

# A prospective study on the surgical treatment of morbid obesity: effects of weight loss on obesity related comorbidities and chronic inflammation

## Citation for published version (APA):

van Dielen, F. (2006). *A prospective study on the surgical treatment of morbid obesity: effects of weight loss on obesity related comorbidities and chronic inflammation*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20060203fd>

## Document status and date:

Published: 01/01/2006

## DOI:

[10.26481/dis.20060203fd](https://doi.org/10.26481/dis.20060203fd)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 22 May. 2022

# Chapter 8

Discussion and summary

## Discussion and summary

Vertical banded gastroplasty (VBG) as described by Mason et al.<sup>1</sup> was introduced in our hospital in the early eighties. Since 1996 also the laparoscopic adjustable gastric banding (Lap-Band) as described by Belachew<sup>2</sup> has been used to treat morbidly obese patients. No hard evidence was available as to which treatment is to be preferred. Therefore a prospective randomized trial was performed in 100 patients, 50 Lap-Band operated patients and 50 VBG operated patients (Chapter 2). This study demonstrated that although VBG resulted in superior weight loss in the observation period of two years, it showed significantly more severe complications and the reoperation rate was significantly higher. Moreover, the Lap-Band patients showed a significantly shorter hospital stay. These findings led to the decision that in our hospital Lap-Band is the preferred gastric restrictive operation in morbidly obese subjects. Of course one needs to be aware that there are more treatment modalities for morbid obesity besides vertical banded gastroplasty and Lap-Band. However, up till now, no specific indications for different types of bariatric surgery have been defined and generally accepted. Livingston described in 2002 a study of the National Institutes of Health Consensus Panel, which reviewed the indications and types of operations. It was concluded that banded gastroplasty and gastric bypass were acceptable operations for treating seriously obese patients<sup>3</sup>. However, their findings did not lead to changes in surgical strategies around the world. Probably surgeons perform the type of bariatric surgery with which they are most familiar. Nevertheless, with the increasing prevalence of obesity and thus increasing numbers of operations, more specific indications for different types of bariatric surgery are needed in the near future for the treatment of morbid obese patients.

Gastric restrictive surgery leads to a reduction in comorbidities<sup>4-7</sup>. One of the comorbidities which are demonstrated to improve is gastro-oesophageal reflux<sup>7,8</sup>. On the other hand, the development or progression of motility disorders also occurs occasionally after gastric surgery<sup>9</sup>. In this thesis the effect of Lap-Band and VBG on gastric myoelectrical activity, an indirect measure for evaluate gastric motility, was investigated (Chapter 3). No major changes in gastric myoelectrical activity up to 3 months after both Lap-Band and VBG were observed. These data suggest that if clinical motility problems occur after bariatric surgery, these are not due to antral myoelectrical dysfunction.

In the next chapters of this thesis the inflammatory aspect of obesity was studied. An increasing number of studies have suggested an inflammatory state in morbidly obese patients as evidenced by increased plasma concentrations of cytokines and acute phase proteins without direct clinical evidence of acute or chronic inflammation in these patients<sup>10-12</sup>. In order to evaluate this inflammatory state, a number of studies were performed. First, the

relation between body mass index (BMI), leptin and inflammatory mediators was studied in a patient population with a wide range of BMI (Chapter 4). The data showed that leptin strongly correlated with BMI ( $r=0.82$ ,  $P<0.001$ ). Morbidly obese subjects had a mean plasma leptin concentration of 53 ng/ml, while lean subjects ( $BMI<25$ ) showed a leptin level of 8 ng/ml. Besides leptin many inflammatory mediators were measured in order to evaluate the correlation between BMI and these markers for inflammation. The inflammatory mediators measured in this study (CRP, SAA, AGP, LBP, PAI-1, soluble TNFR55 and TNFR75) were shown to correlate significantly with BMI.

Further evaluations, in contrast, revealed that leptin did not correlate with the acute phase protein levels. Leptin was found to be correlated with both TNF-Rs and especially in a patient group with  $BMI\geq 40$ , suggesting that leptin is related to the enhancement of inflammatory activity in these morbidly obese subjects.

Several studies suggest a relation between inflammatory markers and the development of obesity related disorders, like cardiovascular diseases and type II diabetes mellitus<sup>13-17</sup>. Interestingly, it has been demonstrated that weight loss leads to reduced obesity related comorbidity<sup>18-20</sup>. Based on our findings that inflammatory mediators correlated with body weight, we hypothesized that weight loss in morbidly obese subjects, following gastric restrictive surgery, would result in a decrease of inflammatory mediators and acute phase proteins, which on its turn could explain the observed reduction in obesity related comorbidity, and insulin resistance in particular.

In order to study this hypothesis, inflammatory mediators were measured in morbidly obese patients, prior to and 3, 6, 12, and 24 months postoperatively (Chapter 5). Gastric restrictive surgery led to significantly decreased BMI and leptin levels. In the first six months after operation both BMI and leptin levels decreased substantially and reached a plateau at approximately 12 months. However, in contrast to these parameters, most of the acute phase protein levels measured (eg. Lipopolysaccharide binding protein (LBP), C-reactive protein (CRP) and  $\alpha$ 1-acid glycoprotein (AGP)) remained elevated for approximately 6 months. Thereafter, these inflammatory mediators declined. Two years after gastric restrictive surgery all acute phase protein levels were significantly reduced. These data suggest an ongoing inflammatory state despite extensive weight loss for at least the first 6 months postoperative. A possible explanation might be a metabolic stress response due to relative starvation during at least these first 6 months postoperatively. This seems comparable with very malnourished anorexia nervosa patients which show also enhanced inflammatory mediators compared to healthy controls<sup>21-23</sup>. In addition, Allende et al. reported that after re-feeding of these anorexia nervosa patients inflammatory mediators returned to normal levels<sup>23</sup>.

The discovery of leptin in 1995 was seen as a breakthrough in obesity research. Leptin, a cytokine which is primarily expressed by adipose tissue<sup>24</sup>, is involved in satiety regulation in mice<sup>25,26</sup>. Furthermore, it was demonstrated in mice that leptin controls food intake by its interaction with the leptin receptor in the brain<sup>27,28</sup>. As a consequence, leptin-deficient and leptin-receptor deficient mice show an obese phenotype<sup>27,29-31</sup>. Administration of leptin to leptin-deficient or diet induced obese mice resulted in a significant decrease of food intake<sup>32,33</sup>. However, human studies have, as yet, not revealed a similar role for leptin<sup>34</sup>. The actions of leptin are mediated by the leptin receptor of which at least four different mRNA splice variants have been identified of which one is a circulating soluble leptin receptor. Binding of leptin with the circulating soluble leptin receptor has been suggested to increase the bioavailability of leptin in plasma<sup>35,36</sup> whereas others suggested a decrease of binding of leptin to membrane bound leptin receptors<sup>37</sup>. Thus, these soluble receptors could be involved in the satiety response. In order to study this, an ELISA for the quantification of soluble leptin receptor (sLR) was developed and characterized. Next we studied circulating soluble leptin receptor and leptin levels in lean and obese subjects as well as in obese subjects during weight loss (Chapter 6). Earlier reports suggested that sLR circulates both in free form and bound to leptin<sup>35,38</sup>, which led us to determine free and bound leptin in plasma. sLR concentrations in morbidly obese subjects were significantly lower compared to lean subjects; an inverse correlation of sLR levels with BMI was observed. In line, weight loss due to gastric restrictive surgery resulted in a significantly increase of sLR levels while leptin levels, as expected, significantly decreased. In lean subjects the molar ratio of these proteins in plasma of free leptin to sLR was 1:1, with a maximal leptin to sLR ratio of 2:1, in case sLR were saturated with leptin. In contrast, in morbidly obese subjects a ratio of 25:1 was found, resulting in primarily free leptin. Up till now, no definite function for the sLR, and its relation to leptin, is known. sLR has been reported to function as inhibitor or stabilizer of leptin<sup>37,39</sup>, the latter probably by reducing leptin clearance, implicating that sLR plays a role in determining the amount of leptin in circulation. On the other hand, sLR might function like the soluble IL-6 receptor for the cytokine Interleukin-6 and enhance leptin-signalling. Hypothetically, the observed decreased sLR-levels in morbidly obese subjects might be a possibility for therapeutic interventions with recombinant sLR, instead of leptin, for the treatment of obesity. Elucidation the function of sLR may help understand the development of obesity related morbidity.

As mentioned above, an increasing number of studies have demonstrated a central role for inflammatory processes in the pathogenesis of the obesity related comorbidities such as cardiovascular disease and insulin resistance<sup>13,40,41</sup>. In chapter 5, we demonstrated a decrease of levels of

inflammatory mediators at 2 years after bariatric surgery. Hypothetically, these decreased levels of inflammatory mediators after weight loss in morbidly obese patients may be related to an improvement of comorbidities in these patients. In order to study this, the effect of extensive weight loss on insulin resistance following gastric restrictive surgery, in relation to inflammatory mediators, was evaluated (Chapter 7). We studied insulin sensitivity in morbidly obese patients using the Steady State Plasma Glucose (SSPG) test. This was measured prior to, and on different time points after gastric restrictive surgery. Furthermore, inflammatory mediators and insulin resistance were studied in a group of patients with a stable body weight several years after gastric restrictive surgery. Insulin resistance, as measured with the SSPG test, was not improved in the first 6 months after gastric restrictive surgery in non-diabetic morbidly obese subjects. Interestingly, also most inflammatory mediators did not decrease in these patients in the same time frame. In contrast, in the patients with a stable body weight, approximately three years after gastric restrictive surgery, insulin resistance was markedly improved and the level of inflammatory mediators decreased. Thus a direct relation between insulin resistance and inflammatory mediators was found, potentially supportive for a role of inflammation in the development of insulin resistance.

It is as yet unclear whether the lower BMI, the lower inflammatory mediators, the lower energy intake or a combination of these are responsible for the improved insulin sensitivity after reaching a stable body weight. In this context, the influence of additional carbohydrate intake on insulin sensitivity in weight stable patients, minimally 1.5 years after gastric restrictive surgery, was studied. Insulin sensitivity decreased significantly after one week of additional feeding, without affecting fasting plasma glucose levels and circulating inflammatory mediators. In addition, no major changes in body weight were observed. These data show that the caloric intake has a rapid influence on insulin sensitivity in (still) obese individuals with a stable body weight after gastric restrictive surgery. This indicates that gastric restrictive surgery leads to an improvement of insulin resistance due to not only reduction of inflammatory mediators but also to a decrease in calorie intake.

In conclusion, morbid obesity is a fast growing problem in the western world. The rise in prevalence of obesity is associated with an increase in the prevalence of obesity related comorbidities. Conservative treatments show disappointing results, usually of limited duration, and only leading to a slight reduction of body weight. Currently, surgical therapy is probably the only therapeutic option resulting in long-lasting and significantly weight loss in morbidly obese patients.

The results in this thesis demonstrate that surgical treatment is a valid option for morbidly obese patients. It not only leads to a significant decrease in body

weight, but also improves obesity related comorbidities. Prevention of obesity and morbid obesity is a new main health target of our society. Until this target is achieved, surgery will play an important role in the treatment of morbidly obese patients.

Discussie en samenvatting



## Discussie en samenvatting

Zeer ernstig overgewicht (body mass index (BMI)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (morbide obesitas)) wordt een steeds groter probleem in de westerse wereld. In Amerika hebben op dit moment al 65% van de volwassenen overgewicht (BMI  $\geq 25$ ) en zijn 5% morbide obees. In Nederland is het probleem nog niet zo ernstig maar toch is ook hier ongeveer 1,5% van de mensen morbide obees.

Overgewicht gaat vaak gepaard met een aantal bijkomende aandoeningen (comorbiditeiten), zoals hart- en vaatziekten, suikerziekte, hoge bloeddruk etc., welke uiteindelijk kunnen leiden tot vroegtijdig overlijden van de patiënt. Gewichtsverlies is belangrijk om deze comorbiditeiten te verminderen. Patiënten proberen op allerlei manieren om dit te bereiken, zoals diëten, sporten en zelfs het slikken van verschillende (veronderstelde eetlustremmende) medicijnen. Echter, uit meerdere studies is gebleken dat bij morbide obese patiënten een operatie de enige behandeling is met blijvend gewichtsverlies.

In ons ziekenhuis is de maagverkleiningsoperatie "verticale maagplastiek" of "vertical banded gastroplasty (VBG) volgens Mason<sup>1</sup>", voor het eerst toegepast in het begin van de tachtiger jaren. Sinds 1996 wordt daarnaast de laparoscopisch aanpasbare maagband (Lap-Band)<sup>2</sup> gebruikt als behandeling voor morbide obese patiënten. Omdat het onduidelijk is of deze operatietechniek betere resultaten geeft (met betrekking tot oa. gewichtsverlies en complicaties na de operatie) is een prospectief gerandomiseerde studie uitgevoerd met 100 patiënten: 50 patiënten met Lap-Band en 50 patiënten met VBG (Hoofdstuk 2). Deze studie toonde aan dat de VBG operatie tot meer gewichtsverlies leidde gedurende de eerste 2 jaar na de operatie. Echter, het aantal postoperatieve complicaties en het aantal re-operaties was in deze groep significant hoger in vergelijking met de Lap-Band geopereerde groep. Bovendien hadden de patiënten met een Lap-Band een significant kortere ziekenhuisopname. Deze bevindingen hebben ertoe geleid dat in ons ziekenhuis de Lap-Band de voorkeursbehandeling is bij patiënten die een maagverkleiningsoperatie moeten ondergaan.

Naast sterk gewichtsverlies leidt een maagverkleiningsoperatie tot een vermindering van verschillende comorbiditeiten<sup>3-6</sup>. Zo is het terugstromen van maaginhoud in de slokdarm (gastro-oesofageale reflux ziekte) één van de aandoeningen die aantoonbaar verbeterd na een maagverkleiningsoperatie<sup>6,7</sup>. Echter, geregeld wordt gezien dat een maagverkleiningsoperatie tot verminderde maagbewegingen leidt, die juist gastro-oesofageale reflux ziekte laat ontstaan of verergeren<sup>8</sup>. De elektrische maagactiviteit is een indirecte maat voor de maagbewegingen en is te meten door elektroden op de buik te plaatsen. Om te bestuderen welk effect een maagverkleiningsoperatie heeft op

de maagbewegingen is er voor en na dergelijke operaties de elektrische maagactiviteit gemeten, zowel bij de Lap-Band als bij de VBG (Hoofdstuk 3). Bij beide operatietechnieken werd tot 3 maanden na operatie geen belangrijke veranderingen in elektrische maagactiviteit gevonden. Dit suggereert dat eventuele maag- en slokdarmklachten, na een maagverkleiningsoperatie, niet te wijten zijn aan veranderde maagactiviteit.

Een toenemend aantal studies laat een ontstekingsbeeld zien bij patiënten met morbide obesitas. Dit beeld wordt gekenmerkt door een verhoogde concentratie van bepaalde ontstekingsstoffen (cytokinen en acute fase eiwitten) in het bloedplasma, zonder een direct klinische aanwijzing voor een acute of chronische ontsteking in deze patiënten<sup>9-11</sup>. Om de invloed van gewichtsverlies (na een maagverkleiningsoperatie) op deze ontstekingsstatus te onderzoeken, zijn verschillende studies uitgevoerd.

Allereerst is bij een groep van 63 mensen, met een grote spreiding in lichaamsgewicht de relatie tussen BMI, leptine (een hormoon welke voedselinname reguleert; zie verder voor uitleg) en ontstekingsmediatoren bestudeerd (Hoofdstuk 4). Ontstekingsmediatoren zijn stoffen die worden aangemaakt indien er ergens in het lichaam een ziek orgaan of een infectie aanwezig is. Deze ontstekingsmediatoren zijn dus ook een indirecte indicator voor de ernst van de ontsteking.

De resultaten van de studie toonden aan dat de plasma leptine spiegel sterk correleerde met BMI ( $r=0.82$ ,  $P<0.001$ ). Morbide obese patiënten hadden een gemiddelde leptine concentratie in het bloed van 53 ng/ml, terwijl normale personen ( $BMI<25$ ) daarentegen een leptine spiegel hadden van 8 ng/ml. Naast leptine zijn meerdere ontstekingsmediatoren gemeten zoals C-reactive proteïne (CRP), serum amyloid A (SAA),  $\alpha$ 1-acid glycoproteïne (AGP), Lipopolysaccharide bindende proteïne (LBP), Plasminogeen activerende inhibitor-1 (PAI-1) en de oplosbare TNF $\alpha$  receptor 55 en 75, welke allen een significante correlatie met BMI hadden. De leptine spiegel bleek echter niet te correleren met de spiegels van verschillende acute fase eiwitten, maar wel met beide oplosbare TNF $\alpha$  receptoren. Dit bleek in het bijzonder bij patiënten met een  $BMI\geq 40$ , hetgeen suggereert dat leptine met name in de morbide obese patiënten is gerelateerd met een toegenomen ontstekingsactiviteit.

Verschiedende studies suggereren een relatie tussen ontstekingsmediatoren en de ontwikkeling van comorbiditeiten die met obesitas samenhangen, zoals hart- en vaatziekten en suikerziekte<sup>12-16</sup>. Daarnaast is aangetoond dat gewichtsverlies tot een vermindering van deze comorbiditeiten leidt<sup>17-19</sup>. Aangezien wij in Hoofdstuk 4 hebben aangetoond dat ontstekingsmediatoren met lichaamsgewicht correleren, hebben wij de hypothese geformuleerd dat gewichtsverlies bij morbide obese patiënten tot een daling van de ontstekingsmediatoren zal leiden. Deze daling in ontstekingsmediatoren zou

dan vervolgens kunnen leiden tot een daling van obesitas gerelateerde comorbiditeiten.

Om deze hypothese te bestuderen zijn ontstekingsmediatoren gemeten in bloedplasma van morbide obese patiënten zowel voor, als op 3, 6, 12 en 24 maanden na een maagverkleiningsoperatie (Hoofdstuk 5). De operatie leidde tot een significante afname van zowel BMI als de leptine concentratie. In de eerste 6 maanden na de operatie daalde zowel de leptinespiegel als de BMI drastisch en bereikten deze een plateau na ongeveer 12 maanden. Echter, in tegenstelling tot deze twee parameters, bleven de spiegels van de meeste gemeten acute fase eiwitten (zoals LBP, CRP en AGP) verhoogd tot ongeveer 6 maanden na de operatie. Hierna daalden deze parameters. Twee jaar na de maagverkleiningsoperatie waren alle acute fase eiwitten significant gedaald. Deze gegevens suggereren dat de hoge ontstekingsstatus gedurende het eerste half jaar aanhield, ondanks het aanzienlijke gewichtsverlies. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat ten gevolge van de relatieve ondervoeding er een (metabole) stress-reactie optreedt, leidend tot de aanmaak van ontstekingsmediatoren. Een vergelijkbare situatie ziet men bij patiënten met anorexia nervosa die ernstig ondervoed zijn: bij deze patiënten zijn de ontstekingsmediatoren ook sterk verhoogd<sup>20-22</sup>. Daarnaast blijkt dat als je bij dergelijke patiënten de ondervoeding opheft door ze te voeden, de spiegels van deze ontstekingsmediatoren normaliseren<sup>22</sup>. Kortom, het lijkt erop dat ondervoeding een soort stress induceert die tot verhoogde concentraties van circulerende ontstekingsmediatoren leidt.

Als na ongeveer 12 maanden na een maagverkleiningsoperatie het gewichtsverlies stabiliseert, zal de metabole stress verminderd zijn, hetgeen op zijn beurt leidt tot een vermindering van de ontstekingsmediatoren. Het ligt voor de hand dat de comorbiditeiten vervolgens verbeteren.

De ontdekking van leptine in 1995 werd gezien als een doorbraak in het obesitas onderzoek. Leptine wordt voornamelijk geproduceerd in het vetweefsel en is als zodanig een indirecte maat voor de hoeveelheid vetweefsel<sup>23</sup>. Het is in muizen aangetoond dat het betrokken is bij de regulatie van de voedingsverzadiging<sup>24,25</sup>. Bovendien reguleert leptine de voedselinname door interactie met de leptine receptor in de hersenen<sup>26,27</sup>. Onder experimentele omstandigheden zullen muizen die geen leptine of leptine receptoren kunnen maken, dik worden<sup>26,28-30</sup>. Omgekeerd, als leptine aan muizen wordt gegeven die geen leptine kunnen maken of aan muizen die door overvoeding dik geworden zijn, dan verminderd de voedselinname sterk<sup>31,32</sup>. Bij de mens is dit echter niet het geval<sup>33</sup>.

De werking van leptine is gemedieerd door de leptine receptor, waarvan minstens vier verschillende varianten zijn geïdentificeerd. Één van deze varianten is de circulerende oplosbare (soluble) leptine receptor (sLR). Er is

gesuggereerd dat binding van leptine aan de sLR leidt tot een toename van de biologische beschikbaarheid van leptine in het bloed<sup>33,34</sup>. Echter, anderen rapporteerden een afname in interactie van leptine met membraangebonden leptinereceptoren<sup>35</sup>. De sLR zouden dus een rol kunnen spelen in de regulatie van de activiteit van leptine. Om dit te bestuderen, werden sLR spiegels onderzocht. Om deze spiegels te kunnen meten werd een meetmethode voor de sLR ontwikkeld (ELISA). Vervolgens werden sLR en leptine spiegels bepaald in normale en obese personen alsook bij morbide obese patiënten tijdens gewichtsverlies (Hoofdstuk 6). Aangezien eerdere studies suggereerden dat sLR zowel vrij als gebonden aan leptine circuleren<sup>33,36</sup>, zijn beide in het bloed bepaald.

Plasma sLR concentraties in morbide obese patiënten bleken significant lager te zijn dan in normale individuen. In overeenstemming hiermee leidde gewichtsverlies, ten gevolge van een maagverkleiningsoperatie, tot een significante verhoging van sLR en, zoals verwacht, tot een significante daling van de leptine concentraties. Bij normale proefpersonen was de molaire verhouding in het bloed van vrije leptine en sLR, 1:1 en maximaal 2:1 indien sLR volledig verzadigd zou zijn met leptine. Echter, bij morbide obese patiënten werd een verhouding van 25:1 gevonden, wat inhoudt dat in de circulatie hoofdzakelijk vrij leptine voorkomt, terwijl bij patiënten met een lage BMI voornamelijk gebonden leptine in het plasma circuleert.

Tot op heden is de functie van sLR, en zijn relatie met leptine, nog onduidelijk. Zoals hierboven vermeld is zowel beschreven dat sLR als remmer en als stabilisator van leptine zou functioneren<sup>35,37</sup>. Het laatste zal mogelijk veroorzaakt worden door een vermindering van de klaring van leptine, hetgeen impliceert dat sLR een rol speelt in de regulatie van de hoeveelheid vrij leptine in de bloedsomloop. Anderzijds zou sLR de leptine signalering kunnen verbeteren, zoals beschreven voor de verwante oplosbare IL-6 receptor voor de cytokine IL-6.

Hypothetisch zouden de waargenomen verminderde sLR-concentraties bij morbide obese patiënten de mogelijkheid bieden voor therapeutische interventies met recombinant sLR (in plaats van leptine) voor de behandeling van obesitas en obesitas gerelateerde comorbiditeit indien leptine invloed heeft op verzadiging. Opheldering van de functie van sLR zou kunnen helpen bij het begrijpen van het ontstaan van obesitas.

Zoals reeds eerder vermeld laat een toenemend aantal studies een centrale rol voor ontstekingsprocessen zien in het ontstaan van obesitas gerelateerde aandoeningen zoals hart- en vaatzieken en suikerziekte<sup>12,38,39</sup>. In Hoofdstuk 5 was aangetoond dat de plasma spiegels van ontstekingsmediatoren uiteindelijk afnemen na een maagverkleiningsoperatie. Dit kan betekenen dat de afname

van de spiegels van ontstekingsmediatoren samengaat met een verbetering van obesitas gerelateerde aandoeningen.

Om dit te bestuderen, werd het effect van gewichtsverlies na een maagverkleiningsoperatie op insuline resistentie onderzocht en gecorreleerd met de plasma concentraties van de ontstekingsmediatoren (Hoofdstuk 7). Om insuline resistentie te bestuderen in morbide obese patiënten is gebruik gemaakt van de Steady State Plasma Glucose (SSPG) test. Deze test werd op verschillende tijdstippen zowel voor als na een maagverkleiningsoperatie uitgevoerd. Daarnaast werd de SSPG test uitgevoerd in een patiëntengroep met een stabiel lichaamsgewicht, bereikt enkele jaren na een maagverkleiningsoperatie. Ook in deze groep werd de relatie tussen de gemeten insuline resistentie en ontstekingsmediatoren bestudeerd.

Het bleek dat de insuline resistentie 6 maanden na een maagverkleiningsoperatie, niet was verbeterd. Bovendien bleken ook de spiegels van bijna alle ontstekingsmediatoren niet afgenomen te zijn. Echter, in de patiëntengroep met een stabiel lichaamsgewicht, ongeveer 3 jaar na een maagverkleiningsoperatie, bleken zowel de insuline resistentie alsook de plasma spiegels van de ontstekingsmediatoren sterk te zijn verbeterd. Dit suggereert een relatie tussen insuline resistentie en ontstekingsmediatoren, hetgeen de hypothese ondersteunt dat ontsteking een belangrijke rol speelt in de ontwikkeling van insuline resistentie.

Het is tot op heden onduidelijk wat verantwoordelijk is voor een verbetering van de insuline resistentie na het bereiken van een stabiel lichaamsgewicht: een lagere BMI, lagere spiegels van ontstekingsmediatoren, lagere energieopname of een combinatie van deze factoren. Daarom werd de invloed van extra koolhydraat-inname bestudeerd op de insuline resistentie van patiënten, minimaal 1,5 jaar na een maagverkleiningsoperatie en met een stabiel lichaamsgewicht. Het bleek dat de insuline resistentie beduidend verslechterde na één week hyperalimentatie, zonder verandering van de nuchtere glucosewaarde en de concentraties circulerende ontstekingsmediatoren. Bovendien veranderde het lichaamsgewicht nauwelijks. Deze gegevens tonen aan dat een intake van koolhydraten een snelle invloed heeft op de insuline resistentie in deze patiënten. Dit betekent dat de verbetering van insuline resistentie na een maagverkleiningsoperatie niet alleen valt toe te schrijven aan een daling van de spiegels van ontstekingsmediatoren, maar ook aan een daling van koolhydraat-intake.

Samenvattend, morbide obesitas is wereldwijd een snelgroeiend gezondheidsprobleem. De toenemende prevalentie van obesitas gaat gepaard met een verhoging van de prevalentie van obesitas gerelateerde aandoeningen. Conservatieve behandeling is meestal niet effectief, meestal van beperkte duur en leidt slechts tot een beperkte vermindering van het

lichaamsgewicht. De chirurgische therapie is momenteel de enige therapeutische optie die leidt tot een langdurig en aanzienlijk gewichtsverlies bij morbide obese patiënten.

De resultaten in dit proefschrift tonen verder aan dat een maagverkleiningsoperatie bij morbide obese patiënten niet alleen tot een afname van lichaamsgewicht leidt, maar ook tot een afname van comorbiditeiten.

De preventie van obesitas en morbide obesitas is een nieuw belangrijk gezondheidsdoel voor onze maatschappij. Totdat dit doel bereikt is, zal de chirurgie een belangrijke rol in de behandeling van morbide obese patiënten spelen.