

Abschlussbericht der Wirbelsäulen-Studie zur Vorlage bei der Wirbelsäulenstiftung

Hamburg, den 7.11.2023

Wirbelsäulen-Studie

**Untersuchung von Rückenschmerzen und Serum-Leptin bei Gewichtsreduktion nach
adipositas-chirurgischer Operation**

Thilo Maria Schulte, MD², Karin Wuertz-Kozak, PhD^{1,5}, Beate Herbig, MD², Jacqueline Siepe²,
Ralph Kothe, MD³, Wolfgang Hitzl, PhD⁴, Christoph Siepe, MD¹, Johannes Sander, MD²

1 Wirbelsäulenzentrum, München Harlaching, Schön Klinik, 2 Adipositas Klinik, Hamburg
Eilbek, Schön Klinik, 3 Wirbelsäulenzentrum, Hamburg Eilbek, Schön Klinik, 4 Arbeitsgruppe
für Biostatistik, PMU Salzburg, 5 Biomedical Engineering, Rochester, Rochester Institute of
Technology

Antrag der Studienförderung: 31.8.2018

Erhalt des positiven Ethikvotum: 19.02.2019

Rekrutierungsphase: 05/2019 - 08/2020

Beobachtungsphase: 06/2019 - 08/2022

Auswertungsphase: seit 08/2022

Studienabschluss: DWG 2024 (Präsentation der Studienergebnisse)

Einleitung

Im Verlauf der letzten drei Jahrzehnte hat sich die Prävalenz von Übergewicht und Fettleibigkeit weltweit verdoppelt, so dass heute 12,8 % der Europäer einen Body Mass Index (BMI) von $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ haben¹. In der jüngsten Vergangenheit wurde ein möglicher Link zwischen Fettleibigkeit, Rückenschmerzen und Bandscheibendegeneration, zum Beispiel auf Grund von abnormen biomechanischer Belastung des Körpers, verringerter Muskelmasse oder verstärkter systemischer Entzündung, diskutiert²⁻⁴. Ein möglicher Zusammenhang wäre von besonderer Bedeutung, da sowohl Fettleibigkeit als auch Rückenschmerzen einen großen Teil unser heutigen Gesundheitskosten verursachen und entscheidend zur Arbeitsunfähigkeit beitragen⁵. Sollten adipöse Personen in der Tat eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Rückenschmerzen haben, diese jedoch durch Gewichtsverlust reduzieren können, so würden sich daraus wertvolle, präventive Ansätze in der Wirbelsäulenmedizin ergeben.

Allerdings zeigen bisherige Daten an übergewichtigen Patientengruppen mit einer breiten Variation des BMIs keine eindeutigen Assoziationen zwischen Übergewicht und Rückenschmerzen. Dem hingegen konnte bereits gezeigt werden, dass stark übergewichtige Patienten durch anhaltende Gewichtsreduktion in Folge einer Adipositas-chirurgischen Operation grossteils eine Reduktion ihrer Rückenschmerzen erzielen konnten. Jedoch umfassten bisherige Studien lediglich ein kleines Patientenkollektiv ($n=20-72$)⁶⁻¹¹. In diesen Studien war eine Verringerung der Rückenschmerzen post-operativ zwar erkennbar, in einer Meta-Analyse aller Daten konnten dann jedoch keine signifikante Korrelation zwischen BMI Reduktion und klinischen Scores erreicht werden¹². Die Schlussfolgerung der in 2021 publizierten Meta-Analyse war, dass prospektive Studien mit längeren Follow-ups sowie der Messung entzündlicher Marker nötig sind, um letztendlich den Zusammenhang zwischen Adipositas, Gewichtsverlust und Rückenschmerz klären zu können¹².

Im Bereich der Entzündungsmarker gibt es eine Vielzahl interessanter Kandidaten. Ideal wäre hierbei, einen einfachen Marker (z.B. Blutmarker) zu haben, mit dessen Hilfe man die zu erwartende Verbesserung einer Gewichtsabnahme für jeden adipösen Patienten individuell vorhersagen könnte (personalisierte Medizin). Der Serummarker Leptin, ein u.a. von Fettzellen produzierter Entzündungsmarker für den bereits eine Schmerz-Assoziation in verschiedenen Krankheiten (z.B. Osteoarthritis) gezeigt werden konnte¹³⁻¹⁶, könnte solch ein Marker sein.

Methodik

Patienten, an denen in der Adipositas Klinik der Schön Klinik Hamburg Eilbek eine Adipositas-chirurgische Operation durchgeführt werden sollte, wurden während der Op-Vorbesprechung und nach eingehender Aufklärung über die Studie rekrutiert.

Im Rahmen einer monozentrischen, prospektiven, nicht randomisierten Kohortenstudie wurden 371 Patienten über einen Zeitraum von 15 Monaten von Mai 2019 bis August 2020 in die Studie eingeschlossen. Auf Grund Corona-bedingter Einschränkungen in der Sprechstunde und zwischenzeitlichem von der Hansestadt Hamburg verordneten OP-Verbot für rein elektive Eingriffe zeigte sich eine Verzögerung in der Rekrutierungsphase von ca. 4-6 Wochen.

Die Rekrutierung erfolgte unabhängig vom Operationsverfahren (Schlauchmagen, Mini-Bypass, Roux-en-Y Magenbypass) und dem Vorhandensein von Rückenschmerzen. Ausschlusskriterien stellten lediglich früherer operative Eingriffe am Rücken, durch Tumorerkrankungen oder von Traumata da, sowie rheumatische Erkrankungen da. Das Vorliegen einer unterzeichneten Einwilligungserklärung war zwingende Voraussetzung.

Die Nachsorge erfolgte im Rahmen der regulären Adipositas-Nachsorge zu den Zeitpunkten 6, 12 und 24 Monate postoperativ. Zusätzlich wurde vier weltweit etablierte Fragebögen (VAS für Rückenschmerz, VAS für Beinschmerzen, Oswestry Disability Index (ODI), EQ-5D Gesundheitsfragebogen) erhoben. Die Leptin-Bestimmung erfolgt im Rahmen der regulären Blutentnahmen zur Bestimmung des postoperativen Ernährungsstatus.

Primärer Endpunkt der Studie war die Veränderung des Rückenschmerz zwischen präoperativ und 6, 12 und 24 Monaten postoperativ.

Die Beobachtungsphase begann überlappend mit der Rekrutierungsphase 6 Monate nach Operation des ersten Studienpatienten und endete mit der 24 Monatsnachsorge des zuletzt rekrutierten Patienten. Dieser Zeitpunkt war für Juli 2022 angesetzt und verzögerte sich durch die Corona-bedingte Unterbrechung im Rekrutierungsprozess konsekutiv um 4-6 Wochen bis August 2022.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 371 Patienten (279 Frauen und 92 Männer) mit geplantem Adipositas-chirurgischem Eingriff in die Studie eingeschlossen werden. Das eingeschlossene Klientel entspricht dem durchschnittlichen Geschlechterverhältnis in der Adipositas-Chirurgie.

Der mittlere BMI in unserem Kollektiv lag bei 48,9 kg/m² (36,2-77,7, \pm 7,2) und das mittlere Körpergewicht lag bei 143,4 kg (95-216, \pm 24,7). Das mittlere Leptin war 30,2 ng/ml (0-89,2 ng/ml, \pm 15,0). Von 371 Patienten klagten 229 Patienten (61,7%) über chronische Rückenschmerzen von über einem Jahr, 36 Patienten (9,7%) klagten über Rückenschmerzen von weniger als einem Jahr und 96 Patienten (25,9%) gaben keine Rückenbeschwerden an. 10 Patienten (2,7%) gaben keine Antwort auf diese Frage.

Entsprechend der bekannten Literaturdaten fanden wir eine signifikante positive Korrelation zwischen Leptin und Gewicht ($r = 0,24$, $p < 0,0001$) sowie Leptin und BMI ($r = 0,47$, $p < 0,0001$). Zudem zeigte sich bei den weiblichen Patienten ein höher Leptinspiegel ($32,8 \pm 14,6$ vs. $21,9 \pm 13,3$, $p < 0,0001$) im Vergleich zu den männlichen Patienten.

In unserem Gesamtkollektiv konnte prä-operativ nach Auswertung der patientenberichteten Ergebnismaße (PROMs) in Bezug auf den Rückenschmerz-Score = 3,74 (0 - 10,0, \pm 2,77), den Beinschmerz-Score = 2,99 (0 - 9,90, \pm 2,95), den EQ5D-Score = 0,71 (-0,32 – 1,0, \pm 0,26), den ODI-Score = 19,38 (0 – 78,0, \pm 15,91) und auch den VAS = 80,63 (22,0 – 100, \pm 15,93) keine klaren Korrelationen zwischen BMI, Körpergewicht oder Leptin nachgewiesen werden. Lediglich zeigten sich schwach signifikante negative Korrelationen zwischen Gewicht und Rückenschmerzen ($r = -0.1937$, $p=0.02$, Abbildung 1A) sowie zwischen BMI und EQ5D ($r = -0.126$, $p = 0.005$, Abbildung 1B)

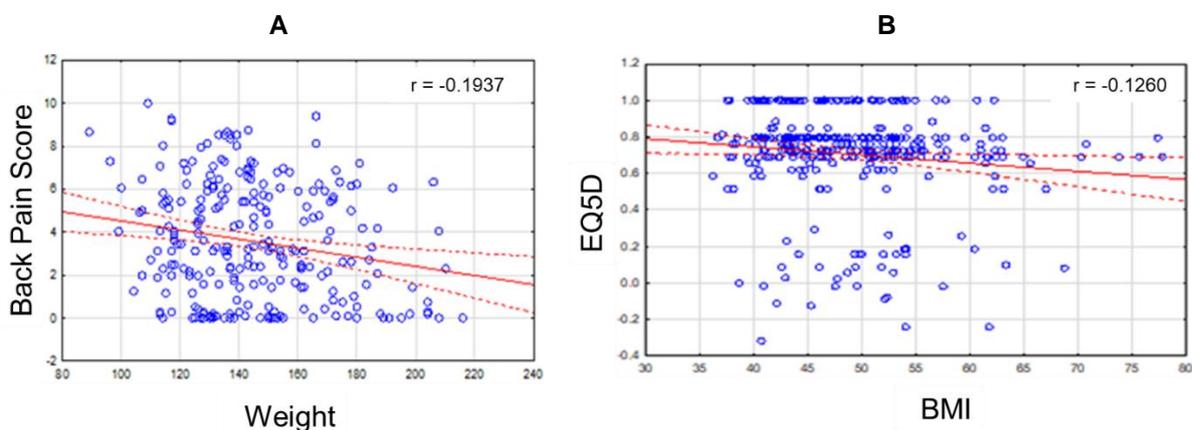


Abbildung 1: Schwache Korrelation zwischen **(A)** Gewicht und Rückenschmerzen sowie **(B)** BMI und EQ5D.

Die Nachsorgerate im Rahmen der Wirbelsäulenstudie mit 80,43% zur 6 Monats-Nachsorge, 79,99% zur 12 Monats-Nachsorge und 77,23% zur 24 Monatsnachsorge ist kongruent zur der Compliance unseres Gesamtkollektiv der Adipositas Klinik.

Betrachtet man die Gesamtpopulation über den gesamten Nachsorgezeitraum von 24 Monaten zeigt sich generell über alle erhobenen Daten hinweg eine wesentliche Veränderung in den ersten 6 Monaten bevor sich eine Plateau-Phase einstellt. Zum 24 Monatszeitpunkt beobachteten wir für einige Parameter eine geringe Verschlechterung. Abbildung 2 zeigt eine signifikante und stabile Reduktion des BMIs, mit einem ähnlichen Verlauf für Leptin.

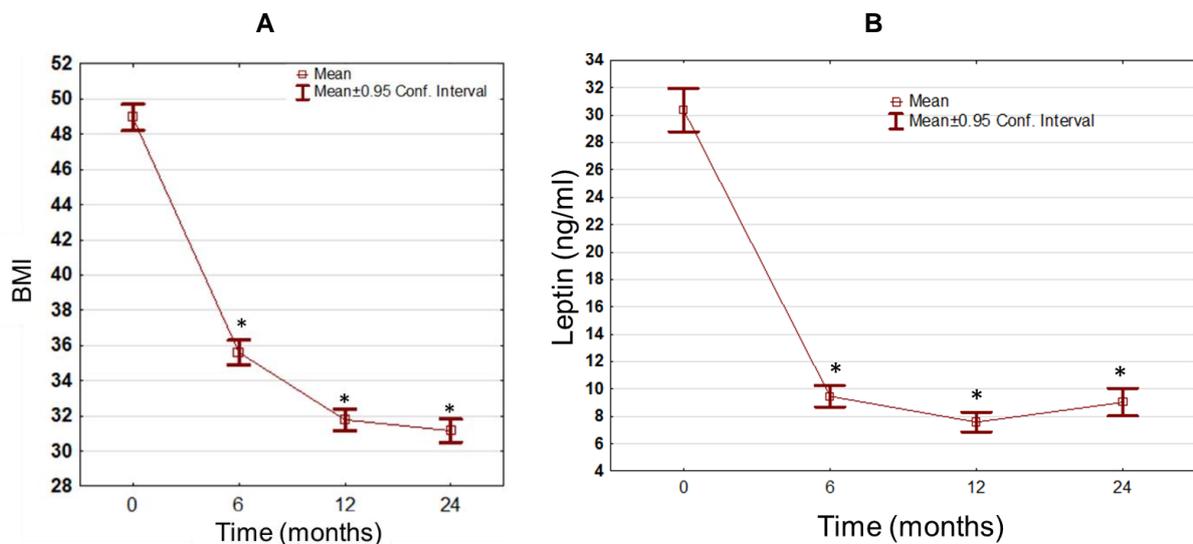
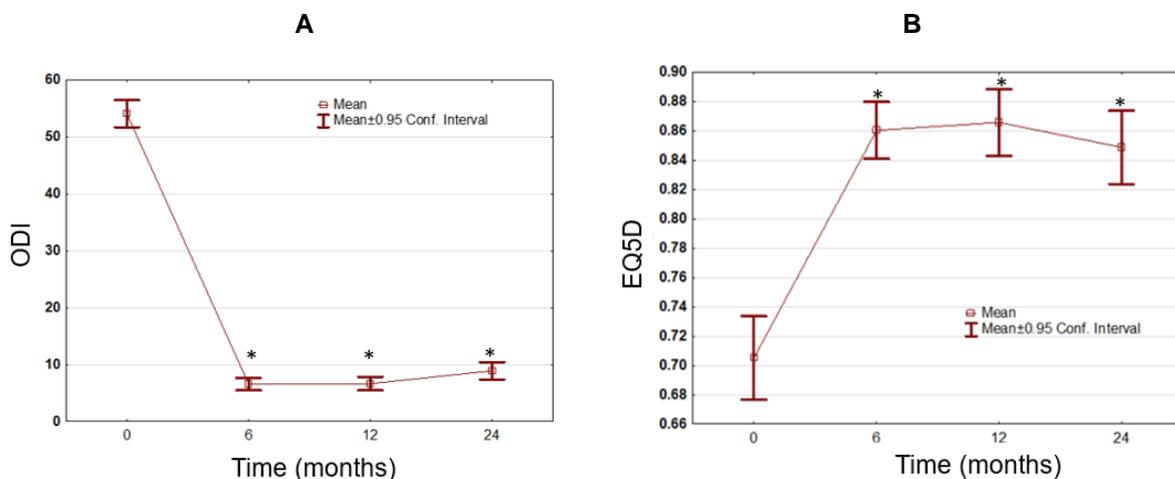


Abbildung 2: Veränderung von (A) BMI und (B) Leptin in der Gesamtpopulation über einen Zeitraum von 24 Monaten.

Kongruent zum Gewichts- bzw. Leptinverlauf zeigt sich in Abbildung 3 eine signifikante Verbesserung aller PROMs (A: ODI, B: EQ5D, C: VAS, D: Leg Pain Score, E: Back Pain Score).



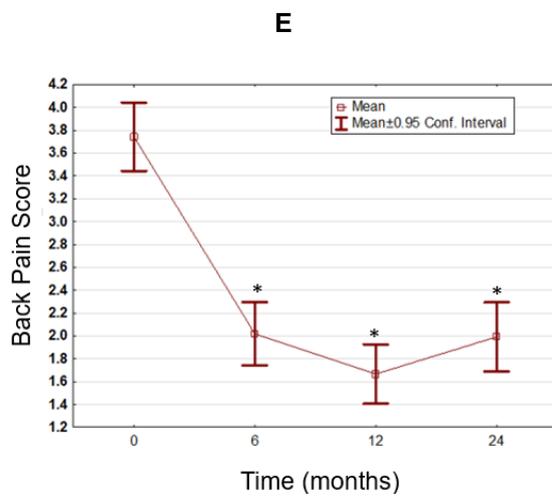
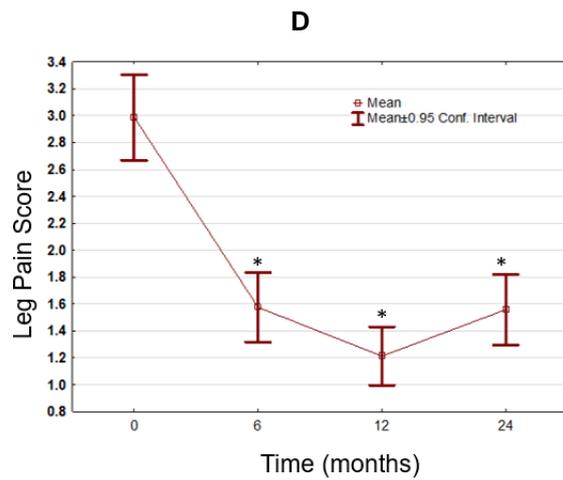
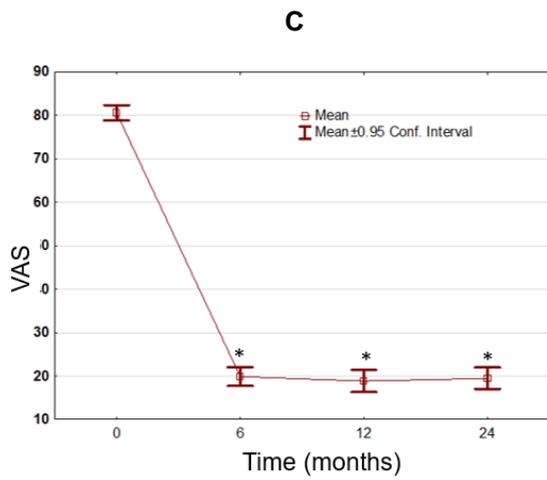
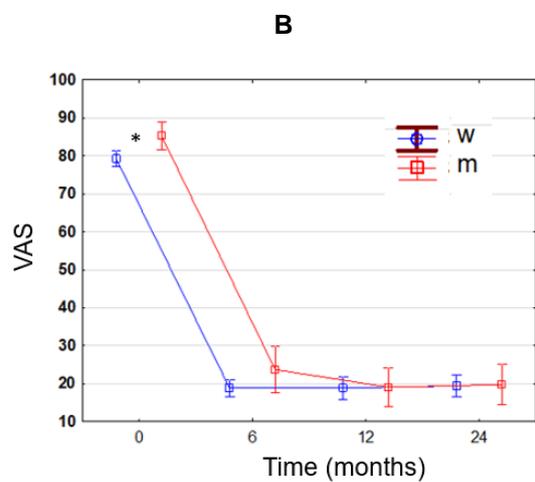
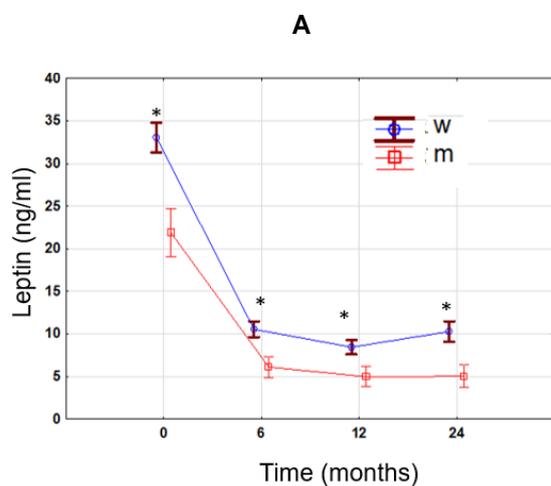


Abbildung 3: Veränderung von **(A)** ODI, **(B)** EQ5D, **(C)** VAS, **(D)** Leg Pain Score, und **(E)** Back Pain Score in der Gesamtpopulation über einen Zeitraum von 24 Monaten.

Für alle Parameter wurde zusätzlich ein Vergleich zwischen Männern und Frauen durchgeführt. Hierbei zeigten sich geschlechtsabhängige, signifikante Unterschiede für Leptin, VAS und den Back Pain Score. Während Leptin über den gesamten Zeitraum bei Frauen signifikant höher war als bei Männern, zeigten sich für VAS und den Back Pain Score nur präoperative Unterschiede. Abbildung 4 veranschaulicht die geschlechtsabhängigen Parameter.



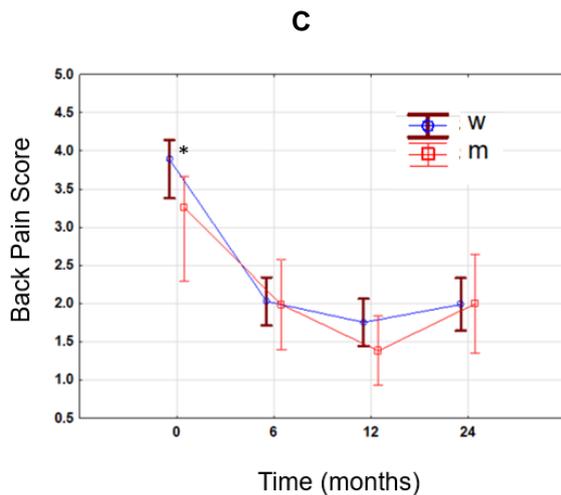


Abbildung 4: Geschlechtsabhängige Veränderung von **(A)** Leptin, **(B)** VAS, und **(C)** Back Pain Score über einen Zeitraum von 24 Monaten

In einem weiteren Schritt wurde untersucht, ob die Dauer der vorbestehenden Beschwerden (also Rückenschmerzdauer vor Op) einen Einfluss auf die Auswirkungen des Adipositaschirurgischen Eingriffs hat. Die Auswertung ergab für alle PROMs eine positivere Veränderung je kürzer das Vorbestehen von Rückenschmerzen von den Patienten angegeben wurde. Je länger der Patient über Rückenschmerzen vor dem Eingriff litt, desto geringer war die postoperative Verbesserung der Beschwerden ($p < 0,0001$). Gleiches zeigte sich bei der Lebensqualität (EQ5D, $p = 0,029$), der körperlichen Einschränkungen (ODI, $p = 0,019$) und auch in der Veränderung des Leptinspiegels ($p = 0,004$).

Im nächsten Schritt wurden Korrelationsanalysen zwischen PROMs durchgeführt. Die Verbesserung der Rücken- und Beinschmerzen ging mit der Verbesserung des allgemeinen Schmerzempfindens (VAS, Abbildung 5), sowie einer Steigerung der Lebensqualität (EQ5D, Abbildung 6) und der Funktionsfähigkeit (ODI, Abbildung 7) einher. Diese Veränderungen lassen sich an Hand des scatterplot shifts von prä-operativ über 6, 12 und 24 Monaten erkennen - z.B. für VAS von oben mittig (prä-operativ) zu links unten (24 Monate).

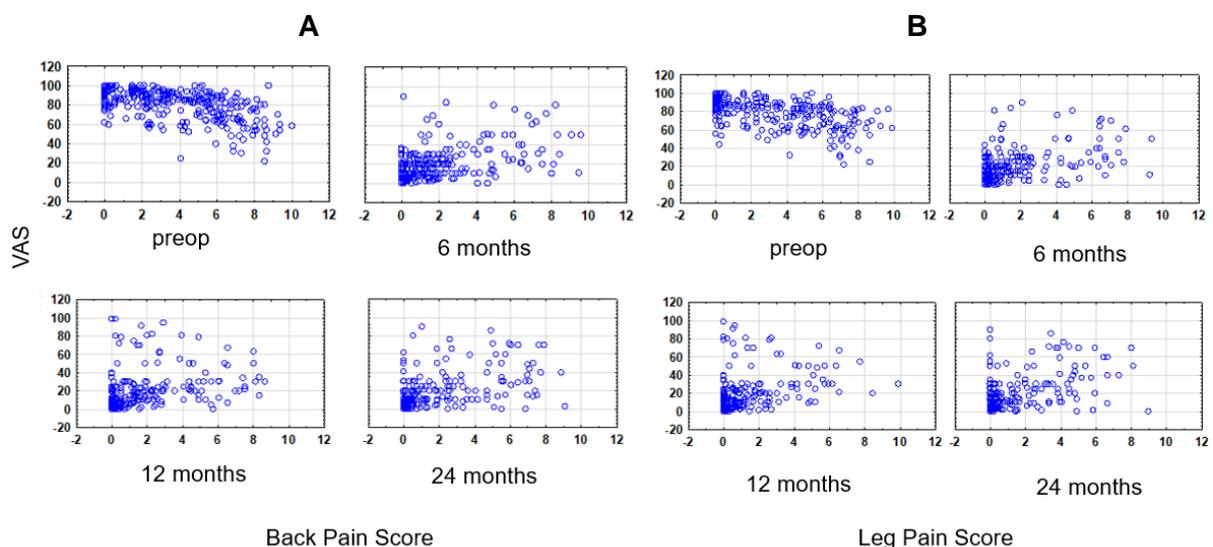


Abbildung 5: Scatterplot Shift von VAS in Korrelation zu **(A)** Back Pain Score und **(B)** Leg Pain Score in der Gesamtpopulation über einen Zeitraum von 24 Monaten.

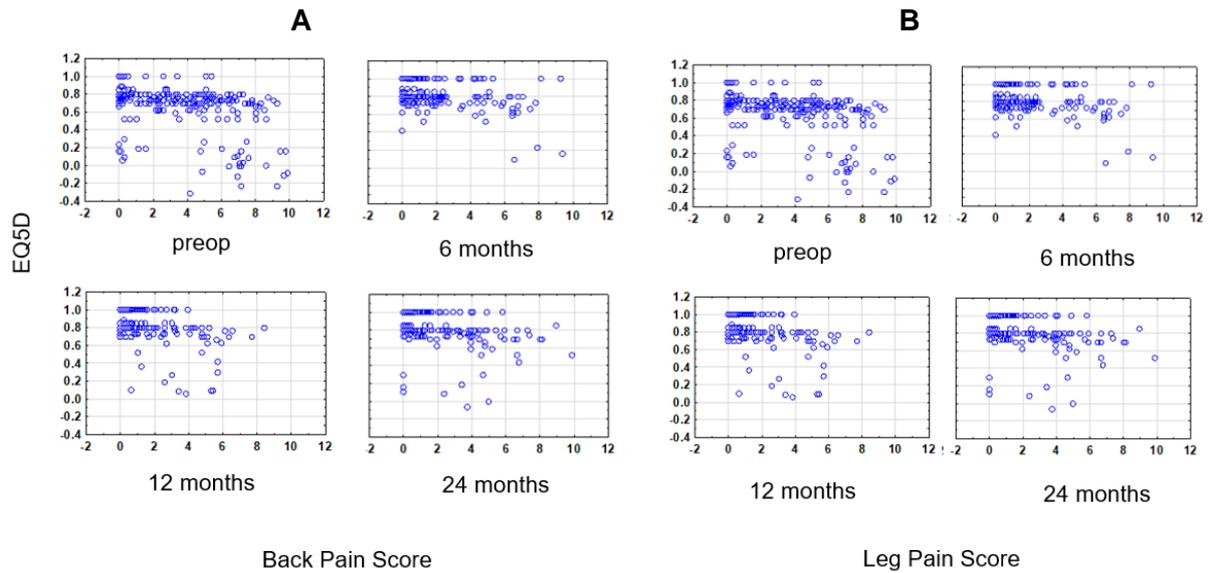


Abbildung 6: Scatterplot Shift von EQ5D in Korrelation zu **(A)** Back Pain Score und **(B)** Leg Pain Score in der Gesamtpoplulation über einen Zeitraum von 24 Monaten.

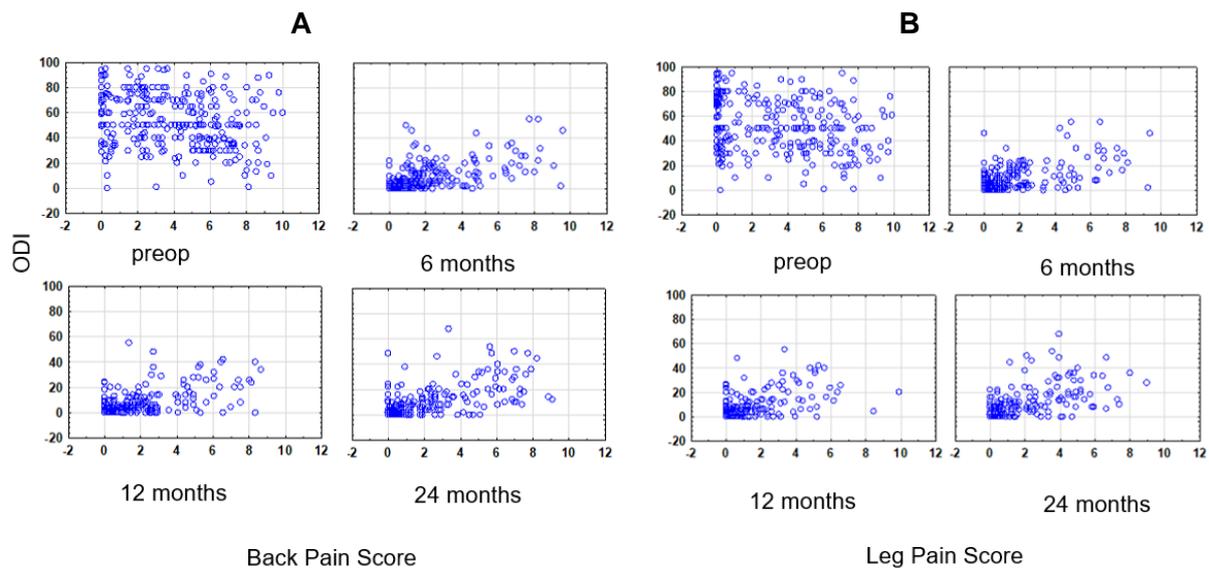


Abbildung 7: Scatterplot Shift von ODI in Korrelation zu **(A)** Back Pain Score und **(B)** Leg Pain Score in der Gesamtpoplulation über einen Zeitraum von 24 Monaten.

Bei Abbildung 5-7 ist besonders schön zu erkennen, dass es innerhalb des Patientenkollektivs eine grosse Gruppe an sogenannten Respondern gibt, die den zu erwartenden Shift zeigen. Allerdings wird auch deutlich, dass eine Gruppe von Patienten keinen oder einen geschränkten Shift zeigen, also sogenannte Non-Responder oder Partial-Responder sind. In weiteren Studien soll nun untersucht werden, wie sich diese Patientengruppen unterscheiden. Stellt man den Zusammenhang zwischen BMI und PROMs sowie BMI und Leptin als Scatterplot dar, so lassen sich die bereits beschriebenen Muster (Genereller Shift, aber mit Responder, Partial-

Responder, Non-Responder) auch hier erkennen (Abbildung 8: A = VAS/BMI, B = ODI/BMI – exemplarisch, Abbildung 9: Leptin/BMI). Basierend auf diesen Daten erscheinen BMI und Leptin als potentiell wichtige prognostische Marker.

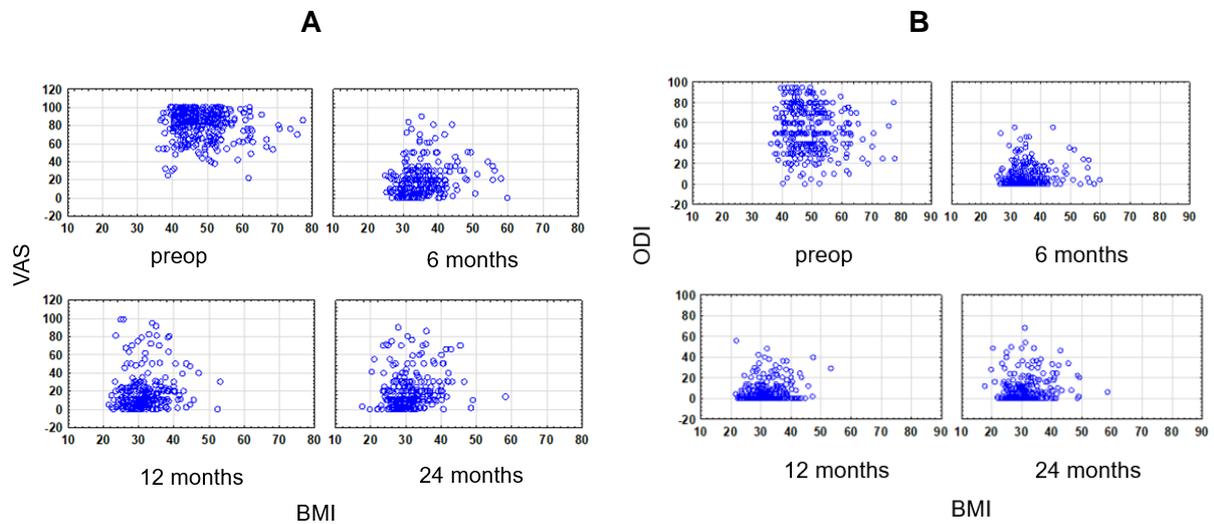


Abbildung 8: Scatterplot Shift von BMI in Korrelation zu VAS (A) und ODI (B) in der Gesamtpopulation über einen Zeitraum von 24 Monaten.

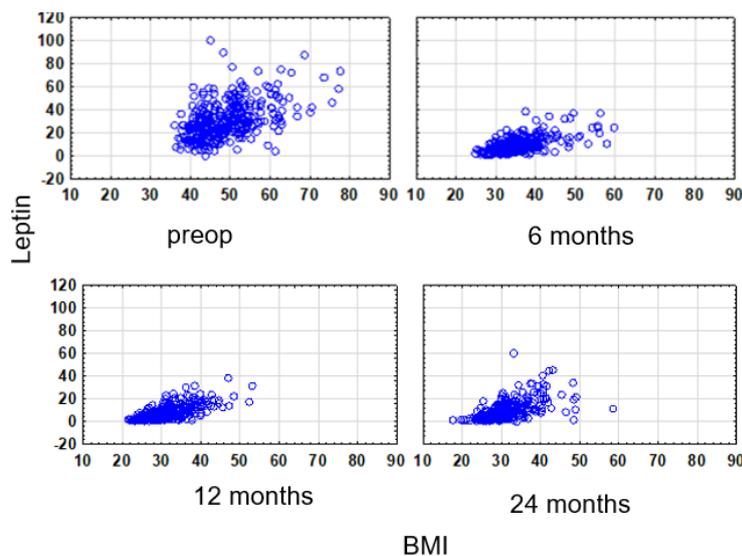


Abbildung 9: Scatterplot Shift von BMI in Korrelation zu Leptin in der Gesamtpopulation über einen Zeitraum von 24 Monaten.

Neben der Korrelation zwischen Leptin und BMI (Abbildung 9) konnten wir desweiteren zeigen, dass eine stärkere Senkung der Leptinwerte während der ersten 6 Monate nach der OP mit einer deutlichen Verbesserung aller PROMs (Back Pain Score, Leg Pain Score, EQ5D, VAS, ODI - alle $p < 0,00001$) einhergeht. Da Leptin und Gewicht jedoch stark verknüpft sind ist noch unklar, welchen alleinigen Einfluss eine Senkung des Leptinwerts (entkoppelt vom Gewichtsverlust) auf die PROMs hat.

Zusätzlich zur PROMs-basierten Auswertung wurden die Patienten zu den verschiedenen Zeitpunkten auch gefragt, wie sie selbst ihre Rückenschmerz- und Beinschmerz-Verbesserung einschätzen. Patienten konnten wählen zwischen: 1=completely gone, 2=much better, 3=somewhat better, 4=no change, 6=worse (or 8=no pain before surgery). In Abbildung 10A erkennt man, dass bereits nach 6 Monaten einer wesentlichen Verbesserung (Gruppe 1-3) der Rückenschmerzen bei 77 % der Patienten vorlag, welche im weiteren Beobachtungszeitraum einen leichten Rückgang aufwies (12 Monate: 74%, 24 Monate 68 %). Diese Ergebnisse spiegeln generell die PROMs Resultate wieder. Vergleichbare Ergebnisse wurden auch fuer Beinschmerzen funden (Abbildung 10B).

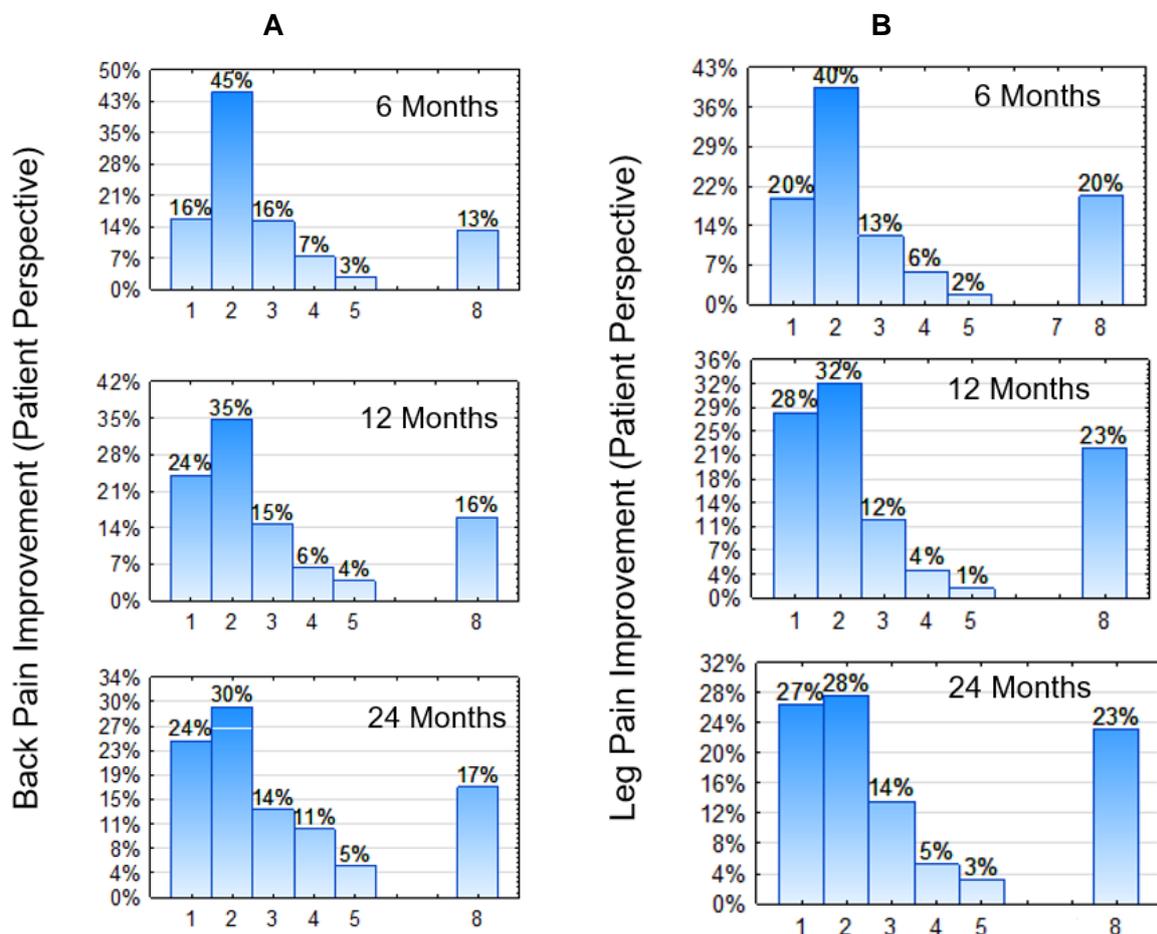


Abbildung 10: Verbesserung von Rückenschmerzen (A) und Beinschmerzen (B) aus Sicht der aller Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten. 1=completely gone, 2=much better, 3=somewhat better, 4=no change, 6=worse (or 8=no pain before surgery).

Diskussion

Die in der Wirbelsäulenstudie erhobene Basis- und Verlaufsdaten in Bezug auf den Gewichts- und Leptinverlauf sind kongruent mit den uns bekannten Daten aus vorangegangenen Studien in der Adipositas-Medizin, was für eine gute Reproduzierbarkeit der Daten und eine aussagekräftige Studienpopulation spricht^{17,18}. Die gleiche Aussage kann für die geschlechterspezifischen Basis-Leptinwerte getroffen werden, die auf einen höheren Körperfettanteil bei Frauen zurückgeführt werden¹⁹.

Unsere Basisdaten vor der Operation zeigten keine klaren Korrelationen zwischen BMI, Körpergewicht und Leptin in Bezug auf die untersuchten PROMs. Eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Rückenschmerzen bei adipösen Patienten anhand dieser Parameter ist folglich nicht möglich. Die beobachtete negative Korrelation zwischen Gewicht und Rückenschmerzen sowie zwischen BMI und EQ5D ist interessant, jedoch aufgrund des schwachen Korrelationskoeffizienten nur von eingeschränkter klinischer Relevanz. Möglicherweise führt in diesem sehr speziellen Patientenkollektiv ein höheres Körpergewicht zu weniger Bewegung, was wiederum zu einem geringeren Rückenschmerz aber auch zu einer schlechteren Lebensqualität führt.

Im Vergleich zu den Basisdaten zeigten die Follow-up Daten ein klares Bild: Unsere Studie konnte eine starke und signifikante Verbesserung der Symptomatik nach einer relevanten Gewichtsreduktion durch den Adipositas-chirurgischen Eingriff aufzeigen. Interessanterweise ist die von uns beobachtete Verbesserung der PROMs nach dem Adipositas-chirurgischen Eingriff vergleichbar mit den zu erwartenden Ergebnissen nach klassischen Wirbelsäulen-chirurgischen Eingriffen bei Rückenschmerzpatienten. In der Literatur findet man diverse Angaben zu sogenannten minimally clinically important change (MCIC) Werten für die von uns erhobenen PROMs. Für VAS beispielsweise befindet sich der MCIC bei 20 bis 35²⁰, wobei diese Werte durch den operativ-ausgelösten Gewichtsverlust in unserem Patientenkollektiv klar erreicht wurden. Für adipöse Patienten, die aufgrund von Rückenschmerzen in orthopädischen Abteilungen vorstellig werden, sollte eine Gewichtsreduktion folglich ein wichtiger Punkt im Patientengespräch sein. Auch wenn mittels klassischer Massnahmen (Diät, Bewegung) eine Gewichtsabnahme erreicht werden kann, so sollte die Möglichkeit des Adipositas-chirurgischen Eingriffs zum Gewichtsverlust und somit zur Reduktion der Rückenschmerzen im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts in Erwägung gezogen werden. Behandelnde Orthopäden sollten bei Patienten mit einem BMI > 35 kg/m² eine Vorstellung in einer Adipositasklinik zur Evaluation der Indikation für einen Adipositas-chirurgischen Eingriff in Betracht ziehen, und auch die postoperative Therapie dieser Patienten weiter engmaschig mitbetreuen.

Über alle PROMs hinweg zeigte sich eine sehr positive Entwicklung über die ersten 6 Monate. Nach einer Plateauphase kam es im weiteren Verlauf zu einer erneuten, geringfügigen Verschlechterung der Beschwerden. Gründe dafür können vielschichtig sein. Aus bekannten Adipositasstudien ist nach initialen Gewichtsverlust ein Wiederanstieg von 3-6% des Gewichtsverlust vor langfristiger Stabilisierung nachgewiesen²¹. Dies führt nicht selten auch zu einer emotionalen Belastung der Patienten, was möglicherweise dazu führt, dass Patienten sich vermehrt auf negative Aspekte, z.B. Schmerzempfinden, fokussieren. Desweiteren zeigen diverse Studien, dass eine nicht zu unterschätzende Anzahl der Adipositas-Patienten vor, aber auch nach dem Eingriff, unter psychischen Erkrankungen wie Depression leiden²². Es ist bekannt, dass depressive Patienten ein höheres Risiko für Rückenschmerzen haben²³. Ein weiteres viel diskutiertes Problem in der postoperativen Adipositas-therapie ist der mit der initiierten Mangelernährung einhergehende Muskelschwund (Sarkopenie)²⁴. Dies stellt übergreifend ein relevantes Problem in der Langzeittherapie dar und kann zu der leichten Verschlechterung zwischen 12 und 24 Monaten beigetragen haben. Aktuelle klinische Studien haben den Mangel zur Bereitschaft, bereits nach 3-6 Monaten postoperativ, an gezielter sportlicher Aktivität und Stärkung der Muskulatur aufgewiesen. Hinzu kommt eine potentielle Fehlbelastung der Wirbelsäule durch entstandene Hautschürzen.

Eine weitere interessante Erkenntnis aus unserer Studie war der negative Zusammenhang zwischen Rückenschmerzdauer und Verbesserung der PROMs nach dem Adipositas-chirurgischen Eingriff. Patienten die länger unter Rückenschmerzen litten, profitierten – hinsichtlich ihrer Rückenproblematik – insgesamt weniger von dem Adipositas-chirurgischen Eingriff. Für die Adipositas-Medizin ergibt sich aus dieser Studie klar der Ansatz, Rückenschmerzen mehr in den Fokus der Indikationsstellung zu stellen. Die Chronifizierung von Begleiterkrankungen (z.B. Diabetes) stellt in der Adipositas generell ein großes Problem dar, und scheint sich auch hinsichtlich Rückenschmerzen aufzuzeigen. Aus diesem Grund besteht hier bereits die Möglichkeit einer primären Indikation, was die Notwendigkeit eines 6 monatigen konservativen Therapieversuch ausschließt. Um die Bedeutung chronifizierender Rückenschmerzen in der Adipositas-therapie hervorzuheben, bedarf es jedoch gesundheitspolitischer Änderungen. Es sollte folglich für die Fachgesellschaften der Adipositaschirurgie und Wirbelsäulenchirurgie in den nächsten Jahren eine wichtige Aufgabe sein, gemeinsam solche Änderungen anzubringen.

Ein Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die Leptinkonzentration im Serum eine Aussage über die Entwicklung der PROMs nach dem Adipositas-chirurgischen Eingriff zulässt. An Hand der bisherigen Auswertungen ist zunächst keine klare Prädiktion möglich, unter anderem da die Leptinwerte stark mit Gewicht und BMI verknüpft sind. Andererseits zeigen unsere Daten auch, dass es – hinsichtlich der Verbesserung der PROMs – sogenannte Responder, aber auch Partial-Responder und Non-Responder gibt. In weiteren Studien soll mittels eines

Machine Learning Models (basierend auf einem neuronalen Netz) untersucht werden, welche Kombination aus Markern (z.B. BMI, Geschlecht, Leptin) eine möglichst gute Prognose der PROMs erlaubt.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass unsere Studie zu mehreren, relevanten Schlussfolgerungen geführt hat, die im klinischen Alltag in der Adipositas-Medizin und auch in der orthopädischen Medizin Berücksichtigung finden sollten.

Literatur

1. WHO. Global Health Observatory data repository. 2023; <https://apps.who.int/gho/data/view.main.CTRY2450A>.
2. Peiris WL, Cicuttini FM, Hussain SM, et al. Is adiposity associated with back and lower limb pain? A systematic review. *PLoS One*. 2021;16(9):e0256720.
3. Hussain SM, Urquhart DM, Wang Y, et al. Fat mass and fat distribution are associated with low back pain intensity and disability: results from a cohort study. *Arthritis Res Ther*. Feb 10 2017;19(1):26.
4. Hashem LE, Roffey DM, Alfasi AM, et al. Exploration of the Inter-Relationships Between Obesity, Physical Inactivity, Inflammation, and Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. Sep 1 2018;43(17):1218-1224.
5. Fatoye F, Gebrye T, Ryan CG, Useh U, Mbada C. Global and regional estimates of clinical and economic burden of low back pain in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2023;11:1098100.
6. Gallart-Aragon T, Fernandez-Lao C, Galiano-Castillo N, Cantarero-Villanueva I, Lozano-Lozano M, Arroyo-Morales M. Improvements in Health-Related Quality of Life and Pain: A Cohort Study in Obese Patients After Laparoscopic Sleeve Gastrectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. Jan 2018;28(1):53-57.
7. Josbeno DA, Jakicic JM, Hergenroeder A, Eid GM. Physical activity and physical function changes in obese individuals after gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. Jul-Aug 2010;6(4):361-366.
8. Khoueir P, Black MH, Crookes PF, Kaufman HS, Katkhouda N, Wang MY. Prospective assessment of axial back pain symptoms before and after bariatric weight reduction surgery. *Spine J*. Jun 2009;9(6):454-463.
9. Lidar Z, Behrbalk E, Regev GJ, et al. Intervertebral disc height changes after weight reduction in morbidly obese patients and its effect on quality of life and radicular and low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. Nov 1 2012;37(23):1947-1952.
10. Melissas J, Kontakis G, Volakakis E, Tsepelis T, Alegakis A, Hadjipavlou A. The effect of surgical weight reduction on functional status in morbidly obese patients with low back pain. *Obes Surg*. Mar 2005;15(3):378-381.
11. Vincent HK, Ben-David K, Conrad BP, Lamb KM, Seay AN, Vincent KR. Rapid changes in gait, musculoskeletal pain, and quality of life after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. May-Jun 2012;8(3):346-354.
12. Koremans FW, Chen X, Das A, Diwan AD. Changes in Back Pain Scores after Bariatric Surgery in Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. Apr 1 2021;10(7).
13. Ait Eldjoudi D, Cordero Barreal A, Gonzalez-Rodriguez M, et al. Leptin in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: Player or Bystander? *Int J Mol Sci*. Mar 5 2022;23(5).
14. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin - a link between obesity and osteoarthritis. applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Jan 2014;114(1):103-108.

15. Yan M, Zhang J, Yang H, Sun Y. The role of leptin in osteoarthritis. *Medicine (Baltimore)*. Apr 2018;97(14):e0257.
16. Younger J, Kappahn K, Brennan K, Sullivan SD, Stefanick ML. Association of Leptin with Body Pain in Women. *J Womens Health (Larchmt)*. Jul 2016;25(7):752-760.
17. Terra X, Auguet T, Guiu-Jurado E, et al. Long-term changes in leptin, chemerin and ghrelin levels following different bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. Nov 2013;23(11):1790-1798.
18. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *J Am Diet Assoc*. Apr 2010;110(4):571-584.
19. Hellstrom L, Wahrenberg H, Hruska K, Reynisdottir S, Arner P. Mechanisms behind gender differences in circulating leptin levels. *J Intern Med*. Apr 2000;247(4):457-462.
20. Ostelo RW, de Vet HC. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Aug 2005;19(4):593-607.
21. Torgerson JS, Sjostrom L. The Swedish Obese Subjects (SOS) study--rationale and results. *Int J Obes Relat Metab Disord*. May 2001;25 Suppl 1:S2-4.
22. Jumbe S, Hamlet C, Meyrick J. Psychological Aspects of Bariatric Surgery as a Treatment for Obesity. *Curr Obes Rep*. Mar 2017;6(1):71-78.
23. Pinheiro MB, Ferreira ML, Refshauge K, et al. Symptoms of Depression and Risk of New Episodes of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Nov 2015;67(11):1591-1603.
24. Vaurs C, Dimeglio C, Charras L, Anduze Y, Chalret du Rieu M, Ritz P. Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. *Diabetes Metab*. Nov 2015;41(5):416-421.