

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ROMATOİD ARTRİT HASTALARINDA MİYOKİNLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ



TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Ahmet Toygar Kalkan

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Servet AKAR
İZMİR-2016

ÖZET

Romatoid Artrit Hastalarında Miyokinlerin Değerlendirilmesi

Gerekçe: Romatoid Artrit (RA) toplumda %0,5-1 arasında görülen, özellikle küçük periferik eklemleri simetrik olarak tutan ve eklem erozyonuna yol açabilen, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. RA hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin ve metabolik sendrom sıklığının arttığı gösterilmiştir

Miyokin terminolojik olarak iskelet kas hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan proteinler için kullanılmaktadır. Miyokinlerin otokrin/parakrin yolla lokal olarak ve endokrin etki ile uzak dokularda etkinlik göstererek, hücreler arasında iletişimde görevli oldukları gösterilmiştir. Miyokinlerin bir üyesi olarak gösterilen irisin de iskelet kasından egzersiz ile bağıntılı olarak salgılanan bir hormon olarak nitelendirilmiştir. İrisin Peroxisome proliferative activated receptor, gamma, koaktivator 1 alpha (PGC-1 α) aktivasyonuna yanıt olarak beyaz yağ dokusundan sekrete edilir ve kahverengi yağ dokusunun enerji harcama fenotipi kazanmasına yardımcı olur. Gerçekten insan ve farelerde endurans egzersizleri sonrası irisin konsantrasyonları anlamlı şekilde artar. İnsan çalışmalarında serum irisin düzeylerinin vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeyleri ile negatif korele olduğu ve Tip II diyabetik bireylerde daha düşük olduğu da bildirilmiş olup iskelet dışında aynı zamanda adipoz dokudan salgılandığı da gösterilmiştir. Aynı zamanda irisinin total enerji tüketimi ve yaşam süresinin artışı ile pozitif korele olduğu, vücut ağırlığını ve metabolik sendrom riskini azalttığı ve böylece insülin direnci ve obezite üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir. Metabolik sendrom sıklığının ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiş bir hastalık olan RA'de , öncelikle irisin olmak üzere miyokinler vücut kitle indeksi ve lipid profilindeki değişim ile kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olabilir.

Amaç: Bu çalışmada RA hastalarında adipomiyokinlerin durumunu ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve hastalar: Çalışmaya tek merkezden toplam 84 RA hastası ve 50 sağlıklı kontrol alındı. [RA hastaları için ortalama yaş:51(22-72) ;K/E: 71/12;VKİ:27,55(18,20-34,30) ve kontrol grubu için ortalama yaş:49(36-72) ;K/E:41/9;VKİ:27(18,70-33,20)].

Hastaların demografik verileri ve ulaşılabildikçe açlık kan şekeri, HbA1c, insülin, lipid parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, RF, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein değerleri ve anti-CCP durumları kaydedildi. Çalışmada değerlendirilecek olan

irisin, IL-8, IL-6, VEGFR2 ölçümleri serumdan ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı. Bu örnekler için hastadan rutin kan alımı sırasında 10 ml ek kan alındı. Kardiyovasküler risk değerlendirilmesi amaçlı karotis doppler ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı ölçümü uzman radyoloji hekimi tarafından yapıldı. Hastaların hastalık ilişkili karakteristikleri DAS-28 kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular:RA ve kontroller arasında yaş, cinsiyet ve VKI açısından bir fark saptanmadı. serum CRP ($P<0.001$) ve ESH ($P<0.001$) değerleri; RA hastalarında, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Ayrıca başta irisin 20,65 (16,94-99,35) ng/mL vs 36,66 (18,37-84,70) ng/mL ve $P<0.001$ olmak üzere, IL-6 ($P=0.007$), IL-8 ($P=0.004$) ve VEGFR2 ($P=0.001$) düzeyleri de RA ve kontrol grupları arasında anlamlı olarak farklı saptandı. Karotis intima-media kalınlığı, RA ve kontrol grupları arasında anlamlı fark göstermedi ($p= 0.216$)

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları; kardiyovasküler morbiditenin arttığı bir hastalık RA'de, enerji tüketimine yol açtığı bilinen termojenik bir protein olan irisinin, IL-8 ve IL-6'nın kontrollerden anlamlı olarak farklı olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelime:Romatoid Artrit,irisin,hastalık aktivitesi

ABSTRACT

Evaluation of myokines in patients with rheumatoid arthritis

Objective: Rheumatoid Arthritis (RA) is a systemic disorder characterized by chronic symmetric and erosive synovitis that affects preferentially peripheral joints. The prevalence of RA is 0.5-1% in general population. Cytokines are accused of the chronic inflammatory disorder and the deformities in joints. After it has been shown that skeletal muscle is an active endocrine organ releasing myokines like IL6; adipomyokines has drawn attention in inflammatory disease. These myokines are described to communicate with cells in an autocrine/paracrine manner, locally within the muscles, or in an endocrine fashion to distant tissues. Irisin is a new muscle derived Messenger substance (myokine); which is involved with physical exercise. Irisin; the circulating product of the membrane bound protein, fibronectin type III domain containing 5 (FNDC5) found predominantly in skeletal muscle but also in White adipose tissue. It has been shown that; irisin plasma levels are increased in response to different type of exercise and irisin improves systemic metabolism by increasing energy expenditure in mice, reduce obesity prevalence and insulin resistance. Patients with RA have a reduced life expectancy which is associated with an increased risk for cardiovascular events. Metabolic syndrome, a set of cardiovascular risk factors (such as central obesity, dyslipidemia, hypertension, hyperglycemia) has a main role in cardiovascular disease. In our study; we aimed to explain the relationship between myokines (esp irisin) and the metabolic syndrome and its effects on activity of RA.

Aim: Previously the myokines were not evaluated in RA patients. Therefore the aim of this study is to assess the levels of some of the myokines in RA patients and to show the relationship between disease activity and myokine levels.

Patients and methods: In total 84 consecutive RA patients; median age: 51(22-72); W/M: 71/12; median BMI: 27,55(18,20-34,30) according to the modified ACR/EULAR 2010 criteria and 50 healthy controls median age: 49(36-72); W/M: 41/9; BMI: 27(18,70-33,20) from one center were included in the study. Serum fasting blood glucose, HbA1c, insulin, lipid parameters, liver and renal function tests, sedimentation rate, C-reactive protein levels, irisin, VEGFR2, IL-8, and IL-6 level were measured by commercially available ELISA kits. Disease related characteristics of patients were assessed by using DAS-28.

Results: There weren't any difference between age, sex, body mass index. As expected CRP and ESR were found to be high in RA patients compared with control group. The serum irisin 20,65 (16,94-99,35) ng/mL vs 36,66 (18,37-84,70) ng/mL ve $P<0.001$ and IL-8 levels 6,685 (2,97-24,29) pg/mL vs 4,8 (2,73-31,11)pg/mL and $P<0.001$ were significantly different between RA patients and control groups.

Conclusion: The results of the current study suggested that serum irisin, which is a thermogenic protein causing energy expenditure, may be changed in RA, a disease known to have an increased CV morbidity.

Keywords:Rheumatoid Arthritis; irisin; disease activity.