

Romatooid Artritli Hastalarda Akut İnsülin Cevabı Değişiklikleri

Cihan TOP (*), Altuğ TUNCEL (**), Özcan KESKİN (**), M. Emin ÖNDE (***)

ÖZET

İnsülin direnci, dolaşımdaki normal sınırlardaki insüline hedef hücre cevabının bozulduğu patolojik bir durumdur. Bu çalışmanın amacı; romatooid artritli hastalarda akut insülin cevabı değişiklikleri gelişimini ortaya koymaktır. Çalışmaya değişik derecelerde hastalık aktivitesine sahip 36 romatooid artritli olgu (22 kadın ve 14 erkek, 51.5 ± 17.1 yaşlarında; 21-80 yaş arası, vücut kitle indeksi 27.1 ± 5.0 kg/m² olan) ve 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Tüm olgulara, 12 saatlik açlığı takiben, IVGTT'den elde edilen verilerle belirlenen AIR (akut insülin cevabı) ölçümünden oluşan tanısız protokol uygulandı.

Romatooid artritli hastalarda kontrollere oranla, AIR anlamlı derecede daha düşüktü (35.8 ± 17 vs. 85.2 ± 17.9 IU/ml, $p < 0.001$). Akut insülin cevabı bozukluğu, romatooid artritli hastalarda, glukoz metabolizmasını bozan majör metabolik anormalliklerden biri olarak görülmektedir. Ayrıca, prediyabetik durum oluşturarak, romatizmal hastalığı komplike hale getirmektedir.

Anahtar kelimeler: Romatooid artrit, akut insülin cevabı değişiklikleri

SUMMARY

The Occurrence of Acute Insulin Response Changes in Patients with Rheumatoid Arthritis

Insulin resistance is a common pathologic state in which target cells fail to respond to ordinary levels of circulating insulin. The aim of this study was to assess the occurrence of acute insulin response changes in patients with rheumatoid arthritis. 36 subjects (22 women and 14 men, aged 51.5 ± 17.1 years; range 21-80, BMI 27.1 ± 5.0 kg/m²) with varying degrees of disease activity and 20 healthy controls were studied. After a 12-h overnight fast, all subjects underwent a diagnostic protocol including the estimation of Acute Insulin Response (AIR) changes that was calculated by data obtained from intravenous glucose tolerance test. The AIR values were significantly lower in all patients with rheumatoid arthritis than in control subjects (35.8 ± 17 vs. 85.2 ± 17.9 IU/ml, $p < 0.001$). Acute insulin response changes seems to be one of the major metabolic abnormality which alters glucose metabolism in patients with rheumatoid arthritis, and complicating rheumatic disease via an increase the risk of prediabetic state.

Key words: Rheumatoid arthritis, acute insulin response changes.

Romatooid artrit (RA), toplumda sık görülen ve tüm yaş grubundaki kadın ve erkekleri etkileyen, özellikle genç erişkinler ve premenapozal kadınlarda sıklığı artan, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik progressif ve tedavi edilmediği takdirde ciddi sakatlıklarla sonuçlanabilen bir hastalıktır. Romatooid artrit prevalansı % 0.8 (0.3-2.1)'dir. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha sıklıkta romatooid artrit gözlenir (1-3).

Bazı patolojik durumlarda, erken faz insülin cevabı bozukluğu, aşikar diyabet ortaya çıkmadan oluşabilir. Bu durum, kardiyovasküler risk artışının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Normoglisemik olgularda saptanan akut insülin cevabı (AIR) bozukluğu, daha

sonra ortaya çıkabilecek tip 2 diyabetin göstergesi olabilir (4-7). Bu çalışmanın amacı, RA'li hastalarda artan inflamatuvar aktiviteye bağlı olarak oluşabilecek akut insülin cevabı değişikliklerinin varlığını saptamaktır.

MATERYAL ve METOD

Hastalık aktiviteleri değişik derecelerde olan 36 olgu (22 kadın, 14 erkek, ortalama yaş 51.5 ± 17.1 (21-80), VKİ= 27.1 ± 5.0 kg/m²) ve 20 sağlıklı kontrol değerlendirildi. 12 saat açlığı takiben tüm olgulara, IVGTT'den elde edilen verilerle belirlenen AIR ölçümünden oluşan tanısız protokol uygulandı. Diyabetik hastalar, bozulmuş açlık glukozu mevcut hastalar, VKİ > 30 kg/m² olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubu hastalarda, RA tanısı Amerikan Romatizma

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubu verilerinin istatistiksel karşılaştırılması.

Özellikler	Romatoid Artrit (n: 36)	Kontrol (n: 20)	p değeri
Yaş (yıl)	51.5±17.1	46.6±13.9	AD (p=0.26)
Cinsiyet (% kadın)	61.1	60	-
VKI (kg/m ²)	27.1±5.0	25.8±3.7	AD (p=0.54)
Glisemi (mmol/L)	5.1±0.5	5.0±0.4	AD (p=0.11)
AIR (µIU/mL)	35.8±17	85.2±17.9	p<0.001

Mann-Whitney U test; p>0.05: AD (anlamli değil)

Cemiyeti'nin tanı kriterlerine göre kondu. Dört ve daha fazla kriterin mevcut olması durumu, romatoid artrit olarak kabul edildi (8).

Hastaların serum glukoz düzeyleri, glukoz oksidaz metodu ile ölçüldü. Serum CRP ve Rf düzeyleri, ticari Turbidimetry Latex (BioSystems, S.A. Costa Brava 30 Barcelona.) kiti kullanılarak ölçüldü. Serum insülin düzeyleri ticari, Radioimmunoassay (RIA) (Beckman, Immunotech, IRMA GH) kiti kullanılarak ölçüldü. Akut insülin cevabı, FSIGT yöntemi ile ölçüldü. FSIGT yönteminde, hastaya 0.3 g/kg iv glukoz infüzyonu yapıldı. İnfüzyon bitiminden sonraki 2. ve 4. dk'larda alınan kanlardan elde edilen serumlardan, insülin çalışıldı. 2. ve 4. dakikalardaki serum insülin düzeylerinin ortalaması alınarak AIR hesaplandı (6).

İstatistik analizi için, SPSS (statistically package for social sciences) bilgisayar programının 8.0 versiyonu kullanıldı. Çalışma ve kontrol grubundan elde edilen veriler arasındaki farkın istatistiksel anlamlılığının tespiti için, Mann-Whitney U test kullanıldı ve p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm veriler ±SD olarak verildi.

BULGULAR

Çalışma grubu hastalarda AIR ortalaması 35.8±17 µIU/ml, kontrol grubu hastalarda AIR ortalaması 85.2±17.9 µIU/ml olarak saptandı. Çalışma ve kontrol grubundan elde ettiğimiz bu verileri istatistiksel anlamlılıkları açısından karşılaştırdığımızda, AIR yönünden anlamlı düzeyde farklılık saptadık (p<0.001) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Erken faz insülin cevabı bozukluğu ile birlikte insülin duyarlılığının azalması aşikar diyabet ortaya çıkmadan oluşabilir. β hücre yetersizliğine bağlı olarak tip 2 diyabetik hastalarda insülin duyarlılığında azalma gözlenir. β hücre yetersizliğinin derecesi arttıkça insülin duyarlılığındaki azalma daha da belirginleşir ve erken faz insülin cevabı bozulur. Bu durum, kardiyovasküler risk artışının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Normoglisemik olgularda saptanan AIR bozukluğu daha

sonra ortaya çıkabilecek tip 2 diyabetin göstergesi olabilir (4-7). Haffner ve ark., IRAS (insülin direnci ateroskleroz çalışması)'da non-diyabetik etnik gruplar arasında insülin duyarlılığı yönünden farklılık bulunduğunu, düşük insülin duyarlılığının bozulmuş AIR ile birlikte olduğunu rapor etmişlerdir (6).

Tip 2 diyabet, son yıllarda sıklığı giderek artan, oluşturduğu morbidite ve mortalite nedeni ile geniş toplum kesimlerini etkileyebilen bir hastalıktır. Tip 2 diyabet gelişimindeki en önemli nedenin, insülin direnci gelişimi ve erken faz insülin sekresyonu bozukluğu olduğu bugün için yaygın kabul görmüştür (5-7). Çalışmamızda, romatoid artritli hastalarda kontrollere oranla anlamlı derecede AIR bozukluğu olduğu sonucuna vardık.

Romatoid artrit gibi toplumda sıklığı oldukça yüksek bir hastalığın, glukoz metabolizması bozukluğu oluşturarak prediyabetik bir süreç oluşturduğunu ve bu durumun toplum sağlığı yönünden son derece önem taşıdığı düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Gordon DA, Hastings DE: Rheumatoid Arthritis, Clinical Features of Early, Progressive and Late Disease. Rheumatology, Second Edition. Klippel, J.H., Dieppe, P.A. London Philadelphia St. Louis Sydney Tokyo, 5(3):1-3.4, 1998.
2. Mac Gregor AJ, Silman AJ: Rheumatoid Arthritis, Classification and Epidemiology. Rheumatology, Second Edition. Klippel, J.H., Dieppe, P.A. London Philadelphia St. Louis Sydney Tokyo, 5:2.1-2.6, 1998.
3. Matteson EJ, Cohen MD, Conn DL: Rheumatoid Arthritis, Clinical Features and Systemic Involvement. Rheumatology, Second Edition. Klippel J.H., Dieppe P.A. London Philadelphia St. Louis Sydney Tokyo, 5:4.1-4.8, 1998.
4. Claussen JO, Borch-Johnsen K, Ibsen H, Bergman RN, Hougaard P, Winther K, Pederson O: Insulin Sensitivity Index, Acute Insulin Response, and Glucose Effectiveness in a Population-Based Sample of 380 Young Healthy Caucasians. Analysis of The Impact of Gender, Body Fat, Physical Fitness, and Life-Style Factors. J Clin 98:1195-1209, 1996.
5. Cline GW, Petersen KF, Krssak M, Shen J, et al: Impaired Glucose Transport as a Cause of Decreased Insulin-Stimulated Muscle Glycogen Synthesis in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 341:240-246, 1999.
6. Haffner SM, Howard G, Mayer E, Bergman RN, Savage PJ, Rewers M, Mykanen L, Karter AJ, Hamman R, Saad MF: Insulin Sensitivity and Acute Insulin Response in Africans-Americans, Non-Hispanic Whites, and Hispanics with NIDDM: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes 46:63-69, 1997.
7. Mykanen L, Haffner SM, Hales CN, Ronnema T, Laakso M: The Relation of Proinsulin, Insulin, and Proinsulin-to-Insulin Ratio to Insulin Sensitivity and Acute Insulin Response in Normoglisemic Subjects. Diabetes 46(12):1990-1995, 1997.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al: The American Rheumatism association 1987 Revised Criteria for The Classification of Rheumatoid Arthritis. J Rheumatology 31:315-324, 1988.
9. Matthews DR, Hosker JP, Turner RC: Homeostasis Model Assessment : Insulin Resistance and β-cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man. Diabetologia 28:412-419, 1985.