

Gonartrozlu Hastalarda Oral Glukozamin Sülfat Kullanımının İnsülin Rezistansı ve Lipid Profili Üzerine Etkisi

The Use of Oral Glucosamine Sulfate Effects on Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients with Knee Osteoarthritis

Gökhan Tuna Öztürk¹, Mehmet Kerem Uzun², Jale Meray³, İlhan Yetkin⁴, Banu Sancak⁵

¹Niğde Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Niğde, Türkiye

²Kahramanmaraş Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Kahramanmaraş, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Ankara, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji BD, Ankara, Türkiye

⁵Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya AD, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Glukozamin osteoartrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Randomize-plasebo kontrollü çalışmalarda glukozamin kullanımının egzersiz süresini uzattığı, ağrıyı azalttığı belirtilmiştir. Bununla birlikte glukozamin miktarının artışı hiperglisemiye, ve insülin rezistansına yol açabilir. Bu çalışmada diz osteoartriti tanısı alarak glukozamin sülfat tedavisi planlanmış olan hastalarda, glukozamin kullanımının insülin rezistansı ve serum lipid profili üzerine etkisinin gösterilmesi amaçlandı.

Yöntemler: Araştırmamıza Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucu diz osteoartriti tanısı almış olan ve 1500 mg/gün glukozamin sülfat tedavisi başlanması planlanan, yaş ortalamaları 54.89 (45-75) yıl olan 19 kadın gönüllü hasta dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve 3 aylık tedavi sonrası serum açlık kan şekeri, insülin, HbA1C, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ölçüldü ve insülin rezistansını belirlemede kullanılan HOMA-IR (homeostasis of model assesment of insulin sensitivity) indeksleri hesaplandı.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesi açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla p1=0.523, p2=0.494, p3=0.481). Tedavi öncesi ve sonrası serum lipid profiline bakıldığında ise total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken (sırasıyla p1=0.334, p2=0.398), HDL kolesterol seviyelerinin tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı şekilde azaldığı (p=0.040), trigliserit seviyelerinin ise tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı şekilde arttığı (p=0.035) gözlenmiştir.

Sonuçlar: Glukozamin sülfat kullanımı kısa sürede insülin rezistansı üzerine etki etmese de serum lipid profilini olumsuz etkilemiştir. Bu nedenle glukozamin sülfat kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Anahtar sözcükler: Glukozamin sülfat, insülin rezistansı, lipid profili

ABSTRACT

Objective: Glucosamine is widely used for treatment of the osteoarthritis. Randomized, placebo-controlled studies have showed that glucosamine can improve exercise duration and lower pain level. However, increase in glucosamine amount; do cause hyperglycemia and insulin resistance. In this study; patients, diagnosed as having knee OA and planned to recieve glucosamine sulphate were evaluated for the changes of insulin resistance and serum lipid profile at the end of the treatment period.

Yazışma Adresi
Corresponding Author

Gökhan Tuna Öztürk
Niğde Devlet Hastanesi, Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Bölümü, Niğde, Türkiye

Tel: 0 388 232 22 20
E-mail: gokhantuna06@gmail.com

Geliş Tarihi /Received: 21.09.2012
Kabul Tarihi /Accepted: 06.11.2012

Methods: 19 female patients from Physical Medicine and Rehabilitation outpatient polyclinics were included in the study. Their ages ranged between 45-75 years with an arithmetical mean of 54.89 years. Baseline blood glucose level, insulin, hemoglobin-A1C, total cholesterol, HDL-cholesterol, LDL - cholesterol, triglycerides and HOMA-IR (homeostasis of model assesment of insulin sensitivity) levels of the patients were obtained before starting medical therapy and also at the end of the 3rd month.

Results: When the baseline lab findings of the patients were compared with results of the 3rd month of the study, differences were statistically insignificant for blood glucose, insulin and HOMA -IR findings (p1=0.523,p2=0.494,p3=0.481 respectively). When results of the before and the after treatment periods of lipid profile are compared with each other, there wasn't statistically significant differences for total cholesterol and LDL cholesterol before and after medical therapy (p1=0.334,p2=0.398 respectively). HDL-cholesterol levels showed statistically significant decrease (p=0.040) and triglyceride levels showed statistically significant increase (p=0.035).

Conclusion: Glucosamine sulphate doesn't have any effect on insulin resistance during a short treatment period, but lipid profile is affected negatively. In this sense, we need to be careful during treatment with glucosamine.

Keywords: Glucosamine sulphate, insulin resistance, lipid profile

Giriş

Osteoartrit çoğunlukla elleri, kalça ve diz gibi eklemleri etkiler (1). Kalça ve diz osteoartriti özellikle yaşlanmayla birlikte önemli bir morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Eklem protezleri, fizik tedavi modaliteleri ve non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar osteoartrit tedavisinde kullanılmaktadır (2). Obezite ve diabetes mellitus osteoartrit için bağımsız risk faktörleridir (3,4,5).

Glukozamin (2-amino-2-deoxy-D-glucose), glukozun amino monosakkarid derivativesidir, yapısında glikozaminoglikan, proteoglikan ve artiküler kartilajın yapısında bulunan kollajen ihtiva eder (6,7). Glukozamin osteoartrit tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Randomize-plasebo kontrollü çalışmalarda glukozamin kullanımının egzersiz süresini uzattığı, ağrıyı azalttığı belirtilmiştir (8,9). Ayrıca bir çalışmada 3 yıl süreyle Glukozaminin kullanımının diz osteoartrisinde radyolojik progresyonu azalttığı bildirilmiştir (10).

Bununla birlikte glukozamin glukoz metabolizmasıyla da ilişkilidir. Glukozamin ve asetillenmiş derivativesi olan N-asetilglukozamin, heksozamin biyosentez yolağı (HBP, hexosamine biosynthesis pathway) aracılığıyla hızlı bir şekilde glukoz-6-fosfata dönüşür. Glukozamin miktarının artışı bu yolla hiperglisemiye, pankreasta β hücrelerinden insülin sentezinin artmasına ve insülin rezistansına yol açabilir (11,12). Hayvan çalışmalarında yüksek doz intravenöz glukozamin kullanımının insülin rezistansını artırdığı bildirilmiştir (13,14). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar ise daha az sayıdadır (15,16,17). Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar da birbirinden farklılık göstermektedir.

Biz de çalışmamızda, diz osteoartriti tanısı olarak glukozamin sülfat tedavisi planlanmış olan hastalarda, glukozamin kullanımının insülin rezistansı ve serum lipid profili üzerine etkisini göstermeyi ve kendi sonuçlarımızı gözlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastaların Seçimi

Araştırmamıza Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran, klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucu American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre diz osteoartriti tanısı almış olan, 1500 mg/gün glukozamin sülfat tedavisi başlanması planlanan ve yaş ortalamaları 54.89 (45-75) yıl olan 19 gönüllü kadın hasta dahil edildi. Araştırma öncesi Yerel Etik Kurul Başkanlığı onayı alındı. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllü hastalara araştırma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam formları imzalatıldı. Hastaların 45-75 yaş arasında, postmenopozal dönemde olması ve araştırmaya katılmak için gönüllü olmaları araştırmaya dahil edilme kriterleri olarak belirlenirken, diabetes mellitus, polikistik over sendromu hastalıklarının varlığı, son 6 ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü geçirme öyküsünün olması, son 1 yıl içinde glukozamin tedavisi kullanımı olması, son dönem herhangi bir organ yetmezliği varlığı, vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması araştırmadan dışlanma kriterleri olarak belirlendi.

Araştırma Modeli ve Uygulanması

Araştırmamızda diz osteoartriti nedeniyle 1500 mg/gün glukozamin sülfat kullanması planlanan hastaların tedaviye başlamadan önce ve tedavi başlangıcından 3 ay sonrasında serum açlık kan şekeri, insülin, HbA_{1c}, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ölçüldü. Ayrıca hastaların insülin rezistansını belirlemede kullanılan HOMA-IR (homeostasis of model assesment of insulin sensitivity) indeksleri hesaplandı. HOMA-IR indeksi {insülin (mU/l) x glukoz (mmol/l)/22.5} formülü kullanılarak hesaplandı (18).

İstatistiksel Analiz

Araştırmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası elde ettiğimiz değerler SPSS 11.0 for windows programına girilerek değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm

standart sapma (SD) olarak gösterildi. Tedavi öncesi elde edilen değerler ile tedavi sonrası elde edilen değerlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon-sign testi kullanıldı. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların tedavi öncesi açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR değerleri ile tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (sırasıyla $p_1=0.523$, $p_2=0.494$, $p_3=0.481$). Ancak tedavi öncesi ve sonrası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasa da insülin ve HOMA-IR değerlerinin tedavi sonrasında artış gösterdiği gözlemlendi. Tedavi öncesi ve sonrası serum lipid profiline bakıldığında ise total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken (sırasıyla $p_1=0.334$, $p_2=0.398$), HDL kolesterol seviyelerinin tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı şekilde azaldığı ($p=0.040$) (Şekil 1), trigliserit seviyelerinin ise tedavi sonrasında öncesine göre anlamlı şekilde arttığı ($p=0.035$) (Şekil 2) gözlenmiştir.

Tartışma

Araştırmamızda tedavi sonrasında, öncesine göre açlık kan şekeri, insülin değerleri, HOMA-IR değerlerinde değişiklik gözlenmezken, HDL kolesterol değerlerinde azalma, trigliserit seviyelerinde artış olduğu gözlemlendi.

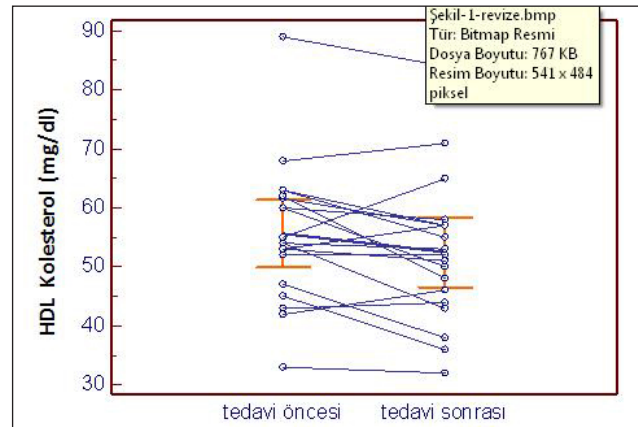
Tannis ve ark. (19) 19 sağlıklı bireyi değerlendirdikleri araştırmalarında 12 hafta süreyle 1500 mg/gün glukozamin sülfat kullanımının öncesi ve sonrasında insülin ve kan glukoz seviyeleri arasında anlamlı farklılık olmadığını gözlemişlerdir. Muniyappa ve ark. (16) randomize, çift kör, plasebo kontrollü çapraz geçişli olarak planladıkları ve 20'si obez, 20'si zayıf olmak üzere toplam 40 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında 6 hafta süreyle 1500 mg/gün glukozamin sülfat kullanımının insülin rezistansına etkisinin plasebo kullanımından farklı olmadığını bildirmişlerdir. Bu bulgular bizim bulgularımız ile uyumluluk göstermektedir.

Biggee ve ark. (17) ise yaptıkları çalışmada glukozamin kullanımı sonrası insülin rezistansını oral glukoz tolerans testi kullanarak değerlendirmişler ve daha önceden glukoz intoleransı bulunan hastalarda glukozamin kullanımının insülin rezistansını artırırken, glukoz intoleransı bulunmayan hastalarda böyle bir etkinin olmadığını göstermişlerdir. Pham ve ark. (15) glukoz metabolizması bozukluğu olmayan 38 hastayı dahil ettikleri araştırmalarında, bizim bulgularımızın aksine, 6 hafta süreyle 1500 mg/gün glukozamin sülfat kullanımının HOMA-IR değerlerinde belirgin yükselmeye yol açtığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte serum LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerinde HOMA-IR ile

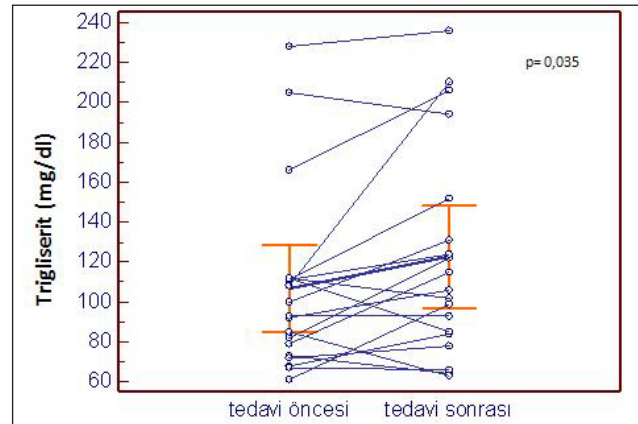
Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası kan şekeri, insülin ekresyonu, insülin rezistansı, serum lipid profilinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p değeri
Açlık kan şekeri (mg/dl)	91.68±9.72	90.11±11.10	.523
İnsülin (mU/l)	8.33±4.13	8.73±4.06	.494
HbA _{1c}	5.63±0.50	5.73±0.59	.485
HOMA-IR	1.95±1.04	2.01±1.09	.481
Total kolesterol (mg/dl)	206.84±33.15	213.00±26.80	.334
HDL kolesterol (mg/dl)	55.66±11.94	52.47±12.30	.040*
LDL kolesterol (mg/dl)	129.80±25.09	135.87±21.88	.398
Trigliserit	106.58±45.82	122.63±53.10	.035*

*:p<0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların HDL kolesterol değerleri.



Şekil 2. Tedavi öncesi ve sonrasında hastaların trigliserit değerleri.

korelasyon gösterir şekilde artış olduğunu ve serum lipid profilinin olumsuz yönde etkilendiğini gözlemlemişlerdir. Biz de glukozamin sülfat kullanımının HDL kolesterol seviyesinde azalma ve trigliserit seviyesinde artışa yol açarak serum lipid profiline olumsuz etkide bulunduğunu gözledik.

Dostrovsky ve ark. (20) çeşitli glukozamin formlarının glukoz metabolizması üzerine etkilerini araştıran 11 çalışmayı değerlendirdikleri sistematik derlemelerinde, bu çalışmaların sadece 4 tanesinde glukozamin kullanımının glukoz metabolizması üzerine etkili olduğunu belirtmişler ve konuyla ilgili, özellikle glukoz metabolizmasında bozulma riski olan hastalarda, daha çok çalışmaya gereksinim olduğunu vurgulamışlardır.

Sonuç olarak; çalışmamızda glukozamin sülfat kullanımının kısa sürede insülin rezistansı üzerine etkisi olmasada serum lipid profilini olumsuz etkilediği gözlemlendi. Bu nedenle glukozamin sülfat kullanılması planlanan hastaların özellikle serum lipid seviyelerinin kontrol ve takibinde dikkatli olunmalıdır. Hasta sayımızın az olması bizim çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak söylenebilir ve bu da istatistiksel olarak tip 2 hata oluşmasına yol açmış olabilir. Konuyla ilgili olarak ilaç kullanımının daha uzun süreli olduğu, daha geniş popülasyonlu çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Felson DT. An update on the pathogenesis and epidemiology of osteoarthritis. *Radiol Clin North Am* 2004;42:1-9.
2. Melzer D, Guralnik JM, Brock D. Prevalence and distribution of hip and knee joint replacements and hip implants in older Americans by the end of life. *Aging Clin Exp Res* 2003;15:60-66.
3. Felson DT. Obesity and vocational and avocational overload the joint as risk factors for osteoarthritis. *J Rheumatol* 2004;70:2-5.
4. Hunter DJ, March L, Sambrook PN. Knee osteoarthritis: The influence of environmental factors. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:93-100.
5. Sturmer T, Brenner H, Brenner RE, Günther KP. Non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) and patterns of osteoarthritis: the Ulm osteoarthritis study. *Scand J Rheumatol* 2001;30:169-171.
6. Ulrich-Vinther M, Maloney MD, Schwarz EM, Rosier R, O'Keefe RJ: Articular cartilage biology. *J Am Acad Orthop Surg* 2003;11:421-430.
7. Bassleer C, Rovati L, Franchimont P: Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:427-434.
8. Lopes VA. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in outpatients. *Curr Med Res Opin* 1982;8:145-149.
9. Zerkak D, Dougados M. The use of glucosamine therapy in osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004;6:41-45.
10. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 357:251-256 .
11. Buse MG: Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:E1-8.
12. Marshall S, Bacote V, Traxinger RR. Discovery of a metabolic pathway mediating glucose-induced desensitization of the glucose transport system. *J Biol Chem* 1991;266:4706-4712.
13. Baron AD, Zhu JS, Zhu JH, Weldon H, Maianu L, Garvey WT. Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT4 translocation in skeletal muscle: implications for glucose toxicity. *J Clin Invest* 1995;96:2792-2801.
14. Hawkins M, Barzilai N, Liu R, Hu M, Chen W, Rossetti L. Role of glucosamine pathway in fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 1997; 99:2173-2182.
15. Pham T, Cornea A, Blick KE, Jenkins A, Scofield RH. Oral glucosamine in doses used to treat osteoarthritis worsens insulin resistance. *Am J Med Sci* 2007;333:333-339.
16. Muniyappa R, Karne RJ, Hall G, Crandon SK, Bronstein JA, Ver MR, et al. Oral glucosamine for 6 weeks at standart doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects. *Diabetes* 2006;55:3142-150.
17. Biggee BA, Blinn CM, Nuite M, Silbert JE, McAlindon TE. Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:260-262.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
19. Tannis AJ, Barban J, Conquer JA. Effect of glucosamine supplementation on fasting and non-fasting plasma glucose and serum insulin concentrations in healthy individuals. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:506-511.
20. Dostrovsky NR, Towheed TE, Hudson RW, Anastassiades TP. The effect of glucosamine on glucose metabolism in humans: a systematic review of the literature. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011;19:375-380.