







Vitiligo ile İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom Arasındaki İlişki

The Relationship of Vitiligo with Insulin Resistance and Metabolic Syndrome

 Duru TABANLIOĞLU ONAN,^a
 Burcu HAZAR TANTOĞLU,^a
 Ferda ARTÜZ,^a
 Yıldız HAYRAN,^a
 İlhan BALAMİR,^b
 Turan TURHAN^b

^aDeri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği,
^bTıbbi Biyokimya Kliniği,
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
 Ankara Numune Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi,
 Ankara

Received: 12.03.2018
 Received in revised form: 31.05.2018
 Accepted: 15.06.2018
 Available online: 05.09.2018

Correspondence:
 Duru TABANLIOĞLU ONAN
 Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
 Ankara Numune Eğitim ve
 Araştırma Hastanesi,
 Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara,
 TÜRKİYE/TURKEY
 t_duru@hotmail.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada vitiligo ile insülin direnci ve metabolik sendrom (MetS) arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Prospektif, gözlemsel vaka-kontrol çalışması olarak planlanmış olan araştırmamıza vitiligo tanısı ile takip edilmekte olan 40 hasta ve hastalar ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer 23 sağlıklı kontrol dahil edildi. Açlık kan örneklerinden; glukoz, insülin, C-peptid düzeyleri ve lipid profilleri çalışıldı. İnsülin direnci, HOMA-IR (Homeostatis Model Assessment Insulin Resistance) metodu ile hesaplandı. Ayrıca katılımcıların vücut kitle indeksleri hesaplandı, bel çevresi ve sistolik - diastolik kan basıncı ölçümleri kaydedildi. MetS tanısı, güncellenmiş Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III kriterlerine göre konuldu. **Bulgular:** Serum insülin düzeyi vitiligo hastalarında kontrol grubundan yüksek iken ($p=0,09$), insülin direnci varlığı açısından vitiligo (%27,5) ve kontrol (%21,7) grupları arasında fark yoktu ($p=0,61$). Vitiligo ile MetS ilişkisi incelendiğinde vitiligo hastalarının %30'unda MetS görülürken, kontrollerin %26,1'inde MetS saptandı ($p=0,74$). MetS ile cinsiyet, vitiligo tipi, hastalık süresi ve yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Trigliserit düzeyi yüksekliği vitiligo hastalarının %35'inde ve kontrol grubunun %13'ünde mevcuttu ($p=0,059$). MetS'un diğer parametreleri açısından vitiligo ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda vitiligo hastalarında dikkate değer bir şekilde serum insülin düzeyi daha yüksek ve trigliserit düzeyi yüksekliği daha sık tespit edilmiş olsa da kontrol grubu ile arasındaki farklar anlamlı değildir. Ayrıca, vitiligo hastalarında insülin direnci veya MetS prevalansında anlamlı bir artış saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo; insülin direnci; metabolik sendrom; oksidatif stres

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to investigate the relationship of vitiligo with insulin resistance and metabolic syndrome (MetS). **Material and Methods:** Forty vitiligo patients and 23 age- and gender-matched healthy controls were included in this prospective, observational case-control study. Fasting blood glucose, insulin, C-peptide levels and lipid profiles were quantified. Insulin resistance was calculated with the homeostatis model assessment insulin resistance (HOMA-IR) method. Body mass index, waist circumference and systolic-diastolic blood pressure measurements of the participants were recorded. MetS diagnosis was established according to the revised criteria of National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. **Results:** Serum insulin level was higher in vitiligo patients than the control group ($p=0.09$); however there was no difference in terms of insulin resistance between vitiligo (27.5%) and control (21.7%) groups ($p=0.61$). MetS was detected in 30% of the vitiligo patients and 26.1% of the controls ($p=0.74$). No significant association was detected between MetS and gender, vitiligo type, duration and distribution of disease. Elevation of triglyceride levels were present in 35% of the vitiligo patients and 13% of the controls ($p=0.059$); whereas no difference was detected between two groups in terms of other parameters of MetS. **Conclusion:** Although, remarkably higher serum insulin levels and more frequent elevation of triglyceride levels were detected in vitiligo patients in our study, the differences from control group were not significant. Moreover, no significant increase was determined in the prevalence of insulin resistance or MetS in vitiligo patients.

Keywords: Vitiligo; insulin resistance; metabolic syndrome; oxidative stress

Vitiligo, sık görülen akkiz bir hipomelanotik deri hastalığı olup epidermisteki fonksiyonel melanositlerin harabiyeti sonucu gelişmiş, iyi sınırlı depigmente maküllerle karakterizedir. Vitiligonun patogenezi henüz netlik kazanmamış olsa da, genetik yatkınlık zemininde, otoimmünite ve oksidatif stres arasındaki kompleks etkileşimin sonucu geliştiği düşünülmektedir.¹

Santral obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyonun kombinasyonu olan metabolik sendrom (MetS); kronik inflamasyona ve vasküler endotelial disfonksiyona yanıt olarak gelişen ateroskleroz ve kardiyovasküler riskte belirgin artış ile ilişkilidir.^{2,3} MetS'un patofizyolojisiyle ilişkili olarak öne sürülmüş hipotezler; uygunsuz lipolize bağlı artan yağ asitlerinin yol açtığı insülin direnci, hücrel hipoksiye ikincil gelişen kronik inflamasyon ve oksidatif stres olarak sıralanabilir.^{3,4}

Oksidatif stresin hem MetS hem de vitiligo patogenezinde önemli bir yere sahip olduğu öne sürülmektedir.^{2,5} Yakın zamanda adipoz dokuda da tespit edilmiş olan melanositlerin, anti-inflamatuar reaksiyonlarda ve reaktif oksijen radikallerinin bağlanması ve temizlenmesinde rol aldıkları düşünülmektedir.^{6,7} MetS'da adipoz dokuda sayıca azalmış olan melanositlerin reaktif oksijen radikallerini temizlemede yetersiz kalmasına bağlı gelişen lipid peroksidasyonunun vitiligo patogenezinde de rol oynadığının gösterilmiş olması MetS ve vitiligo arasında bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir.²

Son zamanlarda, literatürde vitiligo ile insülin direnci ve MetS'un ilişkili olduklarını öne süren bazı çalışmalar raporlanmış olsa da bunlar sayıca oldukça azdır.⁸⁻¹⁰ Bu çalışmada vitiligo ile insülin direnci ve MetS arasındaki ilişki araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif, gözlemsel vaka-kontrol çalışması olarak planlanmış olan çalışmamıza Mayıs 2013-Mayıs 2014 tarihleri arasında kliniğimize başvurmuş vitiligo tanısı ile takip edilmekte olan 40 hasta ve hastalar ile yaş ve cinsiyet bakımından benzer 23 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışmamız hastanemiz etik kurulunca onaylandı (557-2013), tüm ka-

tılımcılardan aydınlatılmış onam alındı ve Helsinki Deklerasyonu 2008 Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

Hastaların demografik özelliklerinden ek sistemik hastalıkları, vitiligo aile hikayesi, vitiligo tipi, tutulumun vücut yüzey alanı kaydedildi. Açlık kan örnekleri 12 saat açlığı takiben katılımcıların antekübital bir veninden alındı. Alınan kan örneğinden açlık kan şekeri (AKŞ), kan insülin düzeyi, C-peptid düzeyi, total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) ve trigliserit düzeyleri bakıldı. İnsülin direnci HOMA-IR (Homeostatis Model Assessment Insulin Resistance) metodu ile hesaplandı.¹¹ Ayrıca katılımcıların boy ve vücut ağırlıkları ölçülerek beden kitle indeksleri (BKİ) hesaplandı, bel çevresi ölçümleri yapıldı ve sistolik - diastolik kan basıncı ölçümleri kaydedildi.

METABOLİK SENDROM KRİTERLERİ

MetS tanısı, güncellenmiş Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III kriterlerine göre konuldu.¹² Bu kriterlerden [bel çevresi erkeklerde ≥ 90 cm ve kadınlarda ≥ 80 cm; serum trigliserit düzeyi ≥ 150 mg/dl veya trigliserit yüksekliği için ilaç tedavisi görmekte olan; HDL kolesterol düzeyi erkeklerde <40 mg/dl ve kadınlarda <50 mg/dl veya HDL kolesterol düşüklüğü için ilaç tedavisi görmekte olan; sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi görmekte olan hipertansiyon öyküsü olan hasta; açlık kan şekeri (AKŞ) ≥ 100 mg/dl veya AKŞ yüksekliği için ilaç tedavisi görmekte olan] üç veya daha fazlasının sağlanması hasta veya kontrol katılımcılarda MetS varlığını düşündürdü.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada tüm istatistiksel analizler "IBM SPSS for Windows Version 21.0" paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler yerine göre ortalama \pm standart sapma ya da ortanca, değer aralığı ve çeyrekler arası aralık (ÇAA); kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki Ki-kare ya da Fisher kesin testleri ile, sayısal değişkenler arasındaki ilişki ise Mann Whitney U testi

kullanılarak incelendi. Çalışmada korelasyon analizi Spearman'ın korelasyon testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Yaş ortalaması vitiligo grubunda $34,5 \pm 14,8$ yıl, kontrol grubunda ise $27,6 \pm 14,8$ yıl olarak hesaplandı ve iki grup yaş ortalaması açısından benzerdi ($p=0,15$). Vitiligo hastaları (22 kadın, 18 erkek) ile sağlıklı kontroller (15 kadın, 8 erkek) arasında cinsiyet açısından da fark yoktu ($p=0,43$). Hastaların %32,5'inde ($n=13$) jeneralize vitiligo, %37,5'inde ($n=15$) lokalize vitiligo, %27,5'inde akrofasiyel vitiligo ($n=11$) ve %2,5'inde ($n=1$) segmental vitiligo mevcuttu. Hastalık yaygınlığına bakıldığında, hastaların %82,5'inde ($n=33$) vücut yüzey alanının %10'undan azında tutulum görülürken %17,5'inde ($n=7$) %10'undan daha fazlası tutulmuştu. Hastalık süresi ortancası 4,4 yıl olarak hesaplandı (0-25 yıl). Hastaların %85'inde ($n=34$) soygeçmişlerinde vitiligo hikayesi yokken %15'inde ($n=6$) ailede en az bir bireyde vitiligo mevcuttu. Kontrol grubunda soygeçmişinde vitiligo olan gönüllü yoktu. Vitiligo hastalarının %70'inde ($n=28$) ek sistemik bir hastalık mevcut değilken beş hastada tiroid hastalığı, üç hastada koroner arter hastalığı ve dört hastada DM eşlik etmekteydi. Kontrol grubunda ise katılımcıların birinde koroner arter hastalığı, birinde ise DM vardı. Sistemik hastalık bakımından hasta ve kontrol grubu benzerdi ($p=0,21$) (Tablo 1).

Çalışmaya dahil edilen vitiligo hastaları ve kontrol grubu arasında boy, vücut ağırlığı ve VKİ açısından fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,77$; $p=0,72$; $p=0,56$). Serum C-peptit düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmazken ($p=0,88$), serum insülin düzeyi vitiligo hastalarında kontrol grubundan yüksek bulundu ve aralarındaki fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı ($p=0,09$). HOMA-IR ($>2,5=$ insülin direnci) ortancası vitiligo ve kontrol gruplarında benzerdi ($p=0,30$). İnsülin direnci varlığı açısından da vitiligo (%27,5) ve kontrol (%21,7) grupları arasında fark yoktu ($p=0,61$). MetS parametrelerinden bel çevresi, HDL düzeyi, diastolik kan basıncı ve AKŞ düzeyinde iki grup arasında fark saptanmazken; kadınlarda trigliserit düzeyi ve sistolik kan basıncı

TABLO 1: Çalışma grubunun demografik özellikleri ve vitiligo grubunun klinik özellikleri.

Karakteristikler	Vitiligo (n=40)	Kontrol (n=23)	P
Cinsiyet (K/E)	22/18	15/8	0,15
Yaş (yıl, ortalama±SS)	34,5 ± 14,8	27,6 ± 14,8	0,43
Ek sistemik hastalık	5 (%30)	2 (%38)	0,21
Vitiligo aile hikayesi, n(%)	6 (%15)		
Vitiligo tipi, n(%)			
Jeneralize	13 (%32,5)		
Lokalize	15 (%37,5)		
Akrofasiyel	11 (%27,5)		
Segmental	1 (%2,5)		
Hastalık süresi, yıl, ortanca (ÇAA)	4,4 (0-25)		
Vücut yüzey alanı tutulumu, n(%)			
<%10	33 (%82,5)		
>%10	7 (%17,5)		

K: kadın; E: erkek; SS: standart sapma; ÇAA: çeyrekler arası aralık.

hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlılık sınırına yakın düzeyde yüksekti (sırasıyla $p=0,07$; $p=0,09$) (Tablo 2).

Vitiligo MetS ilişkisi incelendiğinde, vitiligo hastalarının %30'unda MetS saptanırken kontrol grubunun %26,1'inde MetS mevcuttu. Hasta ve kontrol grubu arasında MetS varlığı açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,74$). Yaş ile MetS ilişkisi incelendiğinde; MetS tespit edilen katılımcıların yaş ortancası 49,5 (ÇAA:35-61) yıl iken, MetS saptanmayan katılımcıların yaş ortancası 32 (ÇAA:24-48) yıl idi. MetS, çalışmamızda genel popülasyonda olduğu gibi daha ileri yaş grubunda görülmekteydi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,003$). MetS ile cinsiyet, vitiligo tipi, hastalık süresi ve yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,15$; $p=0,36$; $p=0,37$; $p=0,92$). MetS parametreleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde; trigliserit düzeyi yüksekliği vitiligo hastalarının %35'inde saptanırken, kontrol grubunda bu oran %13 olarak hesaplandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakındı ($p=0,059$). Artmış bel çevresi, HDL düşüklüğü, kan basıncı yüksekliği, AKŞ yüksekliği açısından vitiligo ve kontrol grubu arasında fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,84$; $p=0,83$; $p=0,47$; $p=0,42$) (Tablo 3).

TABLO 2: Vitiligo ve kontrol gruplarının klinik ve laboratuvar karakteristiklerinin karşılaştırması.

	Vitiligo (n=40)	Kontrol (n=23)	P
Boy, cm	165,3 ± 10,6	165,3 ± 7,6	0,77
Vücut ağırlığı, kg	71,6 ± 14,6	69,5 ± 14,7	0,72
Vücut kitle indeksi, kg/m ²	26,3 ± 5,3	25,4 ± 5,2	0,56
Serum C-peptid düzeyi (N: 0,9-7,1 ng/ml)	2,1 (1,3-3,1)	2,01 (1,6-2,6)	0,88
Serum insülin düzeyi (N: 2,6-24,9 µIU/ml)	14,4 ± 19,8	6,8 ± 3,4	0,09
HOMA-IR	1,5 (1,1-2,6)	1,2 (0,8-2,3)	0,30
Bel çevresi, cm			
K	75 (70-80)	72 (63-79)	0,26
E	96 (92-110)	88 (79-108)	0,17
Trigliserit düzeyi, mg/dl			
K	119,5 (79,8-169,8)	105 (51-125)	0,07
E	126,5 (92,3-160,0)	109 (89-165)	0,66
HDL düzeyi, mg/dl			
K	56 (45-63)	57 (45-68)	0,74
E	43 (36-52)	41 (35-45)	0,72
Sistolik kan basıncı, mmHg			
K	120 (110-131)	110 (100-120)	0,09
E	130 (120-136)	130 (110-134)	0,53
Diastolik kan basıncı, mmHg			
K	75 (70-85)	80 (70-85)	0,67
E	85 (80-85)	75 (70-89)	0,19
Açlık kan şekeri, mg/dl			
K	80 (74-96)	84 (81-99)	0,12
E	83,5 (72,5-87,3)	94 (82-111)	0,08

HOMA-IR insülin direnci, K: kadın, E: erkek, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein; normal ve çarpık dağılım gösteren veriler sırasıyla ortalama ± standart sapma ve ortanca (çeyreklerarası aralık) olarak verilmiştir.

TABLO 3: Vitiligo ve kontrol gruplarının metabolik sendrom tanı kriterleri açısından karşılaştırması

	Vitiligo (n=40)	Kontrol (n=23)	P
Artmış bel çevresi	%22,7	%20,0	0,84
Trigliserit düzeyi yüksekliği	%35,0	%13,0	0,059
HDL düzeyi düşüklüğü	%37,5	%34,8	0,83
Sistolik kan basıncı yüksekliği	%22,7	%13,3	0,47
Diastolik kan basıncı yüksekliği	%18,2	%6,7	0,31
Açlık kan şekeri yüksekliği	%17,5	%26,1	0,42
Metabolik sendrom	%30,0	%26,1	0,74

HDL yüksek yoğunluklu lipoprotein.

TARTIŞMA

Vitiligo patogenezinde öne sürülen birçok hipotez içinde otoimmünite ve melanositlerin oksidatif stres aracılı yıkımı önemli yere sahiptir.¹³ Vitiligo

sıklıkla tip 1 DM, otoimmün tiroid hastalığı, romatoid artrit, alopesia areata, ve psoriasis gibi diğer otoimmün hastalıklara eşlik eder.^{14,15} Vitiligo hastalarındaki otoimmün hastalıklara olan bu yatkınlık, DM ve psoriasis gibi MetS ilişkili hastalıklarla ortak bir genetik zemini düşündürür.¹⁶

Melanositlerin, adipoz dokuda anti-inflamatuar reaksiyonlarda ve reaktif oksijen radikallerinin bağlanması ve temizlenmesinde rol aldıkları düşünülmektedir.^{6,7} Adipoz dokuda melanosit sayısının ve melanogenezin azalmış olması reaktif oksijen radikallerinde artışa neden olarak vitiligo hastalarında gelişen metabolik bozukluklara katkıda bulunuyor olabilir.² Melanin, oksidatif stresi azaltmanın yanısıra, pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe ederek adipoz dokunun inflamatuar yanıtını da azaltmaktadır.⁶ MetS'da olduğu gibi vitiligoda da adipoz dokuda melanositlerin ve melaninin azalmasına bağlı olarak bu anti-inflamatuar etkinin azalması beklenir.

MetS, psoriasis gibi bazı inflamatuar deri hastalıklarında sık görülmektedir.¹⁷⁻¹⁹ Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi psoriasis patogenezinde önemli yere sahip pro-inflamatuar sitokinlerin vitiligo gelişiminde de rol oynayabileceği öne sürülmüştür.⁸ Swope ve ark. epidermal sitokinlerin pigmentasyondaki rolünü inceledikleri çalışmalarında IL1α, TNFα, ve IL-6'nın melanositlerde tirozinaz enziminin aktivitesini azalttığını ve melanosit proliferasyonunu inhibe ettiğini tespit etmişlerdir.²⁰ Vitiligoda lezyonel derideki sitokin ekspresyonuyla ilgili yapılmış çalışmalardan Moretti ve ark.'nın çalışmasında melanositlerin parakrin inhibitörleri olan IL-6 ve TNFα'nın; Birol ve ark.'nın çalışmasında ise IL1α ve TNFα'nın vitiligo lezyonlarında belirgin bir şekilde daha yüksek eksprese edildikleri saptanmıştır.^{21,22} Bu proinflamatuar sitokinlerin insülin direncinin uyarılmasının yanı sıra diğer metabolik komplikasyonlar ve ateroskleroz gelişimi ile de ilişkili oldukları bilinmektedir.⁶ Dolayısıyla vitiligonun patogenezinde yer alan bu sitokinlerin tıpkı psoriasisde olduğu gibi vitiligoda da metabolik bozukluklara yol açması beklenir.

Hiperhomosisteinemi'nin insülin direnci ve ateroskleroz için risk faktörleri olduğu bilinmektedir.^{23,24} Vitiligo hastalarında glukoz ve lipid metabolizmasındaki bozukluğun homosistein düzeylerinde artış ile de ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.^{25,26} Literatürde vitiligoda homosisteinin rolünü inceleyen ilk çalışmada vitiligo hastalarında homosistein seviyelerinin artmış olduğu saptanmış ve lokal homosistein artışının normal melanogenezi engelleyerek vitiligo patogenezinde rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir.²⁷ Karadağ ve ark. ait olan bir başka çalışmada hiperhomosisteineminin, vitamin B12 eksikliği ile beraber vitiligo ile ortak bir genetik zemini paylaştıkları ve vitiligo için belirgin risk faktörü oluşturdukları öne sürülmüştür.²⁵

Literatürde vitiligo ve MetS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sayısı oldukça azdır. İlk olarak 2000 yılında Pietrzack ve ark.nın vitiligo hastası olan kız çocuklarında serum lipidlerini inceledikleri çalışmalarında trigliserit ve LDL konsantrasyonlarında artış ve HDL konsantrasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir.²⁸ Yazarın 2014 yılında rapor ettiği bir başka çalışmada ise en az altı aydır vitiligo hikayesi olan çocuklarda, hastalığa hepato-splenik ve metabolik bozuklukların eşlik edip etmediği araştırılmıştır. Vitiligo grubunda sağlıklı kontrollere göre HDL kolesterolün konsantrasyonunda azalma, LDL kolesterolün konsantrasyonunda artış ve bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Ancak karaciğer ve dalakta yapısal ve fonksiyonel bir anormallik saptanmadığından vitiligoda görülen lipid bozukluklarının oksidatif stres ve adipoz dokudaki metabolik süreçlerin bozulması ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir.²⁹

Karadağ ve ark. vitiligo ile insülin direnci ve lipid metabolizması bozuklukları arasında ilişki olduğunu öne sürdükleri çalışmada, vitiligo hastalarında kontrol grubuna göre HDL düzeylerinde azalma ve LDL düzeylerinde artış tespit edilmiştir.⁸ Aynı çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında non-diabetik vitiligo hastalarında insülin ve C-peptit düzeyleri ile insülin direncinde belirgin artış rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise HDL düzeyi, C-peptit düzeyi ve insülin direnci varlığı açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark saptanmazken, insülin düzeyi Karadağ ve ark.nın ça-

lışmasına benzer şekilde vitiligo hastalarında kontrol grubundan yüksek bulunmuştur ancak iki grup arasındaki fark anlamlılık sınırına yakındır.

Sharma ve ark.nın vitiligoda MetS prevalansı ve MetS'un hastalık şiddeti ve süresiyle ilişkisini inceledikleri vaka-kontrol çalışmasında; vitiligo hastalarında MetS, hipertrigliseridemi, bozulmuş glukoz toleransı ve HDL düşüklüğü kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde daha sık görülmüştür.⁹ Trigliserit ve AKŞ ortalama değerleri de yine vitiligo hastalarında daha yüksek saptanmıştır. Ancak MetS ile vitiligo hastalık şiddeti arasında bir ilişki kaydedilmemiştir. Bu çalışmada ayrıca, bizim çalışmamızda olduğu gibi vitiligo hastalarında MetS saptananların ortalama yaşı saptanmayanlarınkine göre anlamlı bir şekilde yüksektir. Bir başka deyişle, MetS her iki çalışmada da genel populasyonda olduğu gibi daha ileri yaş grubunda görülmektedir. Bizim çalışmamızda, her ne kadar erkeklerde AKŞ düzeyi kontrol grubunda vitiligo grubuna göre anlamlılık sınırına yakın bir düzeyde daha yüksek tespit edilmiş olsa da; AKŞ yüksekliği görülme sıklığı açısından vitiligo ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sharma ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda da trigliserit düzeyi yüksekliği vitiligo grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak daha sık gözlenmektedir, ancak iki grup arasındaki fark anlamlılık sınırına yakındır.

MetS ve vitiligo arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalardan en son bildirileninde, Ataş ve ark. diğer çalışmalardan farklı olarak MetS için prediktif olabilecek faktörleri de değerlendirmişlerdir.¹⁰ Çalışmada MetS gelişim riskinin vitiligo hastalarında arttığı tespit edilmiştir. Ek olarak aktif vitiligo, segmental vitiligo, vitiligo hastalık süresinin uzunluğu ve vücut yüzey alanı tutulum yüzdesindeki artışın MetS gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise MetS ile vitiligo tipi, hastalık süresi ve yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda vitiligo hastalarında insülin düzeyleri daha yüksek ve trigliserit düzeyi yüksekliği daha sık görülmüş olsa da vitiligo hastaları ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı bir fark saptanma-

mıştır. İnsülin direnci ve MetS görülme sıklığı açısından da vitiligo ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İnsülin direnci ve diğer metabolik komplikasyonlardan sorumlu tutulan proinflamatuar sitokinlerin vitiligo lezyonlarında belirgin bir şekilde daha yüksek eksprese edildikleri bilindiğinden yaygın vitiligosu olan hastalarda inflamasyonun daha şiddetli olması, dolayısıyla metabolik bozuklukların daha sık görülmesi beklenir. Çalışmamıza dahil olan vitiligo hastalarının sadece %17,5'inde vücut yüzey alanının %10'undan daha fazlasının tutulduğu ve %32,5'inde jeneralize vitiligo saptandığı göz önüne alındığında, çalışmanın sonuçlarının anlamlı olmaması inflamasyonun daha şiddetli olması beklenen yaygın vitiligolu hastaların sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

SONUÇLAR

Vitiligo ile insülin direnci ve MetS arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmamızda; her ne kadar vitiligo hastalarında serum insülin düzeyi daha yüksek ve trigliserit düzeyi yüksekliği daha sık görülse de kontrol grubuna göre anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca, vitiligo hastalarında insülin direnci veya MetS prevalansında anlamlı bir artış saptanmadı. Ek olarak, MetS ile cinsiyet, vitiligo tipi, hastalık süresi ve yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Çalışmamızdan elde edilen bulguların vitiligo ile insülin direnci ve MetS arasındaki ilişkiyi, literatürde bu konunun ele alındığı diğer çalışmalar kadar net bir şekilde açıklar nitelikte olmaması katılımcı sayısının ve yaygın vitiligosu olan hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği gibi; MetS gelişiminde rol oynayan genetik, yaş, fiziksel inak-

tivite, proinflamatuar durumlar, hormonal değişiklikler ve beslenme alışkanlıkları gibi birçok faktöre bağlı olarak da farklı vitiligo popülasyonlarının MetS'a yakınlığı değişkenlik gösteriyor olabilir. Dolayısıyla, bu konuda farklı popülasyonlardan daha çok sayıda katılımcının dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Duru Tabanlıoğlu Onan, Ferda Artüz, Burcu Hazar Tantoğlu; **Tasarım:** Duru Tabanlıoğlu Onan, Ferda Artüz, Burcu Hazar Tantoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Duru Tabanlıoğlu-Onan, Ferda Artüz, Burcu Hazar Tantoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Duru Tabanlıoğlu Onan, Burcu Hazar Tantoğlu, İlhan Balamir, Turan Turhan; **Analiz ve/veya Yorum:** Duru Tabanlıoğlu-Onan, Yıldız Hayran, İlhan Balamir, Turan Turhan; **Kaynak Taraması:** Duru Tabanlıoğlu-Onan, Burcu Hazar-Tantoğlu; **Makalenin Yazımı:** Duru Tabanlıoğlu Onan, Yıldız Hayran; **Eleştirel İnceleme:** Duru Tabanlıoğlu Onan, Ferda Artüz, Burcu Hazar Tantoğlu, Yıldız Hayran, Turan Turhan; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** İlhan Balamir, Turan Turhan; **Malzemeler:** Duru Tabanlıoğlu-Onan, Burcu Hazar Tantoğlu, İlhan Balamir, Turan Turhan.

KAYNAKLAR

- Xie H, Zhou F, Liu L, Zhu G, Li Q, Li C, et al. Vitiligo: how do oxidative stress-induced autoantigens trigger autoimmunity? *J Dermatol Sci* 2016;81(1):3-9.
- Pietrzak A, Bartosińska J, Hercogová J, Lotti TM, Chorodorowska G. Metabolic syndrome in vitiligo. *Dermatol Ther* 2012;25 Suppl 1:S41-3.
- McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018;36(1):14-20.
- Karadag AS, Lavery MJ. Skin and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018;36(1):1-2.
- Sabir AA, Bilbis LS, Saidu Y, Jimoh A, Iwuala SO, Isezuo SA, et al. Oxidative stress among subjects with metabolic syndrome in Sokoto, North-Western Nigeria. *Niger J Clin Pract* 2016;19(1):128-32.
- Page S, Chandhoke V, Baranova A. Melanin and melanogenesis in adipose tissue: possible mechanisms for abating oxidative stress and inflammation? *Obes Rev* 2011;12(5):e21-31.
- Randhawa M, Huff T, Valencia JC, Younossi Z, Chandhoke V, Hearing VJ, et al. Evidence for the ectopic synthesis of melanin in human adipose tissue. *FASEB J* 2009;23(3):835-43.
- Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT. Insulin resistance is increased in patients with vitiligo. *Acta DermVenereol* 2011;91(5):541-4.
- Sharma YK, Bansal P, Menon S, Prakash N. Metabolic syndrome in vitiligo patients among a semi-urban Maharashtrian population: a case control study. *Diabetes Metab Syndr* 2017;11 Suppl 1:S77-80.
- Ataş H, Gönül M. Increased risk of metabolic syndrome in patients with vitiligo. *Balkan Med J* 2017;34(3):219-25.
- Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care* 1998;21(12):2191-2.
- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
- Laddha NC, Dwivedi M, Mansuri MS, Singh M, Gani AR, Yeola AP, et al. Role of oxidative stress and autoimmunity in onset and progression of vitiligo. *Exp Dermatol* 2014;23(5):352-3.
- Ongenaes K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003;16(2):90-100.
- Gill L, Zarbo A, Isedeh P, Jacobsen G, Lim HW, Hamzavi I. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(2):295-302.
- Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo and associated autoimmune diseases. *Pigment Cell Res* 2007;20(4):271-8.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(4):654-62.
- Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol* 2012;132(3 Pt 1):556-62.
- Voiculescu VM, Lupu M, Papagheorghe L, Giurcaneanu C, Micu E. Psoriasis and metabolic syndrome-scientific evidence and therapeutic implications. *J Med Life* 2014;7(4):468-71.
- Swope VB, Abdel-Malek Z, Kassem LM, Nordlund JJ. Interleukins 1 alpha and 6 and tumor necrosis factor alpha are paracrine inhibitors of human melanocyte proliferation and melanogenesis. *J Invest Dermatol* 1991;96(2):180-5.
- Moretti S, Spallanzani A, Amato L, Hautmann G, Gallerani I, Fabiani M, et al. New insights into the pathogenesis of vitiligo: imbalance of epidermal cytokines at sites of lesions. *Pigment Cell Res* 2002;15(2):87-92.
- Birol A, Kisa U, Kurtipek GS, Kara F, Kocak M, Erkek E, et al. Increased tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin 1 alpha (IL1-alpha) levels in the lesional skin of patients with nonsegmental vitiligo. *Int J Dermatol* 2006;45(8):992-3.
- Zhang Y, Wang G, Liu J, Xu Y. Impact of hyperhomocysteinemia on insulin resistance in patients with H-type hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2018;40(1):28-31.
- Zhao J, Chen H, Liu N, Chen J, Gu Y, Chen J, et al. Role of hyperhomocysteinemia and hyperuricemia in pathogenesis of atherosclerosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26(12):2695-9.
- Karadag AS, Tatal E, Ertugrul DT, Akin KO, Bilgili SG. Serum holotranscobalamin, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in patients with vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2012;37(1):62-4.
- Ünlü B, Türsen Ü. Autoimmune skin diseases and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol* 2018;36(1):67-71.
- Shaker OG, El-Tahlawi SM. Is there a relationship between homocysteine and vitiligo? A pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159(3):720-4.
- Pietrzak A, Lecewicz-Toruń B, Urban J. Comparison of serum lipid in girls affected with vitiligo and control group. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska Med* 2000;55:269-74.
- Pietrzak A, Bartosińska J, Dybiec E, Chodorowska G, Krasowska D, Hercogova J, et al. Hepato-splenic and lipid profile abnormalities-do they exist in children affected with vitiligo? *Acta Dermatovenerol Croat* 2014;22(1):19-25.