

# İnflamatuvar barsak hastalıklarında lipid anormallikleri

Lipid abnormalities in inflammatory bowel disease

Muhammet Yener AKPINAR, Yasemin ÖZDERİN ÖZİN, İsmail Hakkı KALKAN, Mustafa KAPLAN, Mahmut YÜKSEL, Zeki Mesut Yalın KILIÇ, İlyas TENLİK, Fatih SAYGILI, Özlem AKDOĞAN, Ertuğrul KAYAÇETİN

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

**Giriş ve Amaç:** İnflamatuvar barsak hastalıkları kronik inflamasyon ve aterosklerozda artışla karakterize hastalıklardır. Birçok çalışmada inflamatuv barsak hastalıklarında kardiyovasküler hastalıklar için potansiyel neden olabilecek lipid anormallikleri araştırılmıştır. Biz bu çalışmamızda inflamatuv barsak hastalıklarında lipid parametreleri üzerinde etkisi olabilecek ilaç tedavisi, operasyon ve hastalık süresi gibi değişkenleri inceledik. **Gereç ve Yöntem:** Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnflamatuvar Barsak Hastalıkları Polikliniği'nde Ocak 2016-Mart 2016 arasında ardışık olarak takip ve tedavi edilen hastalar çalışmaya alındı. **Bulgular:** Çalışmaya toplam 138 hasta (ülseratif kolit: 71 hasta, Crohn: 67 hasta) alındı. Hastaların yaş ortalaması 45 olup 47 kadın, 71 erkek hasta vardı. Total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri ülseratif kolit hastalarında Crohn hastalığına göre anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla  $p=0,003$  ve  $p=0,001$ ). Ülseratif kolitte proktit, sol kolon tutulumlu ve ekstensif tutulumlu hastalar arasında total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein seviyeleri arasında fark yoktu. Crohn hastalarında inflamatuv, penetran ve striktüran fenotipler arasında total kolesterol, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein arasında fark yoktu. Azatiyopürin ve mesalazin alan ve almayan hastalar arasında bakılan lipid parametreleri için fark bulunmadı. Anti-tümör nekrozis faktör alan hastalarda ise total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyeleri anti-tümör nekrozis faktör almayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük izlendi (sırasıyla  $p=0,01$  ve  $p=0,02$ ). Hastaların aldıkları ilaç tedavi süreleri ile total kolesterol, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein ve yüksek yoğunluklu lipoprotein seviyeleri arasında korelasyon izlenmedi. **Sonuç:** İnflamatuvar barsak hastalıklarında lipid anormallikleri üzerine etkili olabilecek ilaç, operasyon, hastalık fenotipi ve hastalık tutulum yeri gibi faktörlerin bilinmesi, ateroskleroz gibi potansiyel komplikasyonların önlenibilmesine olanak tanyabilir.

**Anahtar kelimeler:** Ateroskleroz, inflamatuv barsak hastalığı, lipid

## GİRİŞ

İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) primer olarak barsakların etkilendiği ve kronik inflamasyonla karakterize hastalıklardır. Hem ülseratif kolit (ÜK) hem de Crohn hastalığı (CH)'nda kronik inflamasyon barsak dışı organlardaki etkileriyle de önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilir. Kronik inflamasyonla beraber insülin direncindeki artış, hiperhomosisteinemi ve intima-media kalınlık artışı İBH'da gösterilmiş olup hepsinin ortak sonucu hızlanmış

**Background and Aims:** Chronic inflammation and increased atherosclerosis are main characteristic features of inflammatory bowel disease. Plasma lipid abnormalities in inflammatory bowel disease as a potential cause of cardiovascular disease has been examined in various studies. In this study, we have analyzed variables such as medication, operation history, and disease duration that can affect plasma lipid levels in inflammatory bowel disease. **Materials and Methods:** Consecutive inflammatory bowel disease patients who were followed and treated between January 2016-March 2016 in Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital Inflammatory Bowel Disease Polyclinic were included in the study. **Results:** Overall 138 patients (ulcerative colitis: 71 patients, Crohn's disease: 67 patients) were analyzed. The median age of patients was 45 years old, and 91 were male while 47 were female. Levels of total cholesterol and low-density lipoprotein were significantly higher in ulcerative colitis than in Crohn's disease ( $p = 0.003$  and  $p = 0.001$ , respectively). Lipid parameters were not different among proctitis, distal colitis, and extensive colitis. Also, lipid parameters were not different between inflammatory, penetrant, and stricturing phenotypes in Crohn's disease. Lipid parameters were not different among patients whether they received azathiopurine and 5-aminosalicylates. Total cholesterol and low-density lipoprotein levels were significantly lower in patients who received anti-tumor necrosis factor than in patients who did not receive anti-tumor necrosis factor ( $p=0.01$  and  $p=0.02$ , respectively). Total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein, and low-density lipoprotein levels were not correlated with medical treatment duration. **Conclusion:** For preventing atherosclerosis, it is important to be informed about medication, inflammatory bowel disease type, disease phenotype, and operation history, which can affect lipid levels in inflammatory bowel disease.

**Key words:** Atherosclerosis, inflammatory bowel disease, lipid

aterosklerozdur (1-3). Plazma lipid anormallikleri ateroskleroz için iyi bilinen risk faktörleridir. Aterojenik lipid profili düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) artışı ve/veya yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşüklüğü olarak bilinir (4). İBH'da plazma lipid seviyelerinin durumunu ve lipid seviyelerinde etkili olabilecek değişik faktörlerin araştırıldığı çalışmalara literatürde rastlanabilir (5). Amacımız İBH tanısı olan hastalarımızda plazma lipid seviyelerini tespit

**İletişim:** Muhammet Yener AKPINAR

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Kızılay Caddesi, Sıhhiye, 06100, Ankara, Türkiye  
Tel: +90 312 306 13 20 • E-mail: muhammet.yener@gmail.com

**Geliş Tarihi:** 04.10.2016 • **Kabul Tarihi:** 31.03.2017

DOI: 10.17941/agd.338670

etmek ve plazma lipidlerini etkileyebilecek hastalıkla ilişkili veya tedaviyle ilişkili faktörleri ortaya çıkarmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği İnflamatuvar Barsak Hastalıkları polikliniğinde Ocak 2016-Mart 2016 tarihleri arasında takip edilen hastalar ardışık olarak çalışmaya alındı. Lipid düşürücü tedavi alan hastalar, steroid tedavisi alan hastalar, hipotiroidi veya hipertiroidisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu hastaların poliklinik takiplerinde en az 12 saatlik açlıktan sonra verdikleri hemogram, karaciğer enzimleri ve total kolesterol, trigliserid (TG), HDL ve LDL değerleri retrospektif olarak toplandı. Hastaların İBH ile ilgili bilgi ve aldıkları tedavilere hasta dosyaları ve hastane otomasyon sisteminden yine retrospektif olarak ulaşıldı.

İstatistiksel analiz IBM 21.0 software programı ile yapıldı. Kolmogrov-Smirnov testi değişkenlerin dağılımını incelemek için kullanıldı. Mann-Whitney U testi nonparametrik değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı. Fisher testi ve

x2 testi iki kategori arasındaki ilişkiyi değerlendirmede kullanıldı.  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 138 hasta (ÜK:71, CH: 67) dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 45 olup 21 ile 77 arasında değişiyordu. Çalışmaya alınan hastaların 91 tanesi erkek (%65,9), 47 tanesi ise kadındı (%34,1). Ülseratif kolitli hastaların %31,2'si proktit, %44,9'u sol tip ve %23,9'u ise ekstensif seyirliydi. Crohn hastalarında en sık izlenen fenotip inflamatuvar fenotip olup bunu sırasıyla striktüran ve penetran fenotipler takip etti. Hastaların toplamda 27 tanesinde İBH ilişkili operasyon öyküsü mevcuttu. Hastalar aldıkları tedaviye göre üçe ayrıldı: 5-aminosalisilat (5-ASA) alan hastalar, azatiyopürin alan hastalar ve anti-tümör nekrozis faktör (anti-TNF) alan hastalar (Tablo 1). Hastaların ortalama takip süreleri, vücut kitle indeksi değerleri, açlık glukoz, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid değerleri ile diğer biyokimya değerleri ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve aldıkları tedaviler**

Değişkenler	Sayı
<b>Yaş</b>	<b>45</b> 45 (21-77)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	91 (%65,9)
Kadın	47 (%34,1)
<b>İBH tipi</b>	
Ülseratif kolit	71 (%51,4)
Crohn hastalığı	67 (%48,6)
<b>Operasyon öyküsü</b>	
Var	27 (%19,6)
Yok	111 (%80,4)
<b>Ülseratif kolit tutulum yeri</b>	
Proktit	5 (%7)
Sol	46 (%64,8)
Ekstensif	20 (%28,2)
<b>Crohn hastalığı fenotipi</b>	
İnflamatuvar	<b>57 (%85)</b>
Penetran	<b>4 (%6)</b>
Striktüran	<b>6 (%9)</b>
<b>Tedavi</b>	
anti-TNF	33 (%23,9)
İnfliksımab	19 (%13,8)
Adalimumab	14 (%10,1)
Azatiyopürin	31 (%22,5)
5-ASA	104 (%75,4)

**Tablo 2. Hastaların laboratuvar verileri**

Değişkenler	Sayı
<b>Hastalık yaşı (ay)</b>	84 (7-408)
<b>VKİ</b>	25,8 (16,7-39,1)
<b>Glukoz</b>	95 (69-258)
<b>Ürik asit</b>	5,2 (2,2-10,4)
<b>AST</b>	22 (11-180)
<b>ALT</b>	20 (5-163)
<b>GGT</b>	21 (6-241)
<b>ALP</b>	77 (32-244)
<b>Sedimentasyon</b>	16 (3-85)
<b>Total kolesterol</b>	178 (105-436)
<b>Trigliserid</b>	119 (46-493)
<b>HDL</b>	52 (34-116)
<b>LDL</b>	99 (11-211)
<b>CRP</b>	4,3 (0,1-60,7)

VKİ: Vücut kitle indeksi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: Alkalen fosfataz, CRP: C-reaktif protein.

**Tablo 3. Lipid parametrelerinin ÜK ve CH arasında karşılaştırılması**

Değişken	Ülseratif Kolit	Crohn Hastalığı	p
<b>Total Kolesterol</b>	191 (105-436)	166 (107-285)	0,003
<b>Trigliserid</b>	119 (54-491)	116 (46-404)	0,9
<b>HDL</b>	53 (34-116)	51 (37-95)	0,4
<b>LDL</b>	112 (39-211)	88 (11-189)	0,001

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein.

Tablo 4. İlaçlarla lipid parametreleri arasındaki değişiklik

İlaçlar	Total Kolesterol	Trigliserid	HDL	LDL
<b>Azatiyopürin</b>				
Alanlar	177 (110-290)	131 (46-384)	52 (39-93)	94 (11-183)
Almayanlar	179 (105-436)	119 (48-493)	52 (34-116)	106 (39-211)
p	0,4	0,5	0,8	0,09
<b>5-ASA</b>				
Alanlar	180 (105-436)	119 (48-493)	52,5 (34-116)	86,4 (34-210)
Almayanlar	177 (107-274)	121,5 (46-404)	51 (37-95)	89,5 (11-184)
p	0,2	0,7	0,9	0,07
<b>Anti-TNF</b>				
Alanlar	159 (107-274)	115 (46-404)	51 (37-95)	88 (41-184)
Almayanlar	185 (105-436)	119 (48-493)	53 (34-116)	105 (11-211)
p	<b>0,01</b>	0,9	0,2	<b>0,02</b>

HDL: Yüksek yoğunluklu protein, LDL: Düşük yoğunluklu protein, 5-ASA: 5-Aminosalisilik asit, Anti-TNF: Anti tümör nekrozis faktör

Lipid parametreleri ÜK ve CH olan hastalar arasında karşılaştırıldı. Total kolesterol seviyesi ÜK'da 191 (105-436) mg/dl iken CH'nda 166 (107-285) mg/dl arasında değişti ( $p=0,003$ ). Trigliserid (TG) ile HDL için bu iki hastalık arasında istatistiksel bir fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0,9$  ve  $0,4$ ). LDL kolesterol değeri ise ülseratif kolitte CH'na göre anlamlı olarak daha fazlaydı ( $p=0,001$ ) (Tablo 3). Ülseratif kolit hastalarında lipid parametreleri proktit, sol kolon tutulumlu ve ekstensif hastalığı olan hastalar arasında da karşılaştırıldı. Her üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). CH'nda ise lipid parametreleri inflamatuvar, striktüran ve penetran hastalık fenotipleri arasında karşılaştırıldı. Benzer şekilde gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Lipid parametreleri mesalazin, azatiyopürin ve anti-TNF tedavisi alan ve almayan hastalar arasında da karşılaştırıldı. Azatiyopürin alan hastalarla almayan hastalar arasında total kolesterol, TG, HDL ve LDL arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla  $p=0,4$   $p=0,5$   $p=0,8$  ve  $p=0,09$ ). Buna benzer olarak 5-ASA alan ve almayan hastalar arasında da total kolesterol, TG, HDL ve LDL değerleri açısından anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla  $p=0,2$   $p=0,7$   $p=0,9$  ve  $p=0,07$ ). Anti-TNF tedavisi alan hastalarda total kolesterol ve LDL seviyeleri arasında anlamlı fark vardı. Anti-TNF tedavisi alan hastalarda total kolesterol ve LDL seviyesi bu tedaviyi almayan hastalardan anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla  $p=0,01$  ve  $p=0,02$ ). HDL ve TG için ise anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 4).

Son olarak ilaç tedavi süreleri ve lipid parametreleri arasındaki korelasyon değerlendirildi. Total kolesterol, TG, HDL ve LDL değerleri azatiyopürin, 5-ASA ve anti-TNF tedavisi süreleri ile korelasyon göstermedi.

## TARTIŞMA

Çalışmamız ülseratif kolit hastalarında total kolesterolün ve LDL'nin CH'na kıyasla daha düşük olduğunu gösterdi. Gerek ÜK'da gerekse de CH'nda tutulum yeri ve hastalık fenotipinin lipid seviyelerine etkisine rastlanmadı. İBH' da kullanılan ilaç tedavilerinde anti-TNF tedavisinin bu tedaviyi almayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşük izlendi. Azatiyopürin ve 5-ASA tedavilerinin ise total kolesterol, TG, HDL ve LDL seviyelerine etkisine rastlanmadı.

Literatürde İBH olan hastalar ile sağlıklı kontroller arasında lipid parametrelerinin karşılaştırıldığı farklı çalışmalar görülmektedir. Sappati ve arkadaşları İBH hastalarında total kolesterol ve HDL seviyelerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük bulurken LDL seviyesini ise anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır (6). Buna benzer bir sonuç 701 hastanın incelendiği başka bir çalışmada gösterilmiş olup total kolesterol ve LDL seviyeleri sağlıklı popülasyona kıyasla daha düşük izlenmiştir (7). Buna zıt olarak 40 İBH hastasının incelendiği başka bir çalışmada ise total kolesterol, TG, HDL ve LDL seviyeleri için İBH hastaları ile sağlıklı kontroller arasında fark bulunmamıştır (1). Ülseratif kolit ile Crohn hastaları arasında lipid parametrelerini karşılatıran çalışmalar ise sınırlıdır. Çalışmamızda ÜK hastalarında total kolesterol ve LDL değerleri CH'na kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti.

İBH tedavisinde sık olarak kullanılan azatiyopürin ve anti-TNF tedavilerinin plazma lipid seviyeleri ve kardiyovasküler hastalık riski üzerine olan etkileri ile ilgili farklı çalışmalar vardır. Çalışmaların sonuçları birbirleriyle uyumluluk göstermemektedir. Thapa ve arkadaşlarının retrospektif olarak yaptıkları çalışmada tiyopürin tedavisi alan hastalarda kardiyovasküler hastalık riski daha düşük izlenirken anti-TNF tedavisi alan hastalarda ise kardiyovasküler

hastalık riski daha yüksek izlenmiştir (8). Prospektif olarak yapılan 128 hastanın anti-TNF tedavisi altında lipid parametrelerinin incelendiği bir çalışmada anti-TNF tedavisi alan hastalarda lipid profilinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (9). Diğer bir çalışmada Koutroubakis ve arkadaşları infliksimab tedavisinin plazma lipid seviyeleri üzerine olan etkilerini incelemişler ve infliksimab tedavisi başlanan hastalarda total kolesterol ve HDL kolesterol arttığını göstermişlerdir (10). Anti-TNF tedavisinin plazma lipid seviyeleri üzerine olan etkileri inflamatuvar eklem hastalıklarında da araştırılmıştır ve buradaki sonuçlar da uyumsuzdur. Romatoid artritli hastalarda anti-TNF tedavisinin lipid profilini anlamlı olarak etkilemediğini gösteren çalışmalar olduğu gibi kısa süreli anti-TNF tedavisinin total

kolesterol ve HDL'de anlamlı artışa yol açtığını gösteren çalışmalar da izlenir (11-13).

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı yanı plazma lipid seviyelerinin prospektif olarak, ilaç tedavisi başlangıcındaki lipid seviyeleri ile hastanın son kontroldeki seviyelerinin değerlendirilmemiş olmasıdır. Bununla beraber çalışmamız İBH hastalarında hastalık fenotipi ve hastalık tutulum paterni gibi faktörlerin plazma lipid seviyelerini etkilemediğini ortaya koymuştur. İBH hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinin ortaya konması ve bunların uygun tedavisi morbidite ve mortaliteyi azaltmak için önemlidir. Bu kapsamda plazma lipid seviyelerinin tespit edilmesi ve hiperlipidemisi olan hastaların tedavisi de önem kazanmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Dagli N, Poyrazoglu OK, Dagli AF, et al. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology* 2010;61:198-204.
- 2- Wu GC, Leng RX, Lu Q, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Angiology* doi: 10.1177/0003319716652031. E-pub 2016 Jun 1.
- 3- Lin TY, Chen YG, Lin CL, et al. Inflammatory bowel disease increases the risk of peripheral arterial disease: A nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:2381.
- 4- Zhang Y, Wu NQ, Li S et al. Non-HDL-C is a better predictor for the severity of coronary atherosclerosis compared with LDL-C. *Heart Lung Circ* 2016;25:975-81.
- 5- Agouridis AP, Elisaf M, Milionis HJ. An overview of lipid abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2011;24:181-7.
- 6- Sappati Biyyani RS, Putka BS, Mullen KD. Dyslipidemia and lipoprotein profiles in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Lipidol* 2010;4:478-82.
- 7- Koutroumpakis E, Ramos-Rivers C, Regueiro M, et al. Association between long-term lipid profiles and disease severity in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2016;61:865-71.
- 8- Thapa SD, Hadid H, Schairer J, et al. Effect of inflammatory bowel disease-related characteristics and treatment interventions on cardiovascular disease incidence. *Am J Med Sci* 2015;350:175-80.
- 9- Miranda-Bautista J, de Gracia-Fernández C, López-Ibáñez M et al. Lipid profile in inflammatory bowel disease patients on anti-TNF $\alpha$  therapy. *Dig Dis Sci* 2015;60:2130-5.
- 10- Koutroubakis IE, Oustamanolakis P, Malliaraki N, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha inhibition with infliximab on lipid levels and insulin resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:283-8.
- 11- Cacciapaglia F, Anelli MG, Rinaldi A, et al. Lipid profile of rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor-alpha drugs changes according to disease activity and predicts clinical response. *Drug Dev Res* 2014;75:S77-80.
- 12- Serio B, Paolino S, Sulli A, et al. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1069:414-9.
- 13- Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U, et al. Intravenous anti TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 2002;114:1004-7.