

Eficácia de um programa de exercício físico na prevenção da perda de massa óssea 1 ano após a cirurgia bariátrica - ensaio clínico BaSEIB

Autores

Florêncio Diniz-Sousa¹; Giorjines Boppre¹; Lucas Veras¹; Hugo Santos-Sousa; John Preto; José Oliveira¹; Hélder Fonseca¹

joseflorenciosousa@gmail.com

Resumo

A cirurgia bariátrica (CB) reduz a massa óssea (MO) e aumenta o risco de fratura. Não existe tratamento médico adequado para esta condição. O objetivo foi avaliar se o exercício previne a perda de MO após a CB.

Um mês após CB, os doentes foram randomizados em grupo de intervenção (GEx, n = 33) ou grupo de controlo (GC, n = 16). Os doentes do GC receberam tratamento habitual pós CB. Os doentes do GEx participaram num programa de exercício multicompetente durante 11 meses (3x/sem; 75 min) que incluiu exercícios de impacto, equilíbrio e força.

Aos 1º e 12º meses após a CB foi avaliada: densidade mineral óssea (DMO) por DXA, resistência do tecido ósseo por microindentação (Osteoprobe), marcadores bioquímicos de remodelação óssea e metabolismo fosfo-cálcio por ELISA. Os resultados foram avaliados com teste-T de amostras emparelhadas e ANCOVA.

Entre o 1º e 12º meses após a CB o GC diminuiu a DMO do colo do fémur, anca, coluna lombar e 1/3 distal do rádio. Observou-se também um aumento dos marcadores de reabsorção óssea e diminuição da esclerostina. No GEx observou-se uma diminuição da DMO do colo do fémur, anca e coluna lombar, assim como um aumento da reabsorção óssea e da vitamina D e uma diminuição significativa da esclerostina. A análise de ANCOVA revelou um efeito significativo do exercício na prevenção da diminuição de DMO na coluna lombar [0,027 g·cm⁻² (IC 95%: 0,003-0,050); p=0,026] e no 1/3 distal do rádio [0,023 g·cm⁻² (IC 95%: 0,007-0,040); p=0,007].

O programa de exercício avaliado foi eficaz a prevenir as perdas de MO verificadas após CB nomeadamente através da atenuação da perda da DMO na coluna lombar e na prevenção da

¹ Centro de Investigação em Atividade Física e Saúde (CIAFEL); Faculdade de Desporto da Universidade do Porto (FADEUP); Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar Universitário São João, Porto.

perda da DMO do 1/3 distal do rádio aos 12 meses de seguimento em doentes com obesidade severa submetidos a cirurgia bariátrica.

Palavras-chave: Cirurgia bariátrica; Densidade mineral óssea; Fratura; Obesidade

INTRODUÇÃO

A prevalência da obesidade severa tem aumentado nos últimos anos⁽¹⁾. Para além da influência negativa na saúde dos doentes⁽²⁾ e no aumento da mortalidade⁽³⁾, a obesidade acarreta elevados custos para os sistemas nacionais de saúde⁽⁴⁾ o que tem vindo a reforçar a importância dada aos programas para combater esta doença. Atualmente, o tratamento mais eficaz para a obesidade severa é a cirurgia bariátrica (CB)⁽⁵⁾.

Embora a CB reduza de forma substancial a massa corporal, melhore várias comorbilidades associadas e a sobrevida dos doentes com obesidade^(6, 7), não é livre de efeitos adversos, nomeadamente a nível ósseo. Recentemente, vários estudos demonstraram que, após a CB, há um aumento significativo do risco de fratura que está relacionado, pelo menos em parte, à significativa perda de massa óssea e deterioração da qualidade óssea que ocorre após a CB⁽⁸⁾. Durante o primeiro ano após CB há uma diminuição expressiva da densidade mineral óssea (DMO), com perdas entre 5-11% no fémur e 3-7% na coluna lombar⁽⁹⁾. Além disso, a qualidade óssea também é afetada devido à diminuição do tecido ósseo cortical e aumento da porosidade trabecular⁽¹⁰⁾. Esta deterioração, tanto da quantidade como da qualidade óssea, resultam numa maior fragilidade óssea e no conseqüente aumento do risco de fratura.

Até ao momento as estratégias utilizadas para atenuar a deterioração da massa óssea após a CB têm passado pela suplementação nutricional com cálcio e vitamina D não havendo tratamento farmacológico aprovado especificamente para esta condição⁽¹¹⁾. No entanto, a suplementação nutricional tem demonstrado eficácia limitada⁽¹²⁾, em parte devido à má absorção induzida pela cirurgia e a utilização de fármacos já aprovados para o tratamento da osteoporose (ex. bifosfonatos) é limitada pelo risco de efeitos adversos sobre as anastomoses cirúrgicas do tubo digestivo¹¹ e

pelo risco de desencadear hipocalcemia severa⁽¹³⁾ o que acarretaria sérios risco de arritmia cardíaca.

O efeito benéfico do exercício físico na massa óssea é amplamente descrito na literatura⁽¹⁴⁾. A participação em programas de exercício físico após a CB tem sido por isso estudada como uma opção no tratamento do risco de fratura nestes doentes. Contudo, os escassos estudos^(15, 16) realizados até agora que testaram esta hipótese apresentaram resultados divergentes, o que destaca a necessidade de mais estudos nesta área.

Este ensaio clínico teve como objetivo avaliar se um programa de exercício físico multicomponente supervisionado é capaz de atenuar a perda de massa óssea aos 12 meses de seguimento em doentes com obesidade submetidos a CB.

MÉTODO

Desenho do estudo, recrutamento e randomização dos pacientes

O presente estudo é um ensaio clínico randomizado, sem ocultação, realizado num único centro. O protocolo foi aprovado pela comissão de ética do Centro Hospitalar Universitário São João (referencia: CES 192-14) e está registado no site ClinicalTrials.gov (identificação: NCT02843048). O recrutamento decorreu entre abril de 2016 e novembro de 2017.

Critérios de inclusão: i) idade entre 18 e 65 anos; ii) IMC $>35 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$; iii) selecionado para realização de bypass gástrico em *Y-de-Roux* (RYGB) ou gastrectomia vertical (*Sleeve*). Critérios de exclusão: i) utilização de fármacos com interferência no metabolismo ósseo; ii) condição de saúde que contraindique ou que possa ser agravada pelo exercício físico; iii) doença óssea metabólica conhecida; iv) estado peri-menopausa; v) gravidez, purpério ou aleitamento; e vi) CB revisional.

Um mês após a cirurgia os doentes foram aleatoriamente alocados em grupo controlo (GC) ou grupo intervenção (GEx). A randomização foi realizada através do método de minimização. Após uma análise interina a alocação foi alterada de equilibrada (1:1) para desequilibrada (3:1), favorecendo o GEx para compensar a participação abaixo do esperado no programa de exercício físico.

Caracterização dos grupos

Os doentes alocados ao GC receberam os cuidados médicos habituais após a CB que incluíram prescrição de plano alimentar, suplementação nutricional e recomendações gerais sobre a importância de aumentar a atividade física habitual sem que tenha sido prescrito qualquer programa estruturado de exercício físico.

Os doentes alocados ao GEx, para além dos cuidados médicos habituais, participaram num programa estruturado de exercício físico com início um mês após a cirurgia, 11 meses de duração, 3 sessões/semana de aproximadamente 75 minutos. Cada sessão era composta por diferentes componentes: i) ativação geral (5 min); ii) alto impacto (20 min); iii) equilíbrio (10 min); iv) força (35 min) e v) retorno à calma (5 min). Todas as sessões foram orientadas e supervisionadas por técnicos de exercício físico.

Avaliações

Todos os doentes foram avaliados no 1^o e 12^o meses após a CB para avaliação da antropometria, DMO, resistência do tecido ósseo, marcadores bioquímicos de remodelação óssea e metabolismo fosfo-cálcio. Por limitações operacionais a avaliação da resistência do tecido ósseo foi apenas realizada numa subamostra.

Antropometria

A altura e o peso foram avaliados seguindo os procedimentos padrão através de um estadiómetro e balança digital, respetivamente. O perímetro da cintura e da anca foram determinados através da média de duas medidas realizadas de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde⁽¹⁷⁾.

Densidade mineral óssea

A DMO ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) foi avaliada através de densitometria radiológica de dupla energia (DXA; Hologic Explorer QDR), utilizando os protocolos padrão do fabricante. O controle de qualidade foi assegurado com a medição diária do simulador de coluna lombar, com um coeficiente de variação inferior a 1%. A DMO foi avaliada em três regiões: i) colo femoral não dominante, ii) anca total, iii) coluna lombar (L1-L4) e iv) 1/3 distal do radio não dominante. Essas regiões foram selecionadas por serem a referência em processos de monitorização do efeito do tratamento.

Resistência do tecido ósseo

A resistência do tecido ósseo cortical foi avaliada no ponto médio da face antero-medial da tíbia não dominante através de microindentação (OsteoProbe). A região avaliada foi previamente anestesiada através da administração subcutânea de aproximadamente 2mL de cloridrato de lidocaína a 2%. A sonda estéril foi então adaptada ao mandril e inserida através da pele e hipoderme até contactar com o perióstio. A medição foi iniciada pressionando lentamente e a uma velocidade constante o OsteoProbe em posição vertical contra a tíbia até a pré-carga atingir os 10 Newtons (N), ponto no qual o OsteoProbe aciona automaticamente a medição, projetando-se contra a superfície da tíbia com uma força de 30 N realizando uma indentação com alguns micrómetros de profundidade. Foram realizadas 10 a 15 indentações no mesmo local separados, pelo menos, 2mm entre si. Foram depois realizadas 10 indentações de calibração num bloco polimetilmetacrilato de forma a normalizar os valores recolhidos e obter o índice de resistência óssea (*Bone Material Strength Index - BMSI*).

Marcadores bioquímicos de remodelação óssea e metabolismo fosfo-cálcio

Foram colhidas amostras de sangue venoso da região antecubital entre as 08h e 10h da manhã após um jejum noturno de pelo menos 8h. Imediatamente após a recolha, as amostras foram centrifugadas a 5000 rpm, a 4°C, durante 10 min para separação do soro que foi posteriormente armazenado a -80 °C. Todos os parâmetros foram determinados por imunoensaio enzimático (ELISA). A reabsorção óssea foi avaliada pela quantificação do telopeptídeo C-terminal de colagénio (CTX; IDS) e a formação óssea através do propeptídeo N-terminal de procolágeno tipo 1 (P1NP; Ddevelop). O estado do metabolismo fosfo-cálcio foi avaliado pela quantificação da hormona da paratiróide (PTH; TECOmedical), vitamina D (IDS) e esclerostina (TECOmedical).

Análise dos dados

O cálculo do tamanho da amostra indicou que, assumindo um tamanho de efeito de 0,019 g·cm⁻², com nível de significância bilateral de 5% e 80% de potência, eram necessários 30 doentes por grupo para detetar um efeito significativo de interação na DMO da coluna lombar entre os 1 e 12 meses após CB. Considerando

uma taxa de abandono prevista de 25%, o tamanho da amostra pré-estabelecido foi 80.

Os parâmetros avaliados apresentam uma distribuição normal de acordo com o teste de Shapiro-Wilk. A comparação entre os grupos em cada momento foi realizada com o teste-T para amostras independentes, enquanto que a comparação do mesmo grupo entre dois momentos foi realizada com o teste-T para amostras emparelhadas. O efeito do tratamento foi avaliado através da análise de covariância (ANCOVA), ajustando para os valores iniciais da variável de interesse. O valor estatisticamente significativo foi definido como $\alpha = 0,05$. Todas as análises foram realizadas no programa IBM SPSS Statistics.

RESULTADOS

A Figura 1 mostra o fluxo de seleção dos pacientes. Dos 480 pacientes inicialmente contatados, 83 foram excluídos devido a critérios de inclusão ou exclusão [idade ≥ 65 anos ($n = 6$); doença óssea metabólica ($n = 8$); uso de fármacos que afetam o metabolismo ósseo ($n = 40$); condição de saúde que dificulta participação no exercício ($n = 29$)], 262 pacientes recusaram participar por motivos logísticos (pouco tempo ou moram longe) e 51 não estavam interessados. Os 84 pacientes restantes foram randomizados em GC ($n = 28$) ou GEx ($n = 56$). Desses, 16 no GC e 33 no GEx realizaram avaliações no 1^o e 12^o meses após CB. A taxa de abandono no GC e GEx foi de 43% e 38%, respetivamente. Dos 33 pacientes no GEx, 11 tiveram taxa de frequência às sessões de exercício $<25\%$, 8 entre 25-49%, 8 entre 50-74% e 6 $\geq 75\%$. A adesão média foi de 41%.

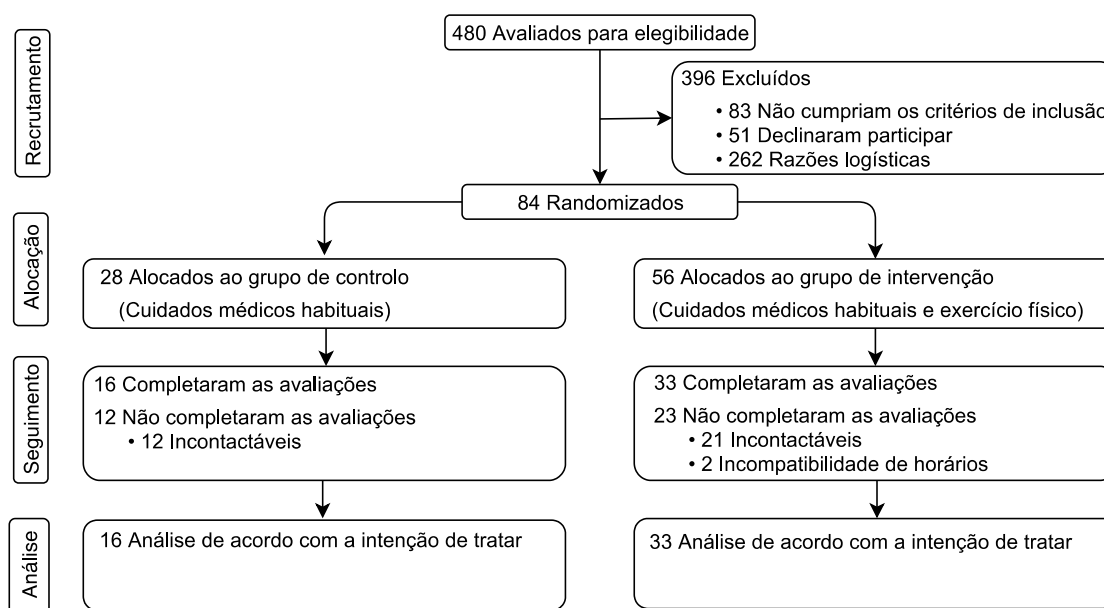


Figura 1. Diagrama do recrutamento, alocação, seguimento e análise.

As características demográficas, antropométricas e clínicas do GC e GEx 1 mês após a CB estão apresentados na Tabela 1. Em nenhum dos parâmetros foram observadas diferenças significativas, ou seja, ambos os grupos eram similares antes do início do programa de intervenção.

Na Tabela 2, para além dos dados descritivos da densidade mineral óssea, do metabolismo ósseo e da resistência do tecido ósseo no GC e GEx em ambos os momentos de avaliação, é apresentado o efeito da participação no programa de exercício (efeito do tratamento) nos diversos parâmetros avaliados.

Os únicos parâmetros que demonstraram um efeito significativo do tratamento foram a DMO da coluna lombar e do 1/3 distal do rádio. Na coluna lombar é possível observar que embora ambos os grupos tenham diminuído de forma significativa a DMO ao longo do tempo de seguimento (Figura 2, Painel C), o decréscimo no GEx foi significativamente menor em comparação com o GC (-2,2% vs -5,0%, respetivamente). Por outro lado, as alterações no 1/3 distal do rádio (Figura 2, Painel D) revelam uma manutenção da DMO entre os dois momentos de avaliação no GEx (+0,9%), e uma diminuição significativa no GC (-2,4%). Comparativamente ao GC, é possível observar que a participação no programa de exercício físico permitiu obter um diferencial positivo na DMO da coluna lombar de 0,027 g·cm⁻² [intervalo de confiança (IC): 0,003—0,050] e do 1/3 distal do rádio de 0,023 g·cm⁻² (IC: 0,007—

0,040) no GEx (Tabela 2). Com a exceção da vitamina D, que aumentou de forma significativa no GEx mas não se alterou no CG, todos os restantes parâmetros avaliados apresentaram o mesmo padrão de alteração ao longo do tempo em ambos os grupos (Figura 2).

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e clínicas do grupo de controlo e de intervenção após a randomização (1 mês depois da cirurgia).

Parâmetros	Grupo de Controlo (GC) (n=16)	Grupo de Intervenção (GEx) (n=33)	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	47.1±8.4	42.1±10.3	0.096
Sexo (masculino/feminino)	3/13	7/26	0.841
Tipo de cirurgia (RYGB/ <i>Sleeve</i>)	14/2	21/12	0.083
Altura (m)	1.56±0.08	1.60±0.09	0.158
Peso (kg)	101.0±11.3	99.9±16.6	0.808
Índice de massa corporal (kg·m ⁻²)	41.6±4.1	39.0±4.7	0.072
Perímetro da cintura (cm)	115.3±9.7	115.5±12.5	0.971
Perímetro da anca (cm)	125.8±9.6	124.3±10.2	0.613
Rácio cintura/anca	0.92±0.09	0.93±0.09	0.710
Menopausa (não/sim)	9/4	22/4	0.262
Diabetes (não/sim)	13/3	25/8	0.666
Consumo de tiazidicos (não/sim)	13/3	31/2	0.169
Fumador (não/sim)	14/2	26/7	0.465

Média±Desvio padrão;

RYGB, Bypass gástrico em Y-de-Roux; *Sleeve*, Gastrectomia vertical.

Tabela 2. Densidade mineral óssea, metabolismo ósseo e resistência óssea no grupo de controlo e de intervenção ao 1º e 12º meses após a cirurgia bariátrica e respetivo valor do efeito do tratamento.

Parâmetros	Grupo de controlo (GC)			Grupo de intervenção (GEx)			Efeito do tratamento (Diferença entre grupos)	
	<i>n</i>	1 mês após a cirurgia bariátrica	12 meses após a cirurgia bariátrica	<i>n</i>	1 mês após a cirurgia bariátrica	12 meses após a cirurgia bariátrica	Estimativa (95% CI)	Valor de <i>p</i> *
Colo do fémur (g·cm ⁻²)	16	0,890±0,110	0,833±0,096	33	0,861±0,095	0,821±0,105	0,015 (-0,015—0,045)	0,324
Fémur total (g·cm ⁻²)	16	1,055±0,110	0,984±0,120	33	0,992±0,102	0,930±0,115	0,011 (-0,018—0,040)	0,447
Coluna lombar (g·cm ⁻²)	16	1,076±0,101	1,021±0,097	31	1,028±0,136	1,005±0,130	0,027 (0,003—0,050)	0,026
1/3 distal do rádio (g·cm ⁻²)	16	0,704±0,077	0,686±0,069	31	0,694±0,054	0,701±0,059	0,023 (0,007—0,040)	0,007
Índice de resistência óssea	3	80,2±4,8	73,6±9,2	20	75,2±7,2	76,9±7,3	3,2 (-6,8—13,1)	0,512
P1NP (pg·mL ⁻¹)	11	47,8±31,1	65,7±54,7	23	46,1±31,3	56,5±37,7	-5,1 (-28,0—17,9)	0,655
CTX (ng·mL ⁻¹)	13	0,560±0,186	0,802±0,300	28	0,562±0,218	0,866±0,274	0,060 (-0,106—0,226)	0,470
PTH (pg·mL ⁻¹)	13	35,5±11,2	32,8±12,3	28	32,1±8,4	28,9±10,7	-1,9 (-8,1—4,4)	0,553
Vitamina D (ng·mL ⁻¹)	13	29,1±14,6	32,5±12,2	28	28,3±12,2	33,6±14,9	1,4 (-6,8—9,6)	0,730
Esclerostina (ng·mL ⁻¹)	13	0,759±0,214	0,605±0,227	28	0,631±0,210	0,533±0,292	0,026 (-0,131—0,184)	0,737

Dados: média±desvio padrão. Os valores significativos estão marcados a negrito. * valor de *p* obtido através da análise de covariância (ANCOVA), ajustando para os valores iniciais da variável de interesse. Abreviaturas: CTX, telopeptídeo C-terminal de colagénio; IC, intervalo de confiança; P1NP, propeptídeo N-terminal de procolágeno tipo 1; PTH, hormona da paratiroide.

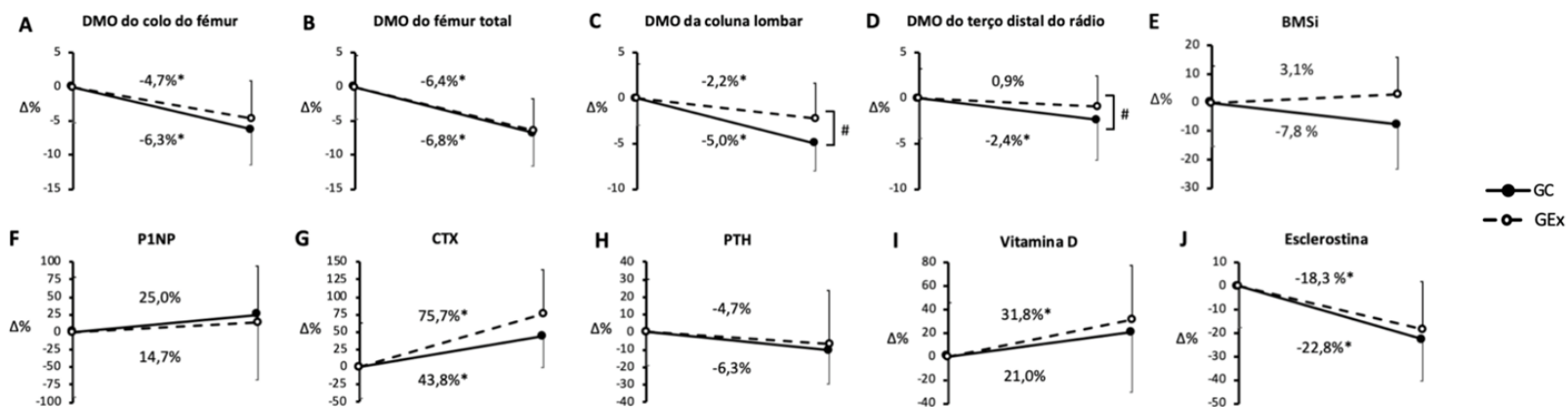


Figura 2. Percentagem de alteração da densidade mineral óssea (A-D), metabolismo ósseo (E-I) e resistência óssea (J) entre o 1º e 12º meses após cirurgia bariátrica no grupo de controlo e intervenção (média±desvio padrão). * $p < 0,05$ para o efeito de tempo dentro do grupo. # $p < 0,05$ para o efeito do tratamento (diferenças entre grupos determinado pela ANCOVA). Abreviaturas: CTX, telopeptídeo C-terminal de colagénio; DMO, densidade mineral óssea; GC, Grupo de controlo; GEx, Grupo de intervenção; BMSi, índice de resistência óssea; P1NP, propeptídeo N-terminal de procolágeno tipo 1; PTH, hormona da paratiroide.

DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo avaliar se um programa de exercício físico é capaz de atenuar a perda e deterioração de massa óssea em doentes com obesidade submetidos a CB. Os nossos resultados mostraram que, comparativamente ao GC, os doentes que participaram no programa de exercício físico obtiveram benefícios na DMO, nomeadamente através da atenuação da perda da DMO na coluna lombar e da manutenção da DMO no 1/3 distal do rádio. Por outro lado, a DMO do colo do fémur e da anca total, o índice de resistência óssea (BMSi) e todos os parâmetros associados com o metabolismo ósseo não apresentaram qualquer efeito significativo do tratamento, demonstrando, de forma global, um padrão de alteração ao longo do tempo similar em ambos os grupos.

Existe uma grande quantidade de evidências a demonstrar que a CB provoca uma perda significativa da massa óssea⁽¹⁸⁾ e aumenta o risco de fratura óssea⁽⁸⁾, o que poderá ter consequências negativas a longo prazo na saúde destes doentes. Atualmente não existe tratamento farmacológico eficaz para esta condição. Até ao momento apenas dois ensaios clínicos randomizados testaram a eficácia do exercício físico na prevenção da perda de massa óssea após CB^(15, 16). O estudo de Murai *et al.*⁽¹⁵⁾ demonstrou que um programa de exercício supervisionado aplicado entre o 3º e 9º meses pós-CB atenuou a perda de DMO no colo do fémur, anca total e 1/3 distal do rádio, mas não na DMO da coluna lombar. Por outro lado, o estudo realizado por Muschitz *et al.*⁽¹⁶⁾ revelou que o exercício físico não induziu qualquer benefício na DMO do fémur e coluna lombar durante o primeiro ano após a cirurgia. Em ambos os estudos o programa de exercício físico era constituído por exercícios de força e caminhada. Os resultados do nosso estudo parecem reforçar a evidência de que a prática de exercício físico pode ser um meio eficaz para atenuar ou até mesmo prevenir a diminuição da DMO no 1/3 distal do rádio, mas não suporta a hipótese de que o exercício possa induzir benefícios na região da anca. Importa destacar que, ao contrário dos outros dois estudos, os nossos resultados demonstraram que um programa exercício físico multicompetente, baseado em exercícios de alto impacto (ex. saltos multidirecionais), de equilíbrio e força foi capazes de prevenir a diminuição da DMO na coluna lombar. Contudo, a ausência de diferenças no padrão de alteração entre o GC e GEx ao longo do tempo nos marcadores de remodelação óssea (P1NP e CTX) e nos restantes parâmetros relacionados com o metabolismo fosfo-cálcio

(PTH, vitamina D e esclerostina) não nos permitiu perceber quais os possíveis mecanismos envolvidos nas diferentes respostas observadas na DMO.

Estudos prévios têm demonstrado que, após a CB há um aumento significativo da concentração de marcadores bioquímicos de reabsorção e formação óssea que refletem um aumento acentuado da remodelação óssea¹⁸. Contudo nada se sabe relativamente à qualidade do novo tecido ósseo que é rapidamente formado no período de sucede a CB. Uma vez que a resistência à fratura não depende exclusivamente na quantidade de tecido ósseo presente (DMO) como também depende das propriedades mecânicas do tecido ósseo⁽¹⁴⁾, no nosso estudo, procuramos avaliar o efeito da participação num programa de exercício físico não só na DMO como também na qualidade do tecido ósseo através da avaliação da sua resistência (BMSi). Apesar de se verificar uma tendência para o aumento da resistência óssea no GEx em oposição a uma tendência para a diminuição no GC, o que sugere que a participação no programa de exercício foi eficaz a melhorar a qualidade do tecido ósseo destes doentes após a CB, as diferenças não foram estatisticamente significativas. Atendendo a que apenas uma subamostra foi avaliada, é possível que o reduzido número de doentes avaliados relativamente a este parâmetro tenha comprometido o poder estatístico para detetar diferenças entre grupos.

As principais limitações deste estudo foram a alta taxa de abandono, tanto no GC como no GEx, e a baixa adesão ao programa de exercício físico. No entanto, este tipo de limitações é comum em programas de monitoramento/intervenção de médio a longo prazo, especialmente nessa população em particular.

Em conclusão, o programa de exercício físico demonstrou ser eficaz na atenuação da perda de DMO da coluna lombar e na prevenção da perda de DMO no 1/3 distal do rádio. Estes resultados sugerem que o exercício é uma estratégia terapêutica eficaz na prevenção das alterações ósseas decorrentes da CB.

REFERÊNCIAS/BIBLIOGRAFIA

1. Sturm R, Hattori A. Morbid obesity rates continue to rise rapidly in the United States. *International journal of obesity*. 2013; 37:889-91.
2. Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Annual review of public health*. 2001; 22:355-75.
3. Borrell LN, Samuel L. Body mass index categories and mortality risk in US adults: the effect of overweight and obesity on advancing death. *American journal of public health*. 2014; 104:512-9.
4. von Lengerke T, Krauth C. Economic costs of adult obesity: a review of recent European studies with a focus on subgroup-specific costs. *Maturitas*. 2011; 69:220-9.
5. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Loveman E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment*. 2009; 13:1-190, 215-357, iii-iv.
6. Cardoso L, Rodrigues D, Gomes L, Carrilho F. Short- and long-term mortality after bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017; 19:1223-32.
7. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2004; 292:1724-37.
8. Zhang Q, Chen Y, Li J, Chen D, Cheng Z, Xu S, et al. A meta-analysis of the effects of bariatric surgery on fracture risk. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2018; 19:728-36.
9. Yu EW. Bone metabolism after bariatric surgery. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2014; 29:1507-18.
10. Shanbhogue VV, Stoving 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. *European journal of endocrinology*. 2017; 176:685-93.
11. Mechanick JL, 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. *Endocrine practice : official journal of the American*

College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2013; 19:337-72.

12. Schafer AL, Weaver CM, Black DM, Wheeler AL, Chang H, Szefc GV, et al. Intestinal Calcium Absorption Decreases Dramatically After Gastric Bypass Surgery Despite Optimization of Vitamin D Status. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2015.

13. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2003; 348:1503-4.

14. Fonseca H, Moreira-Goncalves D, Coriolano HJ, Duarte JA. Bone quality: the determinants of bone strength and fragility. *Sports medicine (Auckland, NZ)*. 2014; 44:37-53.

15. Murai IH, Roschel H, Dantas WS, Gil S, Merege-Filho C, de Cleve R, et al. Exercise Mitigates Bone Loss in Women With Severe Obesity After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019; 104:4639-50.

16. Muschitz C, Kocijan 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. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2016; 31:672-82.

17. World Health Organisation. Waist Circumference and Wais-hip Ratio: Report of a WHO Expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008, World Health Organization. 2011.

18. Gagnon C, Schafer AL. Bone Health After Bariatric Surgery. *JBMR plus*. 2018; 2:121-33.