan optimizar el seguimiento y prevenir la aparición de fracturas por fragilidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial sobre régimen alimentario, actividad física y salud.

Disponible en: www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_spanish_web.pdf

2. Aranceta-Bartrina J, Pérez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lázaro-Masedo S. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:579-87.
3. Migrone G, Panunzi S, de Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomized controlled trial. *Lancet.* 2015;386:964-73.
4. Courcoulas AP, Belle SH, Neiberg RH, Pierson SK, Eagleton JK, Kalarchian MA, et al. Three year outcomes of bariatric surgery vs. lifestyle intervention for type 2 diabetes mellitus treatment: A randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015;150:931-40.
5. Schafer AL, Kazakia GJ, Vittinghoff E, Stewart L, Rogers SJ, Kim TY, et al. Effects of gastric bypass surgery on bone mass and microarchitecture occur early and particularly impact postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2018;33:975-86, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.3371>.
6. Lu CW, Chang YK, Chang HH, Kuo CS, Huang CT, Hsu CC, et al. Fracture risk after bariatric surgery: A 12-year nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2015;94:e2087.
7. Nakamura KM, Haglind EGC, Clowes JA, et al. Fracture risk following bariatric surgery: A population-based study. *Osteoporos Int.* 2014;25:151-8.
8. Yu EW, Lee MP, Landon JE, Lindeman KG, Kim SC. Fracture risk after bariatric surgery: Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding. *J Bone Miner Res.* 2017;32: 1229-36.
9. Rousseau C, Jean S, Gamache P, Lebel S, Mac-Way F, Biertho L, et al. Change in fracture risk and fracture pattern after bariatric surgery: Nested case-control study. *BMJ.* 2016;354:i3794.
10. Tardio V, Blais JP, Julien AS, et al. Serum parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations before and after biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2018;28:1886-94.
11. Khandalaval BN, Hibma PP, Fang X. Prevalence and persistence of vitamin D deficiency in biliopancreatic diversion patients: A retrospective study. *Obes Surg.* 2010;20:881-4.
12. Aarts E, van Groningen L, Horst R, Telting D, van Sorge A, Janssen I, et al. Vitamin D absorption: Consequences of gastric bypass surgery. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:827-32.
13. Amaya García M, Vilchez López FJ, Campos Martín C, Sánchez Vera P, Pereira Cunill JL. Micronutrientes en cirugía bariátrica. *Nutr Hosp.* 2012;27:349-61.
14. Dalcanale L, Oliveira CP, Faintuch J, Nogueira MA, Rondó P, Lima VM, et al. Long-term nutritional outcome after gastric bypass. *Obes Surg.* 2010;20:181-7.
15. Balsa JA, Botella-Carretero JI, Gómez-Martín JM, Peromingo R, Arrieta F, Santuiste C, et al. Copper and zinc serum levels after derivative bariatric surgery: Differences between Roux-en-Y gastric bypass and biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2011;21:744-50.
16. De Luis DA, Pacheco D, Izaola O, Terroba MC, Cuellar L, Martín T. Zinc and copper serum levels of morbidly obese patients before and after biliopancreatic diversion: 4 years of follow-up. *J Gastrointest Surg.* 2011;15:2178-81.
17. Lewerin C, Ljunggren Ö, Nilsson-Ehle H, Karlsson MK, Herlitz H, Lorentzon M, et al. Low serum iron is associated with high serum intact FGF23 in elderly men: The Swedish MROS study. *Bone.* 2017;98:1-8.
18. Karefylakis C, Näslund I, Edholm D, Sundbom M, Karlsson FA, Rask E. Prevalence of anemia and related deficiencies 10 years after gastric bypass—A retrospective study. *Obes Surg.* 2015;25:1019-23.
19. Muschitz C, Kocjan R, Marterer C, Nia AR, Muschitz GK, Resch H, et al. Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:891-901.
20. Armamento-Villareal R, Sadler C, Napoli N, Shah K, Chode S, Sinacore DR, et al. Weight loss in obese older adults increases serum sclerostin and impairs hip geometry but both are prevented by exercise training. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1215-21, <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1560>.
21. Weinheimer EM, Sands LP, Campbell WW. A systematic review of the separate and combined effects of energy restriction and exercise on fat-free mass in middle-aged and older adults: Implications for sarcopenic obesity. *Nutr Rev.* 2010;68:375-88.
22. Colaianni G, Mongelli T, Cuscito C, Pignataro P, Lippo L, Spiro G, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Sci Rep.* 2017;7:2811.
23. Harris R, Strotmeyer E, Boudreau R, Brach J, Kwoh CK, Lane N, et al. The risk of fracture among men with sarcopenia, obesity, their combination sarcopenic obesity, and men with neither condition: The MrOS Study. *J Bone Miner Res.* 2017;32:S52.
24. Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, et al. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res.* 2005;20:790-8.
25. Peterli R, Steinert R, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: A randomized, prospective trial. *Obes Surg.* 2012;22:740-8.
26. Ramón J, Salvans S, Crous X, Puig S, Goday A, Benaiges D, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass vs sleeve gastrectomy on glucose and gut hormones: A prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1116-22.
27. Lee W, Chen C, Chong K, Lee Y, Chen S, Lee S. Changes in post-prandial gut hormones after metabolic surgery: A comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Surg Obes Relat Dis.* 2011;7:683-90.
28. Mieczkowska A, Irwin N, Flatt PR, Chappard D, Mabilieu G. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) receptor deletion leads to reduced bone strength and quality. *Bone.* 2013;56:337-42.
29. Guldstrand M, Ahrén B, Näslund E, Holst JJ, Adamson U. Disassociated incretin response to oral glucose at 1 year after restrictive vs. malabsorptive bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:1027-33.
30. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Migrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care.* 2009;32:375-80.
31. Ma X, Meng J, Jia M, Bi L, Zhou Y, Wang Y, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 2013;28:1641-52.
32. Driessens JH, van Onzenoort HA, Starup-Linde J, Henry R, Burden AM, Neef C, et al. Use of glucagon-like-peptide 1 receptor agonists and risk of fracture as compared to use of other anti-hyperglycemic drugs. *Calcif Tissue Int.* 2015;97:506-15.
33. Laferrière B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, et al. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2479-85.
34. Valderas J, Irribarria V, Rubio L, Boza C, Escalona M, Liberona Y, et al. Effects of sleeve gastrectomy and medical treatment for obesity on GLP1 levels and glucose homeostasis in non-diabetic subjects. *Obes Surg.* 2011;21:902-9.
35. Falken Y, Hellström P, Holst J, Näslund E. Changes in glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity at day three, two months and one year after surgery: Role of gut peptides. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:2227-35.

36. Bosé M, Machineni S, Olivan B, Teixeira J, McGinty JJ, Bawa B, et al. Superior appetite hormone profile after equivalent weight loss by gastric bypass compared to gastric banding. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18:1085–91.

37. Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, Abrahamsen B, Schwartz AV, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13:208.

38. Korner J, Inabnet W, Febres G, Conwell IM, McMahon DJ, Salas R, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:786–95.

39. Biagioli MFG, Mendes AL, Nogueira CR, Leite CV, Gollino L, Mazeto GM. Bariatric Roux-en-Y gastric bypass surgery: Adipocyte proteins involved in increased bone remodeling in humans. *Obes Surg*. 2017;27:1789–96.

40. Liu C. Leptin stimulates cortical bone formation in obese mice. *J Bone Miner Res*. 1997;12 Supl 1:S115.

41. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology*. 1999;140:1630–8.

42. Ducey P, Karsenty G. The two faces of serotonin in bone biology. *J Cell Biol*. 2010;191:7–13.

43. Hammoud A, Gibson M, Hunt SC, Adams TD, Carrell DT, Kolotkin RL, et al. Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1329–32.

44. Folli F, Sabowitz BN, Schwesinger W, Fanti P, Guardado-Mendoza R, Muscogiuri G. Bariatric surgery and bone disease: From clinical perspective to molecular insights. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:1373–9.

45. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature*. 2003;423:337–42.

46. Reyes García R, Rozas Moreno P, Muñoz-Torres M. Regulación del proceso de remodelado óseo. *Rev Esp Enferm Metab Oseas*. 2008;17:10–4.

47. Campisciano G, Palmisano S, Cason C, Giuricin M, Silvestri M, Guerra M, et al. Gut microbiota characterisation in obese patients before and after bariatric surgery. *Benef Microbes*. 2018;9:367–73.

48. Ohlsson C, Sjögren K. Effects of the gut microbiota on bone mass. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:69–74.

49. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient—2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract*. 2013;19:337–72.

50. Reyes-García R, García-Martín A, Varsavsky M, Rozas-Moreno P, Cortés-Berdonces M, Luque-Fernández I, et al., Grupo de trabajo de osteoporosis y metabolismo mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. [Update of recommendations for evaluation and treatment of osteoporosis associated to endocrine and nutritional conditions. Working Group on Osteoporosis and Mineral Metabolism of the Spanish Society of Endocrinology] Spanish. *Endocrinol Nutr*. 2015;62: e47–56.

51. White MG, Ward MA, Applewhite MK, Wong H, Prachand V, Angelos P, et al. Rates of secondary hyperparathyroidism after bypass operation for super-morbid obesity: An overlooked phenomenon. *Surgery*. 2017;161:720–6.

52. Muschitz C, Kocjan R, Haschka J, Zendeli A, Pirker T, Geiger C, et al. The impact of vitamin D, calcium, protein supplementation, and physical exercise on bone metabolism after bariatric surgery: The BABS study. *J Bone Miner Res*. 2016;31: 672–82.

53. Campanha-Versiani L, Pereira DAG, Ribeiro-Samora GA, Ramos AV, de Sander Diniz MFH, de Marco LA, et al. The effect of a muscle weight-bearing and aerobic exercise program on the body composition, muscular strength, biochemical markers, and bone mass of obese patients who have undergone gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2017;27: 2129–37.

54. NOF. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, D. C.: National Osteoporosis Foundation; 2013.

55. Rodríguez-Carmona Y, López-Alavez FJ, González-Garay AG, Solís-Galicia C, Meléndez G, Serralde-Zúñiga AE, et al. Bone mineral density after bariatric surgery. A systematic review. *Int J Surg*. 2014;12:976–82.

56. Marengo AP, Guerrero Pérez F, San Martín L, Monseny R, Casajoa A, Valera R, et al. Is Trabecular Bone Score valuable in bone microstructure assessment after gastric bypass in women with morbid obesity? *Nutrients*. 2017;9:1314.

57. Shanbhogue VV, Støving RK, Frederiksen KH, Hanson S, Brixen K, Gram J, et al. Bone structural changes after gastric bypass surgery evaluated by HR-pQCT: A two-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:685–93.

58. Biagioli MFG, Mendes AL, Nogueira CR, Leite CV, Gollino L, Mazeto GM. Bariatric Roux-en-Y gastric bypass surgery: Adipocyte proteins involved in increased bone remodeling in humans. *Obes Surg*. 2017;27:1789–96.

59. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:1271–4.