

## Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – wpływ nasilenia procesu zapalnego oraz aktywności choroby

*Carbohydrate metabolism disorders in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – impact of the severity of the inflammatory process and disease activity*

Piotr Dąbrowski<sup>1</sup>, Maria Majdan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kliniczny Oddział Reumatologii Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Słowa kluczowe:** zaburzenia gospodarki węglowodanowej, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, markery stanu zapalnego.

**Key words:** carbohydrate metabolism disorders, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, inflammatory markers.

### Streszczenie

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej występują częściej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) oraz zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK) w porównaniu z ogólną populacją. U podstaw patogenetycznych chorób reumatycznych oraz cukrzycy leży przewlekły proces zapalny związany ze zjawiskiem insulinooporności. W rozwoju insulinooporności kluczową rolę ogrywają interleukina 6 (IL-6) i czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), a ponadto wydzielane przez tkankę tłuszczową wolne kwasy tłuszczowe oraz adipocytokiny: leptyna, rezystyna, wisfatyna i adiponektyna. Wykazano występowanie zależności między podwyższeniem wykładników stanu zapalnego a insulinoopornością i zwiększonym ryzykiem rozwoju cukrzycy. Poszukuje się markerów aktywności choroby, które pomogłyby zidentyfikować chorych z grupy najwyższego ryzyka wystąpienia zaburzeń tolerancji glukozy. W pracy dokonano przeglądu piśmiennictwa dotyczącego oceny ryzyka wystąpienia zaburzeń węglowodanowych u chorych na RZS i ZZSK oraz ich związku z nasileniem nieswoistego procesu zapalnego i aktywności choroby.

### Summary

Carbohydrate metabolism disorders are much more common among rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) patients than in the general population. Chronic inflammation related to insulin resistance underlies the pathogenic mechanism of both rheumatoid disorders and diabetes. Interleukin-6 (IL-6) and tumour necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) as well as substances produced by adipose tissue, including free fatty acids, leptin, resistin, visfatin and adiponectin, play a crucial role in the development of insulin resistance. The data show that there is a strong relationship between high level of inflammatory markers and insulin resistance and higher risk of diabetes in patients with inflammatory rheumatic diseases. However, still other markers of disease activity are being sought, which could help to identify the patients with highest risk of impaired glucose tolerance. In the paper a literature overview has been presented concerning the assessment of risk of carbohydrate disorders among RA and AS patients and the disorders' relationship with the intensity of non-specific inflammation and the disease activity.

---

#### Adres do korespondencji:

lek. Piotr Dąbrowski, Kliniczny Oddział Reumatologii, Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60, 36-007 Rzeszów, e-mail: pgramal@interia.pl

Praca wpłynęła: 5.05.2013 r.

## Wstęp

Zaburzenia gospodarki węglowodanowej są ważnym i często niedocenianym problemem u chorych na układowe zapalne choroby tkanki łącznej. Jeśli nie są rozpoznane, rzutują na przebieg choroby, znacznie zwiększają ryzyko zmian sercowo-naczyniowych oraz wywołują wiele powikłań ze strony innych układów, takich jak nerki i narząd wzroku. Jest wiele dowodów na to, że proces zapalny jest wspólnym elementem patogenetycznym zarówno chorób reumatycznych, jak i cukrzycy. Niekwestionowany jest udział uogólnionej reakcji zapalnej w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) oraz zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa (ZZSK). W obu tych chorobach wykazano w badaniach populacyjnych zwiększoną śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, w tym ponad dwukrotnie większe ryzyko wystąpienia zawału mięśnia sercowego w porównaniu z populacją ogólną [1, 2].

Obecnie trwają poszukiwania wykładników stanu zapalnego, które pozwoliłyby zidentyfikować chorych zagrożonych wystąpieniem cukrzycy. Badany jest także wpływ stosowanej terapii w aspekcie obniżenia tego ryzyka. Celem pracy była analiza zależności pomiędzy nasileniem przewlekłego procesu zapalnego i aktywnością choroby a występowaniem zaburzeń tolerancji węglowodanowej.

## Epidemiologia i etiopatogeneza cukrzycy

W Polsce chorobowość na cukrzycę typu 1 ocenia się na ok. 0,3%, natomiast na cukrzycę typu 2 na 1,6–4,7%. Cukrzycę typu 1 charakteryzuje proces autoimmunologicznego niszczenia komórek  $\beta$  trzustki i narastają-

cy bezwzględny niedobór wydzielania insuliny, z kolei w cukrzycy typu 2 stwierdza się różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny skojarzone z obwodową insulinoopornością. Oba typy cukrzycy mają różne podłoże genetyczne. Z występowaniem cukrzycy typu 1 najsilniejszy związek wykazuje gen o nazwie *IDDM1* związany z antygenami układu HLA na chromosomie 6. W cukrzycy typu 2 nie ustalono genów odpowiedzialnych za zachorowanie, dziedziczenie jest prawdopodobnie wielogenowe [3]. Czynniki sprawcze w cukrzycy typu 2 są insulinooporność i wtórne upośledzenie funkcji komórek  $\beta$  trzustki. Do ujawnienia się insulinooporności predysponują m.in. polimorfizmy genów receptora aktywowanego proliferatorem peroksysomów (PPAR- $\gamma$ ), genu kalpajny 10 (*CAPN10*), czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ), adiponektyny oraz leptyny [4].

## Cukrzyca jako choroba zapalna

Duże badania populacyjne z końca XX w. wykazały istnienie zależności między zaburzeniami gospodarki węglowodanowej a nasileniem nieswoistego procesu zapalnego, w którym istotnie zwiększa się stężenie określonych wykładników zapalenia. Reakcje zapalne są zazwyczaj związane ze zmianami stężenia wielu rodzajów białek i cytokin. Białko C-reaktywne (*C-reactive protein* – CRP) i białko amyloidu A – to najważniejsze białka ostrej fazy u ludzi. Do innych należą fibrynogen, albumina, ferrytyna, transferyna, inhibitor aktywatora plazminogenu 1 (*plasminogen activator inhibitor-1* – PAI-1),  $\alpha_1$ -glikoproteina i białka dopełniacza. Zmiany stężenia białek ostrej fazy są zależne od ich biosyntezy w wątrobie zmieniającej się m.in. pod wpływem interleukin:

**Tabela 1.** Wykładniki stanu zapalnego związane ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy – wyniki badań klinicznych  
**Table 1.** Markers of inflammation associated with an increased risk of diabetes – results from clinical trials

Badany parametr	[OR] (95% CI)	Badana populacja (n)	Czas obserwacji (lata)	Rozpoznanie cukrzycy typu 2 (n)	Piśmiennictwo
leukocytoza	1,9 (1,6–2,3)	12 330	7	610	Schmidt i wsp. [5]
fibrinogen	1,2 (1,0–1,5)				
orozomukoid	7,9 (2,6–23,7)				
kwasy siałowy	3,7 (1,4–9,8)				
CRP	2,7 (1,8–4,0)	10 275	9	581	Duncan i wsp. [6]
orozomukoid	2,31 (1,6–3,3)				
kwasy siałowy	1,8 (1,2–2,6)				
CRP	4,2 (1,5–12,0)	27 628	4	188	Pradhan i wsp. [7]
CRP	2,1 (1,2–3,7)	27 548	3	201	Spranger i wsp. [8]
CRP	4,3 (2,8–6,8)	32 826	10	737	Hu i wsp. [9]

OR – odds ratio – skorygowany iloraz szans, 95% CI – 95% przedział ufności; n – liczba osób, CRP – białko C-reaktywne

**Tabela II.** Cytokiny związane ze zwiększonym ryzykiem cukrzycy – wyniki badań klinicznych**Table II.** Cytokines associated with an increased risk of diabetes – results from clinical trials

Badany parametr	[OR] (95% CI)	Badana populacja (n)	Czas obserwacji (lata)	Rozpoznanie cukrzycy typu 2 (n)	Piśmiennictwo
IL-6	2,5 (1,7–3,5)	10 275	9	581	Duncan i wsp. [6]
IL-6	2,3 (0,9–5,6)	27 628	4	188	Pradhan i wsp. [7]
IL-6	2,6 (1,2–5,9)	27 548	3	201	Spranger i wsp. [8]
IL-1 $\beta$ + IL-6	3,4 (1,0–11,2)				
TNF- $\alpha$	NS				
IL-1	NS				
TNF- $\alpha$ -R2	1,64 (1,1–2,4)	32 826	10	737	Hu i wsp. [9]
IL-6	1,91 (1,2–2,8)				

OR – odds ratio – skorygowany iloraz szans, 95% CI – 95% przedział ufności; n – liczba osób, NS – nieznamienne statystycznie

IL-1 i IL-6 oraz TNF- $\alpha$ . W tabeli I podsumowano związek wykładników stanu zapalnego z ryzykiem wystąpienia cukrzycy na podstawie przeglądu piśmiennictwa [5–9].

Większość prezentowanych badań populacyjnych wymienia CRP jako główny wskaźnik zapalny związany z wysokim ryzykiem cukrzycy typu 2. Jak pokazują nieliczne prace, stężenie CRP może odgrywać także rolę jako wykładnik zapalenia wysp trzustkowych w cukrzycy typu 1. W 2004 r. Chase i wsp. [10] zbadali stężenie CRP u 36 niemowląt i małych dzieci zagrożonych wystąpieniem cukrzycy typu 1. Istotne zwiększenia stężenia CRP stwierdzono u połowy dzieci, które zachorowały na cukrzycę, oraz u 15 z 36 badanych, u których ujawniło się występowanie przeciwciat przeciw wysp.

W przytoczonych powyżej badaniach analizowano także, czy poszczególne cytokiny modyfikują ryzyko cukrzycy. Potwierdzono znaczenie IL-6 jako pojedynczego predyktora oraz w skojarzeniu z IL-1 $\beta$ , a ponadto TNF- $\alpha$  R2 (drugiego receptora). Wyniki przedstawiono w tabeli II.

### Ryzyko wystąpienia cukrzycy w zeszytniającym zapaleniu stawów kręgosłupa i reumatoidalnym zapaleniu stawów

Jak pokazują wyniki rejestrów, w obu chorobach stwierdza się zwiększoną częstość występowania cukrzycy w porównaniu z ogólną populacją. Han i wsp. [11], badając czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych na RZS, łuszczycowe zapalenie stawów (ŁZS) i ZZSK, określili współczynnik zachorowalności na cukrzycę odpowiednio na 1,4, 1,5 i 1,2. W przypadku RZS częstość występowania cukrzycy wynosi wg różnych autorów od 14% do 18%, chociaż nie potwierdzają tego wszystkie badania [12, 13].

W ZZSK, w badaniu z 2011 r. obejmującym 935 chorych z rejestru skandynawskiego, standaryzowany współczyn-

nik zachorowalności (*standardized morbidity-rate* – SMR) dla cukrzycy wyniósł 1,41 (95% CI: 1,10–1,78) [14].

### Wykładniki stanu zapalnego i aktywność reumatoidalnego zapalenia stawów a insulinooporność i zaburzenia gospodarki węglowodanowej

Za główne cytokiny prozapalne w RZS uważa się TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ale od kilku lat kluczową rolę w patogenezie RZS przypisuje się IL-6, IL-15, IL-17 oraz cytokinom zaangażowanym w powstawanie limfocytów Th17, czyli interleukinom 21 i 23 [3].

W wielu badaniach u chorych na RZS stwierdzano zwiększoną częstość występowania zespołu metabolicznego, będącego konfiguracją czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, takich jak otyłość, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i hiperglikemia. Jego występowanie koreluje z nasileniem procesu zapalnego oraz aktywnością choroby [15]. Kluczowym składnikiem tego zespołu jest insulinooporność, definiowana jako zmniejszenie reaktywności na insulinę tkanek obwodowych, szczególnie wątroby, mięśni szkieletowych i tkanki tłuszczowej.

Złotym standardem w ocenie insulinooporności jest metoda euglikemicznej klamry metabolicznej. Metodami uproszczonymi, przydatnymi w badaniach klinicznych, są: wskaźnik insulinooporności HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*) oraz dwa wskaźniki insulinooporności – QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*) i Matsudy. Metody te wykorzystują proste działania arytmetyczne oparte na wynikach glikemii i insulinemii na czczo oraz w czasie doustnego testu tolerancji glukozy. W podobny sposób jest wyliczany wskaźnik funkcji komórek  $\beta$  trzustki (HOMA-B) [16].

Jest wiele mechanizmów, które mogą prowadzić do zaburzonej wrażliwości na insulinę. Do ważniejszych na-

**Tabela III.** Insulinooporność w RZS – zależności między głównymi cytokinami  
**Table III.** Insulin resistance in RA – the relationship between the main cytokines

Badana cytokina	Wpływ na insulinooporność	Piśmiennictwo
TNF- $\alpha$	fosforylacja reszt tyrozynowych receptora insulinowego aktywacja kinaz serynowych inaktywacja substratu IRS-1 zwiększenie fosforylacji seryny hamowanie translokacji transportera glukozy GLUT-4 aktywacja transkrypcji NF- $\kappa$ B	Hirabara i wsp. [17] Hotamisligil i wsp. [18] Stephens i wsp. [19] de Luca i Olefsky [20]
IL-6	zmniejszenie stężenia transportera glukozy GLUT-4 zmniejszenie stężenia adiponektyny inaktywacja substratu IRS-1 aktywacja transkrypcji NF- $\kappa$ B zwiększenie wydzielania kortyzolu	Wasko i wsp. [21] Stagakis i wsp. [22]
IL-8	mechanizm niewyjaśniony	de Luca i Olefsky [20]
IL-1 $\beta$	aktywacja IKK $\beta$ , NF- $\kappa$ B i JNK1	de Luca i Olefsky [20]
IL-2	mechanizm niewyjaśniony	Oncul i wsp. [23]
JNK1/JNK2	poprawa sygnalizacji receptora insulinowego zmniejszenie stężenia wolnych kwasów tłuszczowych działanie antyapoptotyczne	Tuncman i wsp. [24]

IRS – insulin receptor substrate; NF- $\kappa$ B – nuclear factor  $\kappa$ B; IKK $\beta$  – I  $\kappa$ B kinase  $\beta$ ; JNK1/2 – C-jun N-terminal kinase 1/2

leżą: otyłość, przewlekły stan zapalny oraz wpływ stosowanych leków. Insulinooporność jest ustalonym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i cukrzycy typu 2. Zaburzenia metaboliczne związane z insulinoopornością nasilają w naczyniach krwionośnych proliferację i stan zapalny, promując tworzenie płytek miażdżycowych poprzez enzymy: kinazę 3-fosfatydyloinozytolu (PI-3K) oraz kinazy proteinowe aktywowane mitogenem (MAP-kinazy). U osób zdrowych obniżona wrażliwość na insulinę powoduje wzmożoną sekrecję insuliny w komórkach  $\beta$  trzustki, natomiast u chorych zagrożonych cukrzycą ta zdolność kompensacyjnego wydzielania insuliny jest zaburzona [4].

Badania pacjentów chorych na RZS wykazały wyraźny związek pomiędzy aktywacją prozapalnych szlaków sygnalizacyjnych i zmniejszoną wrażliwością na insulinę. W wielu badaniach dowiedziono, że istotną rolę w patogenezie insulinooporności odgrywają TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-2 [17–23]. Ostatnio brana jest pod uwagę także rola kinaz JNK1/JNK2 [24]. Wyniki tych badań przedstawiono w tabeli III.

Chung i wsp. [25] w badaniu obejmującym 103 chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) i 124 na RZS wykazali, że insulinooporność u chorych na RZS jest ściśle związana z nasileniem przewlekłego stanu zapalnego, w tym ze stężeniami CRP, IL-6 i TNF- $\alpha$ , z kolei u chorych na TRU insulinooporność oceniana wskaźnikiem HOMA korelowała dodatkowo jedynie z odczynem Biernackiego (OB) oraz wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI). Autorzy dowiedli także, że stężenie IL-6 u chorych na RZS jest znacznie wyższe niż u chorych

na TRU. Wyniki te mogą świadczyć o nieco innym mechanizmie patogenetycznym wspomnianych zaburzeń w różnych chorobach układowych tkanki łącznej.

W rozwoju insulinooporności ważną rolę odgrywają także inne substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową, do których należą wolne kwasy tłuszczowe oraz adipocytokiny: leptyna, rezystyna, wisfatyna i adiponektyna [26, 27].

Leptyna odgrywa istotną rolę nie tylko w regulacji łaknienia i masy ciała, poprzez wpływ na podwzgórze i zwiększenie aktywności układu współczulnego, lecz także w modulowaniu odpowiedzi immunologicznej. Stężenie leptyny zwiększa się w otyłości i jest związane z rozwojem procesu zapalnego, oporności na insulinę i przyspieszonej miażdżycy naczyń. Działa zarówno przeciwstawnie do insuliny, nasilając glukoneogenezę wątrobową, jak i insulinopodobnie, hamując wątrobową glikogenolizę. Z nasileniem stanu zapalnego, insulinooporności i wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego są także związane zwiększone stężenia rezystyny i wisfatyny.

Adiponektyna wykazuje efekt antagonistyczny i działa przeciwzapalnie. W niektórych badaniach stwierdzono związek stężenia adipokina z postępem zmian radiologicznych w zajętych przez proces chorobowy stawach, niezależnie od wskaźnika BMI. Wykazano także, że duże stężenia niektórych z nich w dłuższej perspektywie zaburzają funkcje komórek  $\beta$ .

Rho i wsp. [27] w badaniu obejmującym 167 chorych na RZS wykazali, że stężenia leptyny, wisfatyny i adiponektyny były istotnie zwiększone w porównaniu

z grupą osób zdrowych. Adiponektyna może zmniejszać stężenie glukozy poprzez aktywację kinazy 5-AMP i fosforylację kinaz tyrozynowych oraz negatywnie koreluje z poziomem TNF. Jej duże stężenie zwiększa wrażliwość na insulinę i może mieć ochronny wpływ na ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2, w czym upatruje się możliwości jej terapeutycznego zastosowania. Polimorfizm genu adiponektyny (APM1) zlokalizowanego na chromosomie 3q27 poprzez wzrost insulinooporności predysponuje natomiast do rozwoju cukrzycy i otyłości [4]. U chorych na RZS stężenie adiponektyny paradoksalnie się zwiększa wraz ze stężeniem leptyny [26, 27].

Do oceny aktywności RZS najczęściej używane są wskaźniki DAS i DAS 28, SDAI, CDAI oraz ACR20, ACR50, ACR70 [28]. Dessein i wsp. [29] badali insulinooporność oraz funkcję komórek  $\beta$  trzustki u 94 chorych na RZS za pomocą wskaźników: HOMA-IR, HOMA-B. Z badań tych wynikało, że chorzy z nasilonym stanem zapalnym mają zwiększoną insulinooporność i zmniejszoną funkcję komórek  $\beta$  trzustki w porównaniu z chorymi z niskimi parametrami stanu zapalnego. Autorzy wykazali pozytywną korelację między insulinoopornością i zaburzoną funkcją komórek  $\beta$  oraz hs-CRP, OB, wskaźnikami aktywności choroby DAS 28 oraz VAS. Także w innych badaniach nad wpływem leczenia inhibitorami TNF- $\alpha$  w RZS obniżeniu wskaźników insulinooporności towarzyszyło zmniejszenie aktywności choroby oceniane za pomocą wskaźnika DAS 28 [22, 30].

### Wykładniki stanu zapalnego oraz aktywność zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa a insulinooporność i zaburzenia metabolizmu glukozy

Proces zapalny w ZZSK indukowany jest głównie przez cytokiny: TNF- $\alpha$  oraz IL-23, IL-17, IL-6 [3]. Badania Wendlinga i wsp. [30] z 1998 r. oraz późniejsze Visvanathana i wsp. [31] pozwoliły na przybliżenie profilu cytokin zaangażowanych w patomechanizm choroby. Dowiedziono, że w obrębie stawów krzyżowo-biodrowych i ścięgien stwierdza się zwiększoną ekspresję prozapalnych cytokin, takich jak: TNF- $\alpha$ , IL-6, czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), wewnątrzkomórkowych cząsteczek adhezyjnych (*intercellular adhesion molecule 1* – ICAM-1) oraz wykładników obrotu kostnego: frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej (BAP) i osteokalcyny. Wiadomo ponadto, że zwiększone stężenia TNF- $\alpha$  korelują ze wzrostem stężenia IL-6 i CRP, a z aktywnością choroby mierzoną wskaźnikiem BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity*) dodatnio koreluje stężenie metaloproteazy 3 (MMP-3), która wg niektórych autorów jest uważana

za wykładnik uszkodzenia strukturalnego w ZZSK. Stężenie IL-6 jest zwiększone w surowicach chorych na ZZSK, po leczeniu infliksymabem wyraźnie się obniża [32]. Wykazano także, że skojarzenie CRP i surowiczego amyloidu A może być traktowane jako wykładnik klinicznej odpowiedzi na terapię anty-TNF- $\alpha$ , mierzoną wskaźnikiem BASDAI [33]. Stężenie VEGF korelowało także ze zmianami stężenia CRP, OB oraz aktywnością choroby ocenianą wskaźnikiem BASDAI. Ponadto po 4 tygodniach od zastosowania leczenia anty-TNF- $\alpha$  odnotowano wzrost markerów obrotu kostnego: BAP (*bone alkaline phosphatase*) i osteokalcyny, co znalazło odbicie we wzroście gęstości mineralnej kości w kręgosłupie i stawie biodrowym [34]. W innych badaniach jako markery aktywności choroby badane były ponadto: IL-1 $\beta$ , IL-6, transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (*transforming growth factor*  $\beta$  – TGF- $\beta$ ), czynnik stymulujący powstawanie kolonii makrofagów (*macrophage colony-stimulating factor* – M-CSF), amyloid A, YKL-40 i inne.

Do oceny aktywności choroby w przypadku ZZSK służą najczęściej wystandaryzowane kwestionariusze: BASDAI, BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*) oraz ocena nasilenia bólu kręgosłupa na wizualnej skali analogowej (VAS) [28].

W przypadku ZZSK niewiele jest badań oceniających zależność pomiędzy stopniem nasilenia procesu zapalnego i aktywności choroby wyrażonej za pomocą powyższych wskaźników a występowaniem zaburzeń gospodarki węglowodanowej. W 2005 r. Kiortsis i wsp. [32] badali wpływ leczenia anty-TNF- $\alpha$  na wskaźniki insulinooporności QUICKI i insulinooporności HOMA-IR u 28 chorych na RZS i 17 chorych na ZZSK. W obu grupach chorych, ale tylko wśród osób z najwyższym poziomem insulinooporności, leczenie anty-TNF- $\alpha$ , którego następstwem było obniżenie wskaźników aktywności choroby, przyczyniło się do znacznej poprawy insulinooporności.

Pośrednie, ale ważne wnioski co do wpływu aktywności zapalnej ZZSK na zaburzenia metaboliczne wynikają z analizy wyników badania GO-RAISE [35], oceniającego skuteczność golimumabu w leczeniu ZZSK. W badaniu tym wykazano, że obok PINP (*N-terminalny propeptyd kolagenu typu I*), insulina i leptyna wykazały istotną korelację z uzyskaniem odpowiedzi ASAS 20 i poprawą wyników badania kwestionariuszem BASFI w 14. tygodniu leczenia, natomiast najsilniejszym predyktorem uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie golimumabem w 14. tygodniu, z 65-procentową specyficznością i 90-procentową czułością, było skojarzenie stężenia insuliny z PINP (*procollagen type I amino-terminal propeptide*). Insulina i leptyna mogą zatem pretendować do roli nowych markerów aktywności ZZSK.

## Podsumowanie

Wobec niewielkiej liczby badań epidemiologicznych nie można obecnie określić dokładnego ryzyka wystąpienia cukrzycy w żadnej z układowych chorób tkanki łącznej oraz w grupie seronegatywnych zapaleń stawów kręgosłupa. Dotychczasowe obserwacje wskazują jednak na istotnie zwiększoną częstość występowania cukrzycy zarówno u osób z RZS, jak i ZZSK. Jeżeli oceniać problem tylko z uwzględnieniem profilu cytokin zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną, to w RZS i ZZSK nie powinno być istotnych różnic w zakresie zaburzeń metabolizmu glukozy, które głównie będą zależały od aktywności procesu zapalnego. Jeżeli obserwacje rozszerzymy na wpływ stosowanej farmakoterapii, to należy oczekiwać istotnych odrębności. Trzeba oszacować ryzyko związane z zastosowaniem glikokortykosteroidów w RZS oraz potencjalnie korzystny wpływ leczenia modyfikującego przebieg obu chorób, łącznie z terapią anty-TNF- $\alpha$ .

Z dotychczasowych obserwacji wynika jasno, że przetrwały proces zapalny identyfikowany za pomocą laboratoryjnych wskaźników aktywności choroby, takich jak OB, CRP, hs-CRP, IL-6, fibrynogen, w zapalnych chorobach tkanki łącznej powinien obliwować do wnikliwej oceny zaburzeń gospodarki węglowodanowej, a w niektórych przypadkach także do oceny wskaźników insulinooporności i insulinowrażliwości. Nadal poszukiwane są markery aktywności choroby, które pomogłyby zidentyfikować chorych z grupy najwyższego ryzyka rozwoju cukrzycy. Pewne nadzieje wiążane są z badaniem stężeń niektórych adipocytokin, zwłaszcza adiponektyny, które są wyraźnie obniżone w stanach zapalnych związanych z insulinoopornością [21]. Pomocne mogą być oznaczenia niektórych specyficznych interleukin, np. IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-8, IL-15, IL-17, IL-23, ale jest mało prawdopodobne, aby znalazło to zastosowanie w ogólnej praktyce. Wobec istotnej wagi poruszanego problemu oczekiwane są dalsze badania zmierzające do wyjaśnienia wspólnych zależności pomiędzy zapalnymi schorzeniami układu ruchu a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej.

---

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo

1. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 579-581.
2. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 402-411.
3. Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Jarzab B (red.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2012; 1322-1325.
4. Sieradzki J. Cukrzyca. Tom I. *Via Medica*, Gdańsk 2007; 251-291.
5. Schmidt MI, Duncan BB, Sharrett AR, et al. Markers of inflammation and prediction of diabetes mellitus in adults (Atherosclerosis Risk in Communities study): a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1649-1652.
6. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1799-1805.
7. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 327-334.
8. Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes – results of the Prospective Population-Based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) – Potsdam Study. *Diabetes* 2003; 52: 812-817.
9. Hu FB, Meigs JB, Li TY, et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes* 2004; 53: 693-700.
10. Chase HP, Cooper S, Osberg I, et al. Elevated C-reactive protein levels in the development of type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 2569-2573.
11. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2167-2172.
12. Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes mellitus among NHANES III participant aged 60 and older. *J Rheumatol* 2007; 34: 469-473.
13. Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 2114-2117.
14. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 550-556.
15. da Cunha VR, Brenol CV, Brenol JC, et al. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2012; 41: 186-191.
16. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E15-26.
17. Hirabara SM, Gorjão R, Vinolo MA, et al. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 379024.
18. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$  – and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-668.
19. Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. *J Biol Chem* 1997; 272: 971-976.

20. de Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett* 2008; 582: 97-105.
21. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 512-521.
22. Stagakis I, Bertias G, Karvounaris S, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R141.
23. Oncül O, Top C, Ozkan S, et al. Serum interleukin 2 levels in patients with rheumatoid arthritis and correlation with insulin sensitivity. *J Int Med Res* 2002; 30: 386-390.
24. Tuncman G, Hirosumi J, Solinas G, et al. Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 10741-10746.
25. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanism. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2105-2112.
26. Koh KK, Park SM, Quon MJ. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic intervention. *Circulation* 2008; 117: 3238-3249.
27. Rho YH, Solus J, Sokka T, et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1906-1914.
28. Wiland P, Madej M, Szmyrka-Kaczmarek M. Monitorowanie stanu pacjenta w chorobach reumatycznych. *Górnicki Wydawnictwo Medyczne, Wrocław* 2008; 1-29.
29. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2765-2775.
30. Wendling D, Racadot E, Augé B, Toussirot E. Soluble intercellular adhesion molecule 1 in spondylarthropathies. *Clin Rheumatol* 1998; 17: 202-204.
31. Visvanathan S, Wagner C, Marini JC, et al. Inflammatory biomarkers, disease activity and spinal disease measures in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 511-517.
32. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 765-766.
33. de Vries MK, van Eijk IC, van der Horst-Bruinsma IE, et al. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1484-1490.
34. Visvanathan S, van der Heijde D, Deodhar A, et al. Effects of infliximab on markers of inflammation and bone turnover and association with bone mineral density in patient with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 175-182.
35. Wagner C, Visvanathan S, Braun J, et al. Serum markers associated with clinical improvement in patients with ankylosing spondylitis treated with golimumab. *Ann Rheum Dis* 2011; 71: 674-680.