代谢手术术后骨代谢异常和防治的研究进展

摘要：代谢手术能起到明显的减重效果，但术后会影响患者的钙和维生素D的摄入，造成骨代谢的紊乱和骨密度降低，甚至出现骨折的风险。患者术后需要关注骨健康，可以尽早进行外源性的维生素D和钙的补充，并且定期监测骨代谢指标。

Abstract：Bariatric surgery can provide significant weight loss, but it can affect patients' calcium and vitamin D intake after surgery, resulting in disruption of bone metabolism and reduced bone density, and even adding risk of bone fracture. Patients need to pay attention to bone health after surgery, and can take exogenous vitamin D and calcium supplements as early as possible, and monitor bone metabolism indexes regularly.

Key words: Bone metabolism; Bariatric surgery.

前言

肥胖病是由患者的遗传和环境等多种因素共同相互作用形成的一种慢性的代谢性疾病，整体而言，肥胖人群的体重出现增加，进而出现脂肪组织堆积过多和分布异常的现象。随着全球各地各个地区的经济的发展和不同人民生活水平的进步，全球范围内的肥胖的患病率，都普遍出现了持续性的增长。据世界卫生组织最近年的统计报告显示，全球出现肥胖问题困扰的人数非常庞大，成人数目为6.04亿，儿童的数目也有1.08亿，两种人群中的肥胖率分别约是12%和5%[1]。由于我国人口基数众多，我国成人的肥胖的人口总数占全球的第一位，排名于2016年首次超过美国，儿童的肥胖人口数目为全球的第一位，预计在未来10年，我国肥胖的总人口将超过2亿[2, 3]。肥胖的发生相当常见，但是能引发一系列比较严重的并发症，比如高血压、糖尿病、血脂紊乱、阻塞性睡眠呼吸暂停综合症、非酒精性的脂肪肝或其他肝病、女性多囊卵巢综合征等，随着患者的BMI的增长，由肥胖引发的相关并发症的发生风险呈现明显的上升趋势，通过减轻体重、减少脂肪的堆积，能够明显的减缓上面介绍的并发症的出现，延长人群的整体寿命。因而，肥胖以及相关的并发症防治是需要迫切攻克的全球性的公共卫生问题。

对于肥胖，目前的主要治疗方法是生活行为方式的干预、药物的治疗和手术治疗。生活方式的干预和药物的治疗，能对肥胖患者的体重降低产生一定的作用，同时能一定程度上的改善肥胖病患者的身体代谢，但是对于绝大多数人来说，由于之前大多数人没有较好的生活习惯，大部分患者很难长期坚持良好的生活习惯，不能形成常规的规律，减重效果有限并且体重很容易出现反弹。代谢手术，是治疗中重度肥胖的有效措施之一，能够实现安全快速的减轻体重，同时也可以降低肥胖和各种并发症出现的风险，较非侵入性的减肥方式更能减少肥胖复发的风险[2]。

代谢手术减轻体重和改善肥胖相关并发症的疗效明确，其手术数量也在全球呈现每年逐渐上升的趋势[3]。但近些年的研究发现，代谢手术后患者的部分营养物质的吸收出现异常，包括钙、铁、各种维生素和部分微量元素以及部分蛋白质，造成骨质疏松、骨折、贫血和神经营养性相关疾病。本文就肥胖患者的代谢手术方式、引起的骨代谢的异常的影响和防治管理进行综述，希望能推动综合学科的合作和发展，做到对肥胖患者的早检测、早干预、减少代谢手术并发症出现的风险，提高患者的术后生活质量。

一、代谢手术的术式

代谢手术至今已经经历了数十年的改进和发展，目前出现了多种术式。多数专家总结代谢手术的适应症为（1）BMI≥40kg/m2；（2）BMI介于35-39.9kg/m2并伴肥胖相关合并症(如，糖尿病、高血压、胃食管反流病、骨关节炎等)；（3）BMI＞30kg/m2并伴难以控制的2型糖尿病或代谢紊乱综合征(X综合征)[4]。目前采用的有腹腔镜下袖状胃切除术（laparoscopic sleeve gastrectomy，LSG）、胃腹腔镜下胃束带术（laparoscopic gastric banded application，LGB）、胃内水球术（intragastric balloon，IGB）、胃旁路术（gastric bypass，GB）和胃转流术（gastric bilio-pancratic diversion，GBPD）等[4-6]。腹腔镜下袖状胃切除术、胃束带术和胃内水球术的主要目的式限制肥胖患者的胃容量，归属于限制性的代谢手术。胃旁路术和胃转流术在限制胃容量的同时，改变了营养物质吸收的部位，归属于吸收不良性代谢手术。两者的最大的差别在于，吸收不良性代谢手术重构了小肠旁路结构，对消化道的解剖学结构和胃肠道的激素分泌的改变，相较于限制性的代谢手术更为明显。

腹腔镜下袖状胃切除术是限制摄入型代谢手术中较常见的术式，其操作要点有：完全游离患者的胃底部和胃大弯，从口腔处放置入胃管，引导下用切割闭合器，在距离幽门约5cm的部位，沿着胃大弯到贲门左侧方向，进行连续切割闭合，在胃的切口部位加强缝合，形成袖状的胃容积约为100ml。袖状胃切除术的操作方法简单，减轻体重的同时能够改善代谢指标，术后的并发症也相对较少，也可在此基础上术后改成转流术，如今已经成为代谢手术中采用最多的术式。据文献报道，袖状胃切除术术后一年的体重减少的百分率为50-75%，二型糖尿病的缓解率为83%。袖状胃切除术不改变肠道的结构，同时还能保留有100ml的管状残胃，术后发生影响吸收相关性并发症的风险相对较低。

胃转流术是限制摄入同时减少吸收的混合型代谢手术中较常见的术式，其操作要点有：在本门下建立一个容积约为30ml的小胃囊，小胃囊和距离Treitz韧带100cm处的空肠进行吻合，在距离胃空肠吻合口远端约100cm的部位的空肠和旷置的胃十二指肠远端进行侧切吻合。胃转流术具有显著的减重效果，同时能改善患者的代谢指标，患者术后一年内体重减少的百分率为52-78%，2型糖尿病的缓解率为87%。但是该手术方式由于人为的旷置较多的小肠，可能会增加患者术后营养相关的并发症出现的风险。

总体而言，代谢手术减重机制是改变胃容量和摄入食物的消化途径而限制外源性营养物质过多的摄入和吸收，所有代谢手术都可以实现术后短期内的明显的患者的体重下降，采用吸收不良性术式的代谢手术效果更为显著。

二、代谢手术对骨的影响

代谢手术造成胃的容积的减少和胃肠吸收功能的下降，引起患者对多种营养物质和维生素矿物质的吸收减退[6, 7]。患者术后对维生素D和钙离子的缺乏，极易造成患者术后骨骼相关的并发症。

1. 微量营养素的缺乏

1.1 维生素D：一项关于评估减肥手术前后维生素D水平的研究的系统评价发现，患者术前的维生素D水平中位值为19ng/mL (47nmol/L)[8]。接受不同剂量维生素D治疗的患者在术后多个时间点测定的维生素D水平中位值均较高，范围从术后1个月时的24ng/mL (60nmol/L)至术后1年时的29ng/mL (72nmol/L)，再到术后2年时的25ng/mL(62nmol/L)。然而，维生素D缺乏患者补充维生素D少于800IU/d通常是不够的，提示吸收不良和治疗效果不佳。为了维持正常的血清25羟维生素D水平，通常需要使用更高剂量的维生素D。据另一篇研究报道，减肥手术前90%的患者缺乏维生素D，术后该比例为100%[9]。维生素D缺乏会造成肠道对钙和磷等矿物质的吸收摄入减少。在维生素D缺乏的早期，低磷血症比低钙血症更显著。若患者持续缺乏维生素D，则会出现低钙血症并导致继发性甲状旁腺功能亢进症，从而引起高磷酸盐尿、骨脱矿质，如果持续时间较长且严重，还可导致成人软骨病以及儿童佝偻病和软骨病，减肥手术后，患者每日应接受3000IU的维生素D3，以维持25羟维生素D水平＞30ng/mL(即75nmol/L)，不过，预防继发性甲状旁腺功能亢进症的最佳25羟维生素D水平尚不确定。另外一项研究纳入了171例在2年前接受代谢手术的患者，发现与较低的25羟维生素D与目标水平相比，浓度超过40ng/mL(即100nmol/L)的患者甲状旁腺激素水平和继发性甲状旁腺功能亢进症的患病率明显更低[10]。

1.2 钙：代谢手术后，尤其是吸收不良性代谢手术后，患者钙和维生素D的膳食摄入量都会减少。膳食钙主要在十二指肠和近端空肠吸收，这些部位钙转运蛋白的浓度最高。钙在整个胃肠道被动吸收。此外，钙在酸性环境更容易吸收；由于代谢手术术后胃酸暴露减少，这些患者发生钙吸收不良的风险增加。在一项研究中，3.6%的患者在手术后出现低钙血症[11]。钙的吸收依赖于维生素D，维生素D在空肠和回肠吸收，而吸收不良性代谢手术会使食物绕过这些部位。另外，部分术后患者存在脂肪吸收不良，维生素D缺乏的风险进一步增加[12]。研究显示，减肥手术后，维生素D的血浆水平逐渐下降[13]。钙缺乏与代谢性骨病和继发性甲状旁腺功能亢进症有关。低钙血症的治疗取决于严重程度，包括口服或胃肠外给予钙和维生素D[14]。继发性甲状旁腺功能亢进症可在术后发生或持续存在，患者会出现甲状旁腺激素水平升高和血清钙正常或降低。一篇纳入14项研究的系统评价显示，继发性甲状旁腺功能亢进症在胃旁路术术后5年仍持续存在[5]。一项纳入193例美国女性的研究发现，绝经后女性、非洲裔美国女性和BMI较高的女性在旁路术术后发生继发性甲状旁腺功能亢进症的风险增加[15]。

2. 骨转换指标的改变

目前代谢手术后，对骨转换研究的报道相对较少。张贵祥等研究者报道[16]，减重代谢手术病人血清中的血糖、三酰甘油、高密度脂蛋白、骨特异碱性磷酸酶和胶原羧基末端肽出现改变，并发现高密度脂蛋白降低、空腹血糖变高等因素会影响术后患者的骨代谢指标。部分文献报道，患者的β胶原特殊序列、血清中骨钙素、骨碱性磷酸酶和25-羟基维生素D的浓度出现了改变，β胶原特殊序列呈现升高，而其余指标表现为降低，提示有骨质疏松出现的风险。部分研究也指出，25-羟基维生素D和甲状旁腺激素等的浓度，可能在术后2年后，才有明显的下降或表现缺乏[10, 14]。目前，此类型的研究报道相对较少，研究者可以从此角度进行着手，分析各代谢指标的变化情况，动态的分析患者的骨质改变过程。

3. 骨密度的改变

目前的研究发现，代谢手术后可以出现骨吸收现象，从而导致骨转换增加，进而出现骨密度的降低和发生骨折的风险。研究发现，代谢手术术后一年内，全身的骨密度可能没有显著差异，但是长期骨密度呈现下降，此现象可持续近10年，女性患者的髋部和股骨下降最为显著，男性患者在术后三年，有近40%的患者表现为低骨量，14%出现骨质酥松[4, 7]。胃转流术相对胃旁路术好，腰椎的骨密度降低更显著。限制性手术也出现类似的骨密度改变，术后髋部和股骨颈部的骨密度会出现显著的下降，女性肥胖患者一年内密度可下降5%[17]。

4. 骨折发生率增加

基于代谢手术降低了患者的骨密度，其是否会增加患者远期骨折的发生风险，成为关注的热点。目前多个研究表示，代谢手术会增加骨折的发生风险。据一项研究结果证明[18]，手术后出现骨折的比例约为58%，同时吸收不良性代谢手术患者在术后出现骨折的相对风险较限制性手术的要高，前者大约会是后者的1.5倍。代谢性手术术后的骨折易发生在骨质酥松骨折的好发部位，如骨盆、髋骨和股骨颈等，与肥胖患者易出现的承重骨的骨折部位不同[4, 7, 17]。

三、代谢手术骨代谢异常的影响因素

目前的研究认为，代谢手速的术后骨代谢异常的多样性和各个手术方式造成患者术后营养物质吸收障碍、胃肠道的激素的产生水平、身体质量下降水平和体内部分组织成分改变大小等原因相关[6]。

1. 营养吸收功能改变

吸收不良类型的代谢手术对消化道的解剖的变化，引起了手术患者的胃容积减少、

排空加速，胃酸的产生减少，出现了外源性的营养物质，如钙、磷、多种维生素的吸收减少；此外，术后活动量的减少导致了维生素D的羟基化不足，有降低了内源性钙的合成。血钙的降低继发甲状旁腺激素PTH的升高，及时患者通过外源性补充维生素D至正常水平，此状态仍可持续，因此患者术后一段时间内会有骨吸收的亢进，造成患者骨骼密度的降低。临床研究证明了以上的结论，2013年，国外的研究人员对胃旁路术患者，术后进行了为期6个月的随访，发现术前45%的女性和37%的男性在前期已经出现维生素D不足的现象，而术后该比例迅速增加到91%及85%[7]；另一项国外科研人员的研究对比了胃旁路术和胃转流术，观察患者术后5年的情况，发现两个手术组分别为40%和100%的患者表现了继发性甲状旁腺功能亢进，并且术后补充钙也不能完全抵消由于手术引起的钙吸收障碍的副作用[4]。限制性的代谢手术对营养物质的吸收的影响相对较少，但也可以导致钙和维生素D的浓度的下降。对于一些研究发现，采用袖状胃切除术会出现短暂性的维生素D浓度升高，可能是源于脂肪组织是维生素D的贮存库，手术后大量的脂肪组织出现减少，导致活性维生素D的浓度上升，短暂性的对骨骼的生成产生促进作用[19]。

2. 身体组织成分和机械符合改变

代谢手术术后患者的平均体重的下降幅度，远远高于传统的饮食控制和运动减脂所能达到的减重效果，这种短期内的体重的急剧变化，导致患者身体骨骼机械负荷明显下降，进而影响患者的骨骼密度。骨细胞通过感受机械应力变化，进而调节骨硬化素的分泌，其为成骨细胞Wnt通路的拮抗剂，进而抑制成骨细胞的生成和分化。患者术后的体重下降，机械应力减少，骨硬化素的分泌增加，导致患者的骨骼形成降低。有研究发现，患者的体重每下降10%将会出现约2%的各部分骨丢失[7]。目前大多数的研究者普遍认为，单纯用身体质量或者BMI的下降表示代谢手术的疗效不够准确，越来越多的研究表示，尽管相关性分析提示患者的体重及瘦组织含量和骨骼密度正相关，并且肥胖人群因为有较大的身体质量提供机械负荷，而平均骨骼密度高于体重正常的人群；然而研究证实，患者腹内脂肪含量过高，与C反应蛋白、瘦素、脂联素等的改变水平密切相关，这些与内脏脂肪含量相关的炎症因子和脂肪因子对患者的骨骼代谢具有不良影响，即为腹腔脂肪含量水平和骨骼密度呈现负相关[20, 21]。因而，由于代谢手术术后患者的脂肪组织、瘦组织都出现显著的下降，即有利于骨骼密度的因素（如体重和瘦组织含量）与有害于骨骼密度的因素（如内脏脂肪、整体脂肪比率）也变化，因此骨骼密度的整体变化趋势也许比预想的的更为深奥。

3. 激素水平改变

多种激素对骨骼代谢起到了明显的调控作用，包括了脂联素、瘦素和多种胃肠激素，例如为生长激素释放素、YY肽及胰高血糖素样肽-1等[11]。瘦素和脂联素由脂肪细胞分泌产生，其水平随着脂肪细胞的减少而降低。这当中，脂联素幅度和患者的骨骼密度负关联；但是瘦素的水平降低和代谢术后，患者骨吸收的指标以及骨钙素水平的提高都有联系，意味着上述的两种不同的激素对骨细胞具有调节功能。胃肠激素具有控制患者食欲，具有促进体重稳定的功能，在患者术后2d内即可出现明显的胰高血糖素样肽-1水平和YY肽浓度的上升，并且在10年内都保持持续的增加；其对骨骼代谢也有一定的影响，但具体机制还不是很明确[17, 22]。此外，代谢手术也可以通过影响患者的机体的神经内分泌系统的功能等进而影响患者的骨骼代谢。

四、代谢手术骨代谢异常的治疗和预防

代谢手术后骨代谢异常引起的骨代谢障碍及钙和骨等微量元素的摄入丢失，会造成骨折等严重的并发症。现有研究已证明，在肥胖症患者术前就补充足量的维生素D，同时术后关注各种营养素的补充，同时鼓励患者尽早地参与各种运动，能有效的减少术后骨密度的下降。国外的研究人员发现[23]，在手术前的8周内，每周都给予患者28000IU的维生素D3，同时术后给与16000IU的单柠檬酸钙，同时使患者保持适当的体育锻炼，这样的患者与对照组相比，表现的胶原C端肽交联、25羟维生素D、1型前胶原氨基端肽、骨硬化素和甲状旁腺激素的水平均有所差异，并且全身骨密度、小梁骨骼评分和瘦组织减少的百分比都明细少于对照组。国外的代谢手术指南建议[24, 25]，在术后半年、一年和一年半时，应该检测患者的血钙、甲状旁腺激素和23羟维生素D的水平，用来评价患者是否存在维生素D不足，或者是否存在继发性甲状旁腺功能亢进；术后两年开始，应该每年检测患者的25羟维生素D的水平。此外，美国临床内分泌协会、美国肥胖组织和美国代谢性疾病与代谢性手术指南中推荐患者，大剂量补充维生素D，每次推荐使用约50000IU，且每周补充三次，但是该指南推荐的剂量的设定没有充足的临床证据，并且对目标特定人群也没有做出明确的描述，给出的建议多是根据美国临床医生的诊治经验进行的剂量的设定。在我国，目前还没有特别明确的、针对代谢手术患者的术前或术后维生素D和钙补充的指南或说明，但及早、合量补充对代谢手术患者会产生较大的益处。

五、总结与展望

综上，代谢手术能起到明显的减重效果，但术后会影响患者的钙和维生素D的摄入，造成骨代谢的紊乱和骨密度降低，甚至出现骨折的风险。考虑到大部分代谢手术患者的年龄在40岁左右，距离年老性骨质酥松年纪还有20多年的差距，需要尤其关注患者术后的骨健康，建议尽早进行外源性的维生素D和钙的补充，并且定期监测骨代谢指标。目前，我国对代谢手术相关的指南还不明确，可以借鉴国外成熟经验，并进一步开展相关研究，形成具有我国特色的代谢手术围手术期处理方案的专家共识或者指南。

六、参考文献

[1] Tall A R. HDL in Morbidity and Mortality: A 40+ Year Perspective[J]. Clinical Chemistry, 2021,67(1):19-23.

[2] 覃潆玉, 刘佳瑞, 郑瑞茂. 肥胖治疗的研究进展[J]. 生理科学进展, 2020,51(3):167-173.

[3] 邵庆钰. 以北京为例我国肥胖儿童青少年发展趋势及现状分析[J]. 2020,2:156-159.

[4] Tian Z, Fan X, Li S, et al. Changes in bone metabolism after sleeve gastrectomy versus gastric bypass: a meta-analysis[J]. Obesity surgery, 2020,30(1):77-86.

[5] Switzer N J, Marcil G, Prasad S, et al. Long‐term hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism outcomes of the Roux‐en‐Y gastric bypass: a systematic review[J]. Obesity Reviews, 2017,18(5):560-566.

[6] Luhrs A R, Davalos G, Lerebours R, et al. Determining changes in bone metabolism after bariatric surgery in postmenopausal women[J]. Surgical endoscopy, 2020,34(4):1754-1760.

[7] Ivaska K K, Huovinen V, Soinio M, et al. Changes in bone metabolism after bariatric surgery by gastric bypass or sleeve gastrectomy[J]. Bone, 2017,95:47-54.

[8] Peterson L A, Zeng X, Caufield-Noll C P, et al. Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: a comprehensive literature review[J]. Surgery for Obesity and Related Diseases, 2016,12(3):693-702.

[9] Peterson L A, Cheskin L J, Furtado M, et al. Malnutrition in bariatric surgery candidates: multiple micronutrient deficiencies prior to surgery[J]. Obesity surgery, 2016,26(4):833-838.

[10] Hewitt S, Aasheim E T, Søvik T T, et al. Relationships of serum 25‐hydroxyvitamin D, ionized calcium and parathyroid hormone after obesity surgery[J]. Clinical endocrinology, 2018,88(3):372-379.

[11] Shah M, Sharma A, Wermers R A, et al. Hypocalcemia after bariatric surgery: prevalence and associated risk factors[J]. Obesity surgery, 2017,27(11):2905-2911.

[12] Clements R H, Katasani V G, Palepu R, et al. Incidence of vitamin deficiency after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in a university hospital setting[J]. The American surgeon, 2006,72(12):1196-1204.

[13] Johnson J M, Maher J W, DeMaria E J, et al. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism[J]. Annals of surgery, 2016,243(5):701.

[14] Chan L, Neilson C H, Kirk E A, et al. Optimization of vitamin D status after Roux-en-Y gastric bypass surgery in obese patients living in northern climate[J]. Obesity surgery, 2018,25(12):2321-2327.

[15] Youssef Y, Richards W O, Sekhar N, et al. Risk of secondary hyperparathyroidism after laparoscopic gastric bypass surgery in obese women[J]. Surgical endoscopy, 2018,21(8):1393-1396.

[16] Halloran D, Durbano H W, Nohe A. Bone morphogenetic protein-2 in development and bone homeostasis[J]. Journal of Developmental Biology, 2020,8(3):19.

[17] Adamczyk P, Bužga M, Holéczy P, et al. Body size, bone mineral density, and body composition in obese women after laparoscopic sleeve gastrectomy: a 1-year longitudinal study[J]. Hormone and Metabolic Research, 2015,47(12):873-879.

[18] Lu C, Chang Y, Chang H, et al. Fracture risk after bariatric surgery: a 12-year nationwide cohort study[J]. Medicine, 2019,94(48).

[19] Elaine W Y, Lee M P, Landon J E, et al. Fracture risk after bariatric surgery: Roux‐en‐Y gastric bypass versus adjustable gastric banding[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2017,32(6):1229-1236.

[20] Zhang Q, Chen Y, Li J, et al. A meta‐analysis of the effects of bariatric surgery on fracture risk[J]. Obesity Reviews, 2018,19(5):728-736.

[21] Yu E W, Bouxsein M L, Roy A E, et al. Bone loss after bariatric surgery: discordant results between DXA and QCT bone density[J]. Journal of Bone and Mineral Research, 2018,29(3):542-550.

[22] Corbeels K, Verlinden L, Lannoo M, et al. Thin bones: vitamin D and calcium handling after bariatric surgery[J]. Bone reports, 2018,8:57-63.

[23] Lupoli R, Lembo E, Saldalamacchia G, et al. Bariatric surgery and long-term nutritional issues[J]. World journal of diabetes, 2017,8(11):464.

[24] Ben-Porat T, Elazary R, Sherf-Dagan S, et al. Bone health following bariatric surgery: implications for management strategies to attenuate bone loss[J]. Advances in nutrition, 2018,9(2):114-127.