

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
İMMÜNOLOJİ-ROMATOLOJİ BİLİM DALI  
İZMİR

ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA VÜCUT  
KOMPOZİSYONU

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ROMATOLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Servet AKAR

108480

108480

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Nurullah AKKOÇ

Aralık 2001

Yaşamımda severek yapabileceğimi bildiğim tek iş, romatoliyi anlamama, sevmeme yardımcı olan ve öğrenmenin sınırları olmadığını gösteren, çalışma hevesi ve temposunu hayranlıkla izlediğim (ancak itiraf edeyim ki bazen beni korkutan) değerli tez hocam sayın Prof. Dr. Nurullah Akkoç'a üzerimdeki hakkı ve emeği için şükran borçluyum.

Çalışma ortamımızın havasını ısıtan ve Nurullah abi ile hep küçük bir aile olduğumuzu hatırlatan, kendisini ablalarım kadar sevdiğimi bilen, her konuda desteğini bizden esirgemeyen sayın Doç. Dr. Fatoş Önen'e (burada abla diyebilmeyi daha çok isterdim) teşekkür ederim.

İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. İlkay Şimşek, sayın Yrd. Doç. Dr. Abdurrahman Çömlekçi'ye ve çalışma arkadaşım, dayanağım sayın Merih Birlik'e ayrıca teşekkür etmek isterim.

Ve ailem; annem, babam, kardeşlerim ve yaşantımızın bu döneminde belki de başımıza gelen en güzel şey olan sen *bebeğim* uzaklarda ama biliyorum ki en yakınımdasınız. Anlıyorum ki sevginiz ve desteğiniz hayatımın her döneminde, vazgeçilmez tek yaşam kaynağım olacak.

Servet Akar, 2001

## KISALTMALAR

<b>ACR:</b>	Amerikan Romatizma Cemiyeti
<b>BIA:</b>	Biyoelektrik impedans analizi
<b>BMC:</b>	Kemik mineral içeriği
<b>BMD:</b>	Kemik mineral dansitesi
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>DEXA:</b>	Dual enerji X-ray absorpsiyometri
<b>DMARD:</b>	Hastalığı modifiye eden ilaç
<b>ESR:</b>	Eritrosit sedimantasyon hızı
<b>FT3:</b>	Serbest T3
<b>FT4:</b>	Serbest T4
<b>GIS:</b>	Gastro intestinal sistem
<b>GH:</b>	Growth hormon
<b>HAQ:</b>	Sağlık değerlendirme anketi
<b>HDL:</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HLA:</b>	İnsan lökosit antijenleri
<b>IGF-1:</b>	İnsülin benzeri growth faktör-1
<b>IL-1:</b>	İnterlökin 1
<b>KVH:</b>	Kardiyovasküler hastalıklar
<b>LBM:</b>	Yağsız vücut kitlesi (Lean body mass)
<b>LDL:</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>MCF:</b>	Metakarpofalangeal
<b>MHC:</b>	Major histokompatibilite kompleks
<b>MTF:</b>	Metatarsofalangeal
<b>PIF:</b>	Proksimal interfalangeal
<b>RA:</b>	Romatoid Artrit
<b>RF:</b>	Romatoid faktör
<b>SFA:</b>	Subkutan abdominal yağ alanı
<b>SMO:</b>	Standardize mortalite oranı
<b>SSS:</b>	Santral sinir sistemi
<b>TFA:</b>	Total abdominal yağ alanı
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Tümör nekrozis faktör $\alpha$
<b>TSH:</b>	Tiroid stimülan hormon
<b>VA:</b>	Vücut ağırlığı
<b>VFA:</b>	Visseral yağ alanı
<b>VKİ:</b>	Vücut kitle indeksi

## **İÇİNDEKİLER**

<b>1. TÜRKÇE ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. İNGİLİZCE ÖZET</b>	<b>3</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>5</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	
<b>1. ROMATOİD ARTRİT</b>	
1. Klinik Bulgular	7
2. Patofizyoloji	
1. Genetik	8
2. T hücreleri	8
3. Sitokinler	9
4. Kemokinler	10
5. Matriks metalloproteinazları	10
6. Adezyon molekülleri	10
7. Anjiogenez	10
8. Diğer inflamatuvar mediyatörler	11
3. Romatoid artritli hastalarda uzun dönemde hastalık sonuçları	11
1. Radyolojik progresyon	12
2. Fonksiyonel kapasitede azalma	12
3. İş gücü kaybı	13
4. Prematür mortalite	13
1. Romatoid artrit yaşam beklentisini kısaltıyor olabilir mi?	14
2. Romatoid artritli hastalarda mortalite ile ilişkili olabilecek faktörler	15
3. Romatoid artritli hastalarda ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar	16
<b>2. VÜCUT KOMPOZİSYONU VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ</b>	<b>17</b>
1. Sağlıklı bireylerde ve hastalık durumunda vücut kompozisyonu	
1. Yağsız vücut kitlesi	19
<b>3. ROMATOİD ARTRİTTE VÜCUT KOMPOZİSYONU VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER</b>	<b>22</b>

<b>4. OBEZİTE</b>	<b>25</b>
1. Obezite-mortalite ilişkisi	25
2. Obezite-morbidite ilişkisi	26
3. Visseral (abdominal / santral / Android) obezite	27
<b>5. MATERYAL-METOD</b>	
1. Hastalar ve kontrol grubu	30
2. Yöntemler	31
<b>6. BULGULAR</b>	<b>35</b>
<b>7. TARTIŞMA</b>	<b>43</b>
<b>8. SONUÇLAR</b>	<b>52</b>
<b>9. KAYNAKÇA</b>	<b>53</b>



## 1. ÖZET

### ROMATOİD ARTRİTLİ HASTALARDA VÜCUT KOMPOZİSYONU

**Anahtar Sözcükler:** Romatoid artrit, vücut kompozisyonu, obezite

**Amaç:** Daha önce romatoid artritli (RA) hastalarda yağsız vücut kitlesinde, kemik mineral içeriğinde (BMC) azalma, yağ kitlesinde artma şeklinde vücut kompozisyon değişiklikleri bildirilmiştir. Yağsız vücut kitlesindeki azalmanın ve total yağ kitlesindeki artmanın RA'da görülen artmış mortalite ve morbidite ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bu duruma, hastalarda görülen sitokin ve hormon üretimindeki değişiklikler ile azalmış fiziksel aktivitenin yol açtığı düşünülmektedir. Genellikle vücut kompozisyon değişikliklerinin bildirildiği çalışmalarda yaş ve cinsiyet uyumlu kontroller kullanılmış olmasına rağmen, vücut kitle indekslerinin (VKI) uyumluluğuna dikkat edilmemiştir. Bu çalışmada RA'lı hastalarda vücut kompozisyon parametrelerini araştırarak, yaş, cinsiyet ve VKI uyumlu kontrollerle karşılaştırdık. Ayrıca, vücut kompozisyon değişikliklerinin lipid metabolizmasında anormalliklere neden olduğu bilindiğinden RA'lı hastaların ve kontrollerin lipid profillerine bakılarak vücut kompozisyonu ile ilişkisi araştırıldı.

**Metod:** Amerikan Romatizma Cemiyeti'nin (ACR) RA için belirlediği sınıflandırma kriterlerine uyan 66 RA'lı hasta (56 kadın, 10 erkek ve ortalama yaşları;  $55.14 \pm 10.8$ ) ve 31 sağlıklı kontrol (25 kadın, 6 erkek ve ortalama yaşları  $53.8 \pm 8.6$ ) çalışmaya dahil edildi. Romatoid artritli hastalarımızın

ortalama hastalık süreleri  $9.2 \pm 9.6$  yıl; ortalama ACR fonksiyonel sınıfları  $2.3 \pm 1.0$  idi. Vücut kompozisyonu antropometrik, biyoelektrik impedans analizi, dual-enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemleri ile değerlendirildi. Abdominal yağ alanlarının değerlendirilmesi için bilgisayarlı tomografi kullanıldı.

**Sonuçlar:** RA'lı hastalar ve kontroller arasında VKI (sırasıyla,  $27.5 \pm 4.8$   $\text{kg/m}^2$  ve  $28.1 \pm 4.8$   $\text{kg/m}^2$ ), total vücut yağı yüzdesi (sırasıyla,  $36.3 \pm 8.0$  ve  $35.4 \pm 7.8$ ), yağsız vücut kitlesi yüzdesi (sırasıyla,  $60.9 \pm 8.5$  ve  $61.9 \pm 7.8$ ) ve visseral yağ alanı (VFA) (sırasıyla,  $144.2 \pm 41.4$   $\text{cm}^2$  ve  $145.9 \pm 49.4$   $\text{cm}^2$ ) açısından fark bulunmadı. DEXA yöntemi ile ölçülen BMC'nin RA'lı hastalarda ( $1805.2 \pm 358.8$  g) kontrollere göre ( $2074.0 \pm 295.8$  g) anlamlı düşük olduğu görüldü ( $p=0.004$ ). Serum total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein, trigliserid düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında benzer olmasına rağmen hastaların yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulundu (sırasıyla,  $63.9 \pm 14.7$  ve  $50.5 \pm 13.7$  mg/dl ve  $p<0.0001$ ).

**Sonuç:** RA'lı hastalarda arttığı bilinen mortalite ve morbidite, vücut kompozisyonu değişikliklerine bağlı gözükmemektedir

## 2. SUMMARY

### BODY COMPOSITION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

**Key words:** Arthritis, rheumatoid, body composition, obesity

**Purpose:** Changes in body composition (reduced lean body mass, bone mineral content [BMC] and increased fat mass) in rheumatoid arthritis (RA) have been reported previously. It has been suggested that decreased lean body mass and increased total body fat were related with increased morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis. This has been explained by changes in cytokine and hormone production and also by decreased physical activity. However, in these studies age and sex but not body mass index (BMI) matched controls were used. Primary objective of this study was to evaluate body composition in RA patients and compare it with age, sex, and BMI matched controls. As body composition changes may cause lipid metabolism disturbances, we also investigated lipid profiles in our patient and control groups and if they were related with body composition parameters.

**Methods:** Sixty-six RA patients (ACR 1987) (56 female and 10 male; mean age  $55.14 \pm 10.8$ ) and 31 healthy controls (25 female, 6 male;  $53.8 \pm 8.6$ ) were included in this study. Mean disease duration for RA patients was  $9.2 \pm 9.6$  years and mean ACR functional class was  $2.3 \pm 1.0$ . Body composition was measured by anthropometrically, bioimpedance analysis and dual-energy



X-ray absorptiometry (DEXA). Visceral adipose tissue (VFA) was assessed with computed tomography.

**Results:** There was no significant difference between the patient and control groups regarding to BMI ( $27.5 \pm 4.8$  vs  $28.1 \pm 4.8$  kg/m<sup>2</sup> respectively), total body fat percent ( $36.3 \pm 8.0$  vs  $35.4 \pm 7.8$  respectively), lean mass percent (mean  $60.9 \pm 8.5$  vs  $61.9 \pm 7.8$  respectively) and visceral fat area (VFA) ( $144.2 \pm 41.4$  cm<sup>2</sup> vs  $145.9 \pm 49.4$  cm<sup>2</sup> respectively). BMC was found to be significantly lower in RA patients (mean BMC in patients  $1805.2 \pm 358.8$  g vs in controls  $2074.0 \pm 295.8$  g;  $p=0.004$ ). Although serum levels of cholesterol, low density lipoproteins and triglycerides were not different between the patient and control groups, serum levels of high density lipoproteins (HDL) were significantly high in patients ( $63.9 \pm 14.7$  mg/dl vs  $50.5 \pm 13.7$  mg/dl respectively;  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Factors other than body composition should be related with excess mortality and morbidity in patients with rheumatoid arthritis.

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatoid artrit kronik poliartrit ile karakterli sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Toplumdaki sıklığı %1 olup inflamatuvar poliartrit ile giden hastalıklar arasında en sık görülenidir (1, 2). Günümüzde çoğu romatolog, RA'nın klinik tablosunun daha önceki kuşaklara göre belirgin olarak iyileştiğine inanmaktadır (3). Ancak yine de kas atrofisi, güçsüzlük, yorgunluk, egzersiz kapasitesinde azalma RA'lı hastalarda sık görülen sorunlardır (4-6). Fonksiyonel kapasitedeki bu azalma, hastalığın inflamatuvar doğasından ve inaktiviteden kaynaklanıyor olabilir (7).

Romatoid artrit uzun dönemde yalnızca fonksiyonel kapasitede ve iş gücünde kayba yol açmadığı, aynı zamanda hastaların yaşam beklentilerinde kısalmaya da neden olduğu gösterilmiştir (8-17). Bu konuda çarpıcı bir bulgu da Rochester çalışmasında genel popülasyonda ortalama yaşam sürelerinin 30 yıllık dönemde artmış olmasına karşılık, benzer yaş ve cinsiyetteki RA'lı hastalarda ortalama yaşam süresinin değişmemesidir (12). RA'lı hastalarda görülen bu mortalite artışı değişik nedenlere bağlı olabilir.

Son dönemde RA'lı hastalarda yağsız vücut kitlesinde (LBM) azalma (18-20), total vücut yağında artma (18) şeklinde vücut kompozisyonu değişiklikleri olabileceği yolunda bulgular edinilmiştir. Bu değişikliklerin hem fonksiyonel kapasitede azalma, hem de mortalite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (5, 21). Gerçekten akut ve kronik hastalıklarda yapılan çalışmalar, LBM kaybının mortalitenin iyi bir belirleyicisi olabileceğini göstermiştir (22-24).

Romatoid artrit mortalite çalışmalarında en sık ölüm nedeni olarak kardiyovasküler hastalıklar (KVH) saptanmaktadır (8, 10, 13, 15, 25-27).

Vücut yağ miktarındaki artışın, özellikle santral dağılımının mortalite artışı ile ilişkisi bilinmektedir (28-31). Aynı zamanda vücut yağ artışı ve santral yağlanma, koroner arter hastalığı (32) ve koroner arter hastalığının major risk faktörleri olan hipertansiyon (33, 34), hiperlipidemi (35, 36) ve tip II diyabet (37-39) gelişimi ile de ilişkili görülmektedir. Bu nedenlerle, RA'lı hastalarda vücut kompozisyon değişiklikleri, KVH ve mortalite artışını açıklamakta yardımcı olabilir.

Bu çalışmada; artmış mortalite ile birlikteliği bilinen kardiyovasküler hastalıkların (40) ve buna bağlı ölümlerin sık görüldüğü bir hastalık olan RA'da vücut kompozisyonun değişiklikleri araştırıldı. Daha önceki araştırmalarda RA'lı hastalarda LBM azalması ve total vücut yağ kitlesinde artış olabileceği yolunda bulgular olmakla beraber, bu çalışmada yaş ve cinsiyet uyumlu kontroller veya genel toplum normları kullanılmıştır (18-20). Biz bu çalışmada RA'lı hastaları sadece yaş ve cins değil, aynı zamanda VKI de uygun kontrollerle karşılaştırdık.

Visseral yağ kitlesindeki artışın ateroskleroz ve ilişkili risk faktörleri ile daha iyi korelasyon gösterdiği (41-46) bilinmektedir. Bu nedenle çalışmamızda yağ dağılımını objektif olarak değerlendirmek ve abdominal yağ alanlarını ölçmek için RA'lı hastalarda kullanılmamış bir yöntem olan bilgisayarlı tomografiyi kullandık.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. ROMATOİD ARTRİT

Romatoid artrit özellikle sinovyal eklemleri tutan kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Dünyanın her yerinde görülebilen bu hastalığın sıklığı yaklaşık %1, kadın/erkek oranı; 2.5/1 olarak bildirilmiştir (1, 2). Hemen her yaşta başlayabilmekle beraber, 40-70 yaşları arasında en sık görülmektedir (2).

#### 4.1.1. Klinik bulgular

Tablo 1. Romatoid artrit klinik bulgular

Belirtiler
<ul style="list-style-type: none"><li>• Eklem şişliği</li><li>• Ağrı/katılık (sabahları, &gt;1 saat)</li><li>• Güçsüzlük</li><li>• Deformite</li><li>• Halsizlik</li><li>• Yorgunluk</li><li>• Ateş</li><li>• Kilo kaybı</li><li>• Depresyon</li></ul>
Bulgular
<ul style="list-style-type: none"><li>• Palpasyonda hassasiyet</li><li>• Sinovyal kalınlaşma</li><li>• Efüzyon (erken)</li><li>• Eritem (erken)</li><li>• Hareket kısıtlılığı (geç)</li><li>• Ankiloz (geç)</li><li>• Subluksasyon (geç)</li></ul>
Dağılım
<ul style="list-style-type: none"><li>• Simetrik (özellikle geç)</li><li>• Daha çok distal</li><li>• PIF, MCF/MTF, el bileği/ayak bileği &gt; dirsek/diz, omuz/kalça</li></ul>
PIF=proksimal interfalangeal, MCF=Metakarpofalangeal, MTF=Metatarsfalangeal

Tablo 2. Eklem dışı tutulum

Organ/sistem	Tutulum
Cilt	Romatoid nodül, vaskülit
Göz	Keratokonjonktivitis sikka, iritis, episkleritis
Ağız	Tükrük bezi inflamasyonu
Solunum	Pulmoner fibroz, plöral efüzyon, krikaritenoid inflamasyon
Kardiyak	Perikardit, valvüler nodül oluşumu, myokardit
Nörolojik	Mononöritis, sinir sıkışması, servikal instabilite
Karaciğer	Aminotransferaz düzeylerinin yükselmesi
Hematolojik	Anemi, trombositoz, lökositoz, lenfadenopati, Felty sendromu
Vasküler	Vaskülit

Romatoid artritli hastaların başlangıç yakınmaları çok çeşitli olabilmektedir. Çoğunlukla hastalığın başlangıcı oldukça yavaştır ve kesin tanının konulabilmesine kadar bir kaç ay gerekmektedir. Kliniğe hakim olan

yakınmalar; periferik eklemlerde ağrı, katılık ve şişliktir. Başlıca klinik bulgular tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalığın klinik seyri de çok değişken olabilmektedir. Öyle ki hafif, kendi kendini sınırlayan artrit, çok hızla ilerleyen, multisistem tutulumu (tablo 2) ve belirgin morbidite ve mortalite artışına neden olabilen yaygın inflamasyona kadar geniş bir klinik spektrum görülebilmektedir (2).

#### **4.1.2. Patofizyoloji**

##### **4.1.2.1. Genetik**

Hastalık konkordansının tek yumurta ikizlerinde (%12-15), çift yumurta ikizlerine (%4) göre daha yüksek saptanmış olması genetik faktörlerin etkisini gösterir (47, 48). Konkordan ikizlerin çoğu aynı zamanda insan lökosit antijenleri (HLA) DR4 veya HLA DR1'e de sahiptir (49). HLA moleküllerinin aminoasit dizilimlerinin ortaya konulması sonucunda HLA DRB1 polipeptid bölgesindeki 5 aminoasit içeren sekansın (glutamin-[arjinin veya lizin]-arjinin-alanin-alanin) RA'yla ilişkili tüm haplotiplerde ortak olduğu görülmüştür (50-52). Bu ortak epitopun RA'ya yatkınlık ve/veya hastalığın şiddetinde artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Günümüzde RA gelişimine yatkınlıkta, genetik faktörlerin rolünün yaklaşık %60 olduğu düşünülmektedir (53). Ayrıca belli HLA allelerinin romatoid nodül, romatoid faktör (RF) ve erozyon gelişimi gibi bazı önemli bulgularla korelasyon gösterdiği de saptanmıştır (54).

##### **4.1.2.2. T hücreleri**

Sinovyal infiltratta T hücrelerinin yoğun olarak bulunması, bu T hücrelerinin lenf nodu ve Peyer plaklarına benzer agregatlar oluşturmaları (55) patogeneizde bu hücrelerin rolü olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca RA'nın HLA DR (major histokompatibilite kompleks [MHC] sınıf II) alleleriyle birlikteliği de T hücrelerinin rolüne işaret etmektedir. Gerçekten RA'lı hastaların periferik

T hücre popülasyonunda CD4+ alt grubun aşırı çoğaldığı görülmüştür (56). CD4+ T hücrelerinin MHC sınıf II molekülleri ile sunulan peptitleri spesifik T hücre reseptörleri aracılığı ile tanıdıkları bilinmektedir. Bu nedenle RA patogenezinde HLA DR allellerinin en azından CD4+ T hücrelere antijen sunumu düzeyinde rol oynadıkları düşünülebilir. Ancak sinoviyayı infiltre eden T hücrelerinin belirgin proliferasyon göstermedikleri bildirilmiştir (57). Periferik kan ve sinovyal T hücre tiplerinin karşılaştırılması ile sinoviyada, bellek hücrelerinin karakteristiği olan CD45 ekspresyonunun arttığı görülmüştür (58, 59). Bu durum T hücrelerinin sinoviyada matürasyonu yerine daha önce stimüle ve matüre olmuş hücrelerin buraya göç ettiğini düşündürür. Ayrıca T hücre kökenli sitokinlerin, romatoid sinoviyumdaki sitokin profiline katkısı da T hücrelerine bağımlı inflamatuvar süreçlerde beklenen oranda bulunmadığından (60), bu hücrelerin sinovit ve eklem harabiyeti gelişiminde doğrudan rol alıp almadıkları açık değildir (2).

#### 4.1.2.3. Sitokinler

Sitokinler, immün yanıtta görev alan hücreler arasında iletişimi sağlayan, küçük, çözümlü proteinlerdir. Hücrelerin bölünmesi, farklılaşması ve kemotaksisinde rol oynadıkları, daha geniş bir anlatımla proinflamatuvar veya anti-inflamatuvar etkileri olduğu bilinmektedir (2). Kantitatif analizlerde RA'da etkilenen sinovyal doku ve sıvıda büyük miktarlarda tümör nekrozis faktör  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin 1 (IL-1) varlığı gösterilmiştir. Bu sitokinler, sinovyal dökseyici tabaka ve altında yer alan tip-A sinoviositler ve diğer makrofaj benzeri hücrelerden kaynaklanırlar (61, 62). Her iki sitokinin *in-vitro* koşullarda, proliferasyon, metalloproteinaz ve adezyon molekülü ekspresyonu, diğer sitokinlerin salınımı, prostaglandin üretimi gibi sinovyal doku efektör

fonksiyonlarını uyardıkları bilinmektedir (2). Ayrıca hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar TNF- $\alpha$  ve IL-1'in sinovit ve eklem harabiyetinde merkezi rol oynadıklarını düşündürmektedir (63-66).

#### **4.1.2.4. Kemokinler**

Kemokinler, lökositlerin inflamasyon bölgesine göçünde ve aktivasyonun da görev alan küçük kemoatraktan proteinlerdir. Romatoid artritli hastaların sinovyumunda çok sayıda kemokinin aktif olmasına karşın rolleri henüz bilinmemektedir (2).

#### **4.1.2.5. Matriks metalloproteinazları**

Metalloproteinazlar, ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi ve yıkımı için gerekli bir enzim ailesidir. Bu enzimlerin, RA'da tip-B sinoviositler tarafından çok miktarda üretildikleri bilinmektedir ve bu durumun kırık ve kemik yıkımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (67-69). Ayrıca TNF- $\alpha$  ve IL-1'in sinovyal hücre kültürlerinde metalloproteinaz üretimini güçlü bir şekilde uyardıkları da gösterilmiştir (70).

#### **4.1.2.6. Adezyon molekülleri**

Hücrelerin birbirlerine ve ekstrasellüler matrikse tutunabilmelerini sağlayan adezyon molekülleri homeostaz, vasküler ve epitelyal bütünlük, immün yanıt ve organogenez gibi değişik biyolojik olaylarda merkezi rol oynadıkları gösterilmiştir (2). Romatoid artritte yapılan incelemeler, sinovyal dokuda hücre birikimini düzenlemeye uygun paternde adezyon moleküllerinin eksprese edildiğini göstermiştir (71, 72).

#### **4.1.2.7. Anjiogenez**

Anjiogenez, yeni kan damarı oluşum sürecine verilen isim olup, RA'da özellikle erken dönemlerde oldukça aktif görülmektedir. Yeni oluşan bu kan

damarları, oksijen ve besin maddelerinin hipertrofik sinovyuma sunumu yanında inflamatuvar hücrelerin, ekleme göçüne de yardımcı olmaktadır. Romatoid artritli hastaların sinovyal sıvı ve dokusunda sitokinler, büyüme faktörleri, koloni stimulan faktörler, çözünür adezyon molekülleri gibi anjiogenik faktörler gösterilmiştir (73).

#### **4.1.2.8. Diğer inflamatuvar mediyatörler**

Romatoid artritli hastaların sinovyal dokularında, patogenezdaki rolleri daha az bilinen, siklo-oksijenaz, nötral proteaz gibi çok sayıda başka inflamatuvar mediyatörler de aktif olarak bulunmaktadır (2).

#### **4.1.3. Romatoid artritli hastalarda uzun dönemde hastalık sonuçları**

Romatoid artrit, 1950'li yıllarda hastaların yaşam beklentilerinin azaldığı yolundaki bildirimlere rağmen (74), yakın döneme kadar "olguların çoğunluğunda kabul edilebilir konservatif tedavilerle kontrol edilebilen iyi prognozlu" (75), bir hastalık olarak kabul edilmekte idi. Bu yorum en azından olguların bir bölümü için doğru olabilir. Nitekim RA sınıflandırma kriterlerine uyan hastalarda çok farklı klinik seyir görülebilmektedir. Bu nedenle Pincus RA'nın en azından 3 farklı tipte seyredebileceğini ileri sürmüştür (76): Tip I; kendi-kendini sınırlayan hastalık. Bu tip hastalık saha çalışmalarında RA kriterlerinin karşılayan bireylerin çoğunluğunda görülmektedir. Tip II; geleneksel tedavilere yanıt veren ve yaklaşık normal fonksiyonel duruma sahip hastaların oluşturduğu grup. Bu grup romatoloji pratiğinde nadir görülmektedir. Tip III; mevcut tedavi yaklaşımları ile yeterince kontrol edilemeyen ve romatologlarca uzun dönem takip edilen hastaların çoğunluğunu oluşturan grup.



Tip III RA grubunda yer alan hastalarda, hastalık progresif seyreder. Bu tip hastalığın başlıca karakterisitik özellikleri; radyolojik hasar, fonksiyonel kapasitede azalma, iş gücü kaybı ve prematüre mortalitedir (76). Böylesi ciddi uzun dönem hastalık sonuçları uzun süreli çalışmalarla tanımlanmıştır.

#### **4.1.3.1. Radyolojik progresyon**

Radyolojik progresyon, yalnız RA'nın sorumlu olduğu ve kantite edilebilen bir hastalık sonucudur. Romatid artritli hastalarda yapılan hemen tüm longitudinal çalışmalarda radyolojik progresyon saptanmıştır (77). Örneğin; Scott (78) 50 RA'lı hastanın 48'inde 10 yılın üzerindeki takipte radyolojik progresyon göstermiştir. Radyolojik hasar sıklıkla hastalığın ilk 2 yılı içerisinde görülmektedir (79-81). Larsen veya Sharp skoru gibi kantitatif metodlarla ortaya konulan radyolojik skor artışı erken hastalıkta geç hastalığa göre daha hızlı olmaktadır (82). Çoğunlukla tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde iyi bir gösterge olan radyolojik progresyonu tahmin ettirebilecek faktörler arasında devam edegelen sinovit, RF titresini ve akut faz yanıtları bulunmuştur (83-87).

#### **4.1.3.2. Fonksiyonel kapasitede azalma**

Çoğu RA'lı hastada uzun dönemde yaşla açıklanamayacak ciddi fonksiyonel kapasite azalması görülür. Örneğin; 75 RA'lı hastanın çoğunda, 9 yıllık gözlemlerde yumruk yapabilme gücü, düğme testi ve günlük yaşam aktivitelerine ilişkin anketle değerlendirilen, fonksiyonel kapasitenin azaldığı görülmüştür. Hastaların büyük kısmında sabah katılığıının iyileşmiş, yani hastalık aktivitesinin zaman içinde azalmış olmasına karşın, fonksiyonel kayıp gözlenmiştir (88).

Sağlık değerlendirme anketi (HAQ) ile hastaların fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirildiği, 12 yıl ve üzerinde takip süresi olan 1274 hastalık bir çalışmada ilk klinik viziti takiben fonksiyonel kayıpta keskin bir artış saptanmıştır. Hastaların %50'sinde 2. yılda HAQ skorunun 1-2, 6. yılda ise 2 veya üzerinde olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada hastaların çoğunda, ilk birkaç yılda, daha sonraki dönemlere göre fonksiyonel kayıptaki azalmanın daha hızlı olduğu da dikkat çekmiştir (89).

#### **4.1.3.3. İş gücü kaybı**

Hastalığın başlangıcında çalışmakta olan, 65 yaşından daha genç RA'lı hastaların %60-70'inin 5 yılın sonunda çalışamaz hale geldikleri gösterilmiştir (88, 90, 91). 91 ardışık hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmada da 36 hastanın çalışıyor olmasına karşın 55 hastanın sakatlık tazminatı aldığı bulunmuştur (92). Bir araştırmada (93) fonksiyonel kayıp, eğitim düzeyi, iş tipi ve psikolojik durum; iş gücü kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada hastalığın ilk 2 yılı içerisinde iş gücü kaybıyla en yakın ilişkili faktörler olarak hastalık aktivitesi, depresyon ve obezite bulunmuş iken geç dönemde asıl belirleyicinin fonksiyonel kısıtlılık olduğu gösterilmiştir (93).

#### **4.1.3.4. Prematür mortalite**

Kronik hastalıklarda uzun dönemde en arzu edilmeyen sonuç prematür mortalitedir. Erken ölüm, en geniş şekliyle malign hastalıklar ve KVH'lar için analiz edilmiştir. Bu durum hastalık şiddetinin daha sağlıklı değerlendirilmesi, daha agresif tedavilerin uygulanması ve hastalık sonuçlarının iyileştirilmesine neden olmuştur (3). Cobb ve arkadaşlarının 1953 yılındaki bildirimleri (74), benzer durumun RA hastaları için de geçerli olabileceğini gündeme getirmiştir. O dönemden beri yapılan çalışmalarda, 2 bildirim dışında (27, 94), RA'lı

hastalarda genel toplum ile karşılaştırıldığında ölüm hızının arttığı saptanmıştır (8-15, 17, 95, 96).

#### **4.1.3.4.1. Romatoid artrit yaşam beklentisini kısaltıyor olabilir mi?**

Romatoid artrit hastalarında mortalite hızı ya standardize mortalite oranı (SMO) veya yaşam beklentisinde kısalma olarak ifade edilmektedir. Standardize mortalite oranı, çalışma grubunda saptanan ölümlerin genel popülasyonla karşılaştırılmasını ifade eder ve gözlenen ölüm sayısının beklenen ölüm sayısına oranı ile hesaplanır (8). RA hastalarında mortalite artışı olduğunu bildiren farklı çalışmalarda, SMO 1.13 ile 2.70 arasında bulunmuştur (tablo 3) (8-17).; Çalışma gruplarının farklı yapısı (hastane veya toplum kökenli hastaların kullanılması, yaş/cinsiyet dağılımlarının farklı olması), hastalığın tanımlanmasında kullanılan kriterlerin, hastalık ve takip sürelerinin farklı olması gibi nedenlerle çalışmalar arasında SMO değerlerinin karşılaştırılması zordur. Bu durum aynı zamanda farklı bildirimlerde elde olunan farklı SMO değerlerinin de açıklanmasına yardımcı olmaktadır (9, 94).

Ward tarafından yapılan ve RA'lı hastalarda mortalite ile ilgili çalışmaların değerlendirildiği bir analizde (95), son dönemde RA'lı hastaların mortalite sonuçlarında gözlenen iyileşmenin (27, 94), mortalite hızlarındaki gerçek bir iyileşmeden daha çok çalışma dizaynından kaynaklanabileceği gösterilmiştir. Örneğin; erken RA'lı hastalarda mortalitenin genel popülasyondan farklı bulunmadığı bir çalışmada, yaşamsallık eğrilerinin takipteki 7. yıldan itibaren ayrılmaya başladığı bildirilmiştir. (27). Bu gözlemlerle uyumlu olarak Wolfe ve arkadaşları uzun hastalık sürelerine sahip hastalarında, mortalite hızının takibin 3. yılından itibaren artmaya başladığını ve hastalık süresi arttıkça mortalite hızının arttığını saptamışlardır (8).

Bir diğerk önemli gözlem ise; RA hastalarında mortalite hızının genel popülasyondan fazla bulunmasının yanında, 1965 yılından beri genel popülasyonda görülen ortalama yaşam sürelerindeki artışa karşılık, hasta grubunda böylesi bir iyileşmenin gözlenmiyor olmasıdır (12).

#### **4.1.3.4.2. Romatoid artritli hastalarda mortalite ile ilişkili olabilecek faktörler**

##### **Hastalıkla ilişkili faktörler**

Romatoid artritli hastalarda artmış mortalite ile ilişkili olabilecek faktörler konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Ancak genellikle yaş (8, 12, 13, 15, 25, 27, 94), erkek cinsiyet (8, 15, 25, 27, 94), düşük eğitim düzeyi (8, 25) gibi demografik faktörlerin yanısıra bazı hastalık aktivite veya şiddet göstergeleri de mortalite için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bunlar arasında RF pozitifliği (8, 15), yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) (8, 25) bazı çalışmalarda risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca fonksiyonel kapasitede azalma, mortalite ile ilişkili bulunmasının yanında, Pincus fiziksel kısıtlılık ile mortalite arasında "doz-yanıt" ilişkisi olabileceğini bildirmiştir (8, 76).

Turesson ve arkadaşları (10) eklem dışı tutulumu olan hastalarda mortalite hızının genel RA popülasyonundan fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada eklem dışı tutulumu olmayan hastalarda SMO 1.82 iken eklem dışı tutulumu olan hastalarda SMO 2.50 olarak bulunmuştur.

İnflamasyon ile kardiyovasküler olaylar ve mortalite ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada (25); kortikosteroid tedavinin hastalığın ilk 1 yılı içinde kullanımının RA hastalarında hem kardiyovasküler olay hem de mortalite için bir risk faktörü olabileceği bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada uzun süreli kortikosteroid kullanımının kardiyovasküler olayları geciktirdiği ve

mortalite ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada hastalığı modifiye eden ilaç (DMARD) tedavisinin hem kardiyovasküler olay hem de ölüm riskinde azalma ile ilişki gösterdiği bulunmuştur. Kortikosteroid ve/veya DMARD kullanımının mortalite üzerinde etkisi olmadığına dair başka bildirimler de mevcuttur (15). Uzun dönemde hastalık aktivitesi ve şiddeti morbidite yanında mortalite artışına da yol açıyor gibi görülmektedir. Ancak tedavide sıklıkla kullanılan kortikosteroidlerin mortalite artışına katkısı şimdiye kadar yapılan çalışmalarda gösterilememiştir. Ayrıca DMARD tedavisi gibi kortikosteroid kullanımının da inflamasyonu azaltarak, hastalık aktivite ve şiddetinin daha iyi kontrol edilebilmesi nedeni ile mortalite üzerinde bazı olumlu etkilerinin de olabileceği düşünülebilir.

#### **Hastalık dışı faktörler**

Bazı araştırmacılar eşlik eden hipertansiyon (25) ve KVH (25, 76) varlığının yaşam beklentisindeki kısalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca erken ölen RA'lı hastaların başlangıçta VKİ'leri genel popülasyondan düşük bulunmuştur (26).

#### **4.1.3.4.3. Romatoid artritli hastalarda ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar**

Romatoid artritte gerek mortalite artışını gösteren, gerekse mortalitenin genel popülasyondan farklı bulunmadığı çalışmalarda en sık ölüm nedeni olarak KVH bulunmuştur (8, 10, 13, 15, 25-27) (tablo 3). Bazı çalışmalarda RA grubunda KVH'dan ölüm sıklığının artmış olduğu (10, 15, 25) bildirilmiştir. Bunun yanında KVH'a bağlı ölümlerin genel popülasyondan farklı olmadığına ait bildirimler de (8, 13, 94) mevcuttur.

Tablo 3. Romatoid artritli hastalarda mortalite çalışmalarından bazılarında saptanan standardize mortalite oranları ve bu çalışmalarda gözlenen belli başlı ölüm nedenleri

	Lewis ve ark. 1980(11) (UK)	Allebeck ve ark. 1981 (14) (İsveç)	Mitchell ve ark. 1986 (17) (ABD, Kanada)	Reilly ve ark. 1990(13) (UK)	Jacobsson ve ark. 1993 (15) (ABD)	Wolfe ve ark. 1994 (8) (ABD, Kanada)	Lindqvist Eberhardt, 1999 (94) (İsveç)
Çalışma dizayını	a	b	a	C	b	a,b	c
SMO	1.13	1.34	1.51	1.40	1.28	2.26	0.87
Her bir seride aşağıda belirtilen nedenlere atfedilen ölümlerin yüzdesi							
KVH	41	49	43	27	25	40	39
SSS	BD	6	1	19	BD	7	11
Kanser	28	24	13	13	11	9	39
İnfeksiyon	13	2	14	BD	BD	7	6
Renal	BD	0	3	BD	9	1	
Solunumsal	7	1	5	13	8	5	
RA	2	5	10	19	3	1	
GIS	2	6	6	BD	BD	6	

a; hastalığın herhangi bir dönemindeki hastaların izlendiği kohort, hastane kökenli

b; hastalığın herhangi bir dönemindeki hastaların izlendiği kohort, toplum kökenli

c; erken RA'lıların çalışmaya dahil edildiği kohort, hastane kökenli

KVS; kardiyovasküler, SSS; santral sinir sistemi, GIS; gastro intestinal sistem, BD; belirtilmemiş

## 4.2. VÜCUT KOMPOZİSYONU VE ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

İlk olarak 1940 ve 1950'li yıllarda, bazı araştırmacılar tarafından insan kadavralarının tamamen kimyasal olarak analiz edilmesi ile vücut kompozisyonu hakkında bilgi edinilmeye başlanmıştır (97). Bu çalışmalar, insan vücut kompozisyonu hakkındaki bilgilerimizin ve çok sayıda modern vücut kompozisyonu ölçüm tekniğinin temelini oluşturmuşlardır.

Wang ve arkadaşları (98) vücut kompozisyon modellemesi için 5 basamaklı bir yöntemi ileri sürmüşlerdir. Geniş kabul gören bu yöntemde düzeyler aşağıda gösterilmiştir:

1. düzey: Atomik model
2. düzey: Moleküler model
3. düzey: Hücresel model
4. düzey: Doku modeli
5. düzey: Tüm vücut modeli

Bahsedilen beş modelden herhangi birisiyle, araştırmanın amacına uygun olarak birkaç vücut komponenti veya kompartmanı araştırılabilir. Örneğin ilaç metabolizma çalışmaları için plazma volümü, beslenme ve metabolik durumun değerlendirilmesi için kas kitlesi ve protein depolarının ölçümü hedeflenebilir. Bu amaçla, vücut kompozisyonunun farklı yönlerinin değerlendirilebildiği çok sayıda yöntem geliştirilmiştir (tablo 4).

Çoğu batı ülkelerinde vücut kompozisyonu analizleri genelde yağ miktarının saptanması amacı ile kullanılmaktadır. Bu amaçla en çok tercih edilen yöntemler iki-kompartmanlı modellerdir. Bu yöntemler arasında su-altı ağırlık ölçümü, biyoelektrik impedans analizi, dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA), bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve antropometrik ölçümler sayılabilir. Ayrıca nötron aktivasyonu yöntemi ile multi-kompartman vücut kompozisyon analizi yapılabilmektedir (99, 100).

İki kompartmanlı modellerde vücut; LBM ve yağ kitlesi olmak üzere iki bölüme ayrılır. LBM başlıca vücut hücre kitlesi ve hücreler-arası konnektif dokuyu içerir. Başka bir anlatımla vücut suyu, mineralleri, protein içeriği LBM kapsamındadır (99). Bu nedenledir ki vücudun metabolik aktivitesinin yaklaşık %95'i LBM'de gerçekleşir (101).

## 4.2.1. Sağlıklı bireylerde ve hastalık durumunda vücut kompozisyonu

### 4.2.1.1. Yağsız vücut kitlesi

Yeterli LBM'e sahip olmanın fonksiyonel önemi açlık ve hastalık durumlarında elde edilen bilgilerle gösterilmiştir. Vücudun hemen tüm metabolik aktivitesi LBM'de gerçekleşir ve LBM kayıplarının *in vivo* ve *in vitro* immün anormalliklere neden olduğu gösterilmiştir (102).

Tablo 4. Yağsız vücut kitlesi, vücut yağ miktarı ve dağılımını saptamakta kullanılan yöntemler

Metod	Kullanım kolaylığı	Uygunluk	Bölgesel yağ ölçümü
Boy/kilo	Kolay	Yüksek	Hayır
Cilt kıvrım kalınlığı	Kolay	Düşük	Evet
Vücut çevreleri	Kolay	Orta	Evet
Ultrason	Orta	Orta	Evet
<sup>40</sup> K izotop	Zor	Yüksek	Hayır
İmpedans analizi	Kolay	Yüksek	Hayır
DEXA	Kolay	Yüksek	Hayır (?)
Bilgisayarlı tomografi	Zor	Yüksek	Evet
Magnetik rezonans	Zor	Yüksek	Evet
Nötron aktivasyonu	Zor	Yüksek	Hayır

Yoğun bakım hastalarında, LBM kaybının yaş, tanı, serum albumin düzeyi, gecikmiş tipte hipersensitivite testlerine yanıt gibi diğer bağımsız değişkenlerden daha iyi bir mortalite göstergesi olduğu saptanmıştır (22). Benzer şekilde kilo kaybı olan kanser hastalarının, aynı tip ve evrede kanseri olan ancak kilo kaybı olmayan hastalara göre fonksiyonel durumlarının kötü olduğu ve medyan yaşam beklentisinin %50 azaldığı gösterilmiştir (23). Kazanılmış immün yetmezlik sendromlu hastalarda yapılan bir araştırmada da



ölüm öncesi dönemde hastalarda, bazala göre %40 LBM kaybı bulunmuştur (24). Bu gözlemler ışığında LBM'nin hastalık halinde iyi bir yaşamsallık göstergesi olabileceği düşünülebilir.

Yaşlanma sürecinde vücut kompozisyonu ile protein sentezi ve yıkımında değişiklikler olduğu bilinmektedir. Yaşlanma ile beraber LBM kaybı ve yağ kitlesinde artış olduğu yolunda kanıtlar bulunmaktadır (103). Erkeklerin zirve LBM'e otuzlu yaşların ortasında ulaştığı ve takiben sürekli ancak, yavaş bir azalma olduğu, kadınlarda ise zirve LBM'in ellili yaşların erken dönemine kadar korunduğu ve sonrasında erkeklerden daha yavaş olarak azaldığı gösterilmiştir (104). İlerleyen yaşla birlikte aynı zamanda total vücut potasyumunun da azalıyor olması insan da total vücut hücre kitlesinde azalma olduğunu düşündürmektedir (101). Potasyumun iskelet kasında, kas-dışı LBM'e oranla daha fazla bulunması nedeniyle yaşlanma süreci ile beraber iskelet kasındaki azalmanın kas-dışı protein kitlesindeki azalmadan daha fazla olduğu ileri sürülebilir (105). Bu değişiklikleri açıklamaya yönelik çalışmalarda bazı çelişkili bulgular elde olunmuştur. Erken dönem çalışmalarda protein sentez ve yıkım hızlarının yaşlılarda, genç erişkinlere göre daha yavaş olduğu ileri sürülmüştür (106). Ancak tüm vücut protein sentez ve yıkımı, vücut kompozisyonu indeksleri ile kıyaslanarak çalışıldığında (kas kitlesi indeksi olarak kreatinin ve vücut hücre kitlesi ölçüğü olarak tüm vücut <sup>40</sup>K kullanıldığında) protein sentez ve yıkım hızlarının ekskrete edilen kreatinin veya vücut hücre kitlesi birimi başına daha fazla olduğu görülmüştür (107).

Özellikle fizyolojik bir süreç olan yaşlanmada ve hastalık hallerinde görülen vücut kompozisyonu ve metabolik değişiklikleri açıklamaya yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda yaşlılık ve hastalık hallerinde

görülen vücut kompozisyon değişikliklerinden bazı sitokinlerin ve hormonların sorumlu olabileceği yolunda bulgular edinilmiştir.

Güçlü bir anabolik hormon olduğu bilinen growth hormon (GH) ve hedef dokularda GH etkilerine aracılık ettiği bilinen insülin benzeri growth faktör-1 (IGF-1) düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı (108-110) bilinmektedir. Ayrıca Rudman 61-81 yaşları arasında, serum IGF-1 düzeyleri azalmış 21 sağlıklı erkekte 6 aylık biyosentetik GH uygulaması ile LBM artışı ve yağ kitlesinde azalma olabileceğini göstermiştir (111). Bu bulgulara dayanarak, yaşla birlikte azalan GH sekresyonunun yaşlanmada görülen vücut kompozisyon değişikliklerinin bir kısmından sorumlu olabileceği düşünülebilir.

Erkeklerde primer androjenik hormon olan testosteronun değişik biyolojik etkileri yanında, iskelet kası gelişimini de stimüle ettiği bilinmektedir (103). Bu veri, erkeklerde kas kitlesinin, kadınlara oranla fazla bulunmasını açıklamaya yardımcı olabilir. İlerleyen yaşla beraber LBM kaybı ile uyumlu şekilde, erkeklerde testosteron seviyelerinin zirve düzeylerini 22 yaş civarında yaptığı ve ardından azalma gösterdiği bulunmuştur (112).

Vücut kompozisyonu üzerinde hormonların etkisine işaret eden bulguların yanında bazı sitokinlerin de rol oynayabileceğine dair veriler bulunmuştur. İnterlökin-1 $\beta$ , başlıca mononükleer fagositik hücrelerden üretilen ve dolaşıma katılarak uzak dokularda etkinlik gösteren, bu nedenle de endokrin hormonlara benzetilebilecek bir sitokindir. IL-1 $\beta$ , immün aktivasyon yanında bazı önemli metabolik etkinlikler de göstermektedir (103). IL-1 $\beta$ 'nın artmış amino asit oksidasyonu ile net negatif nitrojen dengesi oluşturduğu bildirilmiştir (113). Bu şekilde IL-1 $\beta$  kas protein katabolizması ile beraber kilo kaybına yol açabilir.

Çoğu inflamatuvar olayda merkezi rol oynadığı bilinen TNF- $\alpha$ , başlıca periferik kan mononükleer hücrelerince üretilir. TNF- $\alpha$ 'nın, IL-1 $\beta$  gibi akut faz yanıtı oluşumundaki etkinliği yanında, kas protein kaybı ve lipolize neden olduğu, yani katabolik etkileri olabileceği bildirilmiştir (114). Yine TNF- $\alpha$ 'nın hayvanlarda kaşeksiye neden olduğu ve insanlarda kanser kaşeksisi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (115).

Yaşlanma ve bazı hastalık hallerinde ortaya çıkan vücut kompozisyonu değişikliklerinden sorumlu tutulan bu hormonal ve inflamatuvar medyatörlerin bir kısmı, RA patogenezinde rolü olduğu bilinen faktörlerdir. Nitekim RA'da vücut kompozisyon değişiklikleri ve bununla ilişkili olabilecek faktörlere ait çalışmalar, bu gözlemlere dayalı olarak başlamıştır. Hatta bazı araştırmacılar gerek vücut kompozisyon değişiklikleri ve bunda rolü olan faktörlerin benzerliği, gerekse artmış mortalite nedeniyle RA'nın akselere bir yaşlanma süreci olabileceğini ileri sürmüşlerdir (103).

#### **4.3. ROMATOİD ARTRİTTE VÜCUT KOMPOZİSYONU VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER**

Yağsız vücut kütlesinin fonksiyonel öneminin anlaşılması ve bazı hastalıklarda mortalite ile ilişkisinin gösterilmiş olmasından yola çıkarak, vücut kompozisyon değişiklikleri ve bununla ilişkili olabilecek faktörler, ortalama yaşam süresinin beklenenden az olduğu RA'lı hastalarda da araştırılmıştır.

Erken dönem çalışmalarında Roubenoff ve arkadaşları (20), RA'lı hastalarda, antropometrik yöntemle kol kas alanını ölçmüşler ve 24 hastanın 16'sında (%67) bu değerleri yaş, cins ve ırk uyumlu genel toplum normlarına göre 50. persentilin altında bulmuşlardır. Araştırmacılar sonuçlarını, RA'lı hastalarda LBM'nin azalmış olduğu şeklinde yorumlayarak bu durumu,

"romatoid kaşeks" olarak isimlendirmişlerdir. Bu çalışmada LBM azalmasının hastalığın direkt bir sonucu olabileceği yolunda bulgular edinilmiştir. Örneğin; kol kas çevresi, şiş eklem sayısı ve HAQ skoru ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca RA'lı hastalarda LBM azalması üzerinde TNF'nin etkisi olabileceğini dair bulgular da edinilmiştir. Öyle ki alevlenme dönemindeki 9 hastanın 5'inde serum TNF düzeyleri bakılmış ve kaşektik olmayan 2 hastada daha az aktif veya remisyondaki RA'lı hastalara göre değişiklik bulunmazken, 3 kaşektik hastada TNF düzeyleri yüksek bulunmuştur. Buna dayanarak yazarlar RA'da görülen *romatoid kaşeksiden* TNF- $\alpha$ 'nın sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Azalmış LBM'i açıklamak için aynı grup tarafından RA'lı hastalarda yapılan diğer çalışmalarda, %13 vücut hücre kitlesi kaybı ile %12 istirahat enerji tüketimi artışı (hipermetabolik süreç) saptanmıştır (116, 117). <sup>13</sup>C-lösin infüzyonu ile yapılan bir başka çalışmada da RA'lı hastalarda, sağlıklı genç kontrollere göre protein yıkım hızı artmış olarak bulunmuştur (21). Bu çalışmada, protein sentezi ile glukagon arasında negatif korelasyon, ayrıca aminoasit oksidasyonu ile glukagon ve TNF- $\alpha$  arasında pozitif, GH ile ise negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (21). Bütün bunlar RA'da rol oynayan sitokinlerin hipermetabolizma ve katabolizma artışına neden olarak *romatoid kaşeksiye* yol açabileceğini düşündürür.

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, Munro ve Capell orta şiddetli 97 RA'lı hastanın VKI'ni yaş ve cinsiyet uyumlu İngiliz toplumu değerleri ile karşılaştırmışlardır (19). Bu çalışmada, hastaların %13'ünün VKI değerleri en düşük 5. percentilde bulunmuştur. Bu nedenle araştırmacılar düşük vücut kitesinin, genel popülasyonla karşılaştırıldığında RA'da sık rastlanılan ve

gözden kaçan bir durum olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine aynı çalışmada hastaların %50'sinden fazlasında, kol kas alanı değerleri genel toplum normlarına göre en düşük 10. persentilde olmasına rağmen, kol yağ alanları farklı bulunmamıştır. Bu bulgular vücut kitle kaybının yağ dokusundan çok LBM kaybından kaynaklandığını düşündürür. Bu çalışmada, yalnızca kadın hastalarda yağsız kitle indeksi ile ESR, C-reaktif protein (CRP) ve albumin arasında bir ilişki gösterilebilmiştir.

Son olarak, Westhovens ve arkadaşları RA'lı hastalarında, DEXA yöntemi ile vücut kompozisyonunu değerlendirmişlerdir (18). Bu çalışmaya 46 postmenapozal kadın ve 43 erkek hasta alınmıştır. Bütün hastalarda, tüm vücut bölgelerinde (gövde, kollar, bacaklar) LBM yaş uyumlu kontrollere göre azalmış, yağ yüzdesi artmış bulunmuştur. Yağ yüzdesinin erkeklerde bütün vücut bölgelerinde, kadınlarda ise bacaklar dışındaki bölgelerde kontrollere göre arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, gövde yağ kitlesinin, kol ve bacaklardaki yağ kitlesi toplamına oranı ile hesaplanan yağ dağılım oranı, kadın ve erkeklerde santrale doğru kaymış bulunmuştur. Bu çalışmada RA'lı hastaların sık olarak kortikosteroid kullandığı (%39.3) göz önüne alınarak, kortikosteroid kullanımının bu değişiklikler üzerindeki etkisi araştırılmış, ancak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Görüldüğü gibi RA'lı hastalarda vücut kompozisyonu, az sayıda çalışmada, farklı yöntemlerle değerlendirilmiş ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu durumda kullanılan yöntemin dışında direkt ve uyumlu bir kontrol grubu bulunmayışının da rolü olabilir. RA'da varsa vücut kompozisyon değişikliklerini açıklayabilecek faktörler de açık değildir. Ayrıca vücut kompozisyon

değişiklerinin RA'da gözlenen morbidite ve mortalite üzerindeki etkisi henüz araştırılmamıştır.

#### **4.4. OBEZİTE**

Obezite terimi (Latince ob-esum; yenilen şeylerin miktarı) vücut yağ kitlesinin artışı olarak ifade edilir (118-123). Ancak bazı otörlere göre obezitenin tanımlanmasında, artmış yağ miktarı ve artmış santral dağılım olmak üzere, en az iki komponent olması gerekir (120). Günümüzde obezite fazla yağ birikiminin ötesinde kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Uluslararası hastalık klasifikasyon kodu E66) (119, 121). Bu hastalığın genetik yatkınlık, metabolik, hormonal, davranışsal yönleri yanısıra epidemiyolojisi de ayrıntılı şekilde araştırılmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin yaşam kalitesinde azalmaya ve önemli oranda morbidite ve mortalite artışına yol açtığını ortaya koymuştur.

##### **4.4.1. Obezite-mortalite ilişkisi**

İlk olarak yaşam sigorta şirketlerinin dikkat çektiği kilo artışı ve santral yağ depolanması halinde ölüm riskinin arttığı konusu (28) günümüzde yapılan büyük ölçekli çalışmalarda doğrulanmıştır (29-31). Bu çalışmalara en iyi örneklerden biri; 11868 bireyin 13 yılı aşkın takip edildiği Nurses' Health Trial'dır (124). Bu çalışmada obez hastalarda mortalitenin yaş ve cins uyumlu kontrollere göre arttığı ve bu artmış mortaliteden başlıca KVH ve kanser ölümlerinin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığına bağlı ölümler ve VKİ arasındaki ilişki 8800 kişilik bir başka çalışmada da araştırılmış ve koroner arter hastalığına bağlı ölümlerin, VKİ'i 27.5'den fazla olan bireylerde VKİ'i 22.3'ün altında olan kişilere göre 3.3 kat fazla olduğu

bulunmuştur (125). Ayrıca, santral yağlanmanın da hem mortalite hem de artmış myokard infarktüsü riski ile ilişkisi gösterilmiştir (41, 42).

#### **4.4.2. Obezite-morbidite ilişkisi**

Obez bireylerde koroner arter hastalığı (31, 124, 125), hipertansiyon (33, 34), tip II diyabet (37-39), hiperlipidemi (35, 36) sıklığının artmış olduğu bilinmektedir. Bu nedenle Amerikan Kalp Cemiyeti obeziteyi koroner arter hastalığı için major, düzeltilebilir bir risk faktörü olarak kabul etmektedir (32).

Obezite uyku apne sendromu gibi solunumsal patolojiler (126), safra kesesi taşı (127), karaciğerde yağlı değişiklikler (118) gibi göreceli benign durumlar dışında, belli kanser tipleri ile sık olarak birliktelik gösterir. Erkeklerde kolon, rektum, prostat; kadınlarda meme, endometrium ve safra kesesi kanserleri bunlar arasında sayılabilir (118). Meme kanseri riski yalnızca artmış total vücut yağı ile değil artmış visseral yağ ile de ilişki gösterir (34).

Obez bireylerde muhtemelen artmış vücut ağırlığının travmatik etkisine bağlı olarak diz, ayak bileği osteoartrit sıklığı artmış görülür. Ancak, yük taşımayan eklemlerde de osteoartrit sıklığının artmış bulunması obez bireylerde kemik ve kıkırdak metabolizma değişikliklerinin de olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, osteoartrit, obezitenin toplumsal maliyetinin en büyük kısmından sorumludur (118).

Gözden kaçırılmaması gereken bir diğer nokta da obezitenin bireylere getirdiği psiko-sosyal, sosyo-ekonomik handikaplar, içki veya sigara problemleri ile psikiyatrik hastalık yüküdür (120, 128). Ancak bu durumlar genellikle yalnızca VKI ile açıklanamamaktadır. Hatta santral yağlanma bir risk faktörü olarak alındığında, VKI psikiyatrik morbidite ile negatif korelasyon göstermekte yani koruyucu bir faktör gibi görülmektedir (128).

Erişkin popülasyonda, obezite tanımlanmasında en sık kullanılan ölçek olan VKI ile morbidite/mortalite ilişkisi U-şeklindedir. Risk artışının özellikle VKI'nin 25'i aştığı durumda belirginleşmesinden dolayı Dünya Sağlık Örgütü aşırı kiloluluk ve obezite için eşik değerler önermiştir (tablo 5) (129).

Tablo 5. Dünya Sağlık Örgütü'nce öngörülen vücut kitle indeksi sınıflandırılması ve risk faktörleri ile ilişkisi

Sınıflama	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Ko-morbidite riski
Zayıf	<18.5	Düşük
Normal	18.5-24.9	Orta
Aşırı kilolu	>25	
Pre-obez	25.0-29.9	Artmış
Obez klas-I	30.0-34.9	Orta
Obez klas-II	35.0-39.9	Ciddi artmış
Obez klas-III	>40	Çok ciddi artmış

#### 4.4.3. Visseral (Abdominal / Santral / Android) Obezite

Son 20 yılda yapılan çalışmalarda obezitenin homojen bir durum olmadığı ve yağ dokusunun bölgesel dağılımındaki değişikliklerin de, obezitede gözlenen glukoz ve lipid metabolizmasındaki bozukluklarda önemli olabileceği gösterilmiştir (130). Vücudun üst kesiminde yağ artışı olarak ifade edilebilecek olan visseral obezite, vücudun alt kesiminde yağ artışı ile giden periferik (gynoid / gluteo-femoral) obeziteye göre mortalite oranında daha fazla artışa neden olur. Ayrıca visseral obez kişilerde yaygın ateroskleroz, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi hastalıklar periferik obezlere göre daha sık görülür (41-46).

Visseral yağ artışı yalnızca obezite ile birlikte görülmemektedir. Yaklaşık 20 yıl önce Ruderman ve arkadaşları metabolik sendrom veya sendrom X olarak tanımlanan bazı bozukluklara sahip normal kilolu ancak



“metabolik obez” bireylerin varlığını göstermişlerdir (131). Bu bireylerin, boy ve kiloları göz önüne alındığında normal olmalarına karşılık, obez bireylere benzer şekilde hiperinsülinemik, insüline dirençli, hipertrigliseridemik olup tip II diyabete ve prematüre koroner arter hastalığına yatkın oldukları tanımlanmıştır. Daha sonra yapılan araştırmalar, bu kişilerin normal kilo ve total vücut yağına sahip olmalarına karşılık, visseral yağ dokularının artmış olduğunu göstermiştir (132).

Visseral yağ dokusunun, lipid ve glukoz metabolizmasındaki bozukluklarla ilişkisinin total vücut yağındaki değişikliklerden bağımsız olduğu erkek ve kadın obez bireylerde yapılan çalışmalarla açıkça ortaya konmuştur (133, 134). Bir grup çalışmada, erkek obez bireylerin abdominal yağ kitleleri bilgisayarlı tomografi ile ölçülüp, hastalar visseral yağ alanları düşük ve yüksek olarak gruplandırılarak; lipid ve glukoz metabolizması parametreleri bakımından normal kontrollerle karşılaştırılmışlardır. Yaş ve total vücut yağı bakımından farklı olmayan visseral yağ kitlesi düşük ve yüksek olan gruplar arasında metabolik parametreler açısından bazı farklar bulunmuştur. Bu çalışmalarda lipid ve glukoz metabolizmasının periferik obezler ve normallerde benzer olduğu gösterilmiştir. Oysa insülin düzeyi, kan glukozu ve trigliserid düzeyleri visseral obez bireylerde, normal kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeylerinin visseral obezlerde hafifçe arttığı, HDL düzeylerinin ise belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (133-135). Visseral obeziteli erkek bireylerde asıl önemli değişiklik küçük yoğun LDL artışı olabilir (136).

Erkeklerde yapılan çalışmalara benzer sonuçlar, kadın hastalarda da elde edilmiştir. Obez 52 postmenapozal kadınla yapılan bir çalışmada,

visseral yağ alanları yüksek bireylerde glukoz intoleransı daha sık tespit edilmiştir (137). Ayrıca, erkeklere benzer şekilde, kadınlarda da visseral obezitenin plazma lipoprotein bozuklukları ile önemli derecede korelasyon gösterdiği bulunmuştur (138).

Bonora ve arkadaşları, obez premenapozal kadınlarda glukoz metabolizması ile total vücut yağ içeriği ve dağılımı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (139). Bu çalışmada total vücut yağının, glukoz metabolizması ile herhangi bir anlamlı ilişkisi gösterilememiş ve visseral yağ dokusunun insülin direncinin primer belirleyicisi olduğu bulunmuştur.

Yukarıda özetlenen çalışmaların sonuçları; her iki cinste prematüre koroner arter hastalığı için visseral yağ dokusu artışının, total vücut yağından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Ayrıca Lemieux ve arkadaşları KVH risk faktörlerinin prevalansında, iki cins arasında görülen farklılıkları açıklamakta visseral yağ dokusunun rolünü araştırmışlardır (140). Bu çalışmada kadınlarda total vücut yağı daha fazla olmasına karşın, visseral yağ kitlesi daha az bulunmuştur. Ayrıca total vücut yağı için düzeltildiğinde, kadınların daha iyi bir metabolik risk profiline sahip oldukları da görülmüştür.

Sonuç olarak; evrim sürecinde yaşamsal öneme sahip yağ dokusunda artış yani obezitenin, özellikle visseral obezitenin belirgin morbidite ve mortalite artışı ile giden modern çağın en dramatik ve hızlı artan hastalığı olduğu açıktır.

## 5. MATERYAL VE METOD

### 5.1. Hastalar ve Kontrol Grubu

Çalışmaya; Dokuz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İmmünoloji-Romatoloji polikliniğinde izlenen RA tanısı olan 66 hasta (56 kadın, 10 erkek, yaş ortalaması  $\pm$  SD: 55.14  $\pm$  10.8) alınmıştır. Sağlıklı kontrol grubu olarak gönüllü 31 kişi (25 kadın ve 6 erkek, yaş ortalaması  $\pm$  SD: 53.8  $\pm$  8.6) kullanılmıştır. Çalışma grubunda yer alan tüm hastalar Amerikan Romatizma Cemiyeti'nin (ACR) RA için 1987 sınıflandırma kriterlerini (141) karşılıyorlardı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet uyumlarının yanında, vücut kompozisyonları ve özellikle bölgesel yağ dağılımı araştırılacağı için boy, kilo ve VKI'nin benzer olmasına dikkat edildi.

Vücut kompozisyonu ve hidrasyon durumu üzerinde etkili olabilecek gebelik, konjestif kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, malinite, aşikar hiper veya hipotiroidizm, steroid myopatisi, periferik duyuşal veya motor nöropatisi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Subklinik tiroid disfonksiyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. RA grubunda yer alan 67 yaşında bir kadın hastada, tiroid fonksiyon testleri sonucunda primer hipertiroidi bulunduğundan bu hasta değerlendirmeye alınmadı. Bu nedenle analizler 65 hastanın verileri kullanılarak yapıldı.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ve gönüllülerin bir gecelik açlık sonrası sabah vücut ağırlıkları (VA), boyları, VKI, bel ve kol çevresi ölçüldü. Standard kaliper kullanılarak cilt kıvrım kalınlıkları tayin edildi. Vücut kompozisyonunun tayini için ayrıca biyoelektrik impedans analizi, DEXA yöntemleri kullanıldı. Bilgisayarlı tomografi kullanılarak visseral yağ dokusu ölçümleri yapıldı.

Tüm hastaların sabah katılığı süresi, ACR fonksiyonel durum kriterleri ile fonksiyonel kapasiteleri, hassas ve şiş eklem sayıları, sfigmomanometri ile yumruk yapabilme güçleri saptandı. Halen kortikosteroid ve DMARD kullanan hastalar tespit edildi. Sigara ve alkol kullanımları açısından sorgulama yapıldı.

Hastaların ayrıca ESR, C-reaktif protein, romatoid faktör, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri tayini için kan örnekleri alındı.

## 5.2. Yöntemler

Vücut kompozisyonu tayini için 4 farklı yöntem kullanıldı:

1. **Antropometrik ölçümler:** Hastaların tümünün sabah aç kamına vücut ağırlıkları ve boyları ölçülerek,  $VA$  (kg)/boy ( $m^2$ ) formülü ile VKI'leri hesaplandı.

Standard mezura kullanılarak akromion ve olekranon arası orta noktadan kol çevresi, kosta yayı alt kenarı ve iliak krest arası orta noktadan bel çevresi ölçüldü.

Standard kaliper kullanılarak biceps, triceps, suprailiak, subskapular bölgelerden cilt kıvrım kalınlıkları tayin edildi.

2. **Biyoelektrik impedans analizi (BIA):** Tüm hastalarda BIA ile vücut kompozisyonu tayini için Bodystat 1500 cihazı kullanıldı. Hasta ile ilgili veriler (yaş, cinsiyet, boy, VA) cihaza yüklendi. Sağ el bileği ve 2-3 metakarpların distal ucuna birer elektrot, sağ ayak bileği ve 1-2 metatarsların distal ucuna birer olmak üzere toplam 4 elektrot yardımı ile küçük (50 kHz), alterne eden bir akım uygulandı. Ağrısız gerçekleşen bu işlem sırasında vücudun bu akıma rezistans veya impedansı aracılığı ve cihazın sahip olduğu bilgisayar yazılım yardımı ile yaş ve cinsiyet grubu

normalleri ile beraber vücut yağ %'si, yağsız vücut kitlesi%'si, total vücut su %'si hakkında bilgi edinildi.

3. **Dual enerji X-Ray absorpsiyometri (DEXA):** DEXA ile vücut kompozisyonu tayini için Hologic QDR-4500W (S/N 49106) cihazı kullanıldı. DEXA kullanılarak RA grubundan 55, kontrol grubundan 20 hastanın vücut kompozisyonu analiz edildi. Bu yöntemle hastanın yaş, cinsiyet, VA ve boy gibi verileri cihaza yüklendikten sonra iki farklı enerji düzeyinde X-ışınları kullanılarak baştan ayaklara kadar tüm vücut taraması ile vücut kompozisyonu ölçüldü. Mineral ve yumuşak dokuların, ayrıca yağ ve LBM'nin farklı absorpsiyon katsayılarına sahip olmalarından dolayı vücut kompozisyonu bu yöntemle BMC, yağ ve LBM şeklinde saptanabilmektedir. Yine bu yöntemle bireysel olarak alt ve üst ekstremitelerin ve gövdenin her birinin yağ yüzdeleri elde olunabilmektedir.
4. **Bilgisayarlı tomografi ile yağ alanları ölçümü:** 9800 BT tarayıcısı (General Electric, Milwaukee, WI) abdominal visseral ve subkutan yağ alanları ölçümü için kullanıldı. Bilgisayarlı tomografi ile RA grubundan 44, kontrol grubundan 26 olgunun abdominal yağ alanları ölçümü yapıldı. Bu yöntem adipoz doku araştırmaları için altın standard olarak kabul edilmektedir (142). Bireylerin kolları başları üzerinde gerilmiş olarak sırtüstü yatar pozisyonda ölçüm yapıldı. Visseral ve subkutan yağ alanları ölçümü için L4-L5 disk aralığı düzeyinden tek kesit alındı. Manüel olarak kursor yardımı ile total (TFA) ve visseral yağ alanları (VFA) (vertebra ve paraspinal kaslar dışarıda bırakılarak) işaretlenmesini takiben bahsedilen değerler elektronik olarak saptandı. Subkutan abdominal yağ alanı (SFA),

TFA'dan, VFA'nın çıkarılması ile hesaplandı. Ayrıca VFA/SFA oranı hesaplandı.

**Biyokimyasal incelemeler:** Tüm kan örnekleri, 12 saatlik gece açlığını izleyen sabah saatlerinde brakial venden alındı. Kan örnekleri 20 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 2800 rpm'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri, bekletilmeden analiz edildi.

**Total kolesterol:** Total kolesterol düzeyi Sigma Diagnostics® kolesterol kiti ile enzimatik yöntemle BM-Hitachi 747-200 otoanalizörde belirlendi (N: 140-200 mg/dL)

**Trigliserid:** Trigliserid düzeyi Sigma Diagnostics® trigliserid kiti ile enzimatik yöntemle BM-Hitachi 747-200 otoanalizörde belirlendi (N: 30-180mg/dL).

**Yüksek dansiteli lipoprotein:** HDL düzeyi Sigma Diagnostics® direkt HDL kiti ile enzimatik yöntemle BM-Hitachi 747-200 otoanalizörde belirlendi (N, erkek için: 35-55mg/dL, kadın için: 45-65 mg/dL).

**Düşük dansiteli lipoprotein:** 400 mg/dL'nin altındaki trigliserid düzeylerinde LDL değeri Friedwald formülü ile hesaplandı [ $LDL = T \text{ Kolesterol} - (TG/5 + HDL)$ ]. 400 mg/dL'nin üzerindeki trigliserid düzeylerinde ise, Sigma Diagnostics® LDL kiti ile serumda önce heparinle LDL presipite edilerek, süpernatanttan kolesterol tayini yapıp, bu değer total kolesterolden çıkarılmasıyla LDL değeri belirlendi (N: 100-130 mg/dL).

**Eritrosit sedimantasyon hızı (ESR):** Anti koagülanlı tüplere alınan örnekten Westergreen yöntemi ile tayin edildi.

**Romatoid faktör:** Dade Behring cihazı kullanılarak nefelometrik yöntemle tayin edildi (N: <10 IU/mL).

## **Tiroid fonksiyon testleri**

Serbest T3 (FT3), serbest T4 (FT4) ve tiroid stimulan hormon (TSH): ACS 180 (Automated Chemiluninescence System) cihazında Chiron Diagnostics® kitleri kullanılarak iki uçlu luminesans immünassay yöntemi ile belirlendi (N, FT3 için:2.3-4.2 pg/mL, FT4 için: 0.89-1.80 ng/dL, TSH için 0.35-5,5 µIU/mL).

## **İstatistiki analizler**

İstatistiki analizler SPSS® for Windows 8.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerin sonuçları ortalama  $\pm$  SD olarak verildi. İki grup ortalamalarının karşılaştırılması için *Student t* testi kullanıldı.

Cinsiyet ve kadınların menapoz durumu gibi sürekli olmayan değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare (chi-square) testi kullanıldı.

Vücut kompozisyon parametreleri ile, hastalık aktivitesi ve şiddetini gösteren; hassas ve şiş eklem sayısı, ACR fonksiyonel durum, hastalık süresi, sabah katılığı, yumruk gücü, ESR, CRP, RF pozitifliği, çalışma sırasında kortikosteroid kullanımı arasında ilişkinin test edilebilmesi için iki yönlü (bivariate) korelasyon analizi yapıldı.

Tüm testler için p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

## 6. BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri tablo 6'da özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş, boy, VA, VKI açısından fark olmadığı görülmektedir. Beklenildiği üzere RA grubunda yumruk yapabilme gücü anlamlı olarak düşük, ESR ve CRP değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Table 6. Romatoid artrit ve kontrol grubunda yer alan olguların başlıca demografik ve klinik özellikleri

	RA (n=65)	Kontrol (n=31)	P
Yaş (yıl)	54.9 ± 10.8	53.8 ± 8.6	0.608
Kadın/Erkek	55/10	25/6	0.625
Boy (cm)	156.2 ± 6.6	158.0 ± 8.2	0.252
Vücut ağırlığı(kg)	67.3 ± 12.2	70.7 ± 10.5	0.193
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	27.5 ± 4.8	28.1 ± 4.8	0.607
RF pozitifliği (%)	48/61 (%79)		
Hastalık süresi (yıl)	9.2 ± 9.6		
DMARD kullanımı (%)	50 (%77)		
Steroid kullanımı (%)	45 (%69.2)		
Steroid dozu (mg)	7.4 ± 5.0		
Steroid kullanım süresi (ay)	40.9 ± 49.7		
Sabah katılığı (dakika)	41.0 ± 67.2		
Hassas eklem sayısı	9.1 ± 10.3		
Şiş eklem sayısı	8.6 ± 8.0		
Yumruk gücü (mmHg)	<b>128.8 ± 51.2</b>	<b>203.6 ± 51.7</b>	<b>&lt;0.0001</b>
ACR fonksiyonel durum	2.3 ± 1.0		
ESR (mm/h)	<b>43.0 ± 32.1</b>	<b>17.2 ± 8.3</b>	<b>&lt;0.0001</b>
CRP (mg/dl)	<b>15.4 ± 19.8</b>	<b>5.1 ± 2.8</b>	<b>&lt;0.0001</b>



Romatoid artrit grubunda 40, kontrol grubunda ise 13 kadın postmenapozal dönemdedi. Her iki gruptaki kadın olguların pre ve postmenapozal durumlarına göre dağılımları benzerdi ( $p=0.24$ )

Romatoid artrit grubunda 19, kontrol grubunda 8 olgunun sigara kullandıkları, hasta grubunda 5, kontrol grubunda 6 olgunun da alkol kullandıkları tespit edilmiştir.

### Romatoid artrit ve kontrol gruplarında vücut kompozisyonu:

- Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında vücut çevrelerinin farklı olmamasına rağmen triseps ve suprailiak cilt kıvrım kalınlıkları hastalarda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (tablo 7).

Tablo 7. Romatoid artrit ve kontrol grubunda yer olan olguların antropometrik ölçüm sonuçları

	RA	Kontrol	P
Kol çevresi (mm)	29.0 ± 3.8	30.2 ± 4.6	0.200
Bel çevresi (mm)	92.6 ± 12.2	92.4 ± 9.6	0.928
Biseps (mm)	11.0 ± 4.8	12.0 ± 6.9	0.426
Triseps (mm)	18.1 ± 7.2	21.9 ± 7.5	<b>0.021</b>
Subskapular (mm)	21.3 ± 7.9	23.7 ± 8.0	0.175
Supra iliak (mm)	19.7 ± 7.3	26.6 ± 8.6	<b>&lt;0.0001</b>

- Romatoid artrit ve kontrol grubunda yer olan olguların BIA bulguları karşılaştırıldığında ölçülen vücut kompozisyon parametrelerinin gruplar arasında farklı olmadığı tespit edildi (tablo 8).
- Romatoid artrit ve kontrol gruplarındaki olguların DEXA ile elde olunan vücut kompozisyon parametreleri karşılaştırıldığında yağsız vücut kitlesi, total vücut yağı yanında, ekstremiteler ve gövde yağ dağılımlarının farklı

olmadığı görüldü. Ancak, RA grubunda anlamlı olarak BMC azalması saptandı (tablo 9).

Tablo 8. Romatoid artrit ve kontrol grubunda yer alan olguların BIA sonuçları

	RA	Kontrol	P
Yağ %	39.0 ± 8.5	38.0 ± 7.8	0.563
Lean %	60.9 ± 8.5	61.9 ± 7.8	0.569
Total vücut suyu %	49.0 ± 7.0	48.7 ± 5.7	0.833

Tablo 9. Romatoid artrit ve kontrol grubunda yer alan olguların DEXA yöntemi ile elde edilen vücut kompozisyon parametreleri

	RA (n=55)	Kontrol (n=20)	P
Total yağ (%)	36.3 ± 8.0	35.4 ± 7.8	0.668
Sol kol yağ (%)	44.5 ± 13.5	42.7 ± 12.5	0.610
Sağ kol yağ (%)	43.5 ± 13.7	42.2 ± 13.4	0.721
Sol bacak yağ (%)	37.5 ± 9.1	36.1 ± 9.2	0.565
Sağ bacak yağ (%)	37.5 ± 8.5	35.9 ± 9.4	0.508
Gövde yağ (%)	35.6 ± 7.9	34.9 ± 7.3	0.732
Lean (kg)	40.06 ± 6.21	42.31 ± 5.78	0.161
BMC (g)	<b>1805.2 ± 358.8</b>	<b>2074.0 ± 295.8</b>	<b>0.004</b>

Tablo 10. Romatoid artrit ve kontrol grubunda yer alan olguların bilgisayarlı tomografi ile elde edilen yağ alanları

	RA (n=44)	Kontrol (n=26)	P
VFA (cm <sup>2</sup> )	144.27 ± 41.46	145.98 ± 49.49	0.877
SFA (cm <sup>2</sup> )	350.59 ± 127.30	316.95 ± 116.88	0.275
VFA/SFA	0.47 ± 0.21	0.58 ± 0.55	0.218

- Romatoid artrit ve kontrol grubunda yer alan olguların bilgisayarlı tomografi ile elde edilen VFA, SFA ve VFA/SFA sonuçlarının birbirinden farklı olmadığı tespit edildi (tablo 10)

Romatoid artrit grubunda yer alan 9 hastanın tip II diyabeti olduğu bilinmekte idi. Ayrıca çalışma sırasında elde edilen tiroid fonksiyon testleri ile 9 hastada subklinik hipo veya hipertiroidi varlığı tespit edildi. Bu durumun vücut kompozisyon parametreleri üzerinde etkili olabileceği düşünülerek bu 18 olgu dışarıda bırakılarak analiz tekrar edildiğinde aşağıdaki bulgular elde edildi.

- Vücut çevrelerinin yine gruplar arasında benzer olmasına karşın, triseps cilt kıvrım kalınlığındaki farkın anlamını yitirdiği görüldü. Supra iliak dışında cilt kıvrım kalınlıkları da gruplar arasında benzer bulundu (tablo 11).

Tablo 11. Nondiyabetik, TSH'u normal olan RA ve kontrol gruplarının antropometrik ölçüm sonuçları

	RA (n=47)	Kontrol (n=31)	P
Kol çevresi (mm)	29.8 ± 3.9	30.2 ± 4.6	0.687
Bel çevresi (mm)	92.7 ± 12.9	92.4 ± 9.6	0.909
Biseps (mm)	11.5 ± 4.6	12.0 ± 6.9	0.676
Triseps (mm)	19.3 ± 7.4	21.9 ± 7.5	0.141
Subskapular (mm)	21.7 ± 8.3	23.7 ± 8.0	0.315
Supra iliak (mm)	20.2 ± 7.3	26.6 ± 8.6	<b>0.001</b>

- Nondiyabetik ve ötiroid RA hastalarının BIA ile elde edilen vücut kompozisyon parametrelerinin yine kontrol grubundan farklı olmadığı tespit edildi (tablo 12).

- Nondiyabetik ve ötiroid RA hastalarının DEXA ile vücut kompozisyonu değerlendirildiğinde BMC dışında kontrol grubundan farklı değerler saptanmadı (tablo 13).

Tablo 12. Nondiyabetik ve TSH'u normal olan RA ve kontrol gruplarının BIA sonuçları

	RA (n=47)	Kontrol (n=31)	P
Yağ %	39.4 ± 8.7	38.0 ± 7.8	0.484
Lean %	60.6 ± 8.7	61.9 ± 7.8	0.490
Total vücut suyu %	48.2 ± 7.0	48.7 ± 5.7	0.737

Tablo 13. Nondiyabetik ve TSH'u normal olan RA ve kontrol gruplarının DEXA yöntemi ile elde edilen vücut kompozisyon parametreleri

	RA (n=38)	Kontrol (n=20)	P
Total yağ (%)	37.1 ± 7.8	35.4 ± 7.8	0.431
Sol kol yağ (%)	45.4 ± 13.4	42.7 ± 12.5	0.450
Sağ kol yağ (%)	44.7 ± 13.9	42.2 ± 13.4	0.516
Sol bacak yağ (%)	38.6 ± 8.7	36.1 ± 9.2	0.314
Sağ bacak yağ (%)	38.7 ± 8.3	35.9 ± 9.4	0.261
Gövde yağ (%)	36.1 ± 7.5	34.9 ± 7.3	0.566
Lean (kg)	40.47 ± 5.60	42.31 ± 5.78	0.248
BMC (g)	1832.1 ± 353.5	2074.0 ± 295.8	0.012

Tablo 14. Nondiyabetik ve TSH'u normal olan RA ve kontrol grubunda yer alan olguların bilgisayarlı tomografi ile elde edilen yağ alanları

	RA (n=31)	Kontrol (n=26)	P
VFA (cm <sup>2</sup> )	143.19 ± 44.48	145.98 ± 49.49	0.823
SFA (cm <sup>2</sup> )	362.18 ± 139.47	316.95 ± 116.88	0.195
VFA/SFA	0.46 ± 0.24	0.58 ± 0.55	0.266

- Diyabetik ve subklinik tiroid disfonksiyonu olan hastalar analiz dışında bırakıldığında da RA grubunda bilgisayarlı tomografi ile saptanan yağ alanlarının gruplar arasında farklı olmadığı bulundu (tablo 14).

#### **Vücut kompozisyonu belirleyicileri olarak hastalıkla ilişkili faktörler:**

- Romatoid faktör pozitifliği, çalışma sırasında steroid kullanımı, hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, ve ACR fonksiyonel sınıfın bakılan vücut kompozisyon parametreleriyle ilişkili olmadığı görüldü.
- Hastalık süresi, BMC ile zayıf ancak anlamlı, negatif korele bulundu (korelasyon katsayısı  $[r]=-0.27$ ,  $p=0.048$ ).
- Sabah katılığı süresinin yağ yüzdesi, lean yüzdesi ve total vücut su yüzdesi ile anlamlı ancak zayıf korele olduğu bulundu (r değerleri sırayla; 0.24, -0.24, -0.26, p değerleri 0.048, 0.048, 0.034).
- Yumruk yapabilme gücünün, yaşla ve hastalık süresi ile azaldığı bulundu (r değerleri sırayla; -0.28, -0.30 ve p değerleri 0.011 ve 0.018). Aynı zamanda diğer vücut kompozisyon parametreleri ile ilişkisi tablo 15'da görülebilir.

**Tablo 15. Yumruk yapabilme gücü ile vücut kompozisyon parametreleri ilişkisi**

		R	p
Yumruk gücü	Boy	0.39	<0.0001
	Kilo	0.30	0.007
	Kol çevresi	0.30	0.007
	Yağ (%)	-0.33	0.003
	Lean (%)	0.33	0.003
	SFA	-0.34	0.010
	BMC	0.56	<0.0001

- Eritrosit sedimentasyon hızının, total vücut suyu ( $r=0.22$ ,  $p=0.045$ ) dışında diğer parametreler ile ilişkisi olmadığı saptandı.
- C-reaktif protein düzeylerinin, vücut kompozisyon parametrelerinden kilo, kol çevresi, total vücut suyu ve BMC ile ilişkili olduğu saptandı ( $r$  değerleri sırasıyla;  $-0.67$ ,  $-0.30$ ,  $0.24$ ,  $-0.29$  ve  $p$  değerleri  $0.025$ ,  $0.009$ ,  $0.040$ ,  $0.016$ )

### Romatoid artrit ve kontrol gruplarında lipid profili:

Romatoid artrit ve kontrol gruplarının lipid profilleri karşılaştırıldığında total kolesterol, trigliserid, LDL düzeyleri birbirinden farklı bulunmazken, HDL'nin hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (tablo 16).

Tablo 16. Romatoid artrit ve kontrol gruplarının lipid profilleri

	RA	Kontrol	P
Total Kolesterol (mg/dl)	211.5 ± 48.3	204.2 ± 31.1	0.404
HDL (mg/dl)	63.9 ± 14.7	50.5 ± 13.7	<0.0001
LDL (mg/dl)	127.6 ± 39.9	128.8 ± 26.2	0.876
Trigliserid (mg/dl)	112.4 ± 55.2	121.7 ± 68.7	0.507

Tablo 17. Romatoid artrit ve kontrol gruplarının lipid ve vücut kompozisyon parametreleri ilişkisi

	Bel çevresi	Yağ %	Lean %	VFA	Kortiko Steroid
Total kolesterol	$r=0.26$ $p=0.015$	$r=0.27$ $p=0.009$	$r=-0.27$ $p=0.010$	$r=0.36$ $p=0.003$	
Trigliserid	$r=0.25$ $p=0.021$			$r=0.36$ $p=0.003$	
LDL	$r=0.28$ $p=0.010$	$r=0.27$ $p=0.012$	$r=-0.27$ $p=0.012$	$r=0.30$ $p=0.015$	
HDL					$r=0.34$ $p=0.009$

Hasta ve kontrol gruplarında serum lipid parametrelerinin vücut kompozisyon parametreleri ile ilişkisi tablo 17'de görülmektedir. Tabloda görüleceği gibi, HDL steroid kullanım ile pozitif korelasyon göstermektedir. Ancak diğer lipid parametrelerinden farklı olarak, vücut kompozisyon parametrelerinden hiçbiri ile ilişkili bulunmamıştır.



## 7. TARTIŞMA

Erişkin yaş grubunda en sık inflamatuvar artrit nedeni olan RA'da uzun dönem sonuçları arasında artık erken ölüm de kabul edilmektedir. Nitekim son dönemde ağırlık kazanan mortalite araştırmalarının sonuçları 2 çalışma dışında (27, 94) bunu doğrulamaktadır (8-17). Mortalite artışının bulunduğu araştırmalarda genellikle en sık ölüm nedeni olarak da KVH saptanmaktadır (8, 10, 13, 15, 25-27). Hastalıkla ilişkili; RF pozitifliği (8, 15), yüksek ESR (8, 25), fonksiyonel kapasite (8, 76), eklem-dışı tutulumun (10) artmış mortalite ile ilişkili olabileceği yolunda bulgular edinilmiştir. Son yıllarda RA'da LBM azalması (18-20) ve yağ kitlesi artışının da (18) mortalite artışı ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. Gerçekten gerek akut, gerekse kronik hastalıklarda LBM kaybının mortalitenin iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (22-24). Yine artmış vücut yağı ve özellikle santral dağılımının mortalite artışı (28-31) yanında koroner arter hastalığı (32) ve koroner arter hastalığı için iyi bilinen risk faktörleri olan hipertansiyon (33, 34), hiperlipidemi (35, 36), diyabet (37-39) gibi morbid durumlarla ilişkisi gösterilmiştir.

Bu gözlemlerden yola çıkarak çalışmamızda RA'lı hastalar ile yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu kontrolleri arasında değişik yöntemlerle gösterilen vücut kompozisyonu açısından farklılık olup olmadığını araştırdık. Yine önceki çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada ilk defa RA'da bölgesel yağ dağılımı için iyi bir gösterge olduğu bilinen bilgisayarlı tomografi ile abdominal yağ alanları ölçüldü.

Romatoid artritte vücut kompozisyonunun değerlendirildiği az sayıdaki çalışmanın sonuçları çelişkilidir. Mevcut çalışmaların çoğunda hasta ve kontroller arasında vücut kitle indeksi bakımından eşleştirilmeye dikkat



edilmemiştir. Bu çalışmalardaki hasta gruplarının hastalık sürelerinin farklı olması, farklı ölçüm yöntemlerinin kullanılması nedeni ile sonuçların karşılaştırılması güçtür. Bu nedenle vücut kompozisyon parametrelerinden ancak bazıları, diğer çalışmalardaki benzer parametrelerle karşılaştırılabilir.

Roubenoff ve arkadaşları ilk kez RA'lı hastalarda LBM kaybı olduğunu ileri sürmüşlerdir (20). Bu çalışmalarında 24 RA hastasının (VKI'leri 17.5-39.9 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar) 16'sında (%67) kol kas çevresini ulusal standartlara göre 50. persentilin altında bulmuşlar ve bu durumu *romatoid kaşeksi* olarak adlandırmışlardır. Aynı araştırmacılar 8 RA'lı hastanın bazal metabolizma (116) ve katabolizma (21) hızını ölçerek 14 yaşlı ve 8 genç kontrol hastası (cinsiyet dağılımı ve vücut kitle indeksleri benzer) ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmalarda bazal metabolizma ve katabolizma hızı RA'lı hastalarda artmış bulunmasına rağmen, DEXA ile ölçülen LBM ve vücut yağ kitesinin, hasta ve kontroller arasında farklı olmadığı görülmüştür. Aynı zamanda, <sup>40</sup>K ile ölçülen vücut hücre kitlesi de RA'lı hastalarda, genç veya yaşlı kontrollerden farklı bulunmamıştır. Bir başka çalışmada, Munro ve Capell (19) 97 RA'lı hastanın (VKI'leri 21.3-28.4kg/m<sup>2</sup> arasında olan hastalar) antropometrik ölçümlerini yine normal popülasyon standartları ile karşılaştırmışlar ve indirekt olarak LBM'nin azaldığını göstermişlerdir. Westhovens ve arkadaşları ise (18) RA'da DEXA ile vücut kompozisyonunu ölçmüşler ve her iki cinste de tüm vücut bölgelerindeki LBM'nin kontrol grubuna göre düşük bulunduğunu bildirmişlerdir. Ancak, bu çalışmada kontrol grubu karakteristikleri tanımlanmamıştır. Bizim çalışmamızda, çoğu çalışmadaki sonuçların aksine gerek antropometrik ölçümler, gerek BIA, gerekse DEXA ile ölçülen LBM, RA'lı hastalarda, kontrollerden farklı bulunmamıştır.

Romatoid artritli hastalarda vücut yağ kitlesini değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Westhovens ve arkadaşları (18) RA'lı hastalarında vücut yağ kitlesinin arttığını bildirmişler. Munro ve Capell (19) ise antropometrik olarak yağ miktarını normal popülasyondan farklı bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda da gerek BIA gerekse DEXA ile saptanan vücut yağ yüzdesi RA'lı hastalarda kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Ayrıca DEXA ile değerlendirilen gövde ve ekstremitelerde yağ dağılımı bakımından da hasta ve kontrol grupları arasında fark görülmemiştir. BIA ve DEXA ile elde edilen vücut yağ yüzdeleri arasında %2.6 ve %2.7 fark görülmektedir. Ancak bu durum BIA ve DEXA yöntemleri için vücut yağ kitlesinin, bu açıdan altın standart olarak kabul edilen su altı ağırlık ölçümü (99, 100, 123) ile saptanan bazı sabiteler kullanılarak indirekt ölçülüyor olmasından kaynaklanmaktadır. Sonuçlarımızın her iki yöntem için saptanmış olan %1-3 hata sınırları (99, 100, 123) içinde kaldığı görülmektedir.

Triseps ve suprailak cilt kıvrım kalınlıkları RA'lı hastalarda düşük bulunmasına karşın daha objektif yöntemlerle elde edilen yağ dağılım sonuçlarının, bu verileri desteklemediği görülmüştür. Cilt kıvrım kalınlığı ölçümü daha çok, epidemiyolojik çalışmalarda kolay uygulanabilirliği, hızlı ve ucuz olmaları nedeniyle vücut yağ değerlendirmelerinde kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemin başlıca kısıtlılığı duyarlılığının düşük olmasıdır.

RA'lı hastalarda daha önce saptanan LBM kaybı; TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$ 'nin rol aldığı inflamasyon, fonksiyonel kısıtlılığa bağlı azalmış fizik aktivite, hormonal değişiklikler, bazal metabolizma ve protein katabolizmasındaki artış ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak bu çalışmalarda kullanılan kontrol gruplarının uygun olup olmadığı tartışılabilir. Çalışma grubumuzda yer alan

hastaların ortalama ESR değerleri 43 mm/saat, CRP değerleri 15 mg/dl, ortalama şiş eklem sayısı 9'du. Bu nedenle hastalarımızın orta derecede aktif hastalığa sahip oldukları ; ACR fonksiyonel sınıflarının 2.3 olduğu göz önüne alınarak orta derecede kısıtlılığa sahip oldukları söylenebilir. Buna rağmen hastalarımızda vücut kompozisyonunun kontrollerden farklı bulunmaması daha önceki çalışmalardan farklı olarak, hasta ve kontrollerin VKI bakımından eşleştirilmiş olması ile açıklanabilir. Nitekim Roubenoff ve arkadaşları da metabolizma çalışmalarında RA'lı hastaların LBM'sini VKI uygun kontrollerden farklı bulmamışlardır. Vücut kompozisyonu için, VKI bir eşleştirme faktörü olarak alındığında, iki kompartmanlı modellerde LBM ve vücut yağ kitlesinin ters ilişkili oldukları açıktır. Bu nedenle LBM ve total vücut yağ oranlarının her ikisinin de değişmemiş bulunuyor olması tutarlı bir bulgudur.

Benzer yağlılık oranlarına sahip olmalarına rağmen kişilerin yağ dağılımlarının farklı olabileceği ve dahası visseral yağ artışının bilinen riskleri (41-46) nedeni ile araştırdığımız bel çevresi, VFA, SFA ve abdominal yağ birikiminin relatif göstergesi olan VFA/SFA oranı RA'lı hastalarımızda ve kontrol grubunda farklı bulunmamıştır. Tek başına bel çevresi ölçümünün, bel/kalça çevresi oranına göre abdominal visseral yağ miktarı ve kardiyovasküler risk profilini tahmine etmede daha iyi bir gösterge olduğu bildirilmiştir (143). Nitekim çalışmamızda da bel çevresi ve VFA arasındaki korelasyon iyi idi ( $r=0.475$  ve  $p=0.0001$ ). Farklı çalışmalarda  $\geq 90-133$  cm<sup>2</sup> olan VFA değerleri artmış kardiyovasküler morbidite/mortalite için risk faktörü olarak bildirilmiştir (143). Bu eşik değer göz önüne alındığında hasta ve

kontrol gruplarımızın benzer şekilde artmış kardiyovasküler riske sahip oldukları söylenebilir.

Romatoid artritte yağ dağılımı konusunda az sayıda çalışma vardır. Westhovens indirekt olarak (gövde yağ kitlesinin ekstremitelerin toplam yağ kitlesine oranı şeklinde hesapladıkları) yağ dağılımının RA'lı hastalarda santrale kaydığını bildirmiştir (18). Bizim sonuçlarımız; ise direkt olarak değerlendirildiğinde yağ dağılımının RA ve kontroller arasında farklı olmadığını göstermektedir.

Obezitede tip II diyabet riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Diyabet ve aşikar tiroid disfonksiyonlarında da vücut kompozisyon değişiklikleri bildirilmiştir (144, 145). Çalışma grubumuzda aşikar tiroid disfonksiyonlu hasta bulunmamaktadır. Ancak 9 hastanın, diğer tiroid fonksiyon testlerinin ve klinik durumlarının normal olmasına rağmen, TSH değerleri yüksek veya düşük bulunmuştu. Bu hastalar subklinik hipo veya hipertiroidi olarak kabul edilerek çalışmadan dışlanmadı. Takipte bu gruptan hiçbir hasta aşikar tiroid disfonksiyonu geliştirmede. Ayrıca 9 hasta tip II diyabet tanısı ile izlenmekte idi. Bu 18 hastanın dışlanması ile analiz tekrar edildiğinde de RA'lı hastaların vücut kompozisyon parametrelerinin kontrollerden farkı yoktu.

RA'lı hastalarda osteoporoz sıklıkla gözlenir (18, 146-151). Bu nedenle, çalışmamızda DEXA ile ölçülen BMC'nin RA'lı hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulunması beklenen bir bulgudur. Hastaların boy ve kilolarının farklı olmaması nedeni ile BMC değerlerinin, BMD açısından fikir vereceği düşünülebilir. Nitekim BMD ölçümü, BMC ölçümüne dayanır.

Romatoid artritli hastalarda görülen osteoporozun; inflamasyonun şiddeti (146, 147, 150, 152), hareket kabiliyetinde azalma (146, 148, 150, 152)

ve kortikosteroid kullanımı (146, 148, 150, 152) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Çalışma grubumuzda yer alan olgularda da BMC'nin hastalık aktivitesi ve şiddetini gösterebilecek CRP ile negatif, yumruk yapabilme gücü ile pozitif korele olduğu görülmüştür (sırayla  $r = -0.297$ ,  $0.560$  ve  $p$  değerleri  $0.01$  ve  $<0.0001$ ). BMC açısından gözlediğimiz fark daha çok postmenapozal kadınlardan kaynaklanıyordu. Premenapozal RA'lı kadınlarda ( $n=12$ ) ortalama BMC kontrollere göre ( $n=6$ ) hafifçe azalmış bulunmasına karşılık, fark anlamlılığa ulaşmıyordu. Ortalama BMC premenapozal RA'lı kadınlar için  $1951.0 \pm 138.2$  g, kontroller için  $2043.7 \pm 132.2$  g ve  $p=0.19$  idi. Ancak postmenapozal kadınlar arasında farklılığın korunduğu tespit edildi. Ortalama BMC postmenapozal RA'lı kadınlar [ $n=34$ ] için  $1674.3 \pm 350.2$  g ve kontroller [ $n=7$ ] için ise  $2049.4 \pm 363.1$  g idi ( $p=0.01$ ). Olgu sayısının az olması nedeni ile erkekler ayrıca değerlendirilmedi. Bu durum postmenapozal RA'lı kadınlarda BMD kaybının daha fazla olabileceği yolundaki önceki gözlemlerle uyusmaktadır (146).

Kortikosteroid kullanımının; sebep oldukları sekonder hiperparatiroidizm ile kemik yeniden modelleme ünitelerinde artmış aktivasyon, osteoblast fonksiyonlarının inhibisyonu nedeni ile yetersiz yeni kemik sentezi ve artmış osteosit apoptozu ile osteoporozu neden olduğu bilinmektedir (153). Ancak çalışma grubumuzda ortalama kortikosteroid dozu, kullanım süresi, BMC ile ilişkili bulunmamış ve ayrıca kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastalar arasında BMC açısından fark görülmemiştir. Ortalama BMC kortikosteroid alanlarda  $1787.4 \pm 378.5$  g, almayanlarda ise  $1845.0 \pm 317.3$  g idi ( $p=0.45$ ). Bunun nedeni steroid kullanan hastaların profilaktik olarak kalsiyum ve vitamin D<sub>3</sub> kullanması, osteoporoz bakımından

incelenmeleri ve osteoporoz saptananlara anti-resorptif tedavinin verilmiş olması olabilir. Nitekim, kortikosteroid kullanan RA'lı 45 hastanın 38'i 1000 mg/gün kalsiyum ve 400-500 IU/gün vitamin D<sub>3</sub> almakta idi. Kortikosteroid kullanan 13, kullanmayan 6 hasta da çalışma sırasında osteoporoz tanısı ile kalsiyum ve vitamin D<sub>3</sub>'e ek olarak bifosfanat veya hormon replasman tedavisi kullanmakta idiler. Nitekim kronik düşük doz kortikosteroid kullanan RA'lı hastalarda osteoporoz profilaksisinde kalsiyum ve vitamin D<sub>3</sub>'ün; osteoporoz tedavisinde bifosfanatların ve hormon replasman tedavisinin etkinliği gösterilmiştir (153, 154).

Kushing sendromlu olgularda total vücut yağının artması ve yağ dağılımının periferden santrale kayması ile karakterli vücut kompozisyon değişiklikleri bilindiğinden (143) kortikosteroid kullanan RA'lı hastalarda benzer vücut kompozisyon değişikliklerinin gelişebileceği düşünülebilir. Bu çalışmada, kortikosteroid kullanımı ve vücut kompozisyon değişiklikleri arasında ilişkisi görülmedi. Nitekim daha önceki araştırmalarda da RA'lı hastalarda vücut kompozisyon parametreleri (18, 20) ve protein turnover (21) ile kortikosteroid kullanımı arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmalarda vücut kompozisyon değişiklikleri ve kortikosteroidler arasında ilişki gösterilememiş olması, kortikosteroidlerin inflamasyonu azaltarak hastalık aktivitesini baskılamasına ve böylece yağ kitlesi ve yağ dağılımı üzerindeki olumsuz etkilerini olumlu bir etki ile dengelemelerine bağlı olabilir.

Çalışmamızda RA'lı hastaların total kolesterol, LDL, trigliserid düzeyleri kontrollerden farklı bulunmazken, HDL düzeyleri hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Kortikosteroid alan ve almayan RA'lı hastalar arasında, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri açısından fark olmamasına

rağmen, kortikosteroid kullanan hastalarda HDL düzeyleri ( $67.2 \pm 15.4$  mg/dl), almayanlara göre ( $56.2 \pm 9.7$  mg/dl) anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.009$ ). Romatoid artritli hastalarda lipid profillerinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle; total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri kontrollerden farklı bulunmamıştır (155, 156). Ancak HDL düzeyleri kontrollerle aynı (156) veya düşük (155) bulunmuştur. İlginç olarak Asanuma ve arkadaşları (156) kortikosteroid alan hastalarda HDL düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada da (157) yüksek doz kortikosteroidin patogenezi bilinmemekle beraber, romatizmal hastalıklarda total kolesterol ile beraber HDL düzeylerinde de artışa neden olduğu gösterilmiştir.

#### **Bu çalışmanın kısıtlılıkları:**

Vücut kompozisyonunda, VKI'den bağımsız değişiklikler olacağı bilindiğinden VKI eşleştirme faktörü olarak kullanılmış ve hastaların elde edilen vücut kompozisyon ölçüm sonuçları bu açıdan uygun kontrollerle karşılaştırılmıştır. Ancak RA'lı hastalarımızın genel topluma göre VKI'larının değişip değişmediği bilinmemektedir.

RA'lı hastalarda varsa vücut kompozisyon değişikliklerinin hastalığın hangi döneminde ortaya çıktığı bilinmediğinden hastalık süresi açısından homojen bir grup kullanılamamıştır.

Cinsiyetle ilişkili vücut kompozisyon değişiklikleri olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada erkekler hasta sayısının az olması nedeniyle yeterince temsil edilmiyor olabilir.

Kadın hastalarda hormonal faktörlerin etkisiyle pre veya postmenapozal dönemde vücut kompozisyon parametreleri fizyolojik veya

patolojik olarak değişebileceğinden bu açıdan homojen bir hasta grubu kullanılması daha uygun olabilirdi.

Çalışma kapsamında olmadığı için hastaların genel olarak KVH komorbiditesi bilinmemektedir. Ayrıca çalışmanın kesitsel olarak planlanmış olmasından dolayı mortalite ile vücut kompozisyon ilişkisi analiz edilememiştir.





## 8. SONUÇLAR:

- RA'lı hastalar LBM, total vücut yağı ve yağ dağılımı açısından yaş, cinsiyet ve VKI uyumlu kontrollere benzerdir.
- RA tedavisinde sıklıkla kullanılan kortikosteroidler, vücut kompozisyonu üzerinde etkili bulunmamıştır.
- Lipid profili RA'da olumsuz olarak etkileniyor gözükmemektedir.
- Hastalarda gözlenen gerek kardiyovasküler, gerekse genel mortalite ve morbidite artışından lipid metabolizması ve vücut kompozisyonu dışındaki nedenler sorumlu olmalıdır.



## 9. KAYNAKÇA

1. Alarcon GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:589-604.
2. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358(9285):903-11.
3. Pincus T, Sokka T, Wolfe F. Premature mortality in patients with rheumatoid arthritis: evolving concepts. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1234-6.
4. Herbison GJ, Ditunno JF, Mazher Jaweed M. Muscle atrophy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987;14 Suppl 15:78-81.
5. Minor MA, Hewett JE, Webel RR, Dresinger TE, Kay DR. Exercise tolerance and disease related measures in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol* 1988;15:905-11.
6. Ekdahl C, Broman G. Muscle strength, endurance, and aerobic capacity in rheumatoid arthritis: a comparative study with healthy subjects. *Ann Rheum Dis* 1992;51:35-40.
7. Lemmey A, Maddison P, Breslin A, Cassar P, Hasso N, McCann R, et al. Association between insulin-like growth factor status and physical activity levels in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:29-34.
8. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37(4):481-94.
9. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):14-21.
10. Turesson C, Jacobsson L, Bergstrom U. Extra-articular rheumatoid arthritis: prevalence and mortality. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(7):668-74.

11. Lewis P, Hazleman BL, Hanka R, Roberts S. Cause of death in patients with rheumatoid arthritis with particular reference to azathioprine. *Ann Rheum Dis* 1980;39(5):457-61.
12. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? *J Rheumatol* 1999;26(12):2529-33.
13. Reilly PA, Cosh JA, Maddison PJ, Rasker JJ, Silman AJ. Mortality and survival in rheumatoid arthritis: a 25 year prospective study of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49(6):363-9.
14. Allebeck P, Ahlbom A, Allander E. Increased mortality among persons with rheumatoid arthritis, but where RA does not appear on death certificate. Eleven-year follow-up of an epidemiological study. *Scand J Rheumatol* 1981;10(4):301-6.
15. Jacobsson LT, Knowler WC, Pillemer S, Hanson RL, Pettitt DJ, Nelson RG, et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in Pima Indians. *Arthritis Rheum* 1993;36(8):1045-53.
16. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25(6):1072-7.
17. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:706-14.
18. Westhovens R, Nijs J, Taelman V, Dequeker J. Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36(4):444-8.

19. Munro R, Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis* 1997;56(5):326-9.
20. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, Holland SM, Hellmann DB. Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol* 1992;19(10):1505-10.
21. Rall LC, Rosen CJ, Dolnikowski G, Hartman WJ, Lundgren N, Abad LW, et al. Protein metabolism in rheumatoid arthritis and aging effects of muscle strength training and tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arthritis Rheum* 1996;39:1115-24.
22. Tellardo JM, Garcia-Sabrido JL, Hanley JA, Shizgal HM, Christou NV. Predicting mortality based on body composition analysis. *Ann Surg* 1989;208:81-7.
23. DeWys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980;69:491-7.
24. Kotler DP, Tierney AR, Pierson RN. Magnitude of body cell mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr* 1989;50:444-7.
25. Wallberg-Jonsson S, Johansson H, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Extent of inflammation predicts cardiovascular disease and overall mortality in seropositive rheumatoid arthritis. A retrospective cohort study from disease onset. *J Rheumatol* 1999;26(12):2562-71.

26. Corbett M, Dalton S, Young A, Silman A, Shipley M. Factors predicting death, survival and functional outcome in a prospective study of early rheumatoid disease over fifteen years. *Br J Rheumatol* 1993;32(8):717-23.
27. Kroot EJ, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH, Prevoo ML, Van 't Hof MA, van De Putte LB, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis: up to 10 years of follow up from disease onset. *Ann Rheum Dis* 2000;59(12):954-8.
28. Society of Actuaries. *Blood Pressure Study of 1979*. Chicago: Society of Actuaries/Association of Life Insurance Medical Directors of America; 1980.
29. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979;32:563-76.
30. Waaler HT. Height, weight and mortality: The Norwegian experience. *Acta Med Scand* 1984;679:1-56.
31. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990;322:882-9.
32. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:2099-100.
33. Van Itallie TB. Health implications of overweight and obesity in the United States. *Ann Intern Med* 1985;103:983-8.
34. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1982;1:1165-8.
35. Grundy SM, Barnett JP. Metabolic and health complications of obesity (review). *Dis Mon* 1990;36:641-96.

36. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-8.
37. Golay A, Felber JP. Evolution from obesity to diabetes. *Diabetes Metab* 1994;20:3-14.
38. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. Obesity, fat distribution, and weight-gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-9.
39. Colditz GA. Economic costs of obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:503S-507S.
40. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:2475-79.
41. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. Abdominal adipose tissue distribution, obesity, and risk of cardiovascular disease and death: 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *BMJ* 1984;288:1401-4.
42. Lapidus L, Bengtsson C, Larsson B, Pennert K, Rybo E, Sjöström L. Distribution of adipose tissue and risk of cardiovascular disease and death: a 12 year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:1257-61.
43. Stokes III J, Garrison RJ, Kannel WB. The independent contribution of various indices of obesity to the 22-year incidence of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. In: Vague J, Björntorp P, Guy-Grand B,

Rebuffe-Scrive M, Vague P, editors. *Metabolic Complications of Human Obesity*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers. p. 49-57.

44. Ducimetiere P, Richard J, Cambien F. The pattern of subcutaneous fat distribution in middle-aged men and risk of coronary heart disease: The Paris Prospective Study. *Int J Obes* 1986;10:229-40.

45. Donahue RP, Abbott RD, Bloom E, Reed DM, Yano K. Central obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987;1:821-4.

46. Ohlson LO, Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Eriksson H, Wilhelmsen L, et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus-13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes Care* 1985;34:1055-8.

47. Aho K, Koskenvuo M, Tuominen J, Kaprio J. Occurrence of rheumatoid arthritis in a nationwide series of twins. *J Rheumatol* 1986;13:899-902.

48. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, Holligan S, Carthy D, Farhan A, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993;32:903-7.

49. Deighton CM, Wentzel J, Cavanaugh G, Roberts DF, Walker DJ. Contribution of inherited factors to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:182-5.

50. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30:1205-13.

51. Ronningen KS, Spurkland A, Egeland T, Iwe T, Manthe E, Vartdal F, et al. Rheumatoid arthritis may be primarily associated with HLA-DR4 molecules

sharing a particular sequence at residues 67-74. *Tissue Antigens* 1990;36:235-40.

52. Wordsworth BP, Lanchbury JS, Sakkas LI, Welsh KI, Panayi GS, Bell JI. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:10049-53.

53. MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M, Kaprio J, Aho K, et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000;43:30-37.

54. Ollier WE, MacGregor A. Genetic epidemiology of rheumatoid disease. *Br Med Bull* 1995;51:267-85.

55. Rooney M, Whelan A, Feighery C, Bresnihan B. The immunohistologic features of synovitis, disease activity and in vitro IgM rheumatoid factor synthesis by blood mononuclear cells in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:459-67.

56. Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14447-52.

57. Nykanen P, Bergroth V, Raunio P, Nordstrom D, Konttinen YT. Phenotypic characterization of 3H-thymidine incorporating cells in rheumatoid arthritis synovial membrane. *Rheumatol Int* 1986;6:269-71.

58. Koch AE, Robinson PG, Radosevich JA, Pope RM. Distribution of CD45RA and CD45RO T-lymphocyte subsets in rheumatoid arthritis synovial tissue. *J Clin Immunol* 1990;10:192-9.



59. Kohem CL, Brezinschek RI, Wisbey H, Tortorella C, Lipsky PE, Oppenheimer-Marks N. Enrichment of differentiated CD45RBdim, CD27-memory T cells in the peripheral blood, synovial fluid, and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:844-54.
60. Feldman M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397-440.
61. Wood NC, Dickens E, Symons JA, Duff GW. In situ hybridization of interleukin-1 in CD 14-positive cells in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:295-300.
62. Chu CQ, Field M, Feldman M, Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1125-32.
63. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, Georgopoulos S, Kaslaris E, Kioussis D, et al. Transgenic mice expressing human tumour necrosis factor: a predictive genetic model of arthritis. *EMBO J* 1991;10:4025-31.
64. Taylor GA, Carballo E, Lee DM, Lai WS, Thompson MJ, Patel DD, et al. A pathogenetic role for TNF alpha in the syndrome of cachexia, arthritis, and autoimmunity resulting from tristetraprolin (TTP) deficiency. *Immunity* 1996;4:445-54.
65. Williams RO, Feldman M, Maini RN. Anti-tumor necrosis factor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:9784-88.
66. Joosten LA, Helsen MM, van de Loo FA, van den Berg WB. Anticytokine treatment of established type II collagen-induced arthritis in

DBA/1mice. A comparative study using anti-TNF alpha, anti-IL-1 alpha/beta, and IL-1Ra. *Arthritis Rheum* 1996;39:797-809.

67. McCachren SS, Haynes BF, Niedel JE. Localization of collagenase mRNA in rheumatoid arthritis synovium by in situ hybridization histochemistry. *J Clin Immunol* 1990;10:19-27.

68. Gravallesse EM, Darling JM, Ladd AL, Katz JN, Glimcher LH. In situ hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1991;34:1076-84.

69. Martel-Pelletier J, McCollum R, Fujimoto N, Obata K, Cloutier JM, Pelletier JP. Excess of metalloprotease may contribute to cartilage degradation in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Lab Invest* 1994;70:807-15.

70. Dayer JM, Beutler B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells and dermal fibroblasts. *J Exper Med* 1985;162:2163-68.

71. Hale LP, Marin ME, McCollum DE, Nunley JA, Springer TA, Singer KH, et al. Immunohistologic analysis of the distribution of cell adhesion molecules within the inflammatory synovial microenvironment. *Arthritis Rheum* 1989;32:22-30.

72. Johnson BA, Haines GK, Harlow LA, Koch AE. Adhesion molecule expression in human synovial tissue. *Arthritis Rheum* 1993;36:137-46.

73. Koch AE. Angiogenesis: Implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:951-62.

74. Cobb S, Anderson F, Bauer W. Length of life and cause of death in rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1953;249:553-6.

75. McCarty DJ. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985.
76. Pincus T. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34(suppl. 2):59-73.
77. Kushner I. Does aggressive therapy of rheumatoid arthritis affect outcome? *J Rheumatol* 1989;16(1):1-4.
78. Scott DL, Grindulis KA, Struthers GR, Coulton BL, Popert AJ, Bacon PA. Progression of radiological changes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1984;43:8-17.
79. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989;16:585-91.
80. Thould AK, Simon G. Assessment of radiological changes in the hands and feet in rheumatoid arthritis: their correlations with prognosis. *Ann Rheum Dis* 1966;25:220-8.
81. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 1977;36:71-3.
82. Fuchs HA, Pincus T. Radiographic damage in rheumatoid arthritis: description by nonlinear models (editorial). *J Rheumatol* 1992;19:1655-8.
83. Van der Heijde A, Remme CA, Hofman DM, Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Prediction of progression of radiologic damage in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:1466-74.

84. Plant MJ, Saklatvala J, Borg AA, Jones PW, Dawes PT. Measurement and prediction of radiological progression in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1808-13.
85. Van Leeuwen MA, van Risjwijk MH, van der Heijde DM, Te Meerman GJ, van Riel PL, Houtman PM, et al. The acute phase response in relation to radiographic progression in early rheumatoid arthritis: a prospective study during the first three years of the disease. *Br J Rheumatol* 1993;32 (suppl. 3):9-13.
86. Van der Heijde DM, van Riel PL, van Leuween MA, van't Hof MA, van Risjwijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective followup study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31:519-25.
87. Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Lawton A, Shadforth MF. Rheumatoid arthritis: treatment which controls the C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate reduces radiological progression. *Br J Rheumatol* 1986;25:44-9.
88. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27(8):864-72.
89. Wolfe F, Cathey MA. The assessment and prediction of functional disability in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1991;18:1298-306.
90. Yelin E, Meenan R, Nevitt M, Epstein W. Work disability in rheumatoid arthritis: effects of disease, social, and work factors. *Ann Intern Med* 1980;93:551-6.

91. Meenan RF, Yelin EH, Nevitt M, Epstein WV. The impact of chronic disease: a sociomedical profile of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1981;24:544-9.
92. Pincus T, Callahan LF. Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously--predictive markers, socioeconomic status and comorbidity. *J Rheumatol* 1986;13(5):841-5.
93. Wolfe F. The prognosis of rheumatoid arthritis: assessment of disease activity and disease severity in the clinic. *Am J Med* 1997;103(6A):12S-18S.
94. Lindqvist E, Eberhardt K. Mortality in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s. *Ann Rheum Dis* 1999;58(1):11-4.
95. Ward MM. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study designs? *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1467-9.
96. Savolainen A, Kautiainen H, Isomaki H. Age specific mortality in Finnish women with chronic inflammatory joint diseases during 1977-93. *Ann Rheum Dis* 1997;56:754.
97. Forbes GB. *Human body composition*. New York: Springer; 1987.
98. Wang Z, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-model: A new approach to organizing body composition. *Am J Clin Nutr* 1992;56:19-28.
99. Deurenberg P, Schutz Y. Body composition: overview of methods and future directions of research. *Ann Nutr Metab* 1995;39:325-33.
100. Harsha DW, Bray GA. Body composition and childhood obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:871-85.
101. Roubenoff R, Keyahias JJ. The meaning and measurement of lean body mass. *Nutr Rev* 1991;49:163-75.

102. Chandra S, Chandra RK. Nutrition, immune response, and outcome. *Prog Food Nutr Sci* 1986;10:1-65.
103. Roubenoff R, Rall LC. Humoral mediation of changing body composition during aging and chronic inflammation. *Nutr Rev* 1993;51:1-11.
104. Kuczmarski RJ. Need for body composition information in elderly subjects. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1150-7.
105. Cohn SH, Vartsky D, Yasumura S, Sawitsky A, Zanzi I, Vaswani A, et al. Compartmental body composition based on the body nitrogen, potassium and calcium. *Am J Physiol* 1980;239:E524-30.
106. Sharp CS, Lassen S, Shonkman S, Hazlet JW, Kednis MS. Studies of protein retention and turnover using nitrogen-15 as a tag. *J Nutr* 1957;63:155-62.
107. Young V. Amino acid and proteins in relation to the nutrition of elderly people. *Age and Ageing* 1990;19(suppl.):10S-24S.
108. Rudman D, Kutner MH, Rogers CM, Lubin MF, Fleming GA, Bain RP. Impaired growth hormone secretion in the adult population. *J Clin Invest* 1981;67:1361-9.
109. Rudman D. Growth hormone, body composition, and aging. *J Am Geriatr Soc* 1985;33:800-7.
110. Finkelstein JW, Roffwarg HP, Boyar RM, Kream J, Hellman L. Age-related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;35:665-70.
111. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AE, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Eng J Med* 1990;323:1-6.

112. Strand FL. Physiology. A regulatory systems approach. Philadelphia: McMillan Publishing Co; 1978.
113. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute-phase response. *N Engl J Med* 1984;311:1413-8.
114. Tracey KJ, Cerami A. Metabolic responses to cachectin/TNF. *Ann NY Acad Sci* 1990;587:325-50.
115. Tracey KJ, Lowry SF, Cerami A. Cachectin: a hormone that triggers acute shock and chronic cachexia. *J Infect Dis* 1988;157:413-20.
116. Rall LC, Meydani SN, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Roubenoff R. The effect of progressive resistance training in rheumatoid arthritis. Increased strength without changes in energy balance or body composition. *Arthritis Rheum* 1996;39(3):415-26.
117. Roubenoff R, Roubenoff RA, Cannon JG, Kehayias JJ, Zhuang H, Dawson-Hughes B, et al. Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest* 1994;93(6):2379-86.
118. Bray GA. Health hazards of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:907-19.
119. Lean MEJ. Pathophysiology of obesity. *Proc Nutr Soc* 2000;59:331-6.
120. Björntorp PA. Overweight is risking fate. *Bailliers Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:47-69.
121. Campfield LA, Smith FJ. The pathogenesis of obesity. *Bailliers Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:13-30.
122. Van Itallie TB. Prevalence of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:887-905.

123. Deurenberg P, Yap M. The assessment of obesity: methods for measuring body fat and global prevalence of obesity. *Bailliers Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999;13:1-11.
124. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med* 1995;333:677-85.
125. Lindsted K, Tonstad S, Kuzma JW. Body mass index and patterns of mortality among Seventh-day Adventist men. *Int J Obes* 1991;15:397-406.
126. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 1993;306:117-23.
127. Stampfer MJ, Maclure KM, Colditz GA, et al. Risk of symptomatic gallstones in women with severe obesity. *Am J Clin Nutr* 1992;55:652-8.
128. Björntorp P. Visceral obesity: a 'civilization syndrome'. *Obesity Research* 1993;1:206-22.
129. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report on a WHO Consultation on Obesity. Geneva; 3-5 June 1997. Report No.: WHO/NUT/NCD/98.1. Geneva: WHO.
130. Bouchard C, Despres JP, Mauriege PO. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993;14:72-93.
131. Rudermann NB, Schneider SH, Berchtold P. The "metabolically-obese", normal-weight individual. *Am J Clin Nutr* 1981;34:1617-21.
132. Despres JP. Abdominal obesity as an important component of insulin resistance syndrome. *Nutrition* 1993;9:452-9.



133. Pouliot MC, Despres JP, Nadeau A, Moorjani S, Prud'Homme D, Lupien PJ, et al. Visceral obesity in men. Associations with glucose tolerance, plasma insulin and lipoprotein levels. *Diabetes Care* 1992;41:826-34.
134. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard C. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis* 1990;10:497-511.
135. Despres JP. Obesity and lipid metabolism:relevance of body fat distribution. *Curr Opin Lipidol* 1991;2:5-15.
136. Despres JP. Visceral obesity and dyslipidemia:contribution of insulin resistance and genetic susceptibility. In: Angel A, Anderson H, Bouchard C, Lau D, Leiter L, Mendelson R, editors. *Progress in Obesity Research: Proceeding of the Seventh International Congress on Obesity; August 20-25, 1994; Toronto, Canada: John Libbey&Company, London.; August 20-25, 1994. p. 525-32.*
137. Despres JP, Nadeau A, Tremblay A, Ferland M, Moorjani S, Lupien PJ, et al. Role of deep abdominal fat in the association between regional adipose tissue distribution and glucose tolerance in obese women. *Diabetes* 1989;38:304-9.
138. Despres JP, Moorjani S, Ferland M, Tremblay A, Lupien PJ, Nadeau A, et al. Adipose tissue distribution and plasma lipoprotein levels in obese women:importance of intra-abdominal fat. *Arteriosclerosis* 1989;9:203-10.
139. Bonora E, Del Prato S, Bonadonna RC, Gulli G, Solini A, Shank ML, et al. Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in nonobese and obese nondiabetic women. *Diabetes* 1992;41:1151-9.

140. Lemieux S, Despres JP, Moorjani S, Nadeau A, Theriault G, Prud'Homme D, et al. Are gender differences in cardiovascular disease risk factors explained by the level of visceral adipose tissue? *Diabetologia* 1994;37:747-64.
141. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
142. Chowdhury B, Sjöström L, Alpsten M, Kostanty J, Kvist H, Löfgren R. A multicompartmental body composition technique based on computerized tomography. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994;18:219-34.
143. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
144. Tafeit E, Moller R, Pieber TR, Sudi K, Reibnegger G. Differences of subcutaneous adipose tissue topography in type-2 diabetic (NIDDM) women and healthy controls. *Am J Phys Anthropol* 2000;113:381-8.
145. Miyakawa M, Tsushima T, Murakami H, Isozaki O, Takano K. Serum leptin levels and bioelectrical impedance assessment of body composition in patients with Graves' disease and hypothyroidism. *Endocr J* 1999;46:665-73.
146. Kroot E-JJA, Nieuwenhuizen MG, Malefijt MCW, van Riel PLCM, Jong PCMP, Laan RFJM. Change in bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis during first decade of the disease. *Arthritis Rheum* 2001;44:1254-60.
147. Cortet B, Guyot MH, Solau E, Pigny P, Dumoulin F, Flipo RM, et al. Factors influencing bone loss in rheumatoid arthritis: a longitudinal study. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:683-90.

148. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, Bianchi G, Del Puente A, Di Munno O, et al. A Multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:2582-9.
149. Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB. Bone mass in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:826-32.
150. Deodhar AA, Woolf AD. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis:a review. *Br J Rheumatol* 1996;35:309-22.
151. Martin JC, Munro R, Campbell MK, Reid DM. Effect of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenapausal women with rheumatoid arthritis:comparison with axial measurements. *Br J Rheumatol* 1997;36:43-9.
152. Laan RF, Buijs WC, Verbeek AL, Draad MP, Corstens FH, van de Putte LB, et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:21-6.
153. Sambrook P, Lane NE. Corticosteroid osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:401-13.
154. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et a. Calcium and vitamin D3 supplementantation prevents bone loss in the spine secondary to low dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1996;125:961-8.
155. Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701-4.

156. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y. Serum Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:443-7.

157. Aoki K, Kawai S. Glucocorticoid therapy decreases serum lipoprotein(a) concentrations in rheumatic diseases. *Intern Med* 1993;32:382-6.

