

# Erken Evre Kronik Lenfositik Lösemide Tiroid Antikorları ve İnsülin Direnci Sıklığının Araştırılması

## Investigation of The Frequency of Thyroid Antibodies and Insulin Resistance in Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia

© Didar Yanardağ Açık

Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Adana, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Kronik lenfositik lösemi dünyada erişkinlerde görülen en yaygın lösemi tipidir. Hashimoto tiroiditi, otoimmün tiroid hastalığının en yaygın şeklidir. Genellikle yüksek seviyelerde tiroglobulin antikorları veya tiroid peroksidaz antikorları bulunur. Metabolik sendrom da dünyada çok yaygın görülmektedir ve dünyayı tehdit eden bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Metabolik sendrom, kronik lenfositik lösemi ve otoimmün tiroid hastalıklarındaki immün disregülasyon bu hastalıkları ortak paydada birleştirmektedir. Bu ortak mekanizmaya dayanarak çalışmamızda erken evre kronik lenfositik lösemili hastalarda insülin direnci ve tiroid otoantikorlarının sıklığını araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 65 erken evre kronik lenfositik lösemi hastası, 68 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastalarda ve kontrol grubunda tiroid stimulan hormon, tiroglobulin antikorları, tiroid peroksidaz antikorları, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. İstatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  (\*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Kronik lenfositik lösemi hastalarında tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastalarda demografik ve laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi. Kronik lenfositik lösemili hastalarda ve kontrol grubunda insülin direnci, tiroid disfonksiyonu ve tiroid antikorlarının oranı anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Erken evre kronik lenfositik lösemide insülin direnci ve tiroid antikorları sıklığının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Lenfositik Lösemi, İnsülin Direnci, Tiroid Antikorları, Metabolik Sendrom

### Abstract

**Objectives:** Chronic lymphocytic leukemia is the most common type of leukemia seen in adults worldwide. Hashimoto's thyroiditis is the most common form of autoimmune thyroid disease. Usually, there are high levels of thyroglobulin antibodies or thyroid peroxidase antibodies. Metabolic syndrome is also very common in the world and has become a public health problem threatening the world. Immune dysregulation in metabolic syndrome, chronic lymphocytic leukemia, and autoimmune thyroid diseases unites these diseases on a common denominator. Based on this common mechanism, we aimed to investigate the frequency of insulin resistance and thyroid autoantibodies in patients with early-stage chronic lymphocytic leukemia.

**Materials and Methods:** Sixty-five early-stage chronic lymphocytic leukemia patients and 68 healthy controls were included in the study. Thyroid stimulating hormone, thyroglobulin antibodies, thyroid peroxidase antibodies, fasting blood glucose and fasting insulin levels were measured in the patients and control groups. Statistical evaluation was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) program. The normal distribution of the data was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Normally distributed numerical

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Didar Yanardağ Açık,  
Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Adana, Türkiye  
Tel.: +90 532 157 76 56 E-posta: didaryanardag@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7282-0188

Geliş Tarihi/Received: 23.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 09.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



## Abstract

variables were shown as mean  $\pm$  standard deviation, while numerical variables not showing normal distribution were shown as median (minimum, maximum).  $P < 0.05$  (\*) value was considered significant in statistical analysis.

**Results:** Demographic and laboratory findings did not differ significantly between patients with chronic lymphocytic leukemia and those without thyroid dysfunction. The ratio of insulin resistance, thyroid dysfunction and thyroid antibodies in chronic lymphocytic leukemia and control groups did not differ significantly ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** It was observed that the frequency of insulin resistance and thyroid antibodies in early-stage chronic lymphocytic leukemia was not different from healthy controls.

**Key Words:** Chronic Lymphocytic Leukemia, Insulin Resistance, Thyroid Antibodies, Metabolic Syndrome

## Giriş

Kronik lenfositik lösemi (KLL) dünyada erişkinlerde görülen en yaygın lösemi tipidir. Küçük, matür görünümlü neoplastik CD5+ B hücrelerin kan, kemik iliği ve sekonder lenfoid dokularda birikmesi, lenfadenopati ve splenomegali ile karakterize bir malignensidir (1,2).

Bağıışıklık tepkilerinin baskılanmasında rol oynayan T düzenleyici hücrelerin (Treg), KLL hastalarında anormal şekilde arttığı ve antitümör etkili T yardımcı 17 hücrelerinin (Th17) sayılarının azaldığı gösterilmiştir (3-6).

Bir çalışmada Th17 hücrelerinin KLL'de artmış otoimmün sitopeni insidansı ile ilişkili olduğu ve Th17 hücreleri ile Tregs arasındaki dengesiğliğin KLL hastalarında otoimmün sitopeni gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir (7). Bu yönüyle KLL'deki otoimmün sitopeni patogenezi otoimmün tiroid hastalıklarındaki patogenezi ile benzerlik göstermektedir (8,9). Hashimoto tiroiditi (HT), otoimmün tiroid hastalığının en yaygın şeklidir. Genellikle yüksek seviyelerde tiroglobulin antikorları (TgAb) veya tiroid peroksidaz antikorları (TPOAb) bulunur (10). Th17 ve Treg hücreleri arasındaki denge değışikliğinin, hem fare modellerinde hem de insan klinik örneklerinde HT ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (11). Araştırmacılar normal kontrol grubuna göre HT'de dolaşımdaki Th17 hücrelerinin daha yüksek sıklığını ve FOXP3 + Treg'lerin azaldığını gözlemlemişlerdir (12).

Tiroid otoimmünitesi kronik enflamasyonu teşvik eder, kronik enflamasyon metabolik sendromun (MS) kanser oluşumuna katkıda bulunan mekanizmalarından biridir (13,14). MS, dünya çapında bir salgın olarak kabul edilen, yüksek sosyo-ekonomik maliyeti olan karmaşık bir hastalıktır. İmmün disfonksiyonun MS patogenezi de rol aldığı gösterilmiştir (15,16).

Bu bilgiler, MS, otoimmün tiroid hastalıkları, kronik lenfositik lösemnin immün disregölasyon gibi ortak bir mekanizmayı paylaştığını göstermektedir. Bu ortak mekanizma nedeniyle çalışmamızda erken evre kronik lenfositik lösemide tiroid antikorlarının ve insülin direncinin sıklığını araştırmayı amaçladık. Literatürde KLL'de tiroid antikorları ve insülin direnci sıklığını araştıran bir çalışma yapılmamıştır, bu ilk çalışmadır.

## Gereç ve Yöntem

Bu tek merkezli ve prospektif planlanmış olan çalışmaya etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam formu alınarak 65 erken evre KLL hastası, 68 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. İlaçların otoimmünite ve/veya insülin direnci oluşturma etkisini ekarte etmek için ilaç kullanmayan erken evre KLL hastaları çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu herhangi bir kronik hastalığı olmayan 68 sağlıklı gönüllüden oluştu. Hastalarda ve kontrol grubunda tiroid stimulan hormon (TSH), TgAb, TPOAb, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyleri ölçüldü. İnsülin direnci, insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesine (HOMA-IR) göre hesaplandı. HOMA-IR 2,5 üzerinde olanlar insülin direnci olarak değerlendirildi. Tiroid otoimmün hastalığının varlığı, ölçülen tiroid antikorlarından birinin pozitifliği ile tanımlandı, TSH'nin normal aralık dışında olması tiroid fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değışkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değışkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değışkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değışkenlerin kıyaslanmasında Student'in t-testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değışkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde  $p < 0,05$  (\*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Araştırma popölasyonu 68 kontrol (ortalama yaş:  $61.4 \pm 10.8$ ; aralık: 40-86 yıl) ve 65 KLL hastasından (ortalama yaş:  $64.6 \pm 10.0$ ; aralık: 38-82 yıl) oluştu. Kontrol ve KLL hastalarında yaş dağılımları farklılık göstermedi ( $p = 0,080$ ). KLL hastalarında

kontrol grubuna kıyasla erkeklerin oranı (%58,5 vs %33,8;  $p=0,001$ ), ortalama bazal lökosit düzeyi (27,8 vs 7;  $p<0,001$ ), ortalama nötrofil düzeyi (5,2 vs 4,2;  $p=0,013$ ), ortalama lenfosit düzeyi (20,5 vs 2,1;  $p<0,001$ ), direkt coombs (DC) pozitiflik oranı (%16,9 vs %10,3;  $p=0,022$ ) yüksek saptandı, ortalama trombosit düzeyi (202 vs 276,5;  $p<0,001$ ) düşük saptandı. KLL ve kontrol grubunda insülin direnci, tiroid disfonksiyonu ve tiroid antikorlarının oranı anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0,05$ ) (Tablo 1).

KLL hastalarında insülin bozukluğu olanlarda olmayanlara kıyasla ortalama HOMA-IR (4,1 vs 1,3;  $p<0,001$ ), ortalama insülin düzeyi (13,2 vs 5,3;  $p<0,001$ ) ve ortalama glukoz düzeyi (113

vs 92,9;  $p<0,001$ ) yüksek saptandı. KLL hastalarında insülin bozukluğuna göre demografik ve diğer laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 2).

KLL hastalarında tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastalarda demografik ve laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3).

## Tartışma

KLL, otoimmün tiroidit ve insülin direnci toplumda hem çok yaygın görülen hem de mekanizmaları birbiri ile çakışan üç hastalıktır. KLL'de görülen otoimmün sitopenilerin mekanizması

**Tablo 1: Laboratuvar bulguları ve demografik bulgular**

Değişkenler	Kontrol n=68	KLL n=65	p
Yaş, yıl	61,4±10,8	64,6±10,0	0,080
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Kadın	45 (66,2)	27 (41,5)	0,005*
Erkek	23 (33,8)	38 (58,5)	
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	7 (4,1-18,2)	27,8 (5,8-402)	<0,001*
NEU ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	4,2 (2-13,6)	5,2 (0,7-52,6)	0,013*
LY ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	2,1 (0,5-4,1)	20,5 (5-335,8)	<0,001*
HB (gr/dL)	12,1±2,0	12,4±2,2	0,484
PLT ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	276,5 (100-680)	202 (24-463)	<0,001*
HOMA-IR	1,7 (0,3-12,9)	1,8 (0,5-14,2)	0,561
<b>İnsülin direnci, n (%)</b>			
Hayır	46 (67,6)	46 (70,8)	0,697
Evet	22 (32,4)	19 (29,2)	
İnsülin ( $\mu\text{U/mL}$ )	6,4 (1,5-26,9)	6,3 (2,1-29,9)	0,560
Glukoz (mg/dL)	100,6 (73-195)	98 (69-305)	0,682
Anti-TG, n (%)	0 (0-42,4)	0,1 (0-494,9)	0,119
Negatif	65 (95,6)	60 (92,3)	0,667
Pozitif	3 (4,4)	5 (7,7)	
Anti-TPO, n (%)	0,7 (0,1-624,6)	0,5 (0-166,3)	0,527
Negatif	65 (95,6)	60 (92,3)	0,667
Pozitif	3 (4,4)	5 (7,7)	
TSH (mIU/L)	1,5 (0,3-9)	1,7 (0-39,7)	0,607
<b>Tiroid disfonksiyonu, n (%)</b>			
Hayır	63 (92,6)	55 (84,6)	0,234
Evet	5 (7,4)	10 (15,4)	
<b>DC, n (%)</b>			
Pozitif	7 (10,3)	11 (16,9)	0,022*
Negatif	61 (89,7)	49 (75,4)	
Zayıf pozitif	-	5 (7,7)	

Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi.

\* $p<0,05$  istatistiksel önemi gösterir.

KLL: Kronik lenfositik lösemi, WBC: Lökositler, NEU: Nötrofiller, LY: Lenfositler, HB: Hemoglobün, PLT: Trombosit sayısı, HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirilmesi, TPO: Tiroid peroksidad, TSH: Tiroid stimulan hormon, DC: Direkt coombs, TG: Tiroglobulin

**Tablo 2: KLL hastalarında insülin direncine göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı**

Değişkenler	İnsülin direnci		p
	Hayır n=46	Evet n=19	
Yaş, yıl	65,5±9,4	62,4±11,1	0,255
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Kadın	18 (39,1)	9 (47,4)	0,588
Erkek	28 (60,9)	10 (52,6)	
WBC (x10 <sup>3</sup> /μl)	29,3 (5,8-216,9)	21,9 (13-402)	0,449
NEU (x10 <sup>3</sup> /μl)	5,3 (0,7-17,6)	4,7 (1,8-52,6)	0,977
LY (x10 <sup>3</sup> /μl)	21,8 (5-204,7)	14,4 (5,6-335,8)	0,428
HB (gr/dL)	12,3±2,2	12,6±2,2	0,651
PLT (x10 <sup>3</sup> /μl)	202 (24-421)	202 (77-463)	0,983
HOMA-IR	1,3 (0,5-2,4)	4,1 (2,5-14,2)	<0,001*
İnsülin (μU/mL)	5,3 (2,1-10,5)	13,2 (7,8-29,9)	<0,001*
Glukoz (mg/dL)	92,9 (69-156)	113 (77-305)	<0,001*
Anti-TG, n (%)	0,1 (0-60,5)	0 (0-494,9)	0,999
Negatif	43 (93,5)	17 (89,5)	0,969
Pozitif	3 (6,5)	2 (10,5)	
Anti-TPO, n (%)	0,4 (0-41,5)	0,5 (0,1-166,3)	0,804
Negatif	43 (93,5)	17 (89,5)	0,969
Pozitif	3 (6,5)	2 (10,5)	
TSH (mIU/L)	1,7 (0-39,7)	1,7 (0,1-5,6)	0,697
<b>Tiroid disfonksiyonu, n (%)</b>			
Hayır	38(82,6)	17 (89,5)	0,749
Evet	8(17,4)	2 (10,5)	
<b>DC, n (%)</b>			
Pozitif	9 (19,6)	2 (10,5)	0,713
Negatif	33 (71,7)	16 (84,2)	
Zayıf pozitif	4 (8,7)	1 (5,3)	

Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi.

\*p<0,05 istatistiksel önemi gösterir.

KLL: Kronik lenfositik lösemi, WBC: Lökositler, NEU: Nötrofiller, LY: Lenfositler, HB: Hemogloblin, PLT: Trombosit sayısı, HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi, TPO: Tiroid peroksidad, TSH: Tiroid stimulan hormon, DC: Direkt coombs, TG: Tiroglobulin

otoimmün tiroidit ile benzerlik gösterir (8,9). Diğer yandan çeşitli otoimmün ve kronik enflamatuvar durumlar sürekli olarak artmış kötü huylu lenfoma riski ile ilişkilendirilmiştir ve bu kronik enflamatuvar hastalıklardan biri de otoimmün tiroidittir (17,18). İnsülin direnci, iltihaplanmaya ve Th17 hücrelerinde/Treg hücrelerinde dengesizliğe neden olabilir (19). Bu dengesizlik KLL ve otoimmün tiroiditte de görülür (7-9). Tiroid hormonlarındaki artış veya azalma glikoz metabolizmasını değiştiren ve insülin direncine yol açan insülin direnci ve obezite ile yakından bağlantılıdır (20,21).

Raposo ve ark. (10) yaptıkları çalışmada, TSH seviyesi, TPOAb ve TgAb ile MS bileşenleri, HOMA-IR, serum insülin ve serum

yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP) arasında bir ilişki bulamamıştır. Bu çalışmanın aksine Liu ve ark. (22) yaptığı çalışmada kontrol grubuna kıyasla otoimmün tiroiditli hastalarda yüksek hsCRP ve HOMA-IR seviyeleri olduğunu, ayrıca TPOAb seviyesinin HOMA-IR ve hsCRP seviyeleri için bağımsız bir etki faktörü olduğunu göstermişlerdir. Raposo ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmaya benzer şekilde biz de tiroid antikorları ve TSH ile hem KLL'li hastalarda hem de kontrol grubunda HOMA-IR ile bir ilişki saptamadık.

Th17 hücrelerinin, insülin reseptör sinyalini bloke ettiği ve IL-17 ve IL-22 sekresyonunu teşvik ederek metabolik disfonksiyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (23-25). Başka bir çalışmada

**Tablo 3: KLL hastalarında tiroid disfonksiyon varlığına göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı**

Değişkenler	Tiroid disfonksiyonu		p
	Hayır n=55	Evet n=10	
Yaş, yıl	63,9±10,3	68,1±7,6	0,225
<b>Cinsiyet, n (%)</b>			
Kadın	23 (41,8)	4 (40,0)	0,999
Erkek	32 (58,2)	6 (60,0)	
WBC (x10 <sup>3</sup> /µl)	27,2 (6,4-402)	29,1 (5,8-88,6)	0,870
NEU (x10 <sup>3</sup> /µl)	5,2 (0,8-52,6)	4,7 (0,7-6,7)	0,127
LY (x10 <sup>3</sup> /µl)	19,9 (5,2-335,8)	23,4 (5-80,5)	0,971
HB (gr/dL)	12,5±2,2	11,6±1,6	0,237
PLT (x10 <sup>3</sup> /µl)	202 (24-463)	195,5 (97-302)	0,993
HOMA-IR	1,9 (0,5-14,2)	1,3 (0,7-6,7)	0,611
<b>İnsülin direnci, n (%)</b>			
Hayır	38 (69,1)	8 (80,0)	0,749
Evet	17 (30,9)	2 (20,0)	
İnsülin (µU/mL)	7,2 (2,1-29,9)	5,9 (3,1-21,8)	0,965
Glukoz (mg/dL)	100 (69-305)	93 (82,6-143)	0,326
Anti-TG, n (%)	0 (0-494,9)	0,2 (0-0,9)	0,982
Negatif	50 (90,9)	10 (100,0)	0,728
Pozitif	5 (9,1)	0 (0,0)	
Anti-TPO, n (%)	0,5 (0-166,3)	0,4 (0,2-39,2)	0,714
Negatif	51 (92,7)	9 (90,0)	0,999
Pozitif	4 (7,3)	1 (10,0)	
<b>DC, n (%)</b>			
Pozitif	9 (16,4)	2 (20,0)	0,723
Negatif	42 (76,4)	7 (70,0)	
Zayıf pozitif	4 (7,3)	1 (10,0)	

Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi.

\*p<0,05 istatistiksel önemi gösterir.

KLL: Kronik lenfositik lösemi, WBC: Lökositler, NEU: Nötrofiller, LY: Lenfositler, HB: Hemoglobin, PLT: Trombosit sayısı, HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirilmesi, TPO: Tiroid peroksidaz, TSH: Tiroid stimulan hormon, DC: Direkt coombs, TG: Tiroglobulin

ise artan patojenik Th17 lenfosit ve Th22 hücreleri seviyelerinin otoimmün tiroid bozukluklarının patogeneğinde rol oynadıkları gösterilmiştir (26). HT, diabetes mellitus, Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, hipopituitarizm, Graves hastalığı ve vitiligo gibi diğer otoimmün endokrin bozukluklarla ilişkili olabilir (27). Otoimmün fenomenler KLL sırasında da sık görülmesine rağmen otoimmün tiroidit gelişimi çok nadirdir. HT'nin KLL ile birlikteliği literatürde olgular şeklinde yer almaktadır (28) ve KLL'de tiroid antikorlarının sıklığını araştıran kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda erken evre KLL'de tiroid antikorlarının kontrol grubu ile farklı olmadığını gördük.

İnsülin direnci ve KLL'nin başka ortak mekanizmaları da vardır. Örneğin KLL gelişiminde rol oynayan antiapoptotik proteinler insülin direncinde de önemli rol oynar (29). Hatta

insülin direncinde rol oynayan mekanizmaların inhibisyonunun KLL tedavisinde potansiyel terapötik hedef olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar fare deneyleri veya hücre kültürleriyle yapılmış, ancak klinik pratikte etkinliğini gösteren çalışmalar yapılmamıştır (30,31).

Obezite ilerledikçe, Th2 ve Treg hücrelerinin popülasyonu azalırken, Th1 ve Th17 hücrelerinin sayısı artarak iltihaplanma ve insülin direncinin artmasına yol açar (16). Aslında bu KLL'de rol oynayan immün mekanizma ile zıt bir durumdur. Çünkü KLL'de yapılan çalışmalarda KLL ilerlemesinin artan Treg'ler ve azalmış Th17 sayıları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4-6). Ancak bir meta-analizde obezitenin, hem erkeklerde hem de kadınlarda lösemi riskiyle ve lösemnin tüm alt tipleriyle doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (32). Diğer kanser türleriyle

yapılan çalışmalarda ise MS'nin kolon, postmenopozal meme, endometriyum, özofagus, karaciğer, safra kesesi, gastrik ve böbrek kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33,34).

Luciani ve ark. (30), endojen Bcl-2 ve Bcl-xL'nin aşırı ekspresyonunun glukoz β-hücresi yanıtını baskıladığını göstermişlerdir. Zhou ve ark. (29) da fare deneylerinde beta hücrelerinde Bcl-xL'nin aşırı ifadesinin hücre ölümünü önlediğini ancak insülin sekresyonu için mitokondriyal sinyali bozduğunu dolayısıyla insülin direnci geliştirdiğini göstermişlerdir.

Glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3), çeşitli hücre tiplerinde glikojen sentezi, protein sentezi, gen transkripsiyonu ve hücre farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli rollere sahip bir serin/treonin kinazdır. Yapılan çalışmalarda, GSK-3'ün obez hayvan modellerinde ve obez insan tip 2 diyabetik deneklerde iskelet kası insülin direncinin çok faktörlü etiolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (35). İnsan KLL B hücreleri, yüksek yapısal seviyelerde nükleer faktör kappa B (NFκB) aktivitesi sergiler ve KLL B hücrelerinin hayatta kalması, esas olarak antiapoptotik moleküllerin NFκB aracılı ekspresyonuna dayanır (36). Bir çalışmada, KLL'li hastalardan elde edilen malign B hücrelerinde GSK-3β'nin anormal nükleer birikimi bulunmuştur. Ayrıca, GSK-3'ün farmakolojik inhibisyonunun, NFκB transkripsiyonel aktivitenin baskılanmasına, X'e bağlı apoptoz proteini inhibitörü (XIAP) ve Bcl-2 gibi antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunun azalmasına ve KLL hücrelerinde artan apoptoza yol açtığını göstermişler ve GSK-3'ü KLL tedavisinde yeni bir potansiyel terapötik hedef olarak önermişlerdir (31). Bir başka çalışmada ise GSK-3'ün, *in vitro* ve *in vivo* olarak mouse double minute 2 (Mdm2) proteinini fosforile ettiğini göstermişler ve bu nedenle, GSK-3'ün inhibisyonunun Mdm2'nin hipofosforilasyonuna ve sonuç olarak p53 stabilizasyonuna katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır (37).

## Sonuç

Bu çalışmalardan çıkaracağımız sonuç insülin direncinin KLL mekanizmasında ciddi rolü olduğudur. Ancak bu çalışmalar hücre kültürleri ve fare deneyleri ile sınırlıdır. KLL'de insülin direnci sıklığını gösteren gerçek hasta verilerini içeren geniş kapsamlı klinik çalışmalar mevcut değildir. Bizim çalışmamızın kısıtlılığı da hasta sayılarımızın az olmasıdır.

Kendi çalışmamızın sonuçlarına dayanarak KLL'de otoimmün sitopenilerin görülmesine rağmen tiroid otoimmünitesinin KLL'ye eşlik etmediğini ve insülin direnci sıklığının KLL'li hastalarda kontrol grubundan farklı olmadığını söyleyebiliriz. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından

02.10.2020 tarihinde 25 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

**Finansal Destek:** Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004;13:279-287.
- Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16096.
- Riches JC, Ramsay AG, Gribben JG. T-cell function in chronic lymphocytic leukaemia. *Semin Cancer Biol*. 2010;20:431-438.
- Beyer M, Kochanek M, Darabi K, et al. Reduced frequencies and suppressive function of CD4+CD25hi regulatory T cells in patients with chronic lymphocytic leukemia after therapy with fludarabine. *Blood*. 2005;106:2018-2025.
- Giannopoulos K, Schmitt M, Kowal M, et al. Characterization of regulatory T cells in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Rep*. 2008;20:677-682.
- Jadidi-Niaragh F, Ghalamfarsa G, Yousefi M, et al. Regulatory T cells in chronic lymphocytic leukemia: implication for immunotherapeutic interventions. *Tumour Biol*. 2013;34:2031-2039.
- Lad DP, Varma S, Varma N, et al. Regulatory T-cell and T-helper 17 balance in chronic lymphocytic leukemia progression and autoimmune cytopenias. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:2424-2428.
- Mao C, Wang S, Xiao Y, et al. Impairment of regulatory capacity of CD4+CD25+ regulatory T cells mediated by dendritic cell polarization and hyperthyroidism in Graves' disease. *J Immunol*. 2011;186:4734-4743.
- Glick AB, Wodzinski A, Fu P, et al. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2013;23:871-878.
- Raposo L, Martins S, Ferreira D, et al. Metabolic Syndrome, Thyroid Function and Autoimmunity - The POMETS Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19:75-83.
- Liu Y, Tang X, Tian J, et al. Th17/Treg cells imbalance and GITRL profile in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Int J Mol Sci*. 2014;15:21674-21686.
- Li C, Yuan J, Zhu YF, et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40:245-252.
- Chen WH, Chen YK, Lin CL, et al. Hashimoto's thyroiditis, risk of coronary heart disease, and L-thyroxine treatment: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:109-114.
- He M, Zhang W, Dong Y, et al. Pro-inflammation NF-κB signaling triggers a positive feedback via enhancing cholesterol accumulation in liver cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36:15.
- Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48.
- Zhou H, Liu F. Regulation, Communication, and Functional Roles of Adipose Tissue-Resident CD4+ T Cells in the Control of Metabolic Homeostasis. *Front Immunol*. 2018;9:1961.
- Kato I, Tajima K, Suchi T, et al. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res*. 1985;76:1085-1090.
- Holm LE, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med*. 1985;312:601-604.
- Tao L, Liu H, Gong Y. Role and mechanism of the Th17/Treg cell balance in the development and progression of insulin resistance. *Mol Cell Biochem*. 2019;459:183-188.

20. Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, et al. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol.* 1985;248:593-601.
21. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4930-4937.
22. Liu J, Duan Y, Fu J et al. Association between thyroid hormones, thyroid antibodies, and cardiometabolic factors in non-obese individuals with normal thyroid function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:130.
23. Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, et al Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology.* 2013;145:366-374.
24. O'Rourke RW, Lumeng CN. Obesity heats up adipose tissue lymphocytes. *Gastroenterology.* 2013;145:282-285.
25. Chuang HC, Sheu WH, Lin YT, et al. HGK/MAP4K4 deficiency induces TRAF2 stabilization and Th17 differentiation leading to insulin resistance. *Nat Commun.* 2014;5:4602.
26. Vitales-Noyola M, Ramos-Levi AM, Martínez-Hernández R, et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine.* 2017;57:409-417.
27. Giordano C, Stassi G, De Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science.* 1997;275:960-963.
28. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Coexistence of chronic lymphocytic leukemia and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Hematol.* 2006;85:811-812.
29. Zhou YP, Pena JC, Roe MW, et al. Overexpression of Bcl-x(L) in beta-cells prevents cell death but impairs mitochondrial signal for insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278:340-351.
30. Luciani DS, White SA, Widenmaier SB, et al. Bcl-2 and Bcl-xL suppress glucose signaling in pancreatic  $\beta$ -cells. *Diabetes.* 2013;62:170-182.
31. Ougolkov AV, Bone ND, Fernandez-Zapico ME, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 activity leads to epigenetic silencing of nuclear factor kappaB target genes and induction of apoptosis in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood.* 2007;110:735-742.
32. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2008;122:1418-1421.
33. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7:279-288.
34. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol.* 2006;169:1505-1522.
35. Henriksen EJ, Dokken BB. Role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Drug Targets.* 2006;7:1435-1441.
36. Rebolleda N, Losada-Fernandez I, Perez-Chacon G, et al. Synergistic Activity of Deguelin and Fludarabine in Cells from Chronic Lymphocytic Leukemia Patients and in the New Zealand Black Murine Model. *PLoS One.* 2016;11:0154159.
37. Kulikov R, Boehme KA, Blattner C. Glycogen synthase kinase 3-dependent phosphorylation of Mdm2 regulates p53 abundance. *Mol Cell Biol.* 2005;25:7170-7180.