

T.C.
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ



**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA MİYOKİNLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Hale BÜLBÜL

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Servet AKAR

İZMİR–2015

TEŞEKKÜR

Benim için tez danışmanı olmaktan çok daha ötesi olan, bana her konuda yol gösteren desteklerini ve samimiyetini biran bile esirgemeyen eğitimimde büyük katkısı olan Dahiliye Kliniği Eğitim sorumlusu ve Romatoloji Kliniği Başkanı saygıdeğer hocam Prof Dr.Servet AKAR'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Satırların yetersiz olduğu, teşekkürlerden fazlasını hak eden tezimde büyük emeği olan Yard.Doç.Dr. Dilek SOLMAZ'A teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin biyokimya aşamasında büyük desteği olan Prof. Dr. Didem Kozacı'ya teşekkür ederim

Bilgi ve deneyimleriyle sürekli yol gösteren tez aşamasında desteğini esirgemeyen Yard.Doç.Dr.Gerçek Can'a teşekkür ederim.

Uzmanlık Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum uyumlu bir çalışma içinde olduğumuz değerli hocalarım Doç.Dr. Dilek SOYSAL'a, Doç.Dr Barış Önder PAMUK'a ve Uzm. Dr.Mehmet SONBAHAR'a minnet ve teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım başta değerli asistan arkadaşlarım olmak üzere üyesi olmaktan gurur duyduğum tüm Dahiliye ailesine teşekkür ederim.

Hayatımın tüm süreçlerinde hep yanımda olan her türlü fedakarlıkla sevgisini ve desteğini benden esirgemeyen, hep yanımda olan canım aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

TABLolar LİSTESİ

ŞEKİLLER LİSTESİ

ÖZET

ABSTRACT

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ankilozan Spomdilit

2.1.1 Epidemiyoloji

2.1.2 Etyopatogenez

2.1.2.1 HLA B27

2.1.2.2 Diğer Genetik Faktörler

2.1.2.3 Enfeksiyon

2.1.2.4 Sitokinler

2.1.2.5 Enflamasyonun histopatolojisi

2.2 AS ve Kardiyovasküler Hastalık Riski

2.2.1. Miyokinler

2.2.1.1. Miyokinlere Genel Bakış

2.2.1.2. İrisin

2.2.1.3. IL-6

2.2.1.4. IL-8

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışmaya Alınan Hastalar

3.2 Laboratuar ve radyolojik değerlendirmeler

3.3 Çalışmada Kullanılan Anketler ve Ölçümler

3.4 İstatistiksel Analizler

4.BULGULAR

5.TARTIŞMA

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

7. KAYNAKLAR

KISALTMALAR

AS: Ankilozan spondilit

VKi: Vücut Kitle indeksi

ASAS: Assessment of Spondyloarthritis international Society

ASDAS: Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite Skoru

ASQoL: Ankilozan Spondilit yaşam kalitesi Skalası

BASDAI: Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi

BASFI: Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi

BASMI: Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks

EA:enteropatik artrit

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

ESSG: European Spondyloarthritis Study Group

GESPIC: German Spondyloarthritis Inception Cohort

HLA: Human Leukocyte Antigen–İnsan Lökosit Antijeni

hs- CRP: High sensitive C-reaktif protein

İBA: İnflamatuvar bel ağrısı

IL: İnterlökin

mNY : Modifiye New York

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

mRNA: Messenger ribozomal nükleik asit

NF- κ B: Nükleer faktör kappa B

Ax SpA: aksiyel spondiloartropati

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

PsA: Psöriatik Artrit

ReA: Reaktif Artrit

SİE: Sakroilyak eklem

SpA : Spondilartropati

SPSS: Statical Package of Social Science

TNF: Tümör nekrozis faktör

uSpA: undiferansiye spondiloartrit

VEGF: VaskülerEndotelyal Growth Faktör

MS:Metabolik Sendrom

PGC-1 α : Proliferative Activated Receptor Gamma, Koaktivatör 1 alpha

FNDC5:fibronectin type III domaincontaining 5

KBY:Kronik Böbrek Yetmezliği

MI:Miyokard Infarktüsü

ASAS:Assessment of Spondyloarthritis International Society

BAT:Brown Adipose Tissue

WAT:White Adipose Tissue

GLUT-4:Glukose transporter 4

HDL:High density lipoprotein

AMPK:AMP activated protein kinase

FGF 21:Fibroblast Growth Faktör-21

ANGPTL-4:Angiopoietin like 4 protein

BDNF:Brain derived neurotrophic factor

MAPK:Mitogen activated protein kinase

IKK Beta: Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit beta

PI3 kinaz: Fosfotidil inozitol 3 kinaz

DM:Diyabetes Mellitus

mSASSS:Modifiye Stoke AS Spine Score

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1.Ankilozan Spondilit Modifiye Newyork Tanı Kriterleri

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

Tablo 3. AS hastalarının aktivite, fonksiyon ve yapısal hasar indeksleri

Tablo 4.Hasta ve kontrollerin laboratuvar değerleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hastalık aktivitesine göre serum irisin değerleri

Şekil 2. Sindesmotit varlığına göre serum irisin düzeyleri

Ankilozan Spondilit Hastalarında Myokinlerin Değerlendirilmesi

ÖZET

Gerekçe: Ankilozan spondilit (AS) özellikle aksiyal iskeleti ve sakroiliyak eklem (SİE)'leri tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS'de metabolik sendrom ve dolayısı ile kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu bildirilmiştir.

Myokin olarak tanımlanan kaslardan sentezlenen ve salgılanan proteinlerin otokrin/parakrin yolla lokal ve endokrin yolla uzak dokularda etkinlik göstererek, hücreler arasında iletişimde görevli oldukları gösterilmiştir. Myokinler içerisinde sınıflandırılan irisin de iskelet kasından egzersizle ilişkili olarak salgılanan bir hormon olarak tanımlanmıştır.İrisinin total enerji tüketimini ve yaşam beklentisini arttırdığı, vücut ağırlığını azalttığı ve böylece obezite ve insulin rezistansı üzerinde olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir.Kardiyovasküler hastalık riski ve metabolik sendrom sıklığının arttığı gösterildiği bir hastalık olan AS'de irisin başta myokin ve adipomyokinler vücut kitle indeksi ve lipid profilindeki değişim ile kardiyovasküler risk ile ilişkili olabilir.

Amaç: Bu çalışmada AS hastalarında adipomyokinlerin durumunu ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem ve hastalar: Çalışmaya iki merkezden toplam 98 AS hastası ve 49 sağlıklı kontrol alındı (AS hastaları için ortalama yaş: 39.9 ± 9.3 ;K/E: 21/77;VKİ: 26.1 ± 3.9 ve kontrol grubu için yaş: 39.0 ± 5.9 ;K/E:12/37;VKİ: 26.7 ± 2.8).Hastaların demografik verileri ve ulaşılabilirse açlık kan şekeri, HbA1c, insülin, lipid parametreleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein değerleri ve HLA-B 27 durumları kaydedildi.Çalışmada

değerlendirilecek olan irisin, IL-8, IL-6 ölçümleri serumdan ELISA yöntemi kullanılarak yapıldı. Bu örnekler için hastadan rutin kan alımı sırasında 10 ml ek kan alındı. Hastaların hastalık ilişkili karakteristikleri BASDAI, BASFI ve BASMI kullanılarak değerlendirildi. Pelvis, servikal ve lomber omurga grafileri modifiye New York ve modifiye Stokes ankilozan spondilit spinal skoru (mSASSS) kullanılarak skorlandı.

Bulgular: AS ve kontroller arasında yaş, cinsiyet ve VKI açısından bir fark saptanmadı. AS hastalarının semptom başlangıç yaşı 27.7 ± 8.6 idi ve tanıya kadar geçen süre 5.5 ± 6.6 yıldır. Hastaların ortalama BASDAI değeri 4.4 ± 2.2 ve ASDAS-CRP değeri 3.1 ± 0.9 idi bu durum orta dercede aktif hastalığa sahip olduklarına işaret ediyordu. Hasta ve kontrol grupları arasında serum irisin (111.7 ± 57.9 ng/mL vs 108.0 ± 37.8 ng/mL ve $P= 0.655$) ve IL-8 düzeyleri (97.9 ± 272.4 pg/mL vs 68.0 ± 163.0 pg/mL ve $P= 0.494$) açısından fark yoktu. Serum irisin seviyeleri aktif/inaktif hastalar arasında ve yine sindesmotifi olanlar/olmayanlar arasında farklı değildi.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları; kardiyovasküler morbiditenin arttığı bir hastalık olmasına rağmen, enerji tüketimine yol açtığı bilinen termojenik bir protein olan irisinin kontrollerden farklı olmadığını göstermiştir.

Anahtar kelime: Ankilozan spondilit, irisin, hastalık aktivitesi

Evaluation of myokines in patients with ankylosing spondylitis

ABSTRACT

Objective: Ankylosing spondylitis (AS) is an chronic inflammatory diseases which mainly affects sacroiliac joints and axial skeleton. Moreover the frequency of metabolic syndrome and cardiovascular disease risk was found to be increased in AS. Myokine is a term to define the proteins synthesized and secreted from muscle cells. They exert their effects locally by paracrine/otocrine ways and systematically by endocrine way. They took part in the cellular cross-talking. Irisin, which is one of the main myokines, was first describes as a hormone secreted by muscle cells related with egcersize. Irisin and other myokines and adipokines could be associated with the changes in body mass index and lipid profile in AS, as a disease that may be related with increased cardiovascular risk and metabolic syndrome frequency.

Aim: Previously the myokines were not evaluated in AS patients. Therefore the aim of this study is to assess the levels of some of the myokines in AS patients and to show the relationship between disease activity and myokine levels.

Patients and methods: In total 98 consecutive AS patients (77 males [79%]; with a mean age of 39.3 ± 10.0 years) according to the modified New York criteria and 49 healthy controls (37 males [76%]; with a mean age of 39.0 ± 5.9 years) from two centers were included in the study. Serum fasten blood glucose, HbA1c, insüline, lipid parameters, liver and renal function tests, sedimentation rate, C- reactiveprotein levels, irisin, IL-8, and IL-6 level were measured by commercially available ELISA kits. Disease related characteristics of patients were assessed by using BASDAI, BASFI, BASMI. Radiographs of the pelvis, cervical and lumbar spine were scored

by using the modified New York and modified Stokes ankylosing spondylitis spinal score (mSASSS).

Results: There weren' t any difference between age, sex, body mass index. As expected hs-CRP and ESR were found to be high in AS patients compared with control group. The mean age at syptom onset in AS patients were 27.7 ± 8.6 and mean time to diagnosis were 5.5 ± 6.6 years. The mean BASDAI score was 4.4 ± 2.2 and ASDAS-CRP was 3.1 ± 0.9 indicating moderately active disease. The serum irisin (111.7 ± 57.9 ng/mL vs 108.0 ± 37.8 ng/mL and $P= 0.655$) and IL-8 levels (97.9 ± 272.4 pg/mL vs 68.0 ± 163.0 pg/mL and $P= 0.494$) were not significantly different between AS patients and control groups. In addition serum irisin levels were not different between AS patients with and without active disease and patients with and without syndesmophyte as well.

Conclusion: The results of the current study suggested that serum irisin, which is a thermogenic protein causing energy expenditure, may not be changed in AS, a disease known to have an increased CV morbidity.

Keywords:Ankylosing spondylitis; irisin; disease activity.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Ankilozan spondilit (AS) özellikle aksiyal iskeleti ve sakroiliyak eklem (SİE)'leri tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS'de inflamasyon gelişiminde ve sürmesinde rolü olan faktörler arasında en çok bilinenler tümör nekrosis faktör (TNF), interlökin (IL)-6 gibi sitokinlerdir. Bir pro-inflamatuvar sitokin olarak IL-6 immünolojik yanıtta (konakçının enfeksiyon yanıtı, inflamatuvar hastalıklar, hematopoez ve onkojenez dahil olmak üzere) pleiotropik bir fonksiyon göstermektedir. İnsan bedeninde kontraktıl bir organ olduğu bilinen iskelet kasının hatırı sayılır miktarda miktarda IL-6 salgıladığının(1, 2)gösterilmesinden sonra dikkatler inflamatuvar hastalıklarda da adipomyokinelere yönelmiştir. Adipoz dokunun bir endokrin organ benzeri davranış gösterdiğinin ortaya konulması sonrasında (3-5), son on yılda yapılan araştırmalar iskelet kasının da, başlıca egzersizin faydalı etkilerinden sorumlu olduğu düşünülen, myokinleri salgılayan aktif bir endokrin organ olduğunu düşündüren bulgular elde olunmuştur (6, 7). Myokin terminolojik olarak iskelet kas hücrelerinden sentezlenen ve salgılanan proteinler için kullanılmaktadır (8). Myokinlerin otokrin/parakrin yolla lokal ve endokrin yolla uzak dokularda etkinlik göstererek, hücreler arasında iletişimde görevli oldukları gösterilmiştir. Myokinler içerisinde sınıflandırılan irisin de iskelet kasından egzersizle ilişkili olarak salgılanan bir hormon olarak tanımlanmıştır.İrisin peroxisome proliferative activated receptor gamma koaktivator 1 alpha (PGC-1 α) aktivasyonuna yanıt olarak beyaz yağ dokusundan sekrete edilir ve kahverengi yağ dokusunun enerji harcama fenotipi kazanmasına yardımcı olur.

Gerçekten insan ve farelerde endurans egzersizleri sonrası irisin konsantrasyonları anlamlı şekilde artar. İrisinin total enerji tüketimini ve yaşam beklentisini arttırdığı,

vücut ağırlığını azalttığı ve bu şekilde obezite ve insulin rezistansını azalttığı düşünülmektedir(9). Irisin; beyaz yağ hücrelerinin oksijen tüketimini ve termogenesisini aktive edebilir (10) ve bu artış gıda alımı ve aktiviteden bağımsızdır. Bostro ve ark. ları yüksek yağlı diyetle beslenen farelere irisin enjeksiyonu sonrasında total vücut enerji kullanımında artış ve obezitede azalma saptamışlardır (10). İnsan çalışmalarında serum irisin düzeylerinin vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeyleri ile negatif korele olduğu ve tip II diabetik bireylerde daha düşük olduğu da bildirilmiştir (11, 12). İlginç şekilde son zamanlarda irisinin aynı zamanda bir adipokin de olduğu gösterilmiştir(13). Peroxisome proliferative activated receptor gamma koaktivator 1 alpha/fibronectin type III domain-containing protein 5 (PGC-1a/FNDC5)/irisin aksının metabolizma ve enerji homeostazisindeki yeri keşfedilmiş olmasına karşın insanlarda ve klinik hastalıklardaki rolü hala net değildir(14). İrisinin kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarındaki durumunu ve üremiye bağlı enerji tüketiminin düzenlenmesine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada irisin düzeyleri normallerden daha düşük bulunmuştur (15). Yine bu çalışmada irisin düzeyleri ile HDL kolesterol arasında bağımsız bir ilişki tespit edilmiş ve KBY hastalarındaki anormal enerji tüketimi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. İrisinin HDL ile olan bu ilişkisinden yola çıkarak kolesterol metabolizması, metabolik sendrom (MS) ve kardiovasküler risk ile ilişkisinin değerlendirilmesi klinik hastalıklardaki rolünün anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Sadece irisinin değil diğer myokin ve adimyokinlerin de MS ile ilişkili olabileceğini gösteren veriler vardır. Bunlardan IL-8'inde tip 2 DM ve insülin dirençli hastalarda artmış olduğu bildirilmiştir(16, 17).Daha çok adipoz dokudan salgılanan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki iyi

bilinmektedir (18). Daha önce yaptığımız bir çalışmada AS hastalarında aterosklerozun erken belirteçlerinden biri olduğu kabul edilen endotel fonksiyonun bozulmuş olabileceğini göstermiştik(19). Ayrıca AS'de metabolik sendrom ve dolayısı ile kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu bildirilmiştir (20, 21). Myokinlerin AS deki durumunu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Kardiyovasküler hastalık riski ve metabolik sendrom sıklığının arttığı gösterildiği bir hastalık olan AS'de irisin başta myokin ve adipomyokinler vücut kitle indeksi ve lipid profilindeki değişim ile kardiyovasküler risk ile ilişkili olabilir. Bu nedenle bu çalışmada AS hastalarında adipomyokinlerin durumunu ve hastalık aktivitesi ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANKİLOZAN SPONDİLİT

AS, heterojen bir hastalık grubu olan spondiloartritlerin en sık görülen ve en şiddetli alt tipidir ve diğer alt tiplerin de sonucu olabilir (22). Günümüzde spondiloartritler daha çok aksiyal iskeleti tutan (aksiyal spondiloartritler; axSpA) ve daha çok periferik tutulumu neden olan (artrit, entezit ve daktilit ile giden periferik spondiloartritler) alt tipler olarak gruplandırılmaktadır. Bu alt gruplardan axSpA spektrumunun en tipik örneğini de AS oluşturmaktadır. Hastalığın ortalama hastalık başlama yaşı 24'tür, 10 yaşından önce ve 45 yaşından sonra başlaması ise nadirdir. Hastaların %15'inde hastalık 16 yaşından önce başlar ancak AS tanısından bir dekata varan gecikme sık görülür. Hastalığın yeterince tanınması gibi durumların yanında tanı gecikmesinin altında yatan en önemli neden olasılıkla AS diyebilmek için gerekli radyografik değişikliklerin gelişmesi için genellikle 8-10 yıl gerektiğidir. Bu nedenle uzun yıllardır vaka tanımlamasının doğru yapılabilmesi, yani doğru tanı koyabilmek veya sınıflayabilmek için yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

2.2.1 Sınıflandırma kriterleri

AS sınıflaması için ilk kriterler 1961 yılında Roma konferansında geliştirilmiştir (23). Bu kriterler ile sakroiliak eklemlerin radyolojik incelemesine gerek olmadan da AS tanısı mümkün idi. Ancak daha sonra kesin AS olduğu bilinen Pima yerlilerinde “torasik bölgede ağrı ve katılık” ile “irit ve sekellerine ilişkin öykü veya kanıt varlığı” kriterlerinin duyarlılığı oldukça düşük bulunmuştur (24). Bu durum 1966 yılında New York kriterlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (25). Bu

kriter setinde sınıflama için; hastalığın seyrinde hemen tüm hastalarda sakroiliit geliştiği ve bunun AS'in ayırıcı özelliği olabileceği düşüncesi ile radyolojik sakroiliit varlığı gerekli görülmüştür. Ancak AS'li hastaların yakınlarının ve sağlıklı kontrollerin dahil edildiği bir çalışmada “dorsolumbar bileşkede veya lumbar omurgada ağrı” kriterinin özgüllüğünün düşük olması nedeniyle ayırt edici özelliğinin olmadığı ve “2.5 cm altında göğüs ekspansiyonun” duyarlılığının düşük (%15) olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle 1984 yılında New York kriterleri gözden geçirilerek dorsolumbar ağrı kriteri, Roma ağrı kriterinin hafifçe modifiye şekli ile değiştirilmiş ve inflamatuvar bel ağrısının (İBA) özellikleri vurgulanmış ve göğüs ekspansiyonunda azalma, yaş ve cins için normal değerlere göre kısıtlılık olarak değiştirilmiştir (26).

Son haliyle New York kriterleri (tablo 1) günümüze kadar en sık kullanılan AS sınıflama kriterleri olmuştur.

Tablo 1. Ankilozan Spondilit için 1984 Modifiye New York kriterleri (26)
Klinik Kriterler
1. Üç veya daha uzun süren, dinlenme ile geçmeyip, egzersizle ile düzelen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Lumbar omurga hareketlerinin sagittal ve frontal planlarda kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
Radyolojik kriterler
1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit
2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri
Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

AS yanında ilk kez genel olarak SpA sınıflaması için 1990 yılında Amor ve arkadaşları (27) bir kriter seti ileri sürmüşler ve giriş (zorunlu kriteri olmadığı için) hastanın başvuru yakınması ne olursa olsun sınıflamasına olanak sağlamışlardır. Hemen ertesinde bildirilen Avrupa Spondiloartrit Çalışma Grubu (*European Spondyloarthritis Study Group; ESSG*) kriterleri (28) geliştirilmiştir ve en çok referans gösterilen kriter setlerinden biri olmuştur. ESSG kriterlerinin sağladığı en önemli ilerleme; karakteristik SpA bulgularına sahip olan ancak belli bir alt tipe uygun olmayan hastaların, yani uSpA hastalarının ilk defa tanımlanmış olması idi. Gerçekten AS için tanısal radyolojik değişikliklerin çoğu hastada yavaş gelişmesi nedeniyle sakroiliak grafiler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir (29). Bu durum hastaların tanısında önemli gecikmelere neden olabilir. Öyle ki 1080 AS hastasının dahil edildiği bir çalışmada HLA B27 pozitif hastalarda ortalama 8.5 yıl ve HLA B27 negatif olan hastalarda ortalama 11.4 yıl tanısal gecikmenin varlığı gösterilmiştir (30, 31). Bu konuda elde olunan diğer bir kanıt erken AS ile uyumlu klinik bulguları olan 88 hastanın %36'sının 5 yıl ve %59'unun 10 yılda ancak radyografik sakroiliit geliştirdiğinin gösterilmiş olmasıdır (30). Hastalık süresinin radyografik sakroiliit gelişiminde önemini vurgulayan diğer bir çalışmada AS'li hastaların akrabalarında benzer şekilde yakınmaları 10 yıl altında olanlarda %40, 10-19 yıl olanlarda %70 ve ≥ 20 yıl olanlarda %86 radyografik sakroiliit kanıtı olduğu bulunmuştur (32). Diğer bir önemli nokta ise radyografik sakroiliitin, bu eklemdaki inflamasyonu değil sonuçlarını yansıttığıdır (33). Son dönemde magnetik rezonans görüntüleme (MRI) çalışmalarında, hastalığın seyrinde sakroiliak eklem grafilerinin normal olduğu erken dönemde de ciddi inflamasyonun saptanabileceği gösterilmiştir.

Hastalığın erken döneminde radyografik sakroiliit gösterilememesi, aksiyal iskelette ve özellikle sakroiliak eklemlerde inflamasyon olmadığına işaret etmemektedir. SpA'de görülen çoğu patolojik durumun fibroz kıkırdak çevresi osteit ile ilişkili olduğu ve MRI'nin kemik iliği ödemine neden olması nedeniyle osteitin saptanmasında direkt radyografilere üstün olduğu bilinmektedir (34).

Radyografik sakroiliit gelişmeden önce MRI ile inflamasyon gösterilen hastaların klasik AS tanımlamasından farklı olup olmadığını araştıran bir çalışmaya ≤ 10 yıl semptom süresi olan 236 AS ve ≤ 5 yıl semptom süresi olan 226 modifiye ESSG kriterlerine göre nonradyografik aksiyal SpA'lı hasta dahil edilmiştir. German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) olarak adlandırılan bu kohortta tüm klinik özelliklerin ve HLA B27 pozitifliğinin gruplar arasında farklı olmadığı gösterilmiştir. Yalnızca aksiyal SpA grubunda daha fazla oranda kadın hasta olduğu görülmüştür (35). Yine bu çalışmada Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks (BASFI) ve Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeks (BASMI) skorları AS hastalarında beklenildiği üzere daha yüksek iken Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeks (BASDAI) skorları her iki grupta benzer bulunmuştur. Bu çalışmadan elde olunan diğer bir dikkat çekici bulgu da, erkek cinsiyet ve CRP yüksekliğinin, radyografik sakroiliit gelişimi ile ilişkili bulunmasına karşın; HLA B27'nin sakroiliit veya sindesmofit gelişimi ile ilişkili olmaması ve HLA B27'nin yalnızca her iki hasta grubunda da yakınmaların başlangıç yaşı ile (erken başlangıç lehine) ilişkili bulunmuş olmasıdır. Bu durum AS tanısı veya sınıflandırılmasında radyografik sakroiliit varlığının ön koşul olmasının çok uygun olmadığını düşündürmektedir. Bu nedendir ki başlıca aksiyal yakınmaları olan SpA hastalarının, AS ile aynı hastalık antitesine sahip oldukları fikri ile preradyografik

(nonradyografik) evre - [Undiferansiye] aksiyal SpA gibi isimlendirme önerileri gelmiştir (29, 36, 37). Bunun yanı sıra son zamanlara kadar, AS için tedavi alternatifleri fiziksel tedavi ve NSAID'la sınırlı kaldığı ve romatoid artrit gibi hastalıklarda oldukça etkili olan hastalık modifiye edici ajanların AS'de çok sınırlı veya etkisiz olmaları nedeniyle, tanısal gecikmenin çok ciddi bir sonucu olmadığı düşünülmekteydi (29, 38). Oysa günümüzde TNF bloke edici ilaçların; klinik hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon, spinal mobilite, periferik artrit, entezit ve akut faz yanıtları gibi hastalığın hemen tüm bulguları üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Yine bu ajanlarla MRI ile ortaya konulan eklem çevresindeki inflamasyonun baskılanabileceği gösterilmiştir (38). Ayrıca hastalık süresi kısa olan hastalar ve fonksiyonel durumu daha iyi olan hastaların anti-TNF ilaçlara yanıt verme olasılıklarının daha yüksek olduğu da gösterildiğinden günümüzde artık AS başta SpA'lerin daha erken ve daha doğru tanısının önemli olduğuna inanılmaktadır (39).

Bu bilgilerin ışığında SpA veya erken AS hastaları için yeni tanı/sınıflama kriterlerinin geliştirilmesi çabaları hız kazanmıştır. SpA grubu hastalıkların en belirgin özelliğinin kronik bel ağrısı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, sakroiliak eklem/omurganın inflamasyonu sonucu gelişen bel ağrısının (inflamatuvar bel ağrısı-IBA) mekanik bel ağrısından ayrımının öncelik kazanması şaşırtıcı değildir. Bu nedenle 1977 yılında alternatif Calin ve arkadaşlarının tanımladığı (tablo 2) ve en yaygın kullanılan IBA kriterlerine (40) alternatif olarak 2006 yılında öne sürülen Berlin kriterlerinden (33), sonra aynı grup tarafından yeni, "uzmanlara göre IBA kriterleri" geliştirilmiştir (41).

Tablo 2 . IBA* Kriterleri

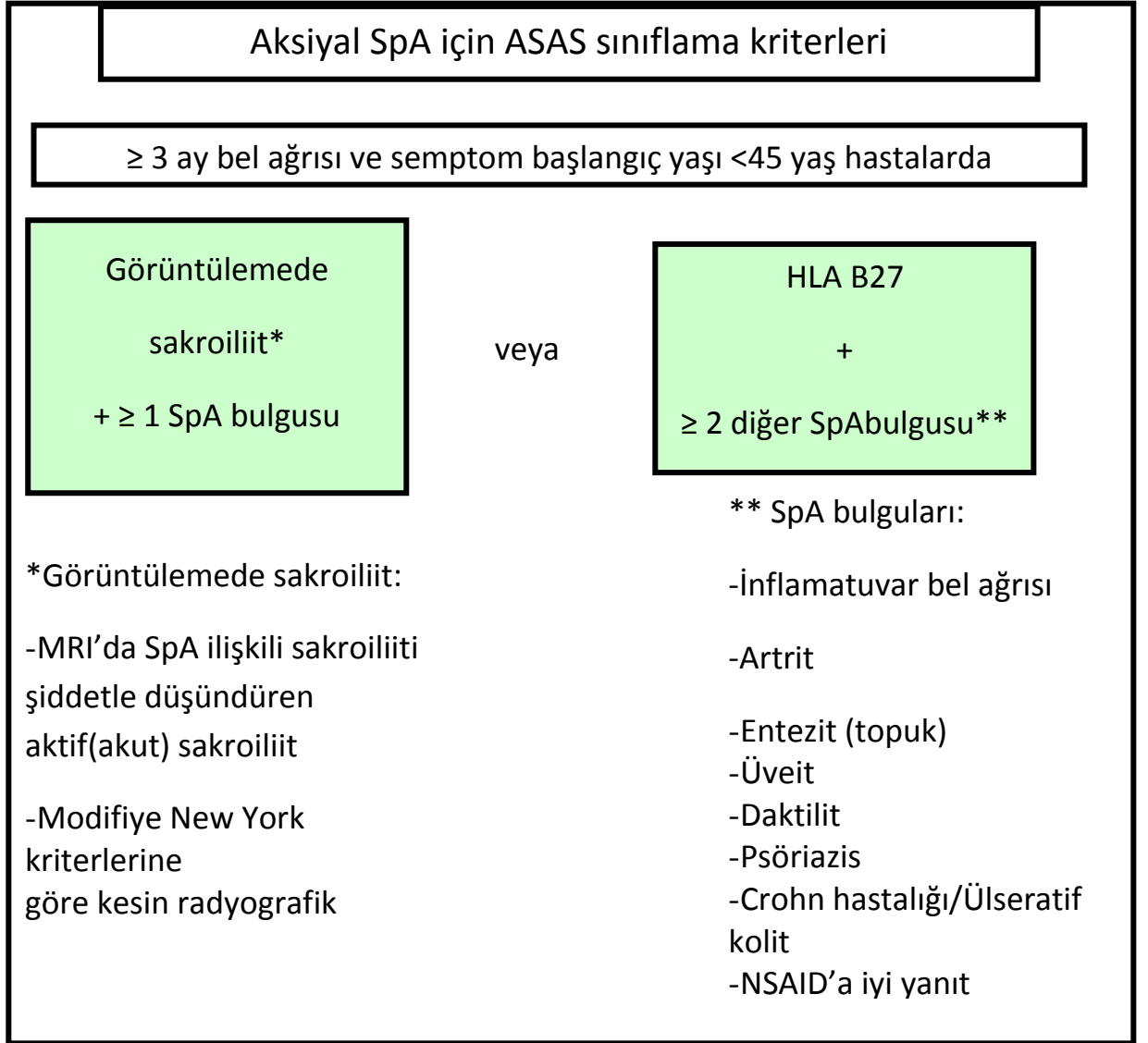
Calin Kriterleri (40)
1. 40 yaş altı başlangıç
2. Bel ağrısının >3ay sürmesi
3. Sinsi başlangıç
4. Sabah katılığının varlığı
5. Egzersizle düzelme
5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir
Berlin kriterleri (33)
1. >30 dakika sabah katılığı
2. İstirahatle değil egzersizle düzelme
3. Gecenin ikinci yarısında bel ağrısı ile uyanma
4. Alterne gluteal ağrı
Bel ağrısı 45 yaşın altında başlayan ve 3aydan uzun süreli olan hastalarda 4 kriterden 2'siolmalıdır.
Uzmanlara göre IBA* kriterleri (41)
1. 40 yaş altı başlangıç
2. Sinsi başlangıç
3. Egzersizle düzelme
4. İstirahatle düzelme
5. Gece ağrı varlığı (kalkmakla iyileşen)
5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir

*IBA: İnflamatuvar bel ağrısı

Spondiloartrit Uluslar arası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS*) benzer dönemde henüz radyolojik bulgular geliştirmemiş, yani erken aksiyal SpA'leri de içerecek bir sınıflama kriter setleri geliştirme girişiminde bulunmuştur. Öncelikle 71 hastanın (tümünün kronik bel ağrısı ile birlikte bazı SpA ile ilişkili olabilecek bulguları mevcut olan) klinik verileri, 20 uzmana "kağıt hastalar" şeklinde sunulmuş ve hastaları "SpA veya değil" şeklinde tanımlamaları istenmiştir (42). Ayrıca bu hastaların %96'sının radyografik sakroiliiti olmadığı için olası aksiyal SpA olarak lokal romatologlar tarafından izlendiği yazarlarca vurgulanmıştır. Bu egzersiz sonucu, öncelikle 33 hastanın SpA, 15 hastanın SpA değil ve 23 hastanın bu egzersiz de sınıflanamayacağına karar verilmiştir. Ancak hastaların sakroiliak eklem MRI bulguları [27/71 hastada (%38) MRI pozitif] uzmanlara sunulduğunda 15 hastanın (%21.1) tanımlamasının değiştiği görülmüştür. Sonuç olarak 36 hasta SpA, 19 hasta SpA değil şeklinde tanımlanmıştır. Daha sonra kriter geliştirme aşamasında yalnızca bu 55 hastanın verileri kullanılmıştır. Sonuç olarak MRI'nın, aksiyal SpA sınıflamasında güçlü bir bağımsız değişken (OR 45) olduğu görülmüştür. Bu bulguların ışığında bu çalışmada aksiyal SpA sınıflaması için iki aday kriter seti geliştirilmiştir. Takip eden prospektif çok merkezli çalışma ile bu aday kriterlerin geçerliliği gösterilmeye çalışılmıştır (36). Bu çalışmaya 16 ülkede 25 merkezden; tanısı konulmamış 45 yaş öncesinde başlayan, 3 aydan uzun süreli bel ağrısı ve/veya periferik semptomları olan ardışık 649 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların ortalama semptom süresi 6.1 yıl olduğu gösterilmiştir. Takip eden uzman tarafından 391 hastanın (%60.2) aksiyal SpA, 258 hastanın (%39.8) SpA olmadığı bildirilmiştir. Tanısal radyografik sakroiliit, SpA grubunda %29.7 ve diğer grupta %10.7 olarak bildirilmiştir. Sakroiliak MRI; 130 tanesi SpA

olarak sınıflandırılan hastalarda olmak üzere 495 hastada (%76) yapılmış ve bunların %63,1'inde aktif inflamasyon saptanmıştır. Bu çalışmada, İBA tanımlamasının (Calin, Berlin veya uzmanlara göre) daha önce tayin edilen 2 kriter setinin performansını pek etkilemediği gösterilmiştir. Genel olarak bu kriter setlerinin duyarlılığı %85.7-89.3 ve özgüllüğü %69.4-76.7 olarak bulunmuş. Aslında görüntüleme ayağının özgüllüğü oldukça iyi olmasına rağmen (%97.3) klinik kolun birleştirilmesinin özgünlük kaybına neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle klinik özellikler arasından daha iyi bir alternatif araştırılmış ve HLA B27'nin duyarlılık ve özgünlüğünün iyi olması üzerine daha önce ileri sürülen kriter setlerinin iyileştirilmesine karar verilmiştir. Yine ilginç şekilde MRI'nın ilavesi ile modifiye edilen ESSG kriterlerinin duyarlılığı %85.1, özgüllüğü %65.1 ile modifiye Amor kriterleri için aynı rakamlar %82.9 ve %77.5 olarak bulunmuştur.

Sonuçta; görüntüleme kolunun yanı sıra ön koşul olarak HLA B27'nin pozitifliğine dayalı klinik kol geliştirilerek kriter setine son şekli vermeye çalışılmıştır (şekil 1). Ancak son kriter seçimine ASAS üyelerince yapılan oylamada karar verilmiştir.



Şekil 1. Spondyloartrit Uluslar arası Değerlendirme Derneği (*Assessment of Spondyloarthritis International Society; ASAS*) aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri.

Bu şekilde yeni geliştirilen kriter setinin duyarlılığı %82.9 ve özgünlüğü %84.4 olarak bulunmuş. Nihai kriterlerin pozitif likelihood ratiosu 5.3 ve negatif likelihood ratiosu 0.20 olduğu gösterilmiştir.

Ancak dikkat edilmesi gereken nokta bu kriter setinin pretest olasılığı %60.2 olan romatoloji kliniğindeki hastalarda geliştirilmiş olduğu ve bu hasta grubu için

posttest olasılığı %89'a taşıdığı ve bu kriterleri sağlamayan hastalarda ise post test olasılığın %23.5 olduğudur. Bu nedenle yazarların da üzerinde durduğu üzere bu kriterler şimdilik yalnızca; 45 yaş altında başlangıç gösteren, 3 ay ve üzerinde bel ağrısı olan hastalarda ve HLA B27 tayini ile sakroiliak eklem MRI'a ulaşılabilen romatoloji kliniklerinde sınıflama amacı ile kullanılmalıdır.

2.2.2 Ankilozan Spondilit Kliniği

2.2.2.a Kas İskelet Sistemi Tutulumu

AS ile ilgili ilk semptomlar genellikle geç adölesans ve erken erişkin yaşlardabaşlar. Hastaların yaklaşık %80'inde ilk belirtiler 30 yaşından önce başlar. AS'in en önemli klinik özelliği sakroiliit ve spondilit şeklinde aksiyel iskelet tutulumudur. Bu nedenle çoğu hasta klinik olarak bel veya kalça ağrısı ile başvurmaktadır (43). Kalçave/veya lumbal bölgeye lokalize sinsi, derin, künt bir ağrı ve aynı bölgelerde bunaeslik eden bir kaç saat süren sabah tutukluğu ilk bulgular olabilir. Aktivite ilesemptomlar düzelirken, inaktivite ile geri döner. Ağrı birkaç ay sonra süreklilik kazanır, bilateraldir ve geceleri daha fazladır. Uyluk posterioruna yayılabilir.AS için, sakroiliak eklem inflamasyonu patognomoniktir. Simetrik sakroiliit, AS'li olguların %89'unda, kronik ReA ve eski PsA'lı olguların %67'sinde gözlenir (44). ReA, PsA, EA ve uSpA sakroiliitleri daha hafif seyreder, genellikle tek taraflı ve asimetriktir.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde sindesmofitler ve faset eklemlerin kemikleşmesi sonucunda omurga hareketlerinde kısıtlılık ve ona bağlı bulgular ortaya çıkabilir. Bununla birlikte her hastada sindezmoft gözlenmez. Hastalık süresi

10 yıldan az olan olguların sadece %25’de sindezmozit ortaya çıkmaktayken, 20 yılın üzerindeki hastalarda bu oran %60 civarındadır (42).

Tendon, ligament ve eklem kapsülünün kemiğe tutunduğu bölgelerdeki (entezis noktaları) enflamasyona entezit denir ve SpA grubu hastalıklarda gözlenen diğer önemli ortak kas iskelet tutulumudur. SpA’da eklem hareketinin fazla olduğu fibrokartilaj yapıdaki entezis bölgelerinde enflamasyon olur. Klinikte en sık aşil tendiniti ve plantar fasiit şeklinde görülür. Bu durumda hastalar topuk ya da ayak tabanında ağrı ve yürüme zorluğundan şikayet ederler (45).

Bu grup hastada ortak görülen ve kas iskelet sistemini ilgilendiren son bulgu özellikle alt ekstremitelerin büyük eklemlerini, asimetrik ve oligoartiküler etkileyen periferik artritir. AS’de ayrıca kalça ve omuz eklem tutulumu prognoz açısından da yardımcı olabilir. PsA’de periferik eklem tutulumu; distal interfalangial eklem tutulumu, asimetrik saçılmış oligoartrit, daktilit, multilan artrit yanı sıra simetrik poliartrit şeklinde de olabilir.

2.2.2.b Eklem Dışı Tutulum

Spondiloartritli hastaların hemen tüm alt tiplerinde görülebilecek oldukça heterojen eklem-dışı tutulumlar gözlenebilmektedir. Göz (akut anterior üveit, konjunktivit), cilt (psoriasis, eritema nodozum, pyoderma gangrenosum) ve mukoza (ülseratif kolit veya Crohn hastalığı, oral aftlar, prostatit, servisit, üretrit) tutulumları bunların başlıca örneklerini oluşturmaktadır. AS’de nadiren aort yetmezliği, kardiyak ileti bozuklukları ve miyokardiyal disfonksiyon gelişebilir(46).

2.2 Ankilozan spondilit ve kardiyovasküler hastalık riski

AS ile ilgili ilk semptomlar hastaların %80'inde 30 yaşından önce geç adölesans ve erken erişkin yaşlarda başlar (47). Hastalığın ilerleyen dönemlerinde sindesmoitler ve faset eklemlerin kemikleşmesi sonucunda omurga hareketlerinde kısıtlılık ve ona bağlı bulgular ortaya çıkabilir. Bu durum morbiditeye katkıda bulunmaktadır. Bununla birlikte süregelen inflamasyonla ilişkili olarak morbidite ve mortaliteye katkısı olan bir diğer durum da artmış kardiyovasküler hastalık riskidir (20, 21). Aterosklerozun erken belirteci olan endotel disfonksiyonunda bozulma (19) gibi metabolik sendrom sıklığı da artmıştır (20).

Romatoid artritte kardiyovasküler risk artışı uzun süredir bilinmektedir. Hatta Avrupa romatoloji rehberlerinde kardiyovasküler risk artışının göz önünde bulundurulması gerektiği, hastalık aktivitesinin kontrol edilmesi ve belki bu şekilde kardiyovasküler riskin azaltılabileceği vurgulanmıştır (48). Aynı guideline'da AS'nin de kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çok yakın bir dönemde ankilozan spondilitli hastalarda myokard infarktüsü (MI) ve strok gibi kardiyovasküler olayların sıklığına dair bir meta-analiz yayınlanmıştır(49). Söz konusu yazıda aynı yazarların 2009 yılında yaptıkları meta-analize dahil edilenlerle birlikte 941 yazı içerisinde 17 makalenin analize uygun olduğu görülmüştür. Sonuç olarak yaklaşık 52.000 AS hastası ve 1.400.000 kontrole ait bu değerlendirmede 12 çalışmada MI ve 11 çalışmada sto verisi sunulduğu görülmüştür. Ortalama 15 yıllık takipte AS hastaları arasında MI sıklığı %5.3 (%95 CI: %1.6-11) ve kontrollerde %2.5 (%95 CI: %1.8-3.4) bulunmuştur. Yapılan meta-analizde AS hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde MI sıklığı artışından (OR=1.6 [%95 CI: %1.32-1.93]) bahsedilmektedir.

Yine bu makalede (49) AS hastaları arasında strok insidansı %3.6 (%95 CI: %1.5-6.5) ve kontrol grubunda %1.78 (%95 CI: %1.75-1.80) bildirilmiş ve stroke riski de MI riski gibi AS hastalarında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (OR=1.50 [%95 CI: %1.39-1.62]).

AS hastalarında kardiyovasküler risk artışının biliniyor olmasının; bu grup hastalara bakım sunan sağlık görevlileri arasında sigara, hipertansiyon, dislipidemimi gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin azaltılması yanında aktivite düzeyinin artırılması gibi bazı önlemler alınmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu grup hastalarda hala kardiyovasküler risk artışının tam olarak nasıl geliştiği bilinmemektedir. Romatizmal hastalıklarda sistemik inflamasyonun temel rolü olduğuna inanılmaktadır. Yine bu durumun daha önce bildirildiği gibi hipertansif sigara içicilerinin bu gruplarda yaygın olması veya pro-aterojenik risk profilinin daha sık görülmesi ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Fakat toplumdaki benzerlerinden farklı olarak romatizmal hastalıklarda artmış kardiyovasküler riskin tamamıyla geleneksel risk faktörleri ile açıklanamayacağı görüşü hakim olup yeni bazı risk faktörlerinin ortaya konulması yönünde çabalar giderek yoğunlaşmaktadır.

Bu süreçte süregelen inflamasyonun rolü ön plandadır. AS'de inflamasyon sürecinde en önemli rolü olan sitokinler TNF ve IL-6 dir. Bir pro-inflamatuvar sitokin olarak IL-6 pleiotropik bir fonksiyon göstermektedir. İnsan bedeninde kontraktıl bir organ olduğu bilinen iskelet kasının hatırı sayılır miktarda miktarda IL-6 salgıladığının (1, 2)gösterilmesinden sonra dikkatler inflamatuvar hastalıklarda da adipomyokinlere yönelmiştir. Myokinlerin de adipomyokinler gibi kolesterol

metabolizması, metobolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (6, 7).

2.2.1 Miyokinler

2.2.1.1 Miyokinlere Genel Bakış

Kas dokusu ile yağ doku, karaciğer, pankreas hücreleri arasındaki bağlantıyı sağlayan salınımı kontraksiyonla düzenlenen miyokinlerin olduğu kabul edilmektedir(50-52). Son on yılda yapılan araştırmalara göre salınımı kontraksiyonla düzenlenen çeşitli miyokinler bulunmuştur; ANGPTL4, BDNF, FGF-21, IL-6, IL-15, irisin, VEGF. Bildirilen miyokinlerin bazıları iskelet kas biyopsilerinde mRNA verileriyle ortaya çıkmıştır. Örneğin egzersiz sonrası serum BDNF düzeyleri saptanırken; istirahat halinde bazal düzeyleri saptanmaz(53).

Miyokin terimi için iskelet kas hücrelerinden ziyade iskelet kas dokusundan sentezlenen protein tanımı daha çok kabul görmektedir. İskelet kasında mRNA ekspresyonu ya da protein lizatların immun tanınmasıyla oluşan gen ekspresyonu mevcut miyokinlerin tanımlanmasındaki başlangıçtır. İskelet kası biyopsilerindeki tek sorun miyokinlerin gen ekspresyonu ya da protein seviyelerinden başka bağ doku, kapiller ve sinir hücrelerinin geniş katmanlarına rastlanmasıdır. Bu nedenle satellit hücreler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve motor nöronlar analize dahil edilmiştir. İskelet kasında kodlanmış protein tespit edilmesinden sonra gen ekspresyonunun tanımlanması gerekmektedir. Yeni teknolojik gelişmeler, bir dizi çalışma ve proteomik analizler iskelet kasının sekresyon yapan kısmının kalitatif ve kantitatif analizine imkan sağlamıştır. Bu yaklaşımlar miyokinlerin listesinin genişlemesi ve hızla tarif edilmesini sağlamıştır(54, 55).

Youn ve arkadaşları insülin sitümülasyonu ve TNF-a tedavisi sonrasında sıçan iskelet kası hücrelerinden miyokin sekresyonu ve regülasyonunu incelediler(56).Hittel ve arkadaşları iskelet kasının sekresyon yapan kısmını obez ve sağlıklı obez olmayan kadınlarda karşılaştırdılar.Yapılan bu çalışmalarda iskelet kasından salgılanan yüzlerce protein bulundu ve bunlardan bazılarının salınımının insülin ve TNF- α tarafından düzenlendiği görüldü.Bununla birlikte yapılan tüm çalışmalar iskelet kası hücrelerinin adipositler gibi temel salgı hücreleri olduğunu göstermektedir.Bu miyokinler enerji metabolizması,anjiogenez,kan damarlarının regülasyonu ve miyogenez gibi katkıda buldukları işlevlerine göre gruplandırılırlar(57). Matthews ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ratlarda iskelet kası hücrelerinin rekombinant BDNF tedavisi sonrası otokrin etkiyle gelişmiş yağ asidi oksidasyonunun olduğu hücrelerde AMPK ve ACC fosforilasyonuna yol açarak yağ asidi oksidasyonuna katkıda bulunduğu gösterildi(53).Kersten ve arkadaşları insanlarda ANGPTL4 seviyelerinin uzun süreli açlığa ve kronik kronik kalori kısıtlanmasına yanıt olarak önemli ölçüde arttığını bildirdiler.Bütün bunlar serbest yağ asidi düzeyinin artmasından kaynaklanmaktadır.Oral glukoz verildiğinde plazma insülin seviyelerinin yükselmesiyle plazma serbest yağ asitlerinin düşmesini takiben ANGPTL4 düzeylerinin düştüğü görüldü(58).FGF-21 protein ekspresyonu ve sentezlenmesi insülin ile artış gösterirken PI3-kinaz inhibitörü ile azaldığı gözlemlendi(5).

Genç erkeklerde yapılan bir çalışmada hiperglisemi sırasında FGF-21'in iskelet kası mRNA düzeyi ve plazma seviyesinin hiperglisemiye yanıt olarak oluşan hiperinsülinemi tarafından arttırıldığı bildirildi(59).Bu gözlem doğrultusunda

dolaşımdaki FGF-21 in bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 DM ve hepatik insülin rezistansı durumlarında arttığı gözlemlendi(60).

2.2.1.2. İrisin

Miyokinler içerisinde sınıflandırılan irisin de iskelet kasından egzersizle ilişkili olarak salgılanan bir hormon olarak tanımlanmıştır. İrisin peroxisome proliferative activated receptor gamma, koaktivatör 1 alpha (PGC-1a) aktivasyonuna yanıt olarak beyaz yağ dokusundan sekrete edilir ve kahverengi yağ dokusunun enerji harcama fenotipi kazanmasına yardımcı olur. Gerçekten insan ve farelerde endurans egzersizleri sonrası irisin konsantrasyonları anlamlı şekilde artar. İrisin total enerji tüketimini ve yaşam beklentisini arttırdığı, vücut ağırlığını, obezite ve insülin rezistansının azalttığı düşünülmektedir(9). FNDC5 geni sentezleyen ve fibronectin tip 3 domain içeren FNDC5 transmembran proteininin C-terminal kısmının ayrılmasıyla irisin meydana gelir(10, 61). Bu işlem PGC-1a tarafından gerçekleştirilir(10). İrisin şunda bilinmeyen bir reseptör üzerinden etki ederek termogenez ve glukoz homeostazını sağlar(12, 61-63).

Egzersiz irisin sentezini en yüksek düzeylere nasıl arttırdığı açık değildir. Bir hipoteze göre üşüme sırasında titreyen kastan salınan irisin termogenezini uyarır ve hipotermiyi önler(10). İrisin; leptin ve adiponectin ile birlikte vücut yağ içeriğinin düzenlenmesi ve kilo kaybı sağlanmasındaki etkisi öngörülebilir. Enerji dengesindeki rolüne ek olarak, insülin rezistansı ve tip 2 diyabette de rolü vardır(64). İrisin seviyesinin egzersizle birlikte arttığı ve tip 2 DM li hastalarda daha düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir(11). İnsülin üzerindeki rolü insülin duyarlılığı ile ilgili FNDC5 genindeki 2 nükleotid polimorfizmine yol açmasıdır ve bu in vivo

ölçümlerde desteklenmektedir(61). Ayrıca irisin seviyeleri obez hastalarda karaciğer yağlanması ile ters orantılıdır(65).İrisin iskelet kasında P38 MAPK aracılı AMPK a2 üzerinden glukoz uptake artışına yol açar.Bu durum irisin uygulanan hücrelerde glukoz alımının olması ile direkt;irisinin varlığında GLUT-4 translokasyonunun incelenmesi ve P38 MAPK yıkılmasıyla indirekt olarak belirlenmiştir.İrisin ayrıca temel myoblast hücrelerinde AMPK a2 fosforilasyonunu arttırdığı gözlenmiştir.Bu sonuçlar irisinin iskeler kasında AMPK yolağının regülasyonu ile hipoglisemik etki meydana getirmesini desteklemektedir.Ayrıca rekombinant irisinin farelerde vücut ağırlığını azalttığı ve glukoz homostazını sağladığı gösterilmiştir(65).Birçok çalışmada yeni bir miyokin olan irisinin mekanizması üzerine odaklanılmıştır. İrisin iskelet kası ve diğer dokular üzerinde otokrin, parakrin ve endokrin yollarla çeşitli etkileri vardır. Bu nedenle eksojen irisinin umut verici terapötik etkinliği olabilir (65-68).

İrisinin kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki durumunu ve üremiye bağlı enerji tüketiminin düzenlenmesine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada irisin düzeyleri normallerden daha düşük bulunmuştur(15).

2.2.1.3. IL-6

Hem kas hem yağ dokudan salınır ve her iki doku üzerinde potansiyel rolü olduğu için adipomiyokinlere iyi bir örnektir.IL-6 seviyeleri akut egzersiz sonrası egzersizin süresi ile artacak biçimde yükselir(69-71)ve egzersiz sonrası dönemde düşer(72). Buna ek olarak adipoz dokudan salınımı vücut yağ içeriği ile doğru orantılıdır;vücut yağ oranının artması plazma IL-6 seviyesinin yükselmesiyle sonuçlanır(73).İnsülin direnci olduğunda insan adipoz hücrelerinden salınımı

artar(16). Obez insanlarda düzeyleri yükselir(74)ve tip 2 DM ile ilişkilidir(73, 75).Bariatric cerrahi sonrası IL-6 düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir(76).IL-6 ekspresyonunun,obezite gelişimi ve insülin rezistansına katkıda bulunan IKK Beta ve NF-kappa B sinyal yolları tarafından arttırıldığı bilinmektedir(17, 77).Buna ek olarak IL-6 nın karaciğer ve adipositlerde insülin sinyal yollarını inhibe ettiği gösterilmiştir(16, 78).In vitro çalışmalarda IL-6 nın hepatosit ve adipositlerde insülin direncini arttırdığı görülmüştür(16).

Yüksek doz rekombinant IL-6 tedavisi sonrası iskelet kasında da insülin direncini arttırdığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir(79).Bununla birlikte paradoksik olarak egzersiz sonrası IL-6 nın artıp;insülin duyarlılığının artırdığı da bildirilmektedir.İlginç bir şekilde in vitro çalışmalarda rekombinant IL-6'nın birkaç dakika ile saat arasında oldukça kısa bir dönem iskelet kası üzerinde glukoz uptake veya oksidasyonunda artış gibi pozitif otokrin bir etkisinin olduğu gösterilmiştir.Ayrıcagenç erkeklerde yapılan bir çalışmada istirahat halinde IL-6'nın fizyolojik konsantrasyonları vücutta glukoz kullanımı,uptake ya da endojen üretimini etkilemediği gösterilmiştir.Bazı kanıtlar IL-6'nın sistemik etkilerinin olabileceği yönündedir.IL-6 farelerde geç başlangıçlı obeziteye bozulmuş glukoz toleransına neden olur(80).Sonuç olarak IL-6 iskelet kasından kontraksiyonla salınabilir;akut dönemde insülin bağımlı glukoz alımı ve yağ asidi oksidasyonu üzerinde yararlı etkileri görülmektedir.Bu bulgular iskelet kasında kontraksiyon boyunca olurken;adipositlerden salınan IL-6 nın kronik yüksekliğinde insülin direnci artmaktadır.Buna ek olarak Weigert ve arkadaşları IL-6'nın hedef doku üzerinde farklı etkileri olduğunu öne sürmüştür.Karaciğer, yağ dokusu gibi enerji depolayan

dokularda insülin etkisini azaltırken;iskelet kası gibi enerji kullanan dokularda insülinin etkisini arttırmıştır(81).

2.2.1.4. IL -8

Aterojenik özellikte bir kemokindir.Monositlerinmakrofajlara dönüşmesine yardımcı olur.İnfeksiyonlara karşı korumada etkilidir.Obezite ile yükselebilir ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini arttırır.IL-1 ve TNF-alfa tarafından indüklenir;immun yanıtta inflamasyon bölgesine nötrofil kemotaksisini sağlar ve lizozomal enzim salınımı arttırır(82).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3-GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Çalışmaya alınan hastalar:

Ankilozan Spondilit hastaları: Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi-Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi romatoloji polikliniklerine başvuran, modifiye 1984 New York kriterlerine (26) göre ankilozan spondilit olarak sınıflandırılan (Tablo 2) ardışık hastalar dahil edildi. Örneklem büyüklüğü tip 1 hata 0.05 ve tip 2 hata %80 kabul edilerek hesaplanmıştır. Örneklem büyüklüğü hesabı MedCalc hazır programında 'sampling comprasion of two means' yöntemi ile daha önce kronik böbrek yetmezliğinde irisin düzeylerini araştıran çalışmanın (15)verileri kullanılarak yapıldı. Bu şekilde AS ve sağlıklı kontrol olarak belirlenen gruplara en az 45 kişinin alınmasının yeterli olduğu bulundu.

Sağlıklı kontrol grubu: Çalışmaya hasta grubu ile yaş ve cinsiyet uyumlu 49 sağlıklı kontrol alındı.

Tablo 2.Ankilozan Spondilit Modifiye Newyork Tanı Kriterleri(26)

<p>TANI</p> <p>Klinik Kriter</p> <ol style="list-style-type: none">1. En az üç aydır var olan egzersiz ile düzelen, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması <p>Radyolojik Kriter</p> <p>Bilateral evre 2, 3, 4 veya unilateral evre 3,4 sakroiliit</p> <p>Kesin AS: Radyolojik kriter ve en az bir klinik kriter</p> <p>Olası AS: Üç klinik kriterin varlığı veya radyolojik kriterin klinik kriterleri karşılayan hiçbir semptom veya bulgu olmaksızın varlığı</p>
--

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1- Modifiye New York kriterlerine göre AS olarak sınıflandırılan 18-60 yaş arasında ve vücut kitle indeksi 18.5-35 kg/m² olan hastalar

2- Kontrol: Yaş, cins ve vücut kitle indeksi uyumlu bilinen herhangi bir ko-morbiditesi olmayan sağlıklı kişiler

Dışlama Kriterleri:

Hem AS hem de sağlıklı kontrol grubu için:

1-Diabetes mellitus

- 2- Ciddi hiperlipidemi(total kolesterol 300 mg/dL; triglyceride .400 mg/dL) öyküsü olanlar veya lipid düşürücü ilaç kullanımı
- 3- Obezite (vucut kitle indeksi >35)
- 4- Koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği
- 5- Serebro vasküler hastalık öyküsü
- 6- Karaciğer fonksiyon bozukluğu
- 7- Gebelik
- 8- Kontrolsüz hipertansiyon
- 9- Böbrek yetmezliği (glomerular filtrasyon hızı <60 ml/dak)
- 10-Bilinen malignite varlığı
- 11-AS hastaları için anti-TNF ilaç kullanımı

Çalışmaya İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Çalışmalar etik kurulu'ndan onam alınmasını takiben hasta alınmaya başlandı (Etik kurul onam numarası: 147/2013). Çalışmaya uygun tüm hastalar ve kontrollere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra yazılı onamları alındı.Bu çalışma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir.

Çalışmaya alınan tüm hastalar ve sağlıklı kontroller yapılandırılmış bir anket formu ile değerlendirilmiştir. Söz konusu form kullanılarak aşağıdaki veriler toplanmıştır:

- Sosyo-ekonomik ve demografik veriler (yaş, cinsiyet, sosyal güvence, medeni hal, çalışma durumu, eğitim seviyesi vb)
- Sağlıkla ilgili davranışlar (sigara, alkol tüketimi vb)
- Semptom başlangıç yaşı
- Tanı yaşı
- Ko-morbid hastalık varlığı
- Geçmiş ve mevcut tedaviler.

Yüz yüze yapılan görüşmeyi takiben tüm hasta ve kontrollerin sistemik muayeneleri ve AS'li hastalarda spinal mobilite ölçümleri yapıldı.

Muayene sonrası tüm hastalardan Bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (*Bath ankylosing spondylitis disease activity index*; BASDAI) (83, 84), Bath ankilozan spondilit fonksiyonel indeks (*Bath ankylosing spondylitis functional index*; BASFI) (85), geçen hafta için hastanın global hastalık değerlendirmesi (PGA), ankilozan spondilit yaşam kalite ölçeği (*Ankylosing spondylitis quality of life*; ASQOL) (86) formlarını doldurmaları istendi. Ankilozan spondilit hastalık aktivite skoru (Ankylosing spondylitis disease activity score; ASDAS)-CRP (87) kayıtlardan hesaplandı. Tıbbi kayıtlarda mevcut ise HLA-B27 durumu kaydedildi.

Yine tıbbi kayıtlarında varsa direct grafileri modifiye Stoke AS Spine Score (mSASSS) (88) sistemine göre skorlandı. Yine grafiler sakroiliak eklem ankilozu veya spinal sindesmofit olup olmadığına göre skorlandı.

3.2 Laboratuvar analizleri:

Tüm hastalardan sabah açlığı ile 08.00 ve 10.00 saatleri arasında ön koldan venöz kan örnekleri alınıp santrifüj edilerek analiz zamanına kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Serum irisin, IL-8 ve IL-6 düzeyleri ticari olarak bulunabilecek enzyime-linked immunosorbent assay (ELISA) kitleri kullanılarak, üreticinin önerileri takip edilerek çalışıldı.

3.3. İstatistiksel analizler

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS 16.0 hazır paket programı yardımıyla yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edilecektir. Gruplar arasında sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında t-testi veya Mann Whitney U testi ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo analiz yöntemleri kullanıldı. Gruplar arasında fark saptanacak olursa tek veya çok değişkenli regresyon analizleri ile bu farklılık üzerinde etkili olabilecek klinik, demografik ve laboratuvar değişkenlerin ortaya konulmasına çalışıldı.

4.BULGULAR

Çalışmaya iki merkezden toplam 98 AS hastası ve 49 sağlıklı kontrol alındı. Hasta ve kontrollerin demografik verileri tablo 2 de özetlenmiştir. Yaş ve cinsiyet özellikleri benzerdir. AS ve kontroller arasında yaş, cinsiyet ve VKI açısından bir fark saptanmadı.

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri

	AS hastaları (n=98)	Kontrol (n=49)	P
Yaş, ortalama \pm SD	39.9 \pm 9.3	39.0 \pm 5.9	>0.05
Cinsiyet, Kadın/Erkek	21/77	12/37	>0.05
Eğitim süresi, ortalama \pm SD	9.5 \pm 3.8	10.2 \pm 4.0	>0.05
Semptom başlangıç yaşı, ortalama \pm SD	11.4 \pm 10.5	N/A	N/A
Hastalık tanı yaşı, ortalama \pm SD	27.7 \pm 8.6	N/A	N/A
Tanıdaki ortalama gecikme (yıl)	5.5 \pm 6.6	N/A	N/A
Vücut kitle indeksi	26.1 \pm 3.9	26.7 \pm 2.8	0.298

AS hastalarının aktivite ve fonksiyonları değerlendirildi bununla birlikte BASMI ve radyolojik skorları el olundu ve tablo 3 de verildi.

Tablo 3. AS hastalarının aktivite, fonksiyon ve yapısal hasar indeksleri

Değişkenler	AS hastaları (n=98)
Ortalama BASDAI	4.2 ± 2.1
Ortalama BASFI	3.4 ± 2.4
Ortalama BASMI	3.8 ± 1.7
Ortalama ASDAS-CRP	3.0 ± 0.9
Median mSASSS skoru	6 (0-72)

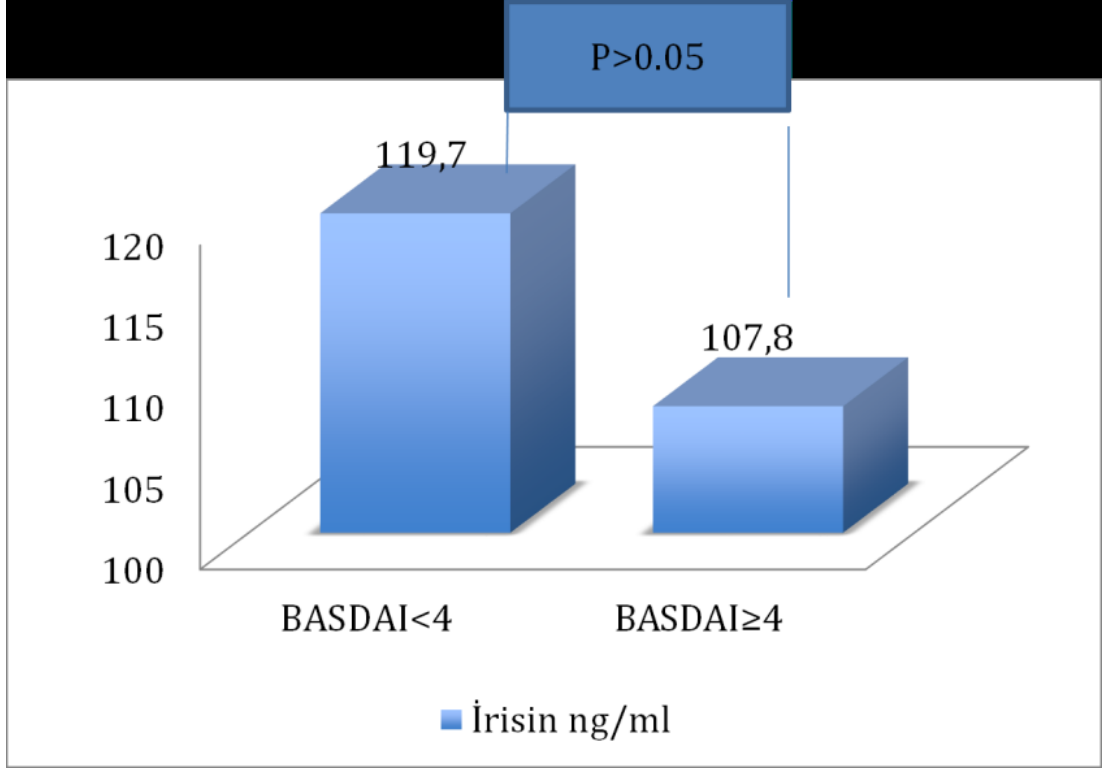
Beklenildiği üzere hs-CRP ve ESH AS hastalarında kontrollere göre belirgin derecede yüksek saptandı. Serum trigliserit, total kolesterol, kreatinin, ürik asit, trombosit sayısı ve hemoglobin konsantrasyonu AS hastalarında kontrollerden farklıken irisin düzeyleri gruplar arasında farklı saptanmadı (tablo 4). Serum irisin düzeyleri; hsCRP, IL-8 veya IL-6 düzeyleri yanında yaş, boy,kilo, vücut kitle indeksi, serum lipid parametreleri gibi değişkenlerle korelasyon göstermiyordu.

Tablo 4. Hasta ve kontrollerin laboratuvar değerleri

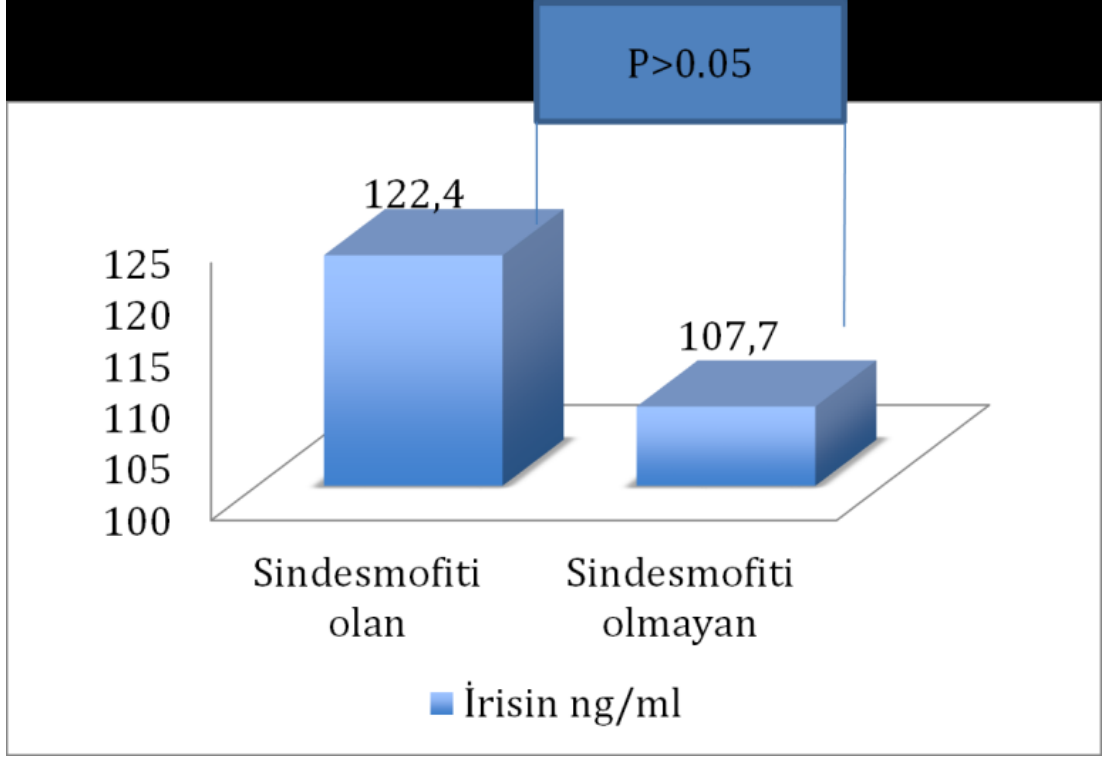
	AS hastaları (n=98)	Kontrol (n=49)	P
Irisin(ng/mL)	111.7 ± 57.9	108.0 ± 37.8	0.997
Il-6 (pg/mL)	22.1 ±160.8	6.6 ±31.2	<0.001
IL-8 (pg/mL)	97.9 ± 272.4	68.0 ± 163.0	0.265
hsCRP	5.2 ± 8.5	0.7 ± 1.3	<0.001
ESH	25.6 ± 22.5	10.8 ± 9.2	<0.001
Trigliserit(mg/dL)	118.2 ± 67.9	149.6 ± 69.1	0.011
Total kolesterol (mg/dL)	186.3 ± 39.2	202.9 ± 37.1	0.017
Kreatinin (mg/dL)	0.76 ± 0.15	0.82 ± 0.14	0.017
Ürik asid(mg/dL)	4.7 ± 1.2	5.3 ± 1.3	0.016

AS hastalarının %67.4’de HLA B27 pozitifli (29/47). Kalça tutulumuna bakıldığında 19/88 (%21.6) tutulum tespit edildi. Sindesmotit varlığı hastaların %68.1 (49/72) de tespit edildi. Evre 4 sakroiliit hastaların %38’de (35/92) vardı.

Serum irisin düzeyleri aktif ve inaktif hastalar arasında ve yine sindesmofti olanlar ve olmayanlar arasında da farklı değildi (Şekil 1ve şekil2).



Şekil 1. Hastalık aktivitesine göre serum irisin değerleri



Şekil 2. Sindesmofit varlığına göre serum irisin düzeyleri

5- TARTIŞMA

Uzun süredir egzersizin metabolik ve mental sağlık, kardiyovasküler hastalıklar ve vücut kompozisyonu üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmesine karşın bu olumlu özelliklerinin altında yatan mekanizma tam olarak ortaya konulamamıştır (89). Yakın dönemde artık iskelet kası hücrelerinin otokrin, parakrin veya endokrin etkili olabilecek çeşitli sitokin/peptidler salgıladığı gösterilmiştir.

Klasik olarak yağ dokusu beyaz (WAT) veya kahverengi yağ dokusu (BAT) diye ikiye ayrılır ve BAT hücreleri klasik olarak yağ depolarken, WAT hücreleri metabolik atif hücreler olup enerji ve ısı üretebilme kapasitesine sahiptirler. Ayrıca son yıllarda BAT artırılması ve aktivasyonu obezite tedavisinde ilgi çeken bir potansiyel hedef haline gelmiştir (89). PGC1- α pek çok dokuda olduğu gibi kas dokusunda da mitokondrial biyogenezin master regülatörüdür ve aşırı salınımı egzersizin koruyucu etkilerini kas dokusunda çok iyi taklit edebildiği gösterilmiştir (89). Kas hücrelerinde PGC1- α olumlu etkilerine aracılık eden mekanizmaların araştıran Bostrom ve arkadaşları; WAT içinde bazı hücrelerin BAT haline geldiklerini göstermişler (beyaz yağ hücrelerinin kahverengileşmesi; *browning of White adipose tissue* ve ortaya çıkan hücreler *BRown In whiTE; BRITE*) (10). Ayrıca söz konusu araştırmacılar bu duruma kas-yağ dokusu etkileşiminin aracılık ettiğini gösterirken özellikle iskelet kasında PGC1- α 'ın potansiyel beş hedef geninden fibronectin type III domaincontaining5 (FNDC5) artmış sekresyonunun göstermişlerdir. In vitro çalışmaların yanında egzersiz yapan bireylerde de FNDC5'in iskelet kas hücrelerinde aşırı sekrete edildiği bulunmuştur. Takip eden deneylerde de FNDC5'in oksijen tüketiminde artış ve BAT'ın kahverengileşmesine yol açtığı bulunmuştur (10). Orjinal olarak transmembran bir protein olan FNDC5

gen ürünü olan proteinin ekstrasellüler kısmının kesilerek sekrete edildiği düşünülerek Bostrom ve arkadaşlarınca “irisin” olarak isimlendirilmiştir. Bu bilgiler ışığında irisinin murine modellerinde insülin rezistansı ve obeziteye karşı koruyucu olduğu düşünülmüştür. Bostrom ve arkadaşlarının başlangıç gözleminin aksine takip eden çalışmalarda (bir randomize kontrollü çalışma dahil) kısa veya uzun süreli egzersizin dolaşan irisin konstantrasyonu üzerinde etkisi gösterilememiş ve hatta WAT’ın kahverengileşmesi üzerindeki etkisinin de minimal/hiç olabileceği yolunda bulgular elde edilmiştir (89). Ancak bu çalışmalarda elde olunan bir diğer gözlem irisinin bekleme sırasında degrade olabileceği olmuş (90). Ayrıca insan çalışmalarında Raschke ve arkadaşları gerek orjinal gerekse kısa FNDC5’in WAT kahverengileşmesine neden olmadığını göstermişlerdir (91). Biz de bu çalışmada orjinal gözlemi ve kronik böbrek yetmezliği verisini göz önünde bulundurarak kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom sıklığının arttığı gösterilmiş bir hastalık olan AS’de serum myokin düzeyleri değerlendirdik ancak sağlıklı serum irisin düzeyini kontrollerden farklı bulamadık. Ancak irisinin metabolik sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin endokrin değil otokrin yolla da olabileceği yönünde bulgular elde olunmuştur. Nitekim WAT’de yüksek oranda FNDC5 ekspresyonu olduğu ve tip 2 DM ve obezlerde azaldığı gösterilmiştir (89).

Biz ve diğer insan çalışmalarının büyük oranda negatif sonuçlanması örneklem büyüklüğünün yetersiz olması ile ilgili olabilir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında daha küçük bir örneklem ile farkın bulunması olasılıkla irisin düzeylerinin yaş yanında böbrek fonksiyonlarından da etkileniyor olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızın belli başlı diğer kısıtlılığı hastaların egzersiz düzeylerinin ve beslenme alışkanlıklarının analiz edilen değişkenler arasında

olmamasıdır. Ayrıca hastalarımızın hastalık süreleri ve kısıtlılık düzeyleri de homojen olmaması yaşam alışkanlıklarını ve dolayısıyla irisin düzeylerini etkilemiş olabilir. Son olarak çalışmanın kesitsel olması ve kardiyovasküler hastalık için vücut kompozisyonu ve biyokimyasal parametreler dışında görüntüleme ile doğrulamanın yapılmamış olduğunu hatırlamak gereklidir.

Sonuç olarak AS hastalarında kardiyovasküler risk artışından adipo-myokin olarak irisin ve IL-8 sorumlu olmayabilir. Ancak bu konuda daha kesin bir yargıya varmadan önce; daha geniş örneklem boyutuna sahip, kardiyovasküler hastalık varlığının gösterildiği ve prospektif çalışmaların gerekli olduğu açıktır.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak AS hastalarındaki kardiyovasküler hastalık risk artışı ve adipomiyokin düzeyi ilişkisinin belirlenmesi için egzersiz, beslenme alışkanlıkları gibi yaşam tarzı ,kardiyovasküler risk faktörleri ve görüntüleme parametrelerinin de dahil edildiği geniş örneklem grubunun hedeflendiği prospektif bir çalışma yapılması söz konusu olabilir. Bu şekilde bir çalışma ile AS hastalarındaki kardiyovasküler hastalık ve adipomiyokin düzeyi arasındaki ilişkinin belirlenmesi açısından daha yol gösterici olabilir.

KAYNAKÇA

1. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro- and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *J Physiol.* 1999;515 (Pt 1):287-91.
2. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, Bina S, Kalogeras KT, Wilder R, et al. Exercise stimulates interleukin-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol.* 1996;271(3 Pt 1):E601-5.
3. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol.*33(1):2-13.
4. Lehr S, Hartwig S, Sell H. Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *Proteomics Clin Appl.*6(1-2):91-101.
5. Izumiya Y, Bina HA, Ouchi N, Akasaki Y, Kharitonov A, Walsh K. FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett.* 2008;582(27):3805-10.
6. Pedersen BK. The disease of physical inactivity--and the role of myokines in muscle--fat cross talk. *J Physiol.* 2009;587(Pt 23):5559-68.
7. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. *Brain Behav Immun.*25(5):811-6.
8. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:320724.
9. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. Irisinemia: A Novel Concept to Coin in Clinical Medicine? *Ann Nutr Metab.* 2013;63(1-2):60-1.
10. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature.*481(7382):463-8.

11. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(1):96-101.
12. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(4):E769-78.
13. Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belen Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One.* 2013;8(4):e60563.
14. Kelly DP. *Medicine.* Irisin, light my fire. *Science.* 336(6077):42-3.
15. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013;8(5):e64025.
16. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem.* 2003;278(46):45777-84.
17. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Astrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(5):535-42.
18. Barylski M, Kowalczyk E, Banach M, Cieciewicz J, Pawlicki L, Kowalski J. Plasma total antioxidant activity in comparison with plasma NO and VEGF levels in patients with metabolic syndrome. *Angiology.* 2009;60(1):87-92.

19. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M, et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(3):283-6.
20. Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Vrentzos GE, Spanakis EK, Ganotakis ES, et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNFalpha treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):292-8.
21. Okan T, Sari I, Akar S, Cece H, Goldeli O, Guneri S, et al. Ventricular diastolic function of ankylosing spondylitis patients by using conventional pulsed wave Doppler, myocardial performance index and tissue Doppler imaging. *Echocardiography*. 2008;25(1):47-56.
22. Braun J, Bollow M, Remlinger G, Eggens U, Rudwaleit M, Distler A, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):58-67.
23. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bulletin on the rheumatic diseases*. 1962;13:291.
24. Gofton JP, Robinson HS, Trueman GE. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann Rheum Dis*. 1966;25(6):525-7.
25. Bennett PH, Burch TA. *Population Studies of the Rheumatic Diseases*. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation; 1968. p. 456-7.
26. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.

27. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Revue du rhumatisme et des maladies osteo-articulaires*. 1990;57(2):85-9.
28. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218-27.
29. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis & Rheumatism*. 2005;52(4):1000-8.
30. Mau W, Zeidler H, Mau R, Majewski A, Freyschmidt J, Stangel W, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *The Journal of rheumatology*. 1988;15(7):1109-14.
31. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003;23(2):61-6.
32. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, Duche A, Dernis-Labous E, Le Blevec G, et al. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Francais d'Etude Genetique des Spondylarthropathies*. *Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1356-65.
33. Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):401-17.
34. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-

B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58(11):3413-8.

35. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum.* 2009;60(3):717-27.

36. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):777-83.

37. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Diagnosing axial spondyloarthropathy. The new Assessment in SpondyloArthritis international Society criteria: MRI entering centre stage. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):765-7.

38. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Brandt J, Rudwaleit M, Listing J, et al. Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(4):1126-36.

39. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, Braun J, Sieper J. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(6):665-70.

40. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *Jama.* 1977;237(24):2613-4.

41. Sieper J, van der Heijde D, Landewe R, Brandt J, Burgos-Vagas R, Collantes-Estevez E, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic

- back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):784-8.
42. Rudwaleit M, Landewe R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):770-6.
43. Braun J, Grolms M, Sieper J. Three-colour flowcytometric examination of CD4/CD45 subsets reveals no differences in peripheral blood and synovial fluid between patients with reactive arthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994;12(1):17-22.
44. Battistone M MB, Reda DJ, editor Patterns of sacroiliitis among the spondyloarthropathies: Analysis of data from a large multicenter cohort [abstract] *Arthritis Rheum* 40(suppl):65, 1997 1997.
45. Arnett FC, editor. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology* 1997; 1197-1208 1997.
46. Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Current rheumatology reports.* 2010;12(5):311-7.
47. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007;369(9570):1379-90.
48. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 69(2):325-31.

49. Mathieu S, Pereira B, Soubrier M. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(5):551-5.
50. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol.*8(8):457-65.
51. Ellingsgaard H, Hauselmann I, Schuler B, Habib AM, Baggio LL, Meier DT, et al. Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nat Med.*17(11):1481-9.
52. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008;88(4):1379-406.
53. Matthews VB, Astrom MB, Chan MH, Bruce CR, Krabbe KS, Prelovsek O, et al. Brain-derived neurotrophic factor is produced by skeletal muscle cells in response to contraction and enhances fat oxidation via activation of AMP-activated protein kinase. *Diabetologia.* 2009;52(7):1409-18.
54. Chan XC, McDermott JC, Siu KW. Identification of secreted proteins during skeletal muscle development. *J Proteome Res.* 2007;6(2):698-710.
55. Henningsen J, Rigbolt KT, Blagoev B, Pedersen BK, Kratchmarova I. Dynamics of the skeletal muscle secretome during myoblast differentiation. *Mol Cell Proteomics.*9(11):2482-96.
56. Yoon JH, Yea K, Kim J, Choi YS, Park S, Lee H, et al. Comparative proteomic analysis of the insulin-induced L6 myotube secretome. *Proteomics.* 2009;9(1):51-60.
57. Yoon JH, Kim J, Song P, Lee TG, Suh PG, Ryu SH. Secretomics for skeletal muscle cells: a discovery of novel regulators? *Adv Biol Regul.*52(2):340-50.

58. Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E, Mudde K, Hendriks HF, Hesselink MK, et al. Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(6):969-74.
59. Hojman P, Pedersen M, Nielsen AR, Krogh-Madsen R, Yfanti C, Akerstrom T, et al. Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes.* 2009;58(12):2797-801.
60. Chavez AO, Molina-Carrion M, Abdul-Ghani MA, Folli F, DeFronzo RA, Tripathy D. Circulating fibroblast growth factor-21 is elevated in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes and correlates with muscle and hepatic insulin resistance. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1542-6.
61. Staiger H, Bohm A, Scheler M, Berti L, Machann J, Schick F, et al. Common genetic variation in the human FNDC5 locus, encoding the novel muscle-derived 'browning' factor irisin, determines insulin sensitivity. *PLoS One.*8(4):e61903.
62. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.*27(4):365-9.
63. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.*61(12):1725-38.
64. Hojlund K, Bostrom P. Irisin in obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.*27(4):303-4.

65. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol.*59(3):557-62.
66. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone W, et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS One.*8(9):e72858.
67. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*98(12):4899-907.
68. Vamvini MT, Aronis KN, Panagiotou G, Huh JY, Chamberland JP, Brinkoetter MT, et al. Irisin mRNA and circulating levels in relation to other myokines in healthy and morbidly obese humans. *Eur J Endocrinol.*169(6):829-34.
69. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund Pedersen B. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol.* 2000;529 Pt 1:237-42.
70. Nieman DC, Nehlsen-Cannarella SL, Fagoaga OR, Henson DA, Utter A, Davis JM, et al. Influence of mode and carbohydrate on the cytokine response to heavy exertion. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(5):671-8.
71. Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, Hawley JA, Febbraio MA. Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mRNA, during exercise in humans. *J Physiol.* 2001;533(Pt 2):585-91.

72. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, van Hall G, Saltin B, et al. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol.* 2001;537(Pt 2):633-9.
73. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res.* 2001;9(7):414-7.
74. Stelzer I, Zelzer S, Raggam RB, Pruller F, Truschnig-Wilders M, Meinitzer A, et al. Link between leptin and interleukin-6 levels in the initial phase of obesity related inflammation. *Transl Res.*159(2):118-24.
75. Bastard JP, Maachi M, Van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, et al. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2084-9.
76. Illan-Gomez F, Gonzalez-Ortega M, Orea-Soler I, Alcaraz-Tafalla MS, Aragon-Alonso A, Pascual-Diaz M, et al. Obesity and inflammation: change in adiponectin, C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 after bariatric surgery. *Obes Surg.*22(6):950-5.
77. Bruun JM, Lihn AS, Verdich C, Pedersen SB, Toubro S, Astrup A, et al. Regulation of adiponectin by adipose tissue-derived cytokines: in vivo and in vitro investigations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(3):E527-33.
78. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes.* 2003;52(11):2784-9.

79. Dietze D, Ramrath S, Ritzeler O, Tennagels N, Hauner H, Eckel J. Inhibitor kappaB kinase is involved in the paracrine crosstalk between human fat and muscle cells. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(8):985-92.
80. Wallenius V, Wallenius K, Ahren B, Rudling M, Carlsten H, Dickson SL, et al. Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med.* 2002;8(1):75-9.
81. Weigert C, Hennige AM, Brodbeck K, Haring HU, Schleicher ED. Interleukin-6 acts as insulin sensitizer on glycogen synthesis in human skeletal muscle cells by phosphorylation of Ser473 of Akt. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(2):E251-7.
82. de Carvalho MH, Colaco AL, Fortes ZB. [Cytokines, endothelial dysfunction, and insulin resistance]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(2):304-12.
83. Akad K, Solmaz D, Sari I, Onen F, Akkoc N, Akar S. Performance of response scales of activity and functional measures of ankylosing spondylitis: numerical rating scale versus visual analog scale. *Rheumatol Int.* 2013;33(10):2617-23.
84. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2286-91.
85. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol.* 1994;21(12):2281-5.

86. Doward LC, Spoorenberg A, Cook SA, Whalley D, Helliwell PS, Kay LJ, et al. Development of the ASQoL: a quality of life instrument specific to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2003;62(1):20-6.
87. van der Heijde D, Lie E, Kvien TK, Sieper J, Van den Bosch F, Listing J, et al. ASDAS, a highly discriminatory ASAS-endorsed disease activity score in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(12):1811-8.
88. Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(1):127-9.
89. Irving BA, Still CD, Argyropoulos G. Does IRISIN Have a BRITE Future as a Therapeutic Agent in Humans? *Current obesity reports.* 2014;3:235-41.
90. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S, et al. Irisin and exercise training in humans - results from a randomized controlled training trial. *BMC medicine.* 2013;11:235.
91. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B, et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *PLoS One.* 2013;8(9):e73680.