

**UNIVERZITET ODBRANE U BEOGRADU**

**Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije**

**Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju**

**DOKTORSKA TEZA**

**Ass. dr Gorica Ristić, mr sci med**

**INSULINSKA REZISTENCIJA KAO  
BIOMARKER KARDIOVASKULARNOG  
RIZIKA KOD BOLESNIKA SA  
REUMATOIDNIM ARTRITISOM**

**mentor**

**pukovnik prof. dr sci Dušan Stefanović**

**Beograd, avgust 2015.**

# SADRŽAJ

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1     | UVOD.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 4  |
| 1.1   | <b>REUMATOIDNI ARTRITIS</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 4  |
| 1.1.1 | Epidemiologija.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5  |
| 1.1.2 | Etiologija .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 5  |
| 1.1.3 | Patologija i patogeneza .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 6  |
| 1.1.4 | IL-6: ključni citokin u patogenezi ekstraartikularnih manifestacija.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 10 |
| 1.1.5 | Klinička slika .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 14 |
| 1.1.6 | Dijagnoza .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 15 |
| 1.1.7 | Procena aktivnosti reumatoidnog artritisa.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 16 |
| 1.1.8 | Terapija.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 17 |
| 1.2   | <b>UBRZANA ATEROSKLEROZA U REUMATOIDNOM ARTRITISU</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 19 |
| 1.2.1 | Učestalost kardiovaskularnih bolesti i subkliničke ateroskleroze u reumatoidnom artritisu ...                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 19 |
| 1.2.2 | Savremena shvatanja imunopatogeneze ateroskleroze .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 22 |
| 1.2.3 | Faktori rizika prevremene ateroskleroze u reumatoidnom artritisu – veza između hronične zapaljenske bolesti i aterogeneze .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 25 |
| 1.2.4 | Metabolički poremećaji – od dislipoproteinemije do metaboličkog sindroma i ubrzane aterogeneze .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 27 |
| 1.3   | <b>INSULINSKA REZISTENCIJA – MARKER KARDIOVASKULARNOG RIZIKA</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 29 |
| 1.3.1 | Normalan metabolizam glukoze .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 29 |
| 1.3.2 | Patogeneza insulinske rezistencije.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 31 |
| 1.3.3 | Procena insulinske senzitivnosti, funkcije $\beta$ ćelija pankreasa i insulinske rezistencije.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 34 |
| 1.3.4 | Metabolizam glukoze i insulinska rezistencija u reumatoidnom artritisu: dualni efekat inflamatornih citokina i dislipidemije.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 37 |
| 1.4   | <b>GLUKOKORTIKOIDI I INSULINSKA REZISTENCIJA</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 45 |
| 1.4.1 | Uticaj glukokortikoida na metabolizam glukoze kod zdravih osoba .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 45 |
| 1.4.2 | Uticaj glukokortikoida na metabolizam glukoze u reumatoidnom artritisu.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 46 |
| 1.5   | <b>UTICAJ BLOKADE IL-6 RECEPTORA NA AKTIVNOST REUMATOIDNOG ARTRITISA I INSULINSKU REZISTENCIJU</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 48 |
| 2     | RADNA HIPOTEZA .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 49 |
| 3     | CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 50 |
| 4     | METOD.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 51 |
| 4.1   | <b>DIZAJN STUDIJE</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 51 |
| 4.1.1 | Ispitanici .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 51 |
| 4.1.2 | Procena reumatoidnog artritisa .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 52 |
| 4.1.3 | Procena insulinske rezistencije i funkcije beta ćelija pankreasa .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 54 |
|       | Procena insulinske rezistencije i funkcije beta ćelija pankreasa se obično računa korišćenjem homeostaznog modela za procenu insulinske rezistencije (homeostasis model assesment for insulin resistance HOMA-IR), odnosno homeostaznog modela za procenu funkcije $\beta$ ćelija pankreasa (homeostatic model assessment of beta cell function HOMA-B). Fiziološke osnove prema kojima su definisani ovi modeli su: a) koncentracija jutarnjeg (fasting) insulina u serumu je uglavnom determinisana koncentracijom glukoze u krvi, dok je b) stepen bazalne (fasting) hiperglikemije determinisan kombinacijom insulinske rezistencije i deficijencije $\beta$ ćelija pankreasa. Ovi modeli su izračunavani prema formulama: ..... | 54 |
| 4.1.4 | Ultrasonografija krvnih sudova vrata.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 56 |
| 4.2   | <b>OBRADA PODATAKA I STATISTIČKA ANALIZA</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 58 |

|        |                                                                                                                                                                                    |     |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 5      | REZULTATI .....                                                                                                                                                                    | 59  |
| 5.1    | <b>KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH GRUPA .....</b>                                                                                                                                      | 59  |
| 5.1.1  | Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritismom .....                                                                                                                         | 59  |
| 5.1.2  | Zajedničke karakteristike ispitivanih grupa .....                                                                                                                                  | 61  |
| 5.2    | <b>INSULINSKA REZISTENCIJA I FUNKCIJA BETA ČELIJA PANKREASA.....</b>                                                                                                               | 65  |
| 5.2.1  | Prevalenca i stepen insulinske rezistencije i funkcija beta ćelija pankreasa u ispitivanim grupama65                                                                               |     |
| 5.2.2  | Uticaj inflamacije na parametre insulinske rezistencije i dislipidemiju.....                                                                                                       | 68  |
| 5.2.3  | Uticaj dislipidemije na parametre insulinske rezistencije u ispitivanim grupama .....                                                                                              | 69  |
| 5.2.4  | Prediktivna vrednost inflamacije za parametre insulinske rezistencije i dislipidemiju.....                                                                                         | 70  |
| 5.2.5  | Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim faktorima rizika i prisustvom samog reumatoidnog artritisa – analiza cele grupe ispitanika.....                                 | 71  |
| 5.2.6  | Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim i bolest specifičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze – analiza grupe bolesnika .....                          | 73  |
| 5.2.7  | Uticaj aktivnosti reumatoidnog artritisa na stepen insulinske rezistencije i parametre metabolizma glukoze.....                                                                    | 81  |
| 5.2.8  | Odnos stepena insulinske rezistencije između kontrolne grupe i bolesnika sa reumatoidnim artritismom u zavisnosti od stepena aktivnosti bolesti.....                               | 86  |
| 5.2.9  | Uticaj terapije glukokortikoidima na stepen insulinske rezistencije i metabolizam glukoze... 88                                                                                    |     |
| 5.2.10 | Odnos parametara metabolizma glukoze u kontrolnoj grupi i u grupi bolesnika u zavisnosti da li su na terapiji glukokortikoidima .....                                              | 91  |
| 5.3    | <b>Povezanost insulinske rezistencije sa stepenom subkliničke ateroskleroze .....</b>                                                                                              | 91  |
| 5.4    | <b>UTICAJ BLOKADE IL-6 RECEPTORA NA STEPEN INSULINSKE REZISTENCIJE, FUNKCIJU β-ČELIJA PANKREASA I DRUGE METABOLIČKE POREMEĆAJE OD ZNAČAJA ZA PROCES UBRZANE ATEROSKLEROZE.....</b> | 94  |
| 5.4.1  | Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritismom koji su primali blokator IL-6 receptora 94                                                                                    |     |
| 5.4.2  | Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim i bolest specifičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze .....                                                    | 95  |
| 5.4.3  | Aktivnost bolesti, stepen inflamacije, vrednosti lipida i parametara metabolizma glukoze pre i tokom terapije tocilizumabom .....                                                  | 97  |
| 6      | DISKUSIJA.....                                                                                                                                                                     | 103 |
| 6.1.1  | Prevalenca i stepen insulinske rezistencije u ispitivanim grupama - uloga inflamacije i dislipidemije .....                                                                        | 103 |
| 6.1.2  | Funkcija beta ćelija pankreasa u ispitivanim grupama .....                                                                                                                         | 110 |
| 6.1.3  | Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim faktorima rizika – prisustvo reumatoidnog artritisa kao nezavisni faktor rizika.....                                            | 112 |
| 6.1.4  | Uticaj aktivnosti reumatoidnog artritisa na stepen insulinske rezistencije i parametre metabolizma glukoze.....                                                                    | 113 |
| 6.1.5  | Aktivnost bolesti i parametari metabolizma glukoze pre i tokom terapije tocilizumabom....                                                                                          | 119 |
| 7      | LITERATURA .....                                                                                                                                                                   | 123 |

# 1 UVOD

## 1.1 REUMATOIDNI ARTRITIS

Reumatoidni artritis (RA) je sistemska autoimunska bolest koja se karakteriše erozivnim sinovitisom i uprkos terapiji, često dovodi do progresivnog oštećenja zglobova. Sa druge strane, nađena je povećana incidenca kardiovaskularnih bolesti (KVB) koja se ne može objasniti tradicionalnim faktorima rizika (Del Rincon I i sar. 2001, Avina-Zubieta JA i sar. 2012). Pokazano je da RA, sam za sebe, predstavlja nazavistan rizik za KVB koji se poistovećuje sa rizikom kod bolesnika sa diabetes melitusom (Peters MJ i sar. 2009, van Halm VP i sar 2009). Perzistentna zapaljenska reakcija, kao osnovna karakteristika RA, se smatra najvažnijim faktorom rizika za ubranu ateroskleroza u ovih bolesnika (Van Doornum S i sar. 2002, Gonzalez-Gay MA i sar. 2005).

Primarno mesto inflamacije je sinovijalno tkivo iz koga se oslobodaju citokini sa pleotropnim funkcijama, poput TNF $\alpha$ , IL-1 i IL-6. Oni posreduju u brojnim metaboličkim procesima putem uticaja na jetru, skeletne mišiće, masno tkivo i endotel. Na taj način generišu se proaterogene promene uključujući insulinsku rezistenciju, karakterističnu dislipidemiju, protrombotski efekti i endotelna disfunkcija (Sattar N i sar. 2003, Gonzalez-Gay MA i sar. 2006.). Pokazano je da TNF $\alpha$  i IL-6 ometaju preuzimanje glukoze u perifernim tkivima i smanjuju funkciju beta ćelija (Hotamisligil GS i sar. 1996, Hotamisligil GS i sar. 2006, Nieto-Vazquez I i sar. 2008; Donath MY i sar. 2009, Ferraz-Amaro I i sar. 2013), što doprinosi porastu insulinske rezistencije.

Hronični porast nivoa citokina u sistemskeoj cirkulaciji omogućava perzistiranje ovih metaboličkih poremećaja, što vodi ubrzanou aterosklerozi. S obzirom na poznatu povezanost insulinske rezistencije i KVB (McFarlane SI i sar. 2001, Despres JP i sar. 1996), prva saznanja o ulozi citokona u patogenezi insulinske rezistencije u ovih bolesnika su postala ponovo aktuelna. Pokazano je da inhibicija TNF- $\alpha$  ima povoljan efekat na inflamaciju i proaterogene promene, uključujući i insulinsku rezistenciju, čime se smanjuje rizik za prevremenu ateroskleroza (Stagakis I i sar. 2012, Stavropoulos-Kalinoglou i sar. 2012, Gonzalez-Gay MA i sar. 2010, Burska AN i sar 2015). Kada govorimo o inhibiciji IL-6, potvrđena je snažna supresija inflamacije i smanjenje aktivnosti reumatoidnog artritisa, dok su podaci o uticaju na insulinsku rezistenciju i smanjenju aterogenog indeksa jako oskudni (Schultz O i sar. 2010, Chen DY, 2015). Sa druge strane, u stručnoj literaturi, još uvek nema podataka o uticaju bilo kog biološkog leka na funkciju  $\beta$  ćelija pankreasa.

### **1.1.1 Epidemiologija**

Reumatoidni artritis je najčešća zapaljenska bolest zglobova sa zastupljenošću u opštoj populaciji od oko 1% u razvijenim zemljama (Lee DM i sar. 2001). Žene obolevaju 2-3 puta češće od muškaraca. Ova razlika među polovima se umanjuje nakon 50-te godine života. Bolest se najčešće javlja u četvrtoj i petoj deceniji života sa povećanjem incidence sa starenjem.

### **1.1.2 Etiologija**

Etiologija reumatoidnog artritisa je još uvek nepoznata. Prema dosadašnjim saznanjima genetskoj predispoziciji pripada 15-30% rizika za nastanak bolesti (Gregersen PK i sar. 1999). Glavni kompleks histokompatibilnosti (MHC) je jedini genski region koji je povezan sa reumatoidnim artritismom. Veliki njegov deo čine geni humanog leukocitarnog antigena (HLA) koji je podeljen u dve klase. Najjaču vezu sa reumatoidnim artritismom imaju molekuli klase II HLA regiona, posebno HLA-DR4 molekule, sa posebnim uticajem na razvoj agresivnih formi bolesti sa brзом destrukcijom zglobova. Tipizacija molekula HLA klase II je pokazala da je oko 70% bolesnika sa reumatoidnim artritismom HLA-DR4 pozitivno u poređenju sa oko 25% u kontrolnoj grupi. Međutim i drugi geni, van HLA kompleksa, takođe imaju svoju ulogu i danas se smatra da je reumatoidni artritis poligenska i genetski heterogena bolest.

Veća prevalenca RA u žena ukazala je na značaj hormonalnih faktora za ispoljavanje bolesti (Karlson EW i sar. 2004). Ispitivanja su pokazala da trudnoća ima zaštitni efekat za razvoj reumatoidnog artritisa, a da žene obolele od RA budu u stabilnoj kliničkoj remisiji tokom trudnoće. Nasuprot tome abortus ili porođaj mogu da dovedu do egzacerbacije bolesti. Rizik od pojave bolesti je čak i do 5 puta veći u vreme puerperijuma (Silman A i sar. 1992). Uloga dojenja kao negativnog faktora se objašnjava povećanom sekrecijom proinflamatornog hormona prolaktina. Značaj stresa i traume kao precipitirajućih faktora u ispoljavanju ili pogoršanju toka bolesti se takođe objašnjava hormonalnim faktorima, ovog puta defektom u hipotalamo-hipofizo-adrenalnoj osovini.

Od faktora okoline najčešće se pominju infektivni agensi iako do sada ni jedan nije definitivno identifikovan (Carty SM i sar. 2003). S obzirom da je bolest raširena po celom svetu smatra se da se radi o nekom ubikvitarnom agensu. Međutim, bolest nema sezonski karakter i nije povezana ni sa jednim akutnim infektivnim oboljenjem. Ipak, infektivni agensi mogu imati značajnu ulogu u procesu tzv „antigenske mimikrije“. Naime, tokom imunološkog odgovora na spoljašnji antigen koji je vrlo sličan autoantigenu, može

doći do ukrštene reakcije antitela sa autoantigenom. Ukoliko proces dugo traje autoantigen može da održava imunološki odgovor i kada je spoljašnji antigen odstranjen.

U mnogim studijama se kao značajan faktor rizika ističe pušenje cigareta (Silman A i sar. 1996, Uhlig T i sar. 1999). Interesantno je da muškarci imaju i do 3 puta veći rizik za razvoj RA ako su pušači, dok je kod strastvenih pušača ovaj rizik veći i do 13 puta, nezavisno od pola (Hutchinson D i sar. 2001). Pored toga pušenje je u vezi i sa povećanom aktivnošću bolesti i težinom kliničke slike (Saag KG i sar. 1997, Wolf F i sar. 2000). Papadopoulos i sar. su pokazali da među pacijentima sa ranim RA pušači imaju izraženije promene na zglobovima, veći Larsenov skor, veću zastupljenost reumatoidnih čvorića i povećanu učestalost nalaza reumatoidnog faktora (Papadopoulos NG i sar. 2005). Prestanak pušenja smanjuje rizik za razvoj seropozitivnog RA. Iako je nepoznato koji od navedenih faktora ima dominantnu ulogu, svi oni mogu biti okidač za razvoj reumatoidnog artritisa u genetski predisponiranih osoba.

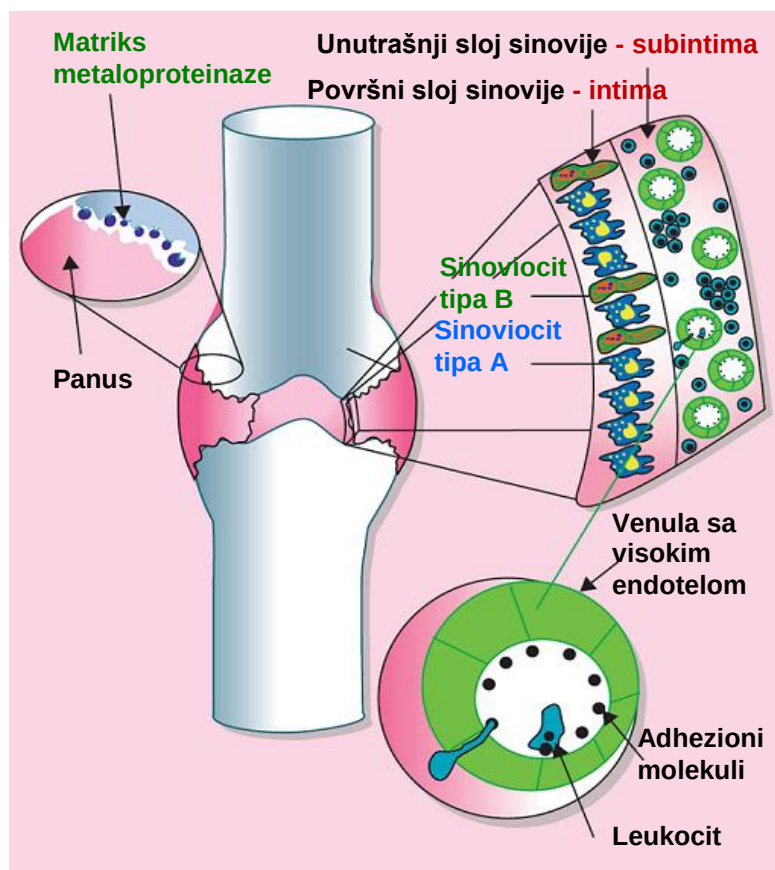
### 1.1.3 Patologija i patogeneza

Osnovni patološki proces u reumatoidnom artritisu se odvija u sinoviji zglobova. Zdrava sinovija se sastoji od površnog sloja (intima) koji čine jedan do dva sloja ćelija i unutrašnjeg sloja (subintima) koji je acelularan a sadrži krvne sudove i nervne završetke. U intimi se nalaze dva tipa ćelija, sinoviociti tipa A koji su slični makrofagima i sinoviociti tipa B koji imaju karakteristike fibroblasta. U reumatoidnom artritisu sinovija podleže mnogim promenama koje variraju sa progresijom bolesti (Lee DM i sar. 2001).

U prvim nedeljama bolesti dolazi do edema tkiva i nakupljanja fibrinogena što se klinički manifestuje otokom zgloba koji je praćen bolom. Ubrzo zatim, u površnim slojevima sinovije, dolazi do povećanja broja i hipertrofije sinoviocita tipa A i tipa B. U unutrašnjem sloju sinovije dolazi do transformacije endotelних ćelija krvnih sudova sa stvaranjem specijalnih venula visokog endotela kakve se normalno nalaze samo u limfnim čvorovima (Slika 1.1).

Ovakva struktura krvnih sudova omogućava olakšanu migraciju leukocita iz cirkulacije u tkivo (Girard i sar. 1995). Na taj način dolazi do infiltracije subintime sinovije mononuklearnim ćelijama koje učestvuju u zapaljensko-imunološkim procesima. To su pre svega T i B limfociti, makrofagi i plazma ćelije. Ovako izmenjena sinovija se vremenom pretvara u tkivo koje nazivamo panus i koje predstavlja osnovnu karakteristiku reumatoidnog artritisa. **Panus se razlikuje od ostalih regiona sinovije po bogatstvu mononuklearnim ćelijama i fibroblastima, sa izraženom ekspresijom matriks metaloproteinaza (MMP) od strane B sinoviocita.** Panus zatim urasta u zglobnu hrskavicu i razgrađuje je zahvaljujući obilju proinflammatoryh citokina i destruktivnih

enzima u svojim ćelijama. Pod uticajem citokina dolazi i do promene fenotipa sinoviocita koji stiču sposobnost stimulacije, diferencijacije i **aktivacije osteoklasta koji, zajedno sa MMP**, učestvuju u resorpciji subhondralne kosti.



**Slika 1.1. Glavne anatomske promene u zglobu zahvaćenom reumatoidnim artritisom**

U intimalnom sloju sinovije dominira hipertrofija i hiperplazija sinoviocita tipa A i B. U subintimalnom sloju postoji leukocitna infiltracija i prisustvo venula sa visokim endotelom i povećanom ekspresijom adhezionih molekula, što olakšava migraciju leukocita iz cirkulacije u sinovijalno tkivo. Granica erozije između panusa i hrskavice/kosti pokazuje značajnu ekspresiju matriks metaloproteinaza (Lee DM i sar.2001).

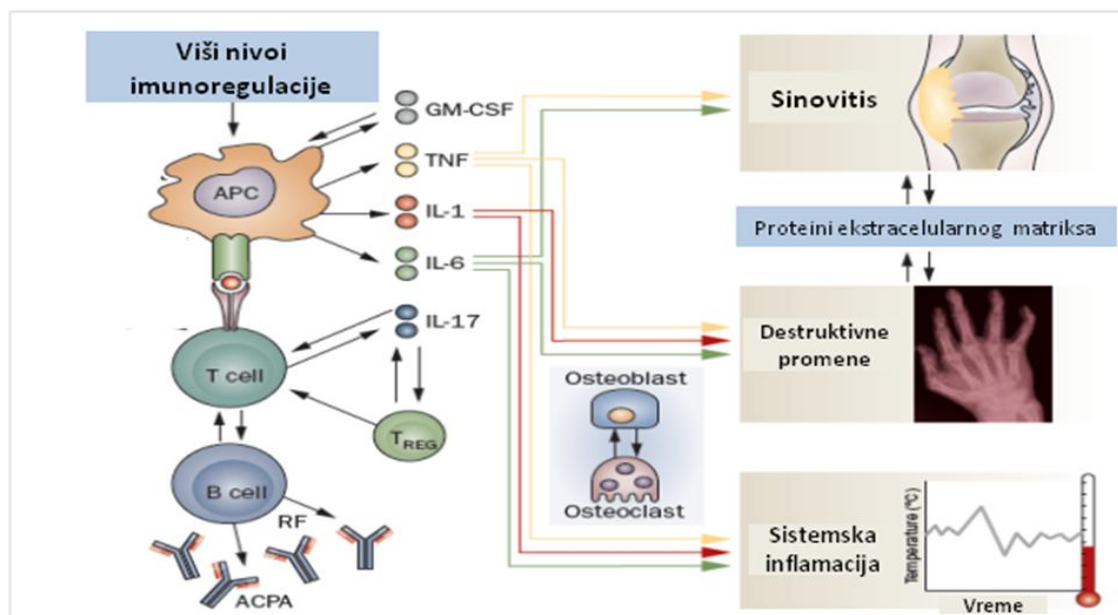
Prema današnjim saznanjima o patogenezi reumatoidnog artritisa, **početak i održavanje patološkog procesa zavisi od T ćelijskog odgovora** na još uvek nepoznati antigen. Ovaj antigen biva fagocitovan od strane antigen-prezentujuće ćelije (APĆ) a zatim razgrađen u peptide (epitope) koji se vezuju za antigen-vezujući žleb HLA-DR4/DR1 molekula i kao takav biva izložen na površini APĆ (Slika 1.2). Antigen specifična T ćelija, preko površinskog T ćelijskog receptora, istovremeno prepoznaje sopstveni HLA molekul i nepoznati antigen i vezuje se za njih. Na ovaj način dolazi do aktivacije specifičnih T ćelija (Weyand CM i sar. 1999), njihove proliferacije i sekrecije

brojnih citokina, pre svega interferona gama (INF- $\gamma$ ) i interleukina 2 (IL-2), koji stimulišu ćelije monocitno/makrofagnog sistema (Mo/Mf). Ove ćelije nakon aktivacije sekretuju brojne proinflamatorne citokine (Choy E i sar. 2001, Miossec P i sar. 2004, McInnes IB i sar. 2007) koji imaju višestruka dejstva: **aktiviraju** hondrocite, fibroblaste sinovije, endotelne ćelije i **osteoklaste**. Kao posledica ovoga nastaje formiranje novih krvnih sudova (angiogeneza), pojačana ekspresija adhezionih molekula, **destrukcija zglobne hrskavice** i erozija subhondralne kosti. U ranom reumatoidnom artritisu, u sinoviji dominira klasična slika Th1 ćelijskog odgovora sa povećanom produkcijom INF- $\gamma$  i IL-2. Uprkos činjenici da je sinovija preplavljena T limfocitima zastupljenost njihovih citokina je mala. Nasuprot tome zapažena je visoka koncentracija citokina makrofagnog porekla i njihova pozitivna korelacija sa aktivnošću bolesti (Arend WP i sar. 2001, McInnes IB i sar. 2007). Najveći značaj imaju interleukin 1 (IL-1), faktor nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukin 6 (IL-6) i granulocitni faktor stimulacije makrofaga (GM-CSF). Oni posreduju u destrukciji tkiva koja je karakteristična za reumatoidni artritis (Smith JB i sar. 2002, Goronzy JJ i sar. 2009). Danas se zna da u in vitro uslovima TNF- $\alpha$  i IL-1 deluju sinergistički u brojnim funkcijama uključujući proliferaciju sinovije, aktivaciju metaloproteinaza i osteoklasta, ekspresiju adhezionih molekula. Svi ovi procesi vode destrukciji hrskavice i resorpciji subhondralne kosti.

U sinoviji su takođe prisutni i antiinflamatorni citokini, kao što su: IL-10, IL-4, IL-13 i transformišući faktor rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), kao i visok nivo citokin-neutralizirajućih faktora, kao što su solubilni TNF-alfa receptor i antagonist receptora za IL-1. Izgleda da upravo disbalans u produkciji pro- i anti-inflamatornih citokina, kao i citokin-neutrališućih faktora, može imati ključnu ulogu u patogenezi reumatoidnog artritisa.

Patogeneza ekstraartikularnih manifestacija je manje jasna zato što u zahvaćenim područjima nema sinovijalnog tkiva. Dok u sinoviji dominira Th1 ćelijski odgovor u perifernoj krvi bolesnika sa reumatoidnim artritisom prisutna je velika populacija CD4<sup>+</sup> T limfocita kojima nedostaje površinski CD28 molekul (CD4<sup>+</sup>CD28<sup>null</sup> T limfociti). Smatra se da je njihova produkcija stimulisana brojnim endotelnim autoantigenima (Schmidt D i sar. 1996). Ova subpopulacija T limfocita ima visok proinflamatorni potencijal karakteristike koje ih razlikuju od klasičnih T helper ćelija zbog čega su predmet brojnih ispitivanja.

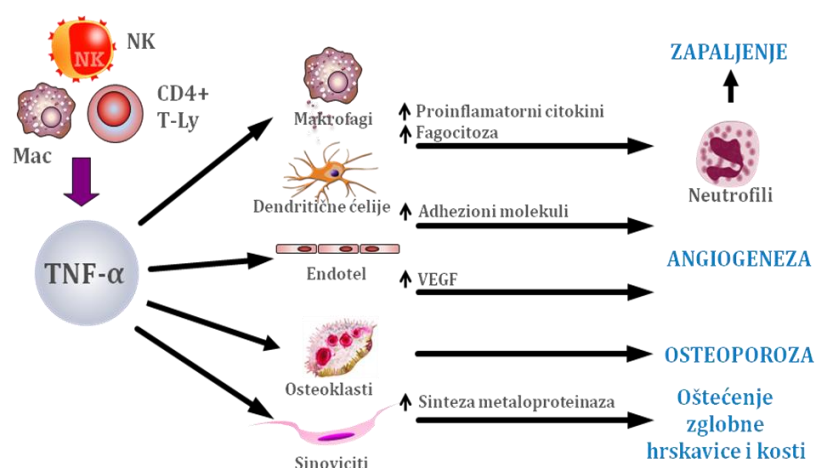




**Slika 1.2. Značaj T ćelijskog odgovora u patogenezi reumatoidnog artritisa.**

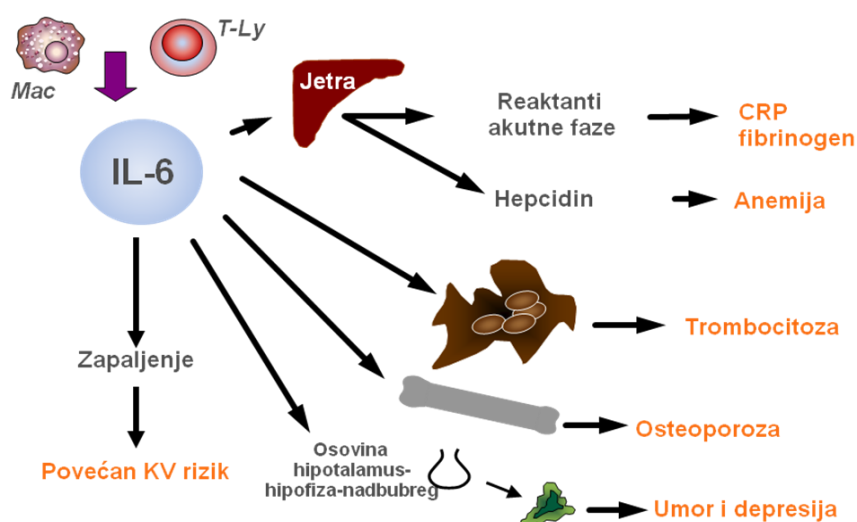
Antigen prezentujuće ćelije (APČ), nakon obrade antigena, aktiviraju specifične T ćelije čiji citokini aktiviraju ćelije monocitno/makrofagnog sistema (Mo/Mf). Ove ćelije nakon aktivacije sekretuju brojne proinflamatorne citokine započinjući zapaljenski proces. Regulatorne T ćelije kontrolišu inflamaciju antiinflamatornim citokinima. Modifikovano prema van Vollenhoven RF 2009.

Za pojavu ekstraartikularnih manifestacija odgovorni su i neki od proinflamatornih citokina koji se normalno nalaze u sinoviji. Oni sa oslobađaju iz zapaljenske sinovije, migriraju u krv i daju brojne sistemske efekte. Među njima se posebno izdvajaju TNF-alfa i IL-6 sa brojnim sistemskim efektima kao što je prikazano na slici 1.3 i slici 1.4.



**Slika 1.3 Sistemski uticaji specifični za TNF-alfa u patogenezi RA.** stimulacija odgovora akutne faze, stimulacija angiogeneze preko ekspresije adhezionih molekula, izazivanje sistemske osteoporoze preko RANK liganda, destrukcija zglobne hrskavice i kosti preko povećane sinteze metaloproteinaza

TNF- $\alpha$  je dugo zauzimao centralno mesto u patogenezi RA, kako zbog svojih brojnih sistemskih efekata, tako i zbog činjenice da utiče i na produkciju drugih proinflammatoryh citokina (IL-6, IL-1, IL-8, GM-CSF) pa se naziva i regulatornim citokinom. On takođe autokrinim dejstvom na Mo/Mf ćelije stimuliše sopstvenu produkciju što omogućava održavanje zapaljenskog procesa nezavisno od antigenske stimulacije. Međutim, vremenom IL-6 se izdvojio kao ključni citokin u patogenezi RA zbog mogućnosti aktivacije preko 2 vrste receptora što mu donosi poseban značaj u patogenezi ekstraartikularnih manifestacija. IL-6 doprinosi brojnim sistemskim efektima uključujući odgovor akutne faze (Choy E i sar. 2004), anemiju (McGrath H, Rigby P 2004), umor i raspoloženje (Chrousos G i sar. 1995, Straub R i sar. 2007, Perlstein R i sar. 1993), sistemsku osteoporozu i trombocitozu (Choy E i sar. 2004), metabolizam lipida (Al-Khalili L i sar. 2006, van Hall G i sar. 2003) i porast KV rizika (Dayer JM i sar. 2010).

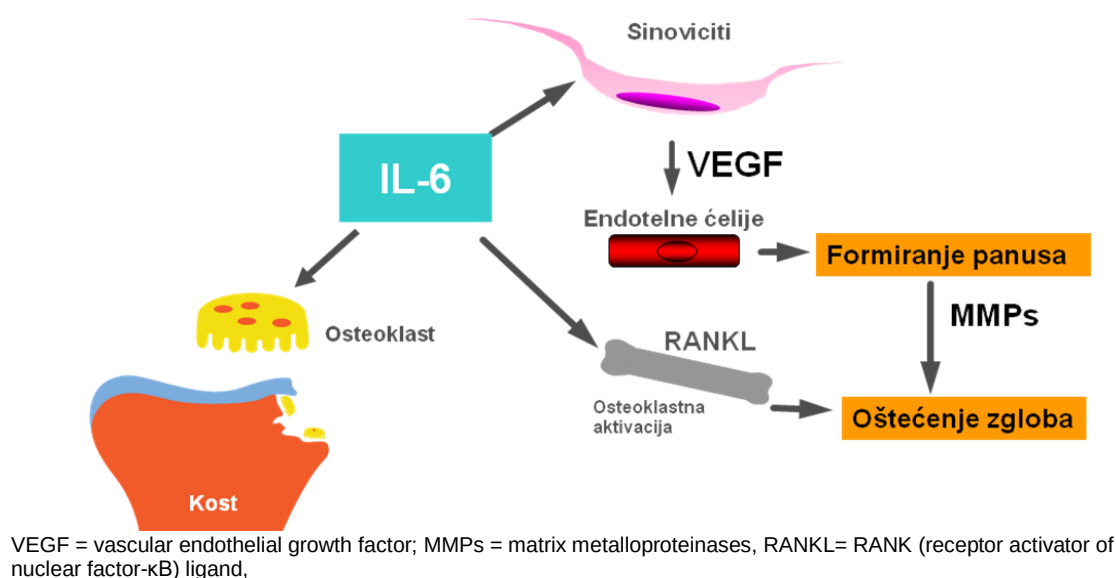


**Slika 1.4. IL-6 ispoljava pleotropno dejstvo.** IL-6 doprinosi karakterističnim znacima i simptomima RA putem uticaja na mnoge organe. Na slici je sumiran doprinos IL-6 sistemskim efektima RA uključujući odgovor akutne faze, anemiju, umor i raspoloženje, sistemsku osteoporozu i trombocitozu, metabolizam lipida i porast KV rizika

#### 1.1.4 IL-6: ključni citokin u patogenezi ekstraartikularnih manifestacija

IL-6 se generalno smatra pro-inflamatornim citokinom i njegov nivo raste u odgovoru na inflamaciju. Radi se inače o citokinu koji je uključen u mnoge biološke procese, uključujući inflamaciju i imunološki odgovor (Pedersen BK i sar. 2003, Hodge DR i sar. 2005), funkcije mozga (Balschun D i sar. 2004, Craddock D, Thomas A, 2006) i umor

(Spath-Schwalbe E i sar. 1998). U RA on doprinosi karakterističnim znacima i simptomima bolesti putem uticaja na mnoge organe (Slika 1.5). IL-6 stimuliše proteine akutne faze u jetri (Choy E i sar. 2004), i dovodi do anemije stimulacijom hepatocita da luče hepcidin koji je negativan regulator metabolizma gvožđa (McGrath H, Rigby P 2004). Povećan nivo IL-6 u RA takođe utiče na raspoloženje, umor i bol putem uticaja na hipotalamus-hipofiza-nadbubreg osovinu (Chrousos G i sar. 1995, Straub R, Cutolo M 2007, Perlstein R i sar. 1993) i doprinosi razvoju sistemske osteoporoze menjanjem metabolizma kostiju (Choy E i sar. 2004)(Slika 1.5). Inflamacija usled porasta IL-6 vodi povećanom KV riziku preko uticaja na metabolizam lipida, dok povećan nivo IL-6 pokreće sazrevanje trombocita i povećava trombocitozu. Rezultati nekih istraživanja potenciraju da je jedna od glavnih funkcija IL-6 da umanjí inflamatorni odgovor, primarno supresijom produkcije TNF- $\alpha$  i IL-1.

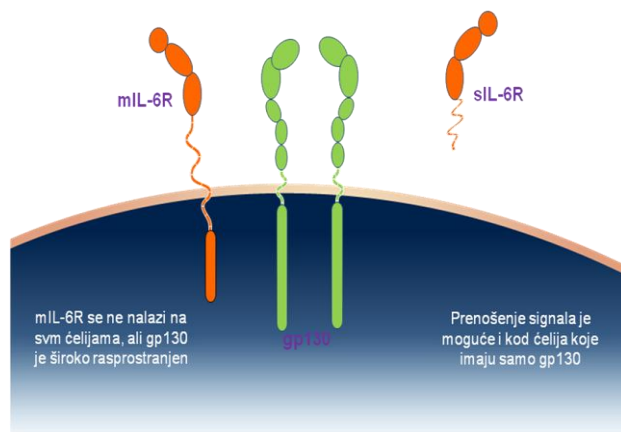


**Slika 1.5. Efekat IL-6 na kosti i zglobove u RA.** IL-6 aktivira osteoklaste koji resorbuju kost i na taj način dovodi do erozija na kostima u RA. Takođe preko formiranja panusa i dejstva MMPs dovodi do oštećenja zglobova

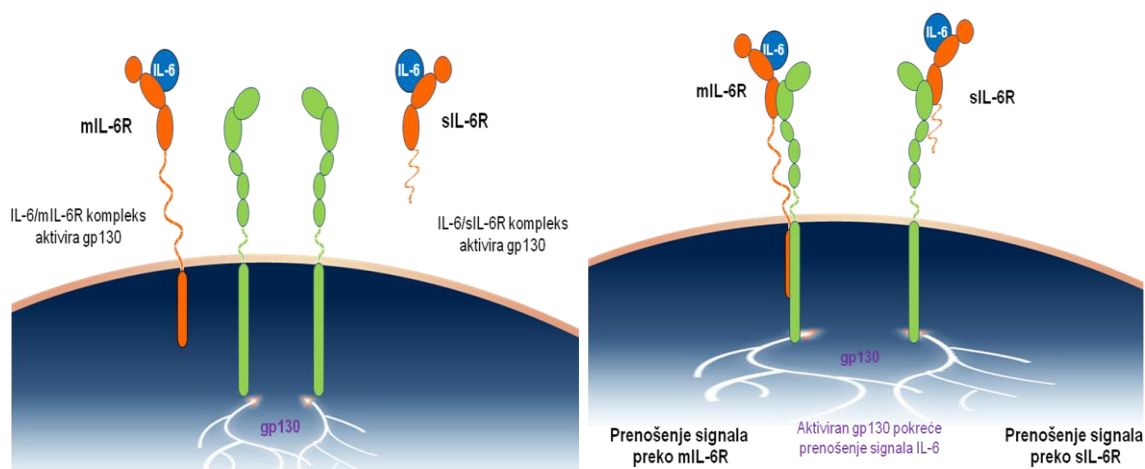
Dejstvo IL-6 se odvija preko receptora koji se sastoji od 2 podjedinice: **gp130 membranskog proteina** koji je odgovoran za intracelularni prenos signala i **alfa lanca** koji se nalazi van ćelije i za koji se vezuje IL-6. Alfa lanac čine membranski deo receptora (mIL-6R) koji se nalazi na hepatocitima, neutrofilima monocito/makrofagima i na nekim subpopulacijama limfocita i solubilni deo receptora (sIL-6R) koji nastaje proteolizom vanćelijskih delova mIL-6R ili alternativnim povezivanjem mRNA (Slika 1.6).

Vezivanjem IL-6 za membranski IL-6 receptor nastaje kompleks IL-6/mIL-6R koji se spaja sa membranskim proteinom gp130 i indukuje prenos signala u ćeliju (Slika 1.7). U ćelijama koje nemaju mIL-6R stvara se kompleks sa solubilnim receptorom (IL-6/sIL-

6R) koji takođe indukuje prenos signala u ćeliju preko gp 130 proteina, tzv. proces transsignalizacije.



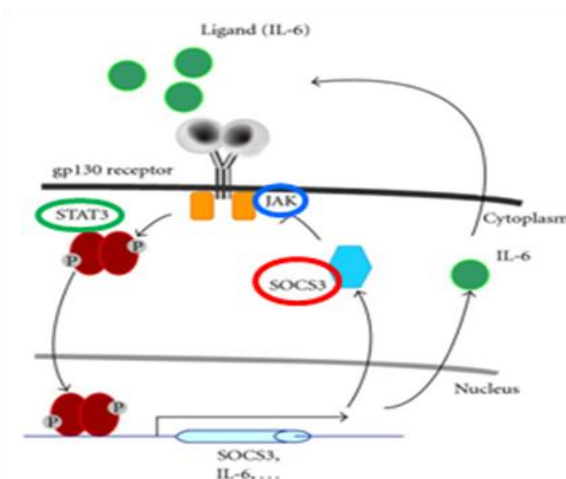
**Slika 1.6. Receptor za IL-6.** Receptor se sastoji iz: membranskog dela (mIL-6) koji je vezan za ćelijsku membranu i solubilnog dela (sIL-6R) koji nastaje proteolizom vanćelijskih delova mIL-6R ili alternativnim povezivanjem (spajanjem) mRNA. Treći deo IL-6 receptora je glikoprotein (gp)130 koji se aktivira nakon vezivanja IL-6 i koji prenosi signal u ćeliju. mIL-6R se nalazi na hepatocitima, neutrofilima, monocito/makrofagima i na nekim subpopulacijama limfocita



**Slika 1.7. Aktivacija gp130 proteina i prenošenje signala IL-6 preko membranskog i solubilnog receptora.** IL-6 se vezuje kako za membranski, tako i za solubilni IL-6 receptor. Nakon vezivanja IL-6, kompleks IL-6/mIL-6R se povezuje sa membranskim proteinom gp130 i indukuje prenos signala u ćeliju. U ćelijama koje nemaju mIL-6 R stvara se kompleks sa solubilnim receptorom (IL-6/sIL-6R) koji takođe indukuje prenos signala u ćeliju - proces transsignalizacije. Na ovaj način IL-6 aktivira i ćelije koje nemaju mIL-6R.

Na ovaj način IL-6 aktivira i ćelije koje nemaju mIL-6R i može da deluje na bukvalno sva tkiva u organizmu vezujući se za ubikvitarno rasprostranjen gp130 (Jones SA i sar. 2005). Aktivacija gp130 receptora stimuliše janus-tirozin kinazu (JAK) koja dovodi do

fosforilacije i aktivacije STAT3 molekula (signal transducer and activator of transcription). Aktiviran, on se translocira u jedro gde pokreće transkripciju različitih molekula uključujući i proteine koji suprimiraju citokinski signal (SOCS3-suppressors of cytokine signalling). **SOCS3 služi kao medijator negativne povratne sprege na IL-6 signalu**, inhibicijom na nivou JAK. Tako da sa jedne strane imamo sekreciju IL-6 i dalju aktivaciju STAT3, a sa druge strane inhibiciju JAK i STAT3 molekula. (Slika 1.8).



**Slika 1.8. Prenošenje signala IL-6 preko gp130 receptora.** Aktivacija gp130 receptora stimuliše JAK (janus-tirozin kinazu) koja dovodi do fosforilacije i aktivacije STAT3 molekula (signal transducer and activator of transcription). Aktiviran, on se translocira u jedro gde pokreće transkripciju različitih molekula uključujući i SOCS3 (supressors of cytokine signalling) i IL-6. SOCS3 inhibira aktivaciju JAK i STAT3. Sekretovan IL-6 dalje aktivira STAT3. Modifikovano prema Jones SA i sar. 2005.

Pored celularnog imuniteta u patogenetske procese ekstraartikularnih manifestacija se uključuje i humoralni imunitet. Aktivirani T limfociti pored stimulacije ćelija Mo/Mf sistema, takođe dovode do aktivacije i B limfocita sa sintezom autoantitela, formiranjem imunskih kompleksa i aktivacijom kaskade komplementa (Zhang ZX i sar. 2001). Danas se smatra da IL-6 ima ključnu ulogu u transformaciji B ćelija u plazma ćelije i nađena je pozitivna korelacija nivoa IL-6 i koncentracije reumatoidnog faktora (Smith JB i sar. 2002). Reumatoidni faktor (RF), antitelo na Fc fragment normalnog imunoglobulina G (IgG), je osnovni serološki marker reumatoidnog artritisa i njegov visok titar je uvek povezan sa težim oblikom bolesti. Tako se reumatoidni vaskulitis uglavnom javlja kod osoba sa visokim koncentracijama reumatoidnog faktora, IgM klase, koji je jako efikasan u aktivaciji komplementa. Taloženje imunskih kompleksa, koji sadrže IgM RF, unutar perivaskularnog tkiva dovodi do inflamacije i pojave vaskulitisa. Početkom ovog veka je otkriveno još jedno antitelo koje pokazuje mnogo veću specifičnost za reumatoidni artritis i javlja se u ranim fazama bolesti (Goldbach-Mansky R i sar. 2000). To je antitelo na ciklični citrulinisani peptid (anti-CCP), antigen koji se danas smatra glavnim

autoantigenom odgovornim za zapaljensku reakciju i destrukciju tkiva. Visoka koncentracija ovih antitela je obično vezuje za teži oblik bolest i pojavu vanzglobnih manifestacija (Gerli R i sar. 2008). Određivanje ova dva tipa autoantitela je deo rutinske dijagnostike ranog poliartritisa.

Pored sinteze antitela, novija saznanja ističu i druge funkcije B limfocita (Martinez-Gamboa L i sar. 2006). Utvrđeno je da oni sintetišu i proinflamatorne citokine, pre svega TNF- $\alpha$ , IL-6 i limfotoksin, a takođe su efikasni i kao antigen-prezentujuće ćelije. Ovo se posebno odnosi na one B limfocite koji, tokom procesa sazrevanja, na svojoj površini imaju visoko eksprimirane CD 20 molekule, ukazujući da ove ćelije nisu samo pasivni prekursori plazma ćelija. Ovih molekula nema na površini plazma ćelija čija funkcija je samo sekrecija antitela. Zbog svega ovoga, promenila se slika o ulozi B limfocita u patogenezi reumatoidnog artritisa, ukazujući da su B limfociti možda čak i važniji od T limfocita u patogenezi ove bolesti.

### **1.1.5 Klinička slika**

Osnovna karakteristika reumatoidnog artritisa je simetrični periferni poliartritis (Kelli 2006). Obično su zahvaćeni mali zglobovi prstiju šaka i stopala, a otok zglobova prati jutarnja ukočenost koja traje duže od jednog sata. Dužina jutarnje ukočenosti zavisi od stepena sinovijske inflamacije i koristan je parametar za praćenje aktivnosti bolesti.

Početak bolesti je različit. Najčešće se ispoljava postepeno tokom nekoliko nedelja ili meseci neodređenim tegobama od stane koštano-zglobnog sistema sve dok pojava sinovitisa ne postane očigledna. U manjeg broja bolesnika javlja se akutan razvoj poliartritisa koji je obično praćen opštim simptomima poput febrilnosti, anoreksije i limfadenopatije. Moguća je i pojava oligoartikularne forme bolesti, ali su obično zahvaćana tipična zglobna područja i vremenom se ispoljava simetričnost u zahvatanju zglobova što je karakteristika reumatoidnog artritisa. Često su prisutni i znaci sistemske upale: slabost, malaksalost, limfadenopatija i febrilnost, a kod starijih osoba i mialgije.

Najčešća klinička prezentacija bolesti je simetričan poliartritis sa zahvatanjem ručnih, metakarpofalangealnih (MCP) i proksimalnih interfalangealnih (PIP) zglobova šaka, zatim skočnih i metatarzofalangealnih (MTP) zglobova stopala. Mogu biti zahvaćeni i zglobovi kolena, laktova, ramena i kukova. Aksijalni i centralni zglobovi (atlantoaksijalni, sternoklavikularni, temporomandibularni i krikoaritenoidni) su zahvaćeni ređe.

Tok bolesti je nepredvidiv, ali uglavnom progresivan. Ustanovljeno je da se sinovitis javlja rano i da se supresijom zapaljenske reakcije smanjuje oštećenje

zglobova. Danas je poznato da stalna zapaljenska aktivnost određuje stepen agresivnosti bolesti. Pri tome, **vreme trajanja je važnije od intenziteta zapaljenja** i najbolje koreliše sa stepenom oštećenja zglobova: zapaljenje x vreme = oštećenje. U delimičnom predviđanju toka bolesti pomaže nam prisustvo tzv, nepovoljnih prognostičkih faktora. To su muški pol, prisustvo reumatoidnog faktora, visok titar RF, prisustvo potkožnih čvorića, perzistentni sinovitis i drugi, koji su značajni i za odluku o načinu lečenja. Većina lečenih bolesnika bude u stabilnoj višegodišnjoj remisiji sa manjim fluktuacijama u aktivnosti bolesti. Međutim, strukturna oštećenja zglobova su kumulativna i ireverzibilna (Lindqvist E i sar. 2003, Wolfe F i sar. 1998).

Sem tipičnih promena na zglobovima, kod ovih bolesnika srećemo i vanzglobne manifestacije koje značajno utiču na prognozu bolesti (Tabela 1.1). Javljaju se uglavnom kod seropozitivnih bolesnika i zahtevaju agresivno lečenje. Najčeće se sreću: serozitis, vaskulitis kože i visceralnih organa, glomerulonefritis, bronhiolitis, fibroza pluća. Poslednjih godina se kao posebna vanzglobna manifestacija bolesti izdvaja ishemijska bolest srca zbog ubrzanе ateroskleroze.

**Tabela 1.1. Ekstra-artikularne manifestacije u reumatoidnom artritisu**

| Zahvaćeni sistem          | Manifestacija bolesti                             |
|---------------------------|---------------------------------------------------|
| Koža                      | Reumatoidni čvorići, vaskulitis                   |
| Oči                       | Keratoconjuktivitis sicca, iritis, episkleritis   |
| Usna duplja               | Sicca sindrom                                     |
| Respiratorni sistem       | Intersticijalna fibroza, plućni noduli, pleuritis |
| Srce                      | Perikarditis, miokarditis, noduli na valvulama    |
| Nervni sistem             | Mononeuritis                                      |
| Jetra                     | Porast transaminaza                               |
| Hematološke manifestacije | Anemija, trombocitoza, limfadenopatija            |
| Vaskularne promene        | Vaskulitis, <b>ubrzana ateroskleroza</b>          |

### 1.1.6 Dijagnoza

Patognomoničan klinički ili laboratorijski nalaz za postavljanje sigurne dijagnoze reumatoidnog artritisa ne postoji. Danas se za postavljanje dijagnoze koriste novi EULAR-ovi kriterijumi iz 2010. Godine (Aletaha D i sar. 2010), mada su još uvek široko u upotrebi i kriterijumi Američkog udruženja reumatologa (American College of Rheumatology-ACR) iz 1987. godine prema kojima je bila postavljena dijagnoza i našim

bolesnicima uključenim u studiju (Tabela 4.1) (Arnett FC i sar. 1988). S obzirom da su ACR kriterijumi napravljeni kao klasifikacioni za bolesnike sa ispoljenom bolešću oni su manje senzitivni i specifični u ranom reumatoidnom artritisu. Na osnovu njih je teško postaviti dijagnozu u ranom stadijumu bolesti ili u slučajevima sa atipičnim početkom. Subkutani čvorići su retko prisutni na početku bolesti, prve promene na radiografijama se javljaju nakon 6 meseci i to kod samo 1/3 bolesnika, a oko 30% bolesnika je seronegativno (nije dokazano prisustvo reumatoidnog faktora). Zbog toga su i definisani novi EULAR-ovi kriterijumi prema kojima je moguće postaviti dijagnozu u jako ranom stadijumu bolesti.

Poslednjih godina se ističe značaj magnetne rezonance u detekciji ranog edema kosti i proliferacije sinovije, pre pojave radiografskih promena, ali je njena rutinska primena ograničena. Takođe se koristi Doppler ultrasonografija za detekciju rane faze proliferacije sinovije i destrukciju zglobne hrskavice i subhondralne kosti. Međutim, nalazi dobijeni ovim metodama vizuelizacije još uvek nisu ušli u dijagnostičke kriterijume. Zbog svega ovoga poseban značaj se pridaje uzimanju anamneze i kliničkom pregledu.

### **1.1.7 Procena aktivnosti reumatoidnog artritisa**

S obzirom da je periferni artritis glavna klinička manifestacija bolesti, broj otečenih i bolnih zglobova je glavni parametar aktivnosti i težine bolesti. Danas se, zbog svoje jednostavnosti, najšire primenjuje modifikovani skor aktivnosti bolesti (Modified disease activity scor 28 - mDAS 28), kojim se procenjuje bol i otok 28 zglobova na tipičnim zglobnim područjima za reumatoidni artritis (Tabela 4.2) (Prevoo MLL i sar. 1995). Od drugih kliničkih parametara analizira se funkcionalna sposobnost bolesnika, korišćenjem modifikovanog upitnika za procenu zdravstvenog stanja (modified Health Assessment Questionnaire – mHAQ) (Tabela 4.3) (Pincus T i sar. 1983). Bol i opšte zdravstveno stanje se procenjuje korišćenjem vizuelne analogne skale (VAS) od 0-100 mm. Koristi se kako subjektivna procena od strane bolesnika, tako i subjektivna procena od strane lekara.

Od laboratorijskih testova koriste se brzina sedimentacije eritrocita (SE), koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP), reumatoidnog faktora i anticitrulinskih antitela (anti-CCP), a u novije vreme i koncentracija proinflamatornih citokina. Dok su SE i CRP parametri za procenu aktivnosti bolesti, reumatoidni faktor i anti CCP antitela imaju prognostički značaj.

Za procenu strukturnog oštećenja zglobova koristi se klasična radiografija šaka i stopala. Na osnovu procene suženja zglobnog prostora, prisustva jukstraartikularne osteoporoze, erozije kosti, prisustva subluksacije i luksacije, kao i ankiloze, procenjuje se



težina bolesti. Za procenu ranih promena na kostima nezaobilazna je magnetna rezonanca putem koje je moguća detekcija edema kosti koji, ukoliko se ne primeni terapija, progredira u erozije, kao i otkrivanje subkliničkog sinovitisa i procenu agresivnosti bolesti. U svakodnevnom radu takođe se koristi ultrasonografski pregled zglobova.

### **1.1.8 Terapija**

Tradicionalni koncept lečenja reumatoidnog artritisa, poznat kao terapijska piramida, je definisan 80-tih godina prošlog veka. Ublažavanje simptoma i znakova zapaljenja su tada bili krajnji cilj u lečenju reumatoidnog artritisa. Počinjalo se sa nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), a zatim su u terapiju uvođeni tzv. lekovi druge linije koji su mogli da promene prirodni tok bolesti, pa su nazvani - bolest modifikujući lekovi (BML). U to vreme se reumatoidni artritis smatrao bolešću sa sporom progresijom i niskom stopom smrtnosti.

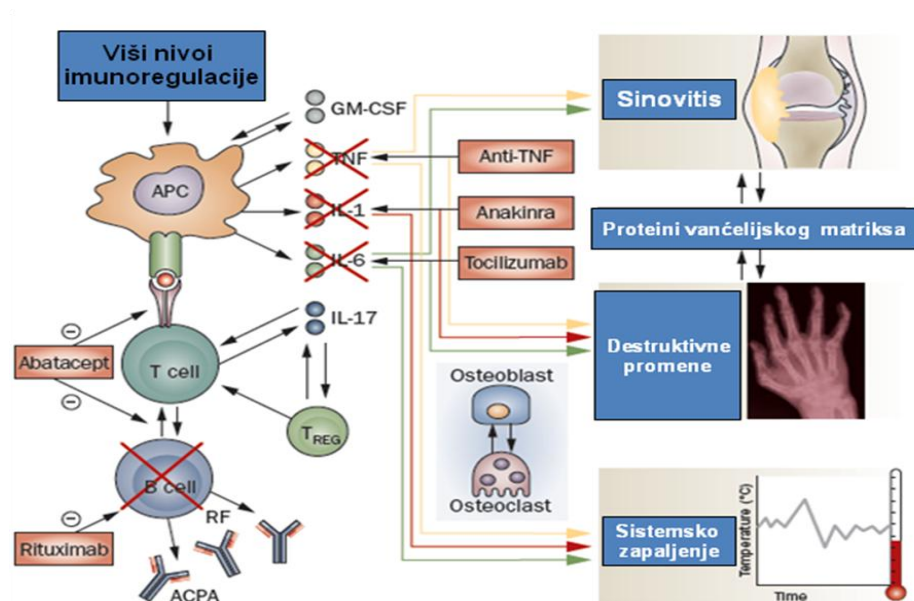
Saznanja da se radiološke promene na zglobovima (erozije i resorpcija subhondralne kosti) mogu javiti unutar prve 2-3 godine bolesti, nametnulo je potrebu za ranom i agresivnom terapijom. Postavljen je novi cilj u lečenju reumatoidnog artritisa - usporiti progresiju strukturnih oštećenja zglobova. Tako je početkom 90-ih godina potpuno promenjen koncept lečenja reumatoidnog artritisa - što ranija primena BML, pre nastanka oštećenja zglobova (Emery P i sar. 1994).

Danas se u ranoj fazi bolesti najviše koriste kortikosteroidi, zbog brze i snažne supresije zapaljenskog procesa. Oni su takođe efikasni kao "terapija premošćavanja" kod uvođenja bazične terapije dok se čeka pun terapijski efekat lekova koji modifikuju bolest. Lekovi iz grupe tzv. bolest modifikujućih lekova utiču na zapaljenski proces različitim i još uvek nedovoljno poznatim mehanizmima. Za većinu je pokazano da menjaju prirodni tok bolesti, a neki i usporavaju destrukciju zglobova. Standardni BML obuhvataju: hlorohin, sulfasalazin, leflunomid i metotreksat. Hlorohin ima dobar efekat na funkcionalnu sposobnost bolesnika, ali nema dokaza da u monoterapiji smanjuje ili prevenira radiološku progresiju bolesti. Pogodan je za kombinovanu terapiju jer povećava terapijski učinak drugih lekova bez uticaja na učestalost i težinu neželjenih efekata tih lekova. Sulfasalazin je lek sa antiinflamatornim ali i imunomodulatornim dejstvom, pa se njegova efikasnost često poredi sa metotrekسات. Danas se često koristi u kombinovanoj terapiji zbog dobre podnošljivosti i blagih neželjenih efekata.

Metotreksat (MTX) posle više decenija široke kliničke primene i dalje ostaje jedan od najefikasnijih lekova u terapiji reumatoidnog artritisa. Precizan mehanizam dejstva je nepoznat. Poznato je da ima citotoksično, antiinflamatorno i imunomodulatorno dejstvo i

najverovatnije kombinacija ovih dejstva dovodi do tako povoljnog terapijskog odgovora. Metotreksat smanjuje sve parametre aktivnosti reumatoidnog artritisa, dok su podaci o njegovom uticaju na radiografske znake progresije bolesti različiti. Zbog ovoga se MTX često koristi u kombinovanoj terapiji sa drugim BML (Dell JR i sar. 1996). Druga važna karakteristika je da ima naglašen „cortico-sparing“ efekat. Zbog visoke efikasnosti, male toksičnosti i niske cene, postao je zlatni standard u lečenju reumatoidnog artritisa.

U slučaju refraktarnih oblika bolesti, danas se rutinski u terapiju uvode tzv. biološki lekovi, tj. anticitokinska terapija koja je usmerena na blokiranje funkcije TNF $\alpha$  (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, cetrolizumab pegol), kao i terapija anti CD 20 monoklonskim antitelima (rituximab)(Slika 1.9). Primena ovih lekova je unela revoluciju u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritisom i tokom višegodišnje primene dokazala svoju efikasnost i bezbednost. Sada se ovi lekovi primenjuju prema preporukama EULAR-a koje se periodično obnavljaju (Smolen JS i sar. 2014) a još uvek nema jasnih stavova o vremenu prekida ove terapije kod bolesnika koji su u višegodišnjoj remisiji.

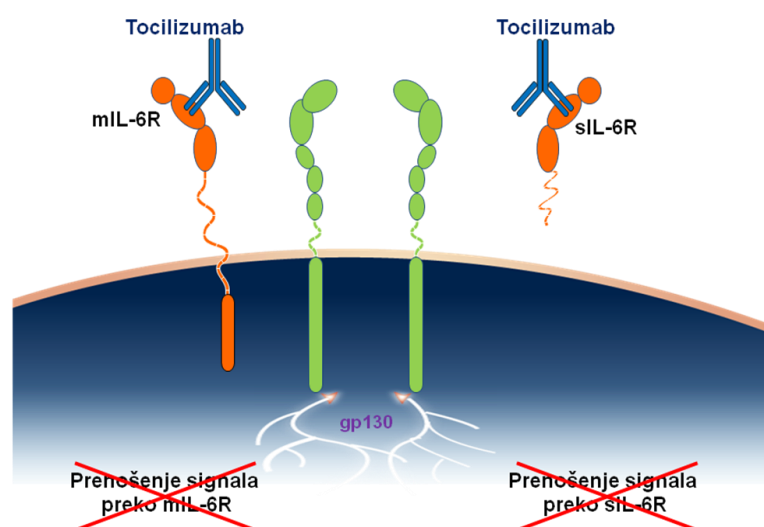


**Slika 1.9. Mesta delovanja anticitokinskih lekova i blokatora CD20+ limfocita.**

U svim ovim slučajevima metotreksat je nezaobilazan u kombinovanoj terapiji. Modifikovano prema van Vollenhoven RF 2009.

Otkrićem da IL-6 ima centralno mesto u patogenezi RA, sintetisano je humanizovano monoklonalno antitelo koje inhibira dejstvo ovog citokina blokiranjem njegovog receptora (Slika 1.10). Ovo antitelo, pod imenom tocilizumab, je 2009. g. odobreno za lečenje bolesnika sa RA. Prema poslednjim EULAR-ovim preporukama, ovaj lek je zajedno sa

anti TNF lekovima u prvoj liniji terapije bolesnika sa reumatoidnim artritisom koji imaju neadekvatan odgovor na prethodno lečenje lekovima koji modufikuju tok bolesti. Pokazana je snažna supresija inflamacije i smanjenje aktivnosti RA uz usporenje progresije bolesti, što ga uz činjenicu da je jedini biološki lek koji se može primeniti kao monoterapija, svrstava u skoro idealne lekove za terapiju RA. Iako je bezbednost ovog leka visoka, što potvrđuje i činjenica da je 2011. g. registrovan i za primenu kod dece sa artritisom, zapažen je porast lipida nakon njegove primene i ispoljila se sumnja o porastu aterogenog indeksa. U toku su velike studije u kojima se ispituje da li snažna supresija inflamacije koja dovodi do brojnih povoljnih antiaterogenih efekata, uključujući i porast HDL holesterola (koji je značajan nakon blokade IL-6 receptora zbog smanjenja CRP-a), poništava ovaj neželjeni efekat leka.



**Slika 1.10. Blokada prenosa signala IL-6 vezivanjem leka za njegovo mesto na membranskom i solubilnom receptoru.** Umesto IL-6 za membranski ili solubilni IL-6 receptor se vezuje tocilizumab. Nakon vezivanja leka, kompleks lek/mIL-6R ne može da aktivira gp130 protein i prenos signala u ćeliju je inhibiran.

## 1.2 UBRZANA ATEROSKLEROZA U REUMATOIDNOM ARTRITISU

### 1.2.1 Učestalost kardiovaskularnih bolesti i subkliničke ateroskleroze u reumatoidnom artritisu

Kardiovaskularne bolesti (KVB), na čelu sa ishemijskom bolesti srca (IBS), se ističu kao vodeći uzrok letaliteta u bolesnika sa reumatoidnim artritisom i odgovorne su za skoro 50% smrtnih slučajeva u ovoj populacionoj grupi (Myllykangas-Luosujarvi R i sar. 1995,

Van Doornum S i sar. 2002, Goodson N 2002, Solomon DH i sar. 2003, Book C i sar. 2005, Meune C i sar. 2009, Avina-Zubieta JA i sar. 2012, Nurmohamed MT i sar. 2009). Dva su moguća objašnjenja za ovakav letalitet: ili se radi o češćem prisustvu koronarne bolesti ili je ona kod ovih bolesnika praćena većom smrtnošću nego u opštoj populaciji. Prema nekim autorima KVB se javljaju u ranoj fazi RA (Young A i sar. 2007), po drugima ne (Södergren A i sar. 2010) dok neki govore i o tome da KVB mogu da predhode pojavi RA (Maradit-Kremers H i sar. 2005, Bartoloni E i sar. 2010).

Solomon i saradnici su pokazali da žene obolele od reumatoidnog artritisa imaju 2 puta veći rizik za razvoj infarkta miokarda u odnosu na žene bez reumatoidnog artritisa (Solomon DH i sar. 2003). Povećan rizik je takođe pokazan i u muškaraca (Fischer LM i sar. 2004). Takođe se navodi značajno veći rizik za razvoj kongestivne srčane slabosti u ovih bolesnika, kao i to da se ovaj rizik ne može objasniti porastom tradicionalnih faktora rizika (Nicola PJ i sar. 2005). Važno je istaći da povećan rizik za razvoj infarkta miokarda nije ograničen na osobe sa ispoljenom bolešću već je zapažen i u fazi ranog poliartritisa ukoliko su bolesnici seropozitivni. Pokazano je da su ovi bolesnici takođe pod povećanim rizikom i od prevremene smrti zbog koronarne bolesti (Goodson N i sar. 2002). Ova grupa autora posebno naglašava da seropozitivne žene imaju dvostruko veći, a one mlađe od 65 godina, čak tri puta veći rizik od smrtnog ishoda zbog kardiovaskularne bolesti, nego žene u opštoj populaciji. Ovi nalazi ukazuju da promene koje utiču na porast mortaliteta u bolesnika sa reumatoidnim artritisom, mogu biti prisute jako rano tokom prirodnog toka bolesti. Zbog značaja CVB u bolesnika sa RA Evropsko udruženje reumatologa je definisalo preporuke za smanjenje KV rizika (Peters MJ i sar. 2010).

Pravu učestalost kardiovaskularnih bolesti je teško tačno proceniti jer one pokazuju sklonost da ostaju asimptomatske u bolesnika sa reumatoidnim artritisom. (Wallberg-Jonsson S i sar. 1997, Van Doornum S i sar. 2002, Gonzalez-Juanatey C i sar. 2003, McEntegart A i sar. 2001, Wislowska M i sar. 1998, del Rincon I i sar. 2001, Wolfe F i sar. 2000). Ovi bolesnici obično nemaju klasične simptome angine pectoris pa se kod njih češće sreće neprepoznati infarkt miokarda ili iznenadna srčana smrt (Maradit-Kremers H i sar. 2005, Goodson N i sar. 2005). Druga grupa autora ističe da bolesnici sa RA koji su imali akutni koronarni sindrom češće imaju recidiv ishemijskog događaja, sa atipičnom prezentacijom (Banks MJ i sar. 2001, Douglas KM i sar. 2006). Praćenjem ovih bolesnika nakon akutnog koronarnog događaja u prvih 30 dana, zabeležen je porast mortaliteta u odnosu na opštu populaciju (Van Doornum S i sar. 2005). Iz ovoga proizilazi da se recidiv akutnog koronarnog sindroma u bolesnika sa reumatoidnim artritisom javlja češće, ranije i da je praćen većom smrtnošću u odnosu na komparabilnu kontrolnu grupu. U prilog tome govore i podaci post-mortem studija koje su

analizirale promene na koronarnim arterijama bolesnika sa RA u odnosu na opštu populaciju (komparabilnih prema starosti, polu i KV anamnezi) čiji je zaključak da su kod bolesnika sa RA postojale manje aterosklerotske promene a veći stepen inflamacije i nestabilnosti plaka u odnosu na grupu bez RA (Aubry MC i sar. 2007). Lošiji ishod KVB u ovih bolesnika je povezan sa markerima lošijeg ishoda samog reumatoidnog artritisa, kao što su seropozitivnost, stepen sistemske inflamacije, broj upaljenih zglobova i prisustvo ekstraartikularnih manifestacija (Gabriel SE i sar. 2010. Goodson NJ i sar. 2005. Farragher TM i sar. 2007. Gerli R i sar. 2008). Prema njihovim nalazima stepen inflamacije je vodeći faktor rizika za ovakav ishod bolesti. Potvrda ovim nalazima su i ove godine objavljeni rezultati Solomona i sar o značaju aktivnosti bolesti za porast CV rizika gde je poredeći bolesnike sa visokom aktivnošću bolesti, odnosno remisijom dobijeno 53% smanjenje CV rizika (Solomon i sar 2015). Sledeća potvrda značaja inflamacije dolazi od Myasoedova E i sar koji su pokazali povećanje CV rizika u odnosu na vreme koji je potrošeno u okviru svakog recidiva bolesti, kao i da kontrola inflamacije ima značajan povoljan efekat na CV rizik u ovih bolesnika (Myasoedova E i sar. 2015). U skladu sa ovim nalazima su i podaci velike meta analize koja je obuhvatala preko 200 000 pacijenata, u kojoj je pokazan povoljan efekat MTX-a i TNF-blokatora na smanjenje CV rizika (Roubille C i sar. 2015). O značaju anti TNF terapije govori i rad Ljung-a i sar koji su analizirali rizik za pojavu akutnog koronarnog sindroma u bolesnika sa RA u odnosu na opštu populaciju (Ljung L i sar. 2014). U okviru značaja smanjenja aktivnosti bolesti navodi se značaj promene u nivou lipoproteina i HDL holesterola tokom jednogodišnjeg prospektivnog praćenja 90 bolesnika ( Liao KP i sar 2015).

U bolesnika sa visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti, važno je rano otkrivanje aterosklerotskih promena na krvnim sudovima, pre pojave kliničkih simptoma, kako bi se prevenirala ireverzibilna oštećenja. Kao senzitivni marker rane, subkliničke ateroskleroze danas se smatra porast debljine intimo-medijalnog kompleksa, tzv. intima-media thickness (IMT) (deGroot E i sar. 2004) i može se izmeriti ultrasonografijom arterijskih krvnih sudova. Definisan kao rastojanje između najjasnijeg eha dobijenog sa granične linije lumen-intima i eha sa granične linije media-adventicija (Pignoli P i sar. 1986) obuhvata endotel, vezivno tkivo i glatke mišiće, koji predstavljaju mesta nakupljanja lipida i formiranja plakova, Ovako definisan IMT izmeren na karotidnim arterijama se smatra markerom generalizovane ateroskleroze (O'Leary DH i sar. 1996). Pokazano je da prisustvo ateroskleroze karotidnih arterija strogo koreliše sa ateroskleroznim promenama na koronarnim arterijama, dok porast IMT karotidnih arterija koreliše sa klinički ispoljenom koronarnom bolešću (ARIC 1997, O'Leary DH i sar. 1999, Burke GL i sar. 1995).

Analizom IMT u velikoj populacionoj studiji na preko 15 000 osoba u SAD (the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study) nađeno je da porast IMT za 0,2 mm povećava relativni rizik za infarkt miokarda za 33%, a za infarkt mozga za 28% (ARIC 1997). Druga grupa autora, takođe na osnovu nalaza populacione studije o aterosklerozi u Americi (CHS- the Cardiovascular Health Study) ističe da porast IMT za 0,2 mm čak duplira rizik za pojavu KV događaja (O'Leary DH i sar. 1999). S obzirom da se radi o neinvazivnoj, preciznoj, brznoj i lako primenljivoj metodi, ona je danas najšire prihvaćen metod za procenu subkliničke ateroskleroze.

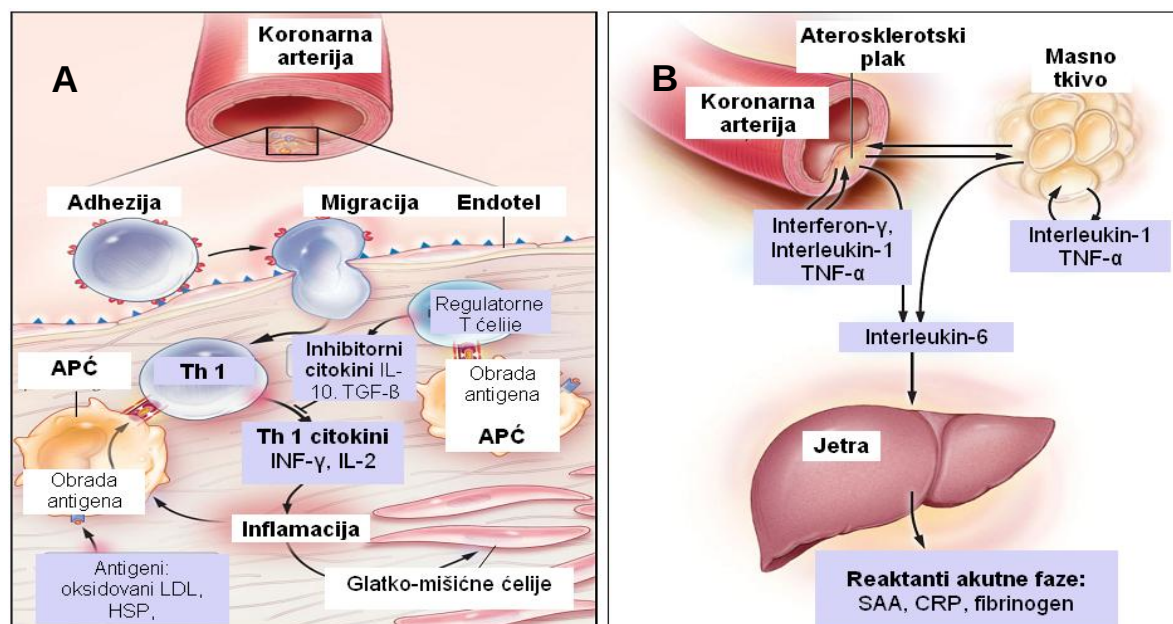
Paralelno sa kliničkim studijama koje su ispitivale učestalost simptomatske i asimptomatske ishemijske bolesti srca, u bolesnika sa reumatoidnim artritism, sprovedene su i studije prevalence asimptomatske ateroskleroze. Merenjem debljine intimo-medijalnog kompleksa karotidnih arterija u bolesnika se reumatoidnim artritism dokazana je veća zastupljenost subkliničke ateroskleroze u odnosu na opštu populaciju kao i njena prediktivna vrednost za razvoj KVB (Wallberg J i sar. 2001, Park YB i sar. 2002, Kumeda Y i sar. 2002, Nagata-Sakurai M i sar. 2003, Alkaabi JK i sar. 2003, Gonzalez-Juanatey C i sar. 2003, Wallberg-Jonsson S i sar. 2004, Roman M i sar. 2006, Daza L i sar. 2006, Grover S i sar. 2006, Ristić GG i sar 2010, Nambi V i sar 2010, Gonzalez-Juanatey C i sar. 2009, Evans MR i sar 2011, Polak JF i sar 2011)). U većini ovih studija je pokazano da je reumatoidni artritis značajan faktor rizika za razvoj prevremene ateroskleroze. Kao i za manifestnu KVB, tako je i za subkliničku aterosklerozu pokazano da može da bude asimptomatska (Karpouzas GA i sar 2014).

### **1.2.2 Savremena shvatanja imunopatogeneze ateroskleroze**

Ateroskleroza je patološki proces čiji se krajnji rezultat, koronarna bolest, smatra vodećim uzrokom mortaliteta širom sveta. Pokretač primarnog patološkog događaja je još uvek nepoznat. Nakon početne hipoteze "odgovor na oštećenje" i kasnije "lipidne hipoteze", došlo se do zaključka da je patogeneza ateroskleroze mnogo složenija. Rezultati brojnih studija su ukazali na značaj zapaljenskog procesa u razvoju ateroskleroze i održavanju stabilnosti aterosklerotskog plaka (Ross R i sar. 1999). Zatim su usledila saopštenja o isprepletenosti zapaljenskog procesa i imunoloških mehanizama uključenih u patogenezu ateroskleroze, dok se poslednjih godina naglašava iznenađujuća sličnost u zapaljensko-imunološkom odgovoru u aterosklerozi i reumatoidnom artritisu (Pasceri V i sar. 1999)

Imunocitohemijskim ispitivanjem aterosklerotskih lezija, dokazano je značajno prisustvo T limfocita i makrofaga koji na svojoj površini ispoljavaju klasu II MHC molekula, što ukazuje na njihovo aktivno stanje. Zapaljenski produkti makrofaga i T ćelija

čine citokinski profil zrelog aterosklerotskog plaka (Frostedgard J i sar. 2001) . Dominira Th1 odgovor sa produkcijom interferona gama i interleukina 2, koji dovode do hemotakse monocita i aktivacije makrofaga, Iz aktiviranih makrofaga se zatim oslobađaju interleukin-1 i faktor nekroze tumora alfa. Ovi citokini povećavaju ekspresiju endotelnih adhezivnih molekula i odgovor akutne faze (Hansson GK i sar. 2005)(Slika 1.11 A i B).



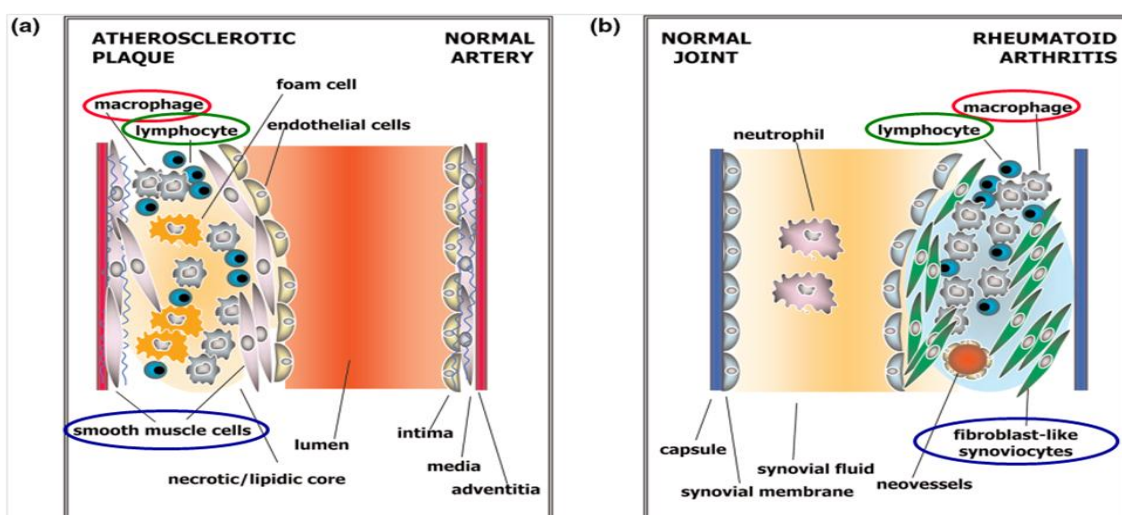
**Slika 1.11. A) Uticaj aktivacije T ćelija na inflamaciju plaka** – Antigen prezentujuće ćelije (APC), nakon obrade antigena, aktiviraju specifične T ćelije čiji citokini (INF- $\gamma$ ) aktiviraju makrofage i endotelne ćelije, započinjući zapaljenski proces. Regulatorne T ćelije kontrolišu inflamaciju antiinflamatornim citokinima (IL-10, TGF- $\beta$  - transformirajući factor rasta  $\beta$ ).

**B) Citokinska kaskada** – Imunološki aktivne ćelije unutar plaka proizvode zapaljenske citokine (INF- $\gamma$ , IL-1, TNF) koji indukuju produkciju IL-6. Ovi citokini se takođe stvaraju u različitim tkivima u odgovoru na infekciju, kao i u masnom tkivu bolesnika sa metaboličkim sindromom. IL-6 stimuliše stvaranje reaktanata akutne faze u jetri (CRP, serumski amiloid A, fibrinogen).

Ovo je potvrđeno nalazima da su povišeni nivoi adhezivnih molekula i C reaktivnog proteina prediktori stepena progresije ateroskleroze. Za C reaktivni protein je pokazano da je nezavisni faktor rizika za razvoj ateroskleroze (Libby P i sar. 2002, Libby P i sar. 2004). U konjugaciji sa komponentama komplekta on se može naći u ranim aterosklerotskim lezijama, ukazujući na patogenetsku ulogu C reaktivnog proteina u aterotrombozi. Navedeni medijatori zapaljenja takođe doprinose migraciji i proliferaciji glatkih mišićnih ćelija, oštećenju kolagena, agregaciji trombocita, oslobađanju slobodnih kiseoničnih radikala i gubitku endotelnog azot monoksida (Greaves DR i sar. 2002).



Kao što je već pomenuto, aktivirani T limfociti su takođe prisutni u sinoviji bolesnika sa reumatoidnim artritisom, a proinflamatorni citokini  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 i IL-6 se smatraju ključnim faktorima u patogenezi ove bolesti. Lokalna ekspresija adhezionih molekula je opisana i na sinoviji bolesnika sa RA, gde imaju aktivnu ulogu u nastanku reumatoidnog panusa (Manzi S 2000), dok je C reaktivni protein važan marker aktivnosti same bolesti. Dok su dešavanja u sinoviji i u samom aterosklerotskom plaku tesno vezana za Th1 ćelijski odgovor, u perifernoj krvi dominira velika populacija T limfocita sa neuobičajenim fenotipom ( $\text{CD4}^+\text{CD28}^{\text{null}}$ ). Njihovo prisustvo je prvi put opisano u bolesnika sa ekstraartikularnim manifestacijama reumatoidnog artritisa. Međutim, klonalna ekspanzija ovih ćelija je kasnije nađena i u krvi pacijenata sa nestabilnom anginom pectoris (Liuzzo G i sar 1999 i 2000).



**Slika 1.12. Sličnosti između zdrave arterije i normalnog zgloba, odnosno između aterosklerotskog plaka i zgloba u RA.**

U obe bolesti dolazi do regrutovanja mononuklearnih ćelija iz krvi na mesta koja su lišena značajne inflamcije u fiziološkim uslovima. U obe bolesti imune ćelije počinju složene interakcije sa tkivnim ćelijama, koje proliferišu, menjaju svoja svojstva i fenotip i doprinose upalnom procesu i destrukciji (razaranju) tkiva (Full LE i sar. 2009).

Ako sve ovo imamo u vidu, onda ne iznenađuje već spomenuta konstatacija Pasceria i saradnika o iznenađujućoj sličnosti u zapaljensko-imunološkom odgovoru u aterosklerozi i reumatoidnom artritisu (Tabela 1.2).



**Tabela 1.2. Sličnosti između ateroskleroze i reumatoidnog artritisa.**

|                                                                    | <b>ATEROSKLEROZA</b> | <b>REUMATOIDNI ARTRITIS</b> |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|
| <b>Aktivacija makrofaga</b>                                        |                      |                             |
| TNF alfa                                                           | ↑                    | ↑                           |
| IL-6                                                               | ↑ (NAP)              | ↑                           |
| Ekspresija metaloproteinaza                                        | ↑                    | ↑                           |
| <b>Aktivacija mast ćelija</b>                                      | ↑                    | ↑                           |
| <b>Aktivacija T ćelija</b>                                         |                      |                             |
| Solubilni IL-2 rec                                                 | ↑ (NAP)              | ↑                           |
| CD4 <sup>+</sup> CD28 <sup>hul</sup>                               | ↑ (NAP)              | ↑                           |
| Th1/Th2 balans                                                     | ↑ Th1                | ↑ Th1                       |
| <b>Aktivacija B ćelija</b>                                         |                      |                             |
| Autoantitela (oxLDL, HSP)                                          | 0 ili ↑              | 0 ili ↑                     |
| Reumatoidni faktor                                                 | 0                    | ↑                           |
| <b>C-reaktivni protein</b>                                         | ↑ (NAP)              | ↑↑                          |
| <b>Adhezioni molekuli</b> (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin, P-selektin) | ↑                    | ↑                           |
| <b>Neoangiogeneza</b>                                              | ↑                    | ↑                           |

### **1.2.3 Faktori rizika prevremene ateroskleroze u reumatoidnom artritisu – veza između hronične zapaljenske bolesti i aterogeneze**

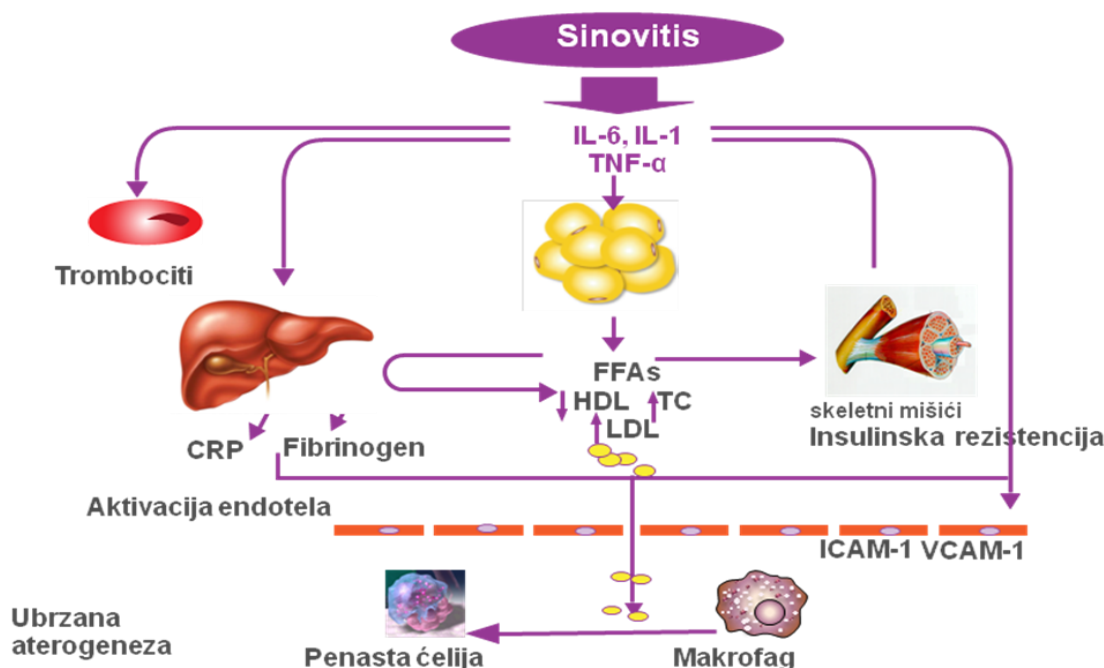
Povećana prevalenca KVB i subkliničke ateroskleroze u bolesnika sa reumatoidnim artritisom se ne može objasniti tradicionalnim faktorima rizika (Del Rincon I i sar. 2001) (Nicola PJ i sar. 2005).

Zapaženo je da se KVB u bolesnika sa reumatoidnim artritisom javljaju otprilike jednu deceniju ranije (Bacon PA i sar. 2002) ukazujući da reumatoidni artritis, predstavlja značajan nezavisni faktor rizika za razvoj ishemijske bolesti srca koji se poistovećuje sa onim kod bolesnika sa diabetes melitusom (Peters MJ i sar. 2009, van Halm i sar. 2009) Disbalans imunološkog sistema, sistemska inflamacija i metabolički poremećaji, karakteristični za ovu bolest, mogu imati značajnu ulogu u ubrzanom nastanku i povećanoj nestabilnosti aterosklerotskog plaka u ovih bolesnika (Van Doornum S i sar. 2002).

Perzistentna zapaljenska reakcija je osnovna karakteristika reumatoidnog artritisa, kao hronične zapaljenske reumatske bolesti i ima veliki značaj za ubrzan razvoj ateroskleroze (Sattar N i sar. 2003, del Rincon I i sar. 2003, Solomon DH i sar. 2004, Wallberg-Jonsson S i sar. 1999). Porast laboratorijskih markera sistemske inflamacije prati stepen aktivnosti bolesti. Brzina sedimentacije eritrocita je nespecifični marker zapaljenske reakcije i primarno reflektuje porast serumske koncentracije fibrinogena. Najveći značaj se zato daje C reaktivnom proteinu (CRP) koga produkuje jetra, pod uticajem IL-6. Za CRP je pokazano da je nezavisni faktor rizika za razvoj ateroskleroze u opštoj populaciji i dobar prediktor razvoja koronarne bolesti (Libby P i sar. 2002, Ridker

PM i sar. 2003), U bolesnika sa reumatoidnim artritismom je takođe nađena korelacija visokog nivoa CRP-a sa razvojem ubrzane ateroskleroze (Gonzalez-Gay MA i sar. 2005). Bazične vrednosti CRP-a u bolesnika sa tek ispoljenim poliartritisom su se pokazale kao važan prediktor kasnijeg smrtnog ishoda zbog KVB i to nezavisno od drugih faktora koji su pokazatelji težine bolesti (Goodson NJ i sar. 2005). Značaj inflamacije je potenciran i od strane Kremersa i saradnika i to i nakon kontrole za tradicionalne faktore rizika i pratećeg komorbiditeta (Kremers HM i sar. 2008). dok Chung i saradnici ističu značaj kumulativnog efekta prolongirane inflamacije na razvoj ranih aterosklerotskih promena (Chung CP i sar. 2005).

Primarno mesto inflamacije u reumatoidnom artritisu je sinovijalno tkivo iz koga se oslobađaju citokini u sistemsku cirkulaciju koji imaju pleotropna dejstva. Pored uloge u regulaciji imunološkog odgovora, posreduju i u brojnim metaboličkim procesima. Pokazano je da utiču na funkcije perifernih tkiva, kao što su jetra, skeletni mišići, masno tkivo i endotel. Na taj način generišu se proaterogene promene uključujući insulinsku rezistenciju, karakterističnu dislipidemiju, protrombotski efekti i endotelna disfunkcija (Sattar i sar. 2003)(Slika 1.13). Hronični porast nivoa citokina u sistemske cirkulaciji omogućava perzistiranje ovih metaboličkih poremećaja koji ubrzavaju proces aterogeneze.



**Slika 1.13. Od sinovitisa do ubrzane ateroskleroze.** U reumatoidnom artritisu primarno mesto inflamacije je sinovijalno tkivo iz koga se citokini oslobađaju u sistemsku cirkulaciju. Ovi cirkulišući citokini utiču na funkcije distalnih tkiva, kao što su: masno tkivo, skeletni mišići, jetra i vaskularni endotel, generišući spektar proaterogenih promena koje uključuju: insulinsku rezistenciju, karakterističnu dislipidemiju, endotelnu disfunkciju i oštećenje.

### 1.2.4 Metabolički poremećaji – od dislipoproteinemije do metaboličkog sindroma i ubrzane aterogeneze

Pored nesumnjivo značajne uloge sistemske inflamacije prepoznati su i drugi, za bolest specifični, KV faktori rizika, kao što je disbalans lipida, povećana incidenca subkliničke hipotireoze, insulinska rezistencija i razvoj metaboličkog sindroma (Dessein PH i sar. 2002, Raterman HG i sar. 2008, Crowson CS i sar. 2011, Dessein PH i sar. 2006, Chung CP i sar. 2008). Ovi metabolički poremećaji su jednim delom posledica hronične zapaljenske reakcije i mogu biti u tesnoj vezi sa stepenom sistemske inflamacije, ali isto tako mogu biti karakteristika same bolesti kao deo imunoloških procesa koji su nezavisni od inflamacije.

Dislipoproteinemija u bolesnika sa reumatoidnim artritisom je pokazana u mnogim radovima i ističe se njena povezanost sa odgovorom akutne faze (Situnayake RD i sar. 1997). Različiti su izveštaji o uticaju aktivne bolesti na visinu ukupnog i LDL holesterola, koji mogu biti povišeni ili smanjeni, dok se svi slažu da je u aktivnom reumatoidnom artritisu nivo HDL holesterola uvek smanjen (HDL je u obrnutoj proporciji sa CRP-om) (Situnayake RD i sar. 1997, Choy E i sar. 2014) što dovodi do nepovoljnog lipidnog profila i porasta aterogenog indeksa.

**Tabela 1.3. Sličnosti između metaboličkog sindroma i reumatoidnog artritisa.**

|                                            | <b>METABOLIČKI<br/>SINDROM</b> | <b>REUMATOIDNI ARTRITIS</b> |
|--------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| CRP                                        | ↑                              | ↑                           |
| <b>Adipokini</b>                           |                                |                             |
| TNF alfa, IL-6                             | ↑                              | ↑                           |
| Leptin                                     | ↑                              | ↑                           |
| Adiponektin                                | ↑/↓                            | ↑                           |
| Rezistin                                   | ↑                              | -                           |
| Insulin                                    | ↑                              | ↑                           |
| Glukoza                                    | ↑                              | ↑                           |
| <b>Endotelna disfunkcija</b>               |                                |                             |
| MCP-1, sICAM, sVCAM-1, sE-selektin         | ↑                              | ↑                           |
| vWF, tPA, PAI-1                            | ↑                              | ↑                           |
| <b>Nestabilnost plaka</b>                  |                                |                             |
| MMP9, mijeloperoksidaze                    | ↑                              | ↑                           |
| <b>Ventrikulara disfunkcija: NT-proBNP</b> | ↑                              | ↑                           |

Pored ovoga ističe se da je i funkcija HDL-a poremećena u bolesnika sa RA, zato što ovi molekuli nisu u mogućnosti da zaštite LDL molekule od oksidacije koja predstavlja važnu

kariku u razvoju ateroskleroze (McMahon M i sar. 2005). Pored ovoga HDL kolesterol gubi svoju ulogu i u mnogim drugim procesima što rezultuje smanjenjem antiinflamatornog i ateroprotektivnog efekta (Choy E i sar. 2014). Važno je znati i uticaj različitih lekova, koji se koriste u lečenju RA, na lipidni status (Mantel-Teeuwisse AK i sar. 2001). U pozitivnom smislu se izdvaja hlorohin, za koji je pokazano da snižava vrednosti ukupnog i LDL-holesterola sa jedne strane, a povećava nivo HDL holesterola sa druge strane, što daje idealni lipidni profil u cilju prevencije koronarne bolesti (Wallace DJ i sar. 1990). Mehanizam nije poznat a pretpostavlja se da hlorohin smanjuje sintezu holesterola u jetri ili dovodi do ushodne regulacije LDL receptora (Munro R i sar. 1997). Sa druge strane rezultati nekih studija ukazuju da lekovi koji modifikuju bolest, a posebno MTX, zbog snažne supresije zapaljenske aktivnosti, smanjuju KV rizik.

Pored nesumnjive veze HDL holesterola i stepena inflamacije, neki autori ističu da su niske koncentracije HDL holesterola karakteristika i same bolesti i da mogu godinama da prethode pojavi reumatoidnog artritisa. Oni naglašavaju da su osobe sa niskim HDL kolesterolom predisponirane za razvoj RA i smatraju da dele zajedničke genetske karakteristike (van Halm VP i sar. 2007).

U bolesnika sa reumatoidnim artritisom su Svenson i Paolisso sa saradnicima, još pre više od dve decenije opisali bazalnu hiperinsulinemiju i insulinsku rezistenciju, kao i njihovu korelaciju sa stepenom inflamacije (Svenson KL i sar. 1988, Paolisso G i sar. 1991). Još značajniji je bio nalaz da terapija steroidima u ovih bolesnika dovodi do brzog poboljšanja insulinske senzitivnosti (Hallgren R i sar. 1983). S obzirom da steroidi, u zdravih osoba pogoršavaju insulinsku senzitivnost i dovode do intolerancije glukoze, navedeni paradoksalni nalaz u bolesnika sa reumatoidnim artritisom je bio potvrda da je inflamacija osnovni uzrok porasta insulinske rezistencije. Pokazano je da citokini, posebno TNF- $\alpha$ , mogu direktno da ometaju insulinom posredovano preuzimanje glukoze u skeletne mišiće (Hotamisligil GS i sar. 1996). Pored toga IL-6 i TNF-alfa stimulišu lipolizu adipocita, posebno u perifernom masnom tkivu, dovodeći do povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina (Chajek-Shaul T i sar. 1989).

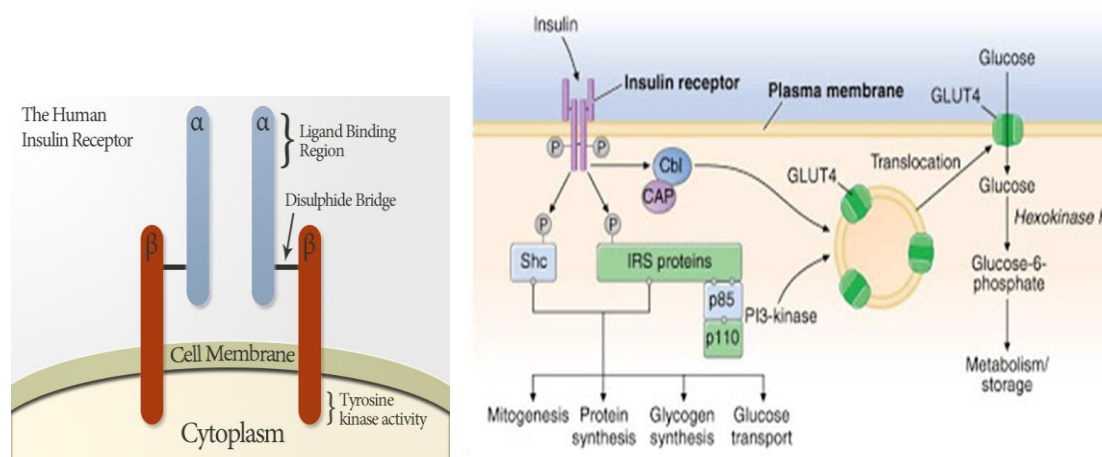
Navedene metaboličke abnormalnosti zajedno čine tzv. metabolički sindrom koji pokazuje značajne sličnosti sa RA (Tabela 4)(Kozera L i sar. 2011). Postojanje metaboličkog sindroma je u stvari indikator prisustva serije faktora rizika koji su povezani sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija (Ferraz-Amaro I i sar. 2013).

U literaturi je dostupno 5 različitih definicija MetS-a, a u najširoj upotrebi su definicije Internacionalne federacije za dijabetes (IDF- International Diabetes Federation) i Nacionalnog edukativnog programa za kolesterol (NCEP/ATPIII - National Cholesterol Education Program)(Alberti KG i sar. 2006, Grundy SM i sar. 2004).

## 1.3 INSULINSKA REZISTENCIJA – ZNAČAJAN MARKER KARDIOVASKULARNOG RIZIKA

### 1.3.1 Normalan metabolizam glukoze

U normalnim uslovima glukoza predstavlja glavni izvor energije u organizmu čiji metabolizam je strogo kontrolisan i insulin-zavistan proces (Morgan HE i sar. 1961, Jeanrenaud B i sar. 1959). Pri svakom porastu glikemije u krvi šalje se signal pankreasu za lučenje insulina koji je neophodan za prenos glukoze iz krvi u ćelije ciljnih tkiva. Najvažnija insulin-senzitivna tkiva su skeletni mišići, masno tkivo i jetra. Ovaj transport glukoze kroz ćelijske membrane perifernih tkiva se odvija preko posebnih kanala koji se otvaraju tek nakon aktivacije insulinskog receptora (Slika 1.14). **Insulinski receptor** je glikoprotein koji se sastoji od 2 $\alpha$  podjedinice i 2 $\beta$  podjedinice koje su spojene disulfidnom vezom. Intracelularni deo  $\beta$  podjedinice čini tirozin kinaza koja je neaktivna bez fosforilacije. Čim se insulin veže za  $\alpha$  podjedinicu, tirozin kinaza se automatski aktivira tj. auto-fosforiliše, zatim aktivira IRS-1 protein (insulin receptor substrate 1) koji potom omogućava intracelularne efekte insulina, a takođe i translokaciju GLUT4 molekula (glukozni transporteri 4) iz citoplazme na površinu ćelijske membrane. GLUT4 molekul je u stvari receptor za glukozu, smešten u citoplazmi u neaktivnom stanju i eksprimira se na ćelijaskoj membrani samo nakon aktivacije insulinskog receptora da bi omogućio transport glukoze u ćeliju. On se nalazi u mišićima i adipocitima i jedini je iz familije GLUT receptora koji je zavistan od insulina.



**Slika 1.14:** A) šematski prikaz insulinskog receptora, B) aktivacija receptora nakon vezivanja insulina

Nakon ulaska u hepatocyte glukoza se pretvara u glikogen uz pomoć enzima glikogen-sintetaze za čiju aktivaciju je takođe neophodan insulin. Kada količina glikogena dostigne

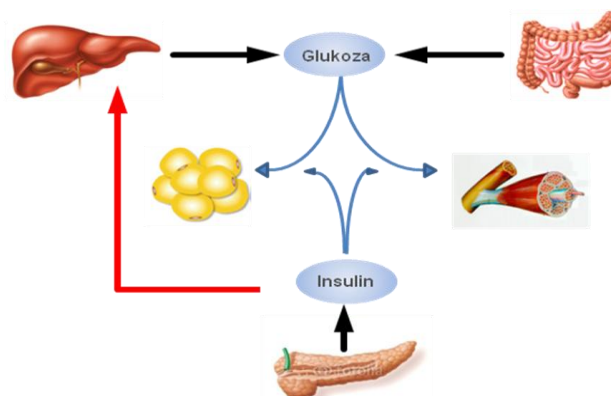
5-6% mase jetre, višak glukoze se pretvara u masne kiseline koje se potom u vidu VLDL-a transportuju do masnog tkiva i deponuju kao mast. Još jedna, izuzetno važna funkcija insulina na nivou jetre je da smanjuje endogenu produkciju glukoze inhibicijom dva procesa. Sa jedne strane inhibira razlaganje deponovanog glikogena tj. glikogenolizu, a takođe inhibira stvaranje glukoze iz amino kiselina (koje čuva za sintezu proteina) i iz slobodnih masnih kiselina, tj. glukoneogenezu.

Za metabolizam glukoze važnu ulogu ima i uticaj insulina na metabolizam masti. Najvažniji je negativni efekat na lipolizu u masnim ćelijama, putem inhibicije enzima lipaze koja razlaže trigliceride u slobodne masne kiseline koje su supstrat za glukoneogenezu u jetri. Insulin je takođe neophodan za transport glukoze iz krvi u adipocite i u ćelije mišića.

U kontroli metabolizma glukoze važnu ulogu imaju i kontraregulatorni hormoni kao što su glukagon, adrenalin i kortikosteroidi koji imaju zadatak da čuvaju organizam od hipoglikemije. Ovo je posebno važno zbog činjenice da mozak za energiju može da koristi samo ugljene hidrate. Ovi hormoni, deluju kao antagonisti insulina, tj. stimulišu glikogenolizu u jetri a kada se potroši glikogen i glukoneogenezu, što daje hiperglikemiju u stresu. S obzirom da su za glukoneogenezu potrebne aminokiseline ili masne kiseline, ovi hormoni povećavaju katabolizam proteina i stimulišu lipolizu.

Iz do sada navedenih činjenica, očigledno je da homeostaza glukoze zahteva aktivnost nekoliko različitih tkiva (Rosen ED i sar. 2006, Herman MA i sar. 2006, Tirone TA i sar. 2001)(Slika 1.15). Sa jedne strane, to su  $\beta$  ćelije pankreasa iz kojih se luči insulin koji omogućava deponovanje glukoze u periferna tkiva i inhibira glikogenolizu i glukoneogenezu u jetri. Sa druge strane, u uslovima manjka insulina, kao što je to slučaj između obroka ili u jutarnjim časovima, ili pak porasta kontraregulatornih hormona, jetreni glikogen se pretvara u glukozu koja se koristi za energiju, a takođe je stimulisana glukoneogeneza. Skoro je otkriveno da mozak takođe koordiniše većinu od ovih efekta putem direktne i indirektno-detekcije glikemije i kontrole aktivnosti perifernih organa, a posebno utiče na regulaciju procesa glukoneogeneze (Herman MA i sar. 2006).

Kada govorimo o lučenju insulina, poznato je da je glavni stimulus za njegovo lučenje nivo glikemije, a da u značajno manjem stepenu ulogu imaju i koncentracije amino kiselina i slobodnih masnih kiselina. Međutim, naučnici su primetili da je količina insulina koja se izluči nakon per os unete određene količine glukoze veća nego kada se ista količina glukoze unese parenteralno. Dalja ispitivanja su otkrila da endotelne ćelije zida GIT, stimulisane prisustvom hrane, luče tzv. **incretine**. To je grupa peptidnih hormona koji dodatno stimulišu lučenje insulina i predstavljaju u stvari prirodni antidijabetični lek. Ovakva otkrića su potencirala ulogu GIT u metabolizmu glukoze koji je ranije posmatran samo kao mesto apsorpcije glukoze.



**Slika 1.15. Homeostaza glukoze zahteva koordinisanu aktivnost različitih tkiva.** Nivo glikemije zavisi od apsorpcije glukoze iz digestivnog trakta i njenog oslobađanja iz jetre. Oslobađanje glukoze iz jetre je posledica 2 procesa, glikogenolize i glukoneogeneze, koja su oba inhibirana insulinom. Glukoza se uklanja iz cirkulacije preuzimanjem od strane svih ćelija organizma, ali najviše od strane mišićnog i masnog tkiva za šta je potreban insulin.

Sumirajući napred navedeno jasno je da u metabolizmu glukoze najvažniju ulogu imaju jetra, mišići i masno tkivo. Mišići i masno tkivo tako što apsorbuju glukozu iz krvi i zatim je deponuju u vidu glikogena ili triglicerida, a jetra kontrolom glukoneogeneze i glikogenolize. Svi ovi procesi su zavisni od dejstva insulina koji kao glavni anabolni hormon u organizmu učestvuje u održavanju ravnoteže između metabolizmu proteina, masti i ugljenih hidrata.

Za normalan metabolizam glukoze i održavanje homeostaze u organizmu najvažnija su dva procesa:

- 1) **insulinska senzitivnost:** predstavlja sposobnost insulina da smanji nivo glikemije
  - a) stimulacijom njenog preuzimanja od strane insulin senzitivnih tkiva
  - b) supresijom endogene produkcije glukoze od strane jetre, putem inhibicije glukoneogeneze i glikogenolize
- 2) **funkcija  $\beta$ -ćelija pankreasa:** predstavlja sposobnost ovih ćelija da luče adekvatnu količinu insulina u cilju održavanja normoglikemije

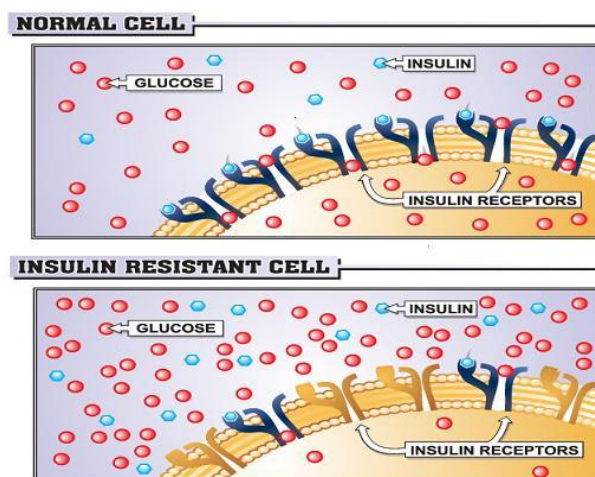
Ova dva procesa su tesno povezana: ako dođe do smanjenja insulinske senzitivnosti, tj do porasta rezistencije na dejstvo insulin, zdrave  $\beta$ -ćelije pankreasa odgovaraju ponetciranjem lučenja insulina da bi prevenirale hiperglikemiju. Samo u slučaju izistanka ove funkcije  $\beta$  ćelija doći će do patološkog stanja.

### 1.3.2 Patogeneza insulinske rezistencije

Insulinska rezistencija je stanje u kome ćelije organizma ne reaguju na dejstvo insulina, tako da insulin ne može da ostvari svoj biološki efekat. Uprkos opsežnim ispitivanjima

tačan razlog nastanka insulinske rezistencije još uvek nije definisan. Postoje naime poremećaji na nekoliko nivoa koji su međusobno tesno povezani ili uslovljavaju jedan drugog, preko pozitivne ili negativne povratne sprege, a mogu biti urođeni ili stečeni, tako da je teško reći šta je trigger u nastanku insulinske rezistencije. Mnogi smatraju da je primarni poremećaj rezistencija na nivou receptora, koja može biti posledica: smanjene senzitivnosti tkiva na insulin, ili zbog smanjenog odgovora tkiva na insulin. Ovi poremećaji kao krajnji rezultat imaju smanjenje preuzimanja glukoze u tkiva i kao posledica toga glukoza ostaje u ekstracelularnom prostoru i razvija se hiperglikemija (Slika 1.16).

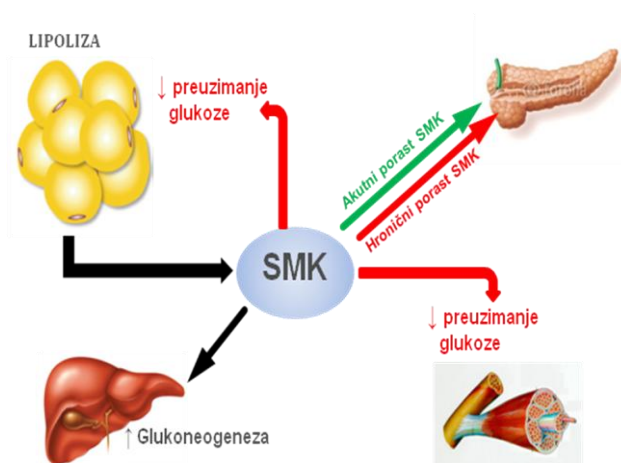
Vremenom se iscrpljuju  $\beta$ -ćelije pankreasa i javlja se *hipoinsulinizam tj. prava insulinopenija*, dok se insulinska rezistencija ne menja. Ovo dovodi do dalje intolerancije glukoze ili do klinički ispoljenog DM2T. Ovo se dešava kao posledica niza metaboličkih poremećaja: 1) pojačano je konzumiranje hrane zbog gubitka inhibitornog signala u hipotalamusu, 2) smanjeno preuzimanje glukoze od strane mišića i masnog tkiva, i 3) pojačana produkcija glukoze od strane jetre zbog gubitka inhibitornog dejstva insulina na glikogenolizu i glukoneogenezu, kao i 4) pojačana lipoliza sa porastom koncentracije SMK u krvi. Upravo ovaj porast SMK u krvi, zajedno sa porastom koncentracije amino kiselina usled pojačanog katabolizama proteina su glavni supstrat za glukoneogenezu u jetri. Takođe, višak SMK povećava stvaranje triglicerida, fosfolipida i holesterola u jetri. Zbog ovoga se razvija masna jetra.



**Slika 1.16. Uprošćen šematski prikaz transporta glukoze u ćeliju-insulinski receptor i receptor za transport glukoze u ćeliju su prikazani zajedno. A) Normalan transport glukoze u ćeliju nakon aktivacije insulinskog receptora. B) Insulinska rezistencija na nivou receptora onemogućava vezivanje insulina za receptor a samim tim i preuzimanje glukoze koja ostaje u ekstracelularnom prostoru i razvija se hiperglikemija**



Sa druge strane, povećane koncentracije SMK u krvi sprečavaju preuzimanje glukoze u mišiće i masno tkivo, takođe deluju inhibitory na  $\beta$ -ćelije pankreasa (Slika 1.17). Sve ovo dovodi do stalne hiperglikemije i toksičnog dejstva glukoze na lučenje insulina, tzv. glukozna toksičnost. Pokazano je da porast glikemije zajedno sa porastom nivoa SMK ima sinergistički negativan efekat na  $\beta$  ćelije pankreasa zbog čega govorimo o tzv. 'glukolipotoksičnosti' sa nekontrolisanim daljim pogoršanjem hiperglikemije



**Slika 1.17. Slobodne masne kiseline, poreklom iz adipocita, imaju nekoliko uloga u homeostazi glukoze.** Lipoliza u adipocitima je suprimirana insulinom i normalno se dešava samo između obroka kada je nivo insulin u krvi nizak. Međutim, u stanju insulinske rezistencije je takođe pojačana lipoliza sa oslobađanjem veće količine **SMK** u cirkulaciju. One pak inhibiraju insulinom posredovano preuzimanje glukoze u mišiće i masno tkivo i stimulišu hepatičnu produkciju glukoze. Prolazni porast SMK (kao onaj nakon obroka) teži da poveća sekreciju insulina, dok hronični porast SMK (kao što je to u IR) teži da smanji sekreciju insulin. Modifikovano prema Rosen ED i sar. 2006.

Kao što smo videli iz prethodnog, bez obzira na kom delu receptora je primarni poremećaji, nakon pojave hiperglikemije imamo hiperinsulinemiju a potom, iako se stepen rezistencije ne menja, dolazi do smanjenja funkcije (iscrpljivanja)  $\beta$  ćelija pankreasa sa razvojem niza poremećaja usled hipoinsulinemije. Nije poznato koja abnormalnost je primarna, a pretpostavlja se da su i IR i disfunkcija B ćelija potrebne obe da bi se razvio T2DM (Dessein PH i sar. 2006). Zbog toga govorimo o kritičnoj ulozi  $\beta$  ćelija pankreasa u razvoju T2DM.

Poznavajući učestalost insulinske rezistencije u gojaznih osoba, a nakon otkrića da masno tkivo luči veliku količinu proinflamatornih citokina i adipokina, usledila su ispitivanja uticaja ovih molekula na razvoj insulinske rezistencije. Tako se došlo do saznanja da i citokini i adipokini imaju značajnu, ali različitu ulogu u razvoju insuliinske rezistencije, odnosno da neki imaju pro-hiperglikemijsko, a drugi anti-hiperglikemijsko

dejstvo. Takođe je otkriveno da je visceralno masno tkivo mnogo potentniji izvor ovih proteina nego subkutano masno tkivo zbog čega je obim struka, kao marker visceralne gojaznosti, postao nezaobilazan u proceni insulinske rezistencije. Ovi citokini takođe mogu biti porekla iz drugih tkiva u okviru nekih hroničnih zapaljenskih bolesti, poput reumatoidnog artritisa.

Kada govorimo o opštoj populaciji, prema rezultatima velikih studija, poput Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) abdominalna gojaznost je glavna determinanta insulinske rezistencije, a doprinose još i starost i hipertenzija (ref 11 Dessein 2006). Takođe je pokazano da su starost i abdominalna gojaznost glavne determinante i oslabljene insulinske sekrecije (Wagenknecht LE i sar. 2003). Uvećane masne ćelije oslobađaju povećanu količinu NEFA i adipokina što, u dugoročnom periodu, oslabljuje  $\beta$  funkciju pankreasa (Stumvoll M i sar. 2005). Ovaj proces je označen kao lipotoksičnost (Stumvoll M i sar. 2005, Assimakopoulos-Jeannet F 2004).

Rezultati istraživanja tokom poslednje decenije su pokazali da je značaj B ćelija pankreasa, koji je bio rezervisan za patogenezu T1DM, nepošteno zanemarivan u IR i T2DM. Naime, danas se govori i o inflamaciji na nivou B ćel pankreasa kao primarnom poremećaju koji dovodi do oštećenja B ćelija i razvoja hipoinsulinemije, a o čemu će biti više reči u delu o IR u bolesnika sa RA.

Sumirajući sve do sada navedeno, iako još uvek ne znamo šta je triger u razvoju insulinske rezistencije, evidentno je da centralno mesto ima povratna sprega („feedback loop“) između jetre i  $\beta$  ćelija pankreasa. U normalnim uslovima, koncentracija glukoze je regulisana insulin zavisnom produkcijom glukoze od strane jetre, dok nivo insulina zavisi od odgovora  $\beta$  ćelija pankreasa na koncentraciju glukoze. Prema tome, insulinska rezistencija predstavlja smanjenu sposobnost insulina da spreči glukoneogenezu u jetri, a disfunkcija  $\beta$  ćelija pankreasa predstavlja smanjen odgovor  $\beta$  ćelija na glukozom stimulisanu sekreciju insulina.

### **1.3.3 Procena insulinske senzitivnosti, funkcije $\beta$ ćelija pankreasa i insulinske rezistencije**

Koncentracija insulina u serumu je uglavnom determinisana koncentracijom glukoze u krvi, a u manjem stepenu utiču koncentracija amino kiselina i slobodnih masnih kiselina, kao i tzv. Incretini tj. grupa polipeptidnih hormona iz GIT koji deluju kao prirodni antidijabetični lek. Paralelno sa insulinom se luči i C peptid u ekvimolarnim koncentracijama, manje amylin i još manje proinsulin. Važno je znati da se insulin dobija cepanjem C peptida od proinsulina tako da se insulin i C peptid luče u apsolutno istim

količinama. Na svaki molekul insulina koji sekretuju B ćelije pankreasa dolazi jedan molekul C peptida.

**Insulin** se sastoji od dva lanca aminokiselina vezanih S-S vezama. Brzo se izlučuje u krv, poluživot mu je 3-4 min i portnim krvotokom ide prvo u jetru gde se preko 60% razgrađuje pri prvom prolasku, pa mu je koncentracija u cirkulaciji daleko manja od koncentracije C peptida koji ima duži poluživot – oko 30 min i ne razlaže se u jetri. Takođe je pokazano da klirens insulina može znatno da se razlikuje između osoba, dok je klirens C peptida, koji se inače eliminiše preko urina, dosta ujednačen.

Upravo zbog ove činjenice **koncentracija C peptida je bolji marker endogene sekrecije insulina, tj funkcije β ćelije pankreasa**, nego koncentracija insulina. Ranije se mislilo da C peptid nema nikakvu funkciju ali se sada zna da on stimuliše Na-K-ATP-azu i da stimuliše endotelnu NO sintetazu koja dovodi do oslobađanja NO iz endotelnih ćelija. Što se tiče proinsulina važno je znati da on ima oko 20% funkcije insulina i da se normalno nalazi u jako malim koncentracijama u cirkulaciji. U stanjima povećane potrebe za insulinom, kao što je to u IR, u cirkulaciji se mogu naći i povećane koncentracije proinsulina.

Prvi modeli za procenu insulinske senzitivnosti i funkcije beta ćelija pankreasa su definisani 1985. godine (Matthews DR i sar 1985) i u njih su inkorporirane vrednosti glikemije i insulina. To su homeostazni model za procenu insulinske rezistencije (homeostasis model assesment for insulin resistance HOMA-IR), odnosno homeostazni model za procenu funkcije β ćelija pankreasa (homeostatic model assessment of beta cell function HOMA-B). Fiziološke osnove prema kojima su definisani ovi modeli su: koncentracija jutarnjeg (fasting) insulina u serumu je uglavnom determinisana koncentracijom glukoze u krvi dok je stepen bazalne (fasting) hiperglikemije determinisan kombinacijom insulinske rezistencije i deficijencije β ćelija pankreasa. Ovi modeli su se izračunavali prema formulama: a)  $HOMA-IR = \frac{[insulin (mU/l) \times glukoza (mmol/l)]}{22.5}$ , odnosno b)  $HOMA-B = \frac{[20 \times insulin (mU/l)]}{[glukoza (mmol/l) - 3.5]}$ . Nakon višegodišnje primene, konstatovano je da primena ovih modela precenjuje funkciju B ćelija pankreasa a podcenjuje stepen insulinske senzitivnosti (Wallace TM i sar 2004). Ovo je posledica nekoliko razloga među kojima je najvažniji nesavršenost testova za određivanje koncentracije insulina koji istovremeno uključuju i partikule insulina koje nemaju klinički značaj kao i proinsulin koji poseduje 20% funkcije insulina.

Nakon pojave boljih reagenasa za određivanje koncentracije čistog insulina (tzv. specific insulin), kojima se eliminišu partikule insulina i proinsulin, kao i novih saznanja o metabolizmu C peptida, 1998. g. su definisani novi modeli (Levy JC i sar 1998). Nova formula za procenu insulinske rezistencije (**HOMA2-IR**) sada u sebi sadrži tzv. specifičan insulin, a nova formula za procenu funkcije β ćelija pankreasa (**HOMA2-%B**) omogućava

računanje i preko specifičnog insulina i preko vrednosti C peptida kao mnogo senzitivnijeg markera za procenu funkcije  $\beta$  ćelija. Testiranjem preciznosti HOMA modela, pokazano je da oba uzimaju u obzir **povratnu spregu između jetre i  $\beta$  ćelija pankreasa, tj.** da je koncentracija glukoze regulisana insulin zavisnom produkcijom glukoze od strane jetre, dok nivo insulina zavisi od odgovora  $\beta$  ćelija na koncentraciju glukoze.

Sem insulinske senzitivnosti analizirana je i sposobnost beta ćelija da povećaju sekreciju insulina kao odgovor na razvoj IR, preko sličnog modela kao za IR (HOMA-B). Kod bolesnika sa RA je nađena smanjena funkcija beta ćelija pankreasa (Dessein PH i sar. 2006, Hoes JN i sar. 2011, Ferraz-Amaro I i sar. 2013) koja je u obrnutom odnosu sa stepenom aktivnosti bolesti (Dessein PH i sar. 2006). Pokazano je da TNF $\alpha$  i IL-6 smanjuju funkciju beta ćelija (Hotamisligil GS i sar. 1996, Hotamisligil GS i sar. 2006, Nieto-Vazquez I i sar. 2008, Donath MY i sar. 2009, Ferraz-Amaro I i sar. 2013), što sve doprinosi porastu IR.

Prvi podaci o pocieni funkcije beta ćelija pankreasa u bolesnika sa reumatoidnim artritismom su se pojavili 2006. g. od strane Desseina i saradnika. Oni su našli negativnu povezanost HOMA-B sa aktivnošću bolesti, posmatranu preko DAS28, broja bolnih i otečenih zglobova i vrednosti na VAS skali. Interesantno je da, iako je nađena povezanost sa aktivnošću bolesti, nije nađena povezanost sa markerima zapaljenja, ni sa SE, ni sa CRP-om. Značajna razlika je dobijena kada su pacijenti podeljeni po stepenu inflamacije, ali posle i sam autor navodi da se ova značajnost gubi kada je uradio korekciju za abdominalnu gojaznost. Dok su Dessein i sar. testirali funkciju beta ćelija preko HOMA-B modela joi se statični model i smatra se nedovoljno preciznim za procenu funkcije B ćelija, pogotovo kada se računa preko insulina a ne preko C-peptida, Hoes JN i sar. su radili analizu dinamskih testova, odnosno OGT testa. Oni su našli smanjenu funkciju B ćelija pankreasa kod bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu zdravih osoba i zbog to nalaza uz nalaz i smanjene insulinske senzitivnosti, govore o »impaired metabolic state». Ovo oštećenje funkcije B ćelija pankreasa je bilo dokumentovano smanjenjem dinamskih parametara insulinske sekrecije, nakon korekcije za godine, BMI i abdominalnu gojaznost, kao glavne faktore rizika za IR. Ovi nalazi ukazuju na oslabljenu sekreciju insulina tokom rane faze nakon stimulacije glukozom. Za sada ovo je jedina takva studija.

Pored HOMA-B modela poseban značaj se pridaje određivanju intaktnog proinsulina koji se izdvojio kao biomarker disfunkcije beta ćelija. Za njega je pokazano da je indirektni prediktor IR (Pfützner A i sar. 2005) kao i nezavisni faktor rizika za KVB (Zethelius B i sar. 2002). U odnosu na IR, proinsulin ima veću povezanost sa KB mortalitetom i smatra se da sam doprinosi aterogenom i trombogenom procesu

(Alssema M i sar. 2005). Zbog svega ovoga on je postao popularan metod za definisanje smanjene funkcije beta ćelija udružene sa IR. Prvi rad u kome je pokazana smanjena funkcija beta ćelija merenjem intaktnog proinsulina kod bolesnika sa RA je objavljen 2013. godine (Ferraz-Amaro I i sar. 2013), dok radova u kojima se analizira njegova povezanost sa KVB u ovih bolesnika nema.

S obzirom na saznanja da je smanjena insulinska senzitivnost (tj. IR) nezavisni kardiovaskularni faktor rizika kako u pacijenata sa dijabetesom tako i u opštoj populaciji, ispitivan je njen uticaj na ubranu AS u bolesnika sa RA. Pokazana je povezanost HOMA-IR sa prisustvom AS plaka i porastom IMT-a karotidnih arterija, kao i prisustvom kalcifikacija na koronarnim arterijama (Pamuk ON i sar. 2006, La Montagna G i sar. 2007, Chung CP i sar. 2008). Do sada nema radova koji su ispitali povezanost proinsulina sa subkliničkom aterosklerozom bilo u opštoj populaciji bilo u bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

### **1.3.4 Metabolizam glukoze i insulinska rezistencija u reumatoidnom artritisu: dualni efekat inflamatornih citokina i dislipidemije**

Prvi podaci o bazalnoj hiperinsulinemiji i povećanoj insulinskoj rezistenciji u bolesnika sa reumatoidnim artritisom datiraju još pre više od dve decenije (Svenson KL i sar. 1987, Svenson KL i sar. 1988, Paolisso G i sar. 1991). Opisana je povezanost sa stepenom inflamacije kao i povoljan efekat steroida u smislu brzog poboljšanja insulinske senzitivnosti (Svenson KL i sar. 1987, Hallgren R i sar. 1983). S obzirom da steroidi, u zdravih osoba pogoršavaju insulinsku senzitivnost i dovode do intolerancije glukoze, navedeni paradoksalni nalaz u bolesnika sa reumatoidnim artritisom je bio potvrda da je inflamacija osnovni uzrok porasta insulinske rezistencije. Pokazano je da citokini, posebno TNF- $\alpha$ , mogu direktno da ometaju insulinom posredovano preuzimanje glukoze u skeletne mišiće (Hotamisligil GS i sar. 1996)

Uprkos ovakvim nalazima, zainteresovanost za insulinsku rezistenciju u bolesnika sa RA je porasla tek početkom ovog veka, a nakon porasta svesti o stepenu CV mortaliteta u bolesnika sa RA (Van Doornum S i sar. 2002, Goodson N i sar. 2002, Solomon DH i sar. 2003, Book C i sar. 2005). S obzirom na poznatu povezanost insulinske rezistencije i KVB kao i subkliničke ateroskleroze (McFarlane SI i sar. 2001, Despres JP i sar. 1996, Sciacqua A i sar. 2013), kao i dokazan uticaj hroničnog zapaljenja na ubranu aterosklerozu u bolesnika sa reumatoidnim artritisom (Sattar N i sar. 2003, Van Doornum S i sar. 2002, Gonzalez-Gay MA i sar. 2005, Södergren A i sar.

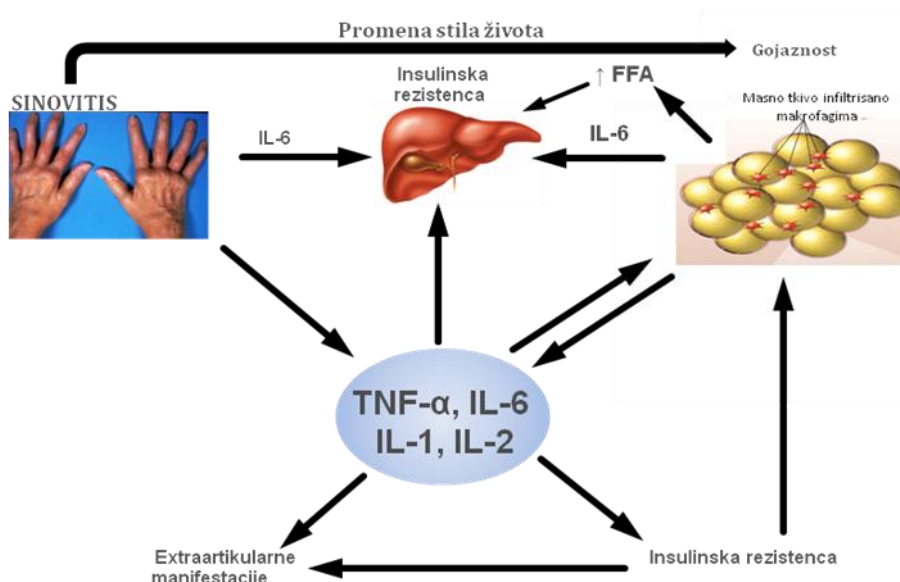
2010, Ristić GG i sar. 2010), prva saznanja o ulozi inflamacije u patogenezi insulinske rezistencije u ovih bolesnika su postala ponovo aktuelna.

Imajući u vidu da je IR osnovna karakteristika gojaznosti, od velikog značaja je bilo otkriće da masno tkivo luči brojne proinflamatorne citokine, zbog čega se gojaznost danas smatra stanjem „hronične inflamacije niskog stepena u metabolički aktivnim tkivima“ (Hotamisligil GS i sar. 2006, Bastard JP i sar. 2006, Catalan V i sar. 2009). Imajući u vidu izuzetan značaj ovih citokina, posebno TNF- $\alpha$  i IL-6 u patogenezi RA, u žiži interesovanja su se našla razmišljanja o sličnosti između insulinske rezistencije i reumatoidnog artritisa. Ovome su doprineli i rezultati skorašnjih studija da je rizik za CVD u bolesnika sa RA podjednak riziku koji postoji kod bolesnika sa diabetes melitusom (Peters MJ i sar. 2009, van Halm VP i sar. 2009). Zajednička karakteristična obe bolesti je lokalna produkcija citokina koji, nakon dolaska u cirkulaciju imaju sistemske efekte. Stanje hronične inflamacije se u pacijenata sa RA održava upravo perzistiranjem proinflamatornih citokina čija potentnost utiče na stepen agresivnosti bolesti i pojavu ekstraartikularnih manifestacija (Schett G i sar. 2010). Pokazano je da TNF $\alpha$  i IL-6 ometaju preuzimanje glukoze u perifernim tkivima i smanjuju funkciju beta ćelija (Hotamisligil GS i sar. 1996, Hotamisligil GS i sar. 2006, Nieto-Vazquez I i sar. 2008, Donath MY i sar. 2009, Ferraz-Amaro I i sar. 2013), što doprinosi porastu IR. Sa druge strane, za masno tkivo je pokazano da postoji pozitivna povratna sprega sa izlučenim citokinima koji stimulišu adipocite kako na dalje lučenje citokina, tako i na lučenje tzv. adipokina, koji ne samo da učestvuju u metaboličkim procesima već putem modulacije novoa proinflamatornih citokina utiču indirektno na inflamaciju (Tilg H i sar. 2008). Među njima su najvažniji adiponektin i leptin koji imaju povoljan efekat na insulinsku senzitivnost. Sem sinovije i masnog tkiva u u obe bolesti je nezaobilazna i jetra kao izuzetno važan organ u metabolizmu glukoze i razvoju insulinske rezistencije s jedne strane, odnosno u procesu sinteze markera inflamacije, posebno CRP-a, sa druge strane. Međuodnos produkata članova ovog „magičnog trougla“ čine osnovu patofiziološke sličnosti između insulinske rezistencije i RA (Slika 1.18).

#### **1.3.4.1 Insulinska rezistencija u bolesnika sa reumatoidnim artritisom**

U bolesnika sa RA je potvrđena smanjena insulinska senzitivnost, određena preko QUICK index-a (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index), odnosno povećana insulinska rezistencija određena preko homeostaznog modela za procenu insulinske rezistencije (HOMA-IR). (Dessein PH i sar. 2002, La Montagna G i sar. 2007, Chung CP i sar. 2008, Shahin D i sar. 2010). Pokazana je njena povezanost sa stepenom aktivnosti

RA, seropozitivnošću, nivoima CRP-a, TNF $\alpha$  i IL-6 u serumu (Dessein PH i sar. 2006, La Montagna i sar. 2007, Chung CP i sar. 2008, Shahin D i sar. 2010, Hoes JN i sar. 2011, Mirjafari H i sar. 2011) mada ne u svim studijama (Ferraz-Amaro I i sar. 2013). Nedavno je pokazano da je samo prisustvo RA nezavisni prediktor porasta insulinske rezistencije.



**Slika 1.18. Sličnosti između patofiziologije insulinske rezistencije i reumatoidnog artritisa.** Stanje hronične inflamacije se u pacijenata sa RA održava perzistiranjem proinflammatoryh citokina čija potentnost utiče na stepen agresivnosti bolesti i pojavu ekstraartikularnih manifestacija. Makrofagi koji infiltrišu masno tkivo su važan izvor proinflammatoryh citokina. Aktivacija ovih citokina vodi ka IR i drugim ekstraartikularnim manifestacijama u RA.

Dessein i saradnici su među prvima ispitivali insulinsku rezistenciju a kasnije i funkciju beta ćelija pankreasa u bolesnika sa inflamatornim artritisa, posebno sa reumatoidnim artritisa. Oni su u 87 bolesnika sa hroničnim zapaljenskim artritisa, uključujući RA, spondiloartritise i nediferentovane artritise opisali statistički značajno veći stepen insulinske rezistencije procenjene preko HOMA-IR, odnosno smanjenje insulinske senzitivnosti preko QUICKI index-a (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) u poređenju sa zdravom kontrolom (Dessein J i sar. 2002). Pored toga grupa obolelih je imala niže vrednosti HDL holesterola i veće vrednosti triglicerida i odnosa ukupnog/HDL holesterola, u odnosu na kontrolnu grupu. Konstatovana je pozitivna prediktivna vrednost povišene sedimentacije za prisustvo dislipidemije i insulinske rezistencije. U skladu sa ovim nalazima bili su i njihovi rezultati studije preseka u kojoj je nađen smanjen stepen insulinske senzitivnosti (QUICKI indeks) i niže vrednosti HDL holesterola u bolesnika sa

RA u odnosu na one sa OA, kao i povezanost CRP-a sa smanjenjem insulinske senzitivnosti (QUICKI) i padom koncentracije HDL holesterola. (Dessein J i sar. 2002). U obe studije razlika u insulinskoj rezistenciji se gubi nakon korekcije u odnosu na stepen inflamacije (prema SE ili CRP-u) dok razlika u dislipidemiji delom zaostaje.

Upravo zbog ovakvih nalaza, ista grupa autora naglašava značaj inflamacije i u sledećem radu (Dessein J i sar. 2006) gde je testirano 94 bolesnika sa RA i nađeno da pacijenti sa većim stepenom inflamacije (definisana kao  $CRP > 1.92$  mg/l) imaju veći stepen insulinske rezistencije u odnosu na pacijente sa niskom inflamacijom. Međutim, ova razlika u stepenu insulinske rezistencije se gubi nakon korekcije za abdominalnu gojaznost tako da sam autor dovodi u pitanje značaj inflamacije za porast insulinske rezistencije. Povećana zastupljenost insulinske rezistencije, koja je ovog puta definisana preko nove formule za procenu IR (HOMA2-IR), je nađena i u radu La Montagna i sar (La Montagna G i sar. 2007) i to čak kod 89% bolesnika sa RA u odnosu na 6% u kontrolnoj grupi. Hoes i sar (Hoes JN i sar. 2011) su nedavno pokazali da je RA, sam po sebi, nezavisni prediktor HOMA-IR nezavisno od terapije steroidima. Mirjafari i sar. (Mirjafari H i sar. 2011) su tako pokazali povezanost seropozitivnosti sa insulinskom rezistencijom u bolesnika sa RA.

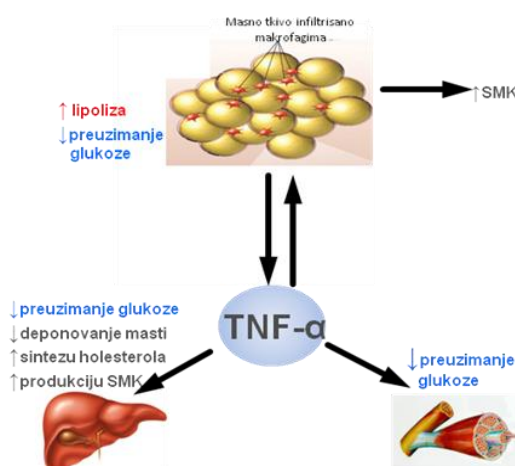
U radu gde su analizirani pacijenti sa reumatoidnim artritismom i oni sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE), Chung i sar. su pokazali veći stepen insulinske rezistencije u bolesnika sa RA u odnosu na bolesnike sa SLE, kao i povezanost IR sa aktivnošću bolesti, markerima zapaljenja i posebno nivoima TNF- $\alpha$  i IL-6 citokina (Chung CP i sar. 2008). Ovakvi nalazi su izuzetno važni jer ukazuju da medijatori upale doprinose porastu IR, ali se potencijalni mehanizmi razlikuju u različitim zapaljenskim bolestima. Potvrđen je koncept da TNF- $\alpha$  i IL-6, pored ključne uloge u patogenezi samog RA, imaju fundamentalnu ulogu u patogenezi IR kod ovih bolesnika (McInnes IB i sar. 2007). Poznato je da ovi citikini nemaju značajnu ulogu u SLE, kao u RA.

Potvrda specifičnosti samog RA su i nalazi povećane zastupljenosti IR kod pacijenata sa ranim RA (<1 god.) kod kojih nije primenjivana terapija (Shahin D i sar. 2010). Ovo je u skladu sa stavovima da zapaljenski proces perzistira značajno pre neposredne manifestacije bolesti i još u ranoj fazi, ima uticaja na porast IR. Određenu ulogu ima i seropozitivnost (prisutan RF i/ili anti CCP antitela) za koju su Mirjafari i sar. (Mirjafari H i sar. 2011) pokazali povezanost sa insulinskom rezistencijom. Upravo zbog svega ovde navedenog, danas se smatra da je RA, sam po sebi, nezavisni prediktor IR.



### 1.3.4.2 Uloga proinflammatoryh citokina u patogenezi insulinske rezistencije u reumatoidnom artritisu

U brojnim kliničkim i eksperimentalnim istraživanjima je pokazano da TNF-alfa i IL-6 utiču na metabolizam glukoze delovanjem na sva insulin senzitivna tkiva (Wellen KE i sar. 2005). **Osnovna (primarna) aktivnost** TNF- $\alpha$  je da poveća insulinsku rezistenciju na nivou jetre, mišića i masnog tkiva tako što smanjuje insulinom posredovano preuzimanje glukoze (Hotamisligil GS i sar. 2003; Rask-Madsen C i sar. 2003, Tam LS i sar. 2007)(Slika 1.19). TNF-  $\alpha$  se primarno luči iz makrofaga koji infiltrišu adipozno tkivo i njegova aktivnost se drastično povećava kako u zapaljenskim bolestima, tako i u gojaznosti (Hotamisligil GS i sar. 1993). Utvrđeno je da se TNF-alfa luči više iz subkutanog nego iz visceralnog masnog tkiva i može da zavisi od regionalne količine masti.

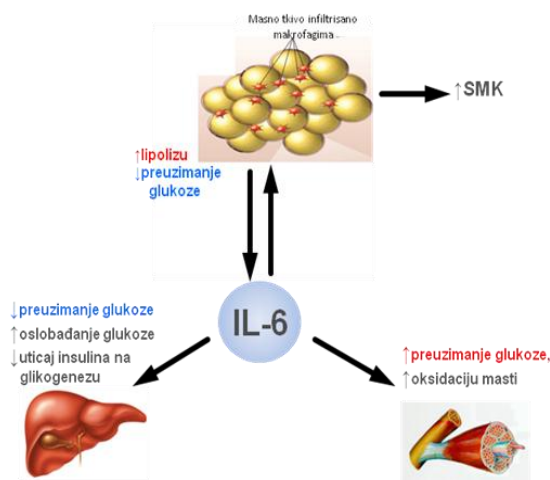


**Slika 1.19. Osnovna aktivnost** TNF- $\alpha$  je da poveća insulinsku rezistenciju na nivou jetre, mišića i masnog tkiva tako što smanjuje preuzimanje glukoze u tkiva. Dodatan uticaj na jetru uključuje povećanu produkciju slobodnih masnih kiselina i sintezu holesterola kao i smanjeno deponovanje slobodnih masnih kiselina. Na nivou masnog tkiva stimuliše lipolizu.

**Osnovna (primarna) aktivnost** IL-6 je da poveća insulinsku rezistenciju na nivou jetre i masnog tkiva dok na mišiće ima povoljan efekat. Dodatan uticaj na jetru uključuje povećanje produkcije glukoze i inhibicija insulinom posredovane glikogeneze. Takođe povećava hiperlipidemiju u jetri (Slika 1.20). Kao i TNF-alfa, primarno se luči iz makrofaga koji infiltrišu adipozno tkivo i njegova aktivnost se značajno povećava kako u zapaljenskim bolestima, tako i u gojaznosti. Za razliku od TNF-alfa, za IL-6 je pokazano da se luči više iz visceralnog nego iz subkutanog masnog tkiva (Bastard JP i sar. 2006).

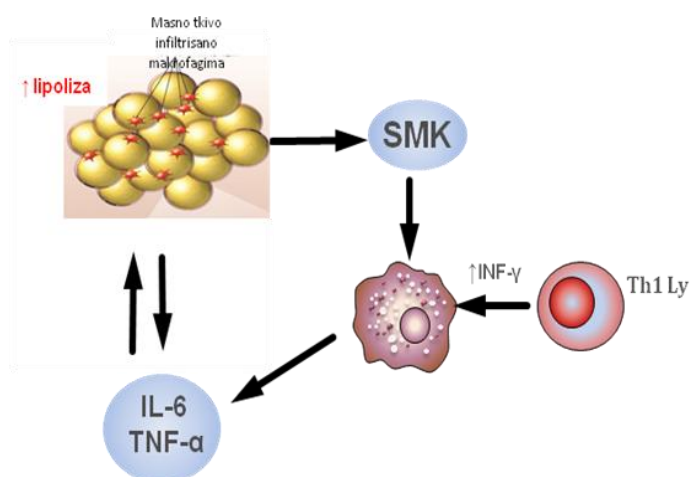
Izuzetno je vazno da oba citokina doprinose porastu serumske koncentracije slobodnih masnih kiselina (SMK) stimulacijom lipolize, posebno perifernog masnog tkiva. Za slobodne masne kiseline je poznato da imaju značajnu ulogu u patofiziologiji

insulinske rezistencije kako je već ranije rečeno (Slika 1.17) (Chajek-Shaul T i sar. 1989).



**Slika 1.20.** Osnovna aktivnost IL-6 je da poveća insulinsku rezistenciju na nivou jetre i masnog tkiva. Dodatan uticaj na jetru uključuje povećanje produkcije glukoze i hiperlipidemija. Na nivou masnog tkiva stimuliše lipolizu.

U kasnijim radovima je pokazano da, sem uloge u patogenezi IR, slobodne masne kiseline pokreću zapaljensku reakciju u makrofagima čime se stimuliše dalje oslobađanje TNF- $\alpha$  i IL-6, kreirajući ciklus sa pozitivnom povratnom spregom (Liang CP i sar. 2007)(Slika 1.21).



**Slika 1.21.** Pozitivna povratna sprega između makrofaga i adipoznog tkiva posredstvom proinflamatornih citokina i slobodnih masnih kiselina. Veza imunološkog odgovora na inflamaciju (Th Ly) i metaboličkih abnormalnosti.

Na ovaj način se samo još više potenciraju negativni efeti na metabolizam glukoze i pogoršanje IR. Kao što je rečeno u patogenezi RA, u okviru imunološke reakcije, makrofagi mogu biti stimulisani i od strane INF- $\gamma$  tokom Th1 ćelijskog odgovora kada luče iste citokine.

### 1.3.4.3 Paradoksalna uloga IL-6 u metaboličkim procesima

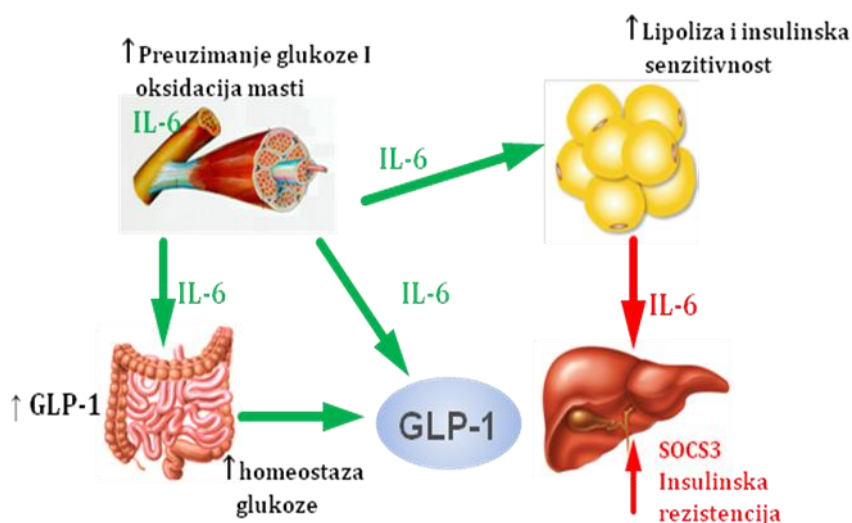
U narednim istraživanjima, posebno u in vitro uslovima je pokazano da IL-6 ima značajniju ulogu od TNF- $\alpha$  u insulinskoj rezistenciji. Tokom poslednjih godina su sprovedena brojna istraživanja koja su dovela do saznanja kojima je donekle objašnjena vrlo kompleksna i dvostruka uloga IL-6 u metaboličkim procesima.

Kao što je rečeno u delu o patogenezi reumatoidnog artritisa IL-6 se generalno smatra pro-inflamatornim citokinom ali je uključen i u brojne biološke procese i utiče na metabolizam glukoze i lipida. Većina kontraverzi u vezi njegove uloge u metabolizmu je posledica neadekvatnog poređenja akutnog uticaja na jedno tkivo sa hroničnim efektom u drugim tkivima. Drugi nivo kompleksnosti potiče od njegove sposobnosti da participira u tzv „transsignalnom putu“, odnosno da aktivira ćelije nakon povezivanja solubilnog receptora sa ubikvitarno rasprostranjenim glikoproteinom (gp130), zbog čega može da deluje na bukvalno sva tkiva u organizmu, uključujući i ćelije koje nemaju membranski recetor. Na bazalnu koncentraciju IL-6 uticaj ima nekoliko različitih tkiva. Za priču o IR je posebno važan podatak da u normalnim okolnostima 35% količine IL-6 u krvi je poreklom iz masnog tkiva (Mohamed-Ali V i sar. 1997, Kern PA i sar. 2001). Takođe su interesantna saopštenja da tokom posebnih metaboličkih izazova, doprinos različitih tipova ćelija može da varira. Na primer, tokom prolongiranog vežbanja, skeletni mišići postaju dominantan izvor IL-6 i njegov nivo u serumu se povećava dramatično (Steensberg A i sar. 2000).

Najbolja ilustracija u vezi **tkivne i vremenske specifičnosti** dejstva IL-6 su njegovi efekti na skeletne mišiće. Opšte je poznato da fizička aktivnost štiti od razvoja dijabetesa i predstavlja snažnu, nefarmakološku terapijsku opciju za pacijente sa T2DM jer dovodi do povećanja IS u celom telu. Interesantno je da skeletni mišići tokom kontrakcije **postaju glavni izvor IL-6**, povećavajući nivo u plazmi i do 100 puta (Starkie RL i sar. 2001), što ukazuje da IL-6 posreduje u nekim povoljnim efektima vežbanja na IR (Steensberg A i sar. 2002, Febbraio MA, Pedersen BK 2005, Starkie RL i sar. 2000). Postoje dokazi o **direktnom povoljnom efektu** IL-6 na skeletne mišiće u smislu povećanog preuzimanja glukoze i oksidaciju masti u mišićima (Febbraio MA i sar. 2007, Carey AL i sar. 2006), kao i uticaj na translokaciju GLUT-4 molekula iz citoplazme do ćelijske membrane, koji je inače neophodan za transport glukoze u ćelije. Ova kompleksna komunikacija obezbeđuje **strog dokaz da IL-6 ima pozitivan efekat na održavanje homeostaze glukoze** i ukazuje da je **IL-6 poreklom iz mišića apsolutno** neophodan za poboljšanje homeostaze metabolizma nakon vežbanja. Ovo je posebno važno jer su mišići glavni potrošač glukoze in vivo, i najveći regulator ukupnog preuzimanja glukoze u telu (DeFronzo RA 1988).

Nasuprot pozitivnom dejstvu IL-6 koji je poreklom iz skeletnih mišića, za napred pomenut **negativni efekat IL-6** u smislu razvoja IR na nivou jetre, je pokazano da nastaje isključivo kada IL-6 dolazi iz masnog tkiva (Carey AL i sar. 2004). Važno je naglasiti da ovakav uticaj na jetru nije posledica unutrašnjeg IL-6 signala unutar same jetre, već isključivo nastaje kada je IL-6 porekla iz masnog tkiva. Sa druge strane, upravo su ovi efekti najbolja ilustracija i u vezi **vremenske specifičnosti** dejstva IL-6 na metabolizam glukoze. Akutni porast koncentracije IL-6, koji se viđa nakon fizičke aktivnosti ima povoljan efekat na IR, dok hronični porast IL-6, kakav inače postoji kod gojaznosti, dovodi do negativnog efekta IL-6 na IR.

Rasprava o uzročno-posledičnom odnosu IL-6 i IR je još uvek aktuelna. Sumirajući napred iznešeno možemo da kažemo da IL-6 ima različite efekte na različita tkiva i da se moraju uzeti u obzir razlike u akutnom u odnosu na hronični porast koncentracije IL-6. Takođe, IL-6 poreklom iz skeletnih mišića ima pozitivan uticaj na metabolizam glukoze, dok IL-6 poreklom iz masnog tkiva negativne efekte, tj. indukuje IR na nivou jetre. Zašto IL-6 ima ovu dvostruku, paradoksalnu ulogu u metaboličkim poremećajima?



**Slika 1.22. Kompleksna uloga IL-6 u metabolizmu.** Poznato je da IL-6 koji se oslobađa iz kontrahiranih skeletnih mišića može: da poveća lipolizu i oksidacijom masti smanji masno tkivo u telu i poveća insulinsku senzitivnost, da poveća preuzimanje glukoze i oksidaciju masti u skeletnim mišićima i poveća oslobađanje glucagon-like peptide-1 (GLP-1) koji se oslobađa iz GIT. Nasuprot tome, dosta podataka ukazuje da IL-6 oslobođen iz masnog tkiva u gojaznih osoba vodu ka IR na nivou jetre usled indukcije supresora citokinskog signala-3.(SOCS3).

Među endokrinolozima prevladava hipoteza da **negativan uticaj IL-6 na IR ide dejstvom preko tzv transsignalnog puta** aktivacijom sIL-6R, **dok pozitivan uticaj ide preko membranskog IL-6 receptora**. (Slika 1.22). Ovakva razmišljanja se zasnivaju

(baziraju) na rezultatima da su primećeni vrlo pozitivni efekti tzv. ciliary neurotrophic factor (CNTF), koji pripada „IL-6 familiji“, na metaboličke procese u mišićima (Watt MJ i sar. 2006;), jetri (Watt MJ i sar. 2006;), dok negativni efekti nisu prijavljeni. Klinička studija sa humanom varijantom CNTF je potvrdila da nema proinflamatornih i negativnih metaboličkih efekata, ali je prekinuta u fazi III zbog stvaranja auto-antitela (Ettinger MP i sar. 2003). Prema sadašnjim podacima ovakav efekat CNTF je posledica toga što ne može da aktivira ćeliju preko trans-signalnog puta.

Ako sumiramo uloge IL-6 u zapaljenskom odgovoru, u metabolizmu glukoze i lipida, onda ne iznenađuje isprepletenost inflamacije i metaboličkih promena, koje vremenom vode ubrzanoj aterosklerozi kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom. Sa druge strane tkivna i vremenska specifičnost dejstva IL-6, kao i različiti efekti ovog citokina u zavisnosti od toga da li aktivira ćeliju preko membranskog ili solubilnog receptora, predstavlja veliki izazov za dalja istraživanja, a posebno nakon sve šire upotrebe anticitokinske terapije primenom monoklonalnih antitela.

## 1.4 GLUKOKORTIKOIDI I INSULINSKA REZISTENCIJA

Stavovi o značaju glukokortikoida (GC) obično fluktuiraju od euforičnog prihvatanja do potpunog odbijanja. Razlog ovakvoj diskrepanci u mišljenjima leži u činjenici da GC imaju važne kliničke efekte, sa jedne strane, a potencijalne rizike sa druge strane (Buttgereit F i sar. 2005). Zbog njihovog snažnog antizapaljenskog i imunosupresivnog efekta, oni su kamen temeljac u terapiji brojnih inflamatornih stanja, a posebno reumatskih bolesti. Prema sadašnjim saznanjima oni su neophodni (nezaobilazni) u lečenju reumatskih bolesti, ali ih treba koristiti onoliko koliko je neophodno, ali što manje moguće.

### 1.4.1 Uticaj glukokortikoida na metabolizam glukoze kod zdravih osoba

U kontekstu priče o insulinskoj rezistenci za GC kažemo da sa jedne strane, **smanjuju insulinsku senzitivnost na nivou jetre** tako što smanjuju insulinom-posredovanu supresiju endogene produkcije glukoze, a sa druge strane **smanjuju insulinsku senzitivnost i u perifernim tkivima** tako što ometaju insulinom posredovano preuzimanje glukoze u ćelije mišićnog i masnog tkiva (van Raalte DH i sar. 2009) i što je još važnije **umanjuju insulinom indukovanu supresiju lipolize masnog tkiva**.

Već je ranije navedeno da u patogenezi insulinske rezistencije dislipidemija ima izuzetno važnu ulogu pa tako GC doprinose porastu insulinske rezistencije i na ovaj način. Oni naime umanjuju insulinom indukovanu supresiju lipolize masnog tkiva. Ovim mehanizmom može dodatno da se pogorša intolerancija glukoze jer povećan nivo slobodnih masnih kiselina doprinosi smanjenju insulinske senzitivnosti na nivou jetre i mišića. Interesantno je zapažanje da se ove promene u insulinskoj senzitivnosti javljaju unutar nekoliko dana od započinjanja terapije GC i da su nezavisne od dobro poznatih promena u telesnoj težini i distribuciji masnog tkiva koje se javljaju vremenom.

S obzirom da je u metabolizmu glukoze nezaobilazna uloga samih beta ćelija pankreasa onda je ispitivan uticaj GC na ove ćelije. Rezultati skorašnjih studija su pokazali da GC smanjuju funkciju ovih ćelija (Van Raalte DH i sar. 2010). U *in vivo* uslovima GC indukuju smanjenje sekrecije insulina tek nakon duže izloženosti, a oslabljena funkcija beta ćelija je delimično maskurana hiperinsulinemijom kao parcijalnom kompenzacijom periferne insulinske rezistencije. Jedan od posebno važnih podataka je i to da GC smanjuju insulinotropni efekat tzv. inkretina. Ovi hormoni su poreklom iz GIT i luče se kao odgovor na prisustvo hrane u a u stvari predstavljaju prirodne antidijabetike jer stimulišu lučenje insulina na glukozo-zavistan način. Sem navedenog, pokazano je da GC utiču i na  $\alpha$ -ćelije pankreasa povećavajući nivo glukagona ujutru i nakon jela, i doprinosi hiperglikemiji putem stimulacije endogene produkcije glukoze od strane jetre .

#### **1.4.2 Uticaj glukokortikoida na metabolizam glukoze u reumatoidnom artritisu**

Porast insulinske rezistencije ili razvoj steroidnog dijabetesa je nešto što očekujemo tokom GC terapije zbog njihovog negativnog dejstva na metabolizam glukoze. Međutim, kod bolesnika sa RA koji su na terapiji GC ne sme se zaboraviti činjenica da sama bolest, nezavisno od terapije GC, može pogoršati insulinsku rezistenciju.

Kao što je ranije pomenuto, još pre dve decenije je primećen povoljan efekat glukokortikoida na metabolizam glukoze u obolelih od RA. Poboljšanje insulinske senzitivnosti tokom terapije GC u ovih bolesnika bila je potvrda da je inflamacija osnovni uzrok porasta insulinske rezistencije. Imajući u vidu napred navedene uloge TNF- $\alpha$  i IL-6 u metabolizmu glukoze, a poznavajući njihovu ulogu kao glavnih proinflamatornih citokina u patogenezi RA, jasna je povezanost inflamacije i insulinske rezistencije u ovih bolesnika. Shodno tome, terapija koja se koristi za smanjenje inflamacije, uključujući i same GC, biće korisna i za poboljšanje insulinske senzitivnosti. Povoljna okolnost je i to da je i za terapiju lekovima koji modifikuju tok bolesti, poput metotreksata a posebno

chlorohina pokazano da takođe imaju povoljan efekat na inflamacijom izazvanu insulinsku rezistenciju u reumatoidnom artritisu. Doduše, bez ikakve sumnje, GC su neophodni na početku lečenja zbog brzog i snažnog antizapaljenskog efekta i ostaju nezamenljivi kao terapija premošćavanja do početka dejstva DMARDs, a neretko, u malim dozama, ostaju u višegodišnjoj primeni kao terapija održavanja. I upravo umeće u doziranju GC tokom višegodišnje terapije je jedan od presudnih uticaja u razvoju svih neželjenih efekata ovih lekova. Terapijski princip kombinacije GC sa DMARDs se smatra racionalnim iz više razloga: razumna kombinacija lekova sa različitim mehanizmima dejstva idealno rezultuje u dodatne ili čak sinergistički efekte, dok potencijalni neželjeni efekti ostaju na nivou onog koji je dozom definisan (dozni zavistan) za svaki lek posebno. Generalno, postoji komplikovan međuodnos 3 mehanizma koji utiču na metabolizam glukoze u bolesnika sa RA koji su na terapiji KS:

- 1) proinflamatorno stanje zbog same bolesti ima negativan uticaj na metabolizam glukoze
- 2) smanjenje aktivnosti bolesti tokom terapije GC slabi negativan uticaj inflamacije na metabolizam glukoze
- 3) GC sami po sebi pogoršavaju metabolizam glukoze

Koji, od ova tri mehanizma će prevladati tokom terapije GC u obolelog od reumatoidnog artritisa, zavisi od više razloga i na većinu, na žalost ne možemo da utičemo.

U eri anticitokinske terapije interesantno je pomenuti i nalaze da anti-TNF terapija poboljšava insulinsku senzitivnost u većini, mada ne u svim studijama. Povoljan efekat anti-TNF-ova je zabeležen samo u onih pacijenata koji su imali visoku IR ili samo u onih koji imaju normalan BMI, dok je povoljan efekat izostao u gojaznih bolenika (Stagakis I i sar. 2012.). Sve ovo ukazuje da, ukoliko je razlog porastu IR bila inflamacija, anti inflamatorna terapija će popraviti IS. Ali, ako je bio prisutan bio i neki drugi razlog, poput visokog BMI, onda je efekat antizapaljenske terapije na IR značajno umanjen.

## **1.5 UTICAJ BLOKADE IL-6 RECEPTORA NA AKTIVNOST REUMATOIDNOG ARTRITISA I INSULINSKU REZISTENCIJU**

Kao što je navedeno u patogenezi RA, među brojnim proinflamatornim citokinima, IL-6 ima centralno mesto. Zbog toga je sintetisano humanizovano monoklonalno antitelo koje inhibira dejstvo IL-6 blokiranjem njegovog receptora. Ovo antitelo, pod imenom tocilizumab, je 2009. g. odobreno za lečenje bolesnika sa RA. Pokazana je snažna supresija inflamacije i smanjenje aktivnosti RA uz usporeenje progresije bolesti, što ga uz činjenicu da je jedini biološki lek koji se može primeniti kao monoterapija, svrstava u skoro idealne lekove za terapiju RA. Iako je bezbednost ovog leka visoka, što potvrđuje i činjenica da je 2011. g. registrovan i za primenu kod dece sa artritismom, zapažen je porast lipida nakon njegove primene i ispoljila se sumnja o porastu aterogenog indeksa. U toku su velike studije u kojima se ispituje da li snažna supresija inflamacije koja dovodi do brojnih povoljnih antiaterogenih efekata, uključujući i porast HDL holesterola (koji je značajan nakon blokade IL-6 receptora zbog smanjenja CRP-a), poništava ovaj neželjeni efekat leka.

Ako sumiramo uloge IL-6 u zapaljenskom odgovoru, u metabolizmu glukoze, lipida i razvoju IR, onda ne iznenađuje isprepletenost inflamacije, metaboličkih promena i protrombotskih efekata, što sve zajedno vodi ubrzanoj aterosklerozi kod bolesnika sa RA. Do sada su objavljene dve studije u kojima je pokazan povoljan efekat terapije tocilizumabom na stepen insulinske rezistencije, jedna na 11 bolesnika (Schultz O i sar. 2010) i druga na 24 bolesnika sa reumatoidnim artritismom (Chen DY i sar. 2015), kao i jedna studija sa 16 bolesnika gde je pokazan povoljan efekat terapije na disfunkciju endotela (Protogerou AD i sar. 2011). Još uvek nema saopštenja u vezi uticaja blokade IL-6 na funkciju beta ćelija pankreasa, definisane bilo preko klasičnog modela (HOMA-B) koji koristi insulin u proceni ili preko novog modela korišćenjem C peptida, (HOMA-%B), bilo preko koncentracije proinsulina.



## **2 RADNA HIPOTEZA**

1. Bolesnici sa reumatoidnim artritismom, u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, imaju povećanu insulinsku rezistenciju koja predstavlja značajan marker kardiovaskularnog rizika
2. Inhibicija IL-6 receptora primenom monoklonalnog antitela, tokom lečenja reumatoidnog artritisa, ima povoljan efekat na insulinsku rezistenciju usled supresije inflamacije

### 3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Odrediti zastupljenost i stepen insulinske rezistencije i proceniti funkciju  $\beta$ -ćelija pankreasa u bolesnika sa reumatoidnim artritisom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.
2. Ispitati povezanost insulinske rezistencije sa markerima zapaljenske reakcije, aktivnošću reumatoidnog artritisa i primenom glukokortikoida kao i korelaciju sa stepenom subkliničke ateroskleroze
3. Analizirati uticaj blokade IL-6 receptora na stepen insulinske rezistencije i funkciju  $\beta$ -ćelija pankreasa, kao i na druge metaboličke poremećaje koji su od značaja za proces ubrzane ateroskleroze.

## 4 METOD

### 4.1 DIZAJN STUDIJE

Studija je delom izvedena kao komparativna studija preseka, a u drugom delu je sprovedena studija praćenja nakon 3 i 6 meseci od primene blokatora IL-6 receptora.

#### 4.1.1 Ispitanici

Ispitivanje je obuhvatilo 127 ispitanika, od čega je bilo 90 bolesnika sa reumatoidnim artritisom čija dijagnoza je postavljena na osnovu klasifikacionih kriterijuma Američkog udruženja reumatologa iz 1987. Godine (Tabela 4.1), a 37 zdravih ispitanika je činilo kontrolnu grupu.

**Kriterijumi za isključivanje iz studije:** prisustvo dijabetes melitusa ili poremećene funkcije jetre ili bubrega, prisustvo manifestne kardiovaskularne bolesti (sem hipertenzije), prisustvo neke druge sistemske bolesti pre ili nakon dijagnoze RA, pacijenti koji su prethodno bili na terapiji biološkim lekovima (samo za bolesnike koji će primati lek) ili su primali steroide u dozi preko 10 mg/dan. Kontrolnu grupu su činile osobe bez RA istih demografskih karakteristika, komparabilne sa grupom ispitanika po klasičnim kardiovaskularnim faktorima rizika.

Prisustvo metaboličkog sindroma (MetSy) je definisano prema: a) kriterijumima International Diabetes Federation (IDF) (Alberti KG i sar 2006) [centralna gojaznost (obim struka  $\geq 94$  cm za muškarce,  $\geq 80$  cm za žene iz Evrope) i ma koja dva od sledećih 4 kriterijuma: trigliceridi  $\geq 1.7$  mmol/L, HDL-holesterol (muškarci  $< 1.03$  mmol/l; žene  $< 1.29$  mmol/l), povišen arterijski pritisak ( $>130$  mmHg sistolni ili  $>85$  mmHg dijastolni pritisak), povišena jutarnja glikemija na tašte  $>5.6$  mmol/l)] kao i b) prema kriterijumima National Cholesterol Education Program-a (NCEP-ATP III)(Grundy SM i sar. 2004): ukoliko je ispunjeno 3 ili više od sledećih 5 kriterijuma: obim struka (muškarci  $> 102$  cm, žene  $> 88$  cm); trigliceridi  $\geq 1.7$  mmol/l ili terapija za hipetrigliceridemiju; HDL-holesterol (muškarci  $<1.03$  mmol/l; žene  $<1.29$  mmol/l) ili medikamentozna terapija za nizak HDL-holesterol; povišen arterijski pritisak ( $> 130$  mmHg sistolni ili  $>85$  mmHg dijastolni) ili medikamentozna terapija za hipertenziju; povišena jutarnja glikemija na tašte  $> 6.1$  mmol/L.

## 4.1.2 Procena reumatoidnog artritisa

### 4.1.2.1 Klinička procena aktivnosti bolesti

Za procenu aktivnosti reumatoidnog artritisa svim bolesnicima je određivan broj osetljivih i otečenih zglobova i rađena procena opšteg zdravstvenog stanja. Analiza je obuhvatala 28 zglobova na tipičnim zglobnim područjima za reumatoidni artritis (ramena, laktovi, ručja, metakarpofalangealni, proksimalni interfalangealni zglobovi šaka i kolena). Maksimalna ocena za broj otečenih, odnosno osetljivih zglobova je bila 28. Opšte zdravstveno stanje je ocenjivano korišćenjem vizuelne analogne skale čije su vrednosti od 0 do 100 mm. Veći broj na VAS skali označava veći stepen aktivnosti bolesti.

Na osnovu navedenih parametara izračunavan je modifikovani skor aktivnosti bolesti (Modified disease activity scor 28 - mDAS 28).

**Tabela 4.1. Dijagnostički kriterijumi za reumatoidni artritis**

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. <b>Jutarnja ukočenost</b>   | Najmanje jedan sat pre maksimalnog poboljšanja.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 2. <b>Artritis</b>             | <b>Tri ili više zglobnih područja</b> , potvrđenih lekarskim pregledom.<br>Mogućih 14 zglobnih područja su: desni i levi proksimalni interfalangealni (PIP), metakarpofalangealni (MCP), ručja, laktovi, kolena, skočni i metatarzofalangealni (MTP) zglobovi<br>Na bar jednom zglobnom području <b>ruku</b> (ručje, MCP, PIP)<br><b>Simetrični artritis</b> (istovremena zahvaćenost bilateralnih zglobnih područja) |
| 3. <b>Reumatoidni čvorići.</b> | Potkožni čvorići iznad koštanih prominencija, ili ekstenzornih površina, ili u jukstaartikularnom predelu, koji su potvrđeni lekarskim pregledom                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 4. <b>Seropozitivnost</b>      | Pozitivan <b>reumatoidni faktor</b> u serumu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 5. <b>Radiološke promene</b>   | (difuzna osteoporoza jukstaartikularnog područja MCP zglobova, suženje zglobnih prostora, uzure ili erozije uz rub kosti, početna Z deformacija palca)                                                                                                                                                                                                                                                                |

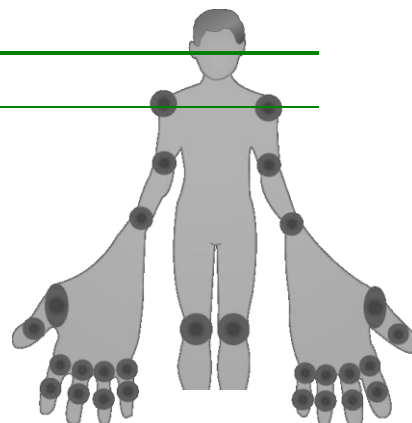
Kriterijumi Američkog udruženja reumatologa (ACR-American Collage of Rheumatology kriterijumi)(Arnett FC i sar. 1988).

- **Za diijagnozu bolesti je potrebno prisustvo 4 kriterijuma. Prva 4 kriterijuma moraju biti prisutna najkraće 6 nedelja.**
- Senzitivnost kriterijuma je 91%, a specifičnost 89%.

**Tabela 4.2.** Modifikovan SKOR AKTIVNOSTI BOLESTI 28 (Disease activity scor 28-DAS 28) (Prevoo MLL i sar. 1995).

Posmatra se ukupno 28 zglobova:

- ramena (2)
- laktovi (2)
- ručja (2)
- metakarpofalangealni zglobovi I-V (2x5)
- interfalangealni zglobovi palca (2)
- proksimalni interfalangealni zglobovi II-V(2x4)
- kolena (2)



Aktivnost reumatoidnog artritisa se određuje pomoću 4 karakteristike same bolesti:

- 1) broj otečenih zglobova
- 2) broj osetljivih zglobova
- 3) brzina sedimentacije
- 4) opšte zdravstveno stanje

$$\text{DAS 28} = 0,56 \bullet \sqrt{\text{osz28}} + 0,28 \bullet \sqrt{\text{otz28}} + 0,70 \bullet \ln \text{SE} + 0,014 \bullet \text{ozs}$$

- Broj osetljivih zglobova od 28 ispitanih (osz28)
- Broj otečenih zglobova od 28 ispitanih (otz28)
- Brzina sedimentacije eritrocita (SE, mm/sat)
- Opšte zdravstveno stanje (OZS) procenjeno korišćenjem 100 mm vizuelne analogne skale

Visoka aktivnost bolesti: DAS 28 >5,1; Umerena aktivnost bolesti: 3,2 < DAS 28 ≤ 5,1

Niska aktivnost bolesti: DAS 28 ≤ 3,2; Remisija bolesti: DAS < 2,6

Procena funkcionalne sposobnosti bolesnika je vršena korišćenjem modifikovanog upitnika za procenu zdravstvenog stanja bolesnika sa reumatoidnim artritisom (modified Health Assessment Questionnaire – mHAQ) koji se sastoji od 8 pitanja. Korišćenjem ciljanih pitanja i numerisanjem odgovara od 0-3 dobija se procena težine bolesti. Maksimalna vrednost HAQ skora je 3.

#### 4.1.2.2 Laboratorijske analize

Analize krvi su rađene isti dan ili unutar nekoliko dana od ultrasonografije krvnih sudova vrata. Krv je uzimana u periodu od 08-10h. Od markera inflamacije rađene su sledeće analize: brzina sedimentacije eritrocita po Westergreenu, koncentracija C reaktivnog proteina nefelometrijskom metodom. Titar reumatoidnog faktora IgM klase je određivan

nefelometrijskom metodom. Serumske koncentracije holesterola (ukupni, HDL, LDL), triglicerida i glukoze su određivani klasičnim biohemijskim testovima.

**Tabela 4.3.** Modifikovani upitnik za procenu zdravstvenog stanja (modified Health Assessment Questionnaire – mHAQ) bolesnika sa reumatoidnim artritisom (Pincus T i sar. 1983)

| U OVOM TRENUTKU, da li možete:                                         | Bez napora | Sa naporom | Sa velikim naporom | Ne mogu da uradim |
|------------------------------------------------------------------------|------------|------------|--------------------|-------------------|
| 1. Da se obučete, uključujući zakopčavanje dugmadi i vezivanje pertli? |            |            |                    |                   |
| 2. Da legnete i ustanete iz kreveta?                                   |            |            |                    |                   |
| 3. Da prinesete ustima punu šolju ili čašu?                            |            |            |                    |                   |
| 4. Da šetate napolju po ravnom?                                        |            |            |                    |                   |
| 5. Da se sami okupate?                                                 |            |            |                    |                   |
| 6. Da se sagnete i podignete odeću sa poda?                            |            |            |                    |                   |
| 7. Da otvorite i zatvorite slavinu?                                    |            |            |                    |                   |
| 8. Da uđete i izađete iz kola?                                         |            |            |                    |                   |

Bez napora - 0 poena; Sa naporom - 1 poen; Sa velikim naporom - 2 poena;

Ne mogu da uradim - 3 poena.

### 4.1.3 Procena insulinske rezistencije i funkcije beta ćelija pankreasa

Procena insulinske rezistencije i funkcije beta ćelija pankreasa se obično računa korišćenjem homeostaznog modela za procenu insulinske rezistencije (homeostasis model assesment for insulin resistance HOMA-IR), odnosno homeostaznog modela za procenu funkcije  $\beta$  ćelija pankreasa (homeostatic model assessment of beta cell function HOMA-B). Fiziološke osnove prema kojima su definisani ovi modeli su: a) koncentracija jutarnjeg (fasting) insulina u serumu je uglavnom determinisana koncentracijom glukoze u krvi, dok je b) stepen bazalne (fasting) hiperglikemije determinisan kombinacijom insulinske rezistencije i deficijencije  $\beta$  ćelija pankreasa. Ovi modeli su izračunavani prema formulama:

A)  $HOMA-IR = [\text{insulin (mU/l)} \times \text{glukoza (mmol/l)}] \div 22.5$ , odnosno

B)  $HOMA-B = [20 \times \text{insulin (mU/l)}] \div [\text{glukoza (mmol/l)} - 3.5]$ .

Za ove testove je konstatovano da precenjuju funkciju B ćelija pankreasa a podcenjuju stepen insulinske senzitivnosti zbog čega su 1998. godine definisani novi modeli (Levy JC i sar 1998) koje smo i mi koristili u ovoj studiji. Nova formula za procenu insulinske rezistencije (**HOMA2-IR**) sada u sebi sadrži tzv. specifičan insulin (čist insulin, bez sporednih metabolita insulina i bez proinsulina), a nova formula za procenu funkcije β ćelija pankreasa (**HOMA2-%B**) omogućava računanje i preko specifičnog insulina i preko vrednosti C peptida kao mnogo senzitivnijeg markera za procenu funkcije β ćelija. Radi se o kompjuterskim modelima (prezentovani su 2004.g.), koji su adaptirani za primenu i kod pacijenta sa hiperglikemijom ili onih sa glukozurijom, a takođe anuliraju uticaj proinsulina. Oni omogućavaju i izračunavanje insulinske senzitivnosti (HOMA2-%S) a normalnim se smatra vrednost od 100%. S obzirom da insulinska rezistencija predstavlja recipročnu vrednost insulinske senzitivnosti ( $100/S\%$ ) onda se vrednost  $HOMA2-IR=1$  smatra normalnom. Ukoliko imamo na raspolaganju i vrednosti specifičnog insulina i vrednosti C peptida, onda u HOMA2 modelu treba koristiti C peptid za izračunavanje HOMA-B% (jer je on marker insulinske sekrecije), a za određivanje insulinske senzitivnosti je mnogo korisnija koncentracija specifičnog insulina jer je HOMA-IS% izvedena iz sposobnosti insulina da deponuje glukozu u periferna tkiva. Upravi prema ovim preporukama smo određivali vrednosti HOMA2-IR, HOMA-%B i HOMA-%IS.

Pokazano je da je HOMA2-IR model koristan za procenu insulinske rezistencije u osoba sa intolerancijom glukoze, u onih sa blagim do umerenim dijabetesom i u stanjima kada imamo insulinsku rezistenciju iz drugog razloga.

Kod tumačenja nalaza HOMA-%B je izuzetno važno da uvek mora da se posmatra u kontekstu IR a ne zasebno. Kod osoba sa normalnom glikemijom HOMA vrednosti ukazuju na 100% funkciju β ćelija pankreasa i 100% insulinsku senzitivnost, ili, u slučaju mršavih osoba u kondiciji, možemo imati 50% funkciju β ćelija pankreasa i 200% insulinsku senzitivnost. Ovo je u skladu sa već rečenim, jer dupliranoj insulinskoj senzitivnosti odgovara duplo manja funkcija β ćelija pankreasa. Ako bi smo HOMA-%B posmatrali odvojeno mogli bi pogrešno da zaključimo da neka osoba ima smanjenu funkciju β ćelija. Prema tome funkcija β ćelija ne može da se interpretira u odsustvu merenja insulinske senzitivnosti, odnosno funkciju β ćelija uvek posmatramo prema stepenu IR. U skladu sa navedenim važno je stalno imati na umu da je **C peptid samo mera sekretorne sposobnosti beta ćelija a HOMA-B% je sposobnost da se kompenzuje povećana insulinska rezistencija da bi se održala normoglikemija.**

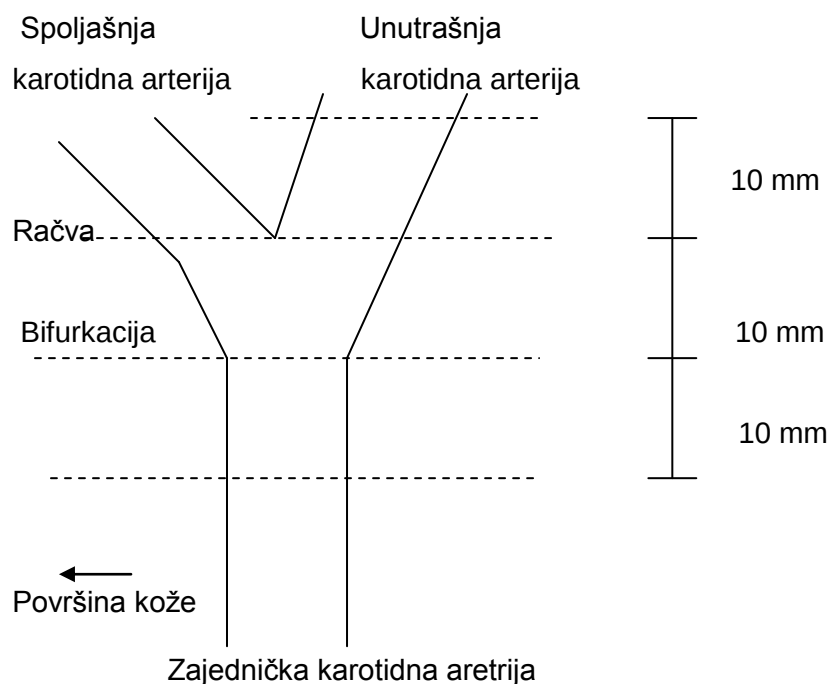
**Slika 4.1.** Kalkulator za izračunavanje HOMA2-IR, HOMA-%B i HOMA-%IS. Dostupan na internet adresi: <http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/index.php>.

#### 4.1.4 Ultrasonografija krvnih sudova vrata

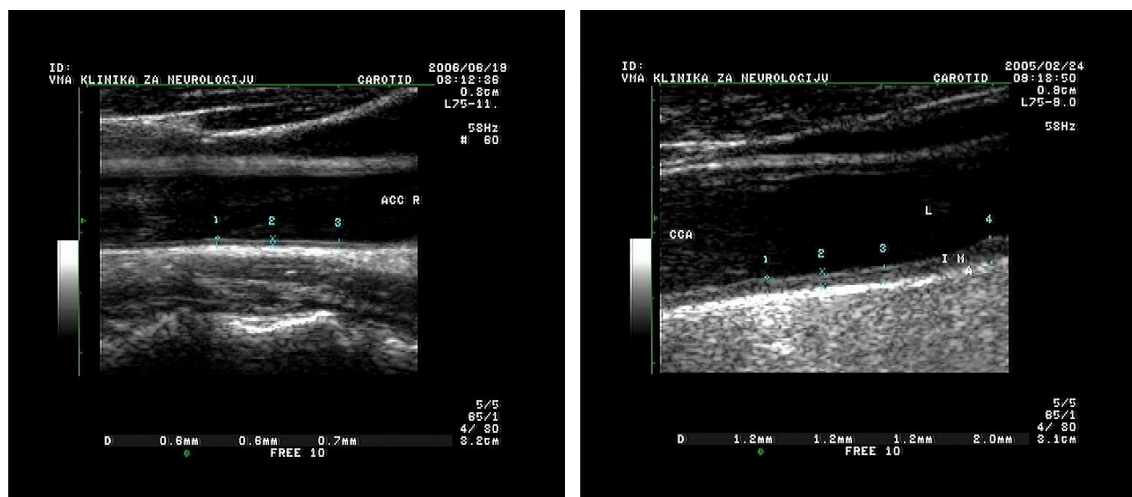
Pregled je urađen na aparatu Toshiba, model SSA 370A, linearnom sondom od 7-11 MHz. Veličina debljine intimo-medijalnog kompleksa (intima-media thickness - IMT) je definisana kao rastojanje između najjasnijeg eha dobijenog sa granične linije lumen-intima i eha sa granične linije media-adventicija. Mesta merenja debljine IMT-a su definisana prema protokolu koji je korišćen u velikoj populacionoj studiji u Americi na preko 15 000 osoba (the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study) za procenu rizika za KVB (Burke GL i sar. 1995)(Slika 4.2).

Rađena su merenja sa leve i desne strane vrata na nivou zajedničke karotidne arterije (CC), karotidne bifurkacije (BF) i unutrašnje karotidne arterije (CI). Na svakom segmentu su rađena po 3 merenja (tj. po 9 merenja sa svake strane) i računata prosečne maksimalne (max) i prosečne srednje vrednosti (mean) za svaki segment posebno. Isti postupak je primenjen i u kontrolnoj grupi. Sva merenja su urađena od strane istog lekara (T.L.) koji nije imao uvid u stanje bolesnika.





**Slika 4.2. Šematski prikaz mesta merenja debljine intimo-medijalnog kompleksa (intima-media thickness-IMT) karotidnih arterija.** Merenja su vršena obostrano u predelu **zajedničke karotidne arterije** – 1 cm proksimalno od dilatacije karotidnog bulbusa; na mestu **karotidne bifurkacije** (1 cm proksimalno od račve); **unutrašnje karotidne arterije** (1 cm distalno od račve). Računate su maksimalne i prosečne vrednosti IMT-a.



**Slika 4.3. Prikaz normalne debljine intimo-medijalnog kompleksa zajedničke karotidne arterije (levo) i povećane debljine intimo-medijalnog kompleksa zajedničke karotidne arterije (desno)**

Prisustvo aterosklerotskog plaka je definisano kao  $IMT \geq 1,5$  mm. Način merenja debljine intimo-medijalnog kompleksa karotidnih arterija, kao i određivanje prisustva aterosklerotskog plaka je prikazan na slikama 4.3 i 4.4..



**Slika 4.4. Prikaz aterosklerotskih plakova na nivou bifurkacije karotidne arterije**

## 4.2 OBRADA PODATAKA I STATISTIČKA ANALIZA

Kod normalne distribucije, značajnost razlike između grupe bolesnika sa reumatoidnim artritismom i kontrolne grupe zdravih ispitanika, ispitivana je primenom Studentovog t testa ili Mann-Whitney U testa za kontinuirane varijable, a Hi-kvadrat testa za frekvencije. Za analizu grupa u kojima je broj ispitanika manji od 40, korišćen je Fisherov test.

Statistički značajnom razlikom se smatrala p vrednost  $<0,05$ . Za definisanje prediktivne vrednosti korišćene su univarijantne regresije.

Za varijable za koje je dobijena statistički značajna povezanost ili korelacija rađene su multipla linearna ili multipla logistička regresija. Za grupu ispitanika kod kojih je rađena studija praćenja tokom terapije tocilizumabom korišćen je General linear model za parametrijske odnosno Wilcoxon Signed Ranks Test za neparmetrijske varijable. Za sva izračunavanja je korišćen SPSS 17.0 kompjuterski statistički paket.

## 5 REZULTATI

### 5.1 KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH GRUPA

#### 5.1.1 Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritisom

Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritisom u vreme sprovođenja studije su prikazane u Tabeli 5.1. Prosečna starost bolesnika u vreme postavljanja dijagnoze je bila  $42.8 \pm 11.9$  godina. Trajanje bolesti do uključenja u studiju je bilo 9 (4-13) godine. Kod 53/90 bolesnika (58.9%) reumatoidni faktor je bio pozitivan, a anti CCP antitela kod 63/90 bolesnika (70.0%), dok je njih 48/90 (53.3%) bilo i RF i anti CCP pozitivno.

**Tabela 5.1. Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritisom**

| KARAKTERISTIKA                                             | VREDNOST      |
|------------------------------------------------------------|---------------|
| Starost bolesnika u vreme dijagnoze                        | 42.8±11.9     |
| Prosečno trajanje bolesti do uključenja u studiju (godine) | 9 (4-13)      |
| Prisutan reumatoidni faktor (%)                            | 53/90 (58.9)  |
| Prisutan CCP (%)                                           | 63/90 (70.0)  |
| Prisutan RF i CCP (%)                                      | 48/90 (53.3)  |
| Broj osetljivih zglobova                                   | 7 (4-12)      |
| Broj otečenih zglobova                                     | 3.5 (0-7)     |
| Ocena opšteg zdravstvenog stanja (VAS)                     | 50 (30-60)    |
| Funkcionalni status (mHAQ)                                 | 0.6 (0.3-0.9) |
| Ukupna aktivnost bolesti preko DAS 28-SE                   | 4.8±1.5       |
| Ukupna aktivnost bolesti preko DAS 28-CRP                  | 4.2±1.5       |
| DAS28-SE $\geq 5.1$                                        | 46/90 (51.1)  |
| Rtg I stadijum (%)                                         | 22/90 (22.2)  |
| Rtg II stadijum (%)                                        | 46/90 (51.1)  |
| Rtg III stadijum (%)                                       | 17/90 (18.9)  |

Vrednosti predstavljaju  $X \pm SD$  (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) ili mediane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu.

**RF**-reumatoidni faktor., **anti-CCP**- antitela na ciklični citrilunisani peptid,

**VAS** - vizuelna analogna skala (0-10 cm), **mHAQ** -(modified Health Assessment Questionnaire),

**DAS 28** - (modified Disease activity scor 28).

U vreme sprovođenja studije, analizom 28 zglobova, utvrđeno je da je prosečan broj osetljivih zglobova 7 (4-12), a prosečan broj otečenih zglobova 3.5 (0-7). Na vizuelnoj

analognoj skali od 0 do 100 mm, ocena opšteg zdravstvenog stanja je bila prosečno 50 (30-60) mm.

Ukupna aktivnost bolesti, računata preko modifikovanog skora korišćenjem brzine sedimentacije eritrocita (DAS28-SE), je prosečno iznosila  $4.8 \pm 1.5$ , a korišćenjem koncentracije CRP-a (DAS28-CRP)  $4.2 \pm 1.5$ . U odnosu na dobijene vrednosti DAS28-SE, 46/90 bolesnika (51,1%) su imali visoko aktivnu bolest.

Korišćenjem modifikovanog upitnika za procenu zdravstvenog stanja bolesnika sa reumatoidnim artritismom (mHAQ), dobijena je prosečna vrednost 0.6 (0.3-0.9). Najveći broj bolesnika je bio u II radiografskom stadijumu (46/90; 51.1%).

Svi pacijenti su tokom dosadašnjeg lečenja bili na terapiji hemijskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (Resochin, Methotreksat, Sulfasalazin i Leflunomid). Od 90 bolesnika, njih 25 (27.8) je bilo na terapiji biološkim lekovima (Tabela 5.2).

**Tabela 5.2. Terapija bolesnika sa reumatoidnim artritismom**

| KARAKTERISTIKA                                              | VREDNOST        |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|
| Terapija kortikosteroidima – broj bolesnika (%) - ikada     | 69/90 (76.7)    |
| Terapija kortikosteroidima – prosečna doza (mg/dan) - ikada | 5.0 (5.0-7.5)   |
| Trajanje terapije kortikosteroidima (godine)                | 4 (2-6)         |
| Kumulativna doza kortikosteroida (g)                        | 9.1 (5.5-16.4)  |
| Terapija kortikosteroidima - broj bolesnika (%) - sada      | 59/90 (65.6)    |
| Terapija kortikosteroidima – prosečna doza (mg/dan) – sada  | 5 (5-10)        |
| Terapija LMTB                                               | 90/90 (100%)    |
| Terapija MTX – broj bolesnika (%)                           | 84/90 (93.3)    |
| Trajanje terapije MTX (godine)                              | 5 (3-9)         |
| Terapija MTX - prosečna doza (mg/nedeljno)                  | $13.6 \pm 2.98$ |
| Kombinovana terapija MTX + Resohin – broj bolesnika (%)     | 38/90 (42.2)    |
| Trajanje kombinovane terapije MTX + Resohin (god)           | 3 (1.5-5.0)     |
| Terapija bioloskim lekovima – broj bolesnika (%)            | 25/90 (27.8)    |
| Trajanje terapije bioloskim lekovima (godine)               | 3.5 (1.0-4.5)   |
| Terapija sulfasalazinom/Aravom – broj bolesnika (%)         | 10/90 (11.1)    |
| Trajanje terapije sulfasalazinom/Aravom (godine)            | 3 (4.5-9.0)     |

Vrednosti predstavljaju  $X \pm SD$  (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija) ili mediane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu.

**LMTB** –lekovi koji modifikuju tok bolesti, **MTX** – metotreksat

Posebno je definisana terapija kortikosteroidima, uključujući primenu ovih lekova ikada (kod 69 od 90 bolesnika, što čini 76.7%) bilo kao kontinuiranu primenu ili kao primenu depo preparata. U vreme sprovođenja studije 59/90 bolesnika (65.6%) je bilo na terapiji kortikosteroidima sa prosečnom dozom od 5 (5-10) mg dnevno. Takođe je računata kumulativna doza leka koju je pacijent primio tokom dosadašnjeg lečenja a čija je prosečna vrednost iznosila 9.1 (5.5-16.4) grama.

### 5.1.2 Zajedničke karakteristike ispitivanih grupa

Prosečna životna dob ispitivane grupe bolesnika sa reumatoidnim artritismom je bila  $52.4 \pm 9.9$  godina, a kontrolne grupe zdravih  $49.0 \pm 7.5$ , što se nije statistički razlikovalo. Indeks telesne mase se nije razlikovao između grupa (u RA grupi  $25.7 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$ , u kontrolnoj grupi  $26.2 \pm 4.3 \text{ kg/m}^2$ ), kao ni broj ispitanika sa BMI>25 (53.3% prema 51.4%). Nije bilo statistički značajne razlike ni u pogledu drugih klasičnih faktora rizika za insulinsku rezistenciju, kao što su obim struka, odnos obima struka i kukova, kao i broja ispitanika koji su ispunjavali kriterijume za prisustvo metaboličkog sindroma (21.1% prema 13.5%) ili prisustvo arterijske hipertenzije (31.1% prema 21.6%). Statistički značajna razlika je dobijena za trenutno izmerene vrednosti sistolnog ( $119.4 \pm 10.6$  prema  $113.5 \pm 13.0$  mmHg) i dijastolnog krvnog pritiska ( $76.7 \pm 6.8$  prema  $71.7 \pm 9.0$  mmHg). Nije bilo razlike u pogledu svih posmatranih parametara u vezi pušačkih navika ispitanika. Nalazi opštih karakteristika su prikazani u tabeli 5.3, a rezultati laboratorijskih analiza u tabeli 5.4.

**Brzina sedimentacije eritrocita** u grupi bolesnika sa reumatoidnim artritismom je bila 29.5 (14-44) mm/h, a u kontrolnoj 16.0 (10.0-20.0) mm/h što je bilo statistički značajno različito ( $p < 0.01$ ). Isti nivo statističke značajnosti je nađen i za **koncentracije C reaktivnog proteina** [u grupi obolelih 5.5 (2.8-15) mg/l u odnosu na kontrolnu grupu 3.0 (1.8-3.9)] i **koncentracije IL-6** [(u grupi obolelih 7.4 (2.0-18.8) mg/l u odnosu na kontrolnu grupu 2.0 (2.0-2.4)]. Statistički značajna razlika između posmatranih grupa je nađena i za **stepen anemije** bilo posmatrano preko broja eritrocita ( $4.3 \pm 0.4$  u RA grupi prema  $4.6 \pm 0.3$  u grupi zdravih) ili preko koncentracije hemoglobina (u grupi bolesnika  $126.4 \pm 11.5$  prema  $133.6 \pm 9.7$ ).

Tabela 5.3. Opšte karakteristike ispitivanih grupa

| KLINIČKI PARAMETRI          | BOLESNICI (N=90) | KONTROLA (N=37) | P            |
|-----------------------------|------------------|-----------------|--------------|
| Starost (godine)            | 52.4±9.9         | 49.0±7.5        | 0.06         |
| Žene (%)                    | 78/90 (86.7)     | 29/37 (78.4)    | 0.244        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )    | 25.7±4.3         | 26.2±4.3        | 0.524        |
| BMI > 25                    | 48/90 (53.3)     | 19/37 (51.4)    | 0.839        |
| HTA                         | 28/90 (31.1)     | 8/37 (21.6)     | 0.281        |
| <b>TA sistolni (mmHg)</b>   | 119.4±10.6       | 113.5±13.0      | <b>0.008</b> |
| <b>TA dijastolni (mmHg)</b> | 76.7±6.8         | 71.7±9.0        | <b>0.004</b> |
| Obim struka – svi           | 86.9±12.3        | 86.2±11.5       | 0.777        |
| Struk 88/120                | 34/90 (37.8)     | 10/37 (27.0)    | 0.247        |
| Odnos obima struka i kukova | 0.84±0.08        | 0.83±0.08       | 0.505        |
| MetS (broj bolesnika)       | 19/90 (21.1)     | 5/37 (13.5)     | 0.320        |
| Povišen kolesterol          | 14/90 (15.6)     | 6/37 (16.2)     | 0.926        |
| Pušači                      | 47/90 (52.2)     | 23/37 (62.2)    | 0.306        |
| Aktivni pušači (%)          | 29/90 (32.2)     | 15/37 (40.5)    | 0.371        |
| Pušački staž (godine)       | 25 (20-30)       | 25 (20-27)      | 0.620        |
| Broj cigareta/dan-sada      | 15 (10-20)       | 15.0 (9.0-18.5) | 0.467        |

Navedene vrednosti su  $X \pm SD$  (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija), odnosno medijane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu

BMI – Body mass index (Index telesne mase), MetS – metabolički sindrom (Alberti KG i sar 2006, Grundy SM i sar. 2004); TAs – sistolni krvni pritisak, TAd – dijastolni krvni pritisak.

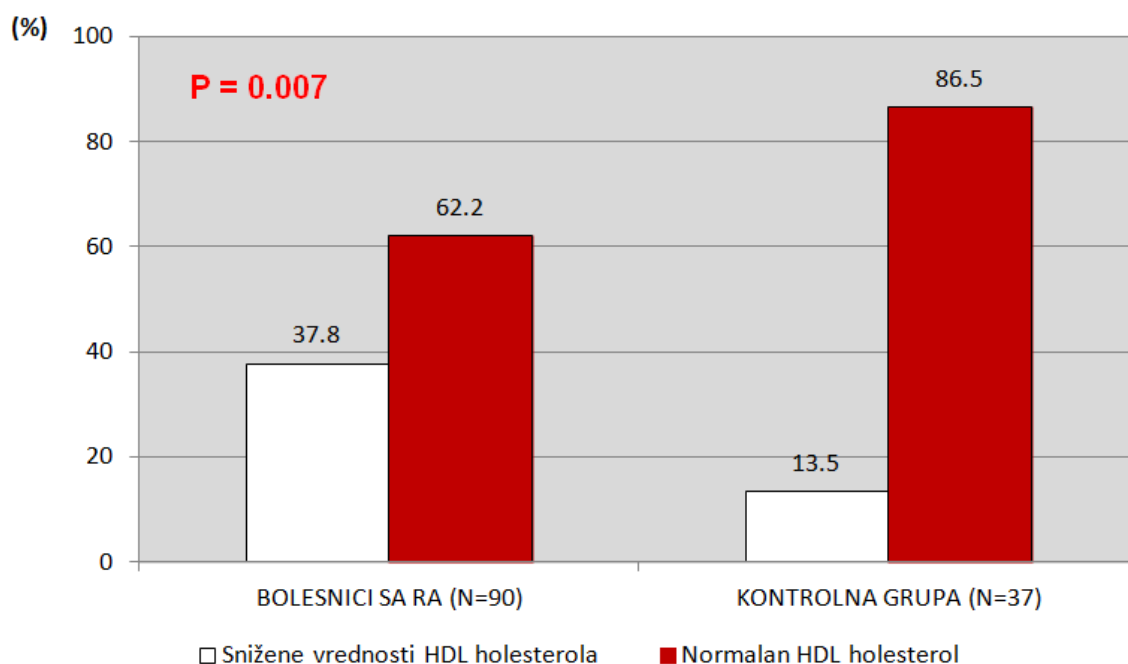
U grupi bolesnika sa RA dobijene su **veće vrednosti triglicerida**, a nešto manje vrednosti **ukupnog i LDL holesterola** u odnosu na kontrolnu grupu, ali nije bilo statistički značajne razlike. Sa druge strane, statistički značajno **manja koncentracija HDL holesterola** je dobijena u RA grupi ( $1.5 \pm 0.4$  mmol/l) u odnosu na kontrolnu grupu ( $1.6 \pm 0.3$  mmol/l), kao i značajno veći broj ispitanika sa sniženim vrednostima HDL holesterola (Slika 5.1). Takođe je, u grupi bolesnika, dobijen statistički značajno povećan odnos triglicerida i HDL holesterola [ $1.9$  ( $1.2$ - $2.7$ )] u odnosu na kontrolnu grupu [ $1.43$  ( $1.2$ - $1.9$ )].

**Tabela 5.4.** Laboratorijski parametri u ispitivanim grupama

| LABORATORIJSKI PARAMETRI               | BOLESNICI<br>(N=90) | KONTROLA<br>(N=37) | P            |
|----------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------|
| Brzina sedimentacije eritrocita (mm/h) | 29.5 (14-44)        | 16.0 (10.0-20.0)   | <b>0.000</b> |
| C-reaktivni protein (mg/l)             | 5.5 (2.8-15)        | 3.0 (1.8-3.9)      | <b>0.000</b> |
| IL-6                                   | 7.4 (2.0-18.8)      | 2.0 (2.0-2.4)      | <b>0.000</b> |
| Povišen IL-6 (%)                       | 47/90 (52.2)        | 2/37 (5.4)         | <b>0.000</b> |
| Broj eritrocita ( $\times 10^{12}/l$ ) | 4.3 $\pm$ 0.4       | 4.6 $\pm$ 0.3      | <b>0.001</b> |
| Koncentracija hemoglobina (g/l)        | 126.4 $\pm$ 11.5    | 133.6 $\pm$ 9.7    | <b>0.001</b> |
| Broj trombocita ( $\times 10^9/l$ )    | 275.7 $\pm$ 76.1    | 266.2 $\pm$ 47.4   | 0.399        |
| Ukupan kolesterol (mmol/l)             | 5.2 $\pm$ 1.3       | 5.5 $\pm$ 0.8      | 0.235        |
| Povišen kolesterol (%)                 | 42/90 (46.7)        | 23/37 (62.2)       | 0.112        |
| HDL kolesterol (mmol/l)                | 1.5 $\pm$ 0.4       | 1.60 $\pm$ 0.3     | <b>0.027</b> |
| Snižen HDL (%)                         | 34/90 (37.8)        | 5/37 (13.5)        | <b>0.007</b> |
| LDL kolesterol mmol/l)                 | 3.2 $\pm$ 1.0       | 3.3 $\pm$ 0.7      | 0.423        |
| Povišen LDL (%)                        | 35/90 (38.9)        | 18/37 (48.6)       | 0.311        |
| Trigliceridi (mmol/l)                  | 1.2 (0.8-1.5)       | 1.02 (0.84-1.38)   | 0.226        |
| Povišeni Tgl (%)                       | 17/90 (18.9)        | 4/37 (10.8)        | 0.266        |
| Ukupan HOL/HDL kolesterol              | 3.7 $\pm$ 0.97      | 3.5 $\pm$ 0.7      | 0.153        |
| Povišen Hol/HDL (%)                    | 13/90 (14.4)        | 2/37 (5.4)         | 0.152        |
| HDL/LDL kolesterol                     | 0.5 $\pm$ 0.2       | 0.5 $\pm$ 0.2      | 0.583        |
| Snižen HDL/LDL (%)                     | 12/90 (13.3)        | 1/37 (2.7)         | 0.073        |
| Tgl/HDL kolesterol                     | 1.9 (1.2-2.7)       | 1.43 (1.2-1.9)     | <b>0.033</b> |
| Povišen TG/HDL (%)                     | 12/90 (13.3)        | 1/37 (2.7)         | 0.073        |
| <b>Povišen AS index *</b>              | 20/90 (22.2)        | 2/37 (5.4)         | <b>0.023</b> |

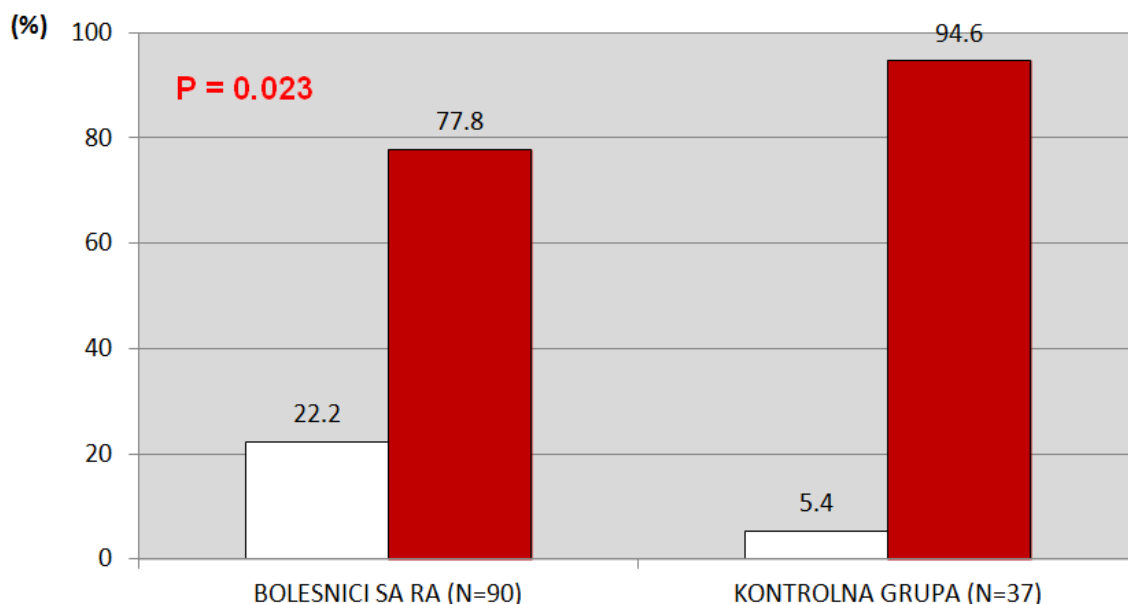
Navedene vrednosti su  $\bar{X} \pm SD$  (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija), odnosno medijane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu

\* AS index podrazumeva povišen Tgl/HDL ili Hol/HDL ili snižen HDL/LDL



**Slika 5.1. Broj ispitanika sa sniženim HDL holesterolom u ispitivanim grupama.** Kod 34/90 (37.8%) bolesnika i kod 5/37 (13.5%) zdravih ispitanika su dobijene snižene vrednosti HDL holesterola, što je bilo statistički značajno ( $p=0.007$ )

Kod značajno većeg broja ispitanika u RA grupi je konstatovano povećanje aterosklerotskog indeksa (povišen Tgl/HDL ili Hol/HDL ili snižen HDL/LDL): u grupi bolesnika 20/90, tj. 22.2% u grupi zdravih 2/37 tj. 5.4% (Slika 5.2).



**Slika 5.2. Broj ispitanika sa povišenim AS (aterosklerotskim) indeksom.** Povišen index ateroskleroze je dobijen kod 20/90 (22.2%) bolesnika i kod 2/37 (5.4%) zdravih ispitanika, što je bilo statistički značajno ( $p=0.023$ )



## 5.2 INSULINSKA REZISTENCIJA I FUNKCIJA BETA ĆELIJA PANKREASA U ISPITIVANIM GRUPAMA

### 5.2.1 Prevalenca i stepen insulinske rezistencije i funkcija beta ćelija pankreasa u ispitivanim grupama

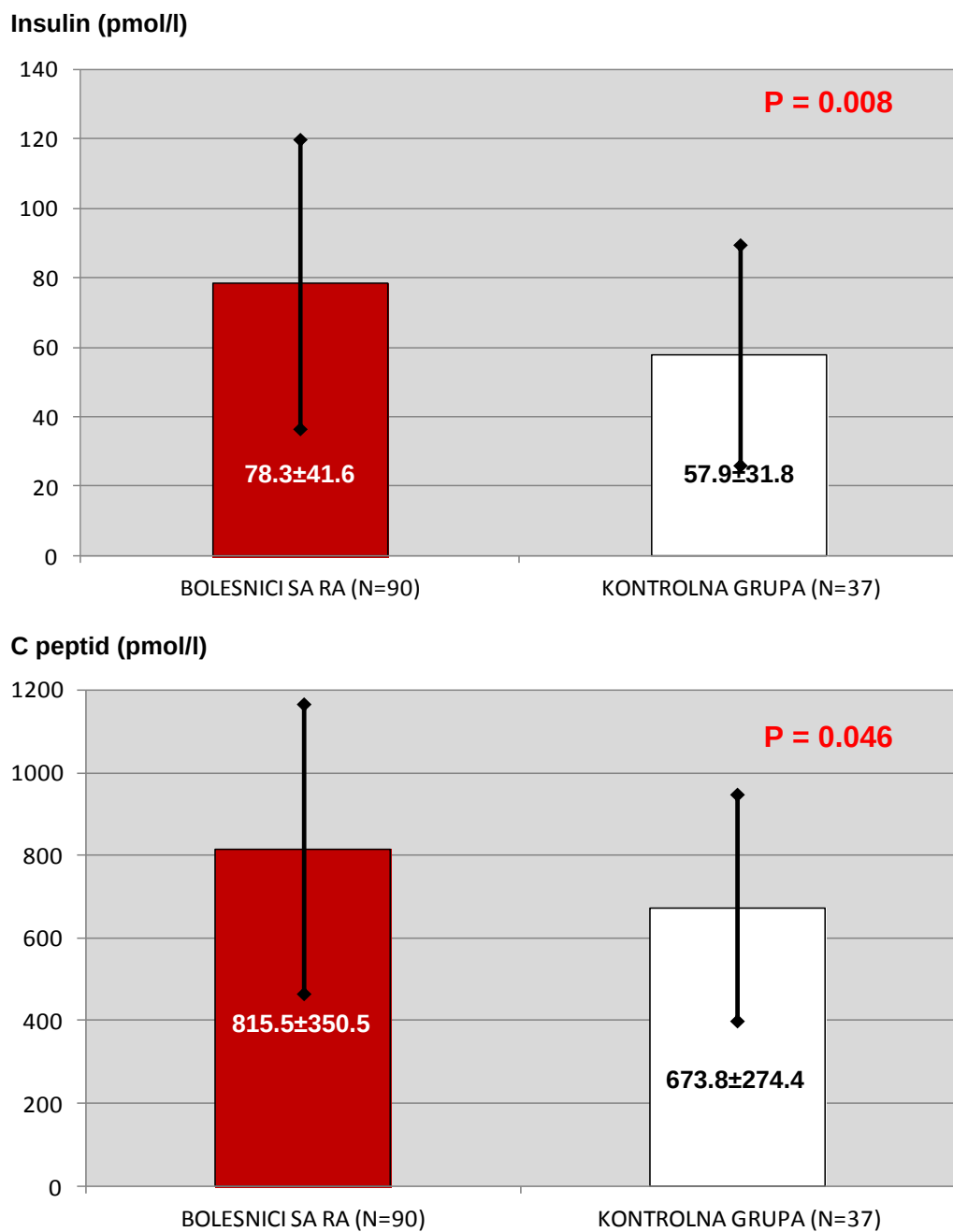
Između posmatranih grupa nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima glikemije, dok su **vrednosti insulina bili statistički značajno veće u RA grupi** [68.5 (50.2-102.7) pmol/l] u odnosu na kontrolnu grupu 55.3 (36.0-69.1) pmol/l], **kao i vrednosti C peptida** [u RA grupi 785 (520-1010) pmol/l] u odnosu na kontrolnu grupu 600 (450-880) pmol/l] (Tabela 5.5) (Slika 5.3).

**Tabela 5.5.** Parametri insulinske rezistencije u ispitivanim grupama

| LABORATORIJSKI PARAMETRI                      | BOLESNICI<br>(N=90) | KONTROLA<br>(N=37) | P            |
|-----------------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------|
| Glikemija (mmol/l)                            | 4.8±0.6             | 4.7±0.8            | 0.627        |
| <b>Insulin (pmol/L)</b>                       | 68.5 (50.2-102.7)   | 55.3 (36.0-69.1)   | <b>0.008</b> |
| <b>C peptid (pmol/L)</b>                      | 785 (520-1010)      | 600 (450-880)      | <b>0.046</b> |
| <b>HOMA2-IR</b>                               | 1.4 (1.0-2.3)       | 1.2 (0.8-1.4)      | <b>0.008</b> |
| <b>Broj ispitanika sa HOMA2-IR&gt;1.0 (%)</b> | 67/90 (74.4)        | 20/37 (54.2)       | <b>0.025</b> |
| <b>HOMA-%IS</b>                               | 70 (46-100)         | 84 (71.0-132)      | <b>0.010</b> |
| HOMA-%B                                       | 148 (116-190)       | 141 (114-158)      | 0.186        |

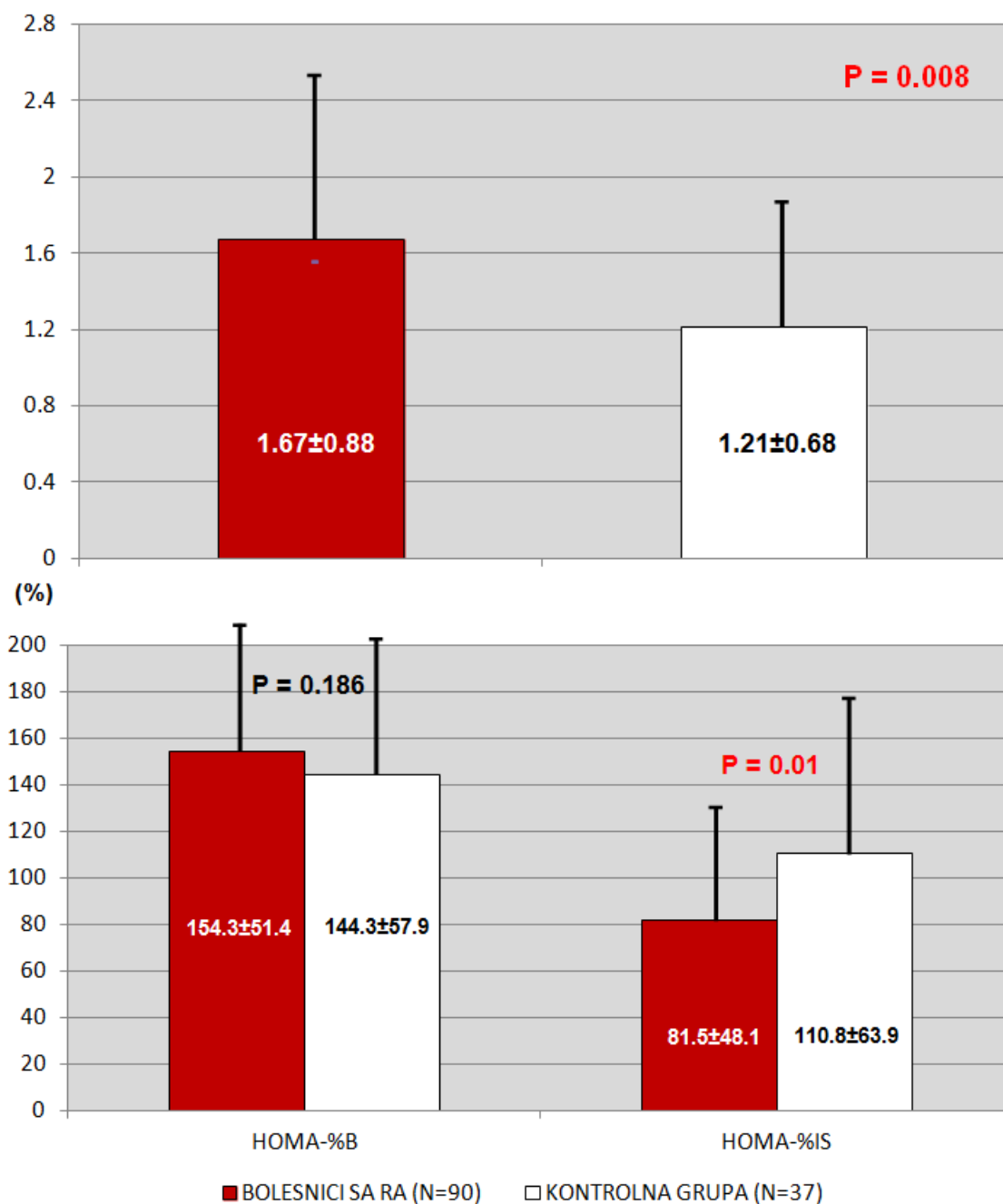
Navedene vrednosti su  $X \pm SD$  (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija), odnosno medijane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu

**Stepen insulinske rezistencije je bio statistički značajno veći** u RA grupi 1.4 (1.0-2.3) u odnosu na kontrolnu grupu 1.2 (0.8-1.4), odnosno stepen **insulinske senzitivnosti značajno manji**: u RA grupi 70% (46-100) u odnosu na kontrolnu grupu 84% (71-132), dok nije bilo značajne razlike u proceni funkcije B ćelija pankreasa. U grupi bolesnika vrednosti HOMA-%B su bile 148 (116-190) a u grupi zdravih 141 (114-158)(Slika 5.4).



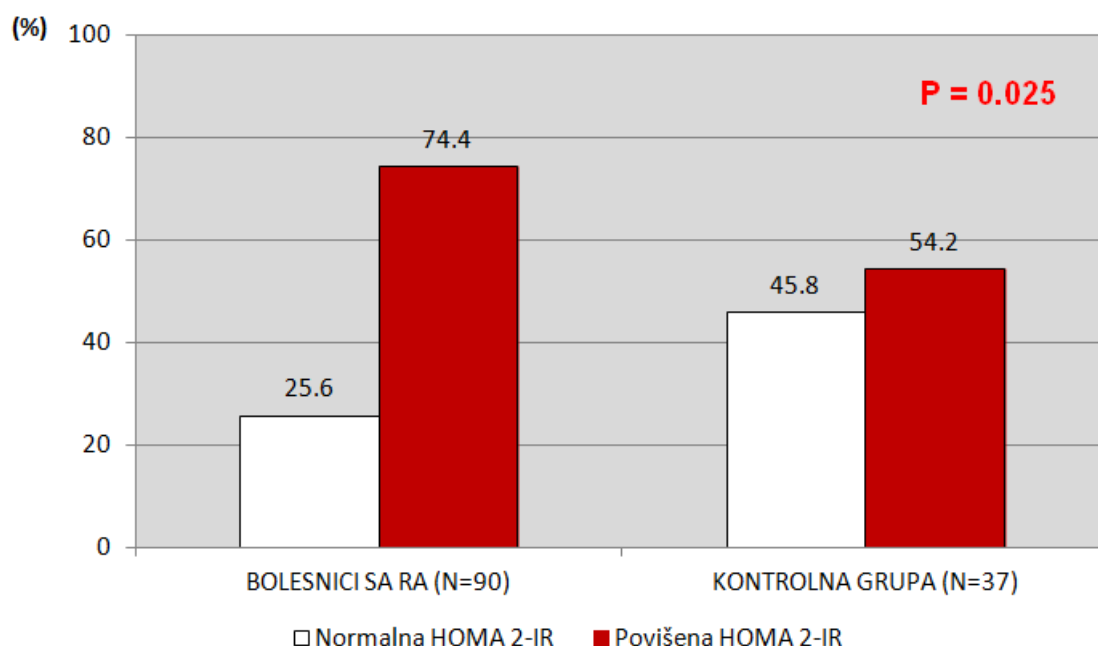
**Slika 5.3.** Odnos vrednosti insulina (gornji grafikon) i C peptida (donji grafikon) između grupe bolesnika sa RA i kontrolne grupe zdravih ispitanika

### HOMA2-IR



**Slika 5.4.** Odnos vrednosti HOMA2-IR (gornji grafikon), HOMA-%B, HOMA-%IS (donji grafikon) između grupe bolesnika sa RA i kontrolne grupe zdravih ispitanika

Dobijena je i značajna razlika u **broju ispitanika sa povišenom insulinskom rezistencijom koja je definisana kao HOMA2-IR>1.0**: 74.4% u RA grupi prema 54.2% u grupi zdravih (Slika 5.5)



**Slika 5.5. Broj ispitanika sa povišenom insulinskom rezistencijom (HOMA2-IR>1.0) u ispitivanim grupama.** Povišena insulinska rezistencija je nađena kod 67/90 (74.4%) bolesnika i kod 20/37 (54.2%) zdravih ispitanika, što je bilo statistički značajno ( $p=0.025$ ).

## 5.2.2 Uticaj inflamacije na parametre insulinske rezistencije u ispitivanim grupama i dislipidemiju

**Razlika u vrednostima insulina** između ispitivanih grupa **se**, nakon korekcije prema svim parametrima inflamacije, **smanjila, ali zadržala statističku značajnost** ( $p$  vrednost sa 0.008 se smanjila na 0.030 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.048 nakon korekcije za CRP i na 0.035 nakon korekcije za IL-6)(Tabela 5.6).

Statistički značajna **razlika u vrednostima C peptida i HOMA-%IS** između ispitivanih grupa **se izgubila** nakon korekcije prema parametrima inflamacije. Za C peptid,  $p$  vrednost se smanjila sa 0.046 na 0.199 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.078 nakon korekcije za CRP i na 0.058 nakon korekcije za IL-6. Za HOMA-%IS,  $p$  vrednost se smanjila sa 0.010 na 0.063 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.074 nakon korekcije za CRP i na 0.095 nakon korekcije za IL-6

**Razlika u vrednostima HOMA2-IR** između ispitivanih grupa **se**, nakon korekcije prema svim parametrima inflamacije, **smanjila, ali zadržala statističku značajnost** ( $p$  vrednost sa 0.008 se smanjila na 0.028 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.046 nakon korekcije za CRP i na 0.031 nakon korekcije za IL-6).

Statistički značajna razlika u vrednostima HDL-a između ispitivanih grupa **se** izgubila nakon korekcije prema svim parametrima inflamacije ( $p$  vrednost se sa 0.027 smanjila na 0.086 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.387 nakon korekcije za CRP i

na 0.097 nakon korekcije za IL-6). Za razliku od HDL-a, odnos Tgl/HDL je zadržao statističku značajnost između grupa i nakon korekcije prema svim parametrima inflamacije (p vrednost se sa 0.033 smanjila na 0.026 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.027 nakon korekcije za CRP i na 0.029 nakon korekcije za IL-6).

**Tabela 5.6.** Multipla logistička regresija markera inflamacije za parametre insulinske rezistencije

| LABORATORIJSKI<br>PARAMETRI | BOLESNICI<br>(N=90) | KONTROLA<br>(N=37) | P            | P<br>korigovan<br>za SE | P<br>korigovan<br>za CRP | P<br>korigovan<br>za IL-6 |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|--------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| HDL holesterol<br>(mmol/l)  | 1.5±0.4             | 1.60±0.3           | <b>0.027</b> | 0.086                   | 0.387                    | 0.097                     |
| Tgl/HDL holesterol          | 1.9 (1.2-2.7)       | 1.43 (1.2-1.9)     | <b>0.033</b> | <b>0.026</b>            | <b>0.027</b>             | <b>0.029</b>              |
| Glikemija (mmol/l)          | 4.8±0.6             | 4.7±0.8            | 0.627        |                         |                          |                           |
| Insulin (pmol/L)            | 68.5 (50-103)       | 55.3 (36-69)       | <b>0.008</b> | <b>0.030</b>            | <b>0.048</b>             | <b>0.035</b>              |
| C peptid (pmol/L)           | 785 (520-1010)      | 600 (450-880)      | <b>0.046</b> | 0.199                   | 0.078                    | 0.058                     |
| HOMA2-IR                    | 1.4 (1.0-2.3)       | 1.2 (0.8-1.4)      | <b>0.008</b> | <b>0.028</b>            | <b>0.046</b>             | <b>0.031</b>              |
| HOMA-%B                     | 148 (116-190)       | 141 (114-158)      | 0.186        |                         |                          |                           |
| HOMA-%IS                    | 70 (46-100)         | 84 (71-132)        | <b>0.010</b> | 0.063                   | 0.074                    | 0.095                     |

Navedene vrednosti su  $X \pm SD$  (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija), odnosno medijane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu.

### 5.2.3 Uticaj dislipidemije na parametre insulinske rezistencije u ispitivanim grupama

Razlika u vrednostima insulina, HOMA2-IR i HOMA-%IS između ispitivanih grupa se, nakon korekcije prema vrednostima HDL holesterola, smanjila, ali zadržala statističku značajnost (za insulin p vrednost se sa 0.008 smanjila na 0.018, za HOMA2-IR sa 0.008 na 0.031 i za HOMA-%IS sa 0.010 na 0.017), dok se razlika u vrednosti C peptida povećala sa  $p=0.046$  na 0.025 (Tabela 5.7).

Nakon korekcije za Tgl/HDL, razlika u vrednostima C peptida i HOMA-%IS između ispitivanih grupa se izgubila (za C peptid sa 0.046 na 0.091, za HOMA-%IS sa 0.010 na 0.063), dok se razlika u vrednostima insulina i HOMA2-IR smanjila do granice statističke značajnosti (za insulin p vrednost se sa 0.008 se smanjila na 0.052, za HOMA2-IR sa 0.008 na 0.051)

**Tabela 5.7.** Multipla logistička regresija markera inflamacije za insulinsku rezistenciju

| LABORATORIJSKI<br>PARAMETRI | BOLESNICI<br>(N=90) | KONTROLA<br>(N=37) | P            | P korig za<br>HDL | P korig<br>zaTg/HDL |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|--------------|-------------------|---------------------|
| Glikemija (mmol/l)          | 4.8±0.6             | 4.7±0.8            | 0.627        |                   |                     |
| Insulin (pmol/L)            | 68.5 (50-103)       | 55.3 (36-69)       | <b>0.008</b> | <b>0.018</b>      | <b>0.052</b>        |
| C peptid (pmol/L)           | 785 (520-1010)      | 600 (450-880)      | <b>0.046</b> | <b>0.025</b>      | 0.091               |
| HOMA2-IR                    | 1.4 (1.0-2.3)       | 1.2 (0.8-1.4)      | <b>0.008</b> | <b>0.019</b>      | <b>0.051</b>        |
| HOMA-%B                     | 148 (116-190)       | 141 (114-158)      | 0.186        |                   |                     |
| HOMA-%IS                    | 70 (46-100)         | 84 (71-132)        | <b>0.010</b> | <b>0.017</b>      | 0.063               |

Navedene vrednosti su  $\bar{X} \pm SD$  (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija), odnosno medijane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu.

## 5.2.4 Prediktivna vrednost inflamacije za parametre insulinske rezistencije i dislipidemiju

Testiranjem prediktivne vrednosti inflamacije za parametre insulinske rezistencije u celoj grupi ispitanika, dobijena je značajnost za vrednosti SE i CRP, ali ne i za vrednosti IL-6.

**Tabela 5.8.** Univarijantna linearna regresija markera inflamacije za parametre insulinske rezistencije i dislipidemiju – posmatrano za celu grupu ispitanika

|                   | LogSE                    |              | LogCRP                   |              | LogIL-6                  |       |
|-------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------------------|-------|
|                   | $\beta$ (95% CI)         | P            | $\beta$ (95% CI)         | P            | $\beta$ (95% CI)         | P     |
| logHOMA2-IR       | 0.072<br>(-0.002-0.145)  | 0.056        | 0.060<br>(0.001-0.118)   | <b>0.046</b> | 0.032<br>(-0.014-0.078)  | 0.176 |
| <b>LogINS</b>     | 0.141<br>(0.012-0.270)   | <b>0.033</b> | 0.112<br>(0.008-0.215)   | <b>0.034</b> | 0.066<br>(-0.015-0.148)  | 0.109 |
| <b>logCpeptid</b> | 0.170<br>(0.063-0.276)   | <b>0.002</b> | 0.092<br>(0.005-0.179)   | <b>0.038</b> | 0.017<br>(-0.051-0.086)  | 0.620 |
| <b>logHOMA-%B</b> | 0.073<br>(-0.011-0.158)  | 0.087        | 0.024<br>(-0.044-0.092)  | 0.493        | -0.009<br>(-0.062-0.045) | 0.751 |
| <b>logHOMA-IS</b> | -0.134<br>(-0.266-0.002) | <b>0.047</b> | -0.115<br>(-0.220-0.009) | <b>0.033</b> | -0.068<br>(-0.151-0.014) | 0.105 |
| <b>logTg/HDL</b>  | 0.045<br>(-0.090-0.180)  | 0.514        | 0.026<br>(-0.082-0.135)  | 0.628        | 0.033<br>(-0.051-0.117)  | 0.438 |
| <b>HDL</b>        | -0.075<br>(-0.289-0.139) | 0.490        | -0.222<br>(-0.398-0.056) | <b>0.009</b> | -0.087<br>(-0.219-0.046) | 0.198 |

$\beta$  – koeficijent regresije

Statistička značajna prediktivna vrednost SE je dobijena za vrednosti insulina, C peptida i stepena insulinske senzitivnosti, dok je bila na granici statističke značajnosti za insulinsku rezistenciju. Koncentracija CRP-a je imala značajnu prediktivnu vrednost za sve parametre insulinske rezistencije, sem HOMA-%B i HDL holesterola (Tabela 5.8).

Testiranjem prediktivne vrednosti inflamacije na parametre insulinske rezistencije u RA grupi, dobijena je statistička značajnost SE za vrednosti C peptida i negativna prediktivna vrednost CRP-a za vrednosti HDL holesterola (Tabela 5.9).

**Tabela 5.9.** Univarijantna linearna regresija markera inflamacije za parametre insulinske rezistencije i dislipidemiju – **posmatrano za grupu bolesnika sa RA**

|                   | LogSE                    |              | LogCRP                          |              | LogIL-6                         |          |
|-------------------|--------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|----------|
|                   | <b>β (95% CI)</b>        | <b>P</b>     | <b>β (95% CI)</b>               | <b>P</b>     | <b>β (95% CI)</b>               | <b>P</b> |
| logHOMA2-IR       | 0.037<br>(-0.047-0.122)  | 0.384        | 0.030<br>(-0.036-0.096)         | 0.363        | 0.003<br>(-0.050-0.057)         | 0.901    |
| <b>LogINS</b>     | 0.077<br>(-0.067-0.222)  | 0.289        | 0.060<br>(-0.052-0.173)         | 0.290        | 0.017<br>(-0.075-0.108)         | 0.720    |
| <b>logCpeptid</b> | 0.145<br>(0.023-0.267)   | <b>0.020</b> | 0.048<br>(-0.050-0.146)         | 0.332        | <b>-0.011</b><br>(-0.090-0.068) | 0.776    |
| <b>logHOMA-%B</b> | 0.053<br>(-0.038-0.143)  | 0.250        | <b>-0.002</b><br>(-0.073-0.069) | 0.952        | <b>-0.024</b><br>(-0.080-0.032) | 0.399    |
| <b>logHOMA-IS</b> | -0.070<br>(-0.217-0.077) | 0.349        | -0.063<br>(-0.178-0.052)        | 0.281        | -0.018<br>(-0.111-0.075)        | 0.695    |
| logTg/HDL         | 0.007<br>(-0.149-0.163)  | 0.929        | -0.020<br>(-0.142-0.102)        | 0.751        | -0.015<br>(-0.113-0.084)        | 0.766    |
| HDL               | -0.015<br>(-0.278-0.249) | 0.913        | -0.208<br>(-0.409-0.006)        | <b>0.043</b> | -0.044<br>(-0.210-0.122)        | 0.600    |

### 5.2.5 Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim faktorima rizika i prisustvom samog reumatoidnog artritisa – analiza cele grupe ispitanika

U univarijantnoj regresiji je pokazana statistički značajna povezanost stepena insulinske rezistencije sa klasičnim faktorima rizika za insulinsku rezistenciju, kao što su: godine (p=0.002), index telesne mase (p=0.000), abdominalna gojaznost (p=0.000), prisustvo hipertenzije (p=0.017), vrednosti sistolnog (p=0.000) i dijastolnog (p=0.000) krvnog pritiska i vrednosti triglicerida (p=0.000)(Tabela 5.10).

Analizom funkcije beta ćelija pankreasa, tj njihove sposobnosti da se kompenzuje povećana insulinska rezistencija u grupi obolelih od RA, nije dobijena statistička značajnost ni za jedan parametar koji se smatra klasičnim faktorom rizika za insulinsku rezistenciju.

Razlika u stepenu insulinske između posmatranih grupa koja je dobijena Mann Whitney-jevim testom i prikazana u Tabeli 5.5, je potvrđena i u univarijantnoj regresiji korišćenjem logaritmovanih vrednosti.

**Tabela 5.10.** Prikaz univarijantne linearne regresije za logHOMA2-IR i logHOMA-%B – analiza cele grupe ispitanika

| Faktori rizika za HOMA-IR | logHOMA2-IR         |              | logHOMA-%B           |       |
|---------------------------|---------------------|--------------|----------------------|-------|
|                           | $\beta$ (95% CI)    | P            | $\beta$ (95% CI)     | P     |
| Starost (godine)          | 0.004 (0.002-0.006) | <b>0.002</b> | 0.001 (-0.002-0.004) | 0.352 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )  | 0.014 (0.009-0.019) | <b>0.000</b> | 0.002 (-0.004-0.009) | 0.458 |
| Obim struka               | 0.005 (0.003-0.007) | <b>0.000</b> | 0.000 (-0.002-0.003) | 0.742 |
| Hipertenzija              | 0.064 (0.012-0.117) | <b>0.017</b> | 0.010 (-0.051-0.071) | 0.754 |
| TA sistolni               | 0.004 (0.003-0.006) | <b>0.000</b> | 0.000 (-0.003-0.002) | 0.806 |
| TA dijastolni             | 0.006 (0.003-0.009) | <b>0.000</b> | 0.001 (-0.002-0.005) | 0.557 |
| logTgl                    | 0.478 (0.261-0.696) | <b>0.000</b> | 0.134 (-0.132-0.399) | 0.320 |
| RA vs. Controla           | 0.075 (0.023-0.126) | <b>0.005</b> | 0.039 (-0.021-0.100) | 0.198 |

Statistički značajna povezanost sa klasičnim faktorima rizika za insulinsku rezistenciju je dobijena i za vrednosti insulina i vrednosti C peptida (Tabela 5.11).

**Tabela 5.11.** Prikaz univarijantne linearne regresije za logInsulin i logC peptid– analiza cele grupe ispitanika

| Klasični faktori rizika  | Log Insulin         |              | Log C peptid        |              |
|--------------------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|
|                          | $\beta$ (95% CI)    | P            | $\beta$ (95% CI)    | P            |
| Starost (godine)         | 0.007 (0.002-0.011) | <b>0.003</b> | 0.007 (0.004-0.011) | <b>0.000</b> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 0.025 (0.016-0.034) | <b>0.000</b> | 0.017 (0.009-0.025) | <b>0.000</b> |
| TA sist                  | 0.008 (0.005-0.011) | <b>0.000</b> | 0.005 (0.002-0.008) | <b>0.001</b> |
| TA dijas                 | 0.011 (0.006-0.016) | <b>0.000</b> | 0.008 (0.003-0.012) | <b>0.001</b> |
| Hipertenzija             | 0.114 (0.022-0.207) | <b>0.016</b> | 0.009 (0.021-0.176) | <b>0.013</b> |
| Obim struka              | 0.009 (0.006-0.012) | <b>0.000</b> | 0.006 (0.003-0.008) | <b>0.000</b> |
| logTgl                   | 0.862 (0.479-1.245) | <b>0.000</b> | 0.592 (0.262-0.921) | <b>0.001</b> |



Analizom odnosa samog reumatoidnog artritisa i klasičnih faktora rizika za IR u smislu predikcije porasta insulinske rezistencije, u multivarijantnoj linearnoj regresiji je pokazano da je prisustvo RA nezavisni, statistički značajan faktor rizika, za porast insulinske rezistencije (Tabela 5.12).

**Tabela 5.12.** Prikaz multivarijantne regresije za logHOMA2-IR– analiza cele grupe ispitanika. Prisustvo RA kao nezavistan faktor rizika za porast HOMA2-IR

|                               | <b>Model 1</b>       |              | <b>Model 2</b>       |              |
|-------------------------------|----------------------|--------------|----------------------|--------------|
|                               | <b>β (95% CI)</b>    | <b>P</b>     | <b>β (95% CI)</b>    | <b>P</b>     |
| Starost (godine)              | 0.001 (-0.001-0.004) | 0.369        | 0.001 (-0.002-0.003) | 0.515        |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 0.010 (0.004-0.015)  | <b>0.001</b> | 0.011 (0.006-0.016)  | <b>0.000</b> |
| TAs                           | 0.002 (0.000-0.004)  | 0.114        | 0.001 (-0.001-0.003) | 0.320        |
| <b>logTgl</b>                 | 0.256 (0.033-0.478)  | <b>0.025</b> | 0.244 (0.027-0.461)  | <b>0.028</b> |
| <b>Prisustvo RA</b>           |                      |              | 0.065 (0.019-0.112)  | <b>0.006</b> |

## 5.2.6 Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim i bolest specifičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze – analiza grupe bolesnika

### 5.2.6.1 Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze

Analizom odnosa stepena insulinske rezistencije u grupi bolesnika sa reumatoidnim artritisom sa klasičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze, pokazana je pozitivna prediktivna vrednost za godine starosti ( $p=0.015$ ), BMI ( $p=0.000$ ), obim struka ( $p=0.000$ ), vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska ( $p=0.000$  za oba), prisustvo metaboličkog sindroma ( $p=0.000$ ), vrednosti triglicerida ( $p=0.000$ ), odnosa ukupnog i HDL holesterola ( $p=0.027$ ), kao i triglicerida i HDL holesterola ( $p=0.000$ ), dok je za vrednosti HDL holesterola dobijena negativna prediktivna vrednost koja nije bila statistički značajna ( $p=0.152$ ) (Tabela 5.13).

Analizom odnosa funkcije beta ćelija pankreasa sa klasičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze, statistički značajna pozitivna prediktivna vrednost je dobijena samo za HDL holesterol, dok je negativna prediktivna vrednost dobijena za odnos ukupnog i HDL holesterola (Tabela 5.13).

**Tabela 5.13.** Univarijantna linearna regresija logHOMA2-IR i logHOMA2%-B sa klasičnim faktorima rizika za insulinsku rezistenciju u grupi bolesnika

| KLASIČNI FAKTORI<br>RIZIKA | logHOMA2-IR<br>$\beta$ (95% CI) | P            | logHOMA2%-B<br>$\beta$ (95% CI) | P            |
|----------------------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------|--------------|
| Starost (godine)           | 0.004 (0.001-0.006)             | <b>0.015</b> | 0.002 (-0.001-0.005)            | 0.143        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 0.014 (0.008-0.020)             | <b>0.000</b> | 0.003 (-0.004-0.011)            | 0.346        |
| BMI>25                     | 0.095 (0.040-0.149)             | <b>0.001</b> | -0.016 (-0.078-0.046)           | 0.604        |
| Obim struka                | 0.005 (0.003-0.007)             | <b>0.000</b> | 0.000 (-0.002-0.003)            | 0.702        |
| Hipertenzija               | 0.053 (-0.009-0.114)            | 0.091        | 0.001 (-0.066-0.068)            | 0.974        |
| TA sistolni                | 0.005 (0.002-0.007)             | <b>0.000</b> | -5E-5 (-0.003-0.003)            | 0.973        |
| TA dijastolni              | 0.007 (0.004-0.011)             | <b>0.000</b> | 0.001 (-0.004-0.005)            | 0.751        |
| MetS                       | 0.121 (0.055-0.187)             | <b>0.000</b> | -0.016 (-0.091-0.060)           | 0.681        |
| Log Tgl                    | 0.501 (0.248-0.754)             | <b>0.000</b> | 0.030 (-0.263-0.323)            | 0.839        |
| Holesterol                 | 0.010 (-0.012-0.032)            | 0.381        | 0.009 (-0.015-0.032)            | 0.473        |
| Hol/HDL                    | 0.033 (0.004-0.062)             | <b>0.027</b> | -0.032 (-0.063-0.001)           | <b>0.046</b> |
| Log Tgl/HDL                | 0.219 (0.113-0.324)             | <b>0.000</b> | -0.028 (-0.151-0.095)           | 0.654        |
| HDL                        | -0.049 (-0.116-0.018)           | 0.152        | 0.099 (0.029-0.169)             | <b>0.006</b> |

U multivarijantnoj regresiji, uključivši klasične faktore rizika za porat insulinske rezistencije za koje je dobijena najveća statistička značajnost u univarijantnoj regresiji, pokazana je najsnažnija prediktivna vrednost za BMI ( $p=0.006$ ) (Tabela 5.14).

**Tabela 5.14.** Prikaz multivarijantne regresije klasičnih faktora rizika za logHOMA2-IR – analiza grupe bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

|             | logHOMA2-IR<br>$\beta$ (95% CI) | p            |
|-------------|---------------------------------|--------------|
| Starost     | 0.001 (-0.002-0.004)            | 0.560        |
| BMI         | 0.009 (0.003-0.016)             | <b>0.006</b> |
| TA sistolni | 0.002 (-0.001-0.005)            | 0.172        |
| Log Tgl     | 0.262 (-0.008-0.533)            | 0.057        |

Zbog visoke korelacije između obima struka i BMI uzet je jedan parametar. Takođe zbog visoke korelacije između koncentracije triglicerida i odnosa triglicerida i HDL holesterola izabran je jedan parametar. S obzirom da u definiciju metaboličkog sindroma ulaze i

vrednosti obima struka, triglicerida i krvnog pritiska, prisustvo metaboličkog sindroma nije posmatrano kao poseban parametar u multivarijantnoj regresiji.

#### 5.2.6.2 Odnos stepena insulinske rezistencije sa bolest specifičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze

Analizom prediktivne vrednosti karakteristika same bolesti za stepen insulinske rezistencije dobijena je statistička značajnost za skoro sve parametre aktivnosti bolesti: za broj osetljivih zglobova ( $p=0.015$ ), vrednosti na VAS skali ( $p=0.034$ ), vrednosti HAQ skora ( $p=0.031$ ), za stepen aktivnosti bolesti preko oba kompozitna indeksa (za DAS28-SE  $p=0.034$ , za DAS28-CRP  $p=0.038$ ) (Tabela 5.15). Nije dobijena značajnost za markere inflamacije, niti za prisustvo specifičnih autoantitela. Analizom prediktivne vrednosti karakteristika same bolesti za porast funkcije beta ćelija pankreasa dobijena je negativna prediktivna vrednost za sve parametre aktivnosti bolesti, ali bez statističke značajnosti, dok je značajnost dobijena samo za prisustvo anti CCP antitela ( $p=0.031$ ) (Tabela 5.15).

**Tabela 5.15. Univarijantna linearna regresija logHOMA2-IR i logHOMA2-B sa bolest specifičnim faktorima rizika**

| BOLEST SPECIFIČNI<br>FAKTORI RIZIKA | logHOMA2-IR           |              | logHOMA2-B            |       |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|-------|
|                                     | $\beta$ (95% CI)      | P            | $\beta$ (95% CI)      | P     |
| Log SE                              | 0.037 (-0.047-0.122)  | 0.384        | 0.053 (-0.038-0.143)  | 0.250 |
| Log CRP                             | 0.019 (-0.035-0.072)  | 0.489        | -0.003 (-0.061-0.054) | 0.907 |
| Log IL-6                            | 0.003 (-0.050-0.057)  | 0.901        | -0.024 (-0.080-0.032) | 0.399 |
| Log trajanje RA                     | -0.039 (-0.125-0.046) | 0.365        | 0.013 (-0.079-0.105)  | 0.777 |
| Log osetljivi zglobovi              | 0.118 (0.024-0.212)   | <b>0.015</b> | -0.021 (-0.125-0.083) | 0.683 |
| Log otečeni zglobovi                | 0.006 (-0.033-0.152)  | 0.202        | -0.067 (-0.165-0.032) | 0.183 |
| Log VAS vrednosti                   | 0.132 (0.010-0.255)   | <b>0.034</b> | -0.013 (-0.147-0.122) | 0.853 |
| Log korig HAQ                       | 0.386 (0.036-0.736)   | <b>0.031</b> | -0.092 (-0.476-0.291) | 0.634 |
| DAS 28-SE                           | 0.020 (0.002-0.039)   | <b>0.034</b> | -0.001 (-0.021-0.019) | 0.913 |
| DAS28-CRP                           | 0.020 (0.001-0.040)   | <b>0.038</b> | -0.006 (-0.027-0.015) | 0.567 |
| Prisutan RF                         | 0.051 (-0.006-0.109)  | <b>0.079</b> | 0.038 (-0.022-0.098)  | 0.232 |
| Prisutna anti CCP antitela          | 0.013 (-0.050-0.076)  | 0.682        | 0.072 (0.007-0.138)   | 0.031 |
| RF+CCP                              | 0.033 (-0.024-0.090)  | 0.256        | 0.048 (-0.013-0.109)  | 0.121 |

Analizom uticaja imunosupresivne terapije na stepen insulinske rezistencije dobijena je **negativna prediktivna vrednost** za dužinu primene svih vidova imunosupresivne terapije (primena kortikosteroida, bioloških lekova, MTX-a u kombinaciji sa Resochinom), kao i za kumulativnu dozu kortikosteroida, mada nije dostignuta statistička značajnost (Tabela 5.16). Pozitivna prediktivna vrednost je dobijena za trenutnu prosečnu dozu kortikosteroida mada takođe bez statističke značajnosti ( $p=0.173$ ). Analizom odnosa imunosupresivne terapije i funkcije beta ćelija pankreasa dobijena je negativna prediktivna vrednost dužine primene kortikosteroida i kumulativne doze kortikosteroida, takođe bez statističke značajnosti ( $p=0.194$ , odnosno  $p=0.240$ ).

**Tabela 5.16. Univarijantna linearna regresija logHOMA2-IR i logHOMA2-B sa parametrima imunosupresivne terapije – vrsta, dužina primene i doza leka**

| IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA                                     | logHOMA2-IR              |       | logHOMA2-B               |       |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|
|                                                              | $\beta$ (95% CI)         | P     | $\beta$ (95% CI)         | P     |
| Terapija kortikosteroidima - ikada                           | 0.056<br>(-0.011-0.123)  | 0.103 | 0.058<br>(-0.014-0.129)  | 0.115 |
| Terapija kortikosteroidima -<br>prosečna doza ikada (mg/dan) | 0.005<br>(-0.012-0.023)  | 0.526 | 0.008<br>(-0.011-0.027)  | 0.397 |
| Terapija kortikosteroidima - godine                          | -0.022<br>(-0.106-0.063) | 0.610 | -0.061<br>(-0.154-0.032) | 0.194 |
| Terapija kortikosteroidima -<br>kumulativna doza             | -0.018<br>(-0.109-0.074) | 0.698 | -0.060<br>(-0.162-0.041) | 0.240 |
| Terapija kortikosteroidima - sada                            | 0.010<br>(-0.050-0.071)  | 0.737 | 0.032<br>(-0.032-0.097)  | 0.322 |
| Terapija kortikosteroidima – sada<br>(mg/dan)                | 0.126<br>(-0.057-0.309)  | 0.173 | 0.143<br>(-0.078-0.364)  | 0.200 |
| Terapija biološkim lekovima - sada                           | -0.055<br>(-0.118-0.008) | 0.087 | 0.009<br>(-0.060-0.078)  | 0.793 |
| Terapija biološkim lekovima -godine                          | -0.130<br>(-0.289-0.029) | 0.104 | 0.011<br>(-0.160-0.182)  | 0.894 |
| Terapija MTX+Resochin - godine                               | -0.072<br>(-0.226-0.083) | 0.352 | 0.076<br>(-0.100-0.252)  | 0.388 |

Sve vrednosti za dužinu primene terapije (kortikosteroidi, biološki lekovi, MTX+Resochin) su logaritamski transformisane, kao i vrednosti kumulativne i dnevne prosečne doze kortikosteroida

U tabeli 5.17 je prikazana multivarijantna linearna regresija gde su na klasične faktore rizika, za koje je dobijena statistička značajnost u univarijantnoj analizi, dodavani parametri specifični za reumatoidni artritis, poput seropozitivnosti, markera inflamacije i dužine trajanja bolesti. Nije dobijena statistička značajnost ni za jedan, bolest specifičan,

faktor rizika, dok se u svim modelima održava značajnost BMI i većini i značajnost za vrednosti triglicerida.

U sledećoj tabeli je prikazana multivarijantna linearna regresija gde su na klasične faktore rizika, za koje je dobijena statistička značajnost u univarijantnoj analizi, dodavani parametri aktivnosti reumatoidnog artritisa, poput broja bolnih i otečenih zglobova, procena opšteg zdravstvenog stanja preko VAS skale, procena funkcionalne sposobnosti, vrednosti kompozitnih indeksa aktivnosti bolesti izraženih preko SE i CRP-a. Dobijena je statistička značajnost za sve parametre aktivnosti bolesti sem za broj otečenih zglobova uz održavanje značajnosti za BMI u svim modelima (Tabela 5.18).

Analizom uticaja imunosupresivne terapije na insulinsku rezistenciju uz prisutne klasične faktore rizika, dobijena je značajnost samo za trenutnu dozu kortikosteroida (Tabela 5.19).

**Tabela 5.17. Prikaz multivarijantne linearne regresije logHOMA2-IR sa klasičnim i bolest specifičnim faktorima rizika - karakteristike artritisa i zapaljenski sindrom**

|                          | <b>Model 1</b>                      |          | <b>Model 2</b>              |          | <b>Model 3</b>              |          | <b>Model 4</b>              |          | <b>Model 5</b>              |          | <b>Model 6</b>               |          |
|--------------------------|-------------------------------------|----------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|-----------------------------|----------|------------------------------|----------|
|                          | <b>β (95% CI)</b>                   | <b>P</b> | <b>β (95% CI)</b>           | <b>P</b> | <b>β (95% CI)</b>           | <b>P</b> | <b>β (95% CI)</b>           | <b>P</b> | <b>β (95% CI)</b>           | <b>P</b> | <b>β (95% CI)</b>            | <b>P</b> |
| Age (years)              | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004)         | 0.577    | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004) | 0.607    | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004) | 0.580    | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004) | 0.570    | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004) | 0.587    | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004)  | 0.517    |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 0.010<br>(0.003-<br>0.016)          | 0.004    | 0.010<br>(0.003-<br>0.016)  | 0.005    | 0.009<br>(0.002-<br>0.016)  | 0.008    | 0.009<br>(0.003-<br>0.016)  | 0.007    | 0.009<br>(0.002-<br>0.016)  | 0.009    | 0.009<br>(0.003-<br>0.016)   | 0.006    |
| TA sist                  | 0.002<br>(-0.001-<br>0.005)         | 0.141    | 0.002<br>(-0.001-<br>0.005) | 0.202    | 0.002<br>(-0.001-<br>0.005) | 0.196    | 0.002<br>(-0.001-<br>0.005) | 0.292    | 0.002<br>(-0.001-<br>0.005) | 0.174    | 0.002<br>(-0.001-<br>0.005)  | 0.194    |
| logTgl<br>(mmol/l)       | 0.225<br>(0.053-<br>0.503)          | 0.112    | 0.264<br>(0.008-<br>0.535)  | 0.057    | 0.278<br>(0.002-<br>0.554)  | 0.049    | 0.278<br>(0.008-<br>0.564)  | 0.044    | 0.262<br>(0.010-<br>0.535)  | 0.059    | 0.263<br>(0.009-<br>0.536)   | 0.058    |
| <b>logRAgod</b>          | <b>-0.045</b><br>(-0.122-<br>0.032) | 0.251    |                             |          |                             |          |                             |          |                             |          |                              |          |
| logSE                    |                                     |          | 0.028<br>(-0.046-<br>0.103) | 0.454    |                             |          |                             |          |                             |          |                              |          |
| logCRP                   |                                     |          |                             |          | 0.015<br>(-0.033-<br>0.063) | 0.532    |                             |          |                             |          |                              |          |
| Log IL-6                 |                                     |          |                             |          |                             |          | 0.286<br>(-0.032-<br>0.016) | 0.517    |                             |          |                              |          |
| RF+                      |                                     |          |                             |          |                             |          |                             |          | 0.002<br>(-0.055-<br>0.058) | 0.956    |                              |          |
| CCP+                     |                                     |          |                             |          |                             |          |                             |          |                             |          | -0.010<br>(-0.067-<br>0.048) | 0.741    |

Tabela 5.18. Prikaz multivarijantne linearne regresije logHOMA2-IR sa klasičnim faktorima rizika uz uticaj aktivnosti bolesti

|                                    | Model 1<br>β (95% CI)       | P            | Model 2<br>β (95% CI)       | P            | Model 3<br>β (95% CI)       | P            | Model 4<br>β (95% CI)       | P            | Model 5<br>β (95% CI)       | P            | Model 6<br>β (95% CI)       | P            |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|--------------|
| Starost (godine)                   | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004) | 0.543        | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004) | 0.388        | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004) | 0.556        | 0.001<br>(-0.002-<br>0.003) | 0.637        | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004) | 0.528        | 0.001<br>(-0.002-<br>0.004) | 0.506        |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>      | 0.011<br>(0.004-<br>0.017)  | <b>0.002</b> | 0.010<br>(0.004-<br>0.016)  | <b>0.002</b> | 0.010<br>(0.003-<br>0.016)  | <b>0.005</b> | 0.010<br>(0.004-<br>0.017)  | <b>0.002</b> | 0.010<br>(0.004-<br>0.017)  | <b>0.003</b> | 0.010<br>(0.003-<br>0.016)  | <b>0.003</b> |
| TA sist                            | 0.002<br>(-0.001-<br>0.004) | 0.231        | 0.002<br>(-0.001-<br>0.004) | 0.229        | 0.002<br>(-0.001-<br>0.005) | 0.194        | 0.002<br>(-0.001-<br>0.005) | 0.216        | 0.002<br>(-0.001-<br>0.004) | 0.254        | 0.002<br>(-0.001-<br>0.004) | 0.257        |
| logTgl (mmol/l)                    | 0.241<br>(-0.021-<br>0.503) | 0.070        | 0.081<br>(-0.032-<br>0.490) | 0.085        | 0.250<br>(-0.020-<br>0.521) | 0.069        | 0.232<br>(-0.034-<br>0.498) | 0.087        | 0.246<br>(-0.018-<br>0.511) | 0.067        | 0.262<br>(-0.002-<br>0.527) | 0.051        |
| <b>logVAS</b>                      | 0.142<br>(0.036-<br>0.248)  | <b>0.009</b> |                             |              |                             |              |                             |              |                             |              |                             |              |
| <b>Log osetljivih<br/>zglobova</b> |                             |              | 0.117<br>(0.035-<br>0.199)  | <b>0.006</b> |                             |              |                             |              |                             |              |                             |              |
| Log otečenih<br>zglobova           |                             |              |                             |              | 0.052<br>(-0.028-<br>0.133) | 0.200        |                             |              |                             |              |                             |              |
| <b>logHAQ</b>                      |                             |              |                             |              |                             |              | 0.345<br>(0.036-<br>0.654)  | <b>0.029</b> |                             |              |                             |              |
| <b>DAS 28-SE</b>                   |                             |              |                             |              |                             |              |                             |              | 0.019<br>(0.003-<br>0.035)  | <b>0.022</b> |                             |              |
| <b>DAS28-CRP</b>                   |                             |              |                             |              |                             |              |                             |              |                             |              | 0.020<br>(0.003-<br>0.036)  | <b>0.023</b> |

**Tabela 5.19. Prikaz multivarijantne linearne regresije logHOMA2-IR sa klasičnim faktorima rizika uz uticaj antiinflamatorne terapije**

|                          | Model 1                 |              | Model 2                  |       | Model 3                  |       | Model 4                 |              | Model 5                 |              | Model 6                  |       | Model 7                  |              |
|--------------------------|-------------------------|--------------|--------------------------|-------|--------------------------|-------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|--------------------------|-------|--------------------------|--------------|
|                          | $\beta$ (95% CI)        | P            | $\beta$ (95% CI)         | P     | $\beta$ (95% CI)         | P     | $\beta$ (95% CI)        | P            | $\beta$ (95% CI)        | P            | $\beta$ (95% CI)         | P     | $\beta$ (95% CI)         | P            |
| Starost (godine)         | 0.000<br>(-0.002-0.003) | 0.767        | 0.001<br>(-0.003-0.005)  | 0.579 | 0.001<br>(-0.003-0.005)  | 0.594 | 0.001<br>(-0.002-0.004) | 0.584        | 0.002<br>(-0.002-0.005) | 0.316        | -0.002<br>(-0.011-0.006) | 0.571 | 0.001<br>(-0.002-0.004)  | 0.726        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 0.009<br>(0.002-0.015)  | <b>0.012</b> | 0.006<br>(-0.002-0.014)  | 0.134 | 0.006<br>(-0.002-0.014)  | 0.143 | 0.009<br>(0.003-0.016)  | <b>0.007</b> | 0.007<br>(-0.001-0.015) | 0.086        | 0.008<br>(-0.007-0.023)  | 0.274 | 0.010<br>(0.003-0.017)   | <b>0.006</b> |
| TA sist                  | 0.002<br>(-0.001-0.005) | 0.164        | 0.003<br>(-0.001-0.006)  | 0.141 | 0.002<br>(-0.001-0.006)  | 0.170 | 0.002<br>(-0.001-0.005) | 0.166        | 0.001<br>(-0.002-0.005) | 0.547        | 0.004<br>(-0.004-0.012)  | 0.299 | 0.002<br>(-0.001-0.005)  | 0.178        |
| Log TGL                  | 0.290<br>(0.016-0.563)  | <b>0.038</b> | 0.213<br>(-0.134-0.559)  | 0.224 | 0.229<br>(-0.116-0.574)  | 0.189 | 0.268<br>(-0.005-0.542) | 0.054        | 0.338<br>(0.009-0.667)  | 0.044        | 0.222<br>(-0.540-0.984)  | 0.549 | 0.215<br>(0.077-0.508)   | 0.146        |
| KS - ever                | 0.039<br>(-0.023-0.1)   | 0.211        |                          |       |                          |       |                         |              |                         |              |                          |       |                          |              |
| logKS (godine)           |                         |              | -0.040<br>(-0.122-0.043) | 0.343 |                          |       |                         |              |                         |              |                          |       |                          |              |
| Log kumulat. doza        |                         |              |                          |       | -0.029<br>(-0.118-0.014) | 0.521 |                         |              |                         |              |                          |       |                          |              |
| Terapija KS (sada)       |                         |              |                          |       |                          |       | 0.013<br>(-0.040-0.066) | 0.627        |                         |              |                          |       |                          |              |
| Log KS doza              |                         |              |                          |       |                          |       |                         |              | 0.191<br>(0.020-0.361)  | <b>0.029</b> |                          |       |                          |              |
| Biološka terapija (sada) |                         |              |                          |       |                          |       |                         |              |                         |              | -0.053<br>(-0.255-0.148) | 0.586 |                          |              |
| Terapija MTX (godine)    |                         |              |                          |       |                          |       |                         |              |                         |              |                          |       | -0.038<br>(-0.107-0.030) | 0.271        |



## 5.2.7 Uticaj aktivnosti reumatoidnog artritisa na stepen insulinske rezistencije i parametre metabolizma glukoze

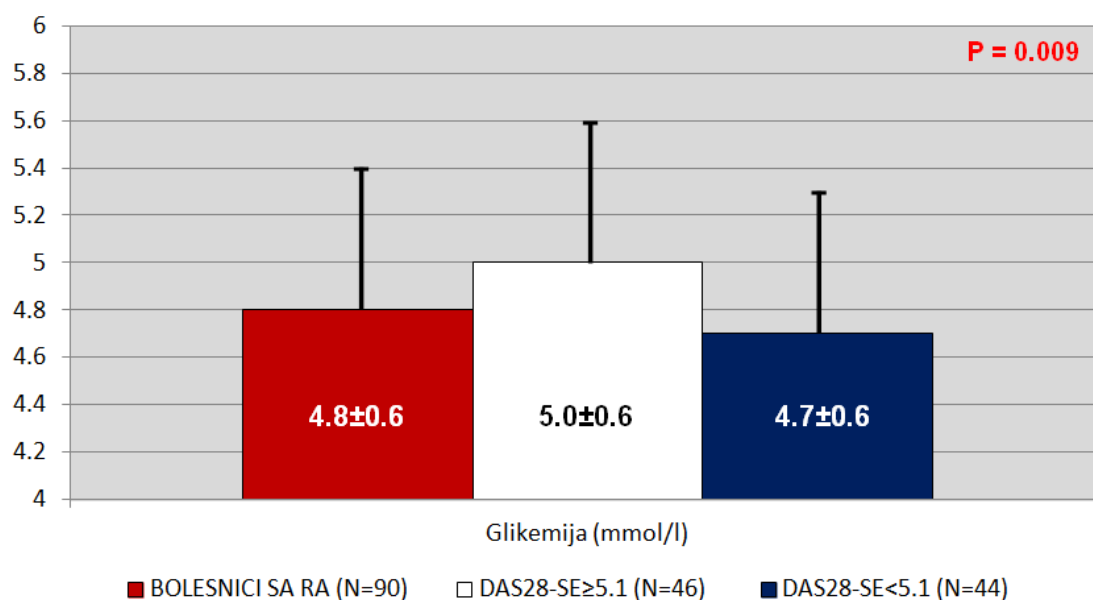
Analiza uticaja aktivnosti reumatoidnog artritisa na stepen insulinske rezistencije i parametre metabolizma glukoze je prikazana u tabeli 5.20. Grupa bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti je imala statistički značajno veći stepen insulinske rezistencije, HOMA2-IR 1.7 (1.2-2.5), u odnosu na bolesnike sa manjom aktivnošću HOMA2-IR 1.3 (0.9-1.9),  $p=0.003$ .

**Tabela 5.20.** Laboratorijski parametri RA bolesnika u odnosu na aktivnost bolesti

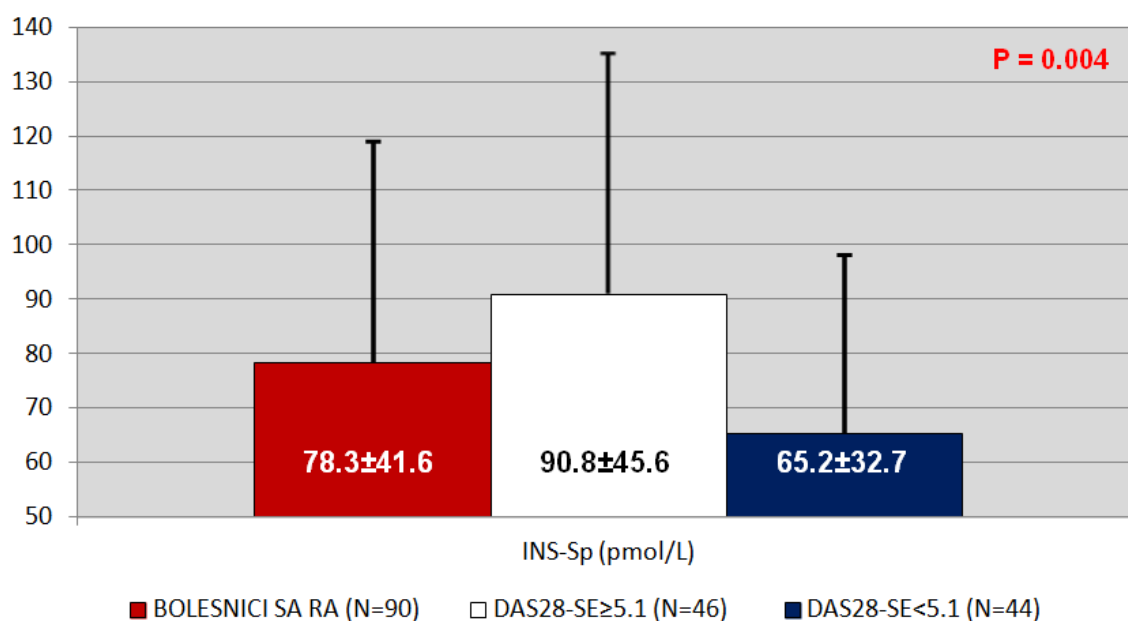
| LABORATORIJSKI<br>PARAMETRI     | BOLESNICI<br>(N=90) | DAS28-SE $\geq$ 5.1<br>(N=46) | DAS28-SE $<$ 5.1<br>(N=44) | P            |
|---------------------------------|---------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------|
| Sedimentacija eritrocita (mm/h) | 29.5 (14-44)        | 40 (31-62)                    | 14 (10-29)                 | <b>0.000</b> |
| Koncentracija CRP-a (mg/l)      | 5.5 (2.8-15)        | 12 (5.4-20)                   | 3.1 (1.5-5.3)              | <b>0.000</b> |
| IL-6                            | 7.4 (2.0-18.8)      | 12.8 (4.4-24)                 | 3.2 (2.0-11)               | <b>0.003</b> |
| Ukupan holesterol (mmol/l)      | 5.2 $\pm$ 1.3       | 5.0 $\pm$ 1.3                 | 5.5 $\pm$ 1.3              | <b>0.029</b> |
| Povišen ukupan holesterol (%)   | 45/90 (50)          | 19/46 (41.3)                  | 26/44 (59.1)               | 0.092        |
| HDL holesterol (mmol/l)         | 1.5 $\pm$ 0.4       | 1.4 $\pm$ 0.4                 | 1.5 $\pm$ 0.4              | 0.063        |
| Snižen HDL holesterol (%)       | 34/90 (37.8)        | 18/46 (39.1)                  | 16/44 (36.4)               | 0.787        |
| LDL holesterol mmol/l)          | 3.2 $\pm$ 1.0       | 3.0 $\pm$ 1.0                 | 3.4 $\pm$ 1.0              | <b>0.033</b> |
| Trigliceridi (mmol/l)           | 1.2 (0.8-1.5)       | 1.2 (0.8-1.6)                 | 1.2 (0.8-1.5)              | 0.744        |
| Povišeni trigliceridi (%)       | 17/90 (18.9)        | 10/46 (21.7)                  | 7/44 (15.9)                | 0.480        |
| Ukupan/HDL holesterol           | 3.7 $\pm$ 0.97      | 3.7 $\pm$ 1.0                 | 3.7 $\pm$ 0.9              | 0.916        |
| Tgl/HDL holesterol              | 1.9 (1.2-2.7)       | 2.1 (1.2-3.1)                 | 1.7 (1.2-2.6)              | 0.208        |
| Glikemija (mmol/l)              | 4.8 $\pm$ 0.6       | 5.0 $\pm$ 0.6                 | 4.7 $\pm$ 0.6              | <b>0.009</b> |
| INS-Sp (pmol/L)                 | 68 (50-103)         | 79 (58-120)                   | 57 (39-91)                 | <b>0.004</b> |
| C pep (pmol/L)                  | 785 (520-1010)      | 960 (680-1130)                | 700 (465-860)              | <b>0.011</b> |
| HOMA2-IR                        | 1.4 (1.0-2.3)       | <b>1.7 (1.2-2.5)</b>          | 1.3 (0.9-1.9)              | <b>0.003</b> |
| Povišena HOMA2-IR (%)           | 67/90 (74.4)        | 39/46 (84.0)                  | 28/44 (63.6)               | <b>0.021</b> |
| HOMA2-%B                        | 148 (116-190)       | 150 (118-195)                 | 143 (115-184)              | 0.446        |
| HOMA-%IS                        | 70 (46-100)         | 61 (40-85)                    | 81 (54-123)                | <b>0.004</b> |

Takođe je broj bolesnika koji je imao povećanu HOMA2-IR (39/46 (84.0%)) bio statistički veći ( $p=0.029$ ) u grupi sa većom aktivnošću bolesti u odnosu na drugu grupu (28/44 (63.6%)). Koncentracije insulina i C peptida su bile takođe statistički značajno

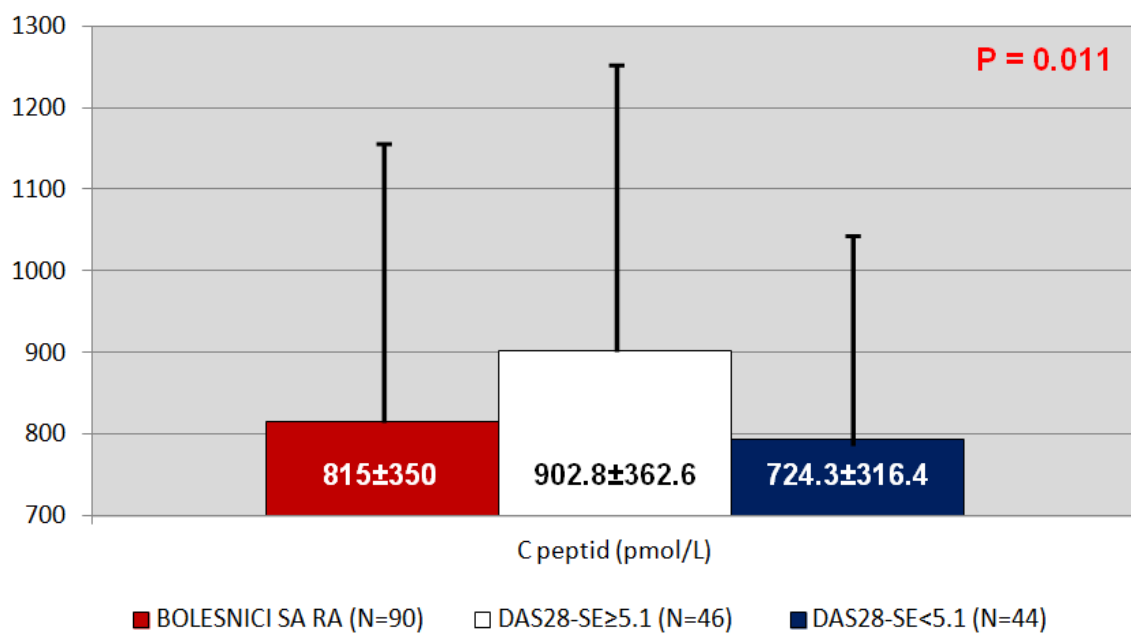
veće u grupi bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti ( $p=0.004$  odnosno  $p=0.011$ ). Nije bilo statistički značajne razlike između posmatranih grupa u odnosu na lipidne parametre od značaja za porast insulinske rezistencije (nivo triglicerida i HDL holesterola ili njihov međuodnos).



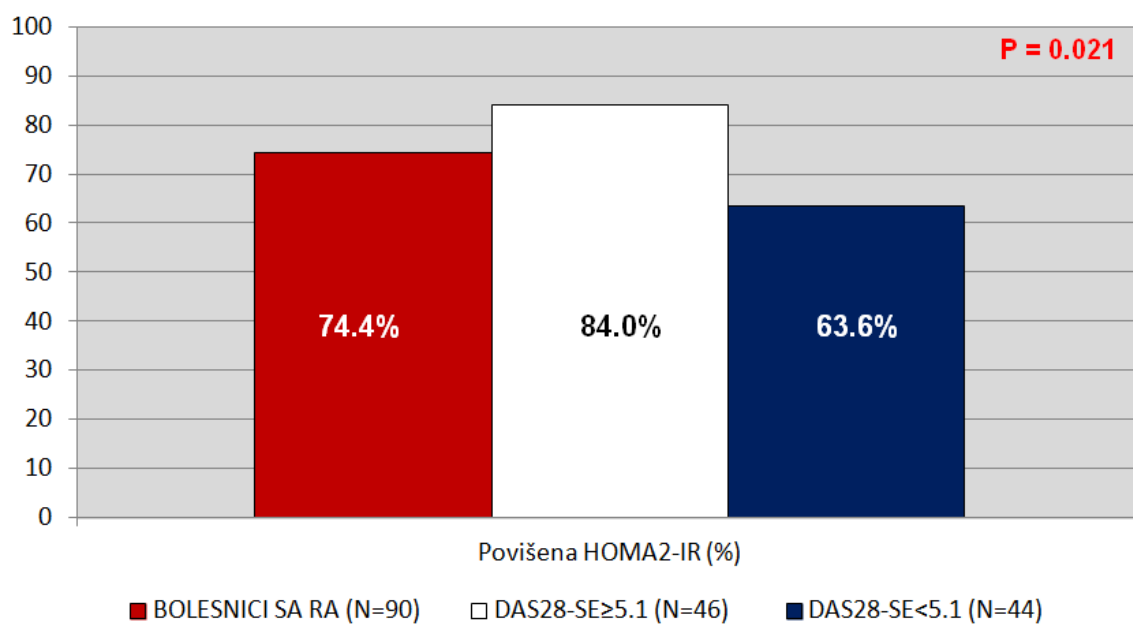
**Slika 5.6.** Odnos vrednosti serumske glikemije u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.



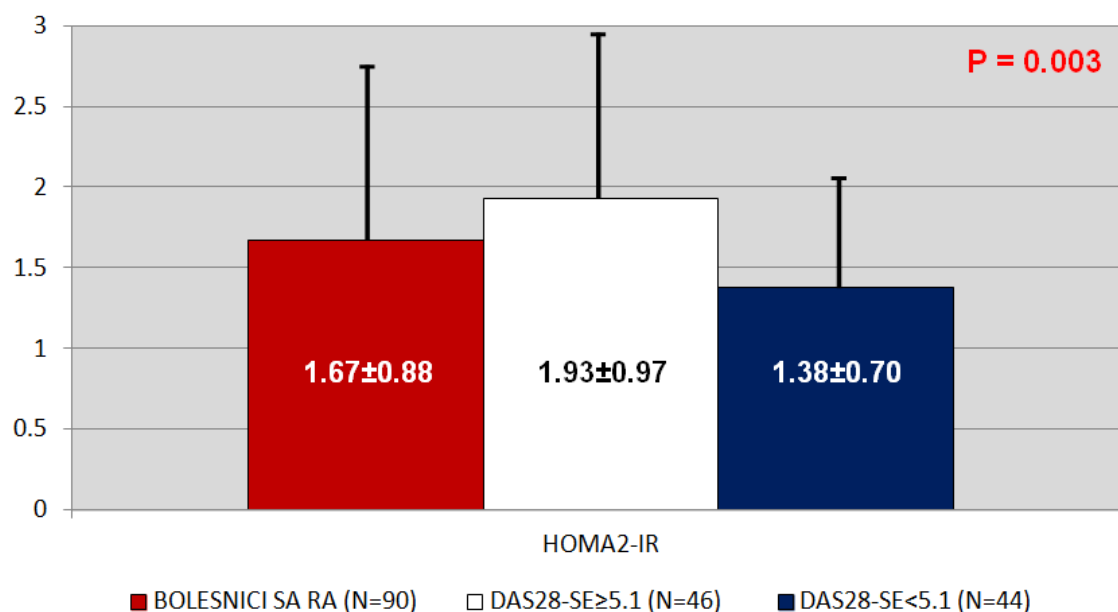
**Slika 5.7.** Odnos vrednosti koncentracije insulina u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.



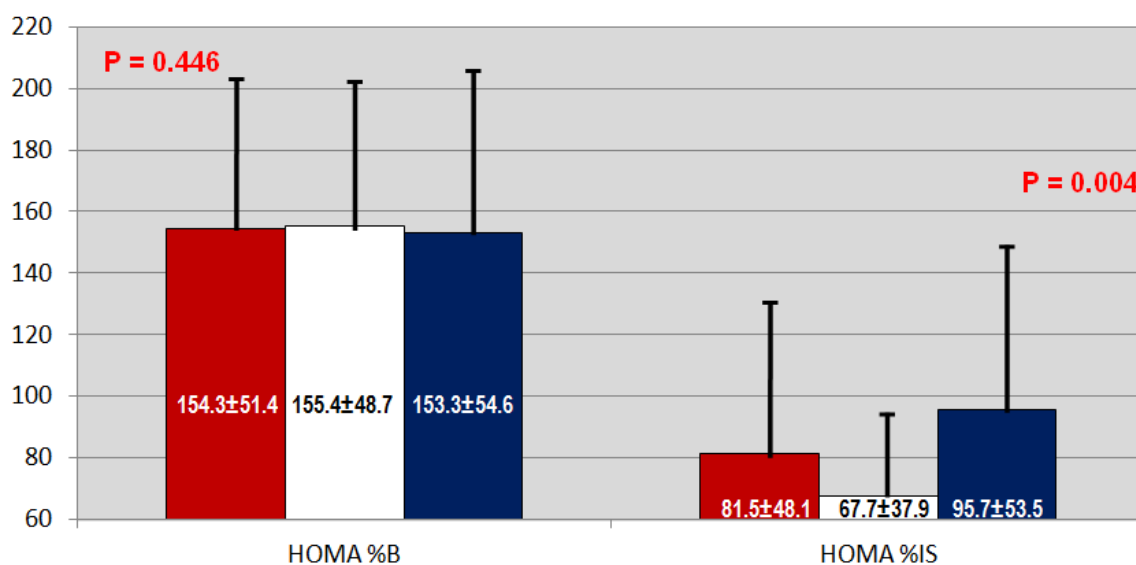
**Slika 5.8.** Odnos vrednosti koncentracije C peptida u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.



**Slika 5.9.** Procenat bolesnika sa povišenom insulinskom rezistencijom (HOMA2-IR > 1.0) u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.



**Slika 5.10.** Odnos stepena insulinske rezistencije (HOMA2-IR) u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.



**Slika 5.11.** Odnos stepena insulinske senzitivnosti (HOMA-%IS) i funkcije beta ćelija pankreasa (HOMA-%B) u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.

U grupi bolesnika sa DAS28 > 5.1 koja ima veću HOMA2-IR nije registrovan porast funkcije  $\beta$  ćelije pankreasa, HOMA2-B je bila 150 (118-195) a u grupi sa DAS28-SE < 5.1 HOMA2-B je bila 143 (115-184) što nije bilo statistički značajno  $p=0.446$ ). Ovakav nalaz ukazuje na oslabljenu funkciju beta ćelija pankreasa u bolesnika sa visokom aktivnošću RA.

Analizom ostalih klasičnih faktora rizika za insulinsku rezistenciju (godine, pol, BMI, abdominalna gojaznost, prisustvo hipertenzije ili metaboličkog sindroma,

vrednosti krvnog pritiska), nije dobijena značajna razlika između posmatranih grupa (Tabela 5.21).

**Tabela 5.21.** Faktori rizika za porast insulinske rezistencije kod bolesnika sa RA u odnosu na stepen aktivnosti bolesti

| KLINIČKI PARAMETRI         | BOLESNICI<br>(N=90) | DAS28-SE $\geq$ 5.1<br>(N=46) | DAS28-SE<5.1<br>(N=44) | P     |
|----------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------------|-------|
| Starost (godine)           | 52.4 $\pm$ 9.9      | 52.8 $\pm$ 10.7               | 52.2 $\pm$ 9.2         | 0.759 |
| Žene (%)                   | 78/90 (86.7)        | 40/46 (87.0)                  | 38/44 (86.4)           | 0.934 |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )   | 25.7 $\pm$ 4.3      | 25.6 $\pm$ 4.7                | 25.7 $\pm$ 3.8         | 0.968 |
| Prisustvo hipertenzije (%) | 28/90 (31.1)        | 12/46 (26.1)                  | 16/44 (36.4)           | 0.292 |
| TA sistolni (mmHg)         | 119.4 $\pm$ 10.6    | 120.4 $\pm$ 10.3              | 118.4 $\pm$ 10.9       | 0.364 |
| TA dijastolni (mmHg)       | 76.7 $\pm$ 6.8      | 77.4 $\pm$ 6.9                | 76.0 $\pm$ 6.6         | 0.342 |
| Obim struka (cm)           | 86.9 $\pm$ 12.3     | 87.4 $\pm$ 12.9               | 86.4 $\pm$ 11.8        | 0.707 |
| Metabolički sindrom (%)    | 19/90 (21.1)        | 12/46 (26.1)                  | 7/44 (15.9)            | 0.237 |

Analiza vrste, dužine primene i trenutne doze imunosupresivne terapije u posmatranim grupama je prikazana u tabeli 5.22.

**Tabela 5.22.** Uticaj terapije na porast insulinske rezistencije kod bolesnika sa RA u odnosu na stepen aktivnosti bolesti

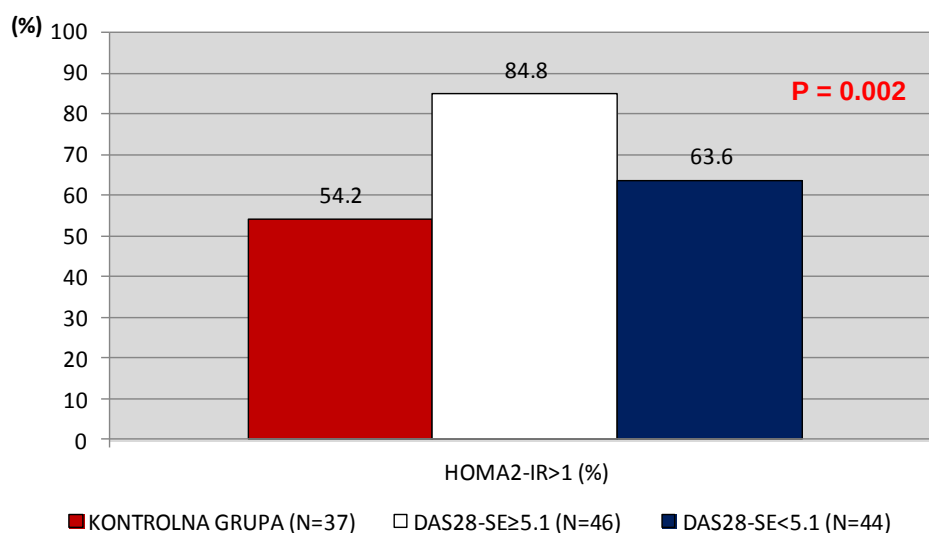
|                                        | BOLESNICI<br>(N=90) | DAS28-<br>SE $\geq$ 5.1 (N=46) | DAS28-<br>SE<5.1 (N=44) | P            |
|----------------------------------------|---------------------|--------------------------------|-------------------------|--------------|
| Trajanje bolesti (godine)              | 9 (4-13)            | 8.5 (4-13)                     | 10 (5-13)               | 0.180        |
| Terapija kortikosteroidima -<br>godine | <b>4 (2-6)</b>      | <b>3.3 (2.0-6.0)</b>           | <b>5 (3-6)</b>          | <b>0.060</b> |
| Kortikosteroidi -kumulativna doza      | 9.1 (5.5-16.4)      | 7.3 (3.5-14.1)                 | 9.6 (7.3-16.4)          | 0.118        |
| Terapija kortikosteroidima - sada      | 59/90 (65.6)        | 30/46 (65.2)                   | 29/44 (65.9)            | 0.945        |
| Kortikosteroidi (mg/dan)               | 5 (5-10)            | 6.2 (5.0-10)                   | 5 (5-10)                | 0.104        |
| Trajanje terapije MTX (godine)         | 5 (3-9)             | 3.5 (1.5-9.0)                  | 6.7 (3.5-9.0)           | <b>0.026</b> |
| Terapija MTX + Resohin (god)           | 3 (1.5-5.0)         | 2.7 (1.5-5.0)                  | 4.0 (1.5-5.0)           | 0.891        |
| Terapija biološkim lekovima -<br>sada  | 25/90 (27.8)        | 3/46 (6.5)                     | 22/44 (50.0)            | <b>0.000</b> |
| Biološki lekovi -godine                | 3.5 (1.0-4.5)       | 3.5 (3.2-3.7)                  | 3.7 (1.0-4.5)           | 0.969        |

Grupa bolesnika sa većom aktivnošću bolesti i sa većom insulinskom rezistencijom je imala manju kumulativnu dozu kortikosteroida (7.3 (3.5-14.1)) u odnosu na grupu sa

nižom IR (9.6 (7.3-16.4)), iako nije dostignuta statistička značajnost (0.118). Sa druge strane dužina primena KS je takođe bila kraća u bolesnika sa većom insulinskom rezistencijom (3.3 (2.0-6.0)) u odnosu na grupu sa nižom IR (5 (3-6)), što je bilo blizu granice statističke značajnosti ( $p=0.060$ ). Prosečna doza KS je bila veća u grupi bolesnika sa većom IR (6.2 (5.0-10)) prema grupi sa nižom IR 5 (5-10)), iako nije dostignuta statistička značajnost (0.104).

### 5.2.8 Odnos stepena insulinske rezistencije između kontrolne grupe i bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od stepena aktivnosti bolesti

U tabeli 5.23 je prikazana analiza kontrolne grupe zdravih ispitanika u odnosu prema bolesnicima sa visokom aktivnošću bolesti i one sa aktivnošću bolesti ispod 5.1. Između kontrolne grupe i grupe bolesnika sa aktivnošću bolesti ispod 5.1 dobijena je statistički značajna razlika samo za vrednosti dijastolnog krvnog pritiska. Vrednosti svih parametara metabolizma glukoze, uključujući i stepen insulinske rezistencije, su bile komparabilne između ove dve grupe. Bolesnici sa visokom aktivnošću bolesti u odnosu na kontrolnu grupu su imali statistički značajno veće vrednosti krvnog pritiska, značajno veće markere inflamacije, niže vrednosti HDL holesterola i povećan odnos triglicerida i HDL holesterola. Vrednosti insulina, C peptida, HOMA2-IR (Slika 5.12) i HOMA-%IS su takođe bile statistički značajno veće u grupi bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti. Vrednosti HOMA-%B se nisu razlikovale između grupa.



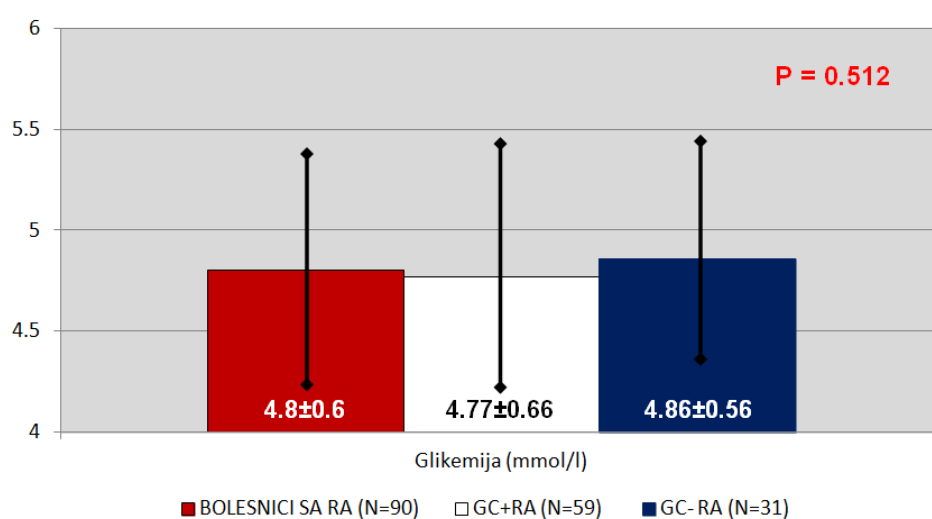
**Slika 5.12.** Procenat ispitanika sa povišenom insulinskom rezistencijom (HOMA2-IR > 1.0) u kontrolnoj grupi i kod bolesnika sa RA u odnosu na aktivnost bolesti.

**Tabela 5.23.** Odnos uticaja stepena aktivnosti bolesti na porast insulinske rezistencije kod bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu

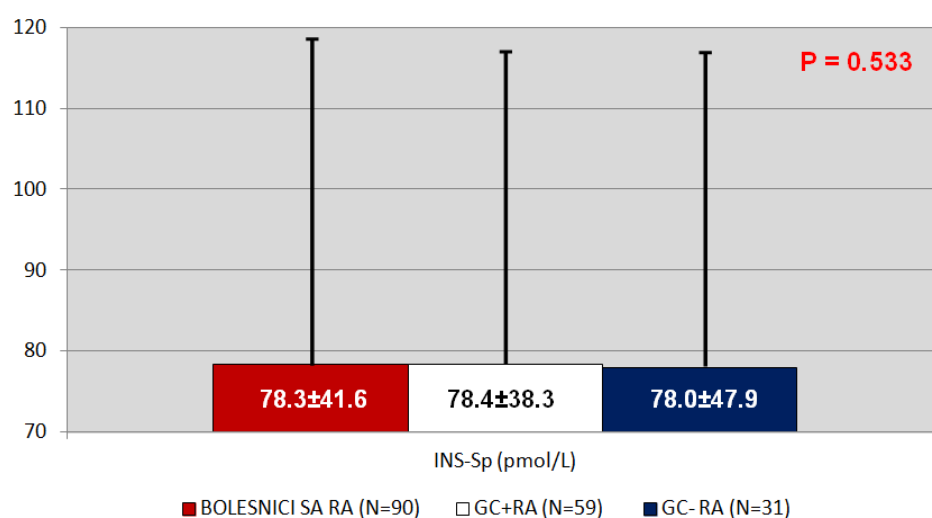
| <b>KLINIČKI<br/>PARAMETRI</b>       | <b>KONTROLA<br/>(N=37)</b> | <b>DAS28≥5.1<br/>(N=46)</b> | <b>DAS28&lt;5.1<br/>(N=44)</b> | <b>Kontrola<br/>vs. DAS-<br/>SE≥5.1</b> | <b>Kontrola<br/>vs. DAS-<br/>SE&lt;5.1</b> |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|
| Starost (godine)                    | 49.0±7.5                   | 52.8±10.7                   | 52.2±9.2                       | ns                                      | ns                                         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )            | 26.2±4.3                   | 25.6±4.7                    | 25.7±3.8                       | ns                                      | ns                                         |
| HTA (%)                             | 8/37 (21.6)                | 12/46 (26.1)                | 16/44 (36.4)                   | ns                                      | ns                                         |
| TA sistolni (mmHg)                  | 113.5±13.0                 | 120.4±10.3                  | 118.4±10.9                     | <b>0.020</b>                            | ns                                         |
| TA dijastolni (mmHg)                | 71.7±9.0                   | 77.4±6.9                    | 76.0±6.6                       | <b>0.003</b>                            | <b>0.037</b>                               |
| Obim struka (cm)                    | 86.2±11.5                  | 87.4±12.9                   | 86.4±11.8                      | ns                                      | ns                                         |
| MetS                                | 5/37 (13.5)                | 12/46 (26.1)                | 7/44 (15.9)                    | ns                                      | ns                                         |
| <b>LABORATORIJSKI<br/>PARAMETRI</b> |                            |                             |                                |                                         |                                            |
| SE (mm/h)                           | 16 (10-20)                 | 40 (31-62)                  | 14 (10-29)                     | <b>0.000</b>                            | ns                                         |
| CRP (mg/l)                          | 3.0 (1.8-3.9)              | 12 (5.4-20)                 | 3.1 (1.5-5.3)                  | <b>0.000</b>                            | ns                                         |
| IL-6                                | 2.0 (2.0-2.4)              | 12.8 (4.4-24)               | 3.2 (2.0-11)                   | <b>0.002</b>                            | ns                                         |
| Ukupan holesterol<br>(mmol/l)       | 5.5±0.8                    | 5.0±1.3                     | 5.5±1.3                        | ns                                      | na                                         |
| <b>HDL holesterol<br/>(mmol/l)</b>  | 1.60±0.3                   | 1.4±0.4                     | 1.5±0.4                        | <b>0.026</b>                            | ns                                         |
| LDL holesterol mmol/l)              | 3.3±0.7                    | 3.0±1.0                     | 3.4±1.0                        | ns                                      | ns                                         |
| Trigliceridi (mmol/l)               | 1.0 (0.8-1.4)              | 1.2 (0.8-1.6)               | 1.2 (0.8-1.5)                  | ns                                      | ns                                         |
| Ukupan/HDL<br>holesterol            | 3.5±0.7                    | 3.7±1.0                     | 3.7±0.9                        | ns                                      | ns                                         |
| Tgl/HDL holesterol                  | 1.4 (1.2-1.9)              | 2.1 (1.2-3.1)               | 1.7 (1.2-2.6)                  | <b>0.017</b>                            | ns                                         |
| Glikemija (mmol/l)                  | 4.7±0.8                    | 5.0±0.6                     | 4.7±0.6                        | ns                                      | ns                                         |
| Insulin (pmol/L)                    | 55.3 (36-69)               | 79 (58-120)                 | 57 (39-91)                     | <b>0.000</b>                            | ns                                         |
| C peptid (pmol/L)                   | 600 (450-880)              | 960 (680-1130)              | 700 (465-860)                  | <b>0.005</b>                            | ns                                         |
| HOMA2-IR                            | 1.2 (0.8-1.4)              | 1.7 (1.2-2.5)               | 1.3 (0.9-1.9)                  | <b>0.000</b>                            | ns                                         |
| HOMA2-IR>1 (%)                      | 20/37 (54.16)              | 39/46 (84.8)                | 28/44 (63.6)                   | <b>0.002</b>                            | ns                                         |
| HOMA2-%B                            | 141 (114-158)              | 150 (118-195)               | 143 (115-184)                  | ns                                      | ns                                         |
| HOMA-%IS                            | 84 (71-132)                | 61 (40-85)                  | 81 (54-123)                    | <b>0.001</b>                            | ns                                         |

## 5.2.9 Uticaj terapije glukokortikoidima na stepen insulinske rezistencije i parametre metabolizma glukoze

Analizom uticaja glukokortikoida na stepen insulinske rezistencije nije dobijena statistički značajna razlika (Tabela 5.24). Razlika nije dobijena ni za ostale parametre metabolizma glukoze poput koncentracije insulina, C peptida, funkcije beta ćelije pankreasa i stepena insulinske senzitivnosti (Slike 5.13-5.19). Od svih lipidnih parametara značajnost je dobijena samo za HDL kolesterol čije vrednosti su bile veće u grupi na terapiji glukokortikoidima u odnosu na one koji nisu uzimali glukokortikoide.



**Slika 5.13.** Vrednosti serumske glikemije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od terapije glukokortikoidima.

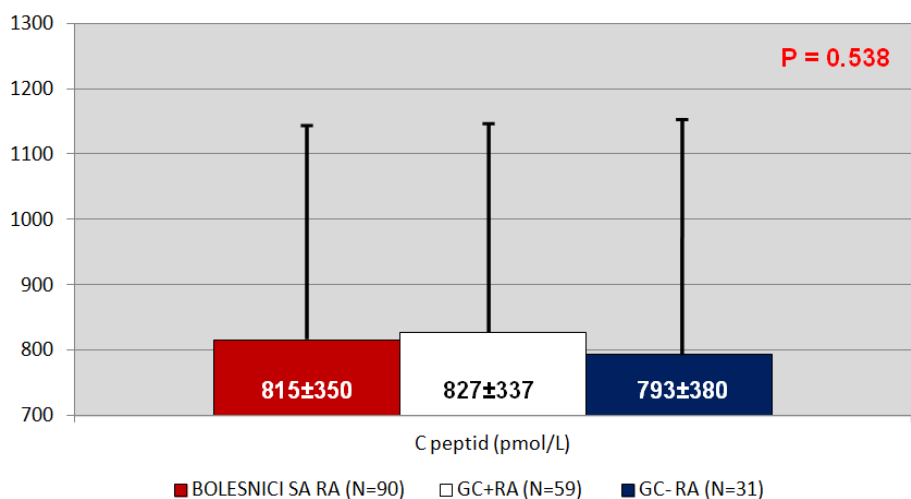


**Slika 5.14.** Vrednosti serumske koncentracije insulina kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od terapije glukokortikoidima.

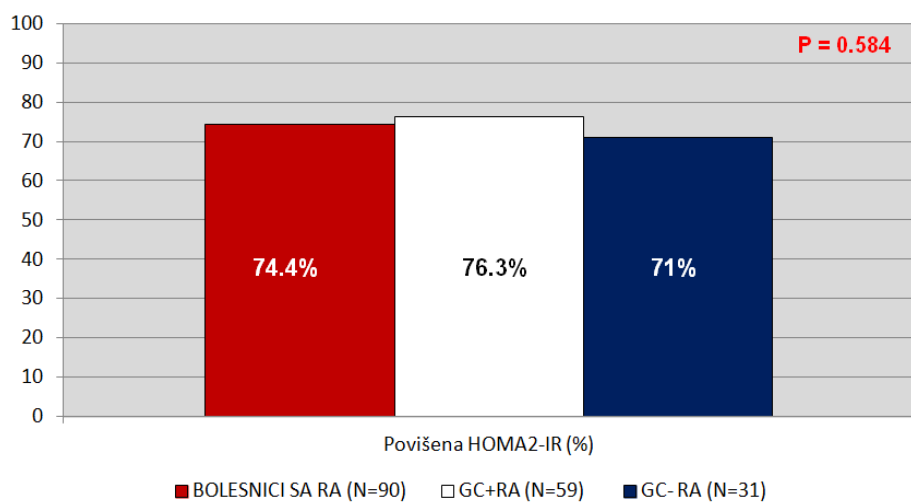


**Tabela 5.24.** Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritisom u odnosu na terapiju glikokortikoidima

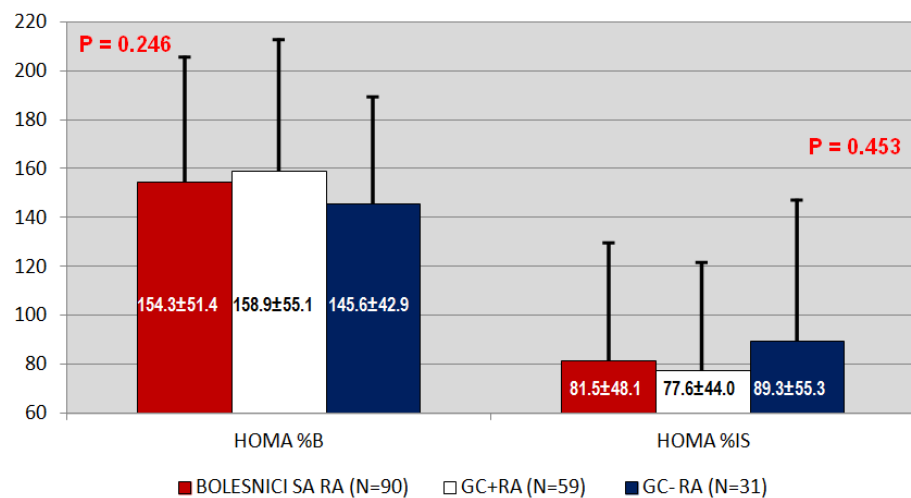
| <b>KLINIČKI PARAMETRI</b>       | <b>BOLESNICI<br/>(N=90)</b> | <b>GC+RA<br/>(N=59)</b> | <b>GC- RA<br/>(N=31)</b> | <b>P<br/>GC- vs GC+</b> |
|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Starost (godine)                | 52.4±9.9                    | 52.7±9.9                | 52.0±10.1                | 0.743                   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )        | 25.7±4.3                    | 25.8±4.2                | 25.4±4.4                 | 0.681                   |
| HTA                             | 28/90 (31.1)                | 20/59 (33.9)            | 8/31 (25.8)              | 0.431                   |
| TA sistolni (mmHg)              | 119.4±10.6                  | 119.1±9.9               | 120.2±11.9               | 0.644                   |
| TA dijastolni (mmHg)            | 76.7±6.8                    | 76.4±6.8                | 77.2±6.9                 | 0.590                   |
| Obim struka (cm)                | 86.9±12.3                   | 87.6±12.1               | 85.6±12.7                | 0.482                   |
| Metabolički sindrom             | 19/90 (21.1)                | 11/59 (18.6)            | 8/31 (25.8)              | 0.429                   |
| <b>LABORATORIJSKI PARAMETRI</b> |                             |                         |                          |                         |
| Sedimentacija eritrocita (mm/h) | 29.5 (14-44)                | 29 (14-43)              | 38 (14-45)               | 0.549                   |
| C-reaktivni protein (mg/l)      | 5.5 (2.8-15)                | 5.9 (3.5-15.9)          | 4.1 (2.0-11.1)           | 0.382                   |
| IL-6                            | 7.4 (2.0-18.8)              | 7.6 (2.2-18.7)          | 7.0 (2.0-21)             | 0.835                   |
| Ukupan kolesterol (mmol/l)      | 5.2±1.3                     | 5.4±1.4                 | 5.0±1.1                  | 0.209                   |
| HDL kolesterol (mmol/l)         | 1.5±0.4                     | 1.5±0.4                 | 1.3±0.4                  | <b>0.008</b>            |
| LDL kolesterol (mmol/l)         | 3.2±1.0                     | 3.3±1.1                 | 3.1±1.0                  | 0.455                   |
| Trigliceridi (mmol/l)           | 1.2 (0.8-1.5)               | 1.2 (0.8-1.5)           | 1.2 (0.9-1.5)            | 0.699                   |
| Ukupan/ HDL kolesterol          | 3.7±0.97                    | 3.6±0.94                | 3.9±1.0                  | 0.096                   |
| HDL/LDL kolesterol              | 0.5±0.2                     | 0.5±0.2                 | 0.4±0.2                  | 0.123                   |
| Trigliceridi/HDL kolesterol     | 1.9 (1.2-2.7)               | 1.8 (1.2-2.6)           | 2.2 (1.3-3.6)            | 0.207                   |
| Glikemija (mmol/l)              | 4.8±0.6                     | 4.77±0.66               | 4.86±0.56                | 0.512                   |
| Insulin (pmol/L)                | 68 (50-103)                 | 73 (54-101)             | 58 (43-114)              | 0.533                   |
| C peptid (pmol/L)               | 785 (520-1010)              | 800 (595-1010)          | 720 (500-1040)           | 0.538                   |
| HOMA2-IR                        | 1.4 (1.0-2.3)               | 1.5 (1.1-2.1)           | 1.3 (0.9-2.4)            | 0.625                   |
| HOMA2-IR>1                      | 67/90 (74.4)                | 45/59 (76.3)            | 22/31 (71.0)             | 0.584                   |
| HOMA2-B                         | 148 (116-190)               | 152 (117-194)           | 143 (117-173)            | 0.246                   |
| HOMA2-IS                        | 70 (46-100)                 | 65 (46-90)              | 81 (41-115)              | 0.453                   |
| <b>Karakteristike RA</b>        |                             |                         |                          |                         |
| Trajanje bolesti (godine)       | 9 (4-13)                    | 7 (3-11)                | 12 (8-14)                | 0.001                   |
| Kortikosteroidi (godine)        | 4 (2-6)                     | 4 (2-6.5)               | 5 (3-6)                  | 0.538                   |
| Kumulativna doza KS (g)         | 9.1 (5.5-16.4)              | 9.1 (4.5-16.4)          | 8.2 (5.5-15)             | 0.927                   |
| Broj osetljivih zglobova        | 7 (4-12)                    | 8 (4-12)                | 6 (2.5-11)               | 0.449                   |
| Broj otečenih zglobova          | 3.5 (0-7)                   | 4.0 (0-7)               | 3 (0-6.5)                | 0.455                   |
| Funkcionalni status (mHAQ)      | 0.6 (0.3-0.9)               | 0.7 (0.4-0.9)           | 0.5 (0.2-0.8)            | 0.127                   |
| DAS 28-SE                       | 4.8±1.5                     | 4.84±1.5                | 4.78±1.7                 | 0.855                   |
| DAS 28-CRP                      | 4.2±1.5                     | 4.3±1.4                 | 4.1±1.6                  | 0.586                   |
| DAS28-SE <3.2                   | 22/90 (22.2)                | 13/59 (22.0)            | 7/31 (22.6)              | 0.953                   |
| DAS28-SE ≥5.1                   | 46/90 (51.1)                | 29/59 (49.2)            | 15/31 (48.4)             | 0.945                   |



**Slika 5.15.** Vrednosti serumske koncentracije C peptida kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od terapije glukokortikoidima.



**Slika 5.16.** Procenat bolesnika sa reumatoidnim artritisom kod kojih je dobijena povećana insulinska rezistencija (HOMA2-IR>1) u zavisnosti od terapije glukokortikoidima.



**Slika 5.17.** Vrednosti stepena insulinske senzitivnosti i funkcije beta ćelija pankreasa kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od terapije glukokortikoidima.

### 5.2.10 Odnos parametara metabolizma glukoze u kontrolnoj grupi i u grupi bolesnika u zavisnosti da li su na terapiji glukokortikoidima

Analizom grupe bolesnika u zavisnosti od primene glukokortikoidne terapije u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, u regresionoj analizi su dobijeni sledeći podaci. Bolesnici na terapiji kortikosteroidima u odnosu na kontrolnu grupu zdravih su imali statistički značajno veće vrednosti HOMA2-IR ( $p=0.003$ ), dok su bolesnici bez terapije glukokortikoidima imali takođe veće vrednosti HOMA2-IR koje su bile na samoj granici statističke značajnosti ( $p=0.05$ ) (Tabela 5.25). Slična situacija je bila i za vrednosti insulina, dok je razlika u vrednostima C peptida dobijena samo u odnosu na grupu koja je bila na terapiji steroidima. Vrednosti HOMA-%B se nisu razlikovale između grupa.

**Tabela 5.25.** Odnos vrednosti logHOMA2-IR, logHOMA2%-B, log Insulin, log C peptid između kontrolne grupe zdravih ispitanika i bolesnika koji jesu ili nisu na terapiji glukokortikoidima

|                     | GC+RA vs. kontrola    |              | GC-RA vs. kontrola    |              |
|---------------------|-----------------------|--------------|-----------------------|--------------|
|                     | $\beta$ (95% CI)      | P            | $\beta$ (95% CI)      | P            |
| <b>logHOMA2-IR</b>  | -0.083 (-0.137-0.028) | <b>0.003</b> | -0.033 (-0.065-0.000) | <b>0.050</b> |
| <b>logHOMA-%B</b>   | -0.049 (-0.113-0.016) | 0.140        | -0.009 (-0.047-0.029) | 0.642        |
| <b>Log Insulin</b>  | -0.148 (-0.245-0.052) | <b>0.003</b> | -0.053 (-0.111-0.005) | <b>0.072</b> |
| <b>Log C peptid</b> | -0.088 (-0.171-0.005) | <b>0.037</b> | -0.031 (-0.080-0.018) | 0.217        |

## 5.3 Povezanost insulinske rezistencije sa stepenom subkliničke ateroskleroze

Analizom bolesnika kod kojih je nađen porast insulinske rezistencije u odnosu na one sa normalnom insulinskom rezistencom, dobijen je povećan stepen subkliničke ateroskleroze koji je bio statistički značajan za sve segmente karotidne arterije (Tabela 5.26).

Statistička značajnost se nakon korekcije za godine starosti zadržala za vrednosti izmerene na nivou karotidne bifurkacije, dok je za ostale vrednosti izgubila statističku značajnost. Nije bilo razlike u aktivnosti bolesti, kao ni u kumulativnoj ni trenutnoj dozi kortikosteroida, dok je statistička značajnost dobijena za dužinu terapije kortikosteroidima ali je dužina primene bila veća u grupi bolesnika sa normalnom insulinskom rezistencijom.

**Tabela 5.26.** Karakteristike bolesnika sa RA i insulinska rezistencija

| <b>KLINIČKI PARAMETRI</b>                    | <b>BOLESNICI<br/>(N=90)</b> | <b>HOMA2-IR&lt;1<br/>(N=23)</b> | <b>HOMA2-<br/>IR&gt;1 (N=67)</b> | <b>P</b>     | <b>P korigovan<br/>za starost</b> |
|----------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------|-----------------------------------|
| Starost (godine)                             | 52.4±9.9                    | 47.2±10.7                       | 54.2±9.0                         | <b>0.003</b> |                                   |
| Žene (%)                                     | 78/90 (86.7)                | 21/23 (91.3)                    | 57/67 (85.1)                     | 0.724        |                                   |
| Indeks telesne mase-BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 25.7±4.3                    | 23.6±3.4                        | 26.4±4.3                         | <b>0.007</b> | <b>0.047</b>                      |
| BMI >25 kg/m <sup>2</sup> (%)                | 48/9 (53.3)                 | 8/23 (34.8)                     | 40/67 (59.7)                     | <b>0.053</b> |                                   |
| Hipertenzija (%)                             | 28/90 (31.1)                | 6/23 (26.1)                     | 22/67 (32.8)                     | 0.611        |                                   |
| TA sist (mmHg)                               | 119.4±10.6                  | 112.6±11.6                      | 121.8±9.2                        | <b>0.000</b> | <b>0.009</b>                      |
| TA dijas (mmHg)                              | 76.7±6.8                    | 73.0±7.3                        | 78.0±6.2                         | <b>0.002</b> | <b>0.027</b>                      |
| Prisustvo MetS                               | 19/90 (21.1)                | 1/23 (4.3)                      | 18/67 (26.9)                     | <b>0.035</b> |                                   |
| Obim struka – svi                            | 86.9±12.3                   | 80.4±11.6                       | 89.1±11.8                        | <b>0.003</b> | <b>0.036</b>                      |
| Prosečno trajanje RA (god)                   | 9 (4-13)                    | 10 (5.5-13.5)                   | 8.0 (4.0-13.0)                   | 0.230        | 0.110                             |
| Kortikosteroidi - ikada (%)                  | 69/90 (76.7)                | 15/23 (65.2)                    | 54/67 (80.6)                     | 0.158        | 0.401                             |
| Kortikosteroidi (godine)                     | 4 (2-6)                     | 5.0 (3.5-6.5)                   | 4.0 (2.0-6.0)                    | 0.136        | <b>0.038</b>                      |
| Kumulativna doza kortikosteroida             | 9.1 (5.5-16.4)              | 10.9 (8.7-14.6)                 | 8.7 (3.7-16.4)                   | 0.244        |                                   |
| Kortikosteroidi - sada (%)                   | 59/90 (65.6)                | 14/23 (60.9)                    | 45/67 (67.2)                     | 0.617        |                                   |
| Kortikosteroidi (mg/dan)                     | 5 (5-10)                    | 5.0 (5.0-7.5)                   | 5.0 (5.0-10.0)                   | <b>0.070</b> |                                   |
| MTX + Resohin (god)                          | 3 (1.5-5.0)                 | 5.0 (2.0-7.0)                   | 3.0 (1.5-5.0)                    | 0.248        | 0.101                             |
| Biološki lekovi (god)                        | 3.5 (1.0-4.5)               | 4.3 (2.5-5.0)                   | 3.0 (1.0-4.0)                    | 0.129        | 0.143                             |
| CCA max (mm)                                 | 0.82±0.14                   | 0.762±0.105                     | 0.841±0.144                      | <b>0.018</b> | 0.347                             |
| CCA mean (mm)                                | 0.72±0.13                   | 0.653±0.097                     | 0.740±0.129                      | <b>0.004</b> | <b>0.099</b>                      |
| BF max (mm)                                  | 1.02±0.17                   | 0.920±0.124                     | 1.059±0.169                      | <b>0.001</b> | <b>0.030</b>                      |
| BF mean (mm)                                 | 0.88±0.15                   | 0.782±0.126                     | 0.908±0.141                      | <b>0.000</b> | <b>0.017</b>                      |
| CI max (mm)                                  | 0.66±0.09                   | 0.620±0.121                     | 0.678±0.085                      | <b>0.014</b> | 0.237                             |
| CI mean (mm)                                 | 0.59±0.08                   | 0.553±0.091                     | 0.599±0.077                      | <b>0.020</b> | 0.370                             |
| BF plak (%)                                  | 29/90 (32.2)                | 5/23 (21.7)                     | 24/67 (35.8)                     | 0.302        |                                   |
| DAS 28-SE                                    | 4.8±1.5                     | 4.4±1.6                         | 4.9±1.5                          | 0.168        |                                   |
| DAS 28-CRP                                   | 4.2±1.5                     | 3.9±1.6                         | 4.4±1.4                          | 0.227        |                                   |
| <b>LABORATORIJSKI PARAMETRI</b>              |                             |                                 |                                  |              |                                   |
| Sedimentacija eritrocita (mm/h)              | 29.5 (14-44)                | 25 (13-41)                      | 32 (15-45)                       | 0.336        |                                   |
| Koncentracija CRP-a (mg/l)                   | 5.5 (2.8-15)                | 3.9 (2.5-11.1)                  | 5.9 (3.1-15.7)                   | 0.350        |                                   |
| IL-6                                         | 7.4 (2-18.8)                | 6.0 (2.0-30)                    | 7.7 (2.2-18)                     | 0.827        |                                   |
| Ukupan holesterol (mmol/l)                   | 5.2±1.3                     | 4.9±1.1                         | 5.4±1.3                          | 0.148        |                                   |
| HDL holesterol (mmol/l)                      | 1.5±0.4                     | 1.5±0.5                         | 1.4±0.4                          | 0.273        |                                   |
| LDL holesterol mmol/l)                       | 3.2±1.0                     | 3.0±0.9                         | 3.3±1.1                          | 0.247        |                                   |
| Trigliceridi (mmol/l)                        | 1.2 (0.8-1.5)               | 0.8 (0.6-1.2)                   | 1.4 (1.0-1.7)                    | <b>0.000</b> |                                   |
| Ukupan/HDL holesterol                        | 3.7±0.97                    | 3.3±0.9                         | 3.9±0.9                          | <b>0.021</b> |                                   |
| Trigliceridi/HDL holesterol                  | 1.9 (1.2-2.7)               | 1.2 (0.7-1.8)                   | 2.2 (1.4-3.0)                    | <b>0.000</b> |                                   |

Analizirajući odnos stepena subkliničke ateroskleroze i stepena insulinske rezistencije u celoj grupi ispitanika, univarijantnom regresijom je dobijena statistički značajna povezanost sa vrednosti na svim nivoima karotidne arterije (Tabela 5.27).

Analizirajući isti odnos samo u grupi bolesnika sa reumatoidnim artritismom, statistička značajnost je dobijena samo za nivo karotidne bifurkacije i za maksimalne vrednosti na nivou unutrašnje karotidne arterije. Posebnom analizom samo grupe bolesnika kod kojih je nađena povišena insulinska rezistencija, pomoću logističke regresije, pokazana je statistički značajna povezanost sa stepenom subkliničke ateroskleroze na svim posmatranim nivoima.

**Tabela 5.27.** Univarijantna linearna regresija logHOMA2-IR sa stepenom subkliničke ateroskleroze posmatrano za celu grupu ispitanika i samo za bolesnike sa RA i logistička regresija za bolesnike sa HOMA2-IR>1.

|         | <b>logHOMA2-IR<br/>CELA GRUPA</b> |              | <b>logHOMA2-IR<br/>BOLESNICI sa RA</b> |              | <b>HOMA2-IR&gt;1<br/>BOLESNICI sa RA</b> |              |
|---------|-----------------------------------|--------------|----------------------------------------|--------------|------------------------------------------|--------------|
|         | <b>β (95% CI)</b>                 | <b>P</b>     | <b>β (95% CI)</b>                      | <b>P</b>     | <b>β (95% CI)</b>                        | <b>P</b>     |
| CCA max | 0.183<br>(0.018-0.348)            | <b>0.030</b> | 0.171<br>(-0.043-0.385)                | 0.116        | 5.041<br>(2.057-11614)                   | <b>0.022</b> |
| CCAmear | 0.160<br>(0.013-0.307)            | <b>0.034</b> | 0.156<br>(-0.039-0.351)                | 0.116        | 7.585<br>(8.244-470392)                  | <b>0.007</b> |
| BFmax   | 0.358<br>(0.160-0.555)            | <b>0.000</b> | 0.426<br>(0.179-0.674)                 | <b>0.001</b> | 5.747<br>(8.895-11022)                   | <b>0.002</b> |
| BF mean | 0.234<br>(0.064-0.404)            | <b>0.007</b> | 0.284<br>(0.062-0.506)                 | <b>0.013</b> | 7.671<br>(22.683-202837)                 | <b>0.001</b> |
| CI max  | 0.144<br>(0.030-0.258)            | <b>0.013</b> | 0.149<br>(0.000-0.298)                 | <b>0.050</b> | 6.257<br>(3.014-90320)                   | <b>0.017</b> |
| CI mean | 0.116<br>(0.017-0.216)            | <b>0.023</b> | 0.115<br>(-0.012-0.243)                | 0.075        | 7.219<br>(2.575-723497)                  | <b>0.024</b> |

U Tabeli 5.28 je pokazana analiza prediktivne vrednosti pojedinih parametara metabolizma glukoze. Za vrednosti insulina je dobijena slična značajnost kao i za HOMA2-IR, dok je za C peptid pokazano da ima značajnu prediktivnu vrednost za stepen subkliničke ateroskleroze koja je skoro za sve segmente karotidne arterije bila na nivou statističke značajnosti.

**Tabela 5.28.** Univarijantna linearna regresija stepena subkliničke ateroskleroze sa logHOMA2-IR, log Insulin i log C peptid

|                | logHOMA2-IR             |              | Log Insulin             |              | Log C peptid            |              |
|----------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
|                | $\beta$ (95% CI)        | P            | $\beta$ (95% CI)        | P            | $\beta$ (95% CI)        | P            |
| <b>CCA max</b> | 0.171<br>(-0.043-0.385) | 0.116        | 0.111<br>(-0.114-0.235) | 0.081        | 0.156<br>(0.014-0.299)  | <b>0.032</b> |
| <b>CCAmean</b> | 0.156<br>(-0.039-0.351) | 0.116        | 0.105<br>(-0.009-0.218) | 0.070        | 0.143<br>(0.013-0.273)  | <b>0.032</b> |
| <b>BFmax</b>   | 0.426<br>(0.179-0.674)  | <b>0.001</b> | 0.250<br>(0.105-0.395)  | <b>0.001</b> | 0.228<br>(0.057-0.399)  | <b>0.009</b> |
| <b>BF mean</b> | 0.284<br>(0.062-0.506)  | <b>0.013</b> | 0.176<br>(0.047-0.305)  | <b>0.008</b> | 0.173<br>(0.023-0.324)  | <b>0.025</b> |
| <b>CImax</b>   | 0.149<br>(0.000-0.298)  | <b>0.050</b> | 0.094<br>(0.007-0.181)  | 0.034        | 0.086<br>(-0.016-0.188) | 0.097        |
| <b>CImean</b>  | 0.115<br>(-0.012-0.243) | 0.075        | 0.073<br>(-0.001-0.147) | 0.054        | 0.100<br>(0.015-1.184)  | <b>0.022</b> |

## 5.4 UTICAJ BLOKADE IL-6 RECEPTORA NA STEPEN INSULINSKE REZISTENCIJE, FUNKCIJU $\beta$ -ĆELIJA PANKREASA I DRUGE METABOLIČKE POREMEĆAJE OD ZNAČAJA ZA PROCES UBRZANE ATEROSKLEROZE

### 5.4.1 Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritisom koji su primali blokator IL-6 receptora

U tabeli 5.29 su prikazane karakteristike grupe bolesnika sa reumatoidnim artritisom kod kojih je sprovedena terapija blokatorom IL-6, a koji nisu pre toga bili na terapiji biološkim lekovima. Prosečna starost bolesnika u vreme sprovođenja studije je bila  $53.5 \pm 11.1$  godina. Kod 20/31 bolesnika (64.5%) reumatoidni faktor je bio pozitivan, a anti CCP antitela kod 18/31 bolesnika (58.1%), dok je njih 17/31 (54.8%) bilo i RF i anti CCP pozitivno.

Svi pacijenti su bili na terapiji hemijskim lekovima koji modifikuju tok bolesti. Posebno je definisana terapija kortikosteroidima, uključujući primenu ovih lekova ikada (kod 26 od 31 bolesnika, što čini 83.9%) bilo kao kontinuiranu primenu ili kao primenu depo preparata. U vreme sprovođenja studije 24/31 bolesnika (77.4%) je bilo na terapiji kortikosteroidima sa prosečnom dozom od  $8.02 \pm 2.95$  mg dnevno.

**Tabela 5.29.** Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritisom koji su primali tocilizumab (N=31)

| KARAKTERISTIKA                                             | VREDNOST     |
|------------------------------------------------------------|--------------|
| Starost (godine)                                           | 53.5±11.1    |
| Prosečno trajanje bolesti do uključenja u studiju (godine) | 7.06±6.5     |
| Prisutan reumatoidni faktor (%)                            | 20/31 (64.5) |
| Prisutan CCP (%)                                           | 18/31 (58.1) |
| Prisutan RF i CCP (%)                                      | 17/31 (54.8) |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                                   | 25.5±4.5     |
| BMI > 25                                                   | 17/31 (54.8) |
| Metabolički sindrom                                        | 9/31 (29.0)  |
| HTA                                                        | 11/31 (35.5) |
| TA sistolni (mmHg)                                         | 120.2±10.4   |
| TA dijastolni (mmHg)                                       | 76.4±7.2     |
| Obim struka                                                | 86.9±13.6    |
| MetS (broj bolesnika)                                      | 9/31 (29.0)  |
| Aktivni pušači (%)                                         | 12/31 (38.7) |
| Terapija kortikosteroidima– broj bolesnika (%) - ikada     | 26/31 (83.9) |
| Trajanje terapije kortikosteroidima (godine)               | 3.6±3.1      |
| Terapija kortikosteroidima - broj bolesnika (%) - sada     | 24/31 (77.4) |
| Terapija kortikosteroidima – prosečna doza (mg/dan) – sada | 8.02±2.95    |
| Terapija LMTB                                              | 31/31 (100%) |
| Terapija MTX – broj bolesnika (%)                          | 30/31 (96.8) |
| Trajanje terapije MTX (godine)                             | 3.98±4.5     |
| Kombinovana terapija MTX + Resohin – broj bolesnika (%)    | 11/31 (35.5) |
| Trajanje kombinovane terapije MTX + Resohin (god)          | 3.7±3.0      |

Navedene vrednosti su X ± SD (srednja vrednost ± standardna devijacija)

BMI – Body mass index (Index telesne mase), MetS – metabolički sindrom, TAs – sistolni krvni pritisak, TAd – dijastolni krvni pritisak., LMTB – lekovi koji modifikuju tok bolesti, MTX – metotreksat, RF- reumatoidni faktor, anti-CCP- antitela na ciklični citrilunisani peptid

#### 5.4.2 Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim i bolest specifičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze

Analizom odnosa stepena insulinske rezistencije pre početka terapije sa klasičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze, pokazana je pozitivna prediktivna vrednost za BMI (p=0.013), vrednosti triglicerida (p=0.010) i odnosa triglicerida i HDL holesterola (p=0.019), dok je za vrednosti HDL holesterola dobijena negativna prediktivna vrednost koja nije bila statistički značajna (p=0.364) (Tabela 5.30).

Analizom prediktivne vrednosti karakteristika same bolesti za stepen insulinske rezistencije dobijena je statistička značajnost samo za vrednosti HAQ skora ( $p=0.046$ ). Nije dobijena značajnost za markere inflamacije ni za prisustvo specifičnih autoantitela.

Analizom uticaja primena kortikosteroida na stepen insulinske rezistencije dobijena je **negativna prediktivna vrednost** ali nije dostignuta statistička značajnost.

**Tabela 5.30.** Univarijantna linearna regresija logHOMA2-IR sa klasičnim i bolest specifičnim faktorima rizika za insulinsku rezistenciju u grupi od 31 bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

| KLASIČNI FAKTORI<br>RIZIKA                     | logHOMA2-IR<br>$\beta$ (95% CI) | P            |
|------------------------------------------------|---------------------------------|--------------|
| Starost (godine)                               | 0.002 (-0.002-0.007)            | 0.292        |
| <b>BMI (<math>\text{kg}/\text{m}^2</math>)</b> | 0.013 (0.003-0.023)             | <b>0.013</b> |
| <b>Log Tgl</b>                                 | 0.287 (0.074-0.500)             | <b>0.010</b> |
| <b>logTgl/HDL</b>                              | 0.217 (0.039-0.395)             | <b>0.019</b> |
| HDL                                            | -0.058 (-0.187-0.071)           | 0.364        |
| Log SE                                         | 0.093 (-0.098-0.285)            | 0.328        |
| Log CRP                                        | 0.058 (-0.067-0.182)            | 0.352        |
| Log IL-6                                       | -0.017 (-0.118-0.084)           | 0.734        |
| Log osetljivi zglobovi                         | 0.172 (0.090-0.434)             | 0.190        |
| Log otečeni zglobovi                           | 0.235 (-0.061-0.531)            | 0.115        |
| VAS                                            | 0.002 (-0.002-0.005)            | 0.319        |
| <b>logHAQ</b>                                  | 0.289 (0.005-0.572)             | <b>0.046</b> |
| DAS 28-SE                                      | 0.048 (0.008-0.104)             | 0.089        |
| DAS28-CRP                                      | 0.045 (0.013-0.103)             | 0.121        |
| Prisutan RF                                    | 0.001 (-0.102-0.104)            | 0.986        |
| Prisutna anti CCP antitela                     | 0.013 (-0.087-0.113)            | 0.793        |
| Terapija kortikosteroidima -<br>sada           | -0.010 (-0.128-0.108)           | 0.862        |
| Log kortikosteroidi sada<br>(mg/dan)           | -0.032 (-0.354-0.290)           | 0.839        |



### 5.4.3 Aktivnost bolesti, stepen inflamacije, vrednosti lipida i parametara metabolizma glukoze pre i tokom terapije tocilizumabom

Pre početka terapije blokatorom IL-6 receptora kod analizirane grupe bolesnika je konstatovana visoka aktivnost reumatoidnog artritisa, mereno kompozitnim indeksima za procenu aktivnosti bolesti (DAS28-SE  $5.8 \pm 0.86$  ili DAS28-CRP  $5.3 \pm 0.83$ ). Vrednosti pojedinačnih parametara aktivnosti reumatoidnog artritisa su prikazane u tabeli 5.30. Tokom terapije je dobijeno statistički značajno smanjenje svih parametara aktivnosti bolesti kako nakon 3, tako i nakon 6 meseci lečenja (Tabela 5.31). Isti odnos je dobijen i za markere inflamacije.

**Tabela 5.31. Parametri aktivnosti bolesti, markeri inflamacije, lipidi i skorovi aterosklerotskog rizika, parametri metabolizma glukoze i doza kortikosteroida pre početka primene tocilizumaba, nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje terapije.**

| KLINIČKI PARAMETRI                     | Pre TH            | Nakon 3 mes      | Nakon 6 mes.     |
|----------------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| Broj osetljivih zglobova               | 11.5±4.5          | 3.4±3.4          | 2.1±2.9          |
| Broj otečenih zglobova                 | 6.9±3.1           | 1.4±2.4          | 0.5±1.1          |
| Ocena opšteg zdravstvenog stanja (VAS) | 60.5±14.3         | 27.7±13.9        | 20.6±12.4        |
| Funkcionalni status (mHAQ)             | 1.03±0.43         | 0.38±0.45        | 0.27±0.36        |
| DAS 28-SE                              | 5.8±0.86          | 2.7±1.1          | 2.2±0.8          |
| DAS 28-CRP                             | 5.3±0.83          | 2.6±0.95         | 2.2±0.8          |
| Brzina sedimentacije eritrocita (mm/h) | 33.8±18.7         | 9.4±9.8          | 6.9±6.5          |
| CRP (mg/l)                             | 14.6±13.0         | 1.3±2.7          | 2.0±5.5          |
| IL-6                                   | 9.3 (4.2-16.5)    | 29.4 (21.1-47.2) | 26 (15.2-53.7)   |
| Ukupni holesterol (mmol/l)             | 4.9±1.1           | 5.8±1.1          | 5.8±1.0          |
| HDL holesterol (mmol/l)                | 1.4±0.4           | 1.6±0.4          | 1.6±0.4          |
| Koncentracija triglicerida (mmol/l)    | 1.30 (0.77-1.64)  | 1.25(0.86-1.96)  | 1.3 (0.9-1.9)    |
| Ukupni Hol/HDL holesterol              | 3.7±1.1           | 3.8±1.0          | 3.9±1.1          |
| HDL / LDL holesterol                   | 0.5±0.2           | 0.5±0.2          | 0.5±0.2          |
| Tgl/HDL holesterola                    | 2.3±1.3           | 2.6±2.2          | 2.3±1.6          |
| Glikemija (mmol/l)                     | 5.0±0.6           | 4.8±0.6          | 4.9±0.5          |
| INS-Sp (pmol/L)                        | 75.4 (56.2-116.8) | 66.5 (45.9-90.1) | 68.5 (43.9-96.7) |
| C pep (pmol/L)                         | 780 (630-985)     | 610 (455-890)    | 730 (410-1070)   |
| HOMA2-IR                               | 1.60 (1.20-2.50)  | 1.40 (1.00-1.95) | 1.4 (0.95-2.1)   |
| Ispitanici sa povišenom HOMA2-IR (%)   | 28/31 (90.3)      | 22/31 (70.9)     | 20/31 (64.5)     |
| HOMA2-B (%)                            | 143 (106-167)     | 131 (89-173)     | 125 (87-179)     |
| HOMA2-IS (%)                           | 62 (40-83)        | 72 (52-104)      | 71 (48-105)      |
| Proinsulin                             | 3.92 (2.86-5.46)  | 2.86 (2.2-3.7)   | 2.86 (2.3-3.4)   |
| Prosečna doza (mg/dan)- SADA           | 8.0±2.9           | 7.4±2.7          | 6.8 ±2.5         |

Navedene vrednosti su  $X \pm SD$  (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija), odnosno medijane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu. **VAS** - vizuelna analogna skala (0-10 cm), **mHAQ** -(modified Health Assessment Questionnaire), **DAS 28** - (modified Disease activity scor 28).

Vrednosti ukupnog holesterola su statistički značajno veće nakon 3 meseca terapije, bez daljeg porasta vrednosti tokom nastavka lečenja. Porast vrednosti HDL holesterola je takođe dostigao statističku značajnost nakon 3 meseca terapije koje su se održavale tokom daljeg lečenja. Dobijeno je statistički značajno smanjenje vrednosti triglicerida nakon 3 meseca lečenja. Za vrednosti skorova aterosklerotskog rizika tokom terapije su dobijene blago povišene vrednosti ali bez statističke značajnosti kako nakon 3 tako i nakon 6 meseci terapije (Tabela 5.32).

Na početku terapije kod 28/31 bolesnika (90.3%) je konstatovana povišena insulinska rezistencija a prosečne vrednosti HOMA2-IR u celoj grupi su bile 1.60 (1.20-2.50). Tokom terapije je dobijeno sttistički značajno smanjenje insulinske rezistencije nakon 3 meseca, sa diskretnim porastom nakon 6 meseci terapije koji nije dostigao statističku značajnost. Isti odnos je dobijen i za vrednosti insulina i C peptida, nakon 3 meseca statistički značajno smanjenje a nakon toga blag porast vrednosti bez značajnosti.

Sa smanjenjem insulinske rezistencije konstatovan je porast insulinske senzitivnosti koji je bio statistički značajan nakon 3 meseca terapije i održavao se tokom lečenja ali bez dalje značajnih promena. Vrednosti HOMA-%B se tokom terapije kontinuirano smanjuju iako nije dobijena statistička značajnost ni posle 3 ni posle 6 meseci terapije.

Statistički značajno smanjenje je dobijeno za vrednosti proinsulina nakon 3 meseca terapije sa tendencijom daljeg smanjenja tokom lečenja ali bez dostizanja statističke značajnosti.

Prosečna doza kortikosteroida je smanjivana tokom lečenja sa postizanjem statističke značajnosti kako nakon 3 meseca, tako i nakon 6 meseci terapije.

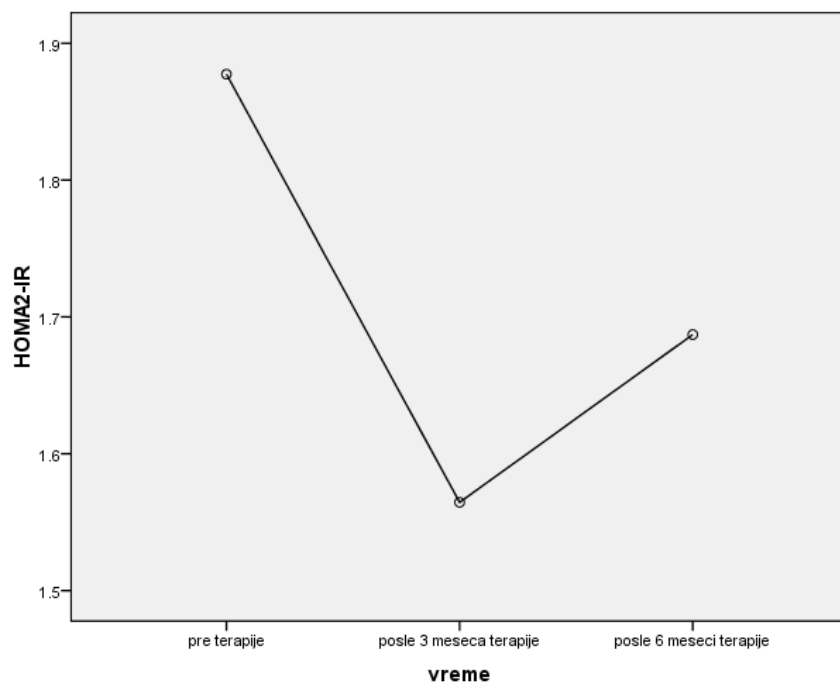
**Tabela 5.32. Promene aktivnosti bolesti, markera inflamacije, lipida i skorova aterosklerotskog rizika, parametara metabolizma glukoze i doze kortikosteroida nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje terapije**

| KLINIČKI PARAMETRI                     | 0 vs 3<br>meseca                | 3 vs 6<br>meseci               | 0 vs 6<br>meseci                |
|----------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Broj osetljivih zglobova               | - 4.87***<br>(p=0.000)          | - 2.94***<br>(p=0.000)         | - 4.86***<br>(p=0.000)          |
| Broj otečenih zglobova                 | - 4.79***<br>(p=0.000)          | - 2.83***<br>(p=0.000)         | - 4.79***<br>(p=0.000)          |
| Ocena opšteg zdravstvenog stanja (VAS) | 127.95***<br>(p=0.000)          | 34.99***<br>(p=0.000)          | 198.81***<br>(p=0.000)          |
| Funkcionalni status (mHAQ)             | - 4.86***<br>(p=0.000)          | - 2.31***<br>(p=0.000)         | - 4.86***<br>(p=0.000)          |
| Ukupna aktivnost bolesti - DAS 28-SE   | 362.28***<br>(p=0.000)          | 18.93***<br>(p=0.000)          | 439.87***<br>(p=0.000)          |
| Ukupna aktivnost bolesti - DAS 28-CRP  | 236.87***<br>(p=0.000)          | 11.79**<br>(p=0.002)           | 261.83***<br>(p=0.000)          |
| SE                                     | (z vre: - 4.55***)<br>(p=0.000) | (z vre: - 2.61**)<br>(p=0.009) | (z vre: - 4.76***)<br>(p=0.000) |
| CRP                                    | - 4.78***<br>(p=0.000)          | - 2.17*<br>(p=0.030)           | - 4.84***<br>(p=0.000)          |
| Ukupan holesterol (mmol/l)             | - 3.74***<br>(p=0.000)          | - 0.27<br>(p=0.789)            | - 4.51***<br>(p=0.000)          |
| HDL holesterol (mmol/l)                | - 3.07**<br>(p=0.000)           | - 0.81<br>(p=0.416)            | - 3.26**<br>(p=0.001)           |
| Trigliceridi (mmol/l)                  | - 2.54*<br>(p=0.011)            | - 1.42<br>(p=0.155)            | - 1.25<br>(p=0.210)             |
| Ukupni Hol/HDL holesterol              | - 0.833<br>(p=0.405)            | - 1.49<br>(p=0.136)            | - 1.24<br>(p=0.213)             |
| HDL/LDL holesterol                     | - 0.46<br>(p=0.643)             | - 1.82<br>(p=0.068)            | - 1.31<br>(p=0.191)             |
| Trigliceridi/HDL holesterola           | - 0.568<br>(p=0.570)            | - 1.07<br>(p=0.286)            | - 0.519<br>(p=0.604)            |
| IL-6                                   | - 3.35<br>(p=0.001)             | - 0.195<br>P=0.845             | - 3.04**<br>(p=0.002)           |
| Glikemija (mmol/l)                     | 5.16*<br><b>(p=0.030)</b>       | 2.79<br>(p=0.105)              | 0.166<br>(p=0.686)              |
| logINS-Sp (pmol/L)                     | 4.21*<br><b>(p=0.049)</b>       | 0.022<br>(p=0.884)             | 2.52<br>(p=0.123)               |
| logC pep (pmol/L)                      | 5.76*<br><b>(p=0.023)</b>       | 0.93<br>(p=0.343)              | 1.95<br>(p=0.173)               |
| logHOMA2-IR                            | 4.34*<br><b>(p=0.046)</b>       | 0.11<br>(p=0.749)              | 2.34<br>(p=0.137)               |
| Ispitanici sa povišenom HOMA2-IR (%)   | <b>P=0.031</b>                  | P=0.727                        | <b>P=0.021</b>                  |
| logHOMA2-B (%)                         | 1.08<br>(p=0.308)               | 0.09<br>(p=0.761)              | 1.55<br>(p=0.223)               |
| logHOMA2-IS (%)                        | 4.81*<br><b>(p=0.036)</b>       | 0.07<br>(p=0.798)              | 2.43<br>(p=0.129)               |
| logProinsulin                          | 12.68***<br><b>(p=0.001)</b>    | 0.031<br>(p=0.862)             | 9.51**<br><b>(p=0.004)</b>      |
| KS (mg/dan)- SADA                      | -2.12*<br>(p=0.034)             | 2.24*<br>(p=0.025)             | 2.81**<br>(p=0.005)             |

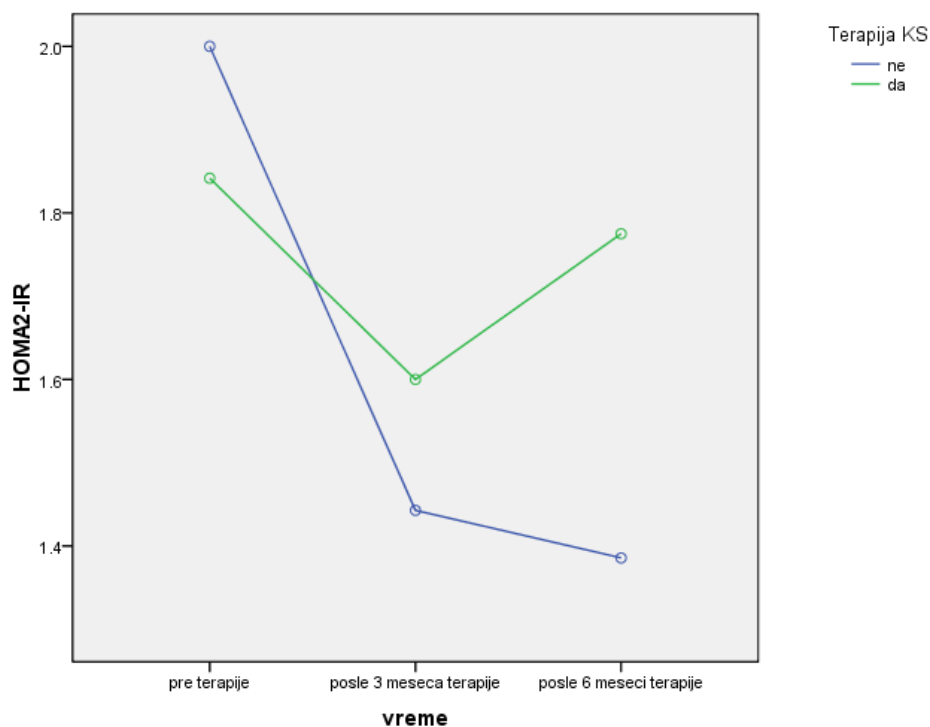
\*p<0.05; \*\* p<0.01; \*\*\* p≤0.001

prema F vrednostima korišćenjem General Linear Model-a, odnosno

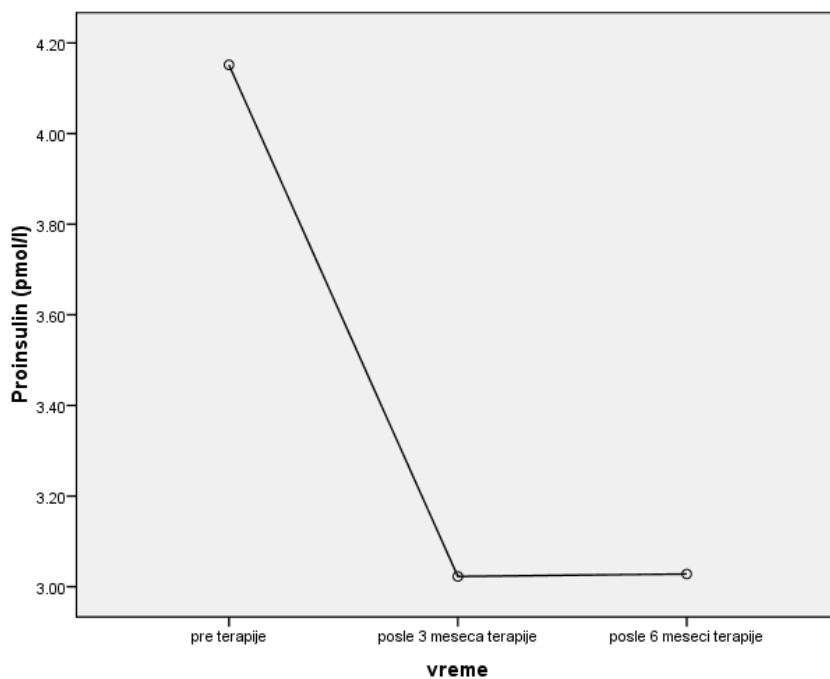
Z vrednostima korišćenjem Wilcoxon Signed Ranks Test-a



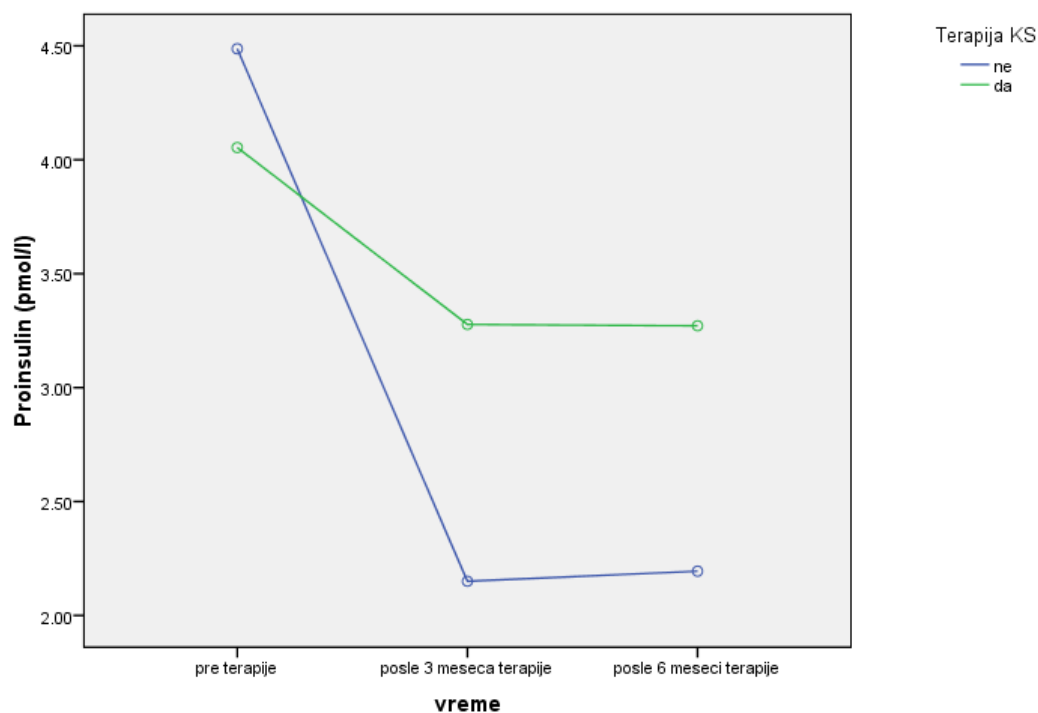
**Slika 5.18. Promena vrednosti HOMA2-IR tokom terapije tocilizumabom.** Nakon 3 mesece terapije je postignuto ststistički značajno smanjenje ( $p=0.046$ ) nakon čega imamo blagi porast insulinske rezsitencije ali bez statističke značajnosti



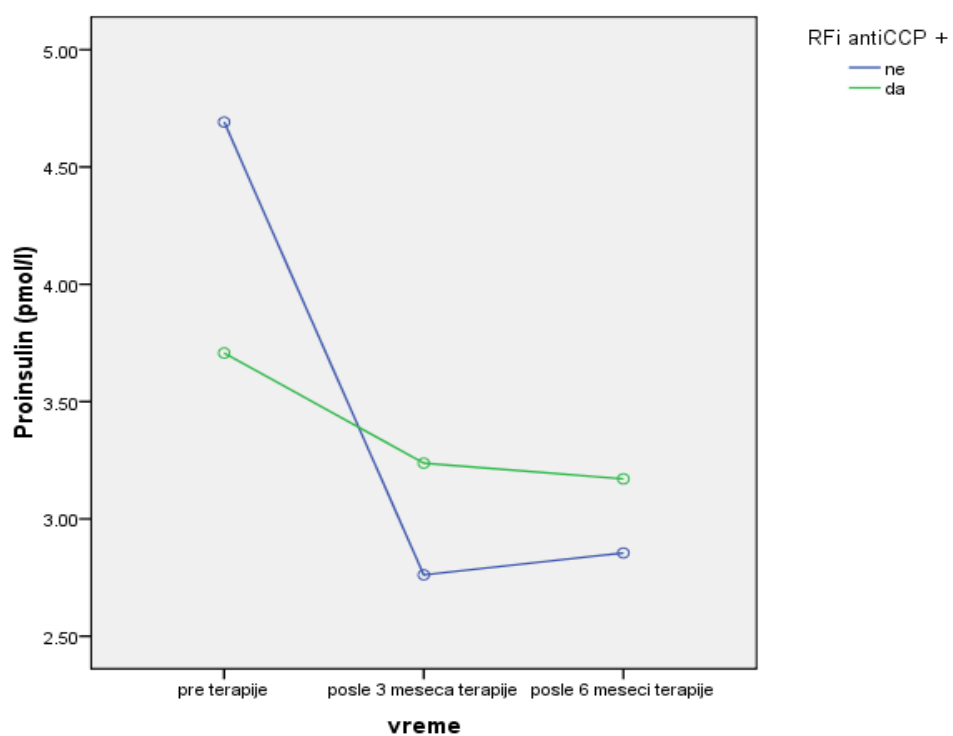
**Slika 5.19. Promena vrednosti HOMA2-IR tokom terapije tocilizumabom u zavisnosti od istovremene primene kortikosteroida.** Kod pacijenata koji nisu bili na terapiji kortikosteroidima u vreme započinjanja terapije tocilizumabom dobijen je značajniji pad vrednosti HOMA2-IR tokom praćenja



**Slika 5.20. Promena koncentracije proinsulina tokom terapije tocilizumabom.** Nakon 3 mesece terapije je postignuto ststistički visoko značajno smanjenje ( $p=0.001$ ) bez značajnih promena tokom daljeg praćenja



**Slika 5.21. Promena vrednosti koncentracije proinsulina tokom terapije tocilizumabom u zavisnosti od istovremene primene kortikosteroida.** Kod pacijenata koji nisu bili na terapiji kortikosteroidima u vreme započinjanja terapije tocilizumabom dobijen je značajniji pad vrednosti proinsulina tokom praćenja



**Slika 5.22. Promena vrednosti koncentracije proinsulina tokom terapije tocilizumabom u zavisnosti od prisustva RF i anti CCP antitela.** Kod pacijenata koji su bili seronegativni dobijen je značajniji pad vrednosti proinsulina tokom terapije tocilizumabom

## 6 DISKUSIJA

### 6.1.1 Prevalenca i stepen insulinske rezistencije u ispitivanim grupama - uloga inflamacije i dislipidemije

U našoj grupi bolesnika sa reumatoidnim artritismom i normalnom glikoregulacijom, nađena je statistički značajno veća zastupljenost povišene insulinske rezistencije ( $\text{HOMA2-IR} > 1.0$ ) u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika (74.4% vs. 54.2%,  $p=0.025$ ).

Povećana zastupljenost IR, definisane na isti način kao u našoj studiji ( $\text{HOMA2-IR} > 1$ ) je nađena i u radu Montagna i sar (La Montagna G i sar 2007) i to čak kod 88.9% bolesnika u odnosu na 6.2% u zdravih ispitanika. Sličnu zastupljenost od 72.7% su našli i Shahin i sar, s tim da je rađena klasična HOMA-IR pa je cut off vrednost za prisustvo IR bila veća ( $\text{HOMA-IR} \geq 2.14$ ) (Shahin D i sar. 2010). Nalaz ovih autora je posebno važan jer su analizali pacijente sa ranim RA (<1 god.) kod kojih nije primenjivana terapija, što ukazuje da bolest sama po sebi, u ranoj fazi, ima uticaja na porast IR. Koristeći iste cut off vrednosti kao Shahin i sar. insulinska rezistencija je konstatovana kod nešto manjeg procenta bolesnika (49%) u studiji Chunga i sar. (Chung CP i sar. 2008).

U našoj grupi bolesnika sa RA stepen insulinske rezistencije je bio statistički značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika [1.4 (1.0-2.3) vs. 1.2 (0.8-1.4);  $p=0.008$ ], a stepen insulinske senzitivnosti značajno manji [u RA grupi 70% (46-100), u grupi zdravih 84% (71-132),  $p=0.010$ ].

Prvi podaci o bazalnoj hiperinsulinemiji i povećanoj insulinskoj rezistenciji u bolesnika sa reumatoidnim artritismom datiraju još pre više od dve decenije (Svenson KL i sar 1987, Svenson KL i sar. 1988, Paolisso G i sar. 1991). Opisana je povezanost sa stepenom inflamacije kao i povoljan efekat steroida u smislu brzog poboljšanja insulinske senzitivnosti (Svenson KL i sar 1987, Hallgren R, 1983). S obzirom da steroidi, u zdravih osoba pogoršavaju insulinsku senzitivnost i dovode do intolerancije glukoze, navedeni paradoksalni nalaz u bolesnika sa reumatoidnim artritismom je bio potvrda da je inflamacija osnovni uzrok porasta insulinske rezistencije.

Uprkos ovakvim nalazima, zainteresovanost za insulinsku rezistenciju u bolesnika sa reumatoidnim artritismom je porasla tek početkom ovog veka, a nakon porasta svesti o stepenu kardiovaskularnog mortaliteta u bolesnika sa RA (Van Doornum S i sar. 2002, Goodson N 2002, Solomon DH i sar. 2003, Book C i sar. 2005), S obzirom na poznatu povezanost insulinske rezistencije i KVB (McFarlane SI i

sar. 2001, Despres JP i sar. 1996), kao i dokazan uticaj hroničnog zapaljenja na ubranu aterosklerozu u bolesnika sa reumatoidnim artritisom (Sattar N i sar. 2003, Van Doornum S, 2002, Gonzalez-Gay MA i sar. 2005, Södergren A i sar. 2010, Ristić GG i sar. 2010), prva saznanja o ulozi inflamacije u patogenezi insulinske rezistencije u ovih bolesnika su postala ponovo aktuelna.

Dessein PH i saradnici su među prvima ispitivali povezanost inflamacije i insulinske rezistencije, kao i uticaj imunosupresivne terapije, u bolesnika sa inflamatornim artritima, posebno sa reumatoidnim artritisom (Dessein PH i sar. 2002; J Rheumat). U jednoj studiji su poredili grupu od 87 bolesnika sa hroničnim zapaljenskim artritima, uključujući reumatoidni artritis (38 bolesnika), spondiloartritis (29 bolesnika) i nediferentovane artrite, a koji su bili bez terapije kortikosteroidima tokom 2 meseca pre analize, sa zdravom kontrolom. Opisali su statistički značajno veći stepen insulinske rezistencije, procenjen preko HOMA-IR modela ( $1.9 \pm 1.3$  vs  $1.1 \pm 0.5$ ;  $p < 0.001$ ), odnosno smanjenje insulinske senzitivnosti preko QUICKI index-a ( $0.357 \pm 0.04$  vs  $0.393 \pm 0.05$ ;  $p < 0.001$ ) u grupi bolesnika sa hroničnim artritima u odnosu na kontrolnu grupu. U univarijantnoj regresiji je konstatovana pozitivna prediktivna vrednost visine sedimentacije za smanjenje insulinske senzitivnosti ( $R^2 = -0.060$ ,  $p = 0.012$ ). U skladu sa ovim nalazima bili su i njihovi rezultati sledeće studije (Dessein PH i sar. 2002; ArthRheum) u kojoj je nađen smanjen stepen insulinske senzitivnosti (QUICKI indeks) u 39 bolesnika sa reumatoidnim artritisom u odnosu na one sa osteoartritisom ( $0.344$  range  $0.33-0.35$  vs  $0.369$  range  $0.35-0.38$ ,  $p < 0.001$ ), kao i povezanost CRP-a sa smanjenjem insulinske senzitivnosti ( $R^2 = -0.147$ ,  $p = 0.016$ ). U obe studije razlika u stepenu insulinske senzitivnosti se gubi nakon korekcije u odnosu na stepen inflamacije. U prvoj studiji, nakon korekcije prema SE stepen značajnosti se smanjuje sa  $p < 0.001$  na  $p = 0.051$ , odnosno u drugoj studiji prema CRP-u sa  $p < 0.001$  na  $p = 0.07$ ). Upravo ovaj nalaz je autorima omogućio da zaključe da je najverovatnije inflamacija razlog porasta insulinske rezistencije.

Zbog ovakvih nalaza ista grupa autora je u svom sledećem radu (Dessein PH i sar. 2006) analizirala značaj inflamacije podelivši bolesnike prema stepenu zapaljenja sa cut off vrednostima za CRP od  $1.92 \text{ mg/l}$ . Uključeno je 94 bolesnika sa reumatoidnim artritisom sa umerenom aktivnošću bolesti [DAS28-SE 4.3 ( $3.9-4.7$ )] i niskim stepenom insulinske rezistencije [HOMA-IR  $1.25$  ( $1.08-1.46$ )]. Nađeno je da pacijenti sa većom inflamacijom ( $\text{CRP} > 1.92 \text{ mg/l}$ ) imaju veći stepen insulinske rezistencije u odnosu na pacijente sa niskom inflamacijom [ $1.34$  ( $1.13-1.58$ ) v.s.  $0.84$  ( $0.67-0.96$ ),  $p = 0.002$ ]. Međutim, ove dve grupe pacijenata su se razlikovale i po parametrima koji značajno utiču na insulinsku rezistenciju kao što su BMI, obim struka, snižen HDL i povišeni odnosi Tg/HDL i Hol/HDL ( $p < 0.05$  za sve). Zbog ovoga su autori uradili korekciju za



abdominalnu gojaznost, tj. obim struka (jer se zna da ima najveću povezanost sa CRP-om) nakon čega su se sve statistički značajne razlike između ove dve grupe izgubile, uključujući i razliku u HOMA-IR ( $p=0.2$ ). Takođe, statistički značajna povezanost stepena insulinske rezistencije sa visinom SE i koncentracijom CRP-a, koja je dobijena u korelaciji, se izgubila u multivarijantnoj regresiji nakon dodavanja klasičnih faktora za insulinsku rezistenciju. Zbog ovakvog nalaza otvorilo se pitanje koliki je stvarni značaj inflamacije u poremećaju metabolizma glukoze, odnosno da li je uticaj sistemske inflamacije presudan za porast insulinske rezistencije. Imajući u vidu da citokini iz masnog tkiva značajno utiču na stepen sistemske inflamacije, autori komentarišu da doprinos abdominalne gojaznosti porastu koncentracije CRP-a kod bolesnika sa RA može da komplikuje interpretaciju CRP-a kada se koristi kao marker aktivnosti bolesti. Takođe se naglašava značaj IL-6, koji se luči više iz visceralnog nego iz subkutanog masnog tkiva i koji, u dodatku na IL-6 iz inflamirane sinovije, značajno doprinosi porastu CRP-a u ovih bolesnika. Naravno, ne sme se zaboraviti ni razlika u lipidnom statusu koja isto može da utiče na razliku u insulinskoj rezistenciji. Važno je napomenuti da pri tom nije bilo razlike u posmatranim grupama vezano za terapiju glikokortikoidima ili lekovima koji modifikuju tok bolesti.

**Testirajući značaj inflamacije** u našoj grupi ispitanika, uradili smo logističku regresiju sa korekcijom u odnosu na sve markere inflamacije posebno (SE, CRP, IL-6) (Table 5.6). *Razlika u vrednostima HOMA2-IR* između ispitivanih grupa se, nakon korekcije prema svim parametrima inflamacije, smanjila, ali zadržala statističku značajnost ( $p$  vrednost sa 0.008 se smanjila na 0.028 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.046 za CRP i na 0.031 nakon korekcije za IL-6). Ovi rezultati ukazuju da *inflamacija ima izuzetno važnu ulogu u razvoju insulinske rezistencije u bolesnika sa reumatoidnim artritismom, ali da ta uloga nije presudna* s obzirom da se određen stepen značajnosti razlike održava i nakon korekcije za markere upale. Najveća značajnost je dobijena za CRP gde se  $p$  vrednost smanjila do vrednosti koje su blizu granice gubitka statističke značajnosti ( $p=0.046$ ). *Razlika u vrednostima insulina* između ispitivanih grupa se, nakon korekcije prema svim parametrima inflamacije, smanjila, ali zadržala statističku značajnost ( $p$  vrednost sa 0.008 se smanjila na 0.030 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.048 nakon korekcije za CRP i na 0.035 nakon korekcije za IL-6).

Sa druge strane, *razlika u vrednostima C peptida i HOMA-%IS* između ispitivanih grupa se izgubila nakon korekcije prema parametrima inflamacije. Za C peptid,  $p$  vrednost se smanjila sa 0.046 na 0.199 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.078 za CRP i na 0.058 nakon korekcije za IL-6. Za HOMA-%IS,  $p$  vrednost se smanjila sa 0.010 na 0.063 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.074 nakon korekcije za CRP i na 0.095 za IL-6. Prema ovim rezultatima inflamacija ima značajnu ulogu u

smanjenju insulinske senzitivnosti, što je u skladu sa navedenim nalazima Desseina i sar, ali ima i značajnu ulogu u smanjenju sekretorne sposobnosti beta ćelija pankreasa.

Zatim smo ispitivali koliki značaj ima inflamacija na lipidne parametre, s obzirom da oni imaju važnu ulogu u procesu insulinske rezistencije. Statistički značajna razlika u vrednostima HDL-a između ispitivanih grupa se izgubila nakon korekcije prema svim parametrima inflamacije (p vrednost se sa 0.027 smanjila na 0.086 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.387 nakon korekcije za CRP i na 0.097 za IL-6). Kao što smo i očekivali najveća promena u značajnosti je dobijena nakon korekcije za CRP. Za razliku od HDL-a, odnos Tgl/HDL je zadržao statističku značajnost između grupa, i to skoro na indentičnom nivou, i nakon korekcije prema svim markerima inflamacije (p vrednost se sa 0.033 smanjila na 0.026 nakon korekcije za SE, odnosno na 0.027 nakon korekcije za CRP i na 0.029 nakon korekcije za IL-6). Prema tome inflamacije ima izuzetno važan uticaj na koncentracije HDL-a ali ne i njegovog odnosa sa trigliceridima.

Takođe je testiran i uticaj lipida na parametre metabolizma glukoze kroz posebnu logističku regresiju sa korekcijama u odnosu na vrednosti HDL-a i odnosa Tgl/HDL (Table 5.6). Razlika u vrednostima insulina i HOMA2-IR između ispitivanih grupa se, nakon korekcije prema vrednostima HDL holesterola, smanjila, ali zadržala statističku značajnost (za insulin p vrednost se sa 0.008 smanjila na 0.018, za HOMA2-IR sa 0.008 na 0.031 i za HOMA-%IS sa 0.010 na 0.017), dok se razlika nakon korekcije za Tgl/HDL, smanjila do granice statističke značajnosti (za insulin p vrednost se sa 0.008 se smanjila na 0.052, za HOMA2-IR sa 0.008 na 0.051). Prema ovim rezultatima možemo da kažemo da je HDL holesterol važan, ali nema presudan uticaj na stepen insulinske rezistencije, a da je odnos Tgl/HDL važniji i za stepen insulinske rezistencije i za insulinsku senzitivnost.

**Testiranjem prediktivne vrednosti pojedinih markera inflamacije** na parametre metabolizma glukoze, posmatrano za celu grupu ispitanika, u univariјantnoj linearnoj regresiji smo dobili značajnost za SE i CRP ali ne i za vrednosti IL-6 (Tabela 5.8). Značajna prediktivna vrednost SE je dobijena za vrednosti insulina ( $p=0.033$ ) i C peptida ( $p=0.002$ ), dok je bila blizu granice statističke značajnosti za insulinsku rezistenciju ( $p=0.056$ ). Koncentracija CRP-a je imala značajnu prediktivnu vrednost za sve parametre insulinske rezistencije, sem HOMA-%B. U pogledu stepena insulinske senzitivnosti, za sve markere je dobijena negativna prediktivna vrednost koja je bila statistički značajna za SE ( $p=0.047$ ) i CRP ( $p=0.033$ ), ali ne i za IL-6 ( $p=0.105$ ).

Gledano za sve parametre metabolizma glukoze visok CRP ima značajan uticaj na porast HOMA2-IR (testirano i preko logističke regresije i kao prediktivna vrednost

preko linearne regresije), na smanjenje HOMA-%IS (testirano kroz obe regresije), a najveći uticaj je dobijen za vrednosti C peptida (u logističkoj regresiji se značajnost između grupa gubi nakon korekcije za CRP, a u linearnoj je pokazana značajna prediktivna vrednost). Sa druge strane kada govorimo o SE, ona ima takođe značajan, ali u odnosu na CRP nešto manji uticaj na porast HOMA2-IR (značajnost dobijena samo u logističkoj regresiji), na smanjenje HOMA-%IS i opet najveći uticaj na vrednosti C peptida (u obe regresije). S obzirom da je brzina sedimentacije eritrocita nespecifični marker zapaljenske reakcije i primarno reflektuje porast serumske koncentracije fibrinogena dok CRP produkuje jetra, pod uticajem IL-6, onda su ovakve razlike i razumljive. Što se tiče IL-6, značajnost je dobijena samo za HOMA2-IR i vrednosti insulina u logističkoj regresiji, a bez značajne prediktivne vrednosti u linearnoj regresiji. **Ovi rezultati potvrđuju da je inflamacija izuzetno važna za sekretornu funkciju  $\beta$  ćelija pankreasa, gde ima važniju ulogu nego u porastu HOMA2-IR.** Kada govorimo o lipidima, visok CRP je bio značajan predictor smanjenja HDL-a, dok je za SE isto pokazana negativna povezanost ali bez statističke značajnosti.

**Testiranjem prediktivne vrednosti pojedinih markera inflamacije** na parametre metabolizma glukoze, posmatrano **za grupu bolesnika sa RA**, u univarijantnoj linearnoj regresiji smo dobili samo značajnost SE za vrednosti C peptida i negativna prediktivna vrednost CRP-a za vrednosti HDL holesterola (Tabela 5.9). Za sva 3 markera inflamacije je dobijena negativna povezanost sa HOMA-%IS ali bez dostizanja značajnosti, a za IL-6 negativna povezanost je dobijena i za HOMA-%B, vrednosti C peptida i lipidnih parametara ali bez statističke značajnosti.

Analiza uticaja inflamacije na stepen insulinske rezistencije i druge parametre metabolizma glukoze, u grupi obolelih od reumatoidnog artritisa, je rađena u nekoliko studija (Dessein PH i sar. 2006, Shahin D i sar. 2010, Chung CP i sar. 2008, Ferraz-Amaro I i sar 2013, Chen DY i sar 2015)

Nakon analize uticaja inflamacije na stepen insulinske rezistencije u grupi bolesnika sa reumatoidnim artritisom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih od strane Desseina i saradnika (Dessein PH i sar. J Rheum 2002 i ArthRheum 2002), o čemu je već bilo reči, ista grupa autora je radila i analizu samo u grupi bolesnika (Dessein PH i sar. 2006). Takođe je navedeno da su ovi autori, za razliku od nas, u univarijantnoj analizi dobili značajnu povezanost stepena insulinske rezistencije sa visinom SE i koncentracijom CRP-a, koja se doduše izgubila u multivarijantnoj regresiji nakon dodavanja klasičnih faktora za insulinsku rezistenciju. Iako su naše dve grupe bile slične po starosti, procentu uključenih žena, po aktivnosti RA mereno DAS28-SE, osnovna razlika je bila da smo mi imali značajan broj bolesnika na biološkoj terapiji

(oni ni jednog) i da su svi pacijenti primali neki od DMARD-ova, a kod njih samo 59%. Sledeća velika razlika je bila terapiji glukokortikoidima. U ovoj studiji je u vreme studije na terapiji glukokortikoidima bilo samo 16%, a kod nas 65.6%. Takođe, njihova kumulativna doza za prosečno trajanje bolesti od 5.8 godina je bila 0.53 grama, a kod nas za prosečno 9 godina bolesti, prosečna kumulativna doza je bila 9.1 grama. Uzimajući u obzir dužinu trajanja bolesti razlika je veća od oko 15 puta. Povrh toga bila je velika razlika i u trenutnoj dnevnoj dozi GC (kod nas 5mg vs 0.2mg kod njih) što sve može da utiče na IR a o čemu će kasnije biti reči. Zbog svega navedenog nametnulo se pitanje da li je uticaj sistemske inflamacije presudan za porast insulinske rezistencije u bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

Upravo u cilju testiranja hipoteze da je inflamacija glavni razlog smanjenja insulinske senzitivnosti i da postoji različit uticaj pojedinih medijatora upale, **Chung i sar** su analizirali dve hronične zapaljenske bolesti koje imaju različitu patogenezu. Uključeno je 124 pacijenata sa reumatoidnim artritisom i 103 sa sistemskim eritemskim lupusom (SLE). Radi se o dve hronične zapaljenske reumatske bolesti, različite patogeneze, koje imaju sličnu kliničku prezentaciju i obe zahtevaju steroidnu terapiju. Pokazan je veći stepen insulinske rezistencije u bolesnika sa RA u odnosu na bolesnike sa SLE nakon korekcije za godine, pol, BMI i upotrebu glukokortikoida ( $p=0.03$ ). U obe grupe bolesnika nađena je značajna pozitivna korelacija sa HOMA-IR za BMI, a negativna korelacija za koncentraciju HDL-a, nezavisno od starosti, pola i upotrebe glukokortikoida.

Za razliku od nas, oni su u grupi bolesnika sa RA, našli značajnu pozitivnu korelaciju HOMA-IR sa markerima zapaljenja (SE  $r=0.26$ ,  $p=0.003$  i CRP,  $r=0.29$ ,  $p=0.002$ ), kao i sa testiranim citokinima (za TNF  $r=0.50$ , za IL-6  $r=0.63$ ,  $p<0.001$  za oba). Navedene razlike u odnosu na našu studiju mogu biti posledica, pre svega, različite terapije. Kod nas je 27% bolesnika bilo na biološkoj terapiji kod njih nijedan bolesnik. Nama su svi pacijenti bili na terapiji LMTB dok se kod njih sem kumulativne doze antimalarika terapija drugim LMTB ne pominje. Kumulativna doza glukokortikoida je bila značajno veća u grupi naših bolesnika (kod nas 9.1g kod njih 2.8g). Takođe su u njihovoj grupi prisutni pacijenti sa značajno manjom aktivnošću bolesti (DAS28=2.9 (2.1-3.9), kod nas DAS28=4.8±1.5). U multivarijantnoj analizi kao faktor rizika koji najviše doprinosi smanjenju insulinske senzitivnosti u bolesnika sa SLE se izdvojio BMI, a kod bolesnika sa RA koncentracije TNF-alfa i IL-6. Ovakvi nalazi su izuzetno važni jer ukazuju da medijatori upale doprinose porastu IR, ali se potencijalni mehanizmi razlikuju u različitim zapaljenskim bolestima. Potvrđen je koncept da TNF- $\alpha$  i IL-6, pored ključne uloge u patogenezi samog RA, imaju fundamentalnu ulogu u patogenezi insulinske rezistencije kod ovih bolesnika (McInnes IB i sar. 2007). Poznato

je da ovi citokini nemaju značajnu ulogu u patogenezi SLE-a, dok im je uloga u patogenezi RA krucijalna. Povezanost stepena insulinske rezistencije sa nivoima IL-6 i TNF alfa su rezultati i ove godine objavljene studije Chen-a i saradnika, koji su ispitivali efekat biološke terapije na stepen insulinske rezistencije u bolesnika sa reumatoidnim artritisom (Chen DY i sar 2015).

Potvrda specifičnosti samog RA su i nalazi Shahin i sar (Shahin D i sar. 2010) koji su kao i Chung i sar našli značajnu pozitivnu korelaciju HOMA-IR sa markerima zapaljenja (SE,  $r=0.16$  i CRP,  $r=0.43$ ;  $p<0.0001$  za oba) i to u bolesnika sa ranim RA ( $<1$  god.) kod kojih nije primenjivana terapija. Ovo je u skladu sa stavovima da zapaljenski proces perzistira značajno pre neposredne manifestacije bolesti i još u ranoj fazi, ima uticaja na porast insulinske rezistencije.

Ključnu ulogu u započinjanju i perzistiranju zapaljenskog procesa imaju TNF-alfa i IL-6, za koje je pokazano da utiču na metabolizam glukoze delovanjem na sva insulin senzitivna tkiva (Wellen KE i sar. 2005). Uloga TNF- $\alpha$  je da poveća insulinsku rezistenciju na nivou jetre, mišića i masnog tkiva tako što smanjuje insulinom posredovano preuzimanje glukoze (Hotamisligil GS i sar. 2003; Rask-Madsen C i sar. 2003, Tam LS i sar. 2007). U in vitro studijama je pokazano da on sprečava ovu aktivnost insulina tako što inhibira fosforilaciju tirozin kinaze i posledičnu aktivaciju kako insulinskog receptora tako i IRS1 što je inače, kako je ranije navedeno, neophodno za preuzimanje glukoze u tkiva (Hotamisligil GS i sar. 1994, Hotamisligil GS i sar. 1996). Dodatan uticaj na jetru uključuje povećanje produkcije slobodnih masnih kiselina i sintezu holesterola kao i smanjenje deponovanja masti. Utvrđeno je da se TNF-alfa luči više iz subkutanog nego iz visceralnog masnog tkiva i može da zavisi od regionalne količine masti. Za IL-6 je pokazano da poveća insulinsku rezistenciju na nivou jetre i masnog tkiva dok na mišiće ima povoljan efekat. Za razliku od TNF-alfa, za IL-6 je pokazano da se luči više iz visceralnog nego iz subkutanog masnog tkiva (Bastard JP i sar. 2006).

Oba citokina se primarno luče iz makrofaga koji infiltrišu adipozno tkivo i njihova aktivnost se drastično povećava kako u zapaljenkim bolestima, tako i u gojaznosti (Hotamisligil GS i sar. 1993). Takođe, uticaj oba citokina na porast insulinske rezistencije vodi ka razvoju metaboličkog sindroma, dijabetes melitusa i ateroskleroze, koji su svi udruženi sa gojaznošću (Moller DE i sar. 2000). Izuzetno je vazno da oba citokina doprinose porastu serumske koncentracije slobodnih masnih kiselina (SMK) stimulacijom lipolize, posebno perifernog masnog tkiva. Za slobodne masne kiseline je poznato da imaju značajnu ulogu u patofiziologiji insulinske rezistencije (Chajek-Shaul T i sar. 1989), tako što sprečavaju preuzimanje glukoze u mišiće i masno tkivo. Oni takođe stimulišu adipocite kako na dalje lučenje citokina,

tako i na lučenje tzv. adipokina, koji ne samo da učestvuju u metaboličkim procesima već putem modulacije novoa proinflammatory citokina utiču indirektno na inflamaciju (Tilg H i sar. 2008)

Za razliku od navedenih studija, naši nalazi su bili u skladu sa nalazima Amara i sar koji takođe nisu dobili statistički značajnu povezanost HOMA2-IR sa markerima inflamacije u univarijantnoj linearnoj regresiji, mada je vrednost za CRP bila na granici statističke značajnosti (Amaro I i sar 2013). Interesantno je da su oni čak dobili negativnu prediktivnu vrednost SE i CRP-a za vrednosti logHOMA-IR. Ova grupa autora je jedina do sada analizirala povezanost markera inflamacije i sa pojedinačnim parametrima metabolizma glukoze, poput serumske koncentracije insulina i C peptida. Dobili su statistički značajnu negativnu prediktivnu vrednost CRP-a za koncentraciju insulina ali ne i C peptida. Takođe je povezanost sa SE bila bez statističke značajnosti.

### **6.1.2 II Funkcija beta ćelija pankreasa u ispitivanim grupama**

Drugi važan nalaz naše studije je da bolesnici sa RA u odnosu na kontrolnu grupu zdravih imaju oslabljenu funkciju beta ćelija pankreasa. Kao što je poznato, za održavanje normoglikemije, pored očuvane senzitivnosti perifernih tkiva na dejstvo insulina u cilju metabolisanja glukoze, izuzetan značaj ima normalna funkcija beta ćelije pankreasa. Pod normalnom funkcijom  $\beta$ -ćelija se podrazumeva sposobnost ovih ćelija da luče adekvatnu količinu insulina u cilju održavanja normoglikemije. Ova dva procesa su tesno povezana. Ako dođe do smanjenja insulinske senzitivnosti, tj do porasta rezistencije na dejstvo insulina, zdrave  $\beta$ -ćelije pankreasa odgovaraju povećanjem lučenja insulina da bi prevenirale hiperglikemiju. Samo u slučaju izostanka ove funkcije  $\beta$ -ćelija doći će do patološkog stanja.

U našoj grupi bolesnika sa RA, kao što je već navedeno, stepen insulinske rezistencije bio statistički značajno veći u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika [ $p=0.008$ ], a da pri tom nije bilo razlike u funkciji B ćelija pankreasa [148% (116-190) vs. 141% (114-158)]. Već ovaj nalaz statistički nesigifikantnog porasta funkcije  $\beta$  ćelija pankreasa u grupi bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu, nam ukazuje na oslabljenu funkciju B ćelija pankreasa jer ne prati porast insulinske rezistencije.

Sa druge strane ako pogledamo vrednosti insulina videćemo da su i njegove vrednosti statistički značajno veće u grupi bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika [u RA grupi 68.5 (50.2-102.7), u grupi zdravih 55.3 (36.0-69.1),  $p=0.008$ ]. Na osnovu ovih nalaza je jasno da je funkcija  $\beta$  ćelija pankreasa pojačana što je u skladu sa porastom insulinske rezistencije i može se zaključiti da je njihova funkcija normalna. Međutim, to nije tačno. Zašto?

Poznato je da insulin ima kratak poluživot i da se brzo razgrađuje u jetri, pa njegove koncentracije u krvi nisu merodavne za procenu sekretorne funkcije B ćelija. S druge strane pošto se insulin dobija cepanjem C peptida od proinsulina ova dva hormona se luče u apsolutno istim količinama. Na svaki molekul insulina koji sekretuju  $\beta$ -ćelije pankreasa dolazi jedan molekul C peptida. Upravo zbog ove činjenice koncentracija C peptida je bolji marker funkcije  $\beta$  ćelije pankreasa, nego koncentracija samog insulina.

Međutim, ako pogledamo nalaze naše studije videćemo da je i koncentracija C peptida statistički značajno veća u grupi bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu [u RA grupi 785 (520-1010) pmol/l) u grupi zdravih ispitanika 600 (450-880) pmol/l,  $p=0.046$ ] što bi opet ukazivalo na normalnu funkciju B ćelija pankreasa.

Zašto onda kažemo da to nije tačno? HOMA-e su kompjuterski modeli koji nam služe za procenu stepena IR i funkcije B ćelija a koji uzimaju u obzir povratnu spregu između jetre i  $\beta$  ćelija pankreasa. Ova povratna sprega podrazumeva da je koncentracija glukoze regulisana insulin zavisnom produkcijom glukoze od strane jetre, dok nivo insulina zavisi od odgovora  $\beta$  ćelija na koncentraciju glukoze. Kod osoba sa normalnom glikemijom HOMA vrednosti ukazuju na 100% funkciju  $\beta$  ćelija i 100% insulinsku senzitivnost. Kod mršavih osoba koje su u dobroj kondiciji možemo imati 50% funkciju  $\beta$  ćelija i 200% insulinsku senzitivnost, jer dupliranoj insulinskoj senzitivnosti odgovara duplo manja funkcija  $\beta$  ćelija pankreasa. Ako bismo HOMA-%B posmatrali odvojeno mogli bi pogrešno da zaključimo da neka osoba ima smanjenu funkciju  $\beta$  ćelija. Prema tome funkcija  $\beta$  ćelija ne može da se interpretira u odsustvu merenja insulinske senzitivnosti, odnosno funkciju  $\beta$  ćelija uvek posmatramo prema stepenu insulinske rezistencije.

Treba takođe konstatovati da je dobijena značajnost razlike u koncentraciji insulina daleko veća u odnosu na značajnost koja je dobijena za C peptid ( $P=0.008$  za insulin, a  $p=0.046$  za C peptid). Ova razlika između grupa upućuje na smanjen klirens insulina u RA grupi, najverovatnije zbog povećane hepatične insulinske rezistencije u RA grupi (znači da jetra stvara povećanu količinu glukoze jer izostaje insulinom kontrolisana inhibicija glukoneogeneze). U do sada publikovanim radovima nema ovakvih analiza, a o odnosu serumskih nivoa insulina i C peptida u grupi bolesnika i zdravih ispitanika, govori jedino Hoes ali samo tokom OGTtesta (Hoes JN i sar 2011).

U skladu sa navedenim važno je stalno imati na umu da je **C peptid samo mera sekretorne sposobnosti beta ćelija a jedino HOMA-B odslikava (prikazuje) sposobnost da se kompenzuje povećana insulinska rezistencija da bi se održala normoglikemija.**

Iako je u bolesnika sa RA pre više od dve decenije pokazana povećana insulinska rezistencija, prvi rad u kome je ispitivana funkcija B ćelija pankreasa je objavljan 2006.g. od strane Dessein i sar. Oni su analizirali uticaj inflamacije na funkciju B ćelija pankreasa. Nađeno je da pacijenti sa većim stepenom inflamacije (CRP>1.92mg/l) imaju veći stepen insulinske rezistencije u odnosu na pacijente sa niskom inflamacijom [1.34 (1.13-1.58) v.s. 0.84 (0.67-0.96), p=0.002], a da porast IR nije bio praćen adekvatnim porastom funkcije β-ćelija pankreasa, odnosno nisu dobili statističku značajnost za HOMA-B [158 (132-189) v.s. 151 (101-228), p=0.8]. Ovaj rezultat je u saglasnosti sa našim rezultatima jer je njihova grupa sa većom inflamacijom u odnosu na onu sa manjom, paralela našoj grupi sa RA u odnosu na kontrolnu grupu. S obzirom da su se ove dve grupe pacijenata razlikovale i po parametrima koji značajno utiču na normalan metabolizam glukoze (BMI, WC, HDL, Tg/HDL, Hol/HDL) urađena je korekcija za abdominalnu gojaznost, tj WC (jer se zna da ona ima najveću povezanost sa CRP-om) nakon čega su se sve značajne razlike između grupa izgubile, uključujući i razliku u HOMA-IR, dok je razlika za HOMA-B ostala ista (p=0.8). Na osnovu ovoga možemo reći da abdominalna gojaznost, za razliku od uticaja na insulinsku rezistenciju, ima značajno manji uticaj na funkciju B ćelija pankreasa, što je i potvrđeno izostankom značajne povezanosti u korelacijama.

U dostupnoj literaturi inače nema saopštenja o poređenju parametara funkcije beta ćelija pankreasa između grupe obolelih od RA i grupe zdravih ispitanika, sem u radu Heosa i sar gde se ovi parametri prate tokom OGT testa (Heos Jn i sar. 2011).

### **6.1.3 Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim faktorima rizika – prisustvo reumatoidnog artritisa kao nezavisni faktor rizika**

Nakon dokazane povećane prevalence i stepena IR u grupi bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, testirali smo koji od parametara ima najznačajniju prognostičku vrednost za porast insulinske rezistencije. U univarijantnoj regresiji je pokazana statistički značajna povezanost logHOMA2-IR sa klasičnim faktorima rizika za insulinsku rezistenciju, kao što su: godine (p=0.002), index telesne mase (p=0.000), abdominalna gojaznost (p=0.000), prisustvo hipertenzije (p=0.017), vrednosti sistolnog (p=0.000) i dijastolnog (p=0.000) krvnog pritiska i vrednosti triglicerida (p=0.000) (Tabela 5.10). Analizom funkcije beta ćelija pankreasa, tj njihove sposobnosti da se kompenzuje povećana insulinska rezistencija u grupi obolelih od RA, nije dobijena statistička značajnost ni za jedan parametar koji se smatra klasičnim



faktorom rizika za insulinsku rezistenciju. Statistički značajna povezanost sa klasičnim faktorima rizika za insulinsku rezistenciju je dobijena i za vrednosti insulina i vrednosti C peptida (Tabela 5.11).

Analizom odnosa samog reumatoidnog artritisa i klasičnih faktora rizika za IR u smislu predikcije porasta insulinske rezistencije, u multivarijantnoj linearnoj regresiji je pokazano da je prisustvo RA nezavisni, statistički značajan faktor rizika, za porast insulinske rezistencije (Tabela 5.12).

#### **6.1.4 Uticaj aktivnosti reumatoidnog artritisa na stepen insulinske rezistencije i parametre metabolizma glukoze**

Tragajući za razlogom povećane prevalence IR u ovih bolesnika, a znajući njenu povezanost sa CVD i subkliničkom aterosklerozom, analiza aktivnosti bolesti je bila predmet posmatranja u mnogim studijama. U našoj grupi bolesnika nađeno je da su oni sa **visokom aktivnošću RA** ( $\text{DAS28-SE} \geq 5.1$ ) **imali statistički značajno veću insulinsku rezistenciju** od grupe sa manjom ( $\text{DAS28-SE} < 5.1$ ) aktivnošću bolesti [ $1.7$  ( $1.2-2.5$ ) v.s.  $1.3$  ( $0.9-1.9$ ),  $p=0.003$ ] (Tabela 5.20). Ovi naši rezultati su u skladu sa nalazima drugih autora. U radu Montagna i sar se takođe navodi da su bolesnici sa visokom aktivnošću RA imali značajno veću insulinsku rezistenciju u odnosu na grupu sa manjom aktivnošću [ $2.14 \pm 0.49$  vs  $1.65 \pm 0.41$ ,  $p=0.001$ ], kao i u radu Shahin i sar gde su jedino vrednosti HOMA-IR veće jer su koristili klasičan model ( $6.9 \pm 3.8$  kod onih sa visokom aktivnošću bolesti u odnosu na  $2.9 \pm 1.7$  kod onih sa nižom aktivnošću RA:  $p < 0.001$ ). Razlika u odnosu na našu studiju je bila da su u ove dve studije za visoku aktivnost bolesti korišćene cut off vrednost za DAS28 5.5, a kod nas 5.1. Dobijen stepen statističke značajnosti je bio sličan u sve tri studije. Posebno je važno da u našoj studiji između ove dve grupe bolesnika nije bilo razlike niti u jednom klasičnom faktoru rizika za IR (godine, BMI, TA, obim struka, prisustvo MetS), niti u bilo kom segmentu GC terapije (dužina terapije, kumulativna doza, prosečna dnevna doza sada ili ranije). Grupa bolesnika sa većom aktivnošću bolesti i sa većom insulinskom rezistencijom je imala manju kumulativnu dozu kortikosteroida ( $7.3$  ( $3.5-14.1$ )) u odnosu na grupu sa nižom IR ( $9.6$  ( $7.3-16.4$ )), iako nije dostignuta statistička značajnost ( $0.118$ ). Sa druge strane dužina primena KS je takođe bila kraća u bolesnika sa većom insulinskom rezistencijom ( $3.3$  ( $2.0-6.0$ )) u odnosu na grupu sa nižom IR ( $5$  ( $3-6$ )), što je bilo blizu granice statističke značajnosti ( $p=0.060$ ). Prosečna doza KS je bila veća u grupi bolesnika sa većom IR ( $6.2$  ( $5.0-10$ )) prema grupi sa nižom IR ( $5$  ( $5-10$ )), iako nije dostignuta statistička značajnost ( $0.104$ ). Montagna i sar ne navode podatke u vezi

drugih parametara koji značajno utiču na IR, dok su se kod Shahina i sar grupe razlikovale po BMI i koncentracijama holesterola. Iako ove razlike umanjuju značaj navede razlike u IR, prednost je jer se radi o bolesnicima koji do sada nisu primali terapiju pa je uticaj terapije, uključujući i GC, isključen. Pokazano je da postoji značajan stepen IR u ranoj fazi bolesti, što nam omogućuje da govorimo o uticaju samog artritisa na smanjenje IS u ovih bolesnika. Drugi autori nisu pravili ovakve analize bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

U našoj studiji je takođe broj bolesnika koji je imao povećanu HOMA2-IR (39/46 (84.0%)) bio statistički veći ( $p=0.029$ ) u grupi sa većom aktivnošću bolesti u odnosu na drugu grupu (28/44 (63.6%)). Koncentracije insulina i C peptida su bile takođe statistički značajno veće u grupi bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti ( $p=0.004$  odnosno  $p=0.011$ ). Nije bilo statistički značajne razlike između posmatranih grupa u odnosu na lipidne parametre od značaja za porast insulinske rezistencije (nivo triglicerida i HDL holesterola ili njihov međudnos). U grupi bolesnika sa DAS28>5.1 koja ima veću HOMA2-IR nije registrovan porast funkcije  $\beta$  ćelije pankreasa, HOMA2-B je bila 150 (118-195) a u grupi sa DAS28-SE<5.1 HOMA2-B je bila 143 (115-184) što nije bilo statistički značajno  $p=0.446$ ). Ovakav nalaz ukazuje na oslabljenu funkciju beta ćelija pankreasa u bolesnika sa visokom aktivnošću RA.

Interesantna je i analiza kontrolne grupe zdravih ispitanika u odnosu prema bolesnicima sa visokom aktivnošću bolesti i one sa aktivnošću bolesti ispod 5.1. Između kontrolne grupe i grupe bolesnika sa DAS28< 5.1 nije bilo statistički značajne razlike ni u jednom parametru metabolizma glukoze, uključujući i stepen insulinske rezistencije. Za razliku od toga, bolesnici sa visokom aktivnošću bolesti u odnosu na kontrolnu grupu su imali statistički značajno veće vrednosti insulina, C peptida, HOMA2-IR i HOMA-%IS, dok se vrednosti HOMA-%B se nisu razlikovale između grupa (Tabela 5. 12). Ova grupa je imala i značajno veće markere inflamacije, niže vrednosti HDL holesterola i povećan odnos triglicerida i HDL holesterola. Imajući ove nalaze u vidu može da se spekulise da li je veći stepen IR posledica visoke aktivnosti bolesti (kako smo mi definisali) ili pak posledica povećane inflamacije. S obzirom da su ova dva procesa visoko povezana teško je reći koji više doprinosi porastu IR. U našoj grupi ispitanika u univarijantnoj regresiji je dobijena značajnost za DAS28-SE, DAS28-CRP, broj osetljivih zglobova i vrednosti VAS skora, a nije dobijena ni za jedan marker upale. Zbog nalaza veće prediktivne vrednosti aktivnosti bolesti za porast IR, u odnosu na markere upale, nameće se zaključak da je reumatoidni artritis, sam za sebe, faktor rizika za porast IR

Analizom prediktivne vrednosti karakteristika same bolesti za stepen insulinske rezistencije dobijena je statistička značajnost za skoro sve parametre aktivnosti bolesti:

za broj osetljivih zglobova ( $\beta$  0.118,  $p=0.015$ ), vrednosti na VAS skali ( $\beta$  0.132,  $p=0.034$ ), vrednosti HAQ skora ( $p=0.031$ ), za stepen aktivnosti bolesti preko oba kompozitna indeksa (za DAS28-SE  $\beta$  0.020,  $p=0.034$ , za DAS28-CRP  $\beta$  0.020,  $p=0.038$ ) (Tabela 5.15). Dessein i sar su u koleracijama dobili statistički značajnu povezanost HOMA-IR sa DAS28-SE i pacijentovom procenom aktivnosti bolesti, bez značajnosti za broj bolnih i otečenih zglobova. Stepenn značajnosti razlike za DAS28-SE je bio skoro identičan kao i u našoj studiji s tim što smo mi radili regresiju (kod nas  $\beta$  0.034,  $p=0.037$ ; kod njih  $r$  0.208  $p=0.04$ ), a takođe vrlo sličan i za pacijentovu procenu aktivnosti bolesti: (kod nas  $\beta$  0.003,  $p=0.039$ ; kod njih  $r$  0.250  $p=0.02$ ). Međutim, u multivarijantnoj regresiji, gubi se značajnost za za DAS28-SE i smanjuje značajnost za VAS. Ovo se razlikuje od naših nalaza gde se održava značajnost aktivnosti bolesti za DAS28-SE (kod nas  $\beta$  0.019,  $p=0.022$ ; kod njih  $\beta$  0.02  $p=0.1$ ), kao i za VAS (kod nas  $\beta$  0.142,  $p=0.009$ ; kod njih  $\beta$  0.02  $p=0.046$ ). Za razliku od njihove grupe ispitanika mi smo u našoj grupi dobili značajnost i za broj osetljivih zglobova ( $\beta$  0.118,  $p=0.015$ ) koji se održavao i u multivarijantnoj regresiji ( $\beta$  0.117,  $p=0.006$ ).–U radovima Montagna i Shahin-a nije data analiza pojedinačnih komponenti kompozitnih indeksa.

Analizom prediktivne vrednosti karakteristika same bolesti za porast funkcije beta ćelija pankreasa dobijena je negativna prediktivna vrednost za sve parametre aktivnosti bolesti, ali bez statističke značajnosti, dok je značajnost dobijena samo za prisustvo anti CCP antitela ( $p=0.031$ ) (Tabela 5.15).Važno je da se naglasi da su se ove značajnosti za sve parametre održavale i u multivarijantnoj regresiji nakon korekcije za klasične faktore za IR kao što su godine, BMI, pritisak i koncentracija triglicerida u serumu (Tabela 5.18).

Od klasičnih faktora rizika za IR (Tabela 5.13) značajna prediktivna vrednost je pokazana za obim struka, kao pokazatelja abdominalne gojaznosti ( $\beta=0.005$ ,  $p=0.000$ ), za BMI ( $\beta=0.014$ ,  $p=0.000$ ), za koncentraciju triglicerida ( $\beta=0.501$ ,  $p=0.000$ ), za vrednosti krvnog pritiska (za TAs  $\beta$  0.005, za TAd  $\beta$  0.007,  $p=0.000$  za oba) i nešto manja značajnost za starost ( $\beta=0.004$ ,  $p=0.015$ ). Od klasičnih faktora za IR Shahin i sar navode značajnu korelaciju sa BMI ( $r$  0.53,  $p<0.001$ ) koja je u skladu sa našom korelacijom ( $r$  0.439,  $p=0.000$ ); kao i sa koncentracijom TGL ( $r$  0.59,  $p<0.001$ ) koja je slična našoj korelaciji ( $r$  0.387,  $p=0.000$ ).

Analizom uticaja imunosupresivne terapije na stepen insulinske rezistencije dobijena je **negativna prediktivna vrednost** za dužinu primene svih vidova imunosupresivne terapije (primena kortikosteroida, bioloških lekova, MTX-a u kombinaciji sa Resochinom), kao i za kumulativnu dozu kortikosteroida, mada nije dostignuta statistička značajnost (Tabela 5.16). Pozitivna prediktivna vrednost je

dobijena za trenutnu prosečnu dozu kortikosteroida mada takođe bez statističke značajnosti ( $p=0.173$ ). Analizom odnosa imunosupresivne terapije i funkcije beta ćelija pankreasa dobijena je negativna prediktivna vrednost dužine primene kortikosteroida i kumulativne doze kortikosteroida, takođe bez statističke značajnosti ( $p=0.194$ , odnosno  $p=0.240$ ).

### **Bolesnici na terapiji glukokortikoidima su imali komparabilan stepen insulinske rezistencije i funkcije beta ćelija pankreasa u odnosu na one bez glukokortikoidne terapije.**

Da bi smo shvatili značaj uloge GC u razvoju insulinske rezistencije dovoljno je da se prisetimo da se radi o hormonima koji su ovako nazvani upravo po tome što je vrlo rano uočen njihov snažan uticaj na metabolizam glukoze. Oni

- 1) stimulišu glukoneogenezu u jetri (Hoes JN i sar. 2011) tako što olakšavaju sintezu glukoze iz aminokiselina i iz glicerola poreklom iz razloženih Tgl. Upravo u cilju obezbeđivanja ovih substrata GC takođe: stimulišu katabolizam proteina i razlaganje masti
- 2) Za ove hormone je takođe poznato da sprečavaju preuzimanje (glukoze od strane mišićnog i masnog tkiva.

Svi ovi efekti neminovno dovode do porasta koncentracije glukoze u krvi što je inače pozitivan aspekt našeg odgovora na stres (ie, a 'quick burst of energy'). Međutim, kada se GC daju u dužem periodu ili u velikim dozama, ovi efekti mogu da vode nekim neželjenim posledicama, kao što je dislipidemija, centralna gojaznost, insulinska rezistencija i/ili GC indukovani dijabetes mellitus. U retrospektivnim populacionim studijama, pokazano je da su GC povezani sa incidentnim DM (Gulliford MC i sar. 2006) i potrebom za uvođenje antidijabetičke terapije. Važno je reći da je ovaj efekat GC doznno zavistan (Gurwitz JH i sar. 1994). Međutim, kod bolesnika sa RA koji su na terapiji GC ne sme se zaboraviti činjenica da sama bolest, nezavisno od terapije GC, može pogoršati insulinsku rezistenciju. Generalno, postoji komplikovan međuođnos 3 mehanizma koji utiču na metabolizam glukoze u bolesnika sa RA koji su na terapiji KS:

- 4) proinformatorno stanje zbog same bolesti ima negativan uticaj na metabolizam glukoze
- 5) smanjenje aktivnosti bolesti tokom terapije GC slabi negativan uticaj inflamacije na metabolizam glukoze

#### 6) GC sami po sebi pogoršavaju metabolizam glukoze

Koji, od ova tri mehanizma će prevladati tokom terapije GC u obolelog od reumatoidnog artritisa, zavisi od više razloga i na većinu, na žalost ne možemo da utičemo. Prvo je *genetska predispozicija za razvoj T2DM*, odnosno nemogućnost beta ćelija pankreasa da adekvatno odgovori na porast IR bilo zbog same bolesti, bilo zbog GC terapije. Kao što je ranije već naglašeno, samo u osoba sa smanjenom funkcijom beta ćelija iz bilo kog razloga doći će do ispoljavanja hiperglikemije kod porasta IR nezavisno od uzroka. Drugi je takođe genetski determinisano, ali donekle promenljivo, *metabolički status bolesnika pre ispoljavanja bolesti*. Odnosi se uglavnom na količinu i distribuciju masnog tkiva (WC i BMI), pošto je poznato da visceralna gojaznost ima mnogo negativniji uticaj od subkutanog masnog tkiva. S obzirom da znamo ulogu masti u patogenezi IR, kao i uticaj GC na metabolizam masti, onda je jasna povezanost. Treće, na šta često zaboravljamo, je sam stepen inflamacije u toku bolesti. Naime, često se navodi negativan efekat većih doza GC a zaboravlja se da su te veće doze date uglavnom bolesnicima sa visokim stepenom inflamacije, pa je teško razgraničiti šta je posledica inflamacije a šta same bolesti.

Analizom uticaja glukokortikoida na stepen insulinske rezistencije nije dobijena statistički značajna razlika (Tabela 5.24). Razlika nije dobijena ni za ostale parametre metabolizma glukoze poput koncentracije insulina, C peptida, funkcije beta ćelije pankreasa i stepena insulinske senzitivnosti (Slike 5.13-5.19). Od svih lipidnih parametara značajnost je dobijena samo za HDL holesterol čije vrednosti su bile veće u grupi na terapiji glukokortikoidima u odnosu na one koji nisu uzimali glukokortikoide.

Analizom grupe bolesnika u zavisnosti od primene glukokortikoidne terapije u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, dobijeno je da bolesnici na terapiji glukokortikoidima u odnosu na grupu zdravih imaju statistički značajno veće vrednosti HOMA2-IR ( $p=0.003$ ). Bolesnici bez terapije glukokortikoidima su imali takođe veće vrednosti HOMA2-IR koje su bile na samoj granici statističke značajnosti ( $p=0.05$ ) (Tabela 5.25). Slična situacija je bila i za vrednosti insulina, dok je razlika u vrednostima C peptida dobijena samo u odnosu na grupu koja je bila na terapiji steroidima. Vrednosti HOMA-%B se nisu razlikovale između grupa. U dosadašnjoj literaturi ovakvu analizu je radio samo Amaro (Ferraz-Amaro i sar 2013) koji je dobio identične odnose ali veći novo značajnosti razlike. U ostalim analizama su izveštaji u vezi terapije steroidima jako različiti sa velikim uticajem dizajna studija.

## **VI Povezanost insulinske rezistencije sa stepenom subkliničke ateroskleroze**

S obzirom na poznatu činjenicu da je insulinska rezistencija nezavisni kardiovaskularni faktor rizika kako u pacijenata sa dijabetesom tako i u opštoj populaciji (McFarlane SI i sar. 2001, Despres JP i sar. 1996, Sciacqua A i sar. 2013), ispitivan je njen uticaj na ubrzanu AS u bolesnika sa RA. Pokazana je povezanost HOMA-IR sa prisustvom AS plaka (Pamuk ON i sar. 2006), sa porastom IMT-a karotidnih arterija (La Montagna G i sar. 2007), kao i prisustvom kalcifikacija na koronarnim arterijama (Chung CP i sar. 2008).

U studiji koja je objavljena ove godine (Chen DY i sar. 2015) takođe je pokazana značajna prediktivna vrednost insulinske rezistencije, godina i aktivnosti bolesti na stepen subkliničke ateroskleroze. Do sada nema radova koji su ispitali povezanost proinsulina sa subkliničkom aterosklerozom u bolesnika sa reumatoidnim artritisom.

Imajući u vidu da je insulinska rezistencija osnovna karakteristika gojaznosti, od velikog značaja je bilo otkriće da masno tkivo luči brojne proinflamatorne citokine, zbog čega se gojaznost danas smatra stanjem „hronične inflamacije niskog stepena u metabolički aktivnim tkivima“ (Hotamisligil GS i sar. 2006, Bastard JP i sar. 2006, Catalan V i sar. 2009). Imajući u vidu izuzetan značaj ovih citokina, posebno TNF- $\alpha$  i IL-6 u patogenezi RA, u žiži interesovanja su razmišljanja o sličnosti između insulinske rezistencije i reumatoidnog artritisa. Takođe je interesantan nalaz da su Chung i sar. dobili korelaciju insulinske rezistencije sa kalcifikacijama na koronarnim arterijama samo u bolesnika sa RA a ne u i bolesnika sa SLE-om što opet upućuje na značaj proinflamatornih citokina.

Mi smo u našoj studiji, analizirajući odnos stepena subkliničke ateroskleroze i stepena insulinske rezistencije u celoj grupi ispitanika, univarijantnom regresijom dobili statistički značajnu povezanost sa vrednostima IMT-a na svim nivoima karotidne arterije (Tabela 5.27). Analizirajući isti odnos samo u grupi bolesnika sa reumatoidnim artritisom, statistička značajnost je dobijena samo za nivo karotidne bifurkacije i za maksimalne vrednosti na nivou unutrašnje karotidne arterije. Posebnom analizom samo grupe bolesnika kod kojih je nađena povišena insulinska rezistencija, pomoću logističke regresije, pokazana je statistički značajna povezanost sa stepenom subkliničke ateroskleroze na svim posmatranim nivoima. Na osnovu ovih nalaza možemo da zaključimo da insulinska rezistencija ima ulogu u porastu subkliničke ateroskleroze u bolesnika sa RA ali je njenu ulogu teško posmatrati izolovano od uloge opšte inflamacije i aktivnosti reumatoidnog artritisa. S obzirom da su proinflamatorni citokini zajednički imenitelj patogeneze RA, porasta opšte inflamacije, porasta

insulinske rezistencije sa ili bez gojaznosti, onda je jasno da interakcija ovih parametara ima ključnu ulogu u definisanju konačnog ishoda.

### **6.1.5 Aktivnost bolesti i parametri metabolizma glukoze pre i tokom terapije tocilizumabom**

Kao što smo i očekivali, tokom terapije tocilizumabom je dobijeno statistički značajno smanjenje svih parametara aktivnosti bolesti kako nakon 3, tako i nakon 6 meseci lečenja (Tabela 5.31). Isti odnos je dobijen i za markere inflamacije.

Na početku terapije kod 28/31 bolesnika (90.3%) je konstatovana povišena insulinska rezistencija a prosečne vrednosti HOMA2-IR u celoj grupi su bile 1.60 (1.20-2.50). Tokom terapije je dobijeno ststistički značajno smanjenje insulinske rezistencije nakon 3 meseca, sa diskretnim porastom nakon 6 meseci terapije koji nije dostigao statističku značajnost.

Sa smanjenjem insulinske rezistencije konstatovan je porast insulinske senzitivnosti koji je bio statistički značajan nakon 3 meseca terapije i održavao se tokom lečenja ali bez dalje značajnih promena. Vrednosti HOMA-%B se tokom terapije kontinuirano smanjuju iako nije dobijena statistička značajnost ni posle 3 ni posle 6 meseci terapije.

U nekoliko populacionih studija je pokazano da povećana koncentracija IL-6 pozitivno koreliše sa gojaznošću i insulinskom rezistencijom (Kern PA i sar. 2001, Vozarova B i sar. 2001, Bastard JP i sar. 2002, Spranger J i sar. 2003), kao i sa BMI (Vozarova B i sar. 2003), ukazujući na povezanost između povišenog IL-6 i insulinske rezistencije. Ova pretpostavka je potvrđena zapažanjem da gojaznost predstavlja stanje hronične inflamacije niskog stepena u masnom tkivu (Pradhan AD i sar. 2001, Hotamisligil GS i sar. 2006). Međutim, pokazano je da je u ovih pacijenata upravo masno tkivo glavni izvor IL-6 i da postoji mnogo stroža korelacija IL-6 sa gojaznošću nego sa insulinskom senzitivnošću (Bastard JP i sar. 2000). Većina podataka ukazuje da hronični porast IL-6, kakav inače postoji kod gojaznosti, dovodi do insulinske rezistencije na nivou jetre (Klover PJ i sar. 2003, Clover PJ i sar. 2005), delimično povećanom ekspresijom SOCS3 (Senn JJ i sar. 2003), kao i da smanjuje insulinsku senzitivnost masnog tkiva (Rotter V i sar. 2003, Sopasakis VR i sar. 2004). Ovi negativni efekti IL-6 budu dodatno potencirani inaktivnim stilom života, što dovodi do ispoljavanja patološkog stanja (Spangenburg EE i sar. 2007).

Međutim, nasuprot tome, ima puno podataka koji ukazuju da IL-6 sam po sebi može da štiti tkivo od insulinske rezistencije. Zbog ovih kontradiktornih saopštenja, od izuzetnog značaja su bila saznanja da su metabolički efekti IL-6 tkivno i vremenski zavisni. Najbolja ilustracija u vezi **tkivne i vremenske specifičnosti** dejstva IL-6 su njegovi efekti na skeletne mišiće. Tako, mada kontinuirana infuzija IL-6 tokom nedelju dana u miševa vodi porastu IR na nivou jetre, insulinska senzitivnost na nivou skeletnih mišića ostaje nepromenjena. (Klover PJ i sar. 2003). U direktnoj suprotnosti efektima koji su zapaženi u kulturama adipocita, kontinuirana izloženost IL-6 tokom nekoliko dana, povećava rast kulture skeletnih mišića i podstiče dejstvo insulina (Al-Khalili L i sar. 2006). U prilog ovome govore i sledeći podaci. Opšte je poznato da fizička aktivnost štiti od razvoja dijabetesa i predstavlja snažnu, nefarmakološku terapijsku opciju za pacijente sa T2DM jer dovodi do povećanja IS u celom telu. Interesantno je da skeletni mišići tokom kontrakcije **postaju glavni izvor IL-6**, povećavajući nivo u plazmi i do 100 puta (Starkie RL i sar. 2001), što ukazuje da IL-6 posreduje u nekim povoljnim efektima vežbanja na IR (Steensberg A i sar. 2002, Febbraio MA, Pedersen BK 2005, Starkie RL i sar. 2000). Postoje dokazi o **direktnom povoljnom efektu** IL-6 na skeletne mišiće u smislu povećanog preuzimanja glukoze i oksidaciju masti u mišićima (Febbraio MA i sar. 2007, Carey AL i sar. 2006), kao i uticaj na translokaciju GLUT-4 molekula iz citoplazme do ćelijske membrane, koji je inače neophodan za transport glukoze u ćelije. Ova kompleksna komunikacija obezbeđuje **strog dokaz da IL-6 ima pozitivan efekat na održavanje homeostaze glukoze** i ukazuje da je **IL-6 poreklom iz mišića apsolutno** neophodan za poboljšanje homeostaze metabolizma nakon vežbanja. Ovo je posebno važno jer su mišići glavni potrošač glukoze in vivo, i najveći regulator ukupnog preuzimanja glukoze u telu (DeFronzo RA 1988). Rasprava o uzročno-posledičnom odnosu IL-6 i IR je još uvek aktuelna. Sumirajući napred iznešeno možemo da kažemo da IL-6 ima različite efekte na različita tkiva i da se moraju uzeti u obzir razlike u akutnom u odnosu na hronični porast koncentracije IL-6. Takođe, IL-6 poreklom iz skeletnih mišića ima pozitivan uticaj na metabolizam glukoze, dok IL-6 poreklom iz masnog tkiva negativne efekte, tj. indukuje IR na nivou jetre. Zašto IL-6 ima ovu dvostruku, paradoksalnu ulogu u metaboličkim poremećajima?

Među endokrinolozima prevladava hipoteza da **negativan uticaj IL-6 na IR ide dejstvom preko tzv transsignalnog puta** aktivacijom sIL-6R, **dok pozitivan uticaj ide preko membranskog IL-6 receptora.**

Vrednosti ukupnog holesterola su statistički značajno veće nakon 3 meseca terapije, bez daljeg porasta vrednosti tokom nastavka lečenja. Porast vrednosti HDL holesterola je takođe dostigao statističku značajnost nakon 3 meseca terapije koje su



se održavale tokom daljeg lečenja. Dobijeno je statistički značajno smanjenje vrednosti triglicerida nakon 3 meseca lečenja. Za vrednosti skorova aterosklerotskog rizika tokom terapije su dobijene blago povišene vrednosti ali bez statističke značajnosti kako nakon 3 tako i nakon 6 meseci terapije (Tabela 5.32). Ovi nalazi su od posebnog značaja s obzirom na ubranu ateroskleroza u ovih bolesnika koja bi mogla biti pogoršana dodatnom dislipidemijom.

Takođe, kada smo analizirali uticaj glukokortikoidne terapije na promene u stepenu insulinske rezistencije dobili smo veće smanjenje HOMA2-IR u grupi bolesnika koji nisu bili na terapiji glukokortikoidima (Slika 5.19). Takođe, tokom terapije je dobijeno statistički značajno smanjenje koncentracije proinsulina, posebno nakon 3 meseca lečenja, koji je isto bilo značajnije u grupi bolesnika koji nisu bili na terapiji glukokortikoidima.

Imajući u vidu ove nalaze, izuzetno je važno da je tokom terapije smanjena prosečna doza kortikosteroida sa postizanjem statističke značajnosti kako nakon 3 meseca, tako i nakon 6 meseci terapije.

Još jedna važna karakteristika bolesnika sa RA je seropozitivnost. Iako, u dosadašnjim analizama nismo dobili statističku značajnost za prisustvo bili RF ili antiCCP-a, u ovoj grupi bolesnika smo za seronegativne bolesnike dobili značajniji pad vrednosti proinsulina u odnosu na seropozitivne.

## **ZAKLJUČCI**

1. Bolesnici sa reumatoidnim artritismom imaju statistički značajno veći stepen insulinske rezistencije (HOMA2-IR) u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.
2. Bolesnici sa reumatoidnim artritismom imaju smanjenu funkciju beta ćelija pankreasa (HOMA-%B) u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika.
3. Reumatoidni artritis, sam po sebi, predstavlja nezavisni faktor rizika za porast insulinske rezistencije.
4. Bolesnici sa visokom aktivnošću bolesti su imali statistički značajno veći stepen insulinske rezistencije i smanjenu funkciju beta ćelija pankreasa u odnosu na one sa nižom aktivnošću bolesti, uz komparabilne klasične faktore rizika za insulinsku rezistenciju i bez razlike u terapiji glukokortikoidima.
5. Aktivnost bolesti je nezavisni faktor rizika za porast insulinske rezistencije kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom
6. Bolesnici na terapiji glukokortikoidima su imali komparabilan stepen insulinske rezistencije i funkcije beta ćelija pankreasa u odnosu na one bez glukokortikoidne terapije.
7. Bolesnici sa povećanom insulinskom rezistencijom (HOMA2-IR>1) su imali izraženije promene na karotidnim arterijama u smislu zadebljanja intimo-medijalnog kompleksa.
8. U grupi bolesnika koji su bili na terapiji blokatorom IL-6 receptora dobijeno je značajno smanjenje stepena IR nakon 3 meseca terapije, dok nije bilo značajne razlike u funkciji beta ćelija pankreasa
9. U grupi bolesnika koji su bili na terapiji blokatorom IL-6 receptora dobijeno je značajno smanjenje vrednosti proinsulina nakon 3 meseca terapije koje se održavalo u daljem praćenju

## 7 LITERATURA

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-80.
2. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010 Sep;69(9):1580-8.
3. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, et al. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheum* 2003;42:292-7.
4. Al-Khalili L, Bouzakri K, Glund S, Lönnqvist, F, Koistinen HA, Krook A. Signalling specificity of interleukin-6 action on glucose and lipid metabolism in skeletal muscle. *Mol Endocrinol* 2006;20:3364–75.
5. Allen TL, Whitham M, Febbraio MA. IL-6 muscles in on the gut and pancreas to enhance insulin secretion. *Cell Metab* 2012;15:8–9.
6. Alsema M, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ; Hoorn Study. Proinsulin concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an 11-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2005;28(4):860-5.
7. Arend WP. Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;45:101-6.
8. ARIC Investigators. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483–94.
9. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
10. Assimacopoulos-Jeannet F. Fat storage in pancreas and in insulinsensitive tissues in pathogenesis of type 2 diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28 Suppl 4:S53–7.
11. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, Crowson CS, Edwards WD, Gabriel SE. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:937-42.
12. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman AJ, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1524-9.
13. Balschun D, Wetzel W, Del Rey A, Pitossi F, Schneider H, Zuschmitter W, Besedovsky HO. Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB J*. 2004;18(14):1788-90.
14. Banks MJ, Pace A, Kitas GD. Acute coronary syndromes present atypically and recur more frequently in rheumatoid arthritis than matched controls [abstract], *Arthritis Rheum* 2001;44(Suppl.):S53.
15. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? *Autoimmun Rev* 2010;9:701-7.
16. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-42.
17. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006;17:4–12.
18. Bastard JP, Maachi M, van Nhieu JT, Jardel C, Bruckert E, Grimaldi A, Robert JJ, Capeau J, Hainque B. Adipose tissue IL-6 content correlates with resistance to insulin activation of glucose uptake both in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2084-9.

19. Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 2005;32:430–4.
20. Burke GL, Evans GW, Riley WA, et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. *Stroke* 1995;26:386-91.
21. Burska AN, Sakthiswary R, Sattar N. Effects of tumour necrosis factor antagonists on insulin sensitivity/resistance in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(6):e0128889.
22. Buttgereit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005;365:801–3.
23. Carey AL, Bruce CR, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are not increased in patients with Type 2 diabetes: evidence that plasma interleukin-6 is related to fat mass and not insulin responsiveness. *Diabetologia* 2004;47:1029-37.
24. Carey AL, Steinberg GR, Macaulay SL et al. Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2006;55:2688-97.
25. Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2003;30:425-9.
26. Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Salvador J, Fruhbeck G. Adipokines in the treatment of diabetes mellitus and obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:239–54.
27. Chajek-Shaul T, Friedman G, Stein O, et al. Mechanism of the hypertriglyceridemia induced by tumor necrosis factor administration to rats. *Biochim Biophys Acta* 1989;1001:316–324.
28. Chajek-Shaul T, Friedman G, Stein O, et al. Mechanism of the hypertriglyceridemia induced by tumor necrosis factor administration to rats. *Biochim Biophys Acta* 1989;1001:316–324.
29. Chehata JC, Hassell AB, Clarke SA, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: relation to single and composite measures of disease activity. *Rheumatol (Oxford)* 2001;40:447–52.
30. Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, Hsieh CW, Lin CC, Lan JL. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015;17:52.
31. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AG, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53(12):2143-54.
32. Choy E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin North Am* 2004 May;30(2):405-15.
33. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
34. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995 May 18;332(20):1351-62.
35. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005;52:3045–53.
36. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008;58:2105-12.
37. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:756-63.
38. Craddock D, Thomas A. Cytokines and late-life depression. *Essent Psychopharmacol* 2006;7(1):42-52.

39. Crowson CS, Myasoedova E, Davis JM, et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2011;38:29-35.
40. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Jan;49(1):15-24.
41. Daza L, Aguirre M, Jimenez M, Herrera R, Bollain JJ. Common carotid intima-media thickness and von Willebrand factor serum levels in rheumatoid arthritis female patients without cardiovascular risk factors. *Clin Rheumatol* 2007 Apr;26(4):533-7.
42. de Groot E, Hovingh KG, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:33-38.
43. DeFronzo RA. The triumvirate: b-cell, muscle or liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988;37:667-87.
44. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-45.
45. Dell JR, Haire CE, Erickson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-91.
46. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996;334:952-7.
47. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix A, Botha AS, Moomal Z. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2002 Mar;29(3):462-6.
48. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2765-75.
49. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:R5.
50. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4(5):R5.
51. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2425-32.
52. Donath MY, Boni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Ehses JA. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda)* 2009;24:325-31.
53. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov* 2014;13(6):465-76.
54. Douglas KM, Pace AV, Trehan GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006;65:348-53.
55. Ellingsgaard H, Ehses JA, Hammar EB et al. Interleukin-6 regulates pancreatic alpha-cell mass expansion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:13163-8.
56. Emery P. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br J Rheumatol* 1994;33:765-8.
57. Ettinger MP, Littlejohn TW, Schwartz SL, et al. Recombinant variant of ciliary neurotrophic factor for weight loss in obese adults: a randomized, dose-ranging study. *JAMA* 2003;289:1826-32.
58. Evans MR, Escalante A, Battafarano DF, Freeman GL, O'Leary DH, del Rincón I. Carotid atherosclerosis predicts incident acute coronary syndromes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;63:1211-20.

59. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) JAMA 2001, 285:2486–2497.
60. Farragher TM, Lunt M, Bunn DK, et al. Early functional disability predicts both all-cause and cardiovascular mortality in people with inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register. *Ann Rheum Dis* 2007;66:486-92.
61. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 2005;33:114-9.
62. Febbraio MA. gp130 receptor ligands as potential therapeutic targets for obesity. *J Clin Invest* 2007;117:841-9.
63. Ferraz-Amaro I, García-Dopico JA, Medina-Vega L, González-Gay MA, Díaz-González F. Impaired beta cell function is present in nondiabetic rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2013;15(1):R17.
64. Ferraz-Amaro I, González-Juanatey C, López-Mejías R, Riancho-Zarrabeitia L, González-Gay MA. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2013;2013:710928.
65. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004;93:198–200.
66. Frostegard J, Ulfgren A-K, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 2001;145:33–43.
67. Full LE, Ruisanchez C, Monaco C. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory diseases rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2):217.
68. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 1):i61-4.
69. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin Resistance and Risk of Incident Cardiovascular Events in Adults without Diabetes: Meta-Analysis. *PLOS One* 2012;7:12.
70. Gerli R, Bartoloni BE, Sherer Y, et al. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724-5)
71. Gerli R, Bartoloni BE, Sherer Y, Vaudo G, Moscatelli S, Shoenfeld Y. Association of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies with subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:724-5).
72. Girard JP, Spronger TA. High endothelial venules: specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today* 1995;16:449-57.
73. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, Steiner G, Rosen A, Zhang C, Ménard HA, Zhou ZJ, Palosuo T, Van Venrooij WJ, Wilder RL, Klippel JH, Schumacher HR Jr, El-Gabalawy HS. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res*. 2000;2(3):236-43.
74. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* 2000;2:236-43.
75. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:115–117.
76. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1219–23.
77. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Fillooy JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1193:153–9.

78. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Martin J, Gonzalez-Gay MA. Carotid intima media thickness predicts the development of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:366–71.
79. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:407–13.
80. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:115-20.
81. Goodson NJ, Marks J, Lunt M, Symmons DP. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with an onset in the 1980's and 1990's. *Ann Rheum Dis* 2005;64(11):1595-601.
82. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:2293-9.
83. Goodson NJ, Wiles NJ, Lunt M, et al. Mortality in early inflammatory polyarthritis. Cardiovascular mortality is increased in seropositive patients. *Arthritis Rheum* 2002;46:2010-19.
84. Goronzy JJ, Weyand CM. Developments in the scientific understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009;11(5):249.
85. Greaves DR, Channon KM. Inflammation and immune responses in atherosclerosis. *Trends Immunol* 2002;23:535-41.
86. Gregersen PK. Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity. *Arthritis Res* 1999;1:37-44.
87. Grover S, Sinha RP, Singh U, et al. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India. *J Rheumatol* 2006;33:244-7.
88. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433–8.
89. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006;29:2728-9 .
90. Gurwitz J H, Bohn RL, Glynn RJ, et al. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;154:97-101.
91. Hallgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983;213:351–5.
92. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95..
93. Harris ED. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, et al. (eds.). *Kelley's textbook of rheumatology*, 7th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders 2005, pp, 1043-78.
94. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J* 2003 Aug 15;374(Pt 1):1-20.
95. Heliövaara M, Aho K, Reunanen A. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. *Ann Rheum Dis* 1995;45(10):811–4.
96. Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest* 2006;116:1767-75.
97. Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer* 2005;41(16):2502-12.
98. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1887–94.

99. Hotamisligil GS, Murray DL, Choy LN, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:4854-8.
100. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS- 1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665-8.
101. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor  $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91.
102. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860–7.
103. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27 Suppl 3:S53–5.
104. Hutchinson D, Shepstone L, Moods R, et al. Heavy cigarette smoking is strongly associated with rheumatoid arthritis (RA), particularly in patients without a family history of RA. *Ann Rheum Dis* 2001;60:223-7.
105. Jeanrenaud B, Renold AE. Studies on rat adipose tissue in vitro. *J Biol Chem* 1959;234:3082-7.
106. Jones SA, Richards PJ, Scheller J, Rose-John S. IL-6 transsignaling: the in vivo consequences. *J Interferon Cytokine Res* 2005 May;25(5):241-53.
107. Karlson EW, Mandl LA, Hankinson SE, et al. Do breast-feeding and other reproductive factors influence future risk of rheumatoid arthritis? Results of the Nurses Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50:3458-67.
108. Karpouzas GA, Malpeso J, Choi TY, Li D, Munoz S, Budoff MJ. Prevalence, extent and composition of coronary plaque in patients with rheumatoid arthritis without symptoms or prior diagnosis of coronary artery disease. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1797-804
109. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E745-51.
110. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* 2005;146:3417-27.
111. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes* 2003;52:2784-9.
112. Kozera L, Andrews J, Morgan AW. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis--the next step: differentiating true soluble biomarkers of cardiovascular risk from surrogate measures of inflammation. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):1944-54.
113. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, Roger VL, Gabriel SE. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2008;58(8):2268-74.
114. Kudo O, Sabokbar A, Pocock A, Itonaga I, Fujikawa Y, Athanasou NA. Interleukin-6 and interleukin-11 support human osteoclast formation by a RANKL-independent mechanism. *Bone* 2003 Jan;32(1):1-7.
115. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-97.
116. La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:130-135.
117. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001;358:903-11.
118. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP: Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). *Diabetes Care* 21:2191–2192, 1998
119. Liang CP, Han S, Senokuchi T, Tall AR. The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis. *Circ Res* 2007;100:1546–55.
120. Liao KP, Playford MP, Frits M, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc* 2015 Jan 30;4(2). pii: e001588.



121. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135–43.
122. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004;116:9S–16S.
123. Lindqvist E, Jonsson K, Saxne T, et al. Course of radiographic damage over 10 years in cohort with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:611-16.
124. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101: 2883–8.
125. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, et al. Perturbation of the T cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999;100: 2135–9.
126. Ljung L, Askling J, Rantapää-Dahlqvist S, Jacobsson L; ARTIS Study Group. The risk of acute coronary syndrome in rheumatoid arthritis in relation to tumour necrosis factor inhibitors and the risk in the general population: a national cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R127.
127. Mantel-Teeuwisse AK, Kloosterman JME, Maitland-van der Zee AH, et al. Drug-induced lipid changes: a review of the unintended effects of some commonly used drugs on serum lipid levels. *Drug Safety* 2001;24:443–56.
128. Manzi S. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:321-25.
129. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:402-11.
130. Martinez-Gamboa L, Brezinschekb H-P, Burmestera GR, Arnera TD. Immunopathologic role of B lymphocytes in rheumatoid arthritis: Rationale of B cell-directed therapy. *Autoimmunity Reviews* 2006;5;437-42.
131. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
132. McEntegart A, Capell HA, Czeran A, et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001;40:640-4.
133. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-8.
134. McGrath H Jr, Rigby PG. Hepcidin: inflammation's iron curtain. *Rheumatology (Oxford)* 2004 Nov;43(11):1323-5.
135. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007;7:429-42.
136. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, Bathon JM, Salmon JE, Beaulieu AD, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomized, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:694–702.
137. McMahon M, Grossman J, Fitzgerald J, et al. Pro-inflammatory HDL as a biomarker for atherosclerosis in SLE and RA. *Arthritis Rheum* 2005;52:S697–8.
138. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1309-13.
139. Miossec P. An update on the cytokine network in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:218-22.
140. Mirjafari H, Farragher TM, Verstappen SM, et al. Seropositivity is associated with insulin resistance in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register (NOAR): an observational study. *Arthritis Res Ther* 2011;13:R159.
141. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4196–4200.

142. Moller DE. Potential Role of TNF- $\alpha$  in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000 Aug;11(6):212-7.
143. Morgan HE, Henderson MJ, Regan DM, Park CR. Regulation of glucose uptake in muscle. *J Biol Chem* 1961;236:253–61.
144. Munro R, Morrison E, McDonald AG, et al. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis, *Ann Rheum Dis* 1997;56:374–7.
145. Myasoedova E, Chandran A, Ilhan B, Major BT, Michet CJ, Matteson EL, Crowson CS. The role of rheumatoid arthritis (RA) flare and cumulative burden of RA severity in the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2015 Jan 30. [Epub ahead of print]
146. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautianen H, Isomaki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1065–7.
147. Nagata-Sakurai M, Inaba M, Goto H, et al. Inflammation and bone resorption as independent factors of accelerated arterial wall thickening in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48:3061-7.
148. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1600–7.
149. Nicola PJ, Maradit-Kremers H, Roger VL et al. The risk of congestive heart failure in rheumatoid arthritis: a population-based study over 46 years. *Arthritis Rheum* 2005;52:412-20).
150. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, Kramer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- $\alpha$ . *Arch Physiol Biochem* 2008;114:183–94.
151. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009;8:663-7.
152. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. The Cardiovascular Health Study. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke* 1996;27:224–31.
153. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340(1):14-22.
154. Pamuk ON, Unlu E, Cakir N. Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2447-52.
155. Paolisso G, Valentini G, Giugliano D, et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism* 1991;40:902–7.
156. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgarl PV, et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:861-6.
157. Park YB, Ahn CW, Choi HK, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-19.
158. Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999;100:2124-6.
159. Pedersen BK, Steensberg A, Keller P, Keller C, Fischer C, Hiscock N, van Hall G, Plomgaard P, Febbraio MA. Muscle-derived interleukin-6: lipolytic, anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Pflugers Arch* 2003;446(1):9-16.
160. Perlstein RS, Whitnall MH, Abrams JS, Mougey EH, Neta R. Synergistic roles of interleukin-6, interleukin-1, and tumor necrosis factor in the adrenocorticotropin response to bacterial lipopolysaccharide in vivo. *Endocrinology* 1993 Mar;132(3):946-52.
161. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.

162. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, Smulders YM, Boers M, Lems WF et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009;61(11):1571-9.
163. Pfützner A, Standl E, Hohberg C, Konrad T, Strotmann HJ, Lübken G, Langenfeld MR, Schulze J, Forst T. IRIS II study: intact proinsulin is confirmed as a highly specific indicator for insulin resistance in a large cross-sectional study design. *Diabetes Technol Ther* 2005;7(3):478–86.
164. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399–406.
165. Pincus T, Summey JA, Salvatore A, et al. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983;26:1346-53.
166. Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, O'Donnell CJ, Wolf PA, D'Agostino Sr RB. Carotid-wall intima-media thickness and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2011;365:213–21.
167. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34.
168. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty eight joint counts. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-8.
169. Protogerou AD, Zampeli E, Fragiadaki K, A.D. Stamatelopoulos K., Papamichael C, Sfikakis P. A pilot study of endothelial dysfunction and aortic stiffness after interleukin-6 receptor inhibition in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2011;219(2):734-6.
170. Rask-Madsen C, Dominguez H, Ihlemann N, Hermann T, Kober L, Torp-Pedersen C. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 2003;108:1815–21.
171. Raterman HG, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a high prevalence of hypothyroidism that amplifies its cardiovascular risk. *Ann Rheum Dis* 2008;67:229-32.
172. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363–9.
173. Ristić GG, Lepić T, Glisić B, Stanisavljević D, Vojvodić D, Petronijević M, Stefanović D. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness: impact of anti-inflammatory treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Jun;49(6):1076-81.
174. Ristić GG, Subota V, Lepić T, Stanisavljević D, Glišić B, Ristić AD, Petronijević M, Stefanović DZ. Subclinical Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis and Low Cardiovascular Risk: The Role of von Willebrand Factor Activity. *PLoS One* 2015 Aug 6;10(8):e0130462.
175. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006 Aug;80(2):227-36.
176. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006;444(7121):847-53.
177. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory condition. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
178. Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$ , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278:45777-84.
179. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480-9.
180. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997;56:463–9.

181. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;108:2957-63.
182. Scheller J, Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol* 2006;195(4):173-83.
183. Schett G, Firestein GS. Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:787–9.
184. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. Osteoclasts. *Arthritis Res Ther* 2007;9(1):203.
185. Schmidt D, Goronzy JJ, Weyand CM. CD41 CD7- CD28- T cells are expanded in rheumatoid arthritis and are characterized by autoreactivity. *J Clin Invest* 1996;97:2027–37.
186. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, Rubbert-Roth A, Hahn M, Krone W. et al. Effects of Inhibition of Interleukin-6 Signalling on Insulin Sensitivity and Lipoprotein (A) Levels in Human Subjects with Rheumatoid Diseases. *PLoS ONE* 2010;5(12):e14328.
187. Sciacqua A, Marini MA, Hribal ML, Perticone F, Sesti G. Association of insulin resistance indexes to carotid intima-media thickness. *PLoS One*. 2013;8(1):e53968.
188. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, Simeunović DS, Ristić GG, Radovanović G, Seferović D, Maisch B, Matucci-Cerinic M. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2006 Oct;45 Suppl 4:iv39-42.
189. Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003;278:13740-6.
190. Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A, et al. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem* 2010;43:661 – 5
191. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:808-13.
192. Silman AJ, Newman I, MacGregor AJ. Cigarette smoking increases the risk of rheumatoid arthritis: results from a nationwide study of disease-discordant twins. *Arthritis Rheum* 1996;39:732–5.
193. Situnayake RD, Kitas GD. Dyslipidaemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:341-2.
194. Smith JB, Haynes MK. Rheumatoid arthritis: a molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002;136:908-922.
195. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014;73(3):492-509.
196. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2(6):473-88.
197. Södergren A, Karp K, Boman K et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R158
198. Solomon D, Reed G, Kremer J, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol* 2015;67(6):1449-55.
199. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303–7.
200. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, Jansson P-A, Smith U. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res* 2004;12:454-60.
201. Spangenburg EE. Is the context the key for IL-6? *Am J Physiol* 2007;102:820.

202. Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, Fehm HL, Born J. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(5):1573-9.
203. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M, Boeing H, Pfeiffer AFH. 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;52:812-7.
204. Stgakis I, Bertsias G, Karvounaris S, Kavousanaki M, Virla D, Raptopoulou A, Kardassis D, Boumpas DT, Sidiropoulos PI. 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.
205. Starkie RL, Angus DJ, Rolland J, Hargreaves M, Febbraio MA. Effect of prolonged, submaximal exercise and carbohydrate ingestion on monocyte intracellular cytokine production in humans. *J Physiol* 2000;528:647–655.
206. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma IL-6 and TNF-alpha levels after prolonged running. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001;280:C769–74.
207. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Panoulas VF, Nightingale P, Koutedakis Y, Kitas GD. Anti-tumour necrosis factor alpha therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2012 Jul 5;14(4):R160.
208. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. IL-6 and TNF-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;283:E1272-8.
209. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Klarlund PB. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 2000;529:237-42.
210. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum* 2007 Feb;56(2):399-408.
211. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333–46.
212. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to the secretion of insulin and counter-regulatory hormones. *Metabolism* 1987;36(10):940-3.
213. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and antirheumatic treatment. *Metabolism* 1987;36(10):944-8.
214. Svenson KL, Pollare T, Lithell H, et al. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988;37:125–30.
215. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li TK, Li EK. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1495–8.
216. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000;289(5484):1504-8.
217. Tirone TA, Brunicaudi FC. Overview of glucose regulation. *World J Surg* 2001;25:461-7.
218. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:47–54.
219. Van Doornum S, King B, Brand C, Sundararajan V. Mortality rates following a first acute cardiovascular event: a comparison between rheumatoid arthritis patients and the general population. *Arthritis Rheum* 2005;52:S702.
220. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:862-73.

221. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, Hiscock N, Møller K, Saltin B, Febbraio MA, Pedersen BK. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3005-10.
222. van Halm VP, Nielen MMJ, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:184–8
223. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, Boers M, Lems WF, Visser M, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease, a cross sectional study. The CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395-400.
224. Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, van Iersel T, Elassaiss Schapp J, Nassander UK, et al. Acute and 2-week exposure to prednisolone impair different aspects of beta-cell function in healthy men. *Eur J Endocrinol* 2010;162:729–35
225. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest* 2009;39:81-93.
226. van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(10):531-41.
227. Vozarova B, Weyer, C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion. *Obes Res* 2001;9:414-7.
228. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, Norris JM, Haffner SM, Saad MF, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 2003;52:2490–6.
229. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, et al. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89:322–6.
230. Wallace TM. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 27:1487–1495, 2004
231. Wallberg-Jonsson S, Backman C, Johnson O, et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2597-602.
232. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Rantapaa-Dahlqvist S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-51.
233. Watt MJ, Dzamko N, Thomas WG, et al. CNTF reverses obesity-induced insulin resistance by activating skeletal muscle AMPK. *Nat Med* 2006;12:541-8.
234. Watt MJ, Hevener A, Lancaster GI, Febbraio MA. Ciliary neurotrophic factor prevents acute lipid-induced insulin resistance by attenuating ceramide accumulation and phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase in peripheral tissues. *Endocrinology* 2006;147:2077-85.
235. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005, 115:1111-1119.
236. Weyand CM, Goronzi JJ. T-cell responses in rheumatoid arthritis: systemic abnormalities-local disease. *Curr Opin Rheumatology* 1999;11:210-217.
237. Wislowska M, Sypula S, Kowalick I. Echocardiographic findings, 24 hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titer and duration of disease. *Clin Rheumatol* 1998;17:369-77.
238. Wojtaszewski JF, Hansen BF, Gade, Kiens B, Markuns JF, Goodyear LJ, Richter EA. Insulin signaling and insulin sensitivity after exercise in human skeletal muscle. *Diabetes* 2000;49:325–331.
239. Wolf F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998;41:1571-82.

240. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(1):36-40.
241. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000;27:630–7.
242. Young A, Koduri G, Batley M et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2007;46:350-7.
243. Yudkin JS, May M, Elwood P, Yarnell JW, Greenwood R, Davey Smith G; Caerphilly Study. Concentrations of proinsulin like molecules predict coronary heart disease risk independently of insulin: prospective data from the Caerphilly Study. *Diabetologia* 2002;45(3):327–36.
244. Zethelius B, Byberg L, Hales CN, Lithell H, Berne C. Proinsulin is an independent predictor of coronary heart disease: report from a 27-year follow-up study. *Circulation* 2002;105(18):2153–8.
245. Zhang ZX, Bridges SL. Pathogenesis of rheumatoid arthritis-role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin N Am* 2001;27:335-53.