

# Zaburzenia metabolizmu glukozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

## *Disorders of glucose metabolism in rheumatoid arthritis patients*

Ewa Walewska, Robert Rupiński, Anna Filipowicz-Sosnowska

Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

**Słowa kluczowe:** reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, zaburzenia metaboliczne.

**Key words:** rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, metabolic disorders.

### Streszczenie

Zaburzenia metabolizmu glukozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) występują częściej niż w populacji ogólnej. Cukrzyca jest heterogenną grupą chorób metabolicznych wynikających z defektu wydzielania lub działania insuliny. Chorobowość z powodu cukrzycy u chorych na RZS wynosi ok. 13–16%. Zaburzenia metabolizmu glukozy powodujące zwiększone ryzyko chorób układu krążenia u chorych na RZS są problemem istotnie wpływającym na przebieg choroby. Powszechnie stosowane u chorych na RZS glikokortykosteroidy należą do leków silnie diabetogennych, obniżają wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę, prowadzą do hiperinsulinemii i zaburzeń lipidowych.

Chorzy poddani leczeniu glikokortykosteroidami są grupą zwiększonego ryzyka cukrzycy i przewlekłych powikłań, głównie sercowo-naczyniowych, związanych z przedwczesną miażdżycą. Niektóre leki modyfikujące przebieg choroby, w tym szczególnie hydroksychlorochina oraz inhibitory TNF, mogą wykazywać korzystne działanie w zapobieganiu wystąpieniu cukrzycy oraz poprawie wyrównania metabolicznego u chorych na cukrzycę. Przeprowadzone badania kliniczne dotyczące wpływu poszczególnych leków na metabolizm glukozy mogą w przyszłości ułatwić wybór stosowanej terapii, tak aby unikać powikłań układowych i skutecznie poprawiać jakość życia chorych.

Zaburzenia metabolizmu glukozy u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) są coraz częściej podnoszonym problemem istotnie wpływającym na przebieg choroby i jego następstwa oraz na wybór i skuteczność stosowanej terapii. Coraz więcej donie-

### Summary

Disorders of glucose metabolism in rheumatoid arthritis (RA) patients are more frequent than in the general population. Diabetes is a heterogeneous metabolic disease associated with insulin resistance or dysfunction of pancreatic insulin-secreting cells. Morbidity from diabetes in rheumatoid arthritis is about 13-16%. Disorders of glucose metabolism involved in accelerated cardiovascular complications in RA patients are an important problem influencing rheumatic disease course. Glucocorticosteroids, anti-inflammatory medications commonly used in RA patients, decrease insulin sensitivity, causing hyperinsulinaemia and lipid disorders.

Patients treated with glucocorticosteroids have increased risk of developing diabetes mellitus and cardiovascular complications, connected with premature atherosclerosis.

Some of the disease-modifying drugs, especially hydroxychloroquine and TNF-inhibitors, are associated with reduced risk of diabetes and improvement of metabolic compensation in patients with diabetes. Further research, including prospective studies concerning the influence of different antirheumatic drugs on glucose metabolism, is needed to determine optimal approaches to reducing systemic complications and improve the quality of life of RA patients.

sień dotyczy problemu coraz częstszego rozpoznawania u osób chorych na RZS cukrzycy, zespołów upośledzenia tolerancji glukozy czy zespołów oporności insulinowej, które są samodzielnymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia [1].

---

### Adres do korespondencji:

lek. Ewa Walewska, Klinika i Poliklinika Reumatologii, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, tel. +48 22 844 87 57, e-mail: ewalewska@interia.pl

**Praca wpłynęła:** 25.11.2008 r.

Według różnych autorów częstość występowania cukrzycy u osób chorych na RZS oceniana jest na ok. 13–16% [2], natomiast w populacji ogólnej chorobowość jest oceniana średnio na 3–5% (wg WHO) i stale się zwiększa. Chorobowość z powodu cukrzycy w Polsce wynosi 3–4%.

Chorobowość i zapadalność na cukrzycę są trudne do oszacowania, przede wszystkim z powodu różnic w zależności od stosowanych kryteriów diagnostycznych. Do końca lat 70. ubiegłego wieku nie było jednolitych kryteriów diagnostycznych ani klasyfikacji cukrzycy. Pierwsze kryteria podane w raporcie WHO w 1965 r. opierały się na oznaczeniu stężenia glukozy we krwi. Na przestrzeni lat to kryterium diagnostyczne podlegało dalszym zmianom. Według WHO w 1980 r. cukrzycę rozpoznawano wówczas, gdy glikemia na czczo wynosiła 140 mg/dl, a od 1997 r. wg kryteriów ADA (Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego) wartość tę obniżono do 126 mg/dl, co spowodowało ponad 2–3-krotne zwiększenie chorobowości [3].

Cukrzyca jest heterogenną grupą chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przedmiotem zainteresowań wielu badaczy stały się wzajemne powiązania między odpowiedzią zapalną a rozwojem cukrzycy lub jej wtórnych powikłań. Z jednej strony tego szerokiego spektrum zaburzeń metabolicznych można umieścić cukrzycę typu 1, w której najistotniejszym mechanizmem patogenetycznym jest zapalenie wysp trzustkowych. Cukrzyca typu 1 jest chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się postępującym niszczeniem komórek  $\beta$  trzustki w wyniku aktywacji limfocytów T, natomiast w cukrzycy typu 2 układowy stan zapalny wywołany hiperglikemią i hiperinsulinemią jest podstawowym elementem łańcucha patogenetycznego prowadzącego do wtórnych powikłań [4].

Przewlekłe choroby zapalne, w tym RZS, przyspieszają rozwój cukrzycy, oporności na insulinę oraz powikłań o charakterze makroangiopatii.

U pacjentów z RZS częściej niż w populacji ogólnej stwierdza się wszystkie typy zaburzeń metabolizmu glukozy: cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2 oraz autoimmunologiczną cukrzycę dorosłych LADA (*latent autoimmune diabetes of the adult*) [5].

Zwiększona zapadalność chorych na RZS na cukrzycę typu 1 najprawdopodobniej jest związana z występowaniem u chorych określonych genów HLA klasy II, determinujących specyficzne zaburzenia autoimmunologiczne [6]. Szczególną postacią tych zaburzeń są zespoły niedoczynności wielogruzozowej (*autoimmune polyglandular syndrome* – APS), charakteryzujące się współwystępowaniem niedoczynności kilku gruczołów wydzielania we-

wnętrznego. Współwystępowanie cukrzycy typu 1 z RZS i często również niedoczynnością tarczycy, bielactwem lub niedokrwistością złośliwą określa się mianem zespołu typu 3 (APS-3).

Częstość poszczególnych typów cukrzycy w populacji chorych na RZS nie została dokładnie określona. Szczególnie trudne wydaje się bowiem rozróżnienie cukrzycy typu 2 i cukrzycy typu LADA, która cechuje się powolnym niszczeniem komórek  $\beta$  wysp trzustkowych w procesie autoimmunologicznym. Cukrzyca typu LADA ujawnia się zwykle w 4. lub 5. dekadzie życia i początkowo wykazuje dobrą odpowiedź na zastosowanie doustnych leków hipoglikemizujących, co opóźnia rozpoczęcie prawidłowego leczenia. W praktyce klinicznej bowiem tylko wczesne rozpoznanie tego typu cukrzycy i natychmiastowe zastosowanie insulinoterapii pozwala uchronić chorych przed wystąpieniem przewlekłych powikłań.

W rozróżnieniu cukrzycy typu 2 od cukrzycy LADA kluczową rolę odgrywa oznaczanie przeciwciał anty-GAD (przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego). Stwierdzenie przeciwciał anty-GAD pozwala przewidzieć konieczność wczesnego zastosowania insuliny w leczeniu cukrzycy. Niestety zbyt wiele czynników, m.in. stosowanie niektórych leków, może wpływać na obecność przeciwciał anty-GAD, co obniża ich wartość diagnostyczną. Wykazano, że po zastosowaniu metotreksatu u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów i cukrzycą typu LADA znamienne obniża się poziom przeciwciał anty-GAD [7]. Z tego względu odroczenie diagnostyki immunologicznej cukrzycy u chorych leczonych immunosupresyjnie właściwie uniemożliwia prawidłowe ustalenie wczesnego rozpoznania cukrzycy LADA. W codziennej praktyce większość chorych na cukrzycę autoimmunologiczną LADA klasyfikowanych jest więc do grupy cukrzycy typu 2 i nieprawidłowo leczona doustnymi lekami hipoglikemizującymi.

Cukrzyca typu 2 jest chorobą o dynamicznie zmieniającej się patofizjologii. Początkiem całego ciągu zjawisk patogenetycznych jest narastająca insulinooporność, kompensowana początkowo przez zwiększenie wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$ . Po wyczerpaniu rezerw wydzielniczych komórek  $\beta$  dochodzi do nieskuteczności doustnych leków przeciw cukrzycowych i konieczności zastosowania leczenia insuliną.

Znaczna część przypadków cukrzycy przebiega bezobjawowo, w polskim badaniu SCREEN-POL u 20% chorych na cukrzycę nie stwierdzono żadnych objawów choroby [8]. U osób bez klinicznych objawów cukrzycy już w okresie insulinooporności dochodzi do rozwoju przewlekłych powikłań, głównie sercowo-naczyniowych, związanych z przedwczesną miażdżycą [9]. Należy zatem dążyć do wczesnego rozpoznania opartego przede wszystkim na badaniach laboratoryjnych, czyn-

nie poszukując cukrzycy i stanu przedcukrzycowego, szczególnie w grupach tzw. zwiększonego ryzyka cukrzycy. W tych grupach należy w regularnych odstępach czasu oznaczać glikemię na czczo lub wykonywać doustny test obciążenia 75 g glukozy (OGTT) z oznaczeniem glikemii w 2. godzinie testu, są to bowiem testy najprostsze, rekomendowane zarówno przez WHO, jak i ADA. Należy jednak pamiętać, że hiperglikemia jest późnym objawem cukrzycy, dlatego alternatywnymi metodami wykrywania cukrzycy mogą stać się w najbliższej przyszłości np. hiperinsulinemia na czczo, insulinooporność oceniana za pomocą metody tzw. klamry metabolicznej, stężenie cząsteczek podobnych do proinsuliny (*proinsulin-like molecules* – PLMs), proinsulina, stężenie HbA<sub>1c</sub> czy adiponektyny.

Wnioski z badań prowadzonych u osób chorych na RZS sugerują, że chorzy ci należą do grupy zwiększonego ryzyka rozwoju cukrzycy.

Praca Desseina i wsp. miała na celu identyfikację czynników regulujących metabolizm glukozy u osób z RZS [10]. U 94 pacjentów z RZS zbadano homeostaticzny model oporności insulinowej (HOMA-IR) oraz funkcję komórek  $\beta$  trzustki. Metoda HOMA (*homeostatic model assessment*) jest prostą metodą oceny insulinooporności, opartą na obliczeniu ilorazu stężenia w surowicy insuliny (w  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) i stężenia glukozy (w  $\text{mg}/\text{dl}$ ). W obserwacji uwzględniono wszystkie typowe dla populacji ogólnej czynniki wpływające na upośledzenie metabolizmu glukozy (wiek, otyłość brzuszna – obwód talii, nadciśnienie tętnicze, stosowanie leków hipotensyjnych). Autorzy wykazali, że pacjenci z wysokimi wskaźnikami zapalenia (CRP-hs  $>1,92 \text{ mg}/\text{l}$ ) ( $n=81$ ) wykazywali większą oporność na insulinę niż osoby z niskimi laboratoryjnymi wskaźnikami stanu zapalnego ( $n=13$ ), mimo że czynność komórek  $\beta$  była zbliżona w obu grupach. Czynność komórek  $\beta$  była upośledzona u osób starszych oraz z wysokimi wartościami wskaźnika DAS 28, natomiast nasilenie sekrecji insuliny przez komórki  $\beta$  wykazano wraz ze wzrostem sumarycznej dawki przyjmowanych glikokortykosteroidów (GKS) (najprawdopodobniej w mechanizmie kompensacyjnego wydzielania insuliny przez komórki  $\beta$  wobec narastającej insulinooporności) oraz u osób stosujących inhibitory angiotensyny lub blokery receptora typu 1 dla angiotensyny. Powszechnie stosowane w leczeniu RZS glikokortykosteroidy, przyjmowane zarówno doustnie, jak i w wyższych dawkach w postaci pulsów, obniżają wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę.

W innym badaniu, obejmującym 6-letni okres obserwacji, uczestniczyło 92 kolejnych pacjentów z RZS z wykluczeniem osób przyjmujących leki hipolipemizujące lub przeciwcukrzycowe [11]. Większość grupy stanowiły kobiety (90%), średni wiek chorych wynosił

56 lat, czas trwania choroby 11 lat, u 79% osób stwierdzono czynnik reumatoidalny. Ponad połowa chorych miała podwyższony wskaźnik masy ciała (BMI), nadciśnienie, hiperlipidemię lub kilka wymienionych obciążeń równocześnie. W badanej grupie u 72 osób (78%) stwierdzono obniżoną wrażliwość na insulinę, a u 12 badanych (13%) rozpoznano cukrzycę typu 2. Wrażliwość na insulinę określano wskaźnikiem *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI). Badacze szczegółowo analizowali różnorodne metody i dawki stosowania GKS. Wśród badanych chorych na RZS 40% osób przyjmowało doustnie prednizon (od 1 mies. do 20 lat); 20% stosowało tę terapię w momencie zakończenia badania. U wszystkich chorych przynajmniej raz zastosowano jedną z metod pulsacyjnego podawania metyloprednizolonu. W momencie zakończenia badania 91% chorych przyjmowało leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh), najczęściej metotreksat (77/94). Wykazano, że przyjmowanie GKS było silnie związane z obniżeniem wrażliwości na insulinę. Średni QUICKI wyniósł 0,348 u osób, które nigdy nie przyjmowały prednizonu, vs 0,366 u tych, które były nim leczone ( $p<0,01$ ). Średnie stężenie insuliny na czczo wynosiło 8,6  $\text{mJ}/\text{l}$  u osób, które nigdy nie przyjmowały prednizonu, vs 12,4  $\text{mJ}/\text{l}$  u tych, które były nim leczone. W grupie kontrolnej (osoby zdrowe) średnie stężenie insuliny na czczo wynosiło 4,6  $\text{mJ}/\text{l}$  (zakres 4,2–5). Analiza wieloczynnikowa wykazała, że GKS obniżają wrażliwość na insulinę niezależnie od masy ciała i BMI.

Najważniejsze wnioski płynące z przeprowadzonych badań, w których wykazano 2,2-krotne zwiększenie stężenia insuliny u pacjentów z RZS w stosunku do grupy kontrolnej, tłumaczą podwyższone ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca u chorych na RZS.

Hiperglikemia pojawiająca się w trakcie leczenia GKS jest problemem rzadko dostrzeganym w codziennej praktyce klinicznej. W grupie 102 chorych na RZS stosujących przewlektą glikokortykosteroidoterapię (średnio przez 24 mies.), obejmującej 24 mężczyzn i 78 kobiet w wieku  $62\pm 15$  lat, analizowano dostępną dokumentację medyczną. Wyjściowe stężenie glukozy miało zbadane 97% osób, ale już tylko u ok. 37% monitorowano glikemię co 3, 6 lub 12 mies.; u 9 pacjentów (8,8%) wystąpiła cukrzyca w trakcie terapii, ale tylko u 1 pacjenta rozpoznano tę chorobę i rozpoczęto odpowiednie leczenie. U 6 pacjentów ze współistniejącą cukrzycą w trakcie leczenia GKS pogorszyła się kontrola glikemii, ale tylko u 1 osoby zmodyfikowano leczenie, uzyskując dobre wyrównanie cukrzycy [12].

W świetle współczesnych badań okazuje się, że hiperinsulinemia jest niezależnym czynnikiem ryzyka zaburzeń lipidowych, nadciśnienia tętniczego oraz

zaburzeń hemostatycznych. Istotną konsekwencją hiperinsulinemii są zaburzenia lipidowe zależne od nieprawidłowej aktywności lipazy wątrobowej, polegające na zwiększonej produkcji przez wątrobę lipoproteidów o bardzo niskiej gęstości VLDL, zwiększonym stężeniu frakcji małych gęstych LDL i zmniejszeniu stężenia HDL. Hiperinsulinemia prowadzi również do zmian hemodynamicznych polegających na zwiększonym napięciu układu współczulnego, a także zwiększonej retencji sodu na poziomie kanalików nerkowych, co prowadzi do nadciśnienia. Zaburzenia hemostatyczne towarzyszące hiperinsulinemii polegają na stymulowaniu zwiększenia stężenia fibrynogenu i inhibitora aktywatora plazminogenu PAI-1, nasileniu agregacji płytek, zwiększeniu stężeń protrombiny, trombiny i fibryny [13].

Efekt obniżenia wrażliwości na insulinę wydaje się nieodwracalny u 50% pacjentów z RZS, mimo redukcji dawek glikokortykosteroidów lub nawet ich odstawienia. Dlatego autorzy pracy sugerują kojarzenie stosowania GKS z lekami hipoglikemizującymi z grupy tiazolidinedionów (np. troglitazon). Mechanizm działania tych leków wydaje się bowiem najlepiej korespondować ze zmianami receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$ , które są ważnym czynnikiem patogenetycznym w rozwoju insulinooporności [14].

Stosowanie leków modyfikujących przebieg RZS, w tym głównie metotreksatu, wraz z poprawą kliniczną i obniżeniem laboratoryjnych wskaźników aktywności zapalnej, redukuje ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, brak jest jednak danych dotyczących ryzyka rozwoju cukrzycy u chorych leczonych metotreksatem [15]. Szczególnie korzystne działanie w zapobieganiu cukrzycy, niezależnie od skuteczności klinicznej w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, można bez wątpliwości przypisać hydroksychlorochinie.

W prowadzonym na terenie USA przez badaczy Uniwersytetu w Pittsburgu wieloośrodkowym prospektywnym badaniu obejmującym 4905 chorych na RZS udowodniono, że im dłuższe jest stosowanie hydroksychlorochiny, tym mniejsze jest ryzyko cukrzycy [15]. Badanie rozpoczęto w 1976 r. w 7 przychodniach reumatologicznych i kontynuowano aż do 2006 r. (przez 21,5 roku). W grupie 4905 pacjentów poddanych obserwacji 1808 osób (37%) okresowo przyjmowało hydroksychlorochinę. W grupie osób leczonych hydroksychlorochiną wykryto 54 przypadki cukrzycy, natomiast u chorych nigdy nieprzyjmujących leku (grupa obejmująca 3097 osób) stwierdzono 171 nowych przypadków cukrzycy. Zapadalność na cukrzycę określono odpowiednio na 5,2 na 1000 pacjentolat vs 8,9 na 1000 pacjentolat ( $p < 0,001$ ). Ryzyko wystąpienia cukrzycy wśród osób, które przyjmowały hydroksychlorochinę wynosiło 0,62, natomiast wśród 384 pacjentów, którym podawano hydroksychloro-

chinę przez dłużej niż 4 lata, względne ryzyko wystąpienia cukrzycy było jeszcze niższe i wynosiło 0,23 w porównaniu z chorymi nigdy nieprzyjmującymi leku.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że leki antymalaryczne poprawiają sekrecję insuliny oraz wrażliwość tkanek obwodowych na insulinę, a u osób z różnych przyczyn przyjmujących leki antymalaryczne, hipoglikemia jest sporadycznym, ale opisywanym niepożądanym objawem leczenia.

Tak pozytywne obserwacje zachęcają do rozważenia zastosowania hydroksychlorochiny w standardach skojarzonego leczenia RZS. Autorzy badań postulują nawet uwzględnienie hydroksychlorochiny jako leku zapobiegającego cukrzycy w grupach wysokiego ryzyka w populacji ogólnej, ponieważ korzystne zmiany w metabolizmie glukozy i poprawie wrażliwości tkanek obwodowych na insulinę wydają się niezależne od współistniejącego RZS.

W patogenezie rozwoju insulinooporności, a w konsekwencji cukrzycy typu 2 i miażdżycy, podnosi się rolę mediatorów zapalenia, które są głównym elementem patogenetycznym całego ciągu zmian metabolicznych. Stwierdzono pozytywną korelację pomiędzy wskaźnikiem glikemicznym i białkiem ostrej fazy CRP. Tkanka tłuszczowa uczestniczy w produkcji całej grupy cytokin prozapalnych, m.in. TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8. Czynniki martwicy nowotworów  $\alpha$  odgrywa istotną rolę w rozwoju insulinooporności i cukrzycy indukowanej otyłością, a mechanizm działania tej cytokiny polega na aktywacji co najmniej dwóch kinaz serynowych odpowiedzialnych za upośledzenie komórkowych mechanizmów działania insuliny. Dlatego istotne wydają się badania nad cukrzycą z użyciem infliksymabu, monoklonalnego przeciwciała blokującego TNF- $\alpha$ , stosowanego w leczeniu RZS. Obserwacje kliniczne wskazują na lepsze wyrównanie cukrzycy u pacjentów leczonych infliksymbem. W badaniach prowadzonych na zwierzęcych modelach cukrzycy szczegółowo badano wpływ infliksymabu na metabolizm glukozy i przekazywanie sygnału insulinowego [17]. Badania prowadzono z zastosowaniem metody euglikemicznej klamry metabolicznej. Metoda ta jest referencyjnym doświadczalnym sposobem oznaczenia insulinooporności. Euglikemiczna klamra metaboliczna działa na zasadzie sprzężenia zwrotnego: przy ciągłym dożylnym wlewie insuliny i glukozy, przy stałym poziomie stężenia glukozy, pozwala na ciągły pomiar zużycia glukozy przez tkanki i uzyskanie wyniku w mg/kg m.c. na minutę. Dzięki egzogennej hiperinsulinemii uzyskuje się całkowite zablokowanie wytwarzania insuliny przez trzustkę i produkcji glukozy przez wątrobę. W tych warunkach podana ilość glukozy odpowiada jej tkankowemu zużyciu i odzwierciedla insulinooporność. Przewodzenie sygna-

tu insulinowego badano testami immunoprecypitacji i immunoblottingu. Krótkotrwałe podawanie infliksymabu powodowało szybkie zmniejszenie stężenia glukozy i insuliny w surowicy. Infliksymab powodował ponadto poprawę wyników testów tolerancji glukozy w testach obciążeniowych oraz znaczące zwiększenie zużycia glukozy w czasie stosowania euglikemicznej klamry metabolicznej. Znaczącej klinicznej poprawie zużycia glukozy towarzyszyła poprawa przekazywania sygnału insulinowego w mięśniach, wątrobie i przyśadce. Wyniki badań eksperymentalnych zachęcają do podjęcia dalszych klinicznych obserwacji obejmujących szczególnie chorych na cukrzycę typu 2 z ciężką insulinoopornością.

Coraz powszechniejsze stosowanie inhibitorów TNF- $\alpha$  w praktyce klinicznej przynosi kolejne obserwacje, potwierdzające dane pochodzące z badań eksperymentalnych. Po zastosowaniu adalimumabu u dwóch pacjentów chorujących na RZS z towarzyszącą cukrzycą obserwowano znaczące zmniejszenie stężenia fruktozaminy, która jest dobrym miernikiem wyrównania cukrzycy w okresie ostatnich 3 tyg. [18]. Autorzy potwierdzili znaczącą poprawę wyrównania cukrzycy w trakcie terapii inhibitorem TNF- $\alpha$ , wynikającą prawdopodobnie z obniżenia oporności na insulinę.

Wraz z rozwojem nowych metod diagnostycznych wykrywanie cukrzycy i stanów przedcukrzycowych staje się łatwiejsze. Konieczność prowadzenia diagnostyki w kierunku cukrzycy powinna być elementem kompleksowej opieki nad chorymi na RZS. Coraz skuteczniejsze nowe metody terapii, które hamują proces zapalny w RZS, są bezpieczne u chorych z dodatkowymi obciążeniami internistycznymi, w tym z cukrzycą, pozwalają uniknąć powikłań układowych i zmniejszają śmiertelność chorych.

#### Piśmiennictwo

1. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 289-297.
2. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol* 2007; 34: 469-473.
3. Janeczko D. Epidemiologia cukrzycy typu 2. Cukrzyca. *Via Medica*, Gdańsk 2006.
4. Pietropaolo M, Barinas-Mitchell E, Kuller LH. The heterogeneity of diabetes: unraveling a dispute: is systemic inflammation related to islet autoimmunity? *Diabetes* 2007; 56: 1189-1197.
5. Doran M. Rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: evidence for an association? *J Rheumatol* 2007; 34: 460-462.
6. Alizadeh BZ, Valdigem G, Coenen MJ, et al. Association analysis of functional variants of the Fc $\gamma$ R11a and Fc $\gamma$ R11a genes with type 1 diabetes, celiac disease and rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 2552-2259.
7. van Deutekom AW, Nurmohamed MT, Peters MJ, et al. Methotrexate and its effect on the anti-GAD titre in two patients with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Ann Reum Dis* 2008; 67: 1051-1052.
8. Sieradzki J, Grzeszczak W, Wójcikowski C i wsp. oraz grupa badaczy SCREEN-POL. Czynniki ryzyka i objawy cukrzycy a występowanie cukrzycy w badaniach SCREEN-POL. *Diabetol Pol* 1999; 6 supl 2: S212-S223.
9. Després JP, Lamarche B, Mauriège P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischaemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-957.
10. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2765-2775.
11. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, et al. Glucocorticosteroids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 867-874.
12. Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *Scott Med J* 2004; 49: 139-141.
13. Szybiński Z, Szurkowska M. Insulinemia w zespole metabolicznym. *Wydawnictwo Medyczne*, Kraków 2003.
14. Koufany M, Moulin D, Bianchi A, et al. Anti-inflammatory effect of antidiabetic thiazolidinediones prevents bone resorption rather than cartilage changes in experimental polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R6.
15. van Halm VP, Nurmohamed MT, Twisk JW, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R151.
16. Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007; 298: 2368-2369.
17. Araújo EP, De Souza CT, Ueno M, et al. Infliximab restores glucose homeostasis in an animal model of diet-induced obesity and diabetes. *Endocrinology* 2007; 148: 5991-5997.
18. van Eijk IC, Peters MJ, Nurmohamed MT, et al. Decrease of fructosamine levels during treatment with adalimumab in patients with both diabetes and rheumatoid arthritis. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 291-293.