

# Zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa – wpływ stosowanego leczenia

## *Carbohydrate metabolism disorders in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – impact of treatment*

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

<sup>1</sup>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:** reumatoidalne zapalenie stawów, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, leki modyfikujące przebieg choroby.

**Key words:** rheumatoid arthritis, carbohydrate metabolism disorders, ankylosing spondylitis, disease-modifying drugs.

### Streszczenie

Przewlekły stan zapalny w reumatoidalnym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa leży u podstaw przyspieszonej miażdżycy naczyń, insulinooporności i jej następstw. Na zaburzenia metabolizmu glukozy w obu tych chorobach istotny wpływ może mieć stosowana farmakoterapia. W artykule przedstawiono doniesienia kliniczne dotyczące badań nad wpływem leków modyfikujących przebieg choroby, w tym leków biologicznych, glikokortykosteroidów (GKS) oraz powszechnie stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), na insulinooporność oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Większość z nich dowodzi korzystnego w tym zakresie działania hydroksychlorochiny, metotreksatu oraz inhibitorów czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF), ze szczególnym uwzględnieniem infliksymabu. Protekcyjne działanie w postaci zmniejszenia ryzyka rozwoju cukrzycy mogą wykazywać także NLPZ. Ostatnie badania dowodzą, że wbrew powszechnej ocenie korzyści z zastosowania GKS, zwłaszcza w początkowym, aktywnym stadium choroby, mogą przeważać nad ich negatywnymi skutkami w zakresie gospodarki węglowodanowej.

### Summary

Chronic inflammation – the crucial pathogenic mechanism of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis – is the main cause of accelerated atherosclerosis, insulin resistance and well-known consequences related to it. The conservative treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis may provide a significant influence on glucose metabolism. The paper is a literature overview concerning insulin resistance and impaired glucose metabolism during treatment with disease-modifying drugs including biologic DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs), corticosteroids and commonly used non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). It has been found that the risk of carbohydrate disorders among those patients is much lower after therapy with hydroxychloroquine, methotrexate and TNF blockers – particularly with infliximab. The NSAID may play an important protective role in reducing risk of diabetes. The recent data show, contrary to general opinion, the advantageous outcome for glucose metabolism after treatment with corticosteroids, especially in the early active stage of rheumatoid arthritis.

### Wstęp

Układowe choroby tkanki łącznej są związane ze zwiększonym ryzykiem chorób serca i naczyń. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) zagro-

żenie jest porównywalne do tego, jakie niesie ze sobą cukrzyca typu 2 [1]. Poza tradycyjnymi czynnikami ryzyka, do których należą: nadciśnienie tętnicze, otyłość, palenie papierosów, dyslipidemia, w chorobach tych

---

#### Adres do korespondencji:

lek. Piotr Dąbrowski, Oddział Reumatologii Szpitala Wojewódzkiego nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej w Rzeszowie, ul. Lwowska 60, 36-007 Rzeszów, e-mail: pgmal@interia.pl

Praca wpłynęła: 28.07.2013 r.

stwierdza się przewlekły stan zapalny leżący u podstaw przyspieszonej miażdżycy naczyń, insulinooporności i jej następstw w postaci zaburzonego metabolizmu glukozy. Stężenie glukozy zależy od prawidłowej funkcji komórek  $\beta$  trzustki odpowiadających za wydzielanie insuliny, ale również od efektów jej obwodowego działania w postaci zwiększenia wychwytu glukozy przez tkanki efektorowe, zwłaszcza przez mięśnie szkieletowe. W zaburzeniach metabolizmu glukozy istotną, choć często niedocenianą rolę może odgrywać wpływ stosowanej farmakoterapii, z uwzględnieniem zarówno leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh), terapii biologicznych oraz glikokortykosteroidów (GKS). Nie można też zapomnieć o roli powszechnie stosowanych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

### Ryzyko rozwoju cukrzycy w reumatoidalnym zapaleniu stawów i zeszywniającym zapaleniu stawów kręgosłupa

Częstość występowania cukrzycy wśród chorych na RZS wg różnych autorów jest określana na 14–18% [2–5], co znacznie przewyższa ogólną chorobowość, szacowaną wg IDF (*International Diabetes Federation*) na ok. 6,4% w 2010 r. Dotyczy to nie tylko cukrzycy typu 1 i typu 2, lecz także cukrzycy LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*), którą wyróżnia obecność przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego (anty-GAD) [6].

Niewiele jest dużych badań populacyjnych określających ryzyko występowania cukrzycy w chorobach reumatycznych, a wnioski z nich są często rozbieżne. Smard i Mittleman [2], wykorzystując dane z badania NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*) obejmującego osoby w wieku powyżej 60 lat, wśród 144 chorych na RZS stwierdzili 24 przypadki cukrzycy (16%). Pośrednie wnioski na ten temat uzyskiwano przy okazji badań oceniających ryzyko sercowo-naczyniowe w zapalnych chorobach układu ruchu. Han i wsp. [3] w badaniach nad czynnikami ww. ryzyka w dużej populacji – 28 000 chorych na RZS i 1800 chorych na zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa (ZZSK), określili współczynnik zachorowalności na cukrzycę typu 2 na 1,4 dla RZS oraz 1,2 dla ZZSK. Solomon i wsp. [4] wśród 48 000 chorych na RZS określili ten współczynnik na poziomie 1,5, natomiast Maradit-Kremers i wsp. [5] w kolejnym badaniu populacyjnym z 2005 r. wykazali w grupie 600 chorych zachorowalność na cukrzycę sięgającą 18,7%.

### Cukrzyca jako choroba zapalna

Już od lat 50. ubiegłego stulecia trwają badania nad związkami między przewlekłym stanem zapalnym

a opornością na insulinę i zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Początkowo odkryto powiązania pomiędzy otyłością i przewlekłym zapaleniem – jako procesach związanych z insulinoopornością. Badania otyłych chorych na cukrzycę wykazały związek ze zwiększonymi stężeniami czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor* – TNF) oraz interleukiny 6 (IL-6) [7]. Następnie dowiedziono, że przewlekły proces zapalny, niezależnie od otyłości, może wywołać obniżenie tkankowej wrażliwości na insulinę. Postulowanych jest wiele mechanizmów odpowiedzialnych za te efekty. Znany jest negatywny wpływ TNF na metabolizm lipidów, układ krzepnięcia, śródbłonek naczyń krwionośnych, receptor insulinowy oraz gen transportera glukozy *GLUT-4* [8, 9]. Istotną rolę w procesie zapalnym związanym z rozwojem insulinooporności oraz cukrzycy odgrywają także białko chemotaktyczne dla monocytów MCP1 (*monocyte chemoattractant protein-1*), nadekspresja genu dla syntazy tlenu azotu NOS 2 [9] oraz kinazy białkowe JNK (*C-Jun N-terminal kinases*), określane też jako kinazy aktywowane stresem [9, 10].

### Rola syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby a ryzyko cukrzycy

Istnieje niewiele badań oceniających poszczególne grupy syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) w aspekcie wpływu na zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Większość z nich dotyczy w zasadzie tylko metotreksatu (MTX) i hydroksychlorochiny (HCQ). Należy tutaj wymienić pracę Solomona i wsp. [11], którzy pod kątem ujawnienia cukrzycy dokonali analizy 14 000 osób z rozpoznaniem RZS lub łuszczycą, leczonych różnymi LMPCh. Wskaźnik zachorowalności na cukrzycę na 1000 osób/rok był najniższy u chorych leczonych inhibitorami TNF (19,7), następnie w grupie HCQ (22,2) i MTX (23,8), natomiast znacznie wyższy w grupie stosującej inne syntetyczne LMPCh (50,2). Autorzy są zdania, że za korzystne w tym zakresie efekty oddziaływania wielu LMPCh odpowiada działanie immunosupresyjne.

Z badań Zonany-Nacacha i wsp. [12] wynikała odwrotna zależność między czasem leczenia MTX a częstością występowania zespołu metabolicznego u chorych na RZS, co również odniesiono do działania immunosupresyjnego leku. Badania Tomsa i wsp. [13], prowadzone w grupie 400 chorych na RZS, wykazały, że pacjenci leczeni MTX mieli o połowę mniejsze ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego, niższe wartości glikemii na czczo oraz lepszy profil lipidowy wyrażony zmniejszeniem stężenia triglicerydów oraz wyższymi wartościami cholesterolu HDL, czego nie stwierdzono w przypadku żadnego z pozostałych LMPCh, łącznie także z GKS oraz lekami anty-TNF. Autorzy badania sugerują, że jedną z możliwości

tak korzystnego działania MTX jest zwiększenie stężenia adenylozy, która ma działanie przeciwzapalne i poprawia bilans insulina/glukozę. Innym z branych pod uwagę mechanizmów jest wymuszona suplementacja kwasem foliowym, który zmniejsza stężenie homocysteiny.

W jednym z doniesień klinicznych stwierdzono ponadto istotne zmniejszenie liczby przeciwciał anty-GAD w cukrzycy LADA po kilkumiesięcznym leczeniu MTX, związane z immunosupresyjnym wpływem leku [14].

Hydroksychlorochina (HCQ) jest lekiem stosowanym w leczeniu tocznia rumieniowatego układowego oraz RZS. Zarówno badania Quattraro i wsp. [15], jak i Gersteina i wsp. [16] potwierdziły korzystny wpływ HCQ na profil glikemii u pacjentów z oporną na leczenie cukrzycą. W pracy Wasko i wsp. [17] oceniającej 4905 chorych na RZS (1808 stosujących HCQ i 3097 bez tego leczenia), stwierdzono natomiast ok. 77-procentowe obniżenie ryzyka wystąpienia cukrzycy w populacji stosującej HCQ przez ponad 4 lata w stosunku do grupy kontrolnej, co daje wyniki porównywalne lub lepsze niż uzyskane w badaniach nad lekami przeciw cukrzycowymi, takimi jak rosiglitazon, akarboza, metformina.

Analizę wyników prezentowanych w tekście badań klinicznych zawarto w tabeli I.

Zarówno HCQ, jak i chlorochina wywierają bezpośredni korzystny wpływ na czynność komórek wysp trzustkowych w mechanizmie receptorowym, powodując zwiększenie

wydzielania insuliny i zahamowanie jej klirensu, co udowodniono w badaniach na zwierzętach [18].

W 2012 r. autorzy z Bostonu [19] zmierzili wskaźniki insulinooporności: HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*), funkcji komórek  $\beta$  trzustki HOMA-B oraz wskaźniki insulino-wrażliwości: ISI (*Insulin Sensitivity Index*) wg Matsudy u 13 otyłych pacjentów bez cukrzycy, leczonych HCQ w dawce 6,5 mg/kg m.c. na dobę przez 6 tygodni, odnotowując prawie 2-krotny wzrost insulino-wrażliwości oraz obniżenie insulinooporności mniej więcej o 15%. W badaniu porównawczym [20] z tego samego ośrodka oceniono stopień obniżenia wartości hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ) u chorych na RZS leczonych HCQ lub MTX. W analizie wielowariantowej różnica w zakresie obniżenia wartości  $HbA_{1c}$  na korzyść HCQ, w porównaniu z MTX, wyniosła 0,54%. Stopień obniżenia  $HbA_{1c}$  pod wpływem leczenia HCQ w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli II.

### Rola leków biologicznych w modyfikacji ryzyka rozwoju cukrzycy

W badaniach Larsena i wsp. [21] z 2007 r. oceniano wpływ anakinry – antagonisty receptora IL-1 – na stężenie  $HbA_{1c}$  u chorych na cukrzycę typu 2, uzyskując po 12 tygodniach leczenia u 34 pacjentów istotne statystycznie obniżenie wartości  $HbA_{1c}$  o 0,46% w porówna-

Tabela I. Wpływ leków modyfikujących przebieg choroby (LMPCh) na zmniejszenie zachorowalności na cukrzycę

Table I. DMARDs impact on reducing the incidence of diabetes

Badany lek	Liczebność chorych na RZS	Występowanie cukrzycy	Piśmiennictwo
metotreksat	8195	OR = 0,77	Solomon i wsp. [11]
inhibitor TNF	4623	OR = 0,62	
hydroksychlorochina	5682	OR = 0,54	
hydroksychlorochina	1808	OR = 0,23	Wasko i wsp. [17]

OR – odds ratio – skorygowany iloraz szans

Tabela II. Wpływ hydroksychlorochiny na poziom  $HbA_{1c}$

Table II. Effect of hydroxychloroquine on  $HbA_{1c}$

Badana populacja	Czas leczenia (miesiące)	Obniżenie poziomu $HbA_{1c}$	Piśmiennictwo
38 chorych z niewyrównaną cukrzycą typu 2	6	3,3%	Quattraro i wsp. [13]
135 chorych na cukrzycę typu 2 $HbA_{1c} > 11\%$	6	1,0%	Gerstein i wsp. [14]
45 chorych na cukrzycę typu 2 $HbA_{1c} > 7\%$	12	0,66%	Rekedal i wsp. [17]

$HbA_{1c}$  – hemoglobina glikowana

**Tabela III.** Dane z badań klinicznych oceniających wpływ leków biologicznych na insulinoporność i insulinowrażliwość

*Table III.* Data from clinical studies evaluating the effect of biological agents on insulin resistance and insulin sensitivity

Badany lek	Choroba	Liczba badanych	Metody	Czas obserwacji	Wynik	Piśmiennictwo
infliksymbab	RZS	5	K. E.		poprawa	
infliksymbab	ZZSK	1	K. E.	6 tyg.	poprawa	Huvers i wsp. [24]
	ZZSK	1	K. E.		brak	
adalimumab	RZS	9	K.E.	9 mies.	brak	Rosenvinge i wsp. [25]
infliksymbab	RZS	28	HOMA	12 mies.	poprawa	
infliksymbab	ZZSK	17	QUICKI		poprawa	Kiortsis i wsp. [26]
infliksymbab	RZS	27	HOMA QUICKI	120 min	poprawa	Gonzales-Gay i wsp. [27]
infliksymbab	RZS	19	HOMA	14 tyg.	poprawa	Tam i wsp. [28]
infliksymbab	RZS	7	HOMA	9 mies.	poprawa	Oguz i wsp. [29]
infliksymbab etanercept	RZS	38	HOMA QUICKI	24 tyg.	poprawa poprawa	Seriolo i wsp. [30]
inhibitor TNF	RZS	16 otyłych 16 z p.m.c.	HOMA QUICKI	6 mies.	brak poprawa	Stavropoulos-Kalinoglou i wsp. [31]
infliksymbab adalimumab etanercept abatacept	RZS	49 11 1 8	HOMA QUICKI	3 mies.	poprawa poprawa poprawa brak	Stagakis i wsp. [32]
infliksymbab adalimumab etanercept	RZS	16	HOMA	1 rok	brak brak brak	Ferraz-Amaro i wsp. [33]

K. E. – klamra euglikemiczna, p.m.c. – prawidłowa masa ciała

niu z grupą kontrolną, zmniejszenie stężeń IL-6 i białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) oraz wyraźne zwiększenie sekrecji peptydu C. Nie obserwowano przy tym objawów hipoglikemii. Kolejni badacze potwierdzili związek zwiększonych stężeń receptora dla interleukiny 1 (IL-1Ra) ze zwiększonym ryzykiem występowania zarówno cukrzycy typu 1, jak i typu 2 [22, 23].

Największe oczekiwania związane są jednak z lekami blokującymi TNF. W piśmiennictwie można znaleźć 10 badań [24–33], w których dokonywano oceny wpływu leczenia antagonistami TNF na insulinoporność u chorych na RZS oraz 2 badania dotyczące chorych na ZZSK [24, 26]. W większości z nich posługiwano się pośrednimi wskaźnikami oceny insulinoporności, takimi jak HOMA-IR, HOMA-B, oraz insulinowrażliwości (ISI) metodą QUICKI. Tylko w dwóch badaniach: Huversa i wsp. [24] oraz Rosenvinge i wsp. [25], na małych grupach badawczych – odpowiednio u 8 i 7 chorych, zastosowano metodę klamry euglikemicznej (tab. III).

Większość badań nad infliksymbabem wykazała jego skuteczność w zmniejszeniu wspomnianych zaburzeń metabolicznych [24, 26–32]. Efekty leczenia pozostałymi antagonistami TNF w tym zakresie zostały ocenione w nielicz-

nych i mało liczebnych badaniach, a ich wyniki są rozbieżne [25, 30, 32, 33]. Niemniej jednak uzasadnione jest pytanie, czy mechanizm blokady TNF może mieć wpływ na badane zaburzenia. Wymaga to z pewnością dalszych obserwacji. Wspomnieć należy, że w badaniu Stagakisa i wsp. [32] u 8 chorych na RZS leczonych abataceptem nie wykazano istotnego wpływu tego leku na insulinoporność, pomimo uzyskanej zmniejszonej aktywności choroby.

### Wpływ glikokortykosteroidów na metabolizm glukozy w reumatoidalnym zapaleniu stawów

Metaboliczne działania GKS na gospodarkę węglowodanową polegają na pobudzaniu glukoneogenezy wątrobowej, nasilaniu syntezy glikogenu i zmniejszaniu zużycia glukozy w tkankach obwodowych. Glikokortykosteroidy zmniejszają sekrecję insuliny w odpowiedzi na bodziec glikemiczny, a poprzez zmniejszony wychwyt glukozy i osłabienie procesów oksydacyjnych obniżają syntezę ATP i wytwarzanie insuliny przez komórki wysp trzustkowych. Leki te zaburzają obwodową drogę procesu sekrecyjnego, zmniejszając aktywność dwóch kluczowych

enzymów zaangażowanych w proces egzocytozy – kinaz białkowych A i C, a poprzez nadekspresję receptorów adrenergicznych  $\alpha_2$  zwiększają także aktywność układu współczulnego. W badaniach na zwierzętach wykazano, że GKS indukują apoptozę komórek  $\beta$  trzustki i zmniejszają masę wydzielniczej części wysp trzustkowych przez zwiększenie stężeń kalpaliny 10 i kaspazy 3 [34].

W wielu badaniach wykazano, że leczenie GKS było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy. W 1994 r. Gurwitz i wsp. [35] określili ryzyko względne hiperglikemii w czasie terapii GKS na 2,23 w porównaniu z nieleczoną populacją. Autorzy wykazali także, że ryzyko to jest ściśle zależne od stosowanej dawki i wynosi: od 1,77 dla dawek w przedziale 1,0–40,0 mg/dobę (w przeliczeniu na prednizon), 3,02 dla dawek 40–79 mg/dobę i 5,82 przy dawkach wyższych niż 80 mg/dobę. Blackburn i wsp. [36] określili natomiast powyższe ryzyko u 31 864 chorych stosujących doustne GKS na 2,31, w porównaniu z grupą kontrolną, w której zastosowano blokery pompy protonowej.

Badacze z Virginii [37] w 2009 r. dokonali analizy przypadków osób leczonych GKS w latach 1950–2009, zamieszczonych w bazie MEDLINE, określając współczynnik ryzyka cukrzycy na 1,5–2,5, przy czym istotne znaczenie miały zarówno dawka, jak i czas leczenia. Terapia GKS u chorych na RZS z jednej strony korelowała z nasileniem insulinooporności [38] i poprzedzała ujawnienie się cukrzycy, z drugiej strony, np. w badaniach Hällgrena i wsp. [39] i Svensona i wsp. [40], krótkotrwałe leczenie GKS w chorobach o udokumentowanym mechanizmie zapalnym spowodowało poprawę tolerancji glukozy.

Autorzy holenderscy [41] w 2011 r. ocenili wpływ terapii GKS na tolerancję glukozy, insulinooporność (HOMA-IR), insulino-wrażliwość (ISI) oraz funkcję komórek  $\beta$  trzustki u 58 chorych na RZS stosujących GKS oraz u 82 chorych bez tego leczenia. Wykrywalność cukrzycy wyniosła 11%, natomiast zaburzenia tolerancji glukozy dotyczyły 35% pacjentów. Autorzy wykazali, że zarówno tolerancja glukozy, jak i wydolność komórek  $\beta$  trzustki nie różniły się znacząco w obu grupach. Wszyscy chorzy na RZS, niezależnie od stosowanej terapii GKS, mieli jednak obniżoną insulino-wrażliwość oraz zaburzoną funkcję komórek  $\beta$  w porównaniu z grupą kontrolną. Całkowita skumulowana dawka GKS dodatnio korelowała z częstością wykrywania cukrzycy, jednak po uwzględnieniu aktywności zapalnej korelacja ta była istotnie słabsza.

W innym badaniu [42] z 2012 r. oceniono wpływ dwóch dawek prednizolonu (30 i 60 mg/dobę) na tolerancję glukozy, funkcję komórek  $\beta$  i wrażliwość na insulinę u 41 chorych z wczesnym RZS, przed terapią i po 7 dniach od momentu jej rozpoczęcia. W badaniu tym wykazano, że u chorych na RZS krótkotrwała terapia „dużymi dawkami” prednizolonu nie pogarsza wyrów-

nia metabolicznego. Najwyższy odsetek zaburzeń tolerancji glukozy dotyczył chorych o najdłuższym czasie trwania choroby, co dowodzi roli przewlekłego zapalenia w nasileniu zaburzeń metabolicznych. Autorzy nie wykazali różnic w zakresie wpływu dawki GKS na badane zaburzenia metaboliczne.

### **Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa**

W leczeniu RZS i ZZSK powszechnie stosowane są NLPZ, które przez swój wpływ na układ cyklooksygenaz mogą zmniejszać insulinooporność i obniżyć ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2. Ostatnie badania dowodzą, że aktywacja kinazy serynowej IKK $\beta$  (*I*  $\kappa$ B kinase  $\beta$ ) przez wolne kwasy tłuszczowe może odgrywać ważną rolę w patogenezie insulinooporności. Wysokie dawki salicylanów mają zdolność hamowania aktywności tej kinazy, potrzebnej do aktywacji NF- $\kappa$ B (*nuclear factor*  $\kappa$ B) i tym samym mogą wpływać na poprawę tolerancji glukozy i insulinooporności u chorych na cukrzycę typu 2 [43].

Hundal i wsp. [44] w celu potwierdzenia tej hipotezy zbadali 9 pacjentów z cukrzycą typu 2 przed leczeniem i po 2 tygodniach leczenia kwasem acetylosalicylowym w dawce dobowej 7 g z zastosowaniem euglikemicznej klamry metabolicznej. W grupie leczonej kwasem acetylosalicylowym uzyskano obniżenie glikemii na czczo o 25%, klirensu insuliny o 30%, wątrobowej produkcji glukozy o 20% oraz taką samą poprawę jej obwodowego zużycia.

W pracy Fleischmana i wsp. z 2008 r. [45] badano w grupie 20 otyłych osób bez rozpoznanej cukrzycy wpływ salsalatu na tolerancję węglowodanową. Po miesiącu leczenia uzyskano obniżenie glikemii na czczo o 13% oraz średniej glikemii w teście obciążenia glukozą o 20% z jednoczesnym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny glikowanej o 17%. Ponadto stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie stężenia peptydu C oraz CRP o 34%, natomiast zwiększenie stężenia adiponektyny o 57%. Wyniki te zdają się potwierdzać tezę o korzystnym wpływie salicylanów na poziom glikemii oraz na insulino-wrażliwość u chorych na cukrzycę. Jako dominujący mechanizm tego działania brany jest pod uwagę wpływ na czynnik jądrowy NF- $\kappa$ B.

### **Podsumowanie**

W artykule dokonano analizy piśmiennictwa dotyczącego badań nad zaburzeniami gospodarki węglowodanowej u osób chorych na RZS i ZZSK. Wiadomo do-

tychczas, że wpływ na wystąpienie tych zaburzeń mają: aktywność zapalna choroby, profil zaangażowanych cytokin, wskaźnik masy ciała oraz stosowane leczenie. W praktyce codziennej stan tolerancji węglowodanowej można ocenić za pomocą badania glikemii na czczo oraz w teście obciążenia glukozą, a także przez oznaczenie stężenia hemoglobiny glikowanej. Badania insulinooporności, obwodowej insulinooporności oraz funkcji komórek  $\beta$  trzustki to proste narzędzia diagnostyczne, po które jednak zbyt rzadko sięgamy. Pozwalają one w zobejtykiwany sposób spojrzeć na zaburzenia metabolizmu glukozy. W wielu badaniach udowodniono, że kluczową rolę w obniżeniu ryzyka cukrzycy odgrywa samo zmniejszenie aktywności choroby, są jednak leki wykazujące preferencyjny w tym zakresie wpływ, takie jak hydroksychlorochina, metotreksat oraz leki anty-TNF. Nie do końca ustalony jest wpływ GKS, jednak w obliczu nowych doniesień leki te okazują się mieć protekcyjny wpływ na zaburzenia gospodarki węglowodanowej, zwłaszcza w aktywnym procesie zapalnym, przy krótkim okresie stosowania w niskich lub średnich dawkach.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

#### Piśmiennictwo

- Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1571-1579.
- Simard JF, Mittleman MA. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol* 2007; 34: 469-473.
- Han C, Robinson DW, 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.
- 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.
- Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 722-732.
- Fourlanos S, Perry C, Stein MS, et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29: 970-75.
- Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4-12.
- Hirabara SM, Górgão R, Vinolo MA, et al. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 379024.
- Ferraz Amaro I, Díaz González F, González Juanatey C, González Gay MA. Insulin resistance and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Clin* 2011; 7: 124-129.
- Hirosimi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420: 333-336.
- Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011; 305: 2525-2531.
- Zonana-Nacach A, Santana-Sahagún E, Jiménez-Balderas FJ, Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2008; 14: 74-77.
- Toms TE, Panoulas VF, Douglas KM, et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60: more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R110.
- van Deuterkom AW, Nurmohamed MT, Peters MJ, et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60- more than just an anti-inflammatory effect? A cross sectional study. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1051-1052.
- Quatraro A, Consoli G, Magno M, et al. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Intern Med* 1990; 112: 678-681.
- Gerstein HC, Thorpe KE, Taylor DW, Haynes RB. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas – a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 55: 209-219.
- Wasko MC, Hubert HB, Lingala VB, et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007; 298: 187-193.
- Emami J, Gerstein HC, Pasutto FM, Jamali F. Insulin-sparing effect of hydroxychloroquine in diabetic rats is concentration dependent. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77: 118-123.
- Mercer E, Rekedal L, Garg R, et al. Hydroxychloroquine improves insulin sensitivity in obese non-diabetic individuals. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R135.
- Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, et al. Changes in glycated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate in diabetic patients with rheumatologic diseases. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 3569-3573.
- Larsen CM, Faulenbach M, Vaag A, et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007; 356: 1517-1526.
- Herder C, Brunner EJ, Rathmann W, et al. Elevated levels of the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist precede the onset of type 2 diabetes – the Whitehall II Study. *Diabetes Care* 2009; 32: 421-423.
- Carstensen M, Herder C, Kivimäki M, et al. Accelerated increase in serum interleukin-1 receptor antagonist starts 6 years before diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes* 2010; 59: 1222-1227.
- Huvers FC, Popa C, Netea MG, et al. Improved insulin sensitivity by anti-TNF $\alpha$  antibody treatment in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 558-559.
- Rosenvinge A, Krogh-Madsen R, Baslund B, et al. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNF-alpha therapy. *Scand J Rheumatol* 2007; 36: 91-96.

26. 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.
27. Gonzales-Gay MA, De Matias JM, Gonzales-Juanatey C, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 83-86.
28. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1495-1498.
29. Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Clin Belg* 2007; 62: 218-222.
30. Seriola B, Paolino S, Ferrone C, et al. Impact of long-term anti-TNF-alpha treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 2008; 26: 159-160.
31. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R160.
32. Stagakis I, Bertsias 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.
33. Ferraz-Amaro I, Arce-Franco M, Muñiz J, et al. Systemic blockade of TNF- $\alpha$  does not improve insulin resistance in humans. *Horm Metab Res* 2011; 43: 801-808.
34. Van Ralte DH. Diabetogenic effects of glucocorticoid drugs: The known and the unknowns. *Amsterdam* 2012; 300-305.
35. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994; 154: 97-101.
36. Blackburn D, Hux J, Mamdani M, et al. Quantification of the risk of corticosteroid-induced diabetes mellitus among the elderly. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 717-720.
37. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009; 15: 469-474.
38. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE, et al. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 867-874.
39. Hällgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983; 213: 351-355.
40. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and antirheumatic treatment. *Metab Clin Exp* 1987; 36: 944-948.
41. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and B-cell function with rheumatoid arthritis treated with or without low-to medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1887-1894.
42. Den Uyl D, van Raalte DH, Nurmohamed MT, et al. Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 936-946.
43. Yang J, Park Y, Zhang H, et al. Feed-forward signaling of TNF-alpha and NF-kappaB via IKK-beta pathway contributes to insulin resistance and coronary arteriolar dysfunction in type 2 diabetic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H1850-H1858.
44. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, et al. Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2002; 109: 1321-1326.
45. Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, et al. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults. *Diabetes Care* 2008; 31: 289-294.