

Laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant uygulanan morbid obez olgularda kilo kaybının glukoz metabolizması ve insülin direncine etkileri

The effects of weight loss on glucose metabolism and insulin resistance in morbidly obese patients with laparoscopic adjustable gastric band

İbrahim Sakçak¹, Fatih Mehmet Avşar¹, Enver Okan Hamamcı¹, Özgür Akmeşe², Erdal Coşgun³, Akın Bostanoğlu¹, Muhittin Sonışık¹

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 6. Cerrahi Kliniği, Ankara

²Cizre Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Mardin

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik AD, Ankara

Özet

Amaç: Obezite eşlik ettiği çeşitli organ sistemlerini ilgilendiren hastalıklar nedeni ile bireylerin yaşam kalitesini düşürmekte, morbidite ve mortalitede anlamlı artışlara yol açmaktadır. Hiperglisemi, insülin direnci (İD) ve tip 2 diabetes mellitus (tip 2 DM) gibi metabolizma bozuklukları morbid obezite (MO) ile sıklıkla birlikte görülmektedir. Bu çalışmada, laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant (LAGB) uygulanan morbid obez olgularda açlık plazma glukozu (APG), açlık plazma insülini (APİ) ve İD değerlerindeki değişimin kilo kaybı ile olan ilişkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Eylül 2006 - Şubat 2010 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 6. Cerrahi Kliniği'nde MO nedeni ile LAGB uygulanan 76 olgu çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların kilo, APG, APİ, hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) değerleri preoperatif ve postoperatif 6. ayda ölçüldü. Beden kitle indeksi (BKİ), homeostasis model assesment (HOMA) ve quantitative insulin sensitivity check index'leri (QUICKI) hesaplandı. Bu ölçüm ve indekslerin preoperatif değerleri ile postoperatif 6. ay değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Postoperatif 6. ayda elde edilen kilo, BKİ, APG, APİ değerleri ve bu değerler kullanılarak hesaplanan HOMA ve QUICKI indekslerinin hepsi preoperatif dönem değerlerine göre anlamlı derecede farklı bulundu (p<0.05). HbA_{1c} değerlerinde ise preoperatif dönemle postoperatif dönem arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0.05).

Abstract

Aim: Obesity, since it is associated with diseases involving various organ systems, reduces quality of life of people and leads to a significant increase in morbidity and mortality. Metabolic disorders such as hyperglycemia, insulin resistance (IR) and type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) are often seen together with morbid obesity (MO). In this study, fasting plasma glucose (FPG), fasting plasma insulin (FPI) and IR values in relationship to the change in weight was investigated in morbidly obese patients with laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB).

Materials and Methods: Seventy-six patients who underwent LAGB between September 2006 - February 2010 in Ankara Numune Training and Research Hospital 6th surgery clinic because of morbid obesity were included in the study. Weight, FPG, FPI, hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) values of patients were measured both preoperatively and on the postoperative 6th month. Body mass index (BMI), HOMA (Homeostasis Model Assessment) and QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) were calculated. Preoperative measurements and index values were compared with the values of postoperative sixth month.

Results: Postoperative sixth monthly weight, BMI, FPG, FPI values and the values calculated using the HOMA and QUICKI indices for all patients, were found to be significantly lower than the preoperative values (p<0.05). No statistically significant differences were detected in HbA_{1c} values between the preoperative and postoperative period (p> 0.05).

Yazışma Adresi | Correspondence: İbrahim Sakçak

Çukurambar Mahallesi 42. Cadde, Sancak Apt. No:11/7 Çankaya, Ankara

e-mail: ibrahimsakcak@yahoo.com

Başvuru tarihi | Submitted on: 14.04.2010

Kabul tarihi | Accepted on: 12.08.2010

Sonuç: LAGB, MO bireylerde kilo ve BKİ'deki düşüşe paralel olarak APG ve API değerlerinin normal değerlere yaklaşmasını, majör tip 2 DM'da remisyon oluşmasını ve hayatı tehdit edici komplikasyonların minimuma inmesini sağlar.

Anahtar sözcükler: gastrik bant, obezite, diabetes mellitus

Conclusion: In obese individuals, LAGB helps APG and API values to approach normal, remission in the major form of type 2 DM and minimizing life-threatening complications, besides decreases in weight and BMI.

Keywords: gastric banding, obesity, diabetes mellitus

Giriş

Prevalansı tüm dünyada artmakta olan tip 2 diabetes mellitus (DM) için primer risk faktörü obezitedir ve olguların %90'ı fazla kiloludur.¹ Morbid obez bireylerin ise %10 ile %28'inde tip-2 DM hastalığı bulunmaktadır. İdeal vücut ağırlığına göre her %20 kilo artışı tip 2 DM riskini iki kat artırmaktadır.² Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 verilerine göre Türkiye'deki erkek nüfusun %10'u kadın nüfusun %30'u obezdir. Beden kitle indeksi (BKİ) 30 kg/m² üzerinde olanlarda %50, 40 kg/m² üzerinde olanlarda ise %90 DM için risk oluşmaktadır.³ BKİ 35 kg/m²'den yüksek olanlarda 23 kg/m² olanlara göre DM riski 40 kez artmaktadır.⁴

Obez bireylerde glukoz intoleransı ve insülin direnci artmaktadır. Obezitenin tip 2 DM mevcut olan hepatik insülin direncini (İD) ağırlaştırdığı kabul edilmektedir.^{5,6} Glukoz intoleransı olan bireylerin üçte birinde beş yıl içinde, üçte ikisinde 10 yıl içinde tip 2 DM geliştiği yapılan uzun dönemli çalışmalarla gösterilmiştir.⁷ Bu çalışmada, laparoskopik ayarlanabilir gastrik bant (LAGB) uygulanan morbid obez olgularda açlık plazma glukozu (APG), açlık plazma insülini (API) ve İD değerlerindeki değişimin kilo kaybı ile olan ilişkileri araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Eylül 2006 - Şubat 2010 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 6. Cerrahi Kliniği'nde morbid obezite nedeni ile LAGB uygulanan 76 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulardan 64'ü kadın 12'si erkek idi. LAGB, 5 yıldan daha fazla süredir aşırı kilolu olan, geleneksel yaşam tarzı düzenlenmelerinden sonuç alınamayan, BKİ 40'ın üzerinde olan ya da BKİ 35 ile 40 arasında olup yandaş hastalıkları olan olgulara uygulandı. Metabolik bozukluk olan obezlerde öncelikle medikal yöntemlerle metabolik durumun kontrolü sağlanması yoluna gidildi. Olgular elbiseli olarak fakat ayakkabı giymeden tartılarak kiloları hesaplandı. En az 9 saatlik açlık sonrası sabah ölçülen kan basınçları kaydedildi.

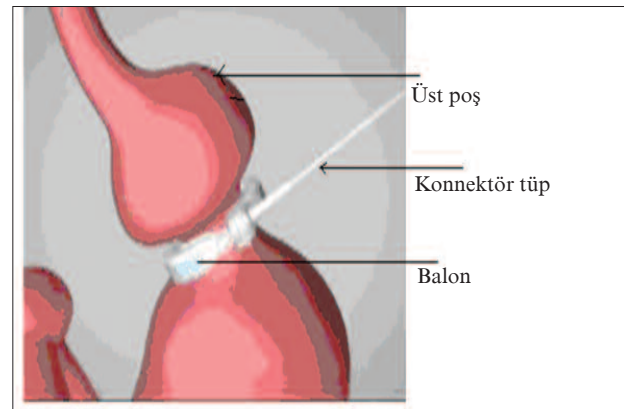
Tüm ameliyatlar aynı ekip tarafından uygulandı. Ameliyatlarda Lap-band® (Inamed Health, Santa Barbara, CA, ABD), AMI (AMI, GmbH, Feldkirch, Avusturya), Heliogast (Heliocopy, Lyon, Fransa) bandlar kullanıldı (Şekil 1). Tromboemboli profilaksisi için ame-

liyattan 12 saat önce hastalara enoksaparin sodyum 40 mg/0,4 ml subkutan olarak yapıldı. Ameliyat masasında kompresli çoraplar giydirildi. Tüm olgulara 1 gramın sefazolin sodyum intravenöz verilerek antibiyotik profilaksisi uygulandı. Bel çevresi ölçümleri göbek seviyesi hizasından yapıldı. Tüm olgular ameliyat konusunda bilgilendirildi ve onamları alındı. Postoperatif 1. gün oral gıda başlanarak komplikasyon yoksa taburcu edildiler. İlk 2 hafta berrak diyet önerilen olgular, 3. ve 4. hafta püre gıdalarla beslendi. Daha sonraki dönemde yumuşak ve takiben katı gıda alabilecekleri söylendi. Olguların alması gereken enerji miktarı hesaplanırken preoperatif BKİ ve ideal kiloları dikkate alındı. BKİ, kilo, bel çevresi ölçümü ve kan basıncı değerleri, APG, API, HbA_{1c} in preoperatif değerleri ile postoperatif 6. ay değerleri kaydedilerek retrospektif olarak karşılaştırıldı.

İnsülin direnci ve sekresyonu homeostazis model assesment (HOMA) ve kantitatif insuline sensitivity check index (QUICKI) metodları ile ölçüldü. HOMA [HOMA=API (µU/mL) × APG (mg/dL)]/22,5] testi için 10 saat mutlak açlık sonrası 5 dk. ara ile üç kan örneği alındı. QUICKI testi ise APG ve açlık immünoreaktif insülin ölçümlerinden [QUICKI=(1/log AIRİ (mU/L) + APG (mg/dL)] hesaplandı.

Bulgular

Olguların temel özellikleri incelendiğinde BKİ, kilo, bel çevresi, kan basıncı değerlerinin preoperatif döneme



Şekil 1. Gastrik bant uygulamasının şematik görünümü

Tablo 1: Olguların temel özellikleri

		preop.	postop.	P
Yaş	36.44±7.4			
Cinsiyet	K 64 E 12			
BKİ (kg/m ²)		47.7±7.6	42.7±6.4	0.003
Kilo (kg)		133.4±20.5	120.7±17.8	0.004
Bel çevresi (cm)		124.7±13.7	118.5±10.9	0.005
Sistolik kan basıncı (mmHg)		133±1.8	123±8.2	0.001
Diastolik kan basıncı (mmHg)		84±14.6	81.4±12.5	0.003

göre postoperatif dönemde anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (**Tablo 1**). Preoperatif dönemdeki APG değerlerinin postoperatif döneme göre yaklaşık %8.5 daha yüksek olduğu ve postoperatif kilo kaybına paralel olarak APG değerlerinde de düşme olduğu görüldü (p=0.044). Preoperatif değerlere göre postoperatif 6. ay API değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş oldu (p=0.037). Preoperatif HOMA değerleri ile postoperatif 6. ay HOMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı (p=0.046). QUICKI düzeyleri karşılaştırıldığında; preoperatif olan 0.3 değerinin postoperatif 6. ayda 0.4 olduğu gözlenmiştir. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.001). Çalışmamızda, postoperatif 3. ay HbA_{1c} değerinin, preoperatif değere göre %5 daha yüksek olduğu ve değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edildi (p=0.322) (**Tablo 2**).

Tartışma

Obez olgularda kandaki serbest yağ asitleri, yağ dokusunda lipoliz neticesinde artar. Kasta serbest yağ asidi oksidasyonu sonucu oluşan asetil-CoA, piruvat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek glukoz kullanılmasının azalmasına yol açar.^{8,9} Sonuç olarak, ortaya çıkan hücre içi glukoz artışı, glukozu hücre içine girmeye yönlendiren transmembran konsantrasyon gradiyentini düşürür ve glukoz alımında ikinci bir azalmaya yol açar. Karaciğerde biriken asetil-CoA ise piruvat karboksilazı inhibe ederek glukoneogenezi uyarır ve hücre içinde insüline yanıtızlığa sebep olur. Bu mekanizmalarla artan kan glukozu insülin etkisiyle yeterince düşürülemez. Ayrıca artmış serbest yağ asitleri insülinin karaciğer tarafından dolaşıma verilmesini inhibe ederek dolaşımdaki insülin konsantrasyonunu daha da azaltır.^{8,9}

Obezite ile glukoz intoleransı ve İD arasında güçlü bir ilişki vardır.⁵ İD pankreas adacık hücrelerinden daha fazla insülin salgılanmasına neden olur. Bir süre sonra, pankreas adacık hücreleri insülin seviyesinin uzun süre yüksek seviyede kalmasını sağlayamaz. Bu durum hiperglisemi, glukoz intoleransı ve tip 2 DM ile sonuçlanır.¹⁰ LAGB uygulanan morbid obezite olgularında

artmış olan APG, kilo kaybıyla birlikte azalmaktadır. Sjoström ve ark.¹² kilo kaybı sağlanan ve 2 yıldan uzun süre takip edilen obez bireylerde plazma glukoz seviyesinde düşme olduğunu gösterdiler.

Doar ve ark.¹³ tip 2 DM'li 118 obez olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada kilo kaybı sağlanan olgularda plazma glukoz seviyesinin 250 mg/dL'den 170 mg/dL'ye düştüğü sonucuna ulaştılar. Arıca ve ark.¹⁴ LAGB uygulanan 20 olguda postoperatif 1. ayda glukoz, insülin ve insülin direncinde BKİ'deki düşüşe paralel düşüş olduğunu bildirdi. Türkoğlu ve ark.¹⁵ BKİ normal olan bireylerle obez bireyleri karşılaştırdıkları bir çalışmada obez bireylerde insülin sekresyonu ve insülin direncinin daha fazla olduğu sonucuna vardılar. Çalışmamızda preoperatif dönemde 94.2 mg/dL olan APG seviyesi postoperatif dönemde 86.0 mg/dL seviyesine, 19.5 µU/mL olan API değeri ise 10.5 µU/mL'e düştü.

İnsülin direnci ve sekresyonunu ölçmek için direkt testlerden yararlanılmaktadır. Bu testlerden HOMA testi, APG ve API ölçümlerinden, QUICKI ise APG ve immünoaktif insülin ölçümlerinden hesaplanır. Gazzaruso ve ark.¹⁶ 51 postmenapozal kadına LAGB uygulandıktan 1 yıl sonra BKİ'nin 43 kg/m²'den 34.5 kg/m²'ye düştüğünü, HOMA skorunun ise 4.2'den 2.4'e düştüğünü bildirdiler. Lee ve ark.¹⁷ LAGB uyguladıkları 116 morbid obez olguda postoperatif dönemde kilo kaybına paralel olarak HOMA indeksi 6.27'den 4.76'ya düştü. Şen ve ark.¹⁸ polikistik over sendromlu 22'si obez 14'ü normal kilolu 36 adolesan kız çocuğunda yaptıkları karşılaştırmalı çalışmada obezlerde HOMA indeksini daha yüksek olarak bulduklarını açıkladılar. Çalışmamızda incelenen 76 olgunun preoperatif HOMA indeksi 4.4, QUICKI indeksi 0.3 iken postoperatif dönemde sırasıyla 2.2 ve 0.4 olarak ölçüldü.

Tip 2 DM dışında kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, uyku apne sendromu, eklem hastalıkları gibi pek çok yandaş hastalık obeziteye eşlik etmektedir. Bu yandaş hastalıklar obez bireylerde yaşam süresinin kısalmasına neden olur. Cerrahi yöntemlerle kilo kaybı sağlanan bireylerde ortalama yaşam süresi uzamakta ve özellikle diyabete bağlı mortalitede kilo kaybı sonrası

Tablo 2: Olguların preoperatif ve postoperatif 6. ay sonuçlarının karşılaştırılması

	preop.	postop.	P
APG (mg/dL)	94.2±19.5	86.0±13.7	0.044
API (µU/mL)	19.5±15.8	10.5±5.5	0.037
HOMA*	4.4±3.4	2.2±1.2	0.046
QUICKI**	0.3±0.0	0.4±0.1	0.001
HbA _{1c} (mmol/L)	5.5±1.0	5.6±0.8	0.322

* HOMA= Homeostasis model assesment

**QUICKI=Quantitative insulin sensitivity check index

%28 azalma olmaktadır.¹⁹ On altı bin olgu üzerinde yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında da cerrahi tedavi yöntemleriyle kilo kaybı sağlanan grupta kontrol grubuna göre mortalitede %40 azalma olduğu sonucuna ulaşıldı.²⁰

HbA_{1c} düzeylerinde kilo kaybına paralel anlamlı bir değişim olmamaktadır.²¹ Pankreas adacık hücrelerinin fonksiyonlarında ve insülin sensitivitesinde fizyolojik gelişmeler olmaktadır. Bu gelişmeler adacık hücrelerinde irreversibl kaybı engellemektedir. Brancatisano ve ark.²² LAGB uyguladıkları ve en az 12 ay takip ettikleri 78 olguda %8 olan HbA_{1c} seviyesinin %6.1'e düştüğünü bildirdiler. Yine bu çalışmaya göre obezite cerrahisi ile kilo kaybı sağlanan bireylerde tip 2 DM riski 6.5 kat azalmaktadır. Çalışmamızda preoperatif dönemde 5.5 mmol/L olan HbA_{1c} değeri, postoperatif 6. aydaki ölçümlerde 5.6 oldu.

Obezite sistemik inflamatuvar yanıtı etkilemektedir. Obez bireylerde İD, sitokinlerle açıklanmaktadır. Yağ dokusundan salınan IL-6 karaciğerden CRP salımını uyarılmaktadır. CRP ise insülin direncinin oluşmasına katkı sağlamaktadır.²³ Kern ve ark.²⁴ yaptıkları çalışmada İD yüksek olan bireylerde IL-6 seviyesi normalden yüksek bulunmuştur. Fernandez ve ark.²⁵ yaptıkları bir çalışmada ise kilo kaybı ile CRP seviyesinde de düşme gösterilmiştir.

Sonuç olarak, preoperatif ve postoperatif 6. aydaki BKİ, kilo, APİ, APG, HOMA ve QUICKI değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanırken, HbA_{1c} değerleri arasında ise istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır. LAGB morbid obezite tedavisinde güvenli ve etkili bir minimal invazif cerrahi tedavi yöntemidir. Kilo kaybı sağlanan olgularda, obeziteye eşlik eden yandaş hastalıklardan DM'nin kontrolü daha etkin olarak sağlanabilmektedir.

Kaynaklar

- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76-79.
- Davidson MB. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. In: *Diabetes Mellitus Diagnosis and Treatment*. 4th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 1998:pp.10.
- NHANES III Public Use Data File. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.
- Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-797.
- Ludvic B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subject and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995;44:1121-1125.
- Jung RT. Obesity and nutritional factors in the pathogenesis of non-insulin dependent Diabetes Mellitus. In: *Textbook of Diabetes*. Volume 1. Second edition. Pickup JC, Williams G, eds. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1997;1-19.
- Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. The natural history of impaired glucose tolerance in the pima indians. *N Engl J Med* 1998;319:1500-1506.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10.
- Abate N, Garg A, Peshock RM, et al. Relationship of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men with NIDDM. *Diabetes* 1996;45:1684-1693.
- Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes* 2000;49:2094-2101.
- Hannusch-Enserer U, Cauza E, Spak M, et al. Improvement of insulin resistance and early atherosclerosis in patients after gastric banding. *Obes Res* 2004;12:284-291.
- Sjostrom DC, Peltonen M, Wedel H, Sjostrom L. Differentiated long-term effects of international weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000;36:20-25.
- Doar JWH, Wilde CE, Thompson ME, Sewell PFJ. Influence of treatment with diet alone on oral glucose-tolerance test and plasma sugar and insulin levels in patients with maturity-onset diabetes mellitus. *Lancet* 1975;1263-1266.
- Arıca PÇ. Laparoskopik gastrik bant ligasyonu uygulanan hastalarda plazma grelin düzeyindeki değişim ve bunun oreksin-A düzeyi ve insülin rezistansı ile korelasyonu, prospektif klinik çalışma. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul. 2006.
- Türkoğlu C, Duman BS, Günay D, et al. Effect of abdominal obesity on insulin resistance and the components of the metabolic syndrome:evidence supporting obesity as the central feature. *Obes Surg* 2003;23:699-705.
- Gazzaruso C, Giordanetti S, La Mana A, et al. Weight loss after Swedish adjustable gastric banding: relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *Obes Surg* 2002;12:841-845.
- Lee WJ, Lee YC, Ser KH, Chen JC, Chen SC. Improvement of insulin resistance after obesity surgery: a comparison of gastric banding and bypass procedures. *Obes Surg* 2008;18:1119-1125.
- Şen TA, Köken R, Narcı A. Plazma grelin düzeyleri polikistik over sendromuyla ilişkili mi? *J Dialog Endocrinol* 2009;6:203-207.
- Williamson DF, Thomson TJ, Thun M, et al. International weight loss and mortality among everweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1499-1451.
- Adams T, Gres RE, Smith S, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-761.
- Carroll Jf, Smith AB. Lap band gastric bypass surgery improves insulin resistance presented the findings at the 120th annual meeting of the American Physiological Society, 2007.
- Brancatisano A, Wahlroos S, Matthews S, Brancatisano R. Gastric banding for the treatment of type 2 diabetes mellitus in the morbidly obese. *Surg Obesity Relat Dis* 2008;4:423-429.
- Silha JV, Krsek M, Skrha J, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resitin, leptin and adiponectin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2003;149:331-335.
- Kern PA, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:745-751.
- Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation an evolution perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thirtiness. *Diabetologia* 1999;42:1367-1374.