

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

**Impactul tehnicii gastric sleeve asupra relației dintre parametrii compoziției
corporale, adipokine și metabolismul osos la pacienții cu obezitate**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. SIMONA FICA

Student-doctorand:

SAVA (MĂLINICI) ELISABETA ANDREEA

2023

CUPRINS

Introducere	1
I Partea generală	5
1. Obezitatea	
1.1. Prevalența și efectele obezității asupra sănătății.....	6
1.1.1. Date epidemiologice.....	6
1.1.2. Obezitatea - o boală cronică, o problemă de sănătate publică și o povară economică.....	7
1.1.3. Metode de evaluare a compoziției corporale.....	8
1.2. Țesutul adipos - funcția, tipuri distribuția.....	9
1.2.1. Funcția țesutului adipos.....	9
1.2.2. Tipurile țesutului adipos.....	10
1.2.3. Distribuția țesutului adipos și factori secretați de țesutul adipos.....	11
1.3. Relația dintre obezitate și os	12
1.3.1. Încărcarea mecanică asupra osului.....	14
1.3.2. Celula stem mezenchimală- între osteoblast și adipocit.....	15
1.3.3. Țesutul adipos ca organ endocrin și legătura cu metabolismul osos....	16
1.3.4. Osul – organ endocrin: osteocalcina.....	22
1.3.5. Vitamina D în obezitate.....	23
1.3.6. Țesutul adipos din măduva osoasă.....	25
1.3.7. Estrogenii.....	25
2. Tratamentul chirurgical al obezității.....	27
2.1. Indicațiile chirurgiei bariatrice.....	27
2.2. Tipurile chirurgiei bariatrice.....	28
2.3. Efectele chirurgiei bariatrice asupra osului.....	30
2.3.1. Determinanți ai pierderii de masă osoasă.....	30
2.3.2. Chirurgia bariatrică și turnoverul osos.....	35
2.3.3. Densitatea minerală și microarhitectura osoasă după chirurgie bariatrică.....	36
2.3.4. Riscul de fractură după chirurgie bariatrică.....	38
2.3.5. Implicații clinice și strategice de prevenire ale modificărilor osoase...39	
II Contribuția personală	41
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	42
4. Metodologia generală	44
4.1. Populația studiată.....	44
4.2. Evaluarea standard a pacienților cu obezitate.....	45

4.3. Evaluarea postoperatorie a pacienților.....	50
4.4. Designul studiului.....	50
4.5. Analiza statistică.....	51
5. Studiul 1 - Caracteristicile clinice și biologice ale pacienților cu obezitate și evoluția acestora la 6 și 12 luni după chirurgia bariatrică.....	52
5.1. Introducere.....	52
5.2. Materiale și metode.....	53
5.3. Rezultate.....	55
5.4. Discuții și concluzii.....	68
6. Studiul 2 - Modificările compoziției corporale și variația densității minerale osoase la 6 și 12 luni după gastric sleeve.....	73
6.1. Introducere.....	74
6.2. Materiale și metode.....	75
6.3. Rezultate.....	78
6.4. Discuții.....	96
6.5. Concluzii.....	102
7. Studiul 3 - Modificările adiponectinei și a markerilor osoși după gastric sleeve și relația cu parametrii compoziției corporale.....	104
7.1. Introducere.....	105
7.2. Materiale și metode.....	106
7.3. Rezultate.....	107
7.4. Discuții.....	126
7.5. Concluzii.....	129
8. Studiul 4 - Evoluția greutateii și a parametrilor compoziției corporale la 4 ani după gastric sleeve.....	130
8.1. Introducere.....	131
8.2. Materiale și metode.....	131
8.3. Rezultate.....	133
8.4. Discuții.....	142
8.5. Concluzii.....	146
9. Concluzii și contribuții personale.....	147
Bibliografie.....	152
Anexe.....	176

INTRODUCERE

Obezitatea este o patologie complexă, cu prevalență în continuă creștere, în ultimele decenii aceasta atingând proporții pandemice. Astfel, aceasta reprezintă o temă relevantă atât din punct de vedere medical, cât și social, aflându-se în centrul unui număr impresionant de studii științifice și influențând, totodată, politicile de sănătate publică.

Considerată inițial o problemă a țărilor dezvoltate, obezitatea a luat amploare și în țările cu venituri mici și medii, în special în mediul urban. Datele OMS referitoare la dinamica fenomenului obezității, în perioada 1975 – 2016, arată o triplare a numărului oamenilor afectați. Astfel, în anul 2016, la nivel global, peste 1,9 miliarde de adulți cu vârsta de peste 18 ani erau supraponderali. Dintre aceștia, peste 650 de milioane de adulți erau cunoscuți ca suferind de obezitate, aceștia reprezentând aproximativ 13% din populația planetei. Această tendință ascendentă a fost observată și în rândul copiilor, peste 350 milioane între 5-19 ani fiind supraponderali sau deja diagnosticați cu obezitate. Tot din datele raportate de către OMS rezultă faptul că SUA și Arabia Saudită au cele mai mari cote înregistrate ale obezității, peste 35%. Datele referitoare la România arătau, în 2016, un procent de 57.7% din populația adultă ca fiind supraponderali și 20-29,9% cu obezitate (OMS, 2021).

Din punctul de vedere al impactului economic, previziunile OMS arată că până în 2035 peste jumătate din populația planetei va fi afectată de supraponderalitate sau obezitate, aceasta însemnând o valoare de peste 4,32 trilioane de dolari anual (adică 3% din PIB-ul global), dacă măsurile de prevenție și cele de combatere nu se îmbunătățesc semnificativ. Acest efect este comparabil cu cel al COVID -19, în anul 2020 (Lobstein et al., 2023).

Numeroasele complicații ale obezității sunt cunoscute și îndelung studiate. Deoarece IMC-ul nu este, cel puțin în acest moment, suficient de precis în privința evaluării distribuției țesutului adipos și în predicția riscului metabolic (Tomiyaama et al., 2016), au fost elaborate unele modalități alternative pentru identificarea cu o mai mare acuratețe a acestor parametri. Osteodensitometria sau absorbtimetria duală cu raze X (DXA) este o tehnică folosită în evaluarea densității minerale osoase și diagnosticarea osteoporozei. De asemenea, această tehnică s-a dovedit a fi eficientă și utilă în evaluarea compoziției corporale pentru determinarea cantității de masă grasă și masă slabă (Laskey, 1996).

Studiile realizate până în prezent demonstrează că distribuția țesutului adipos este mai importantă decât cantitatea acestuia. Acumularea țesutului adipos în regiunea abdominală se

asociază cu un risc crescut de comorbidități și chiar mortalitate, în timp ce o circumferință crescută a șoldului este asociată cu un risc scăzut cardiovascular (Snijder et al., 2004).

Țesutul adipos este un țesut compus în principal din adipocite, fiind recunoscut ca cel mai mare organ endocrin al corpului. Acesta secretă mai mulți factori, printre care și adipokinele (Zorena et al., 2020). Adipokinele au rol în reglarea apetitului și a sațietății, distribuția țesutului gras, secreția și sensibilitatea insulinei, funcția endotelială, inflamație, homeostazie și în metabolismul osos (Fasshauer and Blüher, 2015). Printre aceste adipokine se regăsește și adiponectina care are un rol anti-inflamator și în reglarea sensibilității la insulină. În plus, la nivelul osteoblastelor și osteoclastelor au fost identificați receptori ai adiponectinei motiv pentru care aceasta a fost propusă drept un mediator între os și țesutul adipos (Naot, Musson and Cornish, 2017).

O relație mai controversată este cea pe care o are țesutul adipos cu metabolismul osos. Este interesant cum obezității îi este atribuit, în literatura de specialitate, atât un rol pozitiv cât și un rol negativ. Interacțiunea dintre os și țesutul adipos a fost studiată inițial punându-se accent pe solicitarea mecanică (încărcarea mecanică osoasă), însă, pe măsură ce cercetările au evoluat, a fost descrisă o comunicare bidirecțională, prin citokine și hormoni, între țesutul adipos și os. Există date care sugerează faptul că adiponectina crește masa osoasă prin inhibarea osteoclastogenezei și a resorbției osoase la nivelul osteoclastelor (Oshima et al., 2005); alte studii au prezentat un efect negativ asupra formării osoase datorat stimulării RANKL, care conduce către o resorbție osoasă, și prin inhibarea producției de osteoprotegerină de către osteoblaste (Brzozowska et al., 2013).

În urmă cu 10 ani, procedura de gastric sleeve începea să fie menționată în ghiduri drept o procedură stabilită de chirurgie bariatrică, depășind statutul de procedură investigatională, cum era considerată anterior anului 2013 (Mechanick *et al.*, 2013). De atunci și până în prezent, aceasta a câștigat din ce în ce mai multă popularitate, în anul 2020, Societatea Americană pentru Chirurgie Bariatrică și Metabolică a raportat că un procent de 61% dintre procedurile bariatrice a fost reprezentat de gastric sleeve (ASMBS, 2021).

IPOTEZA DE PLECARE A STUDIULUI

Deși efectele benefice ale chirurgiei bariatrice sunt certe, rămâne o provocare studierea și gestionarea efectelor secundare negative asupra metabolismului osos. O preocupare majoră de

cercetare în acest domeniu este reprezentată de caracterizarea modificărilor structurale osoase. Alterarea metabolismului osos, pierderea osoasă accelerată și riscul crescut de fractură au fost raportate la pacienții supuși RYGB, în timp ce datele privind impactul SG asupra osului sunt încă puține (Johnson *et al.*, 2005; Ko *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2016).

O creștere a resorbției osoase apare încă din primele săptămâni postoperator, cu un maxim atins la 6-12 luni (Muschitz *et al.*, 2015; Yu *et al.*, 2016). Totuși, multe dintre cercetările efectuate sunt pe pacienți supuși intervenției RYGB, însă câteva studii compară efectele RYGB vs. SG asupra osului. Rezultatele sunt diferite, dar în cele mai multe dintre ele RYGB pare să aibă o scădere mai mare a BMD-ului (Carrasco *et al.*, 2014; Hsin *et al.*, 2015; Muschitz *et al.*, 2015). Această pierdere osoasă este legată de mai mulți factori printre care: scăderea încărcării mecanice, deficiențe nutriționale, schimbările hormonale și activitatea fizică (Shahraki *et al.*, 2022). Cu toate acestea, puține studii au evaluat până în prezent relația dintre adipokine și markerii de turnover osos la pacienții supuși intervenției de chirurgie bariatrică.

OBIECTIVELE ȘTIINȚIFICE

Interesul meu pentru această temă de cercetare doctorală a apărut din dorința de a înțelege mai bine atât modul în care are loc scăderea în greutate pe regiuni ale corpului, cât și factorii care stau la baza pierderii osoase. De asemenea, mi-am propus să aprofundez relația dintre adipozitate și os, încercând să identific efectul intervenției gastric sleeve asupra modificărilor adiponectinei și markerilor osoși. Nu în ultimul rând, mi-am propus identificarea unor legături care stau la baza acestei relații complexe. Cercetarea se orientează pe mai multe direcții, care se concretizează în următoarele patru studii:

În cadrul primului studiu mi-am propus să evaluez caracteristicile generale ale pacienților cu obezitate și rezultatele intervenției gastric sleeve din punctul de vedere al eficienței referitoare la scăderea ponderală, ameliorarea complicațiilor metabolice, dar și al modificărilor parametrilor metabolismului fosfo-calcic.

În cadrul celui de-al doilea studiu mi-am propus următoarele categorii de măsurători și interpretări științifice:

- evaluarea modificărilor compoziției corporale după 6 și, ulterior, după 12 luni de la intervenția chirurgicală gastric sleeve;

- studiul evoluției densității minerale osoase după intervenția chirurgicală gastric sleeve;
- studiul impactului parametrilor compoziției corporale asupra densității minerale osoase.

În cadrul celui de-al treilea studiu, m-am concentrat pe următoarele tipuri de investigații științifice:

- evaluarea modificărilor adiponectinei și a turnoverului osos după 6 și, ulterior, după 12 luni de la intervenția chirurgicală gastric sleeve;
- identificarea relației între adiponectină și parametrii compoziției corporale, precum și factori implicați în modificările adiponectinei după intervenția chirurgicală gastric sleeve;
- identificarea relației dintre metabolismul osos cu adiponectina și parametrii compoziției corporale

În cadrul celui de-al patrulea studiu, mi-am propus să studiez următoarele :

- dinamica greutateii prin intermediul evaluării recuperării ponderale după greutatea minimă atinsă și identificarea factorilor care influențează recâștigului ponderal pe termen lung;
- evoluția parametrilor de compoziție corporală la 4 ani de la intervenția chirurgicală gastric sleeve;
- evoluția densității minerale osoase după 4 ani de la intervenția chirurgicală gastric sleeve și influența modificărilor compoziției corporale asupra osului.

METODOLOGIA DE CERCETARE

Studiile incluse în această teză de doctorat au pornit de la o bază de date în care am inclus 323 pacienți cu obezitate, care au efectuat intervenția de gastric sleeve și care au fost evaluați în cadrul unui proiect multidisciplinar, în colaborare cu o echipă de medici specializați pe chirurgie bariatrică din “Centrul de Excelență în Chirurgia Bariatrică” din cadrul Spitalului „Ponderas”. Au fost incluși în studiu pacienții care au îndeplinit criteriile de efectuare a chirurgiei bariatrice conform ghidurilor, respectiv: a) pacienți cu $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ sau $IMC \geq 35\text{-}40\text{kg/m}^2$ plus comorbidități asociate obezității (diabet zaharat tip 2, HTA, dislipidemie, sindrom de apnee în

somn, steatoză sau steatohepatită non-alcoolică, boala artrozică, insuficiență venoasă cronică sau alte boli ce afectează calitatea vieții); b) pacienți cu IMC ≥ 30 -35 kg/m² plus diabet zaharat tip 2 și/sau hipertensiune arterială necontrolate prin tratament optimal. Criteriile de excludere au fost reprezentate de patologii preexistente osoase (osteoporoză, tratament cronic cu medicamente care afectează metabolismul osos), prezența afecțiunilor musculare, imobilizare la pat prelungită, vârsta sub 18 ani sau peste 70 ani, persoane care sunt purtătoare de implanturi metalice, proteze ortopedice sau pacemaker cardiac deoarece pot influența rezultatul osteodensitometriei.

Pacienții au fost urmăriți de o echipă multidisciplinară. Au fost evaluați din punct de vedere cardiac, pneumologic, endocrinologic/diabetologic, psihologic și nutrițional. Înainte de operație au fost instruiți să facă alegeri alimentare sănătoase. Conform ghidurilor în vigoare, pacienții au primit recomandări de suplimentare cu vitamine și multiminerale bariatrice (inclusiv vitamina D și calciu).

Evaluarea a fost realizată prin anamneza, examen clinic cu măsurarea parametrilor antropometrici, investigații de laborator și investigații paraclinice (DXA whole body și ecografie abdominală). Toate evaluările s-au efectuat preoperator, la 6 și 12 luni postoperator.

➤ **Absorbțimetria duală cu raze X (DXA) whole body:**

A fost utilizată pentru evaluarea densității minerale osoase (BMD) și analiza compoziției corporale. Aparatul pe care au fost efectuate măsurătorile a fost Lunar iDXA (GE Healthcare). Au fost evaluate atât cantitățile totale de țesut adipos (FM) și de masă slabă (LM), cât și cele regionale pe fiecare membru și trunchi.

Parametrii țesutului adipos utilizați au fost: masa totală adipoasă (TFM), masa grasă la nivel ginoid (GFM), android (AFM), membre superioare și inferioare; procentul de grăsime corporală (TFM %), raportul Android/Ginoid (A/G), țesutul adipos visceral (VAT)

Parametrii țesutului muscular utilizați au fost: masa totală slabă (TLM), masa slabă ginoidă (GLM), androidă (ALM), a membrelor superioare și inferioare (ASM), procentul de masă slabă (TLM %), indicele de masă musculară scheletală apendiculară (**ASMI** - care reprezintă suma masei slabe a membrelor superioare și inferioare împărțită la pătratul înălțimii)

Parametrii țesutului osos: densitatea minerală osoasă totală (BMD - g/cm²), densitatea minerală osoasă regională (membre, coloana vertebrală, trunchi, coaste, pelvis, cap), conținutul

mineral osos (BMC - g), scorul T la nivelul corpului (scor T total body), scorul Z la nivelul corpului (scor Z total body)

Evaluarea postoperatorie a pacienților

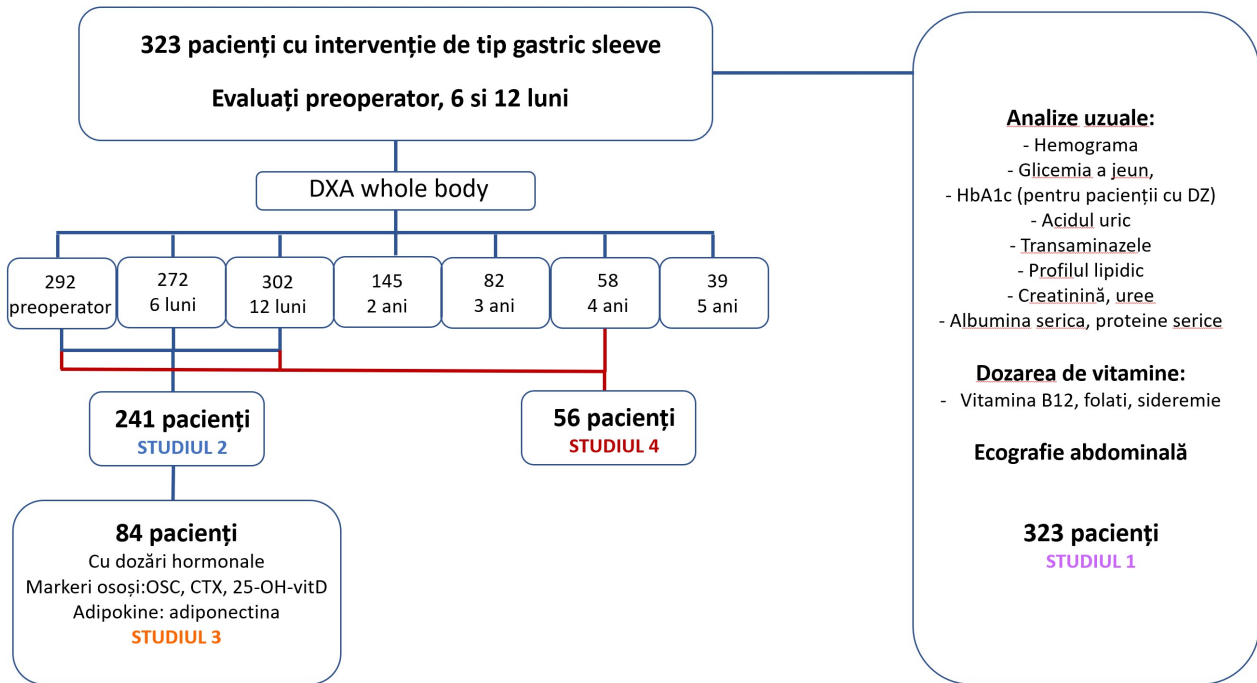
Scăderea excesului ponderal a fost apreciat conform formulei, considerând o greutate corporală normală un IMC de 25 kg/m² (Deitel & Greenstein, 2003):

$$\%EWL = [(IMC_{preoperator} - IMC_{postoperator}) / (IMC_{preoperator} - 25)] * 100$$

Modificările parametrilor clinici și biologici au fost evaluați atât ca modificare absolută cât și ca variația procentuală conform formulei:

$$\text{Variația parametrului x (\%)} = [(\text{nivel inițial x} - \text{nivel postoperator x}) / (\text{nivel inițial x})] * 100$$

DESIGNUL STUDIULUI:



Analiza statistică a fost realizată prin intermediul softului SPSS, versiunea 23.0, pentru Windows (SPSS Inc Chicago IL).

STUDIUL 1- Caracteristicile clinice și biologice ale pacienților cu obezitate și evoluția acestora la 6 și 12 luni după chirurgia bariatrică

Au fost evaluați 323 de pacienți cu vârsta medie de 41.62 ± 11.04 ani (limite: 18-68 ani), dintre care 133 (41.18%) au fost bărbați și 190 (58.82%) femei, fără diferențe semnificative în privința vârstei (40.26 ± 10.41 ani vs. 42.56 ± 11.39 ani). Durata obezității a avut o mediană de 15 ani (IQR 15; limite: 1-52 ani) fără diferențe semnificative între sexe, iar un număr de 112 pacienți (34.67%) erau cunoscuți cu obezitate înainte să împlinească vârsta de 18 ani.

Se remarcă cea mai mare scădere ponderală în timpul primelor 6 luni postchirurgical, cu o mediană a numărului de kilograme pierdute de 35.15 (15.78) kg. Pe parcursul următoarelor 6 luni au fost pierdute în medie 8 kg, doar 15 dintre pacienți au avut o ușoară creștere ponderală (de 2 kg în medie), în timp ce 4 pacienți au menținut aceeași greutate de la 6 luni. Astfel, s-a ajuns la 43.7 (20) kg pierdute după 1 an de la intervenție. TWL (%) la 12 luni a fost de 34.91 ± 7.77 % (35.82 ± 7.71 bărbații și 34.27 ± 7.76 % femeile). În plus, am remarcat că la 12 luni postoperator, 218 pacienți (67.49%) aveau un $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$, respectiv nu se mai încadrau la diagnosticul de obezitate.

Am evaluat scăderea ponderală și prin prisma EWL (%- procentul de reducere a excesului ponderal), acesta având o valoare de 69.33 (24.09) % la 6 luni, respectiv de 84.70 (29.10) % la 12 luni. Prin analiza de regresie logistica și curba ROC am identificat că pacienții tineri și cu un IMC mai mic au avut un EWL mai mare (Fig. 1).

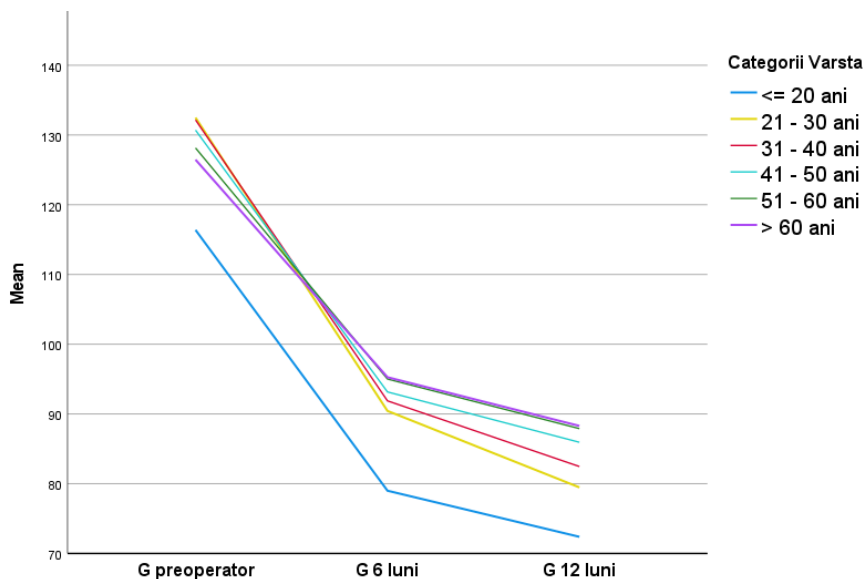


Fig 1- Împărțirea pe decade de vârstă și evoluția greutății la 6 și 12 luni după SG

S-a observat ameliorarea complicațiilor cronice ale obezității:

- Diabetul zaharat tip 2 a avut o remisie completă pentru 63.2% dintre pacienți și o remisie parțială pentru 13.2% dintre pacienți.
- Hipertensiunea arterială a avut o prevalență de 49.5% preoperator, iar la 12 luni postoperator au rămas numai 15.2% cu tratament antihipertensiv.
- Steatoza hepatică a avut o îmbunătățire ecografică pentru toți pacienții la 12 luni după gastric sleeve, iar pentru 34.4% dintre aceștia s-a remis; funcția hepatică a avut o îmbunătățire cu 26.2% a AST, 51.1% ALT, respectiv 53.13% GGT.
- Am constatat că după 12 luni valoarea colesterolului total a scăzut cu 6.84%, în timp ce HDL-Colesterol a crescut cu 9.71%, iar trigliceridele s-au îmbunătățit cu 39.78%.

Pentru a analiza modificările apărute în metabolismul osos înainte și după SG, a fost analizat calciul seric total și PTH-ul pentru aproape întreg lotul inclus în studiu. În plus, am dozat pentru un număr de 84 de pacienți 25-OH-vitamina D, osteocalcina și CTX, însă pe cele două din urmă le voi detalia în studiul 3 al lucrării.

PTH-ul a avut valori care au depășit limita superioară doar pentru 2.4% dintre pacienți preoperator, 2.3% au avut valori mai mari la 6 luni, în timp ce la 12 luni procentul a fost de numai 2%.

60.7% dintre pacienți au avut un deficit de vitamina D preoperator (<20 ng/mL), iar după 12 luni procentul a scăzut la 21.7% (niciun pacient nu a avut o valoare mai mică de 12 ng/mL). Nu a existat diferență semnificativă statistic între bărbați și femei în privința acestor parametri.

Vitamina D s-a corelat pozitiv cu % EWL la 6 și 12 luni ($r=0.455$, $p<0.001$ – Fig 2; $r=0.344$, $p<0.001$).

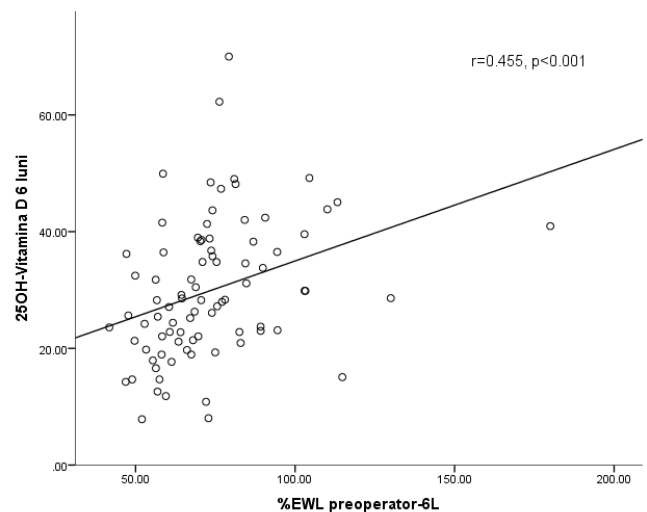


Fig. 2 - Corelația între vitamina D și EWL preoperator-6L

Studiul 2 - Modificările compoziției corporale și variația densității minerale osoase la 6 și 12 luni după gastric sleeve

A. Modificările compoziției corporale

Un număr total de 241 de pacienți au fost evaluați, dintre care 140 de femei și 101 bărbați care au efectuat DXA „whole body” la fiecare evaluare. Am urmărit evoluția compoziției corporale pe regiuni la 6 și 12 luni după gastric sleeve.

După 12 luni de la intervenția chirurgicală majoritatea parametrilor legați de FM și LM au scăzut semnificativ, cu o scădere preponderent mai mare în cazul FM. Procentul de scădere al FM după 12 luni post SG a atins un maxim de 64.2% la nivelul regiunii androide, în timp ce LM a avut o scădere de 16.29% la acest nivel; scăderea FM la nivelul întregului corp a fost de 55.25% iar LM a atins un procent de 14.27%. Bărbații au avut o variație mai mare a masei grase decât femeile, în timp ce variația masei slabe a fost similară între sexe.

Practic s-a realizat o pierdere a TFM de aproximativ 27.5 kg în primele 6 luni, continuând scăderea cu aproximativ 1.2 kg/lună, ajungând până la aproximativ 35 kg la 12 luni. Procentul de masă grasă a scăzut în medie cu 10.9% în primele 6 luni, ajungând până la 16.2% la 12 luni, cea mai mare scădere realizându-se la nivel android (de aproximativ 21%).

Reducerea LM la nivelul membrelor superioare și inferioare a dus și la o reducere semnificativă a indicelui ASMI care a avut o scădere de 13.78 ± 8.16 % după primele 6 luni, ajungând la 16.2 ± 8.34 % la 1 an.

Din totalul scăderii ponderale am remarcat că un procent de 22% a fost reprezentat de masa slabă la 6 luni, unele valori individuale ajungând chiar până la 56%. Un IMC inițial mai mic s-a observat la pacienții care au pierdut mai multă masă musculară, iar obezitatea de tip android (reprezentată prin raportul A/G măsurat prin DXA) alături de o valoare glicemică mai mare au fost printre factorii predictivi ai acestei pierderi.

Mai mult decât atât am încercat să evaluez prevalența sarcopeniei, însă având ca limitare a studiului lipsa măsurării forței musculare, am evaluat masa musculară scăzută prin mai multe formule propuse de ghiduri sau grupuri importante de lucru în evaluarea sarcopeniei:

- Am utilizat ca referință scanările DXA ale populației NHANES și am calculat scorul Z al ASMI (ASM/I^2), pragul utilizat fiind de -1SD din valoarea medie specifică sexului și vârstei din populația de referință;

- Am utilizat criteriul recomandat de FNIH prin calcularea masei slabe apendiculare raportată la IMC (ASM/IMC);
- Am calculat masa slabă apendiculară raportată la greutate (ASM/G) conform recomandărilor ultimului consens al EASO și ESPEN;
- Am utilizat indicele ASMI (masa apendiculară raportată la pătratul înălțimii) cu pragurile recomandate de EWGSOP2, dar și cu cele utilizate de Bouchard.

Astfel, am observat diferențe mari între formulele și pragurile utilizate. Prevalența masei musculare scăzute la evaluarea preoperatorie a variat între 0 și 92% (pentru bărbați), 81.4% (pentru femei), la 6 luni a variat între 1%-31.7% la bărbați și 0.7%-26.4% la femei, iar la 12 luni între 2%-36.6% la bărbați și 0-11.4% la femei.

Cu toate ca am obținut procente foarte diferite în funcție de criteriul utilizat, în toate cazurile prevalența masei slabe scăzute a fost mai mare în cazul bărbaților, atât preoperator, cât și postoperator.

B. Modificările densității minerale osoase

Densitatea minerală osoasă a fost măsurată la nivelul fiecărui segment anatomic prin DXA whole body. În tabelul 1 este prezentată evoluția BMD-ului la 6 și 12 luni postoperator. Se observă că valorile sunt în scădere pentru aproape toți parametrii după primele 6 luni, trend care a fost menținut până la 12 luni. BMD total a avut aceeași tendință descendentă (1.292 g/cm² la momentul inițial versus 1.220 g/cm² la 12 luni, p<0.001).

Procentul de scădere al BMD-ului s-a corelat pozitiv la 12 luni cu procentul de scădere al IMC-ului (r=0.134, p<0.05)

Tabel 1 - Valorile BMD preoperator, la 6 și la 12 luni postoperator

	Preoperator	6 luni	12 luni
BMD cap (g/cm²)	2.201 ± 0.28	2.190 ± 0.27	2.185 ± 0.27 ^{*b}
BMD mâini (g/cm²)	0.977 ± 0.14	0.937 ± 0.15 ^a	0.926 ± 0.14 ^b
BMD picioare (g/cm²)	1.344 ± 0.15	1.349 ± 0.14	1.328 ± 0.14 ^{b,c}
BMD trunchi (g/cm²)	1.117 ± 0.11	1.086 ± 0.11 ^a	1.058 ± 0.11 ^{b,c}
BMD coaste (g/cm²)	1.025 ± 0.11	0.960 ± 0.09 ^a	0.924 ± 0.10 ^{b,c}
BMD pelvis (g/cm²)	1.113 ± 0.13	1.105 ± 0.13 ^{*a}	1.079 ± 0.13 ^{b,c}
BMD coloana lombară (g/cm²)	1.277 ± 0.15	1.244 ± 0.13 ^a	1.220 ± 0.13 ^{b,c}
BMD total (g/cm²)	1.292 ± 0.11	1.272 ± 0.11 ^a	1.254 ± 0.11 ^{b,c}

^a - p<0.001 6 luni vs. preoperator

^{*a} p<0.05 6 luni vs. preoperator

^b - p<0.001 12 luni vs. preoperator

^{*b} p<0.05 12 luni vs. Preoperator ^c - p<0.001 12 luni vs. 6 luni

Întrucât am văzut că există diferențe între bărbați și femei în privința compoziției corporale, am analizat și modificările osoase în funcție de sex. Astfel, am observat o pierdere osoasă mai accentuată la bărbați la aproape toate regiunile măsurate,

Deoarece în cazul femeilor pot interveni factori legați de menopauză, am decis să continui analiza împărțind femeile în funcție de statusul menopauzal. Astfel, am format un grup de 101 bărbați, un grup de 95 femei la premenopauză și cel de-al treilea grup reprezentat de 43 femei la menopauză. În acest caz am observat o scădere semnificativ mai mare a BMD-ului la bărbați comparativ cu femeile la premenopauză.

Pentru a elimina și alți factori care pot influența, am efectuat un model general univariat prin care am ajustat analiza în funcție de vârstă și modificarea IMC-ului postchirurgical. Această analiză a confirmat o scădere mai accentuată a BMD total postoperator la bărbați față de femeile aflate în premenopauză (o diferență medie de 2.37%, $p < 0.05$), în timp ce pierderea osoasă a fost similară între bărbații și femeile aflate la menopauză. (Fig. 3).

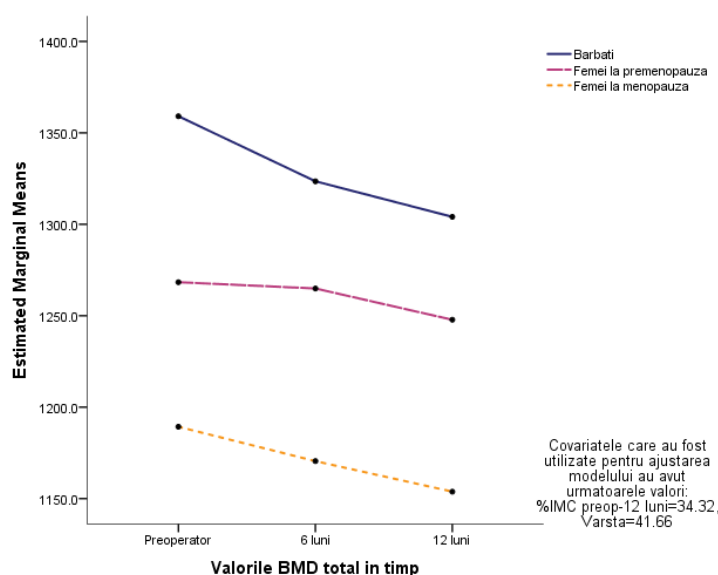


Fig. 3 - Evoluția BMD total împărțită pe sexe și statusul menopauzal; Valori ajustate în funcție de variația procentuală a IMC preoperatory-12 luni și vârstă

C. Relația dintre compoziția corporală și densitatea minerală osoasă

De asemenea, am evaluat legătura dintre parametrii compoziției corporale și BMD. Am identificat corelații pozitive între BMD și indicii masei slabe (TLM, procentul de TLM, ASMI) la fiecare evaluare, înainte și postoperator. În plus, am observat corelații negative între BMD și indicii masei grase (masa grasa totala si procentuală și VAT) atunci când am ajustat în funcție de greutatea totală sau IMC. Relații asemănătoare am găsit și între BMC total și ceilalți parametri ai compoziției corporale.

În plus, am remarcat și o corelație pozitivă între variația BMC total preoperator-12 luni și variația ASMI preoperator-12 luni ($r=0.317$, p mai mic de 0.05), variație care a rămas predictor independent al pierderii osoase în urma analizei de regresie liniară.

STUDIUL 3 - Modificările adiponectinei și a markerilor osoși după gastric sleeve și relația cu parametrii compoziției corporale

A. Relația adiponectinei cu parametrii antropometrici, metabolici și ai compoziției corporale

Din lotul inițial de 323 de pacienți evaluat în primul studiu, am inclus în acest studiu 84 de pacienți cărora le-am dozat adiponectina, markerii osoși (osteocalcina, CTX) și 25-OH-vitamina D. În plus, am calculat raportul OSC/CTX pentru a observa cum se modifică formarea osoasă în funcție de resorbția osoasă după chirurgia bariatrică.

La evaluarea bazală, nivelul adiponectinei a fost semnificativ statistic mai mare la femeii decât la bărbați. Am evidențiat corelații negative ale acesteia cu numărul anilor de obezitate, greutatea, circumferința abdominală, raportul talie/ șold, raportul talie înălțime, nivelul creatininei și al transaminazelor.

Totodată, după ajustarea în funcție de vârstă și sex, nivelul seric al adiponectinei s-a corelat pozitiv cu valorile 25-OH-vitaminei D ($r=0.291$, $p<0.01$), cu nivelul seric al osteocalcinei ($r=0.266$, $p<0.05$) și cu raportul OSC/CTX ($r=0.279$, $p<0.05$). Nu am observat o corelație între valorile adiponectinei și cele ale CTX.

Am încercat să evidențiez relațiile adiponectinei cu masa grasă și masa slabă, total și pe regiuni, după ajustarea complexă în funcție de sex, vârstă, creatinina serică și greutatea corporală. Rezultatele obținute au fost următoarele:

- în ceea ce privește masa grasă, adiponectina a rămas corelată negativ cu masa grasă androidă, în schimb s-a corelat pozitiv cu masa grasă ginoidă.
- în privința masei slabe, nivelul adiponectinei s-a menținut corelat negativ cu masa slabă androidă și masa slabă ginoidă.
- masa grasă totală efectivă (g) și relativă (%) nu a menținut corelația cu adiponectina după ajustarea complexă.

Într-un model de regresie liniară în care am introdus toți parametrii dovediți anterior a se corela cu nivelul adiponectinei serice, folosind metoda stepwise, vârsta, nivelul 25-OH-vitaminei D, osteocalcina și masa grasă ginoidă (Fig. 5) au rămas predictori pozitivi independenți ai acesteia, în timp ce creatinina serică și masa grasă androidă (Fig. 4) au rămas predictori negativi, toți întrunind nivelul semnificației statistice. În complexitatea lui, acest model de regresie explică aproape 55% din variația adiponectinei serice.

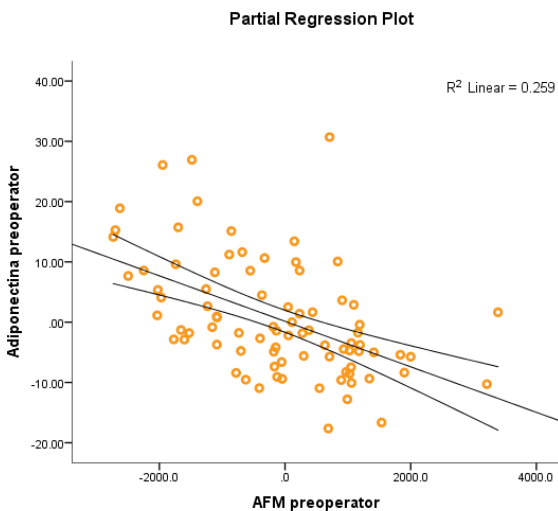


Fig 4 - Corelația parțială a regresiei între adiponectină și AFM preoperator

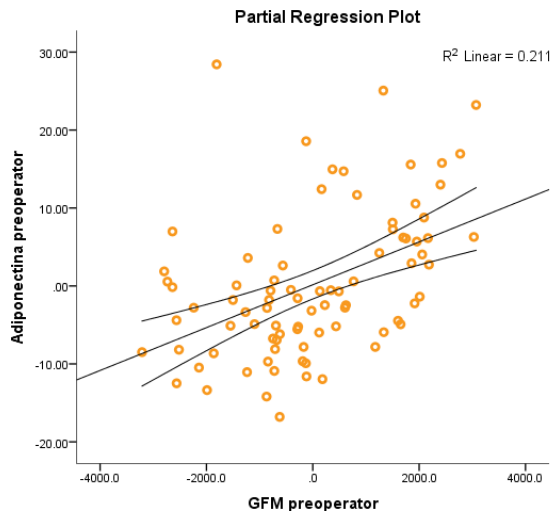


Fig 5 - Corelația parțială a regresiei între adiponectină și GFM preoperator

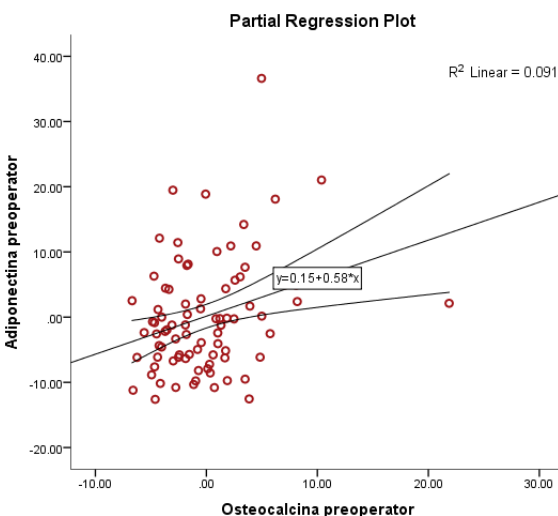


Fig 6 - Corelația parțială (a regresiei) între adiponectină și osteocalcină preoperator

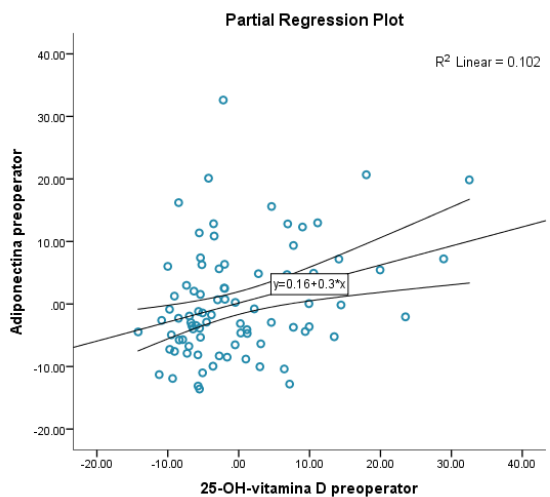


Fig 7 - Corelația parțială (a regresiei) între adiponectină și 25-OH-vitamina D preoperator

Legătura dintre țesutul adipos și masa osoasă este cunoscută, iar relația nu constă numai în răspunsul la încărcarea mecanică, ci și în comunicarea dintre cele două compartimente prin intermediul hormonilor și citokinelor. Deși obezitatea asociază atât nivele scăzute de vitamina D cât și de adiponectină, conexiunea între acestea încă nu este exact stabilită. La pacienții pe care i-am urmărit, așa cum am ilustrat în figura 6 și figura 7, am identificat o relație între adiponectină și os prin intermediul osteocalcinei, respectiv 25-OH-vitamina D.

B. Variația adiponectinei în urma chirurgiei bariatrice

După intervenția de gastric sleeve am observat, așa cum ne așteptam, creșteri ale nivelului de adiponectină (fig...).

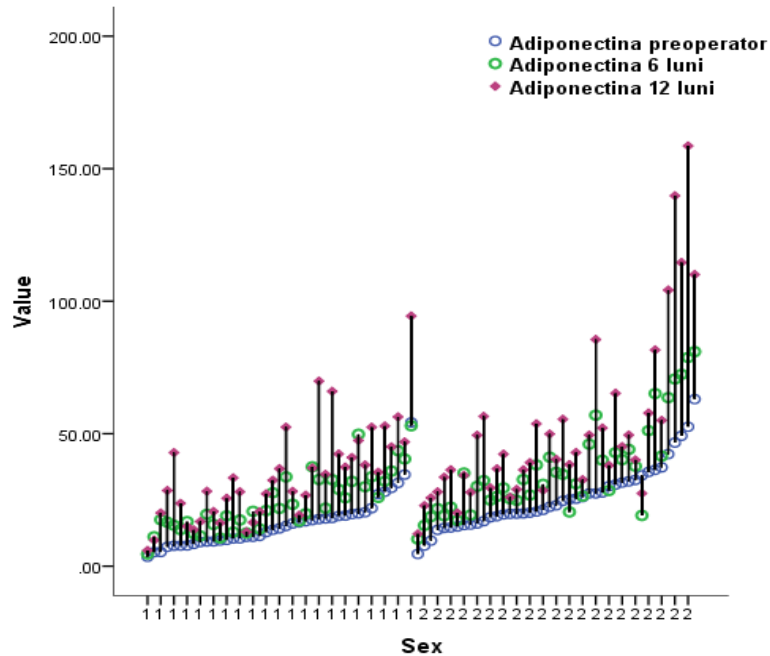


Fig. 8 Variația adiponectinei la 6 și 12 luni după gastric sleeve

Atât la 6 luni cât și la 12 luni, relațiile între nivelul adiponectinei serice și Vitamina D, osteocalcina, masa grasă androidă și ginoidă se mențin în același sens ca la evaluarea inițială.

Mai mult decât atât, am identificat că variația masei grase andoide preoperator – 12 luni este predictor independent al variației adiponectinei (un model al regresiei care explica 28% din

modificările adiponectinei postoperator); practic, cu cât adipozitatea androidă s-a redus mai mult, cu atât a crescut nivelul adiponectinei.

C. Schimbările parametrilor osoși după gastric sleeve și relația acestora cu factori metabolici, adipokine și compoziția corporală

O creștere la nivelul markerilor osoși s-a înregistrat după gastric sleeve astfel: CTX-ul a atins valoarea maximă la 6 luni după operație (o creștere cu aproximativ 185 %), în timp ce osteocalcina a avut o creștere mai lentă, atingând valoarea maximă la 12 luni (variație de 130%).

Variațiile markerilor au fost similare între sexe, însă o valoare a CTX-ului ușor mai mare s-a înregistrat în rândul bărbaților la 6 și 12 luni.

În plus, am calculat raportul OSC/CTX și variația lui pentru a determina în ce sens se modifică formarea osoasă în raport cu resorbția osoasă. În primele 6 luni după gastric sleeve, s-a observat o accentuare a resorbției osoase, raportul având o scădere de aproximativ 26%; în următoarele 6 luni, raportul OSC/CTX a tins să revină spre nivelul inițial, însă tot a existat o scădere semnificativă statistic, de aproximativ 5%, față de momentul preoperator (Fig. 9). Nu au existat diferențe semnificative statistic între sexe în privința variației raportului.

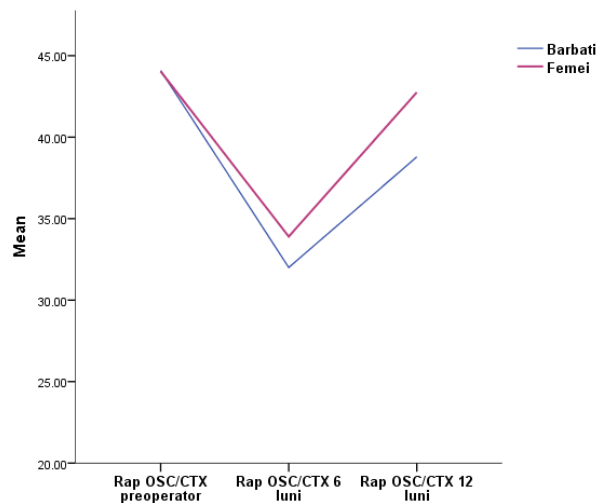


Fig. 9 - Modificarea raportului OSC/CTX la 6 și 12 luni după gastric sleeve

Cum era de așteptat, valorile CTX-ului și a osteocalcinei la 12 luni s-au corelat cu %BMD total preoperator-12L ($r=0.245$, respectiv $r=0.316$, $p<0.05$).

La 12 luni postoperator, creșterea adiponectinei (reprezentată prin Δ Adiponectina 12L-preoperator) a fost factor determinant pozitiv, independent, în creșterea osteocalcinei (

reprezentantă prin Δ Osteocalcina 12L-preoperator), relație reprezentată în tabelul 2, unde Δ =nivel postoperator- nivel inițial.

Tabelul 2. Analiza de regresie liniară multiplă pentru determinarea factorilor care au o influență asupra modificării osteocalcinei la 12 luni postoperator

Variabila dependentă	Variabile model	β model	Valoarea p
ΔOsteocalcina 12L- preoperator ($R^2=0.389$, $p<0.05$)	Constanta	-10.838	
	DZ	-4.263	<0.05
	ΔAdiponectina 12L-preop	0.093	<0.05
	ΔCTX 12L-preoperator	14.617	<0.001
	Sex	0.471	NS
	%ASMI preop-12L	0.66	NS
	%IMCpreop-12L	0.089	NS
	Nr ani obezitate	0.32	NS
	Status Fumător	-0.866	NS

În plus, am observat o corelație pozitivă, valabilă doar pentru sexul feminin, între variația BMD preoperator-12 luni și variația adiponectinei 12-preoperator ($r=0.495$, $p<0.05$), variabilă care a rămas predictor al modificării BMD-ului independent de vârstă, IMC preoperator, nivelul vitaminei D și variația osteocalcinei 12 luni-preoperator.

STUDIUL 4 - Evoluția greutateii și a parametrilor compoziției corporale la 4 ani după gastric sleeve

Pentru acest studiu am selectat din cei 323 de pacienți care au efectuat intervenția SG, analizați în studiul 1 al lucrării, numai pacienții în cazul cărora s-a efectuat evaluarea DXA preoperator, la 1 an și la 4 ani după gastric sleeve. În total am inclus în studiu 56 de pacienți. Dintre aceștia, 46 dintre ei au avut evaluare DXA și la 6 luni.

Deoarece am observat diferențe între evoluția individuală a pacienților în privința menținerii greutateii minime pe care au atins-o, am împărțit pacienții în funcție de recâștigul ponderal. Pentru acest lucru am determinat în primul rând care a fost greutatea nadir (cea mai mică greutate la care au ajuns pacienții) luând în considerare valorile greutateii inițiale, la 12 luni, respectiv la 4 ani, iar dacă a fost disponibilă și evaluarea de la 6 luni am luat-o și pe aceasta în calcul.

Am calculat greutatea câștigată (în kilograme sau procentual) în funcție de următoarele formule: $\Delta WR (\text{kg}) = G_{4\text{ani}}(\text{kg}) - G_{\text{nadir}}(\text{kg})$, unde WR= recâștigul ponderal

- $WR (\%) = [G_{4\text{ani}}(\text{kg}) - G_{\text{nadir}}(\text{kg})] / G_{\text{nadir}}(\text{kg}) * 100$,

În lotul selectat am observat că cea mai mare scădere ponderală a fost după 12 luni de la gastric sleeve, însă nu a putut fi menținută până la 4 ani. Astfel, a existat o creștere ponderală care s-a dovedit a fi numai la nivelul țesutului adipos total și visceral, în timp ce **masa slabă a scăzut în continuare**. În privința densității minerale osoase, se observă un trend descendent care continuă până la 4 ani, valorile fiind semnificativ mai mici la 4 ani comparativ cu cele de la 1 an pentru majoritatea regiunilor evaluate.

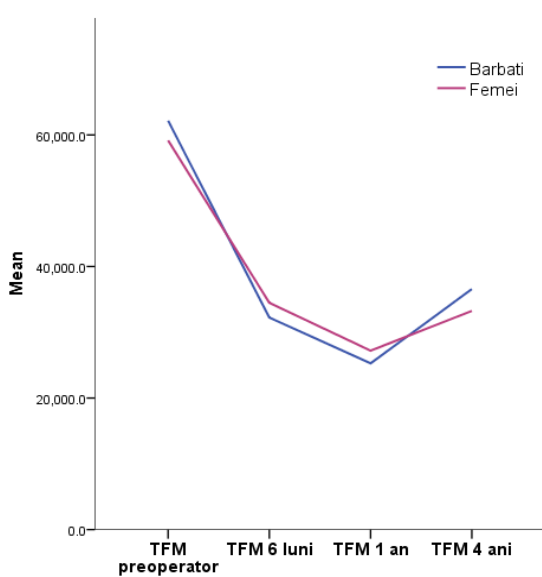


Fig. 10. - Evoluția TFM la 4 ani

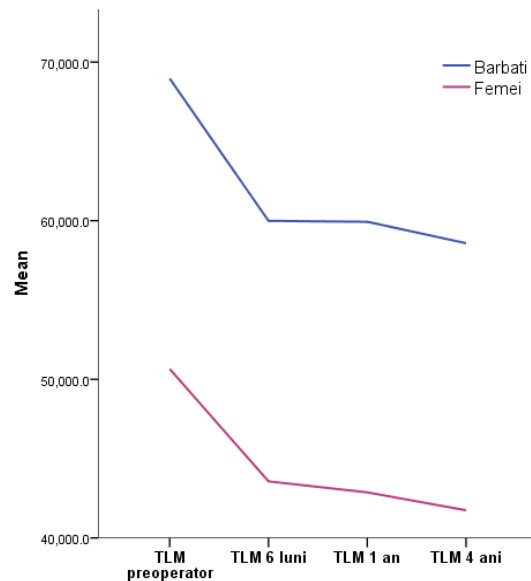


Fig. 11 Evoluția TLM la 4 ani

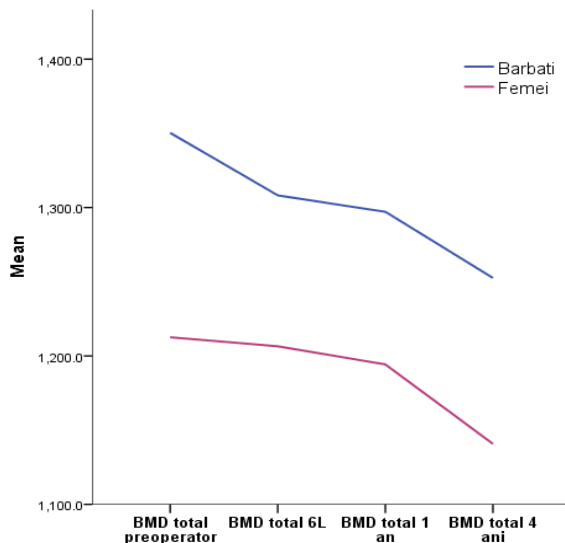


Fig. 12 - Evoluția BMD total la 4 ani

Corelația dintre BMD și ASMI s-a menținut și la 4 ani ($r=0.483$, $p<0.001$) chiar și după ajustarea în funcție de vârstă și sex, iar variația % BMD 1 an -4 ani s-a corelat pozitiv cu variația % ASMI 1 an -4 ani ($r=0.446$, $p<0.001$). Printr-un model de regresie liniară am identificat vârsta, variația ASMI 1an-4 ani și valoarea PTH-ului la 1 an ca fiind predictori independenți (pozitivi) și explicând aproximativ 30% din variația BMD-ului între 1 an- 4 ani.

Am observat că 10 dintre pacienți au păstrat greutatea minimă la 4 ani. În cazul celorlalți, care au luat în greutate, am identificat un maxim de 29.3 kg recâștigul ponderal, cu o mediană a WR(%) de 9.15%. Am considerat un recâștig ponderal semnificativ atunci când variația procentuală între greutatea la 4 ani și greutatea minimă a fost mai mare de 10% ($WR(\%) \geq 10\%$). Deși acești pacienți au luat în greutate, procentul de EWL la 4 ani a fost de 64.62%, acest lucru confirmând că această creștere ponderală apărută nu implică neapărat o eșuare a scăderii ponderale la finalul perioadei de urmărire. Totuși, un IMC inițial mai mare și vârsta mai avansată sunt factori predictori independenți care duc către recâștigul ponderal ulterior.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

În această lucrare am avut ca obiectiv principal evaluarea compoziției corporale și a metabolismului osos după intervenția chirurgicală de tip gastric sleeve. Evaluarea acestor indicatori majori este importantă, în condițiile în care este bine cunoscut atât faptul că în urma chirurgiei bariatrice apar modificări metabolice care ameliorează complicațiile cronice existente, cât și faptul că există și efecte indesezirabile, între care modificări ale metabolismului osos rezultând în pierderea de masă osoasă.

Am efectuat o cercetare de tip retrospectivă pe o serie de pacienți care au avut o urmărire prospectivă, la 6 și 12 luni după intervenția gastric sleeve. Structura generală a lucrării conține patru studii care vor fi descrise mai jos.

În prima parte a tezei am efectuat o caracterizare generală a cohorței studiate. Am analizat un număr de 323 de pacienți, cu vârsta medie 41.62 ± 11.04 ani, dintre care 41.18% au fost bărbați și 58.82% femei. Greutatea și toți indicii antropometrici au înregistrat scăderi semnificative în perioada în care au fost urmăriți (follow-up). În plus, la 12 luni după gastric sleeve, peste 67% dintre pacienți nu au mai fost încadrați la diagnosticul de obezitate. Un IMC preoperator mai mic și o vârstă mai scăzută au fost factori predictori, independenți pentru amploarea scăderii ponderale.

De asemenea, am observat o ameliorare a tuturor complicațiilor cronice evaluate, printre care menționez remisia completă a diabetului zaharat care s-a realizat pentru 63.2% dintre pacienți plus o remisie parțială pentru încă 13.2%.

Rezultatele înregistrate în cazul lotului nostru de pacienți sunt comparabile cu cele din literatura de specialitate, scăderea ponderală determinată prin TWL% și procentul de remitere al DZ tip 2 atingând chiar valorile raportate pentru RYGB. Ulterior intervenției chirurgicale, pacienții au primit recomandare de suplimentare cu vitamine conform ghidurilor în vigoare. Comparativ cu datele raportate pentru RYGB, am obținut rezultate mai bune în metabolismul fosfo-calcic, iar deficitul de vitamina D preoperator a fost mai puțin prevalent, fapt explicabil prin natura strict restrictivă (fără componentă de malabsorbție) a SG. O particularitate a pacienților a fost prezența scăzută a hiperparatiroidismului secundar comparativ cu alte studii identificate.

Deși IMC-ul continuă să fie un indicator de referință în diagnosticul și tratamentul obezității, compoziția corporală exprimă mult mai bine gradul de adipozitate, procentul de masă musculară și fenotipul obezității. Pornind de la aceasta idee, am evaluat, **în cel de-al doilea studiu**, modificările parametrilor compoziției corporale și impactul pe care masa grasă, respectiv masa slabă îl au asupra densității minerale osoase. Asemănător altor studii din literatura, pierderea susținută de masa grasă a fost, inevitabil, asociată cu o pierdere a masei slabe, încă din primele 6 luni după gastric sleeve. La 6 luni după intervenția chirurgicală, scăderea masei slabe a înregistrat o valoare medie de 22% din scăderea ponderală, unele valori individuale ajungând chiar până la 56%. Un IMC inițial mai mic s-a observat la pacienții care au pierdut mai multă masă musculară, iar obezitatea de tip android alături de o valoare glicemică mai mare au fost printre factorii predictivi ai acestei pierderi.

Ultimii ani au adus în centrul preocupărilor conceptul de obezitate sarcopenică. În acest context, am încercat să evaluez, tot în cadrul celui de-al doilea studiu, prevalența sarcopeniei și evoluția ei după chirurgia bariatrică, utilizând măsurătorile DEXA. Din căutările pe care le-am efectuat, nu am identificat alte studii similare. În literatură, sunt descrise mai multe metode de evaluare a sarcopeniei, derivate din compoziția corporală, însă pentru moment nu există un etalon semnificativ (gold-standard) în cadrul pacienților cu obezitate. Cu atât mai mult nu există un standard la pacienții la care s-a intervenit cu ajutorul chirurgiei bariatrice, evaluarea fiind complicată de faptul că aceștia pornesc din categoria de obezitate și, așa cum am arătat în primul

studiu, peste 67% ajung să nu mai fie, ulterior, încadrați în această categorie. Neavând la dispoziție măsurători directe ale forței musculare, ca marker standardizat de sarcopenie, am încercat să estimez prevalența masei slabe scăzute utilizând mai multe formule importante din literatura cu diferite praguri propuse. Am obținut rezultate foarte diferite în funcție de criteriul utilizat, însă, în toate cazurile, prevalența masei musculare scăzute a fost mai mare în cazul bărbaților atât preoperator cât și postoperator.

O altă concluzie importantă a celui de-al doilea studiu a fost reprezentată de gradul variației BMC-ului total care a depins de gradul scăderii ASMI, relație care a rămas independentă de vârstă, sex, sau alți factori recunoscuți ca având impact negativ asupra osului (DZ, statusul de fumător). Deoarece pierderea de masă slabă s-a corelat pozitiv cu pierderea osoasă, păstrarea unei mase musculare cât mai mari reprezintă o potențială țintă în prevenția pierderii osoase. Totodată, am observat o pierdere mai accentuată a BMD-ului în primele 6 luni, în rândul bărbaților, iar în următoarea perioadă, de 6-12 luni, declinul fiind similar între sexe. Coroborând cele două rezultate anterioare, ajungem la concluzia că prima perioadă post chirurgie bariatrică poate reprezenta o fereastră terapeutică importantă în prevenirea scăderii BMD-ului, în special în cazul bărbaților.

Relația dintre țesutul adipos și sistemul osos este și ea recunoscută și intens studiată. În trecut, excesul de adipozitate era considerat un factor de protecție osoasă, însă date mai recente au indicat efecte negative asupra osului. În concordanță cu acestea, în lotul nostru, am identificat o relație negativă între țesutul adipos total și BMD atunci când am ajustat corelația în funcție de greutate. În plus, valoarea procentuală a masei grase se corelează negativ cu BMD-ul chiar și fără ajustări. Astfel, putem concluziona că adipozitatea în exces are un impact negativ asupra osului, în special atunci când este însoțită de o masă slabă redusă.

În cel de-al treilea studiu, am aprofundat studiul relației dintre adipozitate și os, încercând să identific efectul SG asupra modificărilor adiponectinei și markerilor osoși. Mai mult decât atât, am avut ca scop stabilirea unor legături care stau la baza acestei relații complexe, identificând și rolul modificărilor regionale ale compoziției corporale care intră în această ecuație.

În primul rând am determinat relația adiponectinei cu distribuția regională a adipozității măsurată prin metoda „DXA whole-body”. Am observat o asociere negativă a acesteia cu grăsimea din regiunea androidă, în timp ce grăsimea de tip ginoid pare a avea un efect pozitiv

asupra nivelului de adiponectină. Relațiile au rămas valabile și după ajustări complexe cu potențiali factori de confuzie. După intervenția de gastric sleeve am observat, așa cum ne așteptam, creșteri ale nivelului de adiponectină. În schimb, analiza prin care am demonstrat că reducerea adipozității androide conduce la creșteri ale nivelului de adiponectină, reprezintă o noutate relativă în literatura despre chirurgia bariatrică. Mecanismele prin care modificarea adiponectinei este favorizată de scăderea adipozității regionale nu sunt încă îndeajuns cunoscute, iar modul în care gastric sleeve modifică nivelul adiponectinei în funcție de variațiile parametrilor compoziției corporale nu a fost studiat.

Markerii de turnover osos au fost și ei crescuți după intervenția gastric sleeve, cu o resorbție osoasă mai accentuată în primele 6 luni, în timp ce formarea osoasă a atins valoarea maximă abia la 12 luni. Prin calcularea raportului osteocalcina/CTX am arătat că, în primele 6 luni, se înregistrează cel mai mare dezechilibru în metabolismul osos, însoțit de o decuplare a resorbției de la formarea osoasă, datele arătând o tentativă de revenire către echilibrul inițial în următoarele luni.

O concluzie importantă a acestui al treilea studiu este reprezentată de legătura strânsă pe care am identificat-o între adiponectină și osteocalcină. Am identificat variația adiponectinei ca fiind predictor independent în variația osteocalcinei după gastric sleeve. Mai mult decât atât, am observat că variația adiponectinei este independent legată de modificarea densității minerale osoase (la femei).

Analiza prezentată este cea dintâi identificată care ia în calcul impactul țesutului adipos regional asupra adiponectinei și relația acesteia cu markeri osoși, un factor suplimentar de noutate fiind că aceasta a fost efectuată pe pacienții cu intervenție de tip gastric sleeve, intervenție care este utilizată și implicit studiată mai intens abia în ultimii ani.

Al patrulea studiu a constatat în urmărirea modificărilor parametrilor de compoziției corporale și a densității minerale osoase la 4 ani după gastric sleeve. În plus, am încercat să identific factorii care se asociază cu scăderea BMD-ului după 4 ani postchirurgical.

Dacă în studiul doi am observat că toți pacienții pierd în greutate în primul an după gastric, în acest studiu am identificat un recâștig ponderal ulterior, determinat de creșterea de masă grasă, în paralel cu continuarea procesului de pierdere de masă de slabă. Am observat totuși variații în evoluția greutății și a indicilor antropometrici la nivel individual, existând și pacienți

care au continuat scăderea ponderală la 4 ani. În lotul studiat, un IMC inițial mai mare și o vârstă mai avansată sunt factori predictori independenți care duc către recâștigul ponderal ulterior.

Pierderea de masă osoasă reprezentată prin scăderea BMD-ului a continuat după primul an, cu un ritm mai accelerat pentru cei care și-au menținut greutatea la 4 ani după gastric sleeve. O explicație plauzibilă este reprezentată de rolul protector pe BMD al (re)încărcării mecanice în cazul pacienților cu recâștig ponderal. La pacienții care și-au menținut greutatea la 4 ani, scăderea BMD s-a asociat cu variația indicelui muscular ASMI.

După cunoștința mea, studiul de față este primul care a analizat modificările compoziției corporale survenite pe termen lung și relația acestora cu pierderea de masă osoasă în funcție de recâștigul ponderal la pacienți operați prin gastric sleeve.

Pe lângă contribuțiile personale și particularitățile studiilor mai sus menționate, subliniez faptul că analiza a fost efectuată pe cel mai mare lot din România asupra căruia s-a intervenit prin intermediul chirurgiei bariatrice, urmărit pe termen lung și evaluat extensiv prin parametrii compoziției corporale.

Limitările studiului:

- Pacienții au fost evaluați doar prin DXA whole body, nu am avut valori ale BMD la nivelul coloanei lombare, respectiv al șoldului
- Lipsa măsurării forței musculare pentru evaluarea sarcopeniei
- Lipsa investigațiilor biochimice și hormonale la 4 ani după chirurgia bariatrică

Direcțiile de cercetare viitoare derivate din studiul actual:

- Urmărirea prospectivă a riscului de fractură la pacienții din lotul studiat.
- Urmărirea pacienților la care s-a intervenit cu ajutorul chirurgiei bariatrice prin efectuarea de măsurători de tip DXA coloana lombară + șold, TBS.
- Elaborarea unui model de evaluare a prevalenței sarcopeniei la pacienții la care se intervine prin chirurgie bariatrică.
- Includerea unor recomandări standardizate de exercițiu fizic în vederea prevenirii pierderii de masă musculară și monitorizarea evoluției osoase în perioada imediat următoare intervenției chirurgicale bariatrice (0-6 luni).
- Crearea unui lot de pacienți cu obezitate, în cadrul căruia se va interveni prin administrarea tratamentului cu analogi de GLP1 pentru a obține scăderea ponderală, cu urmărirea compoziției corporale și a modificărilor osoase.

Bibliografie selectivă

- ASMBS, 2021- <https://asmbs.org/resources/estimate-of-bariatric-surgery-numbers>, accesat pe data de 16 mai 2021).
- Brzozowska, M. M., Sainsbury, A., Eisman, J. A., Baldock, P. A., & Center, J. R. (2013). Bariatric surgery, bone loss, obesity and possible mechanisms. *Obesity Reviews*, *14*(1), 52–67. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01050.x>
- Carrasco, F., Basfi-fer, K., Rojas, P., Valencia, A., Csendes, A., Codoceo, J., Inostroza, J., & Ruz, M. (2014). *Changes in Bone Mineral Density After Sleeve Gastrectomy or Gastric Bypass : Relationships with Variations in Vitamin D , Ghrelin , and Adiponectin Levels*. 18–21. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1179-0>
- Deitel, M., & Greenstein, R. J. (2003). Recommendations for reporting weight loss. *Obesity Surgery*, *13*(2), 159–160. <https://doi.org/10.1381/096089203764467117>
- Fasshauer, M., & Blüher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, *36*(7), 461–470. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
- Hsin, M. C., Huang, C. K., Tai, C. M., Yeh, L. R., Kuo, H. C., & Garg, A. (2015). A case-matched study of the differences in bone mineral density 1 year after 3 different bariatric procedures. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, *11*(1), 181–185. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2014.07.008>
- Laskey, M. A. (1996). Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. *Nutrition*, *12*(1), 45–51. [https://doi.org/10.1016/0899-9007\(95\)00017-8](https://doi.org/10.1016/0899-9007(95)00017-8)
- Lobstein, T., Jackson-Leach, R., Powis, J., Brinsden, H., & Gray, M. (2023). *World Obesity Atlas 2023 Report. March*. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023>
- Mechanick, J. I., Apovian, C., Brethauer, S., Garvey, W. T., Joffe, A. M., Kim, J., Kushner, R. F., Lindquist, R., Pessah-Pollack, R., Seger, J., Urman, R. D., Adams, S., Cleek, J. B., Correa, R., Figaro, M. K., Flanders, K., Grams, J., Hurley, D. L., Kothari, S., ... Still, C. D. (2020). Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology,. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, *16*(2), 175–247. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.10.025>
- Muschitz, C., Kocijan, R., Marterer, C., Nia, A. R., Muschitz, G. K., Resch, H., & Pietschmann, P. (2015). Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *100*(3), 891–901. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3367>
- Naot, D., Musson, D. S., & Cornish, J. (2017). The Activity of Adiponectin in Bone. *Calcified Tissue International*, *100*(5), 486–499. <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0216-5>
- Oshima, K., Nampei, A., Matsuda, M., Iwaki, M., Fukuhara, A., Hashimoto, J., Yoshikawa, H., & Shimomura, I. (2005). Adiponectin increases bone mass by suppressing osteoclast and activating osteoblast. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *331*(2), 520–526. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.03.210>

- OMS, 2021- [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-overweight-among-adults-bmi--25-\(age-standardized-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-overweight-among-adults-bmi--25-(age-standardized-estimate)-(-)) ,
[https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi--30-\(crude-estimate\)-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-obesity-among-adults-bmi--30-(crude-estimate)-(-))
<https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/ncd-risk-factors>,
linkuri accesate pe 16 mai 2021
- Snijder, M. B., Zimmet, P. Z., Visser, M., Dekker, J. M., Seidell, J. C., & Shaw, J. E. (2004). PAPER Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. *International Journal of Obesity*, 28, 402–409. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802567>
- Tomiyama, A. J., Hunger, J. M., Nguyen-Cuu, J., & Wells, C. (2016). Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005–2012. *International Journal of Obesity*, 40, 883–886. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.17>
- Zorena, K., Jachimowicz-Duda, O., Ślęzak, D., Robakowska, M., & Mrugacz, M. (2020). Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10). <https://doi.org/10.3390/ijms21103570>

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE:

Articole ISI:

1. **Malinici, E**, Sirbu, A, Popa, M, Andrei M., Ioacara S, Copaescu C, Fica S. *Bone Mineral Density Trends During the First Year After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy - a Cohort Study on 241 Patients. OBES SURG* 31, 4885–4892 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s11695-021-05661-x>, (capitol 7) **Impact Factor-4.1**
 - Articol premiat UEFSCDI cu indicativul premiului: PN-III-P1-1.1- PRECISI-2021- 65895 din data de 2021-10-22 19:30:18
2. **Malinici, Elisabeta**; Sirbu, Anca; Popa, Miruna; and Fica, Simona (2021) "*Linking the brain and bone through fat,*" *Journal of Mind and Medical Sciences*: Vol. 8: Iss. 1, Article 4. DOI: <https://doi.org/10.22543/7674.81.P1726> (capitol 1)

Articole ISI-Proceeding:

1. **Sava E**, Sirbu A, Leca B, Mitrache M, Smeu B, Copaescu C, Fica S. Association of body composition with bone mineral density in obese patients- The 4th International Conference on Interdisciplinary Management of Diabetes Mellitus and its Complication 2018 ISSN 2393-3488, 308-317
2. **Sava E**, Soare I, Sirbu A, Leca B, Florea S, Fica S *Is serum calcium level an independent predictor for left ventricular hypertrophy in obese patients with metabolic syndrome?* 3rd International Conference on Interdisciplinary Management of diabetes Mellitus and its Complications 2017: 262-270, ISSN: 2393-3488

Abstracte publicate ISI:

1. Anca Sirbu, **Elisabeta Malinici**, Miruna Popa, Iulia Soare, Sorina Martin, Carmen Barbu, Bogdan Smeu, Catalin Copaescu, Simona Fica. *Different impact of gynoid and android adiposity on adiponectin levels, in patients with severe obesity.* ECO 2023
2. **Malinici, E.**; Sirbu, A.; Popa, M.; Mustata, T.; Martin, S.; Smeu, B.; Copaescu, C.; Fica, S., *Correlation between lean mass and bone mineral density before and after bariatric surgery.* *Obes Facts* 2022;15(suppl 1):1–240, Doi:10.1159/000524469
3. **EA Malinici**, A Sirbu, R Pascu, M Popa, I Soare, B Smeu, C Copaescu, S Fica. *Relationship between BMI, Fat Mass and Metabolic Parameters in obese patients after sleeve gastrectomy.* European and International Congres on Obesity ECOICO2020,

Dublin, 01-04 Sep 2020, Obesity Reviews 2020, Volume 21, Issue S1, <https://doi.org/10.1111/obr.13118>

4. S Fica, **E Malinici**, I Soare, M Popa, C Copaescu, A Sirbu. *Anthropometric and body composition parameters associated with improvement of obesity-related complications after laparoscopic sleeve gastrectomy*. European and International Congress on Obesity ECOICO2020, Dublin, 01-04 Sep 2020, Obesity Reviews 2020, Volume 21, Issue S1, <https://doi.org/10.1111/obr.13118>
5. A Sirbu, **E Malinici**, M Popa, R Pascu, S Martin, S Fica. Vitamin D status and its relationship with metabolic and bone parameters in obese women. European and International Congress on Obesity ECOICO2020, Dublin, 01-04 Sep 2020, Obesity Reviews 2020, Volume 21, Issue S1, <https://doi.org/10.1111/obr.13118>
6. **Sava E**, Sirbu A, Leca B, Mitache M, Martin S, Copaescu C, Fica S. *Relationship between bone mineral density and body mass composition in morbidly obese patients* The 25th European Congress of Obesity, Vienna, Austria, 23-26 mai 2018, Obesity Facts 2018; 11(suppl 1):294. Doi:10.1159/000489691
7. Sirbu A, **Sava E**, Soare I, Martin S, Barbu C, Smeu B, Copaescu C, Fica S *Early improvement in liver parameters after laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity* The 25th European Congress of Obesity, Vienna, Austria, 23-26 mai 2018, Obesity Facts 2018; 11(suppl 1):245. Doi:10.1159/000489691
8. **Sava E**, Sirbu A, Martin S, Leca B, Arbanas T, Copaescu C, Fica S *The role of sleeve gastrectomy in the evolution of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic parameters* The 24th European Congress of Obesity, Porto, Portugal, 17-10 May 2017 Obes Facts 2017;10(suppl 1):214 Doi:10.1159/000468958