

Obezite cerrahisi sonrası metabolik ve inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi

Evaluation of metabolic and inflammatory markers in patients undergoing obesity surgery

Muhammed Raşid Aykota

Gönderilme tarihi:07.04.2020

Kabul tarihi:19.06.2020

Özet

Amaç: Obezite kronik inflamasyona neden olmaktadır. Bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybı ile kronik hastalıklar ve inflamasyonun gerilediği bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı laparoskopik sleeve gastrektomi sonrası erken dönem metabolik ve inflamatuvar değişimlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Morbid obezite nedeniyle opere edilen hastaların demografik özellikleri ile birlikte operasyon öncesi ve sonrası vücut kitle indeksi, bel çevresi, kan lökosit sayısı, CRP, AST, ALT, GGT düzeyleri değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 82 morbid obez hastanın 21 (%25,6) erkek, 61 (%74,4) kadındı. Ortalama yaşı 33,7±9,6 (18-64), ortalama BMI 42,9±6,1 kg/m² (32,3-59,4), bel çevresi 126,6±17,7 cm (103-153) idi. Pre-op ve post-op ortalama değerler arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte lökosit, ALT, AST ve GGT ortalama değerlerinin postoperatif erken dönemde daha düşük olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Obezitenin sebep olduğu kronik inflamasyon durumu diyabet, insülin direnci ve kanser ile ilişkilidir. Cerrahi olarak indüklenen kilo kaybı ve anatomik değişiklikler kronik inflamasyonda iyileşme için önemli bir rol oynayabilir.

Anahtar kelimeler: Obezite, inflamasyon, sleeve gastrektomi.

Aykota MR. Obezite cerrahisi sonrası metabolik ve inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi. Pam Tıp Derg 2020;13:645-649.

Abstract

Purpose: Obesity is known to improve chronic inflammatory status. It is known that chronic diseases and inflammation regress with weight loss after bariatric surgery. The aim of this study is to evaluate early metabolic and inflammatory changes after laparoscopic sleeve gastrectomy.

Materials and methods: The demographic features of the patients who were operated for morbid obesity were evaluated before and after the operation, body mass index, waist circumference, blood leukocyte count, CRP, AST, ALT, GGT levels.

Results: Eighty-two patients were included in this study. 21 (25.6%) patients were male and 61 (74.4%) were female. Mean age was 33.7±9.6 (18-64), mean BMI was 42.9±6.1 kg/m² (32.3-59.4), waist circumference was 126.6±17.7 cm (103-153). Although no significant difference was found between pre-op and post-op mean values, leukocyte, ALT, AST and GGT mean values were found to be lower in the early postoperative period.

Conclusion: Chronic inflammation caused by obesity is associated with diabetes, insulin resistance and cancer. Bariatric surgery induced weight loss and anatomical changes can play an important role in healing chronic inflammation.

Key words: Obesity, inflammation, sleeve gastrectomy.

Aykota MR. Evaluation of metabolic and inflammatory markers in patients undergoing obesity surgery. Pam Med J 2020;13:645-649.

Giriş

Obezite, çok sayıda kronik hastalık ve malignitenin de içinde bulunduğu birçok komplikasyon ve bunlarla ilişkili komorbid hastalıklar nedeniyle ölümlere neden olmaktadır [1]. Kilo kontrolü için uygulanan beslenme değişiklikleri, fiziksel egzersiz ve obezite ilaçları obezite tedavisinde sınırlı derecede fayda sağlamakta ve kısa süre sonra tekrar geri kilo alımı ile sonuçlanmaktadır [2]. Bu nedenle günümüzde mide hacminin küçültülerek kalori alımının azaltılmasını sağlayan restriktif prosedürler ya da ince barsakların bypas edilmesi ile malabsorbsiyon sağlayan prosedürler ile bariatrik cerrahi sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır [3].

Obeziteye eşlik eden inflamasyon durumu ve metabolik sendrom genellikle düşük dereceli kronik inflamasyon; metabolik olarak tetiklenen anlamına gelen metaflamasyon veya parainflamasyon olarak adlandırılır [4]. Bu kronik inflamasyon durumu oksidatif stres ve adipozitlerde endoplazmik retikulum stresine neden olur, bu da makrofaj infiltrasyonu, anormal sitokin salınımı ve akut faz reaktanlarının artışı ile sonuçlanır [5].

Adipoz dokunun salgı aktivitesi doku bağışıklık sinyal yollarını aktive eder; özellikle karaciğer, beyin, pankreas ve yağ dokusundaki doku hemostazını sekteye uğratır ve metabolik sendrom patogenezinden sorumludur [6, 7].

İnflamatuvar sitokinler ve adipokinlerin çoğunun gen ekspresyonu obezite tarafından düzenlenir. Obezite; Faktör kappa (NF- κ B), proinflamatuvar sitokin (tümör nekrozis faktör-(TNF- α), interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6)) aktivasyonuna, ribonükleik asid (RNA) ekspresyonuna ve yüzeyde daha yüksek kemokin ekspresyonuna neden olur [5, 8, 9].

Yağ dokusu, karaciğer ve hematopoetik sistem arasındaki ilişki metabolik sendrom gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu çalışmanın amacı morbid obezite nedeniyle Laparoskopik Sleeve Gastrektomi (LSG) ameliyatı yapılan hastaların demografik özellikleri ile birlikte inflamatuvar klinik belirteçleri, inflamatuvar süreci ve kilo kaybı ile ilişkili değişiklikler,

karaciğer fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem

Bu çalışmada; Haziran 2018-Mayıs 2019 tarihlerinde Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eğitim Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nde LSG ameliyatı gerçekleştirilen 82 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. BMI ≥ 35 kg/m² olup en az bir metabolik hastalığı olanlar ya da tek başına BMI ≥ 40 kg/m² olan 18-64 yaş arası bariatrik cerrahi gerçekleştirilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dışlama kriterleri olarak üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, ürogenital enfeksiyon ya da kemik / eklem enfeksiyonu gibi inflamasyon belirteçlerini etkileyecek akut inflamasyonu olanlar çalışma dışı tutulmuştur.

LSG yapılan hastaların demografik özellikleri ile birlikte operasyon öncesi ve sonrası BMI, bel çevresi, kan lökosit sayısı, CRP, AST, ALT, GGT, düzeyleri preop ve en erken postop bir ay sonra değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde Pearson Ki kare test kullanılmıştır. İstatistiksel açıdan p değeri $<0,05$ düzeyi anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır.

Bulgular

Haziran 2018-Mayıs 2019 tarihlerinde opere edilen 83 hastanın 21 (%25,6) erkek, 61 (%74,4) kadındı. Ortalama yaşı $33,7 \pm 9,6$ (18-64), ortalama BMI $42,9 \pm 6,1$ kg/m² (32,3-59,4), bel çevresi $126,6 \pm 17,7$ cm (103-153) idi. Bir hastada Tip 2 DM ve hipertansiyon, bir hastada hipertansiyon, bir hastada Tip 2 DM, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi, bir hastada Tip 2 DM ve hipotiroidi saptandı. Tablo 1'de hastaların preop ve postop lökosit, CRP, ALT, AST, GGT değerleri sunulmuştur. Preop ve postop ortalama değerler arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte lökosit, ALT, AST ve GGT ortalama değerlerinin postop daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tablo 1. Ameliyat öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri

	Preop Ortalama±SD	Postop Ortalama±SD	p değeri
Lökosit (µL)	10717,4±9890	7992,3±2588,6	0,2
CRP (mg/dL)	1,02±0,7	1,21±1,7	0,2
ALT (U/L)	31,3±26,04	26,06±21,9	0,1
AST (U/L)	23,07±13,2	21,5±10,9	0,2
GGT (U/L)	32,6±29,6 (n:38)	21,1±15,4 (n:32)	0,1

CRP: C-reaktif protein, AST; Aspartat transaminaz, ALT: Alanin transaminaz, GGT; gamma-glutamilttransferaz, SD; standart deviasyon

Tartışma

Son çalışmalar kadınlarda özellikle C-reaktif protein (CRP) olmak üzere, kalpoprotein, C3 ve C4 kompleman faktörleri ve artmış lökosit sayısı gibi inflamatuvar belirteçlerin obezite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur [10-13]. Bizim çalışmamızda da ameliyat öncesi obezlerde kan lökosit sayısını ameliyat sonrası kilo verdikten sonraki lökosit sayısına göre daha yüksek bulduk.

CRP bir inflamatuvar ve metabolik sendrom belirteçidir [14]. Artmış CRP düzeyleri Tip 2 diabetes mellitusda (DM) görülür [15]. Son çalışmalarda metabolik olarak sağlıklı abdominal obezitesi olan kişilerde CRP'nin koroner arter hastalığı gelişme riskini belirlemede belirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [16].

Obezite insülin direncini artırarak Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklara neden olmaktadır [13, 17, 18]. Mide hacminin küçültülerek kalori alımının azaltılmasını sağlayan restriktif prosedürler ile sağlanan kilo kaybı ile obezitenin neden olduğu kronik inflamasyon durumunun azaltılması ve morbid obezlerde inflamatuvar mediatörlerin normalize edilmesi sağlanabilir. Bariatrik cerrahi prosedürünün ve kilo kaybı miktarının inflamatuvar belirteçleri etkilediği, özellikle Roux-en-Y gastrik bypass ve LSG ameliyatlarından sonra CRP'de belirgin azalma olduğu bununda idrarda albümin kreatinin oranı üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir [19]. Ayrıca literatürde "intermittan fasting" olarak tanımlanan çeşitli oruç rejimlerinin araştırıldığı çalışmaların derlemesinde oruç ile CRP, TNF-alfa, adiponektin, leptin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör üzerine etkili olduğu bildirilmiştir [20].

Obezite hakkında son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında, obezitenin kronik düşük

dereceli inflamasyon hali ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu düşüncenin yerleşmesine zemin hazırlayan ilk buluş, inflamasyon halinde artış gösteren IL-6, TNF-α, CRP, haptoglobulin gibi akut faz proteinlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin, obez hastalardaki düzeylerinin yüksek olduğunun saptanmasıdır. Bu inflamatuvar süreçlerin de insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom ile olan ilişkisi son yıllarda aydınlatılmaya başlanmıştır. Ancak genel kanı, inflamasyonunun obezitenin bir sonucu olduğu yönünde olsa da, öne sürülen diğer bir görüş de obezitenin inflamatuvar bir hastalığın sonucu olduğudur. Obezitede, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin sentezlendiği yer hakkında da farklı görüşler bulunmaktadır. Üç olasılık gösterilmiştir. İlk görüşe göre asıl kaynak adipoz dokudan ziyade karaciğer ve bağışıklık hücreleridir. İkinci görüşe göre beyaz yağ dokudan salınan faktörlerin uyarısı ile karaciğerde ve diğer organlarda salgılanma tetiklenmedir. Buna örnek olarak da obezlerdeki büyük yağ kitlesinden artmış IL-6 salınımı ile karaciğerde CRP salınımının uyarılması verilebilir. Üçüncü görüşe göre de yağ doku, bu inflamatuvar belirteçlerin tümü veya bir kısmının salınmasından sorumludur. Bir diğer görüş de hem adipoz dokudan hem diğer organlardan salınım olması yönündedir [21].

Yağ dokusundaki artış ile dolaşımda bulunan adipokinlerin miktarında değişiklik olur. Adipokin miktarlarındaki değişiklikler, pek çok fizyolojik ve patolojik süreçte rol alır. Vücutta adipoz dokunun miktarının artması ile sistemik inflamasyon arasında bir ilişki olduğu klinik ve deneysel çalışmalarla kanıtlanmıştır. Hastalarda yağ dokusu kitlesi artarken, vasküler yapılar, bağ dokudaki fibroblastlar ve özellikle de makrofajların miktarı artar. Buna bağlı olarak dolaşımdaki pek çok sitokin miktarında da artış olur [21, 22].

Yağ dokusu, immünolojik bir organın pek çok özelliğine sahip bir dokudur. Yağ dokuda yer alan lökosit alt grupları, obezitedeki inflamasyona ikincil geliştiği birçok hastalıkta rol alır. Ayrıca yağ doku homeostastisinde de görev alır [21, 22].

Adipoz dokunun immünolojik sistemdeki hücrelerde bulunan konakçı savunma mekanizmalarına sahip olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Belli enfeksiyonlara ve kanserlere yatkınlık yaratmasında da obezitedeki inflamasyon tablosunun rolü olduğu düşünülse de bu durumun patogenezi henüz netleşmiş değildir [22].

Randell ve ark. [23] LSG ameliyatı yapılanlarda ALT, GGT'nin yanı sıra CRP ve ferritin gibi akut faz reaktanlarında da anlamlı düşüş saptamışlar ve ALT ve CRP arasında negatif korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ALT ve CRP arasında negatif korelasyon bulunmamakla birlikte postop ALT; AST, GGT değerlerinin preop değerlere göre daha düşük olduğu bulundu.

Bu araştırmanın en önemli kısıtlılığı retrospektif dizaynı, hasta sayısının azlığı ve izlem süresinin kısalığıdır. Bu konuda yapılacak daha çok hasta katılımlı ve daha uzun izlem süresi olan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, obezitenin sebep olduğu kronik inflamasyon durumu diyabet, insülin direnci ve kanser ile ilişkilidir. Cerrahi olarak indüklenen kilo kaybı ve anatomik değişiklikler kronik inflamasyonda iyileşme için önemli bir rol oynayabilir.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Correction: actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2005;293:293-294. <https://doi.org/10.1001/jama.293.3.293>
2. Solomon CG, Dluhy RG. Bariatric surgery--quick fix or long-term solution?. *N Engl J Med* 2004;351:2751-2753. <https://doi.org/10.1056/NEJMe048308>
3. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683-2693. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa035622>

4. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
5. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115:1111-1119. <https://doi.org/10.1172/JCI25102>
6. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017;542:177-185. <https://doi.org/10.1038/nature21363>
7. Dahlman I, Elsen M, Tennagels N, et al. Functional annotation of the human fat cell secretome. *Arch Physiol Biochem* 2012;118:84-91. <https://doi.org/10.3109/13813455.2012.685745>
8. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91. <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
9. Krinninger P, Ensenauer R, Ehlers K, et al. Peripheral monocytes of obese women display increased chemokine receptor expression and migration capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2500-2509. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2611>
10. Bochud M, Marquant F, Marques Vidal PM, et al. Association between C-reactive protein and adiposity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3969-3977. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2428>
11. Shemesh T, Rowley KG, Jenkins A, Brimblecombe J, Best JD, O'Dea K. Differential association of C-reactive protein with adiposity in men and women in an Aboriginal community in northeast Arnhem Land of Australia. *Int J Obes* 2007;31:103-108. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803350>
12. Mortensen OH, Nielsen AR, Erikstrup C, et al. Calprotectin--a novel marker of obesity. *PloS One* 2009;4:7419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007419>
13. Hanusch Enserer U, Cauza E, Spak M, et al. Acute-phase response and immunological markers in morbid obese patients and patients following adjustable gastric banding. *Int J Obes* 2003;27:355-361. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802240>
14. Chiappetta S, Schaack HM, Wölnerhanssen B, Stier C, Squillante S, Weiner RA, The Impact of Obesity and Metabolic Surgery on Chronic Inflammation. *Obes Surg* 2018;28:3028-3040. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3320-y>
15. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet Lond Engl* 1999;353:1649-1652. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)01046-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)01046-6)

16. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, et al. Indications for surgery for obesity and weight-related diseases: position statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and metabolic disorders (IFSO). *Obes Surg* 2016;26:1659-1696. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2271-4>
17. van Dielen FMH, Buurman WA, Hadfoune M, Nijhuis J, Greve JW. Macrophage inhibitory factor, plasminogen activator inhibitor-1, other acute phase proteins, and inflammatory mediators normalize as a result of weight loss in morbidly obese subjects treated with gastric restrictive surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4062-4068. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032125>
18. Santos J, Salgado P, Santos C, et al. Effect of bariatric surgery on weight loss, inflammation, iron metabolism, and lipid profile. *Scand J Surg* 2014;103:21-25. <https://doi.org/10.1177/1457496913490467>
19. Park S, Kim YJ, Choi CY, Cho NJ, Gil HW, Lee EY. Bariatric surgery can reduce albuminuria in patients with severe obesity and normal kidney function by reducing systemic inflammation. *Obes Surg* 2018;28:831-837. <https://doi.org/10.1007/s11695-017-2940-y>
20. Patterson RE, Sears DD. Metabolic effects of intermittent fasting. *Annu Rev Nutr* 2017;37:371-393. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071816-064634>
21. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes* 2003;27:25-28. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802496>
22. Grant RW, Dixit VD. Adipose tissue as an immunological organ. *Obesity (Silver Spring)* 2015;23:512-518. <https://doi.org/10.1002/oby.21003>
23. Randell EW, Twells LK, Gregory DM, et al. Pre-operative and post-operative changes in CRP and other biomarkers sensitive to inflammatory status in patients with severe obesity undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. *Clin Biochem* 2018;52:13-19. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2017.10.010>

Teşekkür: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel Çalışma Modülü öğrencileri Bekir Eren Aksoy, Ahmet Coşkun, Barış Aladağ, Alper Ergin 'e çalışmaya olan katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Etik onayı: Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.11.2018 tarih ve 81402 sayılı kurul toplantısında, 60116787-020/81402 sayılı başvuru ile izin alınmıştır.