

Ankilozan spondilitli hastalarda adipositokin düzeyleri ve insülin direnci

Serum levels of adipocytokines and insulin resistance in ankylosing spondylitis

Ali Taylan¹, Serkan Yener², Didem Kozacı³, Arif Yüksel⁴, Ayfer Çolak⁵

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümü, İzmir

²Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bölümü, İzmir

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın

⁴İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Bölümü, İzmir

⁵İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Bölümü, İzmir

Özet

Amaç: Ankilozan spondilitte (AS) ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bilinmektedir. Yağ dokusu aktif bir endokrine organdır ve adipokinler obezite, metabolik ve kardiyovasküler hastalıklarda rol oynamaktadır. Bu çalışmada, AS hastalarında serum leptin, omentin ve chemerin seviyeleri ile insülin direncini hastalık aktivitesi ve tedavi ile olan ilişkisini, kardiyovasküler risk açısından inceledik.

Yöntem: Çalışmaya 48 erkek AS'li ve benzer yaşta 24 sağlıklı erkek kontrol alındı. Grupların vücut kitle indeksleri (VKI) hesaplandı ve *high-sensitive C-reactive protein* (hsCRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), IL-6, leptin, chemerin, omentin ve insülin düzeylerine bakıldı. Hastalık aktivitesi için BASDAI ve insülin direnci için HOMA-IR değerleri hesaplandı.

Bulgular: Ankilozan spondilit ve sağlıklı gruplar arasında, VKI, glikoz, lipid, leptin, omentin, chemerin, insülin ve insülin direnci bakımından anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Ancak leptin seviyesi, anti-TNF α ilaç grubunda, klasik tedavi alanlara göre daha yüksek ve leptin ile hsCRP arasında negatif ilişki vardı ($r=0.3$, $p<0.05$). Chemerin ile ESH, hsCRP ve IL-6 arasında zayıf pozitif ilişki bulundu (hepsi için $r=0.3$, $p<0.05$).

Sonuç: Çalışmamızda kardiyovasküler risk ile ilgili çeşitli adipokinler ve insülin direnci AS ve sağlıklı gruplar arasında farklı bulunmamıştır. Bu, göstergelerin daha az hassas olmasına veya bizim hasta seçimimize de bağlı olabilir.

Anahtar sözcükler: Ankilozan spondilit, leptin, omentin, chemerin, insülin

Summary

Objective: Atherosclerosis and cardiovascular mortality was reported to be high in ankylosing spondylitis (AS). Adipose tissue as an endocrine organ with adipocytokines play role in obesity, metabolic and cardiovascular disease. In this study, we aimed to show the relation between various clinical parameters and serum leptin, omentin, chemerin levels and insulin resistance in AS patients for cardiovascular risk assessment.

Methods: Forty eight AS patients and 24 healthy male controls were included. Body mass index (BMI) was noted and high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), IL-6, leptin, chemerin, omentin and insulin levels were analyzed. Disease activity was assessed with BASDAI and HOMA-IR was calculated for the evaluation of insulin resistance.

Results: Age, sex, BMI, serum glucose, lipids, leptin, omentin, chemerin levels and insulin resistance were comparable between patients and controls ($p>0.05$). Leptin concentrations were higher in the anti-TNF α group compared to conventional therapy and negatively correlated with hsCRP ($r=0.3$, $p<0.05$). Chemerin level was related with ESR, hsCRP and IL-6 (all for $r=0.3$, $p<0.05$, respectively).

Conclusion: Our study showed that adipocytokines and insulin resistance related to cardiovascular risk are not different in AS patients compared to healthy controls. This may be related to the low sensitivity of the analyzed parameters or the selection of our patient group.

Key words: Ankylosing spondylitis, leptin, omentin, chemerin, insulin

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Ali Taylan. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bölümü, İzmir.
Tel: 0532 565 45 10 • e-posta: taylanally@yahoo.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raedergisi.org
doi:10.2399/raed.12.22931
Karekod / QR code:



Ankilozan spondilit (AS), toplumda %0.2-0.9 sıklığında görülen ve başlıca aksiyel omurgayı tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır.^[1] Yapılan çalışmalarda AS'de diğer inflamatuvar birçok hastalıkta olduğu gibi kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir.^[2] Klasik risk faktörlerinin dışında artmış vasküler hastalık oluşturan nedenler tam olarak ortaya konmamıştır.

Vücut kompozisyonu AS, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritomatosis (SLE) gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda değişikliğe uğrar.^[3,4] Bu değişikliklerin nedeni pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı ve kilo kaybıdır.^[5] Yağ dokusu inflamasyonda rol oynayan klasik sitokinler dışında, protein yapısındaki adipokinleri de salgılar. Bunlardan, leptin iştahı yönetir ve inflamatuvar etkisi vardır.^[5] Yapılan araştırmalarda RA ve SLE gibi romatolojik hastalıklardaki artmış kardiyovasküler risk ile yüksek leptin seviyesi ilişkili bulunmuştur.^[6,7] Ankilozan spondilitte leptin ile ilgili yapılmış sınırlı sayıda çelişkili sonuçları olan çalışma vardır. Sarı ve ark., AS'de azalmış ve CRP ile negatif ilişkisi olan leptin seviyesi bulurken,^[8] Toussiro ve ark.'nın çalışmasında leptin düşük bulunmuş ancak inflamatuvar belirteçlerle ilişki gösterilememiştir.^[9] Park ve ark. ise AS'de yüksek ve IL-6 ile pozitif ilişki gösteren leptin seviyesi bulmuşlardır.^[10] Omentin, antiinflamatuvar etkisi olan, vazodilatasyon yaparak hipertansiyon riskini azaltan, seviyesi obezite ile ters orantılı olduğu bilinen bir adipokindir.^[11] Chemerin ise vasküler inflamasyonu azaltan ve vazodilatör etkili ve seviyesi obezite ile pozitif ilişki gösteren bir adipokin olarak bilinir.^[12] Omentin ve chemerinin romatolojik hastalıklardaki rolleriyle ilgili bildiğimiz kadarıyla literatüre yansımış bir çalışma yoktur.

İnsülin direnci, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi bilinen ve özellikle RA'da varlığı gösterilmiş bir risk unsurudur.^[13] Romatizmal hastalıklardaki artmış insülin direncinin mekanizması bilinmese de, çeşitli tedavilerle düzelmesi, inflamasyonun rolünü desteklemektedir.^[14]

Yağ dokusu iştahı ve inflamasyonu yöneten aktif bir organ gibi ele alınmalıdır. Bundan dolayı bu çalışmada çeşitli adipokinlerin, insülin seviyesi ve direncinin, AS'nin klinik bulguları, hastalık aktivitesi ve tedavisiyle olan ilişkisini araştırdık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya Mart 2012 ve Ağustos 2012 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, çalışmaya katılmayı yazılı olarak kabul eden, modifiye New York kriterlerine göre tanı almış,^[15] ardışık 48 erkek AS hastası ve benzer yaş ve cinsiyetteki hastane personelinin 24 erkek sağlıklı kontrol alındı. Hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite saptanan

veya son 1 yıl içerisinde kortikosteroid ve tütün kullanım öyküsü olan bireyler çalışma dışı bırakıldı. Bu çalışma için yaklaşık 75 AS hastası tarandı ve 27 olgu gerekli şartları karşılamadığı için çalışmaya alınmadı (11 kadın, 1 steroid kullanma öyküsü, 3 hipertansiyon, 1 diabetes mellitus, 2 düzensiz anti-TNF α ilaç kullanımı, 1 obezite, 1 hiperlipidemi, 7 tütün kullanma öyküsü). Çalışma için Tepecik Hastanesi Etik Kurulundan izin alındı. Tepecik Hastanesi çalışmamıza kullanılacak kitlerin alımı, kan örneklerinin saklanması ve daha sonra analiz edilmesi konusunda destek oldu ancak çalışmanın yazımı ve yayınlanması konusunda herhangi bir rolü olmadı.

Laboratuvar

Hasta ve kontrollerden en az 8 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. Serumlar analiz edilene kadar -80 °C'lik derin dondurucuda saklandı. Omentin-1 (AdipoBioscience, Cat No: SK00020-01, Santa Clara, CA, ABD), chemerin (USCN, Cat No: E90945HuHu, Wuhan, Çin), leptin (AviBion, Ani Biotech Oy Orgenium Laboratories, Cat No: LEPT024, Vantaa, Finlandiya), insülin (DRG Diagnostics, Cat No: EIA2935, Marburg, Almanya), *high-sensitive C-reactive protein* (hsCRP) (Cat. No: EIA-3954, DRG International, ABD) ELISA kitleri kullanılarak analiz edildi. Bir saatlik eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), Westergren metoduyla çalışıldı.

İnsülin sensitivite endeksi, insülin sensitivite tayini için *homeostasis model assessment for insulin resistance* (HOMA-IR) kullanıldı. HOMA-IR, açlık glukoz i açlık insülin/405 formülüyle hesaplandı. Çalışmaya alınanların boy, kilo, bel çevresi aynı kişi tarafından ve aynı araçlar kullanılarak ölçüldü ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların aktivitesi *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) ile değerlendirildi. AS hastalarından BASDAI \geq 4 olanlar aktif hasta olarak kabul edildi.^[16]

İstatistiksel analiz

Verilerin dağılımları Kolmogorov-Smirnov analizi ile değerlendirildi. İki grup karşılaştırmalarında sürekli değişkenler için Student's testi, non-parametrik ölçümler için Mann-Whitney U testi veya dikotom veriler için k-kare testi kullanıldı. Korelasyon, Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Yapılan analizlerde p<0.05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. İki'den fazla grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve analiz sonucu p<0.05 olan parametrelerde istatistiksel anlamlılığa neden olan kıyaslamayı saptamak amacıyla Mann-Whitney U testi uygulandı. Ayrıca post-hoc düzeltme amacıyla α/n [0.05/grup sayısı (3)] formülü uygulandı ve istatistiksel anlamlılık 0.017 olarak kabul edildi. Analizler SPSS V.12 ile yapıldı.

Bulgular

Ankilozan spondilit hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun demografik, klinik ve laboratuvar değerleri **Tablo 1**'de görülmektedir. Yaş, vücut kitle indeksi, bel çevresi, serum kolesterol seviyeleri bakımından AS hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yokken eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (hsCRP) ve IL-6 AS hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre belirgin şekilde artmıştı (ortalama±SD sırasıyla, 22±17'ye karşı 7±3 mm/s, $U=164.5$, $p<0.000$; 9.3±6.6'ya karşı 2.9±2.3 mg/l, $t=6.192$, $p<0.000$; ve 49.3±95'e karşı 12.8±14.2 pg/ml, $U=293$, $p<0.001$) (**Tablo 1**). Ancak ortalama serum leptin, omentin, chemerin, insülin seviyesi ve HOMA-IR indeksi, AS ve kontrol grupları arasında farklı bulunmadı (ortalama±SD sırasıyla, 12341±48275'e karşı 5318±3017 pg/ml, 1.6±0.9'a karşı 1.6±0.4 ng/ml, 1648±306'ya karşı 1561±201 ng/ml, 12.7±15.7'ye karşı 15.9±15.9 µU/ml ve 2.9±3.6'ya karşı 3.8±4.1; hepsi için $p>0.05$) (**Tablo 1**).

Yirmi beş AS hastası geleneksel (nonsteroid antiinflamatuar ilaç, sulfasalazine), 23 hasta ise anti-TNFα ilaçlarla tedavi ediliyordu (9 infliximab, 8 etanersept ve 6 adalimumab). Klasik tedavi alan hastalar geçmişte anti-TNFα ilaçlarla tedavi edilmemişlerdi ve bütün hastalar ilaçlarını düzenli olarak kullanıyorlardı. Ortalama anti-TNFα ilaç kullanma süresi 24 (dağılım: 16-33) aydı. Anti-TNFα kullanan ve kullanmayan her iki grup demografik, klinik ve laboratuvar değerleri bakımından birbirine benzerdi. Ancak leptin seviyesi tedavi grupları içinde kıyaslandığında anti-TNF grubunda klasik tedavi grubuna göre belirgin yüksekti (ortalama±SD sırasıyla, 21134±69211'e karşı 4252±5532 pg/ml; $U=175$, $p=0.02$) (**Tablo 2**). Klasik tedavi alanların leptin seviyesi ise kontrollere göre daha düşüktü (ortalama±SD sırasıyla, 4252±5532'ye karşı 5318±3017 pg/ml, $U=191$, $p=0.029$).

Otuz üç aktif AS hastası (BASDAI≥4) ve 15 aktif olmayan (BASDAI<4) ankilozon spondilitli hastalar arasında anlamlı fark yoktu (**Tablo 3**).

Korelasyon analizlerinde leptin ile hsCRP arasında negatif ilişki bulundu ($r=0.2$, $p<0.05$). Chemerin ile ESH, hsCRP ve IL-6 arasında pozitif ilişki bulunurken (hepsi için $r=0.3$, $p<0.05$) omentin ile hiçbir parametre ilişki göstermedi.

Tartışma

Bizim çalışmamızda kardiyovasküler risk ile ilgili olabilecek serum leptin, omentin, chemerin gibi çeşitli adipokinlerin, insülin seviyesi ve direnci AS ve sağlıklı gruplar arasında farklı değildir. Ayrıca bunun diğer nedenleri, kar-

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleriyle karşılaştırılması.

	AS hastaları (n=48)	Kontrol (n=24)	p
Yaş (yıl)	38±10.3	36 ±6.6	0.9
Cins (Erkek)	48	24	-
VKI (kg/m ²)	25±5.6	25±2.6	0.9
BÇ (cm)	91±12	89±8.8	0.2
ESH (mm/s)	22 (3-72)	7 (1-30)	<0.0001
hsCRP (mg/L)	9.9 (0.6-24)	2.9 (0.0-7.8)	<0.0001
IL-6 (pg/mL)	49.3 (5-545)	12.8 (4-69)	<0.0001
İnsülin (µU/ml)	12.7 (1.6-106)	15.9 (3-60)	0.4
HOMA-IR	3 (0.8-22)	4 (0.8-15)	0.2
AKŞ (mg/dl)	92±8.5	88.6±12	0.3
Total kolesterol (mg/dl)	164±31	167.3±32.8	0.09
LDL- kolesterol (mg/dl)	100±28	112±26.2	0.4
HDL- kolesterol (mg/dl)	48.7±7.4	49.6±8.8	0.1
Trigliserid (mg/dl)	96±47	103±44	0.5
Leptin (pg/ml)	12341 (0-337400)	5318 (932-12738)	0.3
Omentin (ng/ml)	1.6 (1.2-7.3)	1.6 (1.3-2.5)	0.8
Chemerin (ng/ml)	1648±306	1561±201	0.1

Veriler ortalama, minimum ve maksimum olarak belirtilmiştir. AKŞ: Açlık kan şekeri, BÇ: Bel çevresi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance, hsCRP: High-sensitive C- reactive protein, IL-6: interleukin 6, VKI: Vücut kitle indeksi.

Tablo 2. AS hastalarının tedavi gruplarına göre karşılaştırılması.

	Anti-TNF tedavi (n=23)	Konvansiyonel tedavi (n=25)	p
Yaş (yıl)	40 (27-61)	35 (19-55)	0.1
VKI (kg/m ²)	27 (18-36)	24 (18-31)	0.06
BÇ (cm)	94 (66-111)	23 (7-72)	0.09
ESH (mm/s)	17 (3-64)	23 (7-72)	0.08
hsCRP (mg/L)	8 (0.6-21)	11 (1.1-24)	0.08
IL-6 (pg/mL)	57 (5-545)	42 (6-266)	0.1
İnsülin (µU/ml)	12 (5-47)	12 (1-105)	0.3
HOMA-IR	3 (1-13)	3 (1-27)	0.6
Leptin (pg/ml)	21134 (0-337400)	4252 (78-26334)	0.02
Omentin (ng/ml)	1.7 (1.2-7.3)	1.5 (1.3-1.8)	0.3
Chemerin (ng/ml)	1094 (2433- 1630)	1665 (1086 -2311)	0.4

Veriler ortalama, minimum ve maksimum olarak belirtilmiştir. BÇ: Bel çevresi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance, hsCRP: High-sensitive C- reactive protein, IL-6: interleukin 6, VKI: Vücut kitle indeksi.

Tablo 3. Klinik ve laboratuvar verilerin korelasyon analizi.

	VKI	BÇ	ESR	hsCRP	IL-6	BASDAI	İnsülin	HOMA-IR	Leptin	Omentin	Chemerin
VKI		0.8					0.3	0.3	0.5		
BÇ	0.8						0.4	0.4	0.3		0.3
ESH				0.6	0.4						0.3
hsCRP		0.3	0.6		0.4	0.4			0.2	0.2	0.3
IL-6			0.4	0.4							0.3
BASDAI											
İnsülin	0.3	0.4						0.9	0.2		0.3
HOMA-IR	0.4	0.4			0.3		0.9		0.2		0.3
Leptin	0.5	0.4					0.2	0.2			
Omentin											
Chemerin	0.2	0.3	0.2	0.3	0.3		0.3	0.3			

Sayılar korelasyon katsayılarını göstermektedir (Not: Analizde ilişki bulunmayan alanlar boş bırakılmıştır). BASDAI= Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BÇ: Bel çevresi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance, hsCRP: High-sensitive C- reactive protein, IL-6: interleukin 6, VKI: Vücut kitle indeksi.

diyovasküler risk ilişkili göstergelerin daha az hassas olmasına veya bizim hasta sayımızın azlığına da bağlı olabilir.

Bu çalışmada, hasta ve kontrol grupları arasında vücut kitle indeksleri ve bel çevresi ölçümleri ve leptin seviyesi farklı değildi. Otuz üç aktif AS (BASDAI \geq 4) ve 15 aktif olmayan (BASDAI $<$ 4) hastası karşılaştırıldığında da leptin seviyesi benzerdi. Ancak leptin ile CRP arasındaki negatif ilişki teyit edilmesine karşın bu zayıf bir ilişkiydi ($r=0.2$, $p<0.05$). Sarı ve ark.'nın yaptığı çalışmada AS hastalarında leptin seviyesini düşük bulmuştu.^[8] Aynı çalışmadan çıkan sonuçlarda leptin ile CRP ve BASMI arasında negatif korelasyon vardı ve bu da kronik inflamasyonun yağ dokusunu azaltarak leptin seviyesini baskıladığı şeklinde yorumlanmıştı. Sonuç olarak AS'de düşük leptin seviyesinin hastalık aktivitesinin dolaylı bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştü.^[8] Toussiro ve ark., çalışmalarında ise AS'de leptin seviyesi düşük bulmuş ancak yağ dokusunda bir azalma olmadığı ve düşük leptin seviyesinin bununla açıklanamayacağı sonucuna varmıştı.^[9] Değişik çalışmalarda farklı sonuçlar leptin seviyesinin AS'de yeterince hassas bir kardiyovasküler risk faktörü göstergesi olmayabileceği veya çalışmalarda yetersiz hasta sayına da bağlı olabilir. Buna ek olarak özellikle biyolojik tedavilerin serum leptin üzerindeki etkileri de önemli olabilir.

Anti-TNF α ile tedavi edilen AS hastalarının leptin seviyesi, klasik tedavi alanlarla karşılaştırıldığında yüksek bulundu ancak kontrol grubundan farklı bulunmadı. Aynı şekilde klasik tedavi alan hastaların leptin seviyesi kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0.029$). Ayrıca her ne kadar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış olsa da CRP değerleri klasik tedavi alanlarda anti-TNF α tedavi grubuna göre

biraz daha yüksekti (Tablo 2). Leptin ve CRP arasındaki negatif ilişki hatırlanırsa, bu sonuç anti-TNF α ilaçlarla etkin inflamasyon baskılanması ve katabolizmanın azalması ile açıklanabilir. Sonuç olarak AS'de leptin seviyesini tanımlarken tedavileri dikkate almak durumundayız. Buna ek olarak leptin seviyesi, inflamatuvar sinyaller dışında gıda alımı, enerji durumu ve hormonlardan etkilenir.^[17] Etkin ağrı kontrolü, artmış mobilizasyon ve kalori tüketimi leptinin artışında rol oynayabilir. Anti-TNF α tedavilerin adipokinler üzerine etkileri daha büyük hasta grupları ve prospektif çalışmalarla teyit edilmelidir.

Omentin ve chemerin, iki yeni adipokindir ve kardiyovasküler riski azalttığı ve inflamasyonu baskıladığı öne sürülmektedir.^[11,12,18,19] Ankilozan spondilitte bildiğimiz kadarıyla omentin ve chemerinin rolüyle ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda chemerin, ESH, hsCRP ve IL-6 değerleriyle zayıf ilişki gösterdi. Ancak bu adipokin hasta ve kontrol gruplarında farklı değildi (Tablo 2). İnflamatuvar sitokinlerle paralel artan chemerin zayıf da olsa yağ dokusunun inflamasyonu sınırlamaya veya dengelemeye yönelik bir yanıtının sonucu olabilir. Omentin ise hasta ve kontrol gruplarında benzer bulundu ve hastalık aktivitesi, tedaviler gibi değişkenlerle fark göstermedi.

İnsülin direnci romatolojik hastalıklarda bilinen önemli bir kardiyovasküler risk faktörüdür.^[13,20] Ankilozan spondilit hastalarındaki insülin direnci ve tedavilerle ilgisini irdeleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Jiménez-Balderas ve ark., çalışmalarında erkek AS hastalarında artmış insülin seviyesi buldular. Başka çalışmalarda ise AS hastalarında geç faz insülin salınışında bozukluk olduğu bildirildi.^[21,22] Tedavilerin olası etkilerini araştıran bir çalışmada, infliksimab tedavisinin RA ve AS hastalarında insülin

direncinde düzelme sağladığı ileri sürüldü.^[23] Bizim çalışmamızda, klasik vasküler risk faktörlerinin olmadığı durumlarda (diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite ve tütün) insülin seviyesi ve insülin direnci, AS hastalarında sağlıklı bireylerden farklı bulunmadı. Aynı zamanda hastalık aktivitesi ve tedavi çeşitleri gibi değişkenler, insülin seviyesi ve direnci üzerine etkili değildi. Ankilozan spondilitte genel olarak artmış bir kardiyovasküler risk olduğu bilirse de, baktığımız parametrelerin ilişki derecesi AS hastalığında zayıf olabilir.

Bu çalışmanın çeşitli sınırlılığı vardır. Hasta sayısının görece az olması, özellikle alt gruplara ayrıldığında bu farkın belirginleşmeye başlaması, hastaların başka hastalıklar eşlik ettiğinde dışlanması ve çalışma hastalarının yarısının TNF kullanması AS grubunu tam temsil etmemektedir. Ayrıca başka kronik inflamatuvar hastalıkların ve kardiyovasküler hastalık gruplarının yokluğu, önemli eksikliğidir.

Sonuç olarak çalışmamızda kardiyovasküler risk ile ilgili olabilecek çeşitli adipokinlerin ve insülin seviyesi ve direncinin sağlıklılardan farklı olmadığını gösterdik.

Kaynaklar

1. Van der Linden S, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals: a comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984;27:241-9.
2. Taylan A, Sari I, Kozaci DL, et al. Evaluation of various endothelial biomarkers in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2012;31:23-8.
3. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994;93:2379-86.
4. Kipen Y, Briganti EM, Strauss BJ, Littlejohn GO, Morand EF. Three year follow-up of body composition changes in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:59-65.
5. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382(6588):250-2.
6. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol* 2007;100:234-9.
7. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, et al. S.Elevatedserum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2011; 50:269-75.
8. Sari I, Demir T, Kozaci LD, et al. Body composition, insulin, and leptin levels in patients with ankylosingspondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1427-32.
9. Toussiro E, Streit G, Nguyen NU, et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosingspondylitis. *Metabolism* 2007;56:1383-9.
10. Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:101-6.
11. de Souza Batista CM, Yang RZ Lee MJ, et al. Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes* 2007;56:1655-61.
12. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148:4687-94.
13. Svenson KL, Pollare T, Lithell H, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988;37:125-30.
14. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and antirheumatic treatment. *Metabolism* 1987;36:944-8.
15. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A, Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;27:361-8.
16. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21:2286-91.
17. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:716-24.
18. Yamawaki H, Kameshima S, Usui T, Okada M, Hara Y. A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;423:152-7.
19. Kazama K, Usui T, Okada M, Hara Y, Yamawaki H. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells. *Eur J Pharmacol* 2012;686:116-23.
20. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:36-40.
21. Jiménez-Balderas FJ, Solís JL, Mintz G. Immunoreactive insulin levels in Ankylosing spondylitis. *Arch Invest Med (Mex)* 1991;22:121-5.
22. Penesova A, Rovensky J, Zlnay M, et al. Attenuated insulin response and normal insulin sensitivity in lean patients with ankylosing spondylitis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005;25:107-14.
23. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765-6.