



VIII. Aydın Romatoloji Günleri

Ana Tema: Her yönüyle Behçet Hastalığı

27-29 Ekim 2023

Korumar Ephesus Resort Otel



Obez bireylerin İL-17/23 tedavilerine yanıtı: Patogenetik Yaklaşım

Dr. İsmail SARI, MSc

Obezite

- Vücutta fazla miktarda yağ birikimi sonucu ortaya çıkan bir sağlık durumu
 - Alınan kalori > Yakılan Kalori
- WHO' ya göre VKİ 30 veya daha yüksekse, kişi obez olarak kabul edilir.

Global Burden of Disease

- 2016 yılında 18 yaş ve üzeri kişilerin %13' ü obez
 - Bir matematiksel analize göre 2030 dek popülasyonun %51 obez olacak
- 2017 yılında 4.7 milyon kişi obezite nedeniyle erken ölmüş
 - 2017 yılında ölümlerin %8' i obesite kaynaklı
 - Aynı yıl trafik kazasından ölenlerin 4, HIV/AIDS ilişkili ölümlerin 5 katı



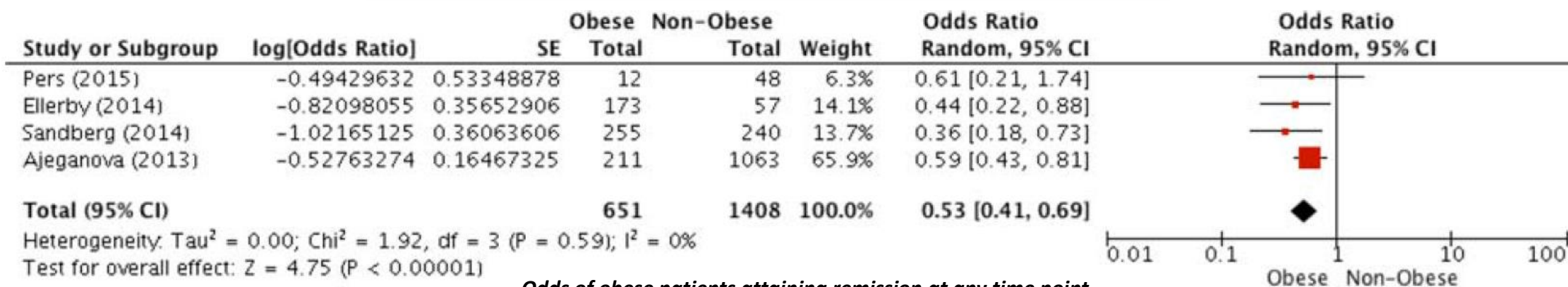
- Meta-inflamasyon
 - Kronik düşük dereceli bir iltihap durumu
 - Obezite ve obeziteye bağlı hastalıklarla ilişkilendirilir.
 - Tip 2 diyabet, kalp hastalıkları, metabolik sendrom gibi
 - İmmünite ve inflamasyon ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin salınımı
 - Adipokinler, TNFa, İL-1b, İL-6, MCP-1
- RA, PsA gelişimi için risk faktörü
- *Anti-romatizmal ilaçların etkinliklerinde azalma (?)*



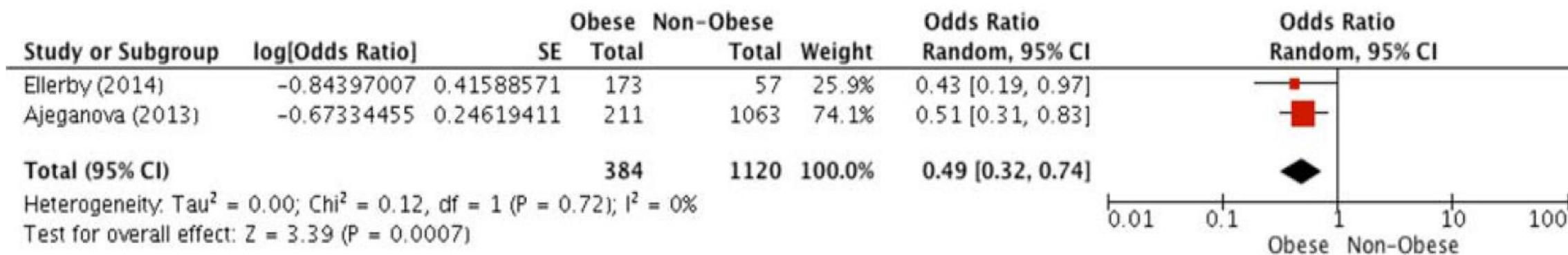




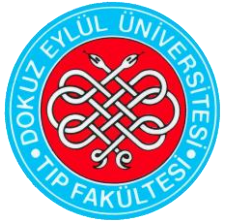
Impact of Obesity on Remission and Disease Activity in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis



Odds of obese patients attaining remission at any time point



Odds of obese patients attaining sustained remission.



Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis

Siddharth Singh^{1,2*}, Antonio Facciorusso³, Abha G. Singh⁴, Niels Vande Casteele¹, Amir Zarrinpar^{1,5,6}, Larry J. Prokop⁷, Eduardo L. Grunvald⁸, Jeffrey R. Curtis⁹, William J. Sandborn¹

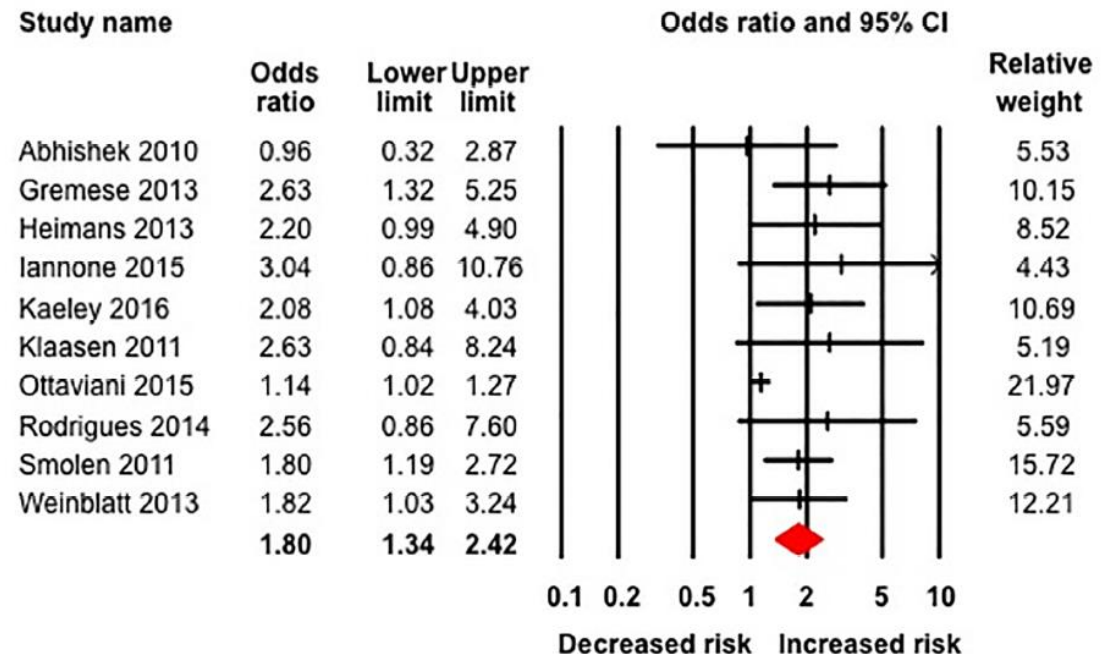
- Plos One, 19372 hasta

50 studies included in meta-analysis

(54 cohorts, including 20 RCTs, 34 observational studies)

- Rheumatoid arthritis – 10
- IBD – 16
- Psoriasis/Psoriatic arthritis – 22
- Spondyloarthropathies - 6

Obesity and Failure of Anti-TNF Therapy - Rheumatoid Arthritis





Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis

Juan Shan^{a,*}, Jiabi Zhang^b

Included: 24 reports
 Studies on rheumatoid arthritis: n=10
 Studies on spondyloarthritis: n=4
 Studies on psoriasis: n=4
 Studies on Crohn's disease: n=4
 Studies on psoriatic arthritis: n=2

Study or Subgroup	obese		non-obese		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
1.1.1 Anti-TNF agents							
Iannone 2015	11	66	44	117	46.4%	0.33 [0.16, 0.70]	
Gremese 2013	10	66	184	575	53.6%	0.38 [0.19, 0.76]	
Subtotal (95% CI)		132		692	100.0%	0.36 [0.21, 0.59]	
Total events	21		228				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.07, df = 1 (P = 0.80); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 3.97 (P < 0.0001)							
						The percentage of RA patients achieving EULAR remission (DAS28 < 2.6)	



Romatoid Artrit

TNF α tedavileri

Obezite tedavi üzerine negatif etki ediyor

Obezite tedaviye etkili değil

Obezitenin tedaviye etkisi olmadığı düşünülüyor

Obezitenin tedaviye etkisi şu an için bilinmiyor





Impact of body weight on the achievement of minimal disease activity in patients with rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis

Roberta Lupoli^{1†}, Paolo Pizzicato^{1†}, Antonella Scalerà¹, Pasquale Ambrosino¹, Manuela Amato², Rosario Peluso¹ and Matteo Nicola Dario Di Minno^{3*}

	Number of studies	Population, n	OR (95% CI), p value	Heterogeneity (I^2 , p value)
Obesity vs. normal weight				
Psoriatic arthritis	7		0.369 (0.249–0.546), $p < 0.001$	$I^2 = 63.1\%$, $p = 0.012$
Obese		643		
Normal weight		622		

Odds of achieving minimal disease activity in obese patients versus normal-weight patients

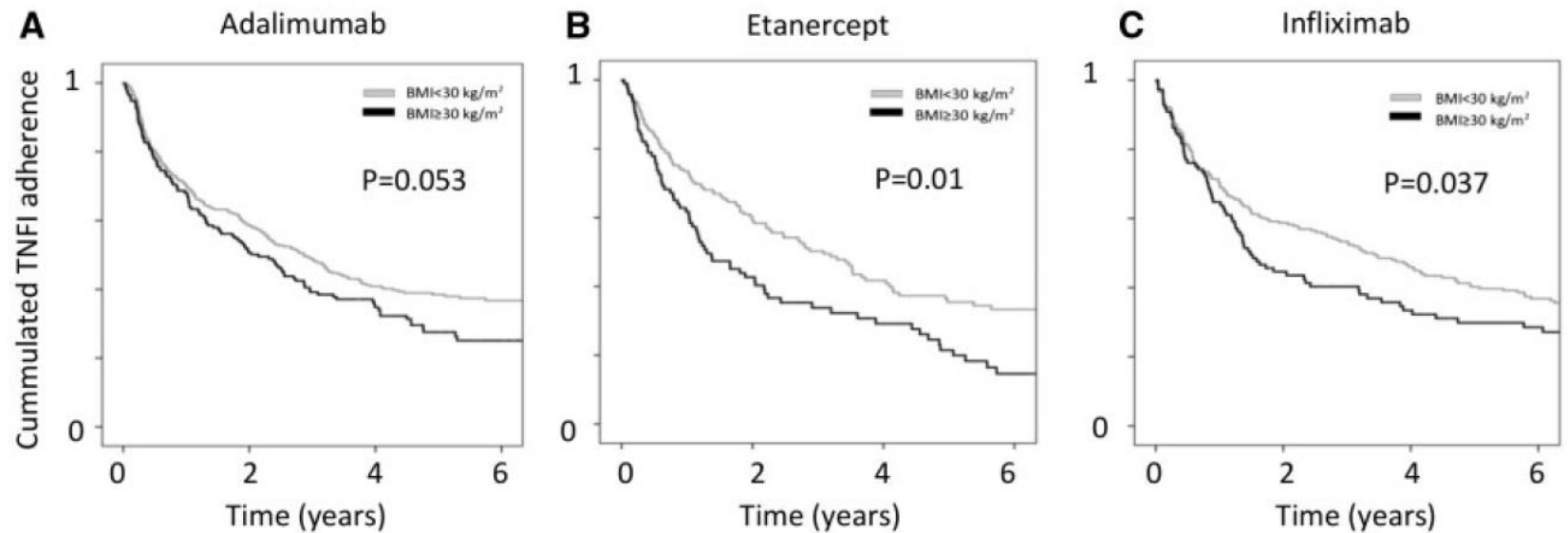


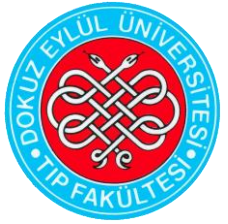
The influence of obesity on response to tumour necrosis factor- α inhibitors in psoriatic arthritis: results from the DANBIO and ICEBIO registries

Pil Højgaard^{1,2}, Bente Glinthorg^{1,3}, Lars Erik Kristensen², Bjorn Gudbjornsson^{4,5}, Thorvardur Jon Love^{5,6} and Lene Dreyer^{1,2,7}

Rheumatology 2016;55:2191-2199

- DANBIO ve ICEBIO
- PsA, TNFi, 6 ay
- 1271 hasta
- %32 obez





Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis

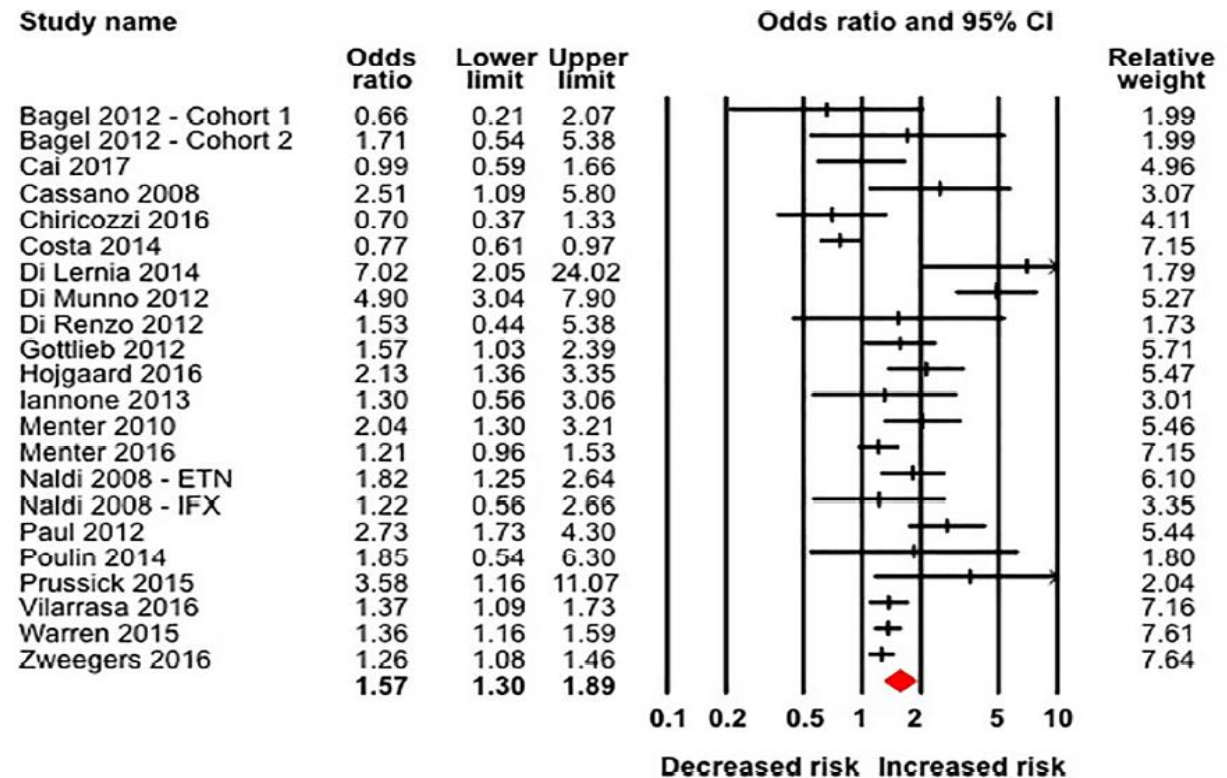
Siddharth Singh^{1,2*}, Antonio Facchetti^{1,2*}, Amir Zarrinpar^{1,5,6}, Larry J. Proko¹, J. Sandborn¹

• Plos One, 19372 hasta

50 studies included in meta-analysis

(54 cohorts, including 20 RCTs, 34 observational studies)

- Rheumatoid arthritis – 10
- IBD – 16
- Psoriasis/Psoriatic arthritis – 22
- Spondyloarthropathies - 6





Psöriatik artrit

TNF α tedavileri

Obezite tedavi üzerine negatif etki ediyor

Obezite tedaviye etkili değil

Obezitenin tedaviye etkisi olmadığı düşünülüyor

Obezitenin tedaviye etkisi şu an için bilinmiyor

Secukinumab real world drug retention compared to TNF-alpha inhibitors in psoriatic arthritis

Clinical and Experimental Rheumatology 2022; 40: 15-23

T. Eviatar^{1,2}, D. Zisman^{3,4}, O. Gendelman^{2,5}, T. Reitblat⁶, A. Balbir-Gurman^{4,7},
T. Mashiach⁸, R. Almog⁸, O. Elkayam^{1,2}

Table Inefficacy events according to treatment and drug retention at 1, 2, and 3 years.

Drug	Total episode n	Inefficacy events, n (%)	HR	95% CI	p-value	1 st yr retention %	2 nd yr retention %	3 rd yr retention %
SEC	90	30 (33.3)	1		0.095	86	58	41
ETA	202	86 (42.6)	1.16	0.77-1.76	0.479	75	58	50
IFX	87	34 (39.1)	1.01	0.62-1.65	0.966	82	64	52
ADA	227	103 (45.4)	1.36	0.9-2.04	0.143	71	53	46
GOL	103	50 (48.5)	1.64	1.05-2.59	0.031	63	50	42

Drug	BMI category	Inefficacy events (n/total)	HR (95%CI)	p-value
All	18.5-24.9	37.1% (59/159)	1	0.004
	25-34.9	42.4% (169/399)	1.22 (0.91-1.64)	0.195
	≥35	54.7% (47/86)	1.89 (1.29-2.77)	0.001
SEC	18.5-24.9	23.5% (4/17)	1	0.485
	25-34.9	35.1% (20/57)	1.54 (0.53-4.5)	0.432
	≥35	37.5% (6/16)	2.18 (0.64-7.74)	0.230

Secukinumab efficacy in patients with PsA is not dependent on patients' body mass index

Pantano, I; Ann Rheum Dis March 2022 Vol 81 No 3 LER

- 100 PsA, SEK
- 6. Ay DAPSA
- VKİ 25< vs. ≥

			continuous BMI	DAPSA T6
Kendall's tau coefficient	Continuous BMI	correlation coefficient	1,000	0.135*
		1-TAIL SIGNIFICANCE	-	0.028
		N	100	93
	DAPSA T6	correlation coefficient	0.135*	1,000
		1-TAIL SIGNIFICANCE	0.028	-
		N	93	93
Spearman's rho	Continuous BMI	correlation coefficient	1,000	0.192*
		1-TAIL SIGNIFICANCE	-	0.032
		N	100	93
	DAPSA T6	correlation coefficient	0.192*	1,000
		1-TAIL SIGNIFICANCE	0.032	-
		N	93	93

Obezlerde PsA hastalarında SEK tx daha iyi yanıt (?)

Psöriatik artrit

TNFi tedavileri

İL-17 tedavileri

Obezite tedavi üzerine negatif etki ediyor


Obezite tedaviye etkili değil

Obezitenin tedaviye etkisi olmadığı düşünülüyor

Obezitenin tedaviye etkisi şu an için bilinmiyor

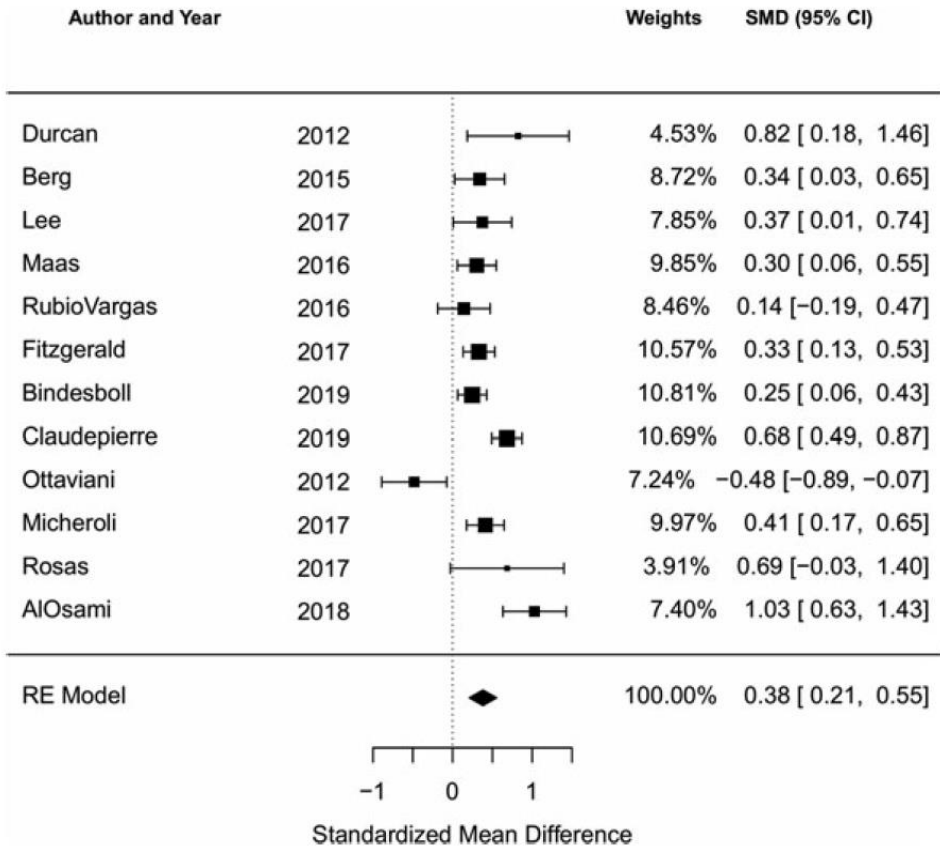


Association of body mass index on disease activity in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis

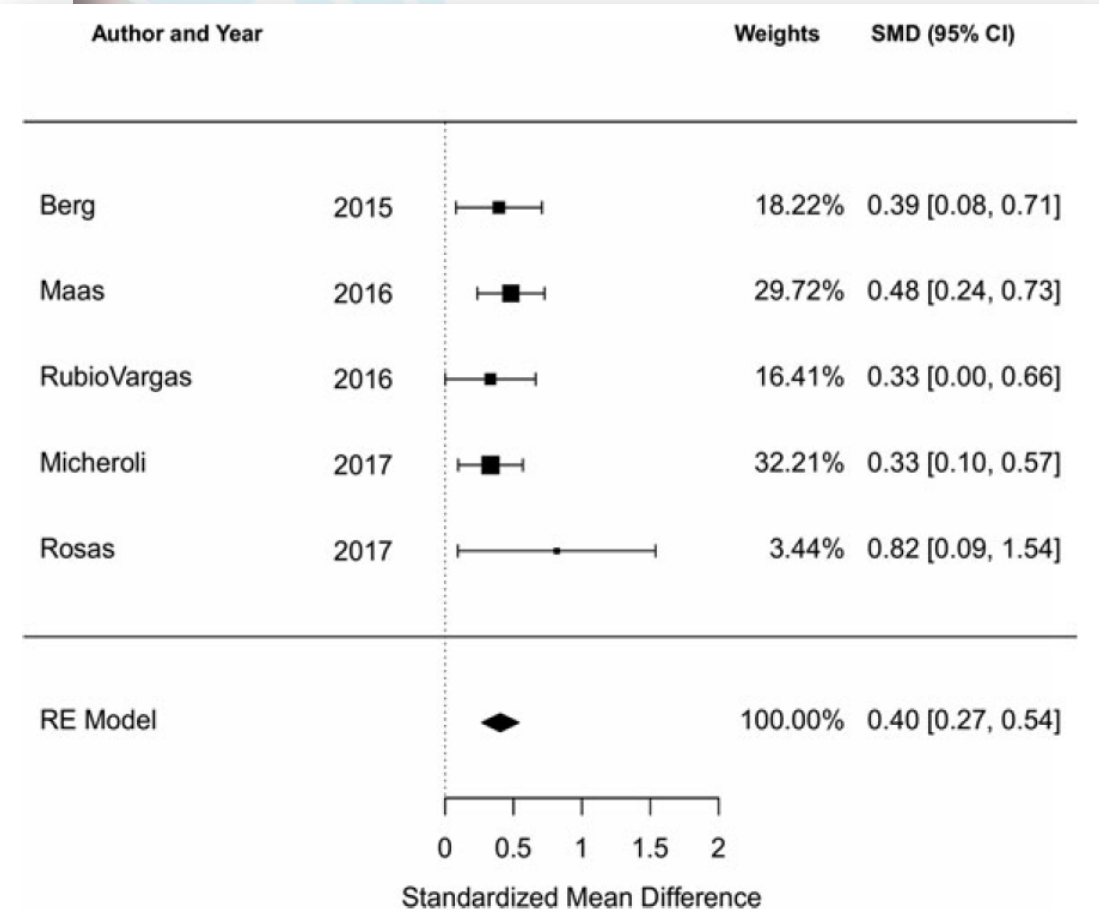
Jean W Liew ¹, Irvin J Huang,¹ Diana N Loudon,² Namrata Singh,¹ Lianne S Gensler³

Liew JW, et al. RMD Open 2020;6:e001225

- Kilo ile hastalık aktivitesi ilişkili mi?



Forest plot for the standardized mean difference in the BASDAI comparing obese or overweight/obese BMI to normal BMI in cross-sectional and cohort studies.



Forest plot for the standardized mean difference in the ASDAS comparing obese or overweight/obese BMI to normal BMI in cross-sectional and cohort studies.



Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis

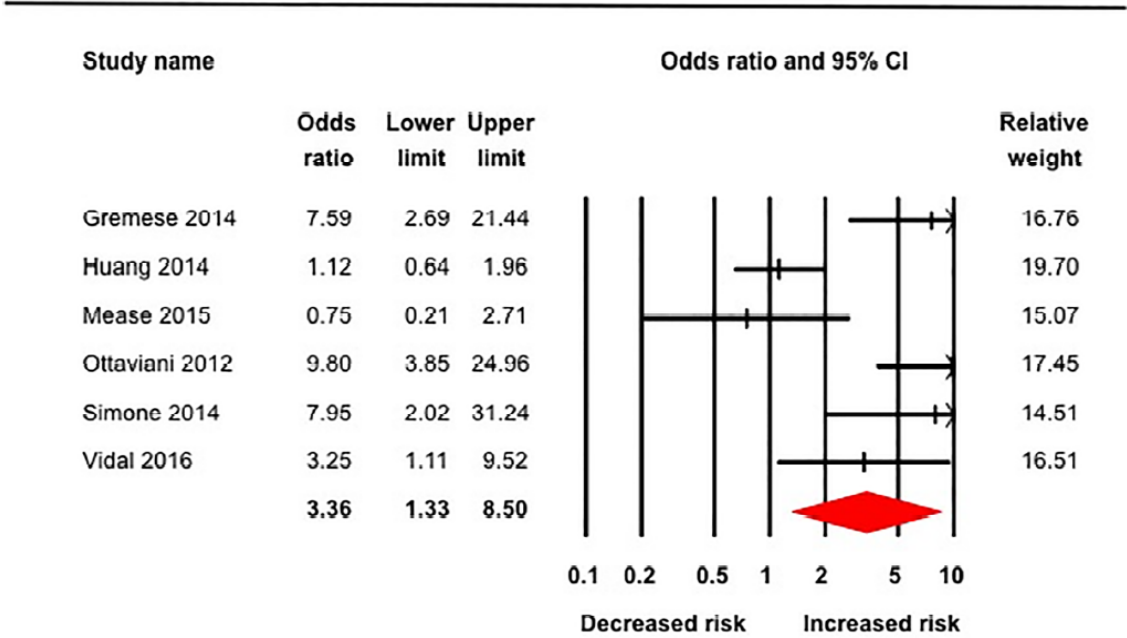
Siddharth Singh^{1,2*}, Antonio Facciorusso³, Abha G. Singh⁴, Niels Vande Castele¹, Amir Zarrinpar^{1,5,6}, Larry J. Prokop⁷, Eduardo L. Grunvald⁸, Jeffrey R. Curtis⁹, William J. Sandborn¹

- Plos One, 19372 hasta

50 studies included in meta-analysis
 (54 cohorts, including 20 RCTs, 34 observational studies)

- Rheumatoid arthritis – 10
- IBD – 16
- Psoriasis/Psoriatic arthritis – 22
- Spondyloarthropathies - 6

Obesity and Failure of Anti-TNF Therapy - Spondyloarthropathy

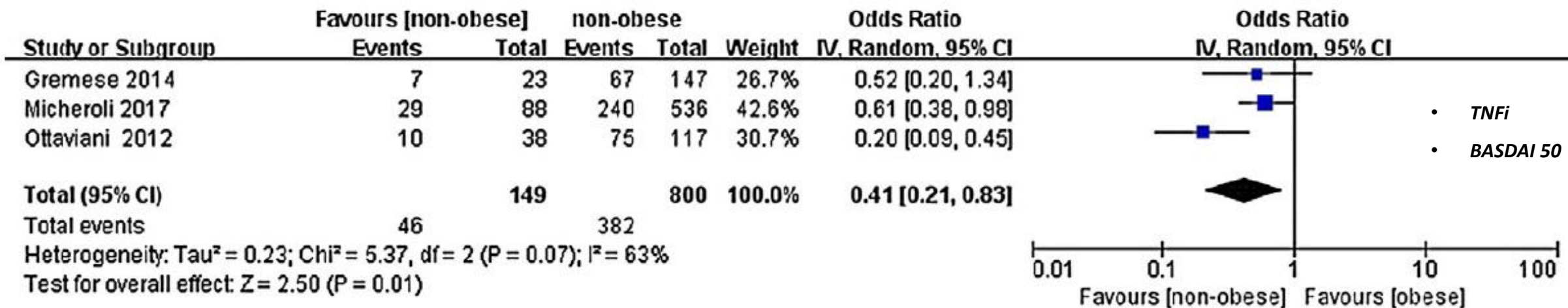




Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis

Juan Shan^{a,*}, Jiabi Zhang^b

Included: 24 reports
 Studies on rheumatoid arthritis: n=10
 Studies on spondyloarthritis: n=4
 Studies on psoriasis: n=4
 Studies on Crohn's disease: n=4
 Studies on psoriatic arthritis: n=2



SpA/AkSpA

TNFi tedavileri

Obezite tedavi üzerine negatif etki ediyor

Obezite tedaviye etkili değil

Obezitenin tedaviye etkisi olmadığı düşünülüyor

Obezitenin tedaviye etkisi şu an için bilinmiyor



Does obesity affect treatment response to secukinumab and its survival in ankylosing spondylitis? Real-life data from the TURKBIO Registry

Ali Karakaş¹, Semih Gulle¹, Gerçek Can¹, Ediz Dalkılıç², Servet Akar³, Suleyman Serdar Koca⁴, Yavuz Pehlivan², Soner Senel⁵, Abdurrahman Tufan⁶, Mehmet Akif Ozturk⁶, Sema Yilmaz⁷, Ayten Yazici⁸, Ayse Cefle⁸, Tuba Yüce İnel¹, Yesim Erez¹, Haner Direskeneli⁹, Nurullah Akkoc¹, Fatos Onen¹

Methods: We performed an observational cohort study that included AS patients based on the TURKBIO Registry between 2018 and 2021. The patients were divided into three groups normal (BMI < 25 kg/m²), overweight (BMI: 25-30 kg/m²), and obese (BMI ≥ 30 kg/m²). Disease activity was evaluated at baseline, three, six, and 12 months. Drug retention rates at 12 months were also investigated.

Results: There were 166 AS patients using secukinumab (56.6 % male, mean age: 44.9 ± 11.6 years). The median follow-up time was 17.2 (3-33.2) months. Forty-eight (28.9%) patients were obese. The mean age was higher in the obese group than in others (p=0.003). There was no statistically significant difference in BASDAI50, ASAS20, ASAS40, ASDAS low disease activity, and ASDAS-CII (clinically important improvement) responses between the three groups at three, six, and 12 months, although they were numerically lower in obese patients. Drug retention rates at 12 months were similar in all groups (p > 0.05).

Conclusions: This study suggested that obesity did not affect secukinumab treatment response and drug retention in AS patients.

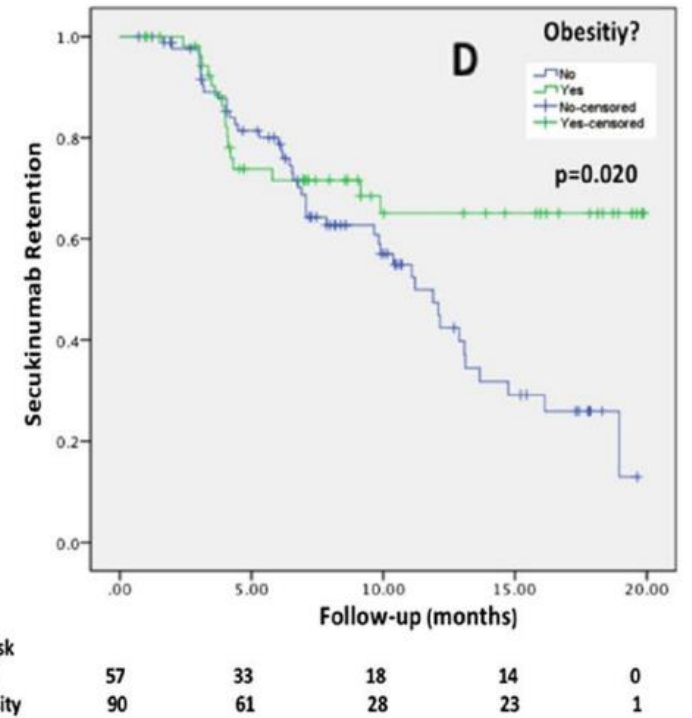
Author, year (Country) Study type RoB	Disease (N) Population Follow-up BMI/weight, groups	Treatment (N) (Concurrent drugs)	Measures of response to treatment Results
Armagan 2022 (Turkey) Observational (retrospective cohort) Intermediate	r-AxSpA (147) bDMARD-naïve (n=23) bDMARD-experienced (n=124) 12 months Binary BMI (<30 vs. ≥30)	SEC 150mg -	Drug survival -SEC discontinuation rate (12m): 29% (obese) vs 50% (non-obese), p = 0.013 -obesity had significantly lower risk of SEC discontinuation: HR (95% CI): 0.45 (0.27–0.90) p=0.008

Rheumatology International (2023) 43:147–156
<https://doi.org/10.1007/s00296-022-05213-1>

OBSERVATIONAL RESEARCH

Drug retention rate and predictive factors of drug survival for secukinumab in radiographic axial spondyloarthritis

Berkan Armağan¹ · Levent Kılıç² · Bayram Farisoğulları² · Gözde Kübra Yardımcı² · Emre Bilgin² · Ertuğrul Çağrı Bölek² · Ömer Karadağ² · Şule Apraş Bilgen² · Sedat Kiraz² · İhsan Ertenli² · Umut Kalyoncu²





SpA/AkSpA

TNFi tedavileri

İL-17i tedavileri

Obezite tedavi üzerine negatif etki ediyor

Obezite tedaviye etkili değil

Obezitenin tedaviye etkisi olmadığı düşünülüyor

Obezitenin tedaviye etkisi şu an için bilinmiyor



ositesini

- Yağ dokusu özelleşmiş bir bağ dokusudur

- %35 ila 70 kadarı adipositler

- Adipositler stromal vasküler yapıyla uyumlu çalışır

- İmmün hücreler

- İnnate (Mo, No, Dendritik..) ve Adaptif (T ve B hc)

- Epitelyal hücreler, fibroblastlar...

- 2 tip yağ doku mevcut

- Beyaz:

- Obesitede esas artan doku (SC ve viseral adipoz)

- Enerji depolama, ısı izolasyonu ve endokrin fonksiyonlar (mikroRNA, lipid, adipokin, sitokin, kemokin)

- Kahverengi:

- Daha az, yaşla azalır

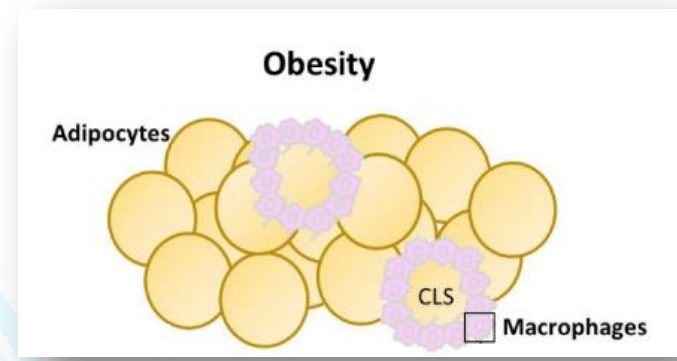
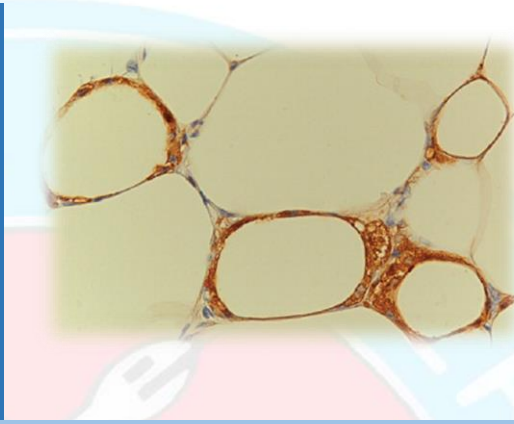
- Boyun, sırt, göğüs kafesi çevresi, omurga etrafı, böbrek üstü, kemik iliği

- Termogenez (ısı metabolizması, metabolizma artışı, enerji harcanması)



• Obesite

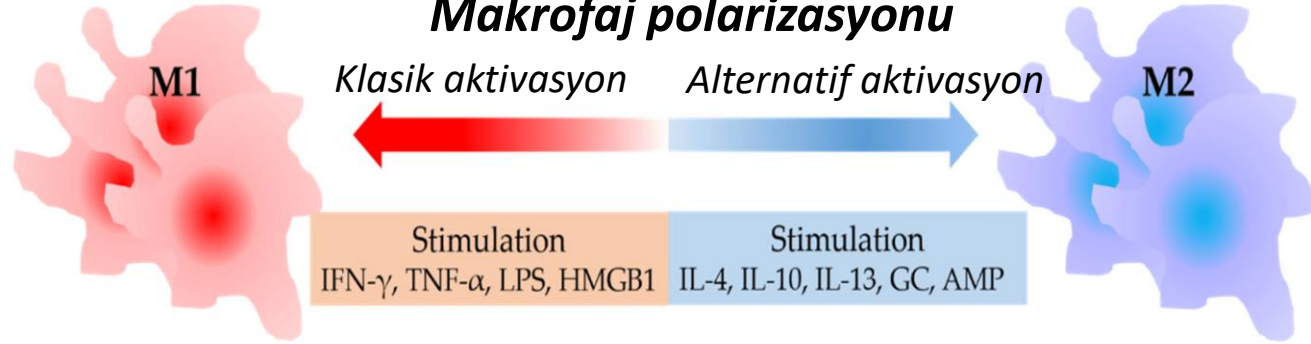
- Adipositler hipertrofiye uğrar, sınırlı anjiogenez nedeniyle hipoksi, adiposit ölümü ve makrofajların ortama çekilmesi, sitokinlerin salınması....
 - Makrofajlar ölü adipositlerin olduğu alanlarda kümelenir ve *taç benzeri yapılar*



- Adipositlerin metabolik sağlığı, makrofaj sayısı ve aktivasyon durumu ile ilişkilendirilmiştir
 - Zayıf bireylerde yağ dokusunda yerleşik makrofajlar %10'un altında; obez bireylerde ise makrofaj içeriği %50'ye kadar artabilir

- Proliferasyon ve dolaşımdaki monositlerden dokuya göç
 - ***Kemik iliği uyarımı***
 - MCP-1/CCR2
 - Genetik defekt: yağ dokusuna makrofaj birikimini, obesite ilişkili inflamasyonu azaltır

Makrofaj polarizasyonu



Stimulation
IFN- γ , TNF- α , LPS, HMGB1

Stimulation
IL-4, IL-10, IL-13, GC, AMP

Markers

Surface ; CD36, CD80, CD86, MHC-II
Intracellular ; iNOS, IRF5, STAT1

Secretion

Cytokines ; IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23, TNF- α
Chemokines ; CXCL9, CXCL10, CXCL11

Function

Pro-inflammatory, Infection protection, Anti-cancer immunity, Arteriosclerosis, Autoimmune diseases

Markers

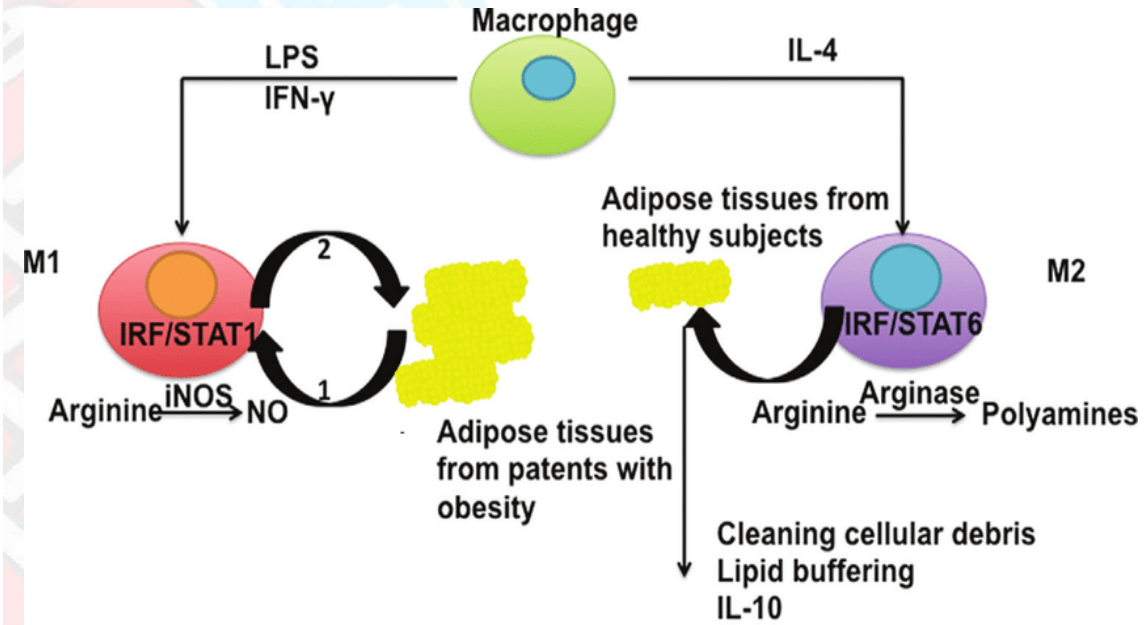
Surface ; CD163, CD206, CXCR1, CXCR2, Dectin-1
Intracellular ; Arg1, IRF4, STAT6

Secretion

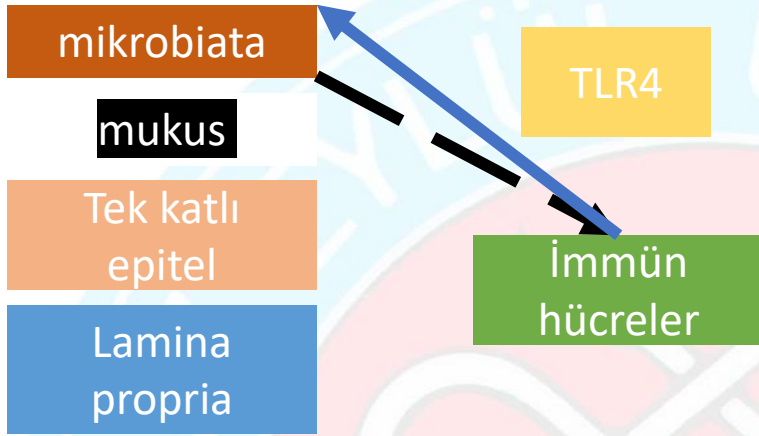
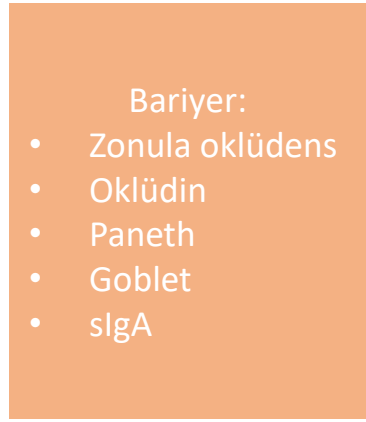
Cytokines ; IL-10, TGF- β
Growth factor ; CSF-1, VEGF
Chemokines ; CCL17, CCL18, CCL22

Function

Anti-inflammatory, Tissue repair, Angiogenesis, Immunosuppression, Cancer progression



- Proinflamatuvar sinyaller, TLR4 gibi sinyal yolları aracılığıyla inflamasyonu daha da teşvik eder.



- Normalde barsak immün hücreleri barsak mikrobiotası antijenlerine toleran.
 - Disbiyozda immün tolerans bozulur
- Normalde barsak epitel hücreleri ve konak immün hücreleri TLR' ler vasıtasıyla mukoza yüzeyindeki bakterileri tarar
 - LPS gibi yapılar varsa PAMP ile IS hücreleri aktive olur
 - TLR4 ve onun ligandı LPS arasındaki denge barsak homestazını sürdürür

Obesite

Disbiyoz

TLR4 ekspresyonu artar

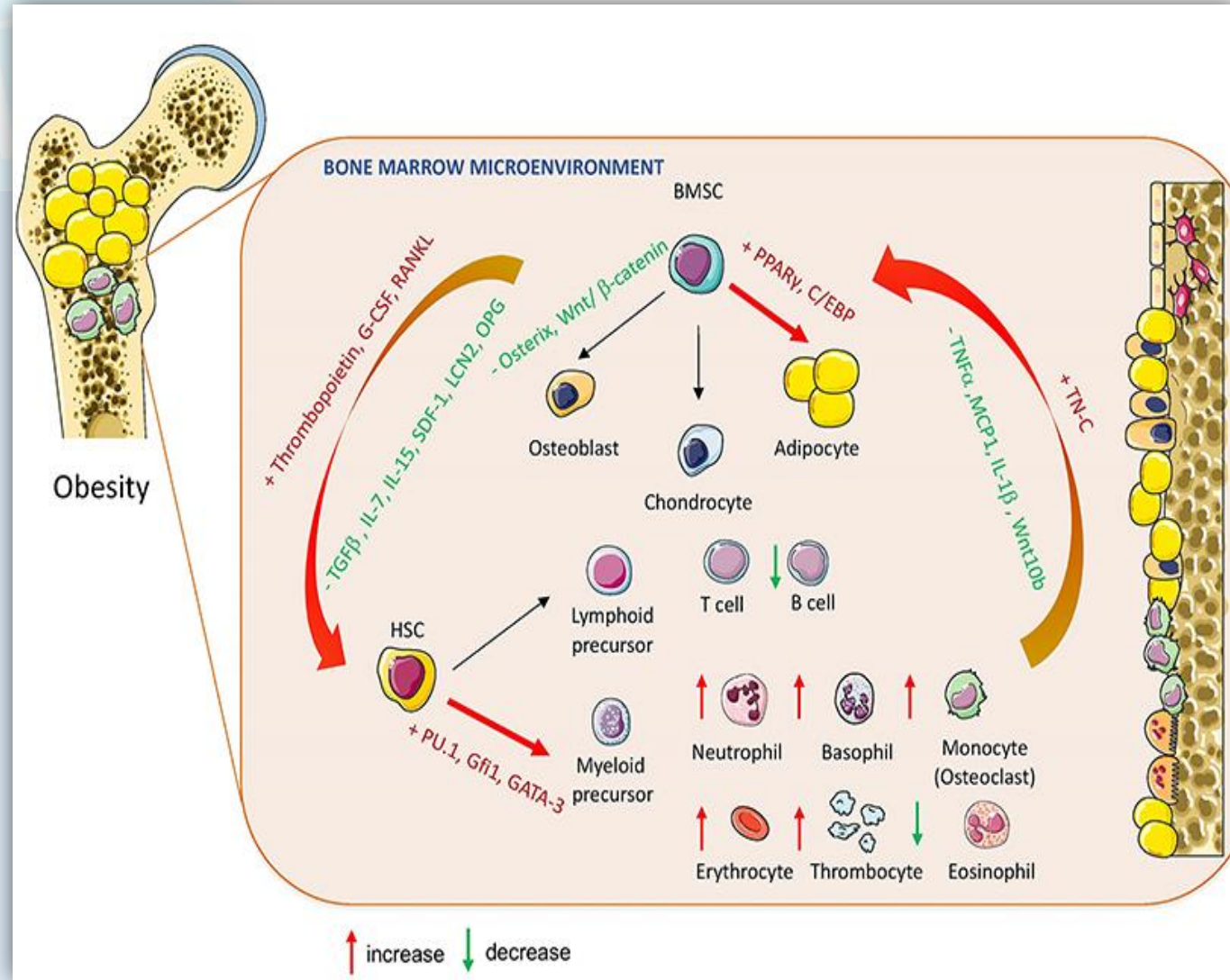
Barsak IS hc aktive

Mo ve Lenfosit sitokin salınımı

Barsak permeab artımı

- Kronik yüksek yağ asidi seviyelerine maruz kalma hematopoetik hücreler üzerine etki yaparak miyelopoezi teşvik eder

- IL-1 β , TNF- α , IL-6 ve TLR ligandları HKH havuzunu etkiler
- Yağ dokusu kaynaklı, araşidonik asitten türetilen PGE2, B lenfopoezi baskılar

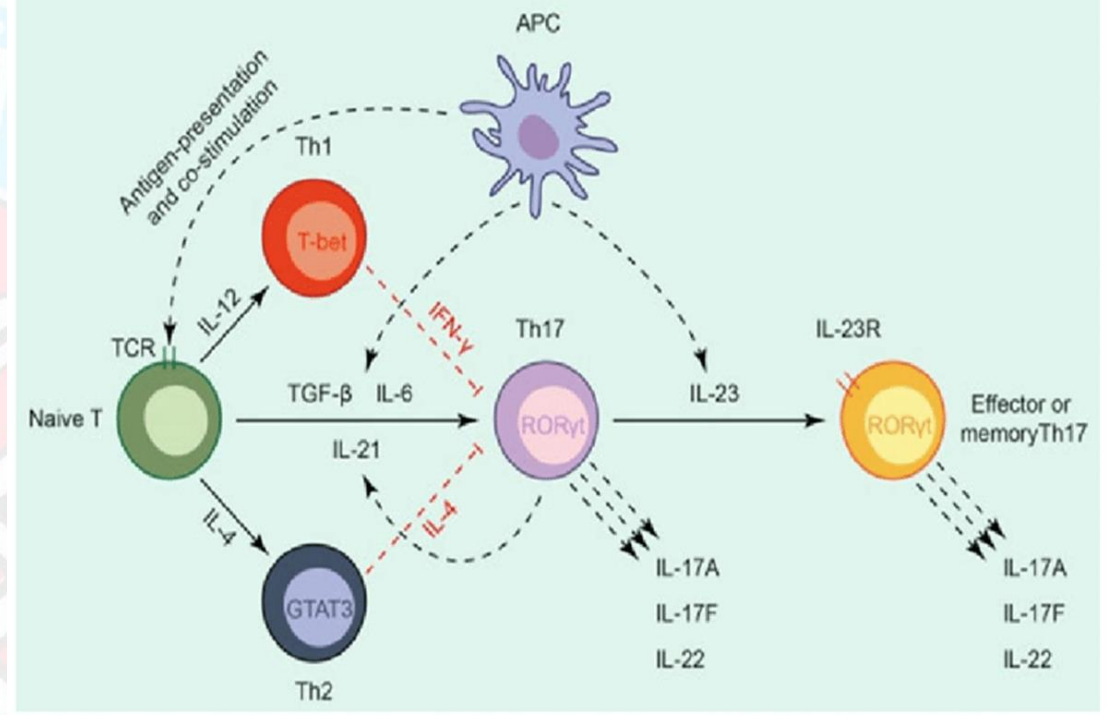


- IL-17A temel sitokin

- IL-17F ile homo veya heterodimer oluşturur ve IL-17RA/IL-17RC heterodimerik komplekse bağlanarak sinyal iletir

- Sinyalizasyon için

- APC tarafından salgılanan IL-6 ve TGF- β gibi sitokinlerin kombinasyonu
- Sonrasında IL-6, STAT3 yolu ile ROR transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu başlatır
 - Th17 gelişimi için gereklidir
- Daha sonra TGF- β , naif T hücrelerini IL-23'e hassas hale getirir ve IL-23 reseptörünün ekspresyonunu artırır.
- IL-21, Th17 hücre genişlemesine katılırken, IL-23, Th17 hücre fenotipini sabitler

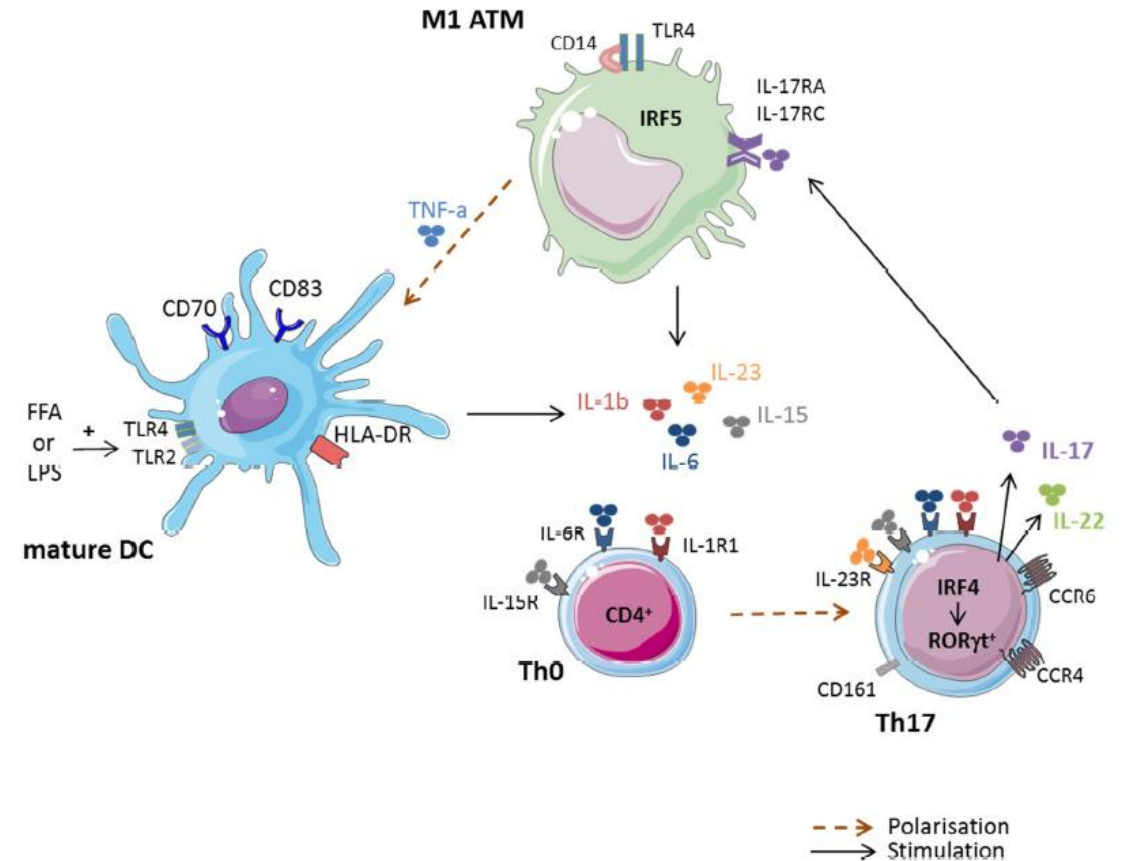


Th17 hücreleri IL-17 salgılayan tek hücreler değildir.

- gd γ δ T17 hücreleri: çoğunlukla epitelyal dokuların mukozal yüzeylerinde ve lenfoid olmayan dokularda bulunur (özellikle bağırsak)
- iNKT hücreleri: akciğer ve deri gibi dokusal bariyerlerde
- ILC: bağırsak, yağ dokuları ve mezenterik lenf düğümleri

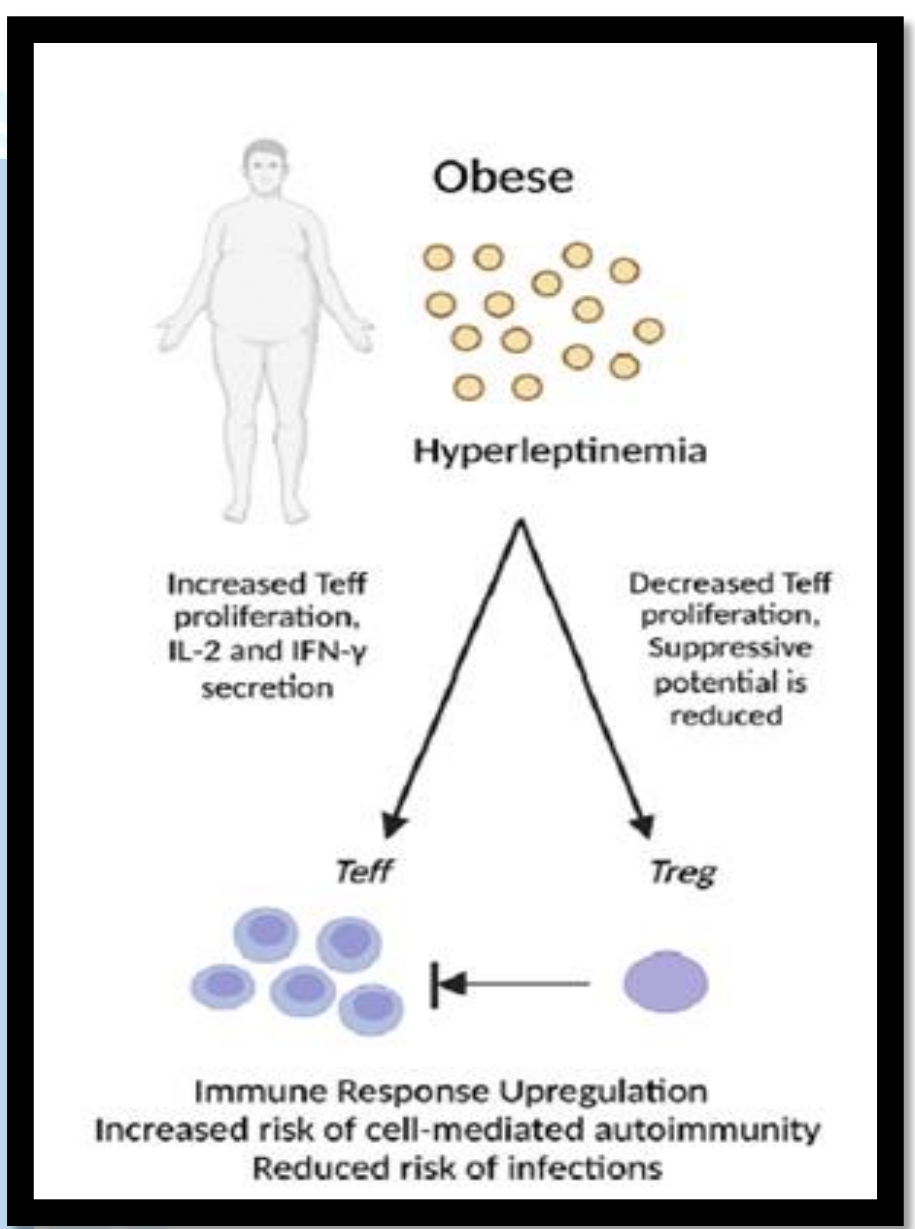
- Obez bireylerde, zayıf bireylerle karşılaştırıldığında, dolaşan IL-17 ve IL-23 sitokinlerinde önemli bir artış gözlemlenmiştir
- Obezite, insanda ve kemirgen modellerinde, yağ doku veya periferide IL-17 üreten T hücrelerinin genişlemesini teşvik etmektedir.
- Diyetle tetiklenen obezite (DIO) fare modelinde, dalak IL-17A+ CD4+ T hücre havuzlarının seçici olarak teşvik edildiğini, Th1 ve Th2 havuzlarının ise değişmediği gösterilmiştir

- M1 yağ dokusu makrofajları, obez yağ dokusunda IL-17 salgılayan CD4+ Th17 hücrelerini teşvik eder ve bundan salınan sitokinler bu hücrelerin teşviki ve sürdürülmesini sağlar



- Leptin

- LEP geni, reseptörü LEPR
- Hemen tüm immün hücrelerde LEPR
- İL-6 ile yapısal benzerliği var
- Dolaşımdaki düzeyi adipoz doku ile korele
- Adipoz dokunun il-1b ve tnfa ile karşılaşması da leptin salınımına neden olur
- **Artmış leptin seviyeleri, Th1, Th17 ve CD8+ T hücre yanıtlarını uyarırken Th2 ve Treg hücre yanıtlarını baskılar**
- Leptin sinyalleri hemapoetik kök hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını arttırır



- Obezlerde Th17 yolağı aktif halde ve başta İL-17 olmak üzere Th17 ilişkili sitokinlerde artış mevcut
- İL-17 blokerleri obesiteden kaynaklanan aşırı sitokin salınımını azaltarak inflamasyon üzerine ek katkıda bulunuyor olabilir

