

# Romatooid Artritli Hastalarda İnsulin Direncinin Değerlendirilmesi

Semih Kalyon \*, Serkan Turşak \*\*, M. Nergis Yanmaz \*\*\*, Necati Yenice \*

## ÖZET

*Bu çalışmada romatooid artritli (RA) hastalarda insülin direnci ve bunun hastalık aktivitesi ile ilişkisi değerlendirildi. Hastalık aktivitesi DAS 28 ile saptandı. Bel çevresi, CRP, insülin, kan şekeri ve arteriyel tansiyon (TA) ölçüldü. HOMA IR hesaplandı. Mann Whitney U, ANOVA ve Tukey HSD, Kruskal Wallis testi ve Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı.*

*On iki erkek ve 94 kadın, 106 hasta değerlendirildi. Hastaların 84'ünde seropozitif RA mevcuttu. Ortalama yaş 47, ortalama bel çevresi 93.4, VKİ 27.5, ortalama DAS 28 değeri 4.5, ortalama HOMA-IR 2.1 idi.*

*Artmış inflamasyon düzeyi ile insülin direnci arasında pozitif bir ilişki saptanamadı. DAS 28 skoru değerlendirmesine göre, hastalık aktivitesi ve insülin direnci arasında bir korelasyon saptanamadı.*

**Anahtar kelimeler:** Romatooid artrit, insülin direnci, HOMA, kortikosteroid, CRP

## GİRİŞ

İnsülin direnci, eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Bunun sonucunda insülinin etkili olabilmesi için kanda normalden daha yüksek düzeylerde bulunması gerekmektedir. İnsülin direncinin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu ve kardiyovasküler bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.

İnsülin direncinin; fazla kilo, santral vücut yağı dağılımı, hipertansiyon, dislipidemi ile ilişkisi

\*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları

\*\* S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimi

\*\*\* S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji

## SUMMARY

### **The Evaluation of Insulin Resistance in Patients With Rheumatoid Arthritis**

*In this study, insulin resistance and its relationship with disease activity at patients with rheumatoid arthritis were evaluated. Disease activity was calculated with DAS 28 scale. Waist circumference, CRP, insulin, blood glucose and arterial tension were measured. HOMA IR was calculated. Mann Whitney U, ANOVA and Tukey HSD, Kruskal Wallis test and Pearson correlation analysis were used.*

*106 patients 12 men and 94 women, were evaluated, and 84 patients had sero-positive rheumatoid arthritis. Mean age (47 yrs), mean waist circumference (93.4 cm), BMI (27.5), mean DAS 28 score (4.5) and mean HOMA IR (2.1) were also calculated.*

*There was no positive relationship with insulin resistancy and elevated inflammation level. According to DAS 28 score evaluation, there was no correlation between disease activity and insulin resistance.*

**Key words:** Rheumatoid arthritis, insulin resistance, HOMA, corticosteroid, CRP

mevcuttur <sup>(1-3)</sup>.

Glukoz intoleransı olan hastalar, tip 2 diyabetes mellituslu hastalar ve sağlıklı insanların % 25'inde insülin direnci vardır <sup>(4)</sup>.

İnsülin direnci; tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, esansiyel hipertansiyon, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, polikistik over ve uyku apnesi gelişme olasılığını artırır.

Romatooid artritli (RA) hastalarda kardiyovasküler hastalıkların normal popülasyona göre daha sık olduğu bildirilmektedir <sup>(5,6)</sup>. İnsülin direnci RA'da ateroskleroz için bir risk faktörüdür <sup>(7)</sup>.

RA'lı hastalarda lipid ve lipoprotein metabo-

lizması değişiklikleri üzerine yapılan çalışmalarda ortak bir görüşe varılamamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda romatoid artritli hastalarda total lipid düzeylerinin normal sınırlar içinde, bazılarında kontrol grubuna göre yüksek, bazılarında ise düşük olduğu bildirilmiştir. McCarey DW. ve ark.<sup>(8)</sup> yaptıkları çalışmada ise, HMG-CoA Redüktaz inhibitörlerinin hastalığın aktivitesinde düşüğe yol açtıklarını saptamışlardır. Benzer bir sonuca Mäki-Petäjä KM. ve ark.<sup>(9)</sup>'da yaptıkları çalışmanın sonucunda ulaşmıştır.

İnsulin direncinin ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu ve kardiovasküler bir risk faktörü olduğu düşünülmekte ve Romatoid Artritli (RA) hastalarda kardiovasküler hastalıkların normal popülasyona göre daha sık olduğu bildirilmektedir. Çalışmada RA hastalarında insulin direncini ve bunun hastalık aktivitesi ile ilişkisini değerlendirdik.

## MATERYAL ve METOD

Romatoloji polikliniğine ardarda rastlantısal olarak başvuran ve Amerikan Romatoloji Birliği'nin RA sınıflandırma kriterlerini sağlayan hastalar çalışmaya alındı.

Anamnezler ve fizik muayene tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Hastalık aktivitesi DAS 28 ile saptandı. Diyabetes mellitus bulunan ve lipid düşürücü ilaç kullanan vakalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya aldığımız RA'lı hastaları hastalık aktivite skoruna (DAS 28) göre üç gruba ayırdık ve gruplar arasında total kolesterol, trigliserid, VLDL, insülin ve insülin direnci (HOMA) düzeyleri açısından kıyaslama yaptık. Ayrıca aynı hastaları kortikosteroid kullanımına göre de iki gruba ayırıp kortikosteroid kullanımının glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkilerini de araştırmayı amaçladık.

Bel çevresi, ayakta alt kaburga sınırında belin ince yerinden çıplak olarak sabit gerilimli ve destekli mezura ile ölçüldü. Arteriyel tansiyon (TA) ölçümleri; kişiler, sırtı destekli, dik şekilde otururken, sağ koldan, civalı tansiyon aleti ile yapıldı. Ölçüm öncesi, kişi en az 5 dk.

istirahat etti.

İnsulin düzeyi, 12 saatlik açlıktan sonra saat 8 ile 11 arasında alınan kan örneğinden tek basamaklı kemiluminesan yöntemi ile ölçüldü. Aynı örnekten diğer kan sayımları yapıldı. C-reaktif protein (CRP), kemiluminesan yöntemi ile bakıldı. Kan tetkikleri için hastanemizin biyokimya laboratuvarı kullanıldı (açlık kan şekeri=55-105 mg/dl, kolesterol=120-200 mg/dl, trigliserit=50-200 mg/dl VLDL=10-40 mg/dl, C-reaktif protein=0-5 mg/L, insülin=1.9-23 mIU/ml).

İnsulin direncinin hemostatik modelle değerlendirilmesi (homeostasis model assesment-insulin resistance=HOMA-IR) serum insulin düzeyi (IU/ml)X plazma glikoz düzeyi (mg/dl)/405 formülü ile yapıldı.

Olguların karşılaştırılmasında Mann whitney u, ANOVA ve Tukey HSD, Kruskal Wallis testi ve Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

İstatistiksel analizde pek çok nicel değişken tek yönlü Anova ile kıyaslandı, fark çıkan değişken için Tukey testi ile farkın hangi gruptan geldiği bakıldı. Bazı değişkenler (süre, CRP, kümülatif steroid dozu, insülin) nonparametrik Kruskal-Wallis testi ile kıyaslandı. Farkın hangi gruptan geldiğini göstermek için Mann-Whitney testi kullanıldı. Fakat bu testte anlamlılık seviyesi 0,016 (Bonferani düzeltmesi) kabul edildi. Kategorik değişkenler ki-kare ile kıyaslandı. Nicel değişkenlerin iki grup arasındaki kıyaslamalarında da yine normal dağılıma uyanlara t-testi, uymayanlara Mann-Whitney testi uygulandı.

## BULGULAR

Çalışmamıza 106 hasta alındı, 94'ü kadındı. Hastalar yaş, cinsiyet, hastalık süresi, bel çevresi, DAS, VKİ, açlık kan şekeri, kolesterol profili, sedimentasyon, RF, CRP, insülin, HOMA ve steroid kullanımına göre değerlendirildi (Tablo 1,2,3).

**Tablo 1. Demografik veriler ve fizik muayene bulguları.**

	Olgular
Yaş (Yıl) (Ortalama ve SD)	47±11 (19 ile 78 yıl)
Cins (N/%)	94 kadın (89)
Hastalığın süresi (Yıl)	5.23±5.6 (0 ile 35 yıl)
Bel çevresi (cm)	93.41±12.15 (65 ile 118)
DAS 28	4.5±1.2 (1.9 ile 7.5)
Vücut kitle indeksi	27.5±5 (17 ile 40)

SD=Standart deviasyon. N=Vaka sayısı. DAS=Hastalık aktivite skoru.

**Tablo 2. Laboratuvar bulguları.**

	Olgular
Açlık kan şekeri (mg/dl)	86.32±13.43
Total kolesterol (mg/dl)	182±36
Trigiserid (mg/dl)	116.4±59
VLDL (mg/dl)	24±12
Sedimentasyon	33±22
RF pozitifliği (N/%)	84(79)
C-reaktif protein	13±19.6
İnsülin IU/ml	9.65±6.15
HOMA- IR	2.09±1.45

HOMA-IR =‘Homeostasis model assesment-insulin resistance’. Romatoid Faktör=RF.

**Tablo 3. İlaç kullanım hikayesi.**

	Olgular (N/%)
Şu anda steroid kullanımı	73/69
Herhangi bir dönemde steroid kullanımı	74/70
Şu anda HMEA kullanımı	83/78
Herhangi bir dönemde HMEA kullanımı	92/87
Antihipertansif ilaç kullanımı	12/11

**Tablo 4. Olguların hastalık aktivitesine göre karşılaştırması.**

DAS 28	>=3,6 Ortalama±SD	3,61-5,50 Ortalama±SD	5,5< Ortalama±SD	p
Yaş	46,15±11,9	46,14±10,03	49,58±12,16	0,408
Süre(yıl)	4,04±4,29	5,09±5,79	6,88±5,98	0,188
VKİ	25,79±4,45	27,66±5,07	28,95±5,04	0,076
Bel çevresi	90,38±12,22	93,39±12,11	96,71±11,79	0,185
HOMA-IR	2,0992±1,7597	2,0646±1,4225	2,1329±1,1871	0,981
Açlık kan şekeri (mg/dl)*	84,35±10,31	85,63±10,54	90,08±20,54	0,276
Sedimentasyon	20,31±17,49	29,32±16,28	54,25±24,16	0
C-reaktif protein*	5,228±4,327	10,946±14,258	24,541±32,074	0,001
İnsülin (IU/ml)*	9,9919±7,7684	9,6398±6,1327	9,2921±4,0796	0,924

CRP düzeyi normalin üst sınırı olan 5 altında olan olgular, CRP düzeyi 5’in üstü olan olgularla karşılaştırıldığında bu olgularda DAS 28 değeri ve sedimentasyon değeri anlamlı olarak düşük bulundu. HOMA-IR düzeyleri ise anlamlı olarak farklı bulunmadı p>0.05.

Sedimentasyon ve CRP, DAS 28’i 5.5’in üzerinde olan olgularda diğer olgulara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Gruplar arasında HOMA-IR açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

HOMA IR ile vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık kan şekeri, trigliserid ve insülin düzeyleri arasında korelasyon saptandı (Tablo 5).

CRP düzeyi normalin üst sınırı olan 5 altında

olan vakalar, CRP düzeyi 5’in üstü olan olgularla karşılaştırıldığında bu olgularda DAS 28

**Tablo 5. HOMA-IR ile demografik veriler ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki.**

	HOMA-IR	
	r	p
Yaş	0,009	0,924
Süre (yıl)	-0,11	0,261
VKİ	0,23	,018
Sistolik arteriyel basınç	-0,066	0,503
Diastolik arteriyel basınç	-0,069	0,482
Bel çevresi	0,246	,011
DAS-28	0,032	0,747
Açlık kan şekeri (mg/dl)*	0,443	,000
Total Kolesterol (mg/dl)*	0,1	0,308
Trigiserit (mg/dl)*	0,292	,002
VLDL (mg/dl)*	0,258	,008
Sedimentasyon	0,063	0,522
C-reaktif protein*	-0,032	0,748
İnsülin (IU/ml)*	0,969	,000

değeri ve sedimentasyon değeri anlamlı olarak düşük bulundu. HOMA IR ile vücut kitle indeksi, bel çevresi, açlık kan şekeri, trigiserit ve insülin düzeyleri arasında korelasyon saptandı. Sedimentasyon ve CRP, DAS 28'i 5.5'in üzerinde olan olgularda diğer vakalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (Tablo 6).

**Tablo 6. CRP değerlerinin Mann-Whitney testi ile karşılaştırılması (p<0,016).**

			p
CRP	Düşük Hastalık Aktivitesi (Grup 1)	Grup 2	0,020
		Grup 3 (*)	0,007
	Orta Hastalık Aktivitesi (Grup 2)	Grup 1	0,020
		Grup 3	0,161
	Yüksek Hastalık Aktivitesi (Grup 3)	Grup 1 (*)	0,007
		Grup2	0,161

## TARTIŞMA ve SONUÇ

RA hastalığını vücuttaki diğer organları da etkileyebilmesi nedeni ile saf bir eklem rahatsızlığı olarak görmek doğru değildir. Kardiyovasküler hastalıkların (KVH) RA'daki mortalitenin % 35-50'sinden sorumlu olduğu bulunmuştur.

Çalışmada özellikle hastalık aktivitesi ile lipid profili ve insülin direnci arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı hedefledik. Hastalık aktivitesine göre ayırdığımız hastalar arasında yapılan istatistiksel analizde gruplar arasında lipid profili açısından anlamlı farklılık saptamadık. Kadın hastalarımızın genellikle perimenapozal dönemde olması ve hastalarımızın büyük bir kısmının kadın olması, kadınlarda östrojenin menopozdan önce lipid metabolizması üzerindeki olumlu etkileri bu sonuçlarda rol oynamış olabilir. Daha önce RA'lı hastalarda lipid düzeylerinin araştırıldığı çalışmalarda da farklı sonuçlar saptanmış olup, çalışmamızla benzer şekilde sonuçların saptandığı çalışmalar da mevcuttur.

Gruplar arasında yaş, BMI ve bel çevresi açısından da anlamlı fark yoktu. Bakılan açlık kan şekeri, insülin düzeyi ve insülin direnci

(HOMA) açısından da gruplar arasında fark bulunamamıştır. Araştırmacılar daha önce bu konuda yapılan çalışmalarda, hastalık aktivitesi yüksek olan grupta, düşük olan gruba göre insülin direncini istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Ancak, çalıştıkları hastalardan hastalık aktivitesi yüksek olan grupta bel çevresi ve BMI'i, düşük hastalık aktivitesi olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Bunlardan özellikle bel çevresindeki (abdominal obezite) artışın insülin direnci oluşumundaki etkisinin bu farkta rol oynayabileceğini belirtmişlerdir <sup>(10)</sup>.

Çalışmamızda gruplar arasında bel çevresi ve BMI açısından fark yoktu, hipertansiyonu olan ve antihipertansif tedavi alanlar ise yalnızca 8 kişiydi ve bunlardan da yalnızca biri  $\beta$  bloker+diüretik kombinasyonu kullanıyordu.

Çalışmaya aldığımız gruplar arasında ESR, CRP ve sistolik kan basıncı açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. ESR ve CRP değerleri pek çok çalışmada RA'da hastalık aktivitesini doğru olarak yansıtan iki laboratuvar ölçüm yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da bununla benzer sonuçlar bulunmuştur. Sistolik kan basıncı; yüksek derecede hastalığı olan gruba orta derecede hastalık aktivitesine sahip gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş olup, bu da kullanılan steroid dozunun bu grupta yüksek olması ve steroidlerin hipertansif etkisinin bir sonucu olabilir.

Kortikosteroid (KST) kullanan ve kullanmayan grup arasında yapılan istatistiksel çalışmada ise hastalık süresi, açlık kan şekeri ve insülin direnci (HOMA) açısından anlamlı farklılık saptanmıştır. Hastalık süresi KST kullanan grupta daha yüksektir. Açlık kan şekeri ve HOMA ise KST kullanmayan grupta daha yüksek belirlenmiştir. Beklenmedik bir biçimde KST kullanan grupta açlık kan şekeri ve insülin direncinin daha düşük olmasının, KST kullananlarda hastalık aktivitesinin baskılanmış olmasından dolayı olduğunu düşünüyoruz. Bunun sonucunda; özellikle düşük doz KST kullanımının HOMA üzerine olan olumsuz etkisinin, has-

talığın aktivitesini azaltma yoluyla sağladığı olumlu etkisinden daha az olduğunu söyleyebiliriz.

#### KAYNAKLAR

1. Natali A, Toschi E, Badeweg S, Ciocioro D, Feville S, Sacca L and Ferannini E. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes*, April 1 2006; 55(4):1133-1140.
2. Liao Y, Kwon S, Shaughnessy S, Wallace P, Hutto A, Jenkins AJ, Klein RL, Garvey WT. Critical evaluation of Adult Treatment Panel III Criteria in Identifying Insulin Resistance with Dyslipidemia. *Diabetes Care* 2004; 27:978-983.
3. Dandone P, Aljad A, Chaudry A, Monanthy P, Georg R. Metabolik Syndrome A Comprehensive Perspective Based on interaction between Obesity and Diabetes and inflammation Circulation; 2005; 111:1448-1454.
4. Reaven G.M. The Metabolic Syndrome: Requiescat in Pace. *Clinical Chemistry* 2005; 51:931-938.
5. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, Pincus T, Avalos I, Stein CM, Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005; 52(10):3045-53.
6. Minaur NJ, Jacoby RK, Cosh JA, Taylor G, Rasker JJ. Outcome after 40 years with rheumatoid arthritis: a prospective study of function, disease activity and mortality. *J Rheumatol* 2004; 69:3-8.
7. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, Valentini G, Paolisso G. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4(2):130-5.
8. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, Capell HA, Sattar N. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363(9426):2015-21.
9. Mäki-Petäjä KM, Booth AD, Hall FC, Wallace SM, Brown J, McEnery CM, Wilkinson IB. Ezetimibe and simvastatin reduce inflammation, disease activity, and aortic stiffness and improve endothelial function in rheumatoid arthritis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(9):852-8.
10. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9):2765-75.