

ARAŞTIRMA

Selma Yazıcı¹,
Serkan Bulur²,
Serhat Bahadır Sözen³,
Yalkın Çalık¹,
Ali Erdem Baki¹,
Elif Önder⁴,
Hakan Ozhan³,
Mehmet Yazıcı³,
Safnaz Ataoğlu¹

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
AD. Düzce,

² Düzce Atatürk Devlet Hastanesi,
Kardiyoloji Bölümü, Düzce,

³ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD. Düzce,

⁴ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD. Düzce

İletişim Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Selma Yazıcı
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD.
81620, Düzce
Tel: 0380 541 41 07
Faks: 0380 541 44 86
E-mail: drselmayazici@yahoo.com

Romatoid Artritli Hastalarda Lipid Parametrelerinin Değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada romatoid artritli hastalarda serum lipid parametrelerinin düzeyi ve bunların hastalık aktivitesi ile ilişkisi araştırıldı.

Materyal ve Metot: Çalışmamıza 46 RA hastası ve 31 sağlıklı birey dahil edildi. Hastalık süresi 0 ile 12 yıl arasında (ortalama 4.2± 4.3 yıl) idi. Her iki grupta da plazma trigliserid (TG), total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K), HDL kolesterol (HDL-K) ölçümleri yapıldı. Ayrıca RA grubundaki hastalarda serum yüksek duyarlılık CRP, CRP, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve romatoid faktör ölçümleri yapıldı.

Bulgular: RA grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, serum TG seviyeleri sırasıyla 134±76 mg/dl ve 179±113mg/dl (p=0.310), serum TK seviyeleri 176±36 mg/dl ve 195±49 mg/dl (p=0.320), serum LDL-K seviyeleri 103±33mg/dl ve 116±41mg/dl (p=0.420), serum HDL-K seviyeleri 50±15mg/dl ve 47±12mg/dl (p=0.570) olarak bulundu. Yapılan korelasyon analizinde herhangi bir lipid parametresi ile CRP ve ESH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: RA hastaları ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında lipid parametreleri benzer bulundu. Ayrıca hastalığın aktivitesi ile lipid parametreleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Romatoid Artrit, Lipit Parametreleri, Ateroskleroz

Evaluation of Lipid Parameters in Patients with Rheumatoid Arthritis

ABSTRACT

Aim: In this study, it was investigated levels of serum lipid parameters in patients with rheumatoid arthritis and the association between these parameters and disease activity markers.

Material and Method: 46 patients with RA diagnosed and 31 healthy people as a control group were included in this study. Duration of disease ranged from 0 to 12 years (mean 4,2 ± 4,3 years). In both groups serum total cholesterol (TK), triglyceride (TG), LDL-cholesterol (LDL-K), HDL-cholesterol (HDL-K) levels were analyzed. Also in RA group, serum high sensitive CRP (hsCRP), CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and rheumatoid factor (RF) levels were analyzed.

Results: In RA and control groups, serum TG levels were 134±76 mg/dl and 179±113mg/dl (p=0.310), serum TK levels were 176±36 mg/dl and 195±49 mg/dl (p=0.320), serum LDL-K levels were 103±33mg/dl and 116±41mg/dl (p=0.420), serum HDL-K levels were 50±15mg/dl and 47±12mg/dl (p=0.570). In correlation analysis, it was not found a significant correlation between any lipid parameters and CRP or ESR.

Conclusion: As a result, it was found that lipid parameters of patients with RA were similar to healthy subjects' values. In addition, it was not found a significant correlation between any lipid parameters and diseases activity markers such as CRP and ESR.

Keywords: Rheumatoid Arthritis, Lipid Parameters, Atherosclerosis

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA) hastalarında yapılan çalışmalar gösterdi ki; en sık ölüm nedenleri başta koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği (%35-50) olmak üzere kardiyovasküler hastalıklardır. RA'da kalp tutulumu oldukça sık görülmesine rağmen semptomatik kalp hastalığı seyrek görülmekte ve kardiyovasküler bulgular çoğunlukla sessiz seyretmektedir (1-4). Bu hastalarda kardiyovasküler riskteki artış hızlanmış ateroskleroz ile de ilişkili olup ateroskleroz gelişiminde geleneksel risk faktörlerinden farklı bir mekanizmanın rol oynayabileceği belirtilmiştir (5-8). Bu nedenle RA hastalarında kardiyovasküler hastalık varlığının ve lipid parametreleri gibi ilişkili risk faktörlerinin erken dönemlerde tanımlanması çok önemlidir.

RA hastalarında lipid parametreleri ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte bu çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir (9-14).

Tedavi uygulanmayan aktif RA hastalarında yapılan çalışmalarda hastalığın aktivasyonu ile serum o dönemdeki kolesterol düzeyi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Özellikle hastalığın aktif döneminde artmış düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) buna eşlik eden düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) ve Total Kolesterol/HDL-K oranı, dolayısıyla bu parametrelerdeki değişikliklerle yüksek aterosklerotik hastalık riskinin ortaya çıkabileceği düşünülmüştür (15-16). Ayrıca birkaç çalışmada HDL-K'nin C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) gibi inflamasyon belirteçleri ile ilişki olduğu belirtilmiştir (17-19).

Biz de çalışmamızda RA hastalarında serum lipid parametrelerinin düzeylerini belirleyip bunların inflamatuvar faktörler, hastalık süresi ve tedavi ile olası ilişkilerini incelemeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOT

Hasta seçimi: Hasta popülasyonu Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon polikliniğinde takip edilmekte olup Ocak 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında kontrol amaçlı veya çeşitli yakınmalar nedeniyle polikliniğe başvuruları sonrası RA tanısı alan hastalardan oluşturuldu. Tanı American College of Rheumatology'nin önermiş olduğu tanı kriterlerine göre konuldu (20). Hasta grubunda yaş ortalaması 51 (22- 67 yaş) olan toplam 46 (8 Erkek, 38 Kadın) birey

mevcuttu. Kontrol grubu olarak ise herhangi bir hastalığı olmayan benzer yaş (ortalama 49 yıl) ve cinsiyete sahip 31 (3 Erkek, 28 Kadın) birey alındı. Diabetes mellitusu, şüphelenilen veya bilinen koroner arter hastalığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında ölçülen, akut veya kronik inflamatuvar hastalığı, böbrek hastalığı, orta/ileri kapak hastalığı, atriyal fibrilasyon/flutter gibi taşiaritmi ve bradiaritmisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Tüm bireylerin M-mode ve 2-D görüntüleri, spektral ve renkli akım Doppler ekokardiyografik incelemeleri 3,5 Mhz prob kullanılarak Vivid 3 ekokardiyografi cihazı (General Electric, Haifa, İsrail) ile standart görüntüler alınarak yapıldı.

Biyokimyasal İnceleme: Tüm bireylerden kan örnekleri yaklaşık 10 saatlik açlık sonrası sabah saatlerinde alındı. Her bir kanda rutin olarak biyokimya [açlık kan şekeri (AKŞ), üre, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), Total kolesterol (TK), trigliserid (TG), LDL-K, HDL-K, sodyum, potasyum ve klor], hemogram (hemoglobin, hematokrit, platelet sayısı) ve hasta grubunda ek olarak homosistein, yüksek duyarlılık C reaktif protein (hsCRP), CRP, ESH ve Romatoid Faktör (RF) ölçümleri yapıldı.

İstatistiksel Analiz: Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Parametrik veriler ortalama±standart deviasyon olarak, non-parametrik veriler ise % olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılması için "Student-t" testi, kategorik verilerin karşılaştırılması için ise "Ki-Kare" testi kullanıldı. Korelasyon analizleri değişkenin dağılımına göre Pearson veya Spearman korelasyon testleri ile yapıldı. İstatistiksel analizler yapılırken p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet dağılımı ve biyokimyasal parametreler yönünden benzer özellikte idi. RA'lılarda ortalama hastalık süresi 4,2±4,3 yıl (yeni tanı alan en uzun 12 yıl) idi. Hasta grubundaki bireylerin albumin değerleri kontrol grubundaki bireylerden anlamlı olarak yüksek olmasına karşın her iki grupta da albumin değerleri normal sınırlar içinde idi. RA grubunda ESH, CRP, hsCRP, homosistein ve RF değerleri yüksekti. Her iki grubun hemoglobin değerleri ve trombosit

sayıları arasında önemli bir fark saptanmasa da hasta grubunun ortalama hemogloblin değeri (12 ± 1.7 g/dl) kontrol grubuna göre (13.5 ± 1.3 g/dl) daha düşüktü (**Tablo 1**). Ekokardiyografik incelemede RA grubunun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), sistol sonu ve diyastol sonu sol ventrikül çapları

kontrol grubu ile benzerdi. Yapılan korelasyon analizinde herhangi bir lipit parametresinin düzeyi ile ne ESH, CRP, hsCRP, RF değerleri gibi hastalığın aktivitesine işaret eden parametrelerden biri ne de hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunabildi.

Tablo 1. Hastaların demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Romatoid Artrit (n=46)	Kontrol (n=31)	p
Yaş (yıl)	51 ± 10	45 ± 9	=0.06
Hastalık süresi (yıl)	4,2 ± 4,3	-	-
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	91 ± 9	95 ± 7	=0.210
Kreatinin (mg/dl)	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,2	=0.410
Albumin (g/L)	4,1 ± 0,5	4,5 ± 0,7	=0.001
Trigliserit (mg/dl)	134 ± 76	179 ± 113	=0.310
Total Kolesterol (mg/dl)	176 ± 36	195 ± 49	=0.320
HDL- Kolesterol (mg/dl)	50 ± 15	47 ± 12	=0.570
LDL- Kolesterol (mg/dl)	103 ± 33	116 ± 41	=0.420
Hemogloblin (mg/dl)	12 ± 1,7	13,5 ± 1,3	=0.220
Eritrosit Sedimentasyon hızı (mm/h)	51 ± 30	-	-
C-reaktif protein (CRP, mg/dl)	7 ± 14	-	-
Yüksek duyarlı CRP (mg/dl)	2,3 ± 2,3	-	-
Homosistein (Umol/L)	9,5 ± 3,2	-	-
Romatoid Faktör (U/L)	59 ± 76	-	-
Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı (cm)	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,3	=0.900
Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı (cm)	3,0 ± 0,4	2,9 ± 0,2	=0.720
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	65 ± 4	65 ± 5	=0.760

TARTIŞMA

Çalışmamızda RA hastalarında kan TK, LDL-K ve TG düzeyleri sağlıklı bireylerdeki ölçüm değerlerine kıyasla daha düşük olmasına karşın aradaki fark anlamlı olmayıp, HDL-K düzeyleri de sağlıklı bireylerle benzer bulundu. Ayrıca yapılan korelasyon analizinde herhangi bir lipit parametresi ile ne ESH, CRP, hsCRP, RF gibi hastalığın aktivitesine işaret eden parametrelerden biri ne de hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunabildi. Dursunoğlu ve ark. (10) toplam 87 kadın RA hastası ve 50 kontrol grubu sağlıklı kadın bireyi dahil ettikleri çalışmada her iki grupta TK, TG, LDL-K ve HDL-K düzeylerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada RA ve kontrol grubu karşılaştırıldığında T.K düzeyi ve LDL-K düzeyleri benzer olmasına karşın (ikisi için $p > 0.05$), TG düzeyleri ve TK./HDL-K oranları anlamlı olarak yüksek ve HDL-K düzeyleri anlamlı olarak düşük ($p < 0.01$) bulundu. Sonuç olarak bu çalışmada RA hastalarında düşük HDL-K düzeylerinin ve

artmış TK./HDL-K oranı ile yükselmiş TG düzeylerinin ateroskleroz riskini arttırabileceği belirtilmiştir. Nas ve ark. (11)'nin 72 RA hastası ve 57 sağlıklı bireyle yaptıkları çalışmalarında (çalışmada), RA grubunda TK ($p < 0.001$) ve TG ($p < 0.001$) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük bulmalarına karşın LDL-K düzeyleri normallere göre daha düşük ve HDL-K düzeyleri ise daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Rexhepaj ve ark. (12) tarafından RA hastalarında TK, TG değerleri kontrol grubunun değerleriyle kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Diğer bir çalışmada da benzer şekilde Wislowska ve ark. (13) tarafından 30 RA hastasındaki TG, TK, HDL-K ve LDL-K değerleri sağlıklı bireylerdeki değerler ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat bu çalışmada hasta sayısı bizim çalışmamıza göre az ve hastalık süresi ortalama 12 yıl kadar olup

çalışmamızdaki hastalık süresine kıyasla (4,2±4,3 yıl) oldukça fazla idi. Bu hastaların daha uzun süre tedavi alıyor oluşu, TNF antagonisti ve kortikosteroid türevi tedavi ajanlarının daha sık kullanılmış olabileceğinden, lipid parametrelerinde bu iki nedenin değişiklere yol açması muhtemeldir. Nitekim, önceki bazı çalışmalarda kortikosteroidlerin inflamasyonu baskıladığı ve inflamasyonun proaterojenik etkilerini azalttığı gösterilmiştir (21). Ayrıca kortikosteroid tedavisinin HDL-K subfraksiyonunu düzelttiği, fakat TK, LDL-K ve TG düzeylerini yükselttiği ve net etkinin doza bağlı olduğu belirtilmiştir. Düşük dozlarda önemli bir değişiklik olmamasına karşın >10 mg/g üzerindeki dozlarda TG ve LDL-K artacağı bildirilmiştir (22-23). Benzer şekilde anti TNF tedavisi ile de lipid düzeylerinde farklı sonuçlar ortaya çıktığı bildirilmiştir (24). Çalışmamızda sadece 7 hastada anti TNF ajan tedavisi verilmiş olup hastaların yarısından fazlasında da değişik zamanlarda ve farklı dozlarda steroid kullanılmıştır. Çalışma sonuçları arasındaki farkların bir kısmı hasta seçimi ve dışlama kriterlerindeki farklılıklar, örneklemin büyüklüğü, hastalığın evresi, eşlik eden komplikasyonlar ve verilen tedavilerin farklılıkları ile açıklanabilir. Sigaraya ek olarak, fiziksel inaktivite, hipertansiyon, DM ve obezite gibi komorbid durumlar RA'da ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olmasına karşın bu risk faktörleriyle ilgili yeterince kanıt yoktur. RA'da dislipidemi verileri değişkenlik göstermesine rağmen azalmış HDL-K ve artmış LDL-K değerlerinin doğrudan

aterosklerozu ağırlaştırmaktan ziyade kronik inflamasyona sekonder olabileceği ve bu yüzden RA ile ilişkili aterosklerozun sadece bilinen risk faktörleri ile açıklanamayacağı öne sürülmektedir (25-28).

Çalışmamızdaki RA hastalarında, diğer birçok çalışmaya benzer şekilde lipid parametrelerinin sağlıklı bireylere benzer oluşu daha önce de iddia edildiği gibi RA'da gelişen aterosklerotik değişimlerin sadece lipid parametrelerindeki anormalliklerle açıklanamayacağı düşüncesini desteklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda RA'li hastaların, sağlıklı bireylerle benzer lipid profiline sahip olduğu belirlenmiştir. Sonuçlarımız bu konuyla ilgili önceki bazı çalışmaların sonuçlarını desteklemekle birlikte hasta sayımızın ve hastalık süresinin nispeten az oluşu belirgin farklılıkların ortaya çıkmasını engellemiş olabilir. Bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için daha fazla RA hastasını içeren büyük ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın Sınırlılıkları: Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri prospektif olmaması nedeniyle diğer çalışmalarda olduğu gibi lipid anormalliklerinin uzun dönemde bu hastalarda yol açacağı sonuçların öngörülemeyişidir. Ek olarak lipid profilini etkilemesi muhtemel asemptomatik seyirli subklinik tiroit/ paratiroit patolojileri vb. sekonder dislipidemi nedenlerinin hepsinin dışlanamayışı diğer bir eksikliktir.

KAYNAKLAR

1. Bacon PA, Moots RJ. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (Ed). Arthritis and Allied Conditions. 13th Ed, Pennsylvania: Williams and Wilkins, 1997; 71, 1088.
2. Dedhia HV, DiBartolomeo A. Rheumatoid arthritis. Review. Crit Care Clin 2002;18:841-854.
3. Sattar N, McCarey WD, Capell H et al. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 2003;108: 2957- 2963.
4. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Cardiology 1989;76: 71-77.
5. Del Rincon I, O'leary DH, Freeman GL, Escalante A. Acceleration of atherosclerosis during the course of rheumatoid arthritis. Atherosclerosis 2007;195:354-360.
6. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. Semin Arthritis Rheum 2005;35:8-17.
7. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum 2001;44:2737-2745.
8. Dessein PH, Joffe BI, Veller MG et al. Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors are associated with atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:435-442.

9. Nurmohamed MT. Atherogenic lipid profiles and its management in patients with rheumatoid arthritis. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3:845-852.
10. Dursunoğlu D, Evrengül E, Polat B ve ark. Romatoid artritli hastalarda lipoprotein (a) ve lipidler: serum düzeyleri ve inflamasyonla ilişkisi. *MN-Kardiyoloji Dergisi* 2003;10:277-282.
11. Gür A, Nas K, Çolpan L, Çevik R, Erdoğan F, Saraç A. Romatoid Artritli Hastalarda Kardiyak Mortaliteden Sorumlu Faktör Serum Lipid Profilindeki Değişimler midir? *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1999;2:18-26.
12. Rexhepaj N, Bajraktari G, Berisha I et al. Left and right ventricular diastolic functions in patients with rheumatoid arthritis without clinically evident cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2006;60:683-688.
13. Wislowska M, Jaszczuk B, Kochmański M, Sypuła S, Sztechman M. Diastolic heart function in RA patients. *Rheumatol Int* 2008;28: 513-519.
14. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2541-2549.
15. Park YB, Lee SK, Lee WK et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701-1704.
16. White D, Fayez S, Doube A. Atherogenic lipid profiles in rheumatoid arthritis. *NZ Med J* 2006;119:U21-25
17. Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:321-325.
18. van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:184-188.
19. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1219-1223.
20. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
21. Boers M, Nurmohammed MT, Doelman CJ et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62: 842-845.
22. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 2005;112: 3337-3347.
23. Snow MH, Mikuls TR. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17: 234-241.
24. Popa C, van den Hoogen FH, Radstake TR et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1503-1507.
25. James RW. A long and winding road: defining the biological role and clinical importance of paraoxonases. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1052-1059.
26. Park YB, Ahn CW, Choi HK et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-1719.
27. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:99-106.
28. Van Doornum S, Mc Coll G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-873.