

UNIVERZITET ODBRANE U BEOGRADU

Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije

Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju

DOKTORSKA DISERTACIJA

Ass. dr Gorica G. Ristić, mr sci med

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

Beograd, decembar 2015.

Marku

SADRŽAJ

1	UVOD	5
	1.1 REUMATOIDNI ARTRITIS	5
	1.1.1 Epidemiologija.....	6
	1.1.2 Etiologija	6
	1.1.3 Patologija i patogeneza	7
	1.1.4 IL-6: ključni citokin u patogenezi ekstraartikularnih manifestacija.....	11
	1.1.5 Klinička slika	15
	1.1.6 Dijagnoza i procena aktivnosti	16
	1.1.7 Terapija.....	18
	1.2 UBRZANA ATEROSKLEROZA U REUMATOIDNOM ARTRITISU	20
	1.2.1 Učestalost kardiovaskularnih bolesti i subkliničke ateroskleroze u reumatoidnom artritisu ...	20
	1.2.2 Savremena shvatanja imunopatogeneze ateroskleroze	23
	1.2.3 Faktori rizika za ubrzanu aterosklerozu u reumatoidnom artritisu – veza između hroničnog zapaljena i aterogeneze	25
	1.3 INSULINSKA REZISTENCIJA – MARKER KARDIOVASKULARNOG RIZIKA	28
	1.3.1 Normalan metabolizam glukoze	28
	1.3.2 Patogeneza insulinske rezistencije.....	31
	1.3.3 Procena insulinske senzitivnosti, funkcije β ćelija pankreasa i insulinske rezistencije	33
	1.3.4 Metabolizam glukoze i insulinska rezistencija u reumatoidnom artritisu: dualni efekat proinflamatornih citokina i dislipidemije.....	35
	1.4 GLUKOKORTIKOIDI I INSULINSKA REZISTENCIJA	44
	1.4.1 Uticaj glukokortikoida na metabolizam glukoze kod zdravih osoba	45
	1.4.2 Uticaj glukokortikoida na metabolizam glukoze u reumatoidnom artritisu.....	45
	1.5 UTICAJ BLOKADE IL-6 RECEPTORA NA AKTIVNOST REUMATOIDNOG ARTRITISA I STEPEN INSULINSKE REZISTENCIJE	47
2	RADNA HIPOTEZA	48
3	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	49
4	METOD.....	50
	4.1 DIZAJN STUDIJE	50
	4.1.1 Ispitanici	50
	4.1.2 Procena reumatoidnog artritisa	51
	4.1.3 Procena insulinske rezistencije i funkcije beta ćelija pankreasa	53
	4.1.4 Ultrasonografija krvnih sudova vrata	55
	4.2 OBRADA PODATAKA I STATISTIČKA ANALIZA	57
5	REZULTATI.....	58
	5.1 KARAKTERISTIKE ISPITIVANIH GRUPA	58
	5.1.1 Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritisom	58
	5.1.2 Zajedničke karakteristike ispitivanih grupa	60
	5.1.3 Laboratorijski parametri.....	61
	5.2 INSULINSKA REZISTENCIJA I FUNKCIJA BETA ĆELIJA PANKREASA U ISPITIVANIM GRUPAMA	65
	5.2.1 Prevalenca insulinske rezistencije i funkcija beta ćelija pankreasa	65
	5.2.2 Uticaj inflamacije na parametre insulinske rezistencije i dislipidemiju.....	69
	5.2.3 Uticaj dislipidemije na parametre insulinske rezistencije.....	70
	5.2.4 Prediktivna vrednost inflamacije za poremećaj metabolizma glukoze i dislipidemiju	71
	5.2.5 Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim faktorima rizika i prisustvom reumatoidnog artritisa – analiza svih ispitanika.....	72

5.2.6	Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim i bolest specifičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze – analiza grupe bolesnika sa reumatoidnim artritisom.....	75
5.2.7	Uticaj aktivnosti reumatoidnog artritisa na stepen insulinske rezistencije i parametre metabolizma glukoze	86
5.2.8	Odnos stepena insulinske rezistencije između kontrolne grupe i bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od stepena aktivnosti bolesti	91
5.2.9	Uticaj glukokortikoida na stepen insulinske rezistencije i parametre metabolizma glukoze ...	95
5.2.10	Odnos parametara metabolizma glukoze između kontrolne grupe i grupe bolesnika u zavisnosti da li su na terapiji glukokortikoidima.....	99
5.3	POVEZANOST INSULINSKE REZISTENCIJE I SUBKLINIČKE ATEROSKLEROZE KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM	99
5.4	UTICAJ BLOKADE IL-6 RECEPTORA NA STEPEN INSULINSKE REZISTENCIJE I FUNKCIJU β-ĆELIJA PANKREASA	103
5.4.1	Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritisom lečenih blokatorom IL-6 receptora	103
5.4.2	Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim i bolest specifičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze	105
5.4.3	Aktivnost bolesti i metabolizam glukoze tokom terapije blokatorom IL-6 receptora.....	106
6	DISKUSIJA	114
6.1	INSULINSKA REZISTENCIJA I FUNKCIJA B-ĆELIJA PANKREASA	114
6.1.1	Insulinska rezistencija u ispitivanim grupama - značaj hronične inflamacije i dislipidemije	114
6.1.2	Insulinska rezistencija - uticaj klasičnih faktora rizika za poremećaj metabolizma glukoze i značaj prisustva samog reumatoidnog artritisa.....	125
6.1.3	Insulinska rezistencija - uticaj bolest specifičnih faktora rizika i značaj aktivnosti reumatoidnog artritisa	127
6.1.4	Funkcija β -ćelija pankreasa - kompenzatorna sposobnost i sekretorna funkcija	132
6.1.5	Funkcija β -ćelija pankreasa u ispitivanim grupama – uticaj klasičnih i bolest specifičnih faktora rizika za poremećaj metabolizma glukoze	135
6.1.6	Insulinska rezistencija i funkcija β ćelija pankreasa - uticaj terapije glukokortikoidima.....	139
6.2	POVEZANOST INSULINSKE REZISTENCIJE I SUBKLINIČKE ATEROSKLEROZE U REUMATOIDNOM ARTRITISU	142
6.3	UTICAJ BLOKADE IL-6 RECEPTORA NA INSULINSKU REZISTENCIJU, B-ĆELIJE PANKREASA I METABOLIČKE POREMEĆAJE OD ZNAČAJA ZA ATEROSKLEROZU	146
7	ZAKLJUČAK	1141
8	LITERATURA	1142

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 aterosklerozu 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 α , IL-1 i IL-6. Oni posreduju u brojnim metaboličkim procesima putem uticaja na jetru, skeletne mišiće, masno tkivo i endotel. Na taj način se generišu proaterogene promene poput insulinske rezistenciji, tipične dislipidemije, protrombotski efekti i endotelna disfunkcija (Sattar N i sar. 2003, Gonzalez-Gay MA i sar. 2006.). Pokazano je da TNF α i IL-6 ometaju preuzimanje glukoze u perifernim tkivima i smanjuju funkciju beta ćelija pankreasa (Hotamisligil GS i sar. 1994, 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 sistemske cirkulaciji omogućava perzistiranje ovih metaboličkih poremećaja, što vodi ubranoj 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 bolesnika sa RA su postala ponovo aktuelna. Pokazano je da inhibicija TNF- α ima povoljan efekat na inflamaciju i proaterogene promene, uključujući i insulinsku rezistenciju, čime se smanjuje rizik za prevremenu aterosklerozu (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 RA, 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 β 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, Scott DL i sar 2010). 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 (Pedersen JK i sar 2009).

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, Silman AJ i sar. 1993). **Glavni kompleks histokompatibilnosti (MHC)** je jedini genski region koji je povezan sa reumatoidnim artritisom (Fernando MM i sar. 2008, Yamada R i sar. 2007). Veliki njegov deo čine geni humanog leukocitarnog antigena (HLA) koji je podeljen u dve klase. Najjaču vezu sa reumatoidnim artritisom imaju molekuli klase II HLA regiona, posebno HLA-DR4 molekule, sa posebnim uticajem na razvoj agresivnih formi bolesti sa brzom destrukcijom zglobova. Tipizacija molekula HLA klase II je pokazala da je oko 70% bolesnika 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 (Barton A i sar. 2009, Stahl EA i sar 2010, Plenge RM i sar 2009).

Veća prevalenca RA u žena ukazala je na značaj hormonalnih faktora za ispoljavanje bolesti (Karlson EW i sar. 2004, Cutolo M. i sar 2004, van Vollenhoven RF 2009). Ispitivanja su pokazala da trudnoća ima zaštitni efekat za razvoj reumatoidnog artritisa, a da žene obolele od RA budu u stabilnoj remisiji tokom trudnoće (Olsen NJ i sar 2002). 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 proinflatornog 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, Carlens C i sar 2010, Klareskog L i sar 2006). 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 čvoriča 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.

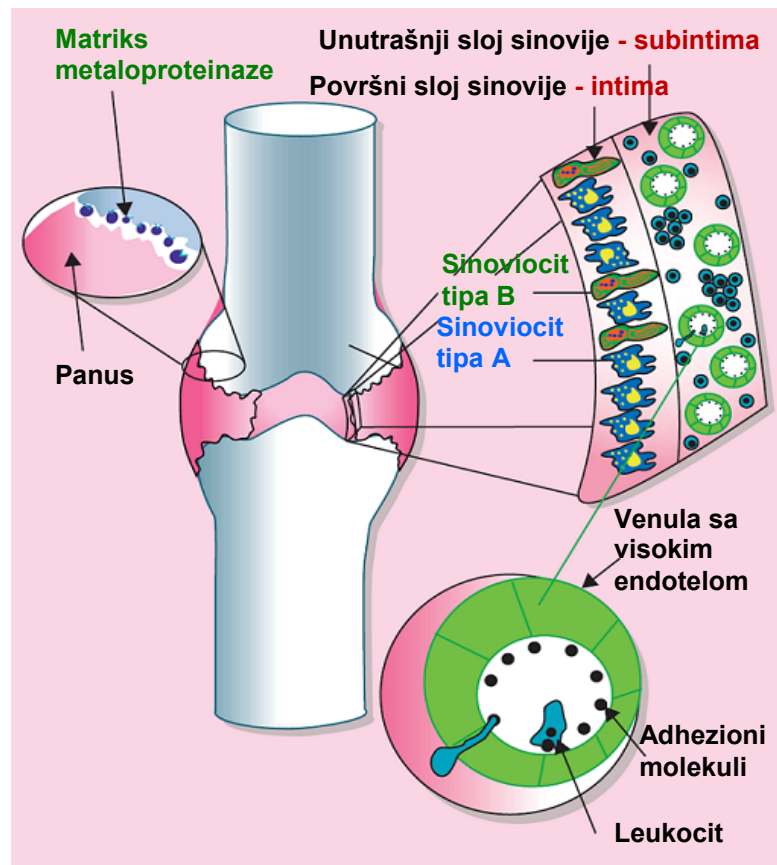
1.1.3 Patologija i patogeneza

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 endotelinih 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

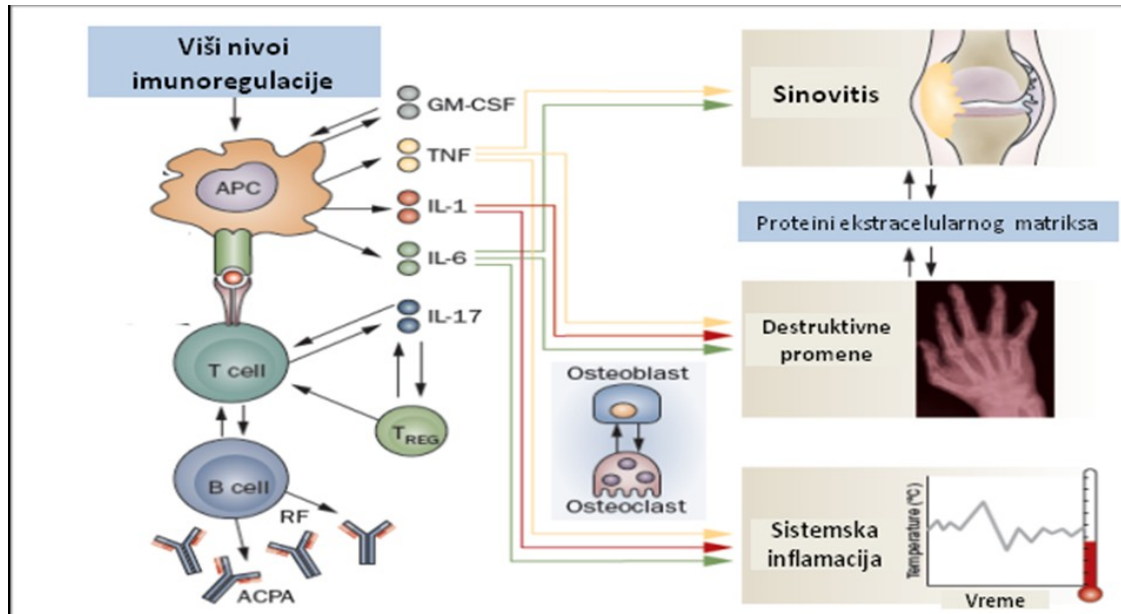
metaloproteinaza (MMP) od strane B sinoviocita. Panus zatim urasta u zglobnu hrskavicu i razgrađuje je zahvaljujući obilju proinflammatoryh citokina i destruktivnih enzima u svojim ćelijama. Pod uticajem citokina dolazi i do promene fenotipa sinoviocita koji stiču sposobnost stimulacije, diferencijacije 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 (Choy E 2012). 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).



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

Antigen prezentujuće ćelije (APC), 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.

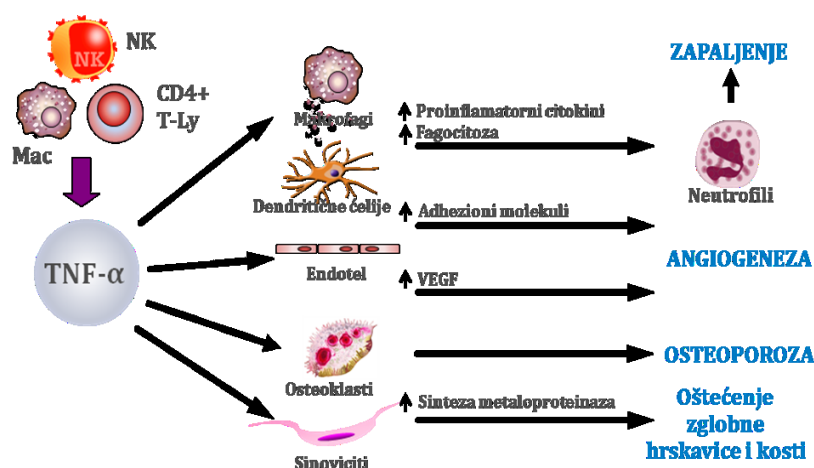
Antigen specifična T ćelija, preko površinskog T ćelijskog receptora, istovremeno prepoznaje sopstveni HLA molekul i nepoznati antigen i vezuje se za njih (van Vollenhoven RF 2009). Na ovaj način dolazi do aktivacije specifičnih T ćelija (Weyand CM i sar. 1999), njihove proliferacije i sekrecije brojnih citokina, pre svega interferona gama (INF- γ) 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 hondroците, 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 (Paleolog EM 2002, Teitelbaum SL.2000). U ranom RA, u sinoviji dominira klasična slika Th1 ćelijskog odgovora sa povećanom produkcijom INF- γ 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- α), interleukin 6 (IL-6) i granulocitni faktor stimulacije makrofaga (GM-CSF). Oni posreduju u destrukciji tkiva koja je karakteristična za RA (Smith JB i sar. 2002, Goronzy JJ i sar. 2009). Danas se zna da

u in vitro uslovima TNF- α 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 (Teitelbaum SL.2000, Schett G 2007).

U sinoviji su takođe prisutni i antiinflamatorni citokini, kao što su: IL-10, IL-4, IL-13 i transformišući faktor rasta β (TGF- β), 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.

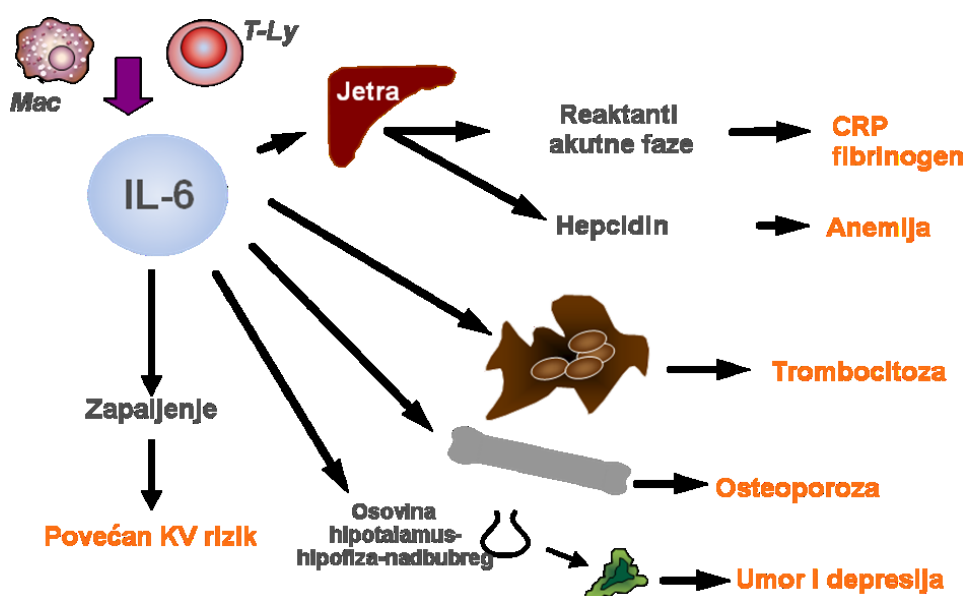
Patogeneza ekstraartikularnih manifestacija je manje jasna zato što u zahvaćenim područjima nema sinovijalnog tkiva. Dok u sinoviji dominira Th1 ćelijski odgovor u perifernoj krvi bolesnika sa reumatoidnim artritisom prisutna je velika populacija CD4⁺ T limfocita kojima nedostaje površinski CD28 molekul (CD4⁺CD28^{nut} T limfociti). Smatra se da je njihova produkcija stimulirana 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.

Za pojavu ekstraartikularnih manifestacija odgovorni su i neki od proinflamatornih citokina koji se normalno nalaze u sinoviji. Oni se 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- α 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, Nikolaisen C i sar 2008), umor i raspoloženje (Chrousos G i sar. 1995, Straub R i sar. 2007, Perlstein R i sar. 1993, Eijsbouts AM i sar. 2005), 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).

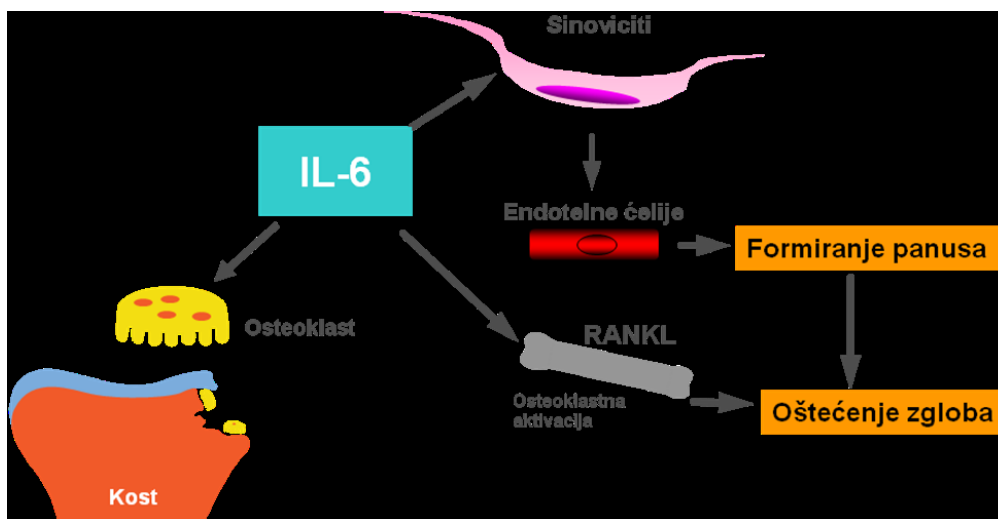


Slika 1.4. IL-6 ispoljava pleotropno dejstvo. Na slici je sumiran doprinos IL-6 sistemskim efektima reumatoidnog artritisa uključujući odgovor akutne faze, anemiju, umor i raspoloženje, sistemsku osteoporozu i trombocitozu, metabolizam lipida i porast KV rizika

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 sintezu proteina 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, Nikolaisen C i sar 2008). 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, Eijsbouts AM i sar. 2005) 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 umanja inflamatorni odgovor, primarno supresijom produkcije TNF- α i IL-1.

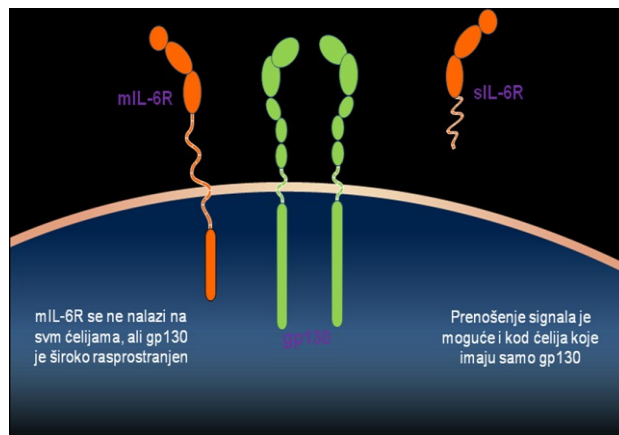


VEGF = vascular endothelial growth factor; MMPs = matrix metalloproteinases, RANKL= RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B) ligand,

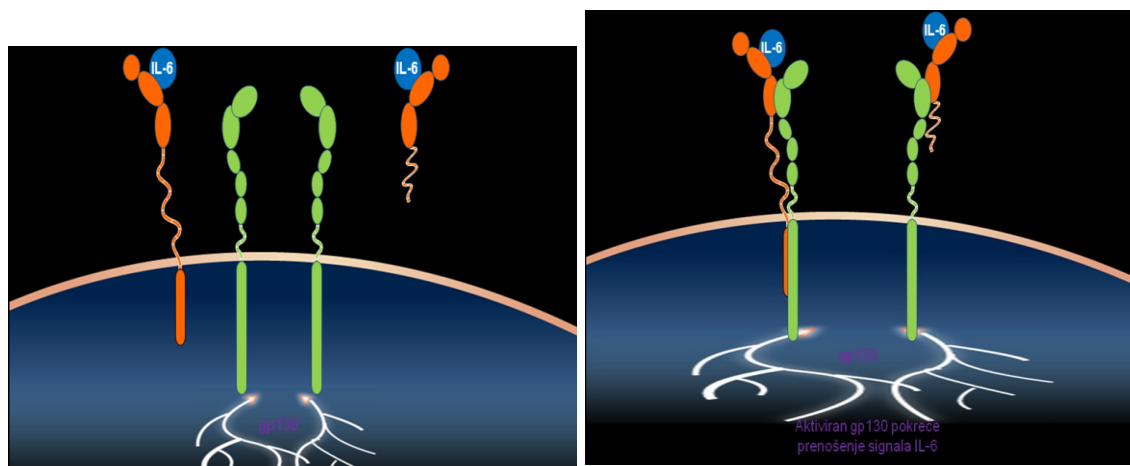
Slika 1.5. Efekat IL-6 na kosti i zglobove u RA. IL-6 aktivira osteoklaste koji resorbuju kost i na taj način dovodi do erozija na kostima u RA. Takođe preko formiranja panusa i dejstva MMPs dovodi do oštećenja zglobova

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.

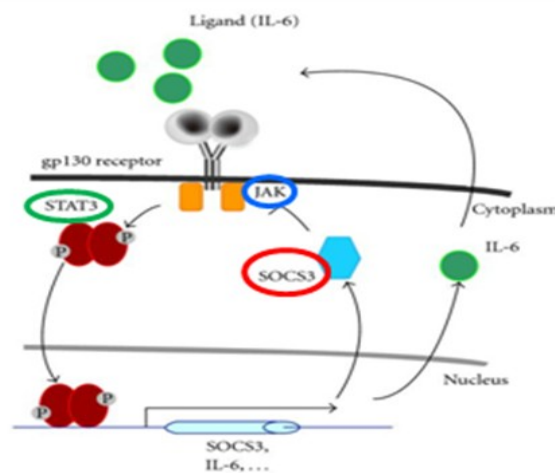


Slika 1.6. Receptor za IL-6. Receptor se sastoji iz: membranskog dela (mIL-6) koji je vezan za za ćelijsku membranu i solubilnog dela (sIL-6R) koji nastaje proteolizom vanćelijskih delova mIL-6R ili alternativnim povezivanjem (spajanjem) mRNA. Treći deo IL-6 receptora je glikoprotein (gp)130 koji se 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 mL-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-supressors 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 bolesti 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-Gamboaa L i sar. 2006). Utvrđeno je da oni sintetišu i proinflamatorne citokine, pre svega TNF- α , 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 antitela, 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, bronhialitis, fibroza pluća. Poslednjih godina se kao posebna vanzglobna manifestacija bolesti izdvaja ishemijska bolest srca zbog ubrzane 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, ubrzana ateroskleroza

1.1.6 Dijagnoza i procena aktivnosti

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 uključnim 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.

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 - mDAS28), kojim se procenjuje bol i otok 28 zglobova na tipičnim zglobnim područjima za reumatoidni artritis (Tabela 4.2) (Prevo ML 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 procenjuju pomoću vizuelne analogne skale – VAS. Koristi se kako subjektivna procena od strane bolesnika, tako i 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 proinflammatoryh 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. U svakodnevnom radu takođe se koristi ultrasonografski pregled zglobova.

1.1.7 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.

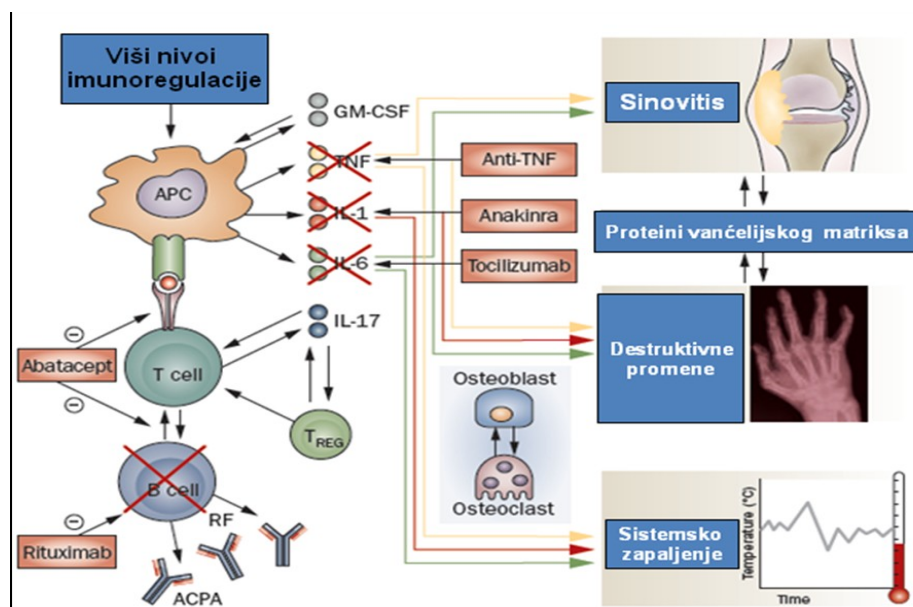
Saznanja da se radiološke promene na zglobovima (erozije i resorpcija subhondralne kosti) mogu javiti unutar prve 2-3 godine bolesti, nametnulo je potrebu za ranom i agresivnom terapijom. Postavljen je novi cilj u lečenju reumatoidnog artritisa - usporiti progresiju strukturnih oštećenja zglobova. Tako 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 metotrexatom. 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.

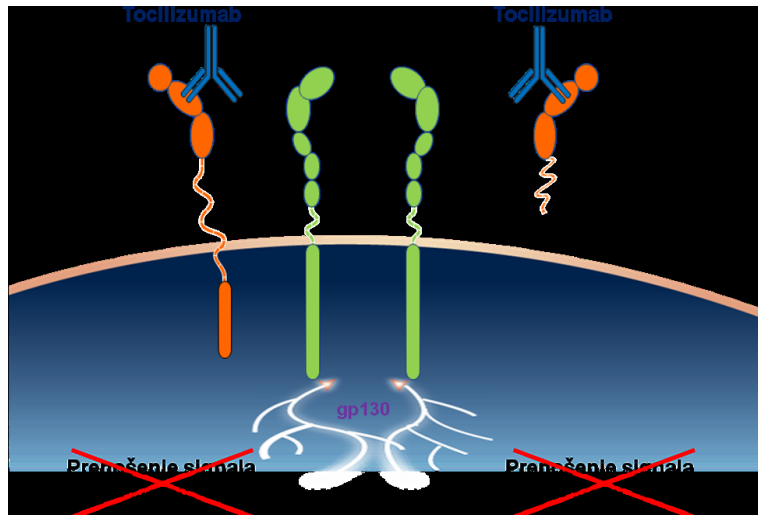
U slučaju refraktarnih oblika bolesti, danas se rutinski u terapiju uvode tzv. biološki lekovi, tj. anticitokinska terapija koja je usmerena na blokiranje funkcije TNF α (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol), kao i terapija anti CD 20 monoklonskim antitelima (rituximab)(Slika 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. 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 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.



Slika 1.10. Blokada prenosa signala IL-6 vezivanjem leka za njegovo mesto na 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 (Mylykangas-Luosujarvi R i sar. 1995, Van Doornum S i sar. 2002, Goodson N 2002, 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 čak 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 srčane slabosti, kao i to da se ovaj rizik ne može objasniti porastom tradicionalnih faktora rizika (Nicola PJ i sar. 2005). Važno je istaći da je povećan rizik za razvoj infarkta miokarda zapažen još u fazi ranog poliartritisa ukoliko su bolesnici seropozitivni, a oni su i 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 KVB, nego žene u opštoj populaciji. Zbog značaja KVB u bolesnika sa RA Evropsko udruženje reumatologa je definisalo preporuke za smanjenje KV rizika (Peters MJ i sar. 2010). Oni potenciraju da su seropozitivnost, visoka aktivnost bolesti i trajanje RA preko 10 godina, glavni faktori rizika za povećan KV rizik.

Pravu učestalost kardiovaskularnih bolesti je teško tačno proceniti jer one pokazuju sklonost da ostaju asimptomatske u bolesnika sa reumatoidnim artritismom. (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 pektoris 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 artritismom 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

nedavno 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).

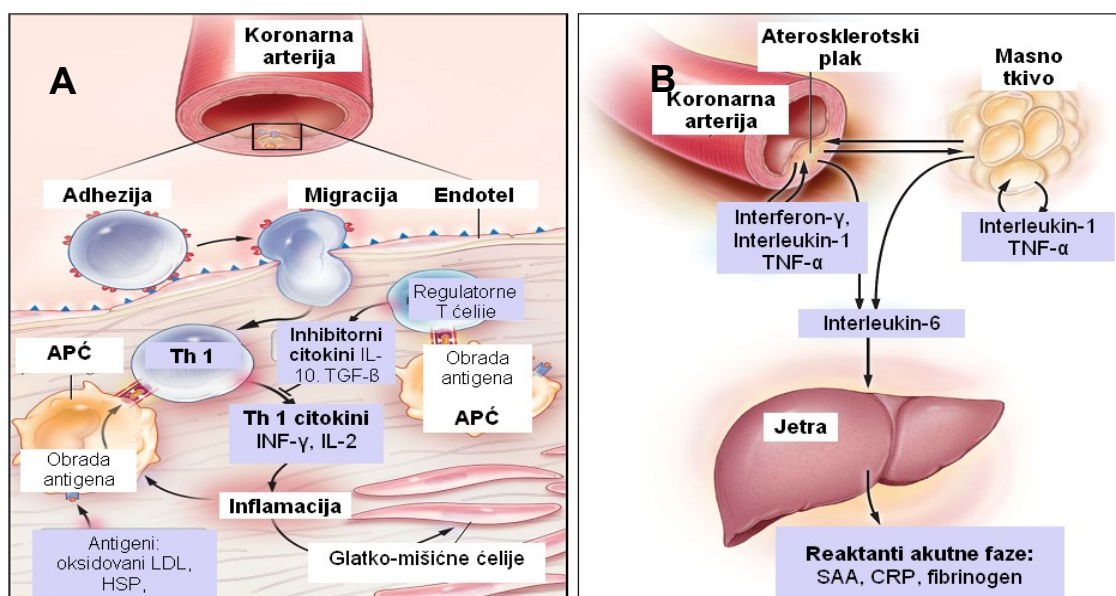
U bolesnika sa visokim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti, važno je rano otkrivanje aterosklerotskih promena, da bi se prevenirala ireverzibilna oštećenja. Kao senzitivni marker rane, subkliničke ateroskleroze danas se smatra porast debljine intimo-medijalnog kompleksa, tzv. intima-media thickness (IMT) (deGroot E i sar. 2004). Pokazano je da prisustvo ateroskleroze karotidnih arterija strogo koreliše sa ateroskleroznim promenama na koronarnim arterijama, dok porast IMT-a koreliše sa ispoljenom koronarnom bolešću (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 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 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 artritismom, sprovedene su i studije prevalencije asimptomatske ateroskleroze. Merenjem debljine intimo-medijalnog kompleksa karotidnih arterija u bolesnika se reumatoidnim artritismom 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, Giles JT i sar 2015). U većini ovih studija je pokazano da je RA 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. Rezultati brojnih studija su ukazali na značaj zapaljenskog procesa u razvoju ateroskleroze i održavanju stabilnosti plaka (Ross R i sar. 1999). Postoje i saopštenja o isprepletenosti zapaljenskog procesa i imunoloških mehanizama u patogenezu ateroskleroze, a takođe se naglašava iznenađujuća sličnost u zapaljensko-imunološkom odgovoru u aterosklerozi i reumatoidnom artritisu (Pasceri V i sar. 1999)



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

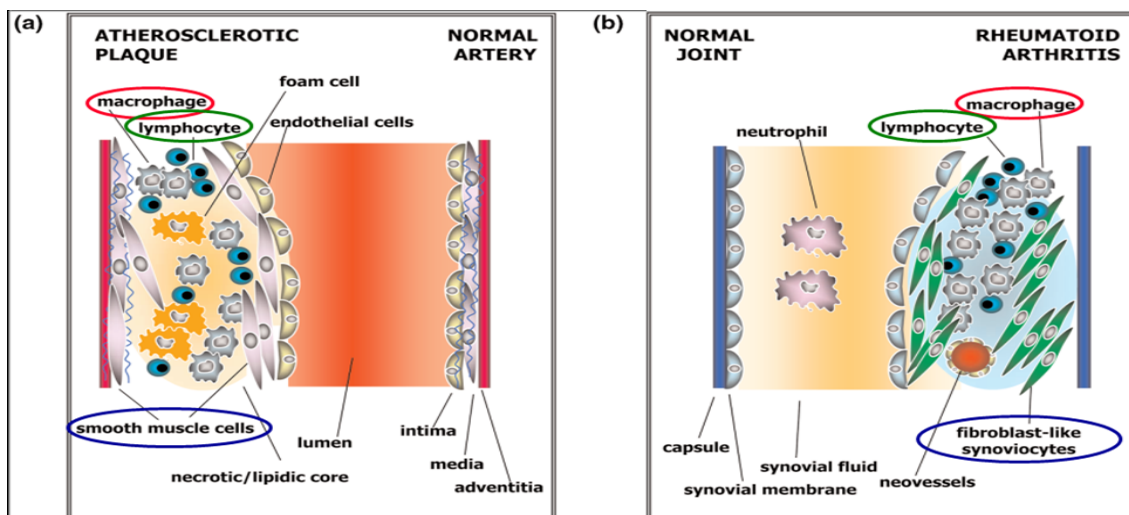
B) Citokinska kaskada – Imunološki aktivne ćelije unutar plaka produkuju citokine (INF- γ , IL-1, TNF) koji indukuju produkciji IL-6. Ovi citokini se takođe stvaraju u masnom tkivu bolesnika sa metaboličkim sindromom. IL-6 stimuliše stvaranje reaktanata akutne faze u jetri

Imunocitohemijskim ispitivanjem aterosklerotskih lezija, dokazano je značajno prisustvo T limfocita i makrofaga čiji zapaljenski produkti čine citokinski profil zrelog aterosklerotskog plaka (Frostegard 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).

Ovo je potvrđeno nalazima da su povišeni nivoi adhezionih 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 CRP-a 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 artritismom, a proinflamatorni citokini TNF- α , 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. Sličnosti između aterosklerotskog plaka i sinovije kod bolesnika sa RA su prikazane na slici 1.12. (Full LE i sar. 2009).



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 nemaju direktno destruktivno dejstvo (kao što u dijabetesu T ćel direktno razaraju ostrvca pankreasa), već počinju složene interakcije sa tkivnim ćelijama, stimulišu njihovu proliferaciju, menjaju njihova svojstva i fenotip i doprinose upalnom procesu i razaranju tkiva

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.

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

1.2.3 Faktori rizika za ubrzanu aterosklerozu u reumatoidnom artritisu – veza između hroničnog zapaljenja 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 ovih bolesnika javljaju otprilike jednu deceniju ranije (Bacon PA i sar. 2002) ukazujući da reumatoidni artritis, predstavlja nezavisni faktor rizika za razvoj ishemijske bolesti srca, koji se poistovećuje sa onim kod bolesnika sa diabetesom (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 bolesti i ima veliki značaj za razvoj ateroskleroze (Sattar N i sar. 2003, del Rincon I i sar. 2003, Solomon DH i sar. 2004, Solomon i sar 2015, Liao KP i sar 2015). U bolesnika sa reumatoidnim artritisom je 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 nakon kontrole za tradicionalne faktore rizika i prateći

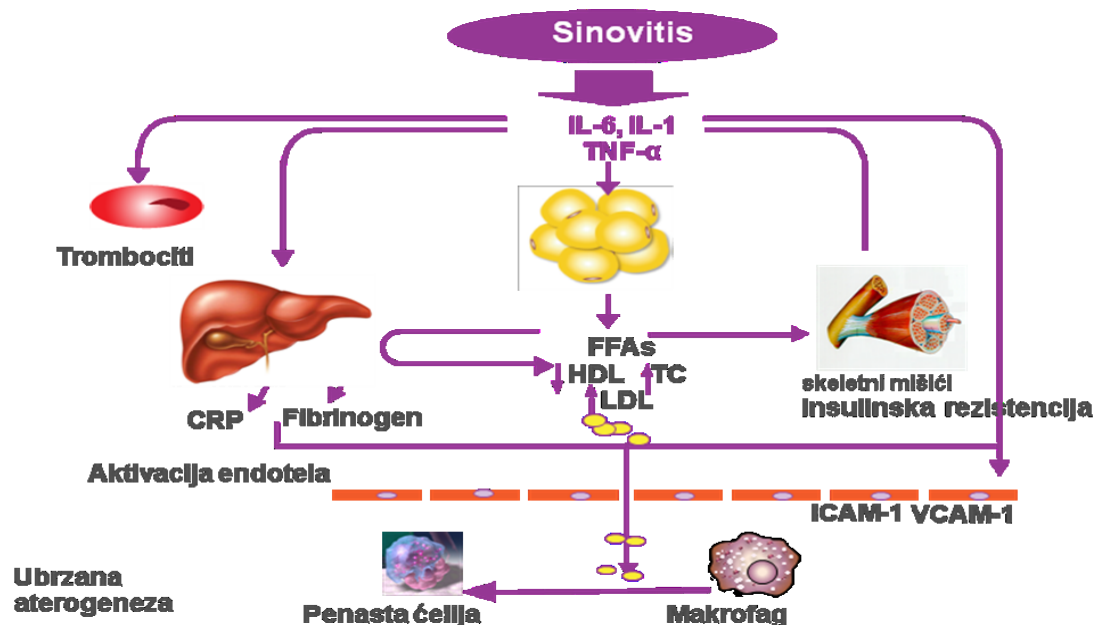
komorbiditet (Kremers HM i sar. 2008) a ističe se i doprinos kumulativnog efekta prolongirane inflamacije (Chung CP i sar. 2005).

Primarno mesto inflamacije u reumatoidnom artritisu je sinovijalno tkivo iz koga se oslobađaju citokini koji imaju pleotropna dejstva. Pored uloge u regulaciji imunološkog odgovora, posreduju i u brojnim metaboličkim procesima. 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.

Među najvažnijim je dislipoproteinemija koja je pokazana u mnogim radovima i ističe se njena povezanost sa odgovorom akutne faze. 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. Takođe se ističe 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 holesterol gubi ulogu i u drugim procesima što rezultuje smanjenjem njegovog antiinflamatornog i ateroprotektivnog efekta (Choy E i sar. 2014). Sem aktivnosti bolesti, na lipidni status utiču i lekovi koji se koriste u terapiji RA (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 (Wallace DJ i sar. 1990). Mehanizam nije poznat a pretpostavlja se da smanjuje sintezu holesterola u jetri ili dovodi do ushodne regulacije LDL receptora (Munro R i sar. 1997). Sa druge, lekovi koji modifikuju tok bolesti, a posebno MTX, zbog snažne supresije zapaljenske aktivnosti, smanjuju KV rizik (Roubille C i sar. 2015).

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 holesterolom predisponirane za razvoj RA i smatraju da dele zajedničke genetske karakteristike (van Halm VP i sar. 2007).

Pored dislipoproteinemije, značajnu ulogu ima i povećana insulinska rezistencija, čiji je doprinos u razvoju ateroskleroze u opštoj populaciji dobro poznat (Gast KB i sar 2012; Sciacqua A i sar 2013), a o čijem doprinosu ubrzanoj aterosklerozi u bolesnika sa RA će biti posebno reči.



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.

Tabela 1.3. Sličnosti između metaboličkog sindroma i reumatoidnog artritisa.

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

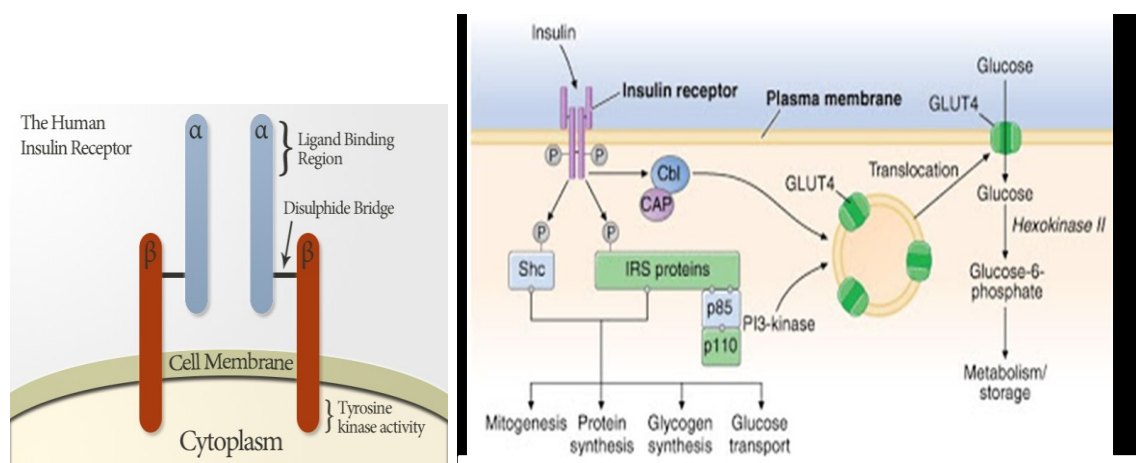
Navedene metaboličke abnormalnosti zajedno čine tzv. metabolički sindrom koji pokazuje značajne sličnosti sa RA (Tabela 4)(Kozera L i sar. 2011). One mogu biti u

tesnoj vezi sa stepenom sistemske inflamacije, ali isto tako mogu biti karakteristika same bolesti kao deo imunoloških procesa koji su nezavisni od inflamacije. 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).

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).



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

Insulinski receptor je glikoprotein koji se sastoji od 2 α podjedinice i 2 β podjedinice koje su spojene disulfidnom vezom. Intracelularni deo β podjedinice čini tirozin kinaza koja je neaktivna bez fosforilacije. Čim se insulin veže za α 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 transporter 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. **Na hepatocitima** se pak nalazi GLUT2 molekul koji se ponaša na isti način kao i GLUT4 s tim što je insulin nezavistan. **Translokaciju GLUT-4** molekula iz citoplazme do ćelijske membrane, sem insulina, u mišićnim ćelijama omogućuje jedino još i fizička aktivnost.

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.

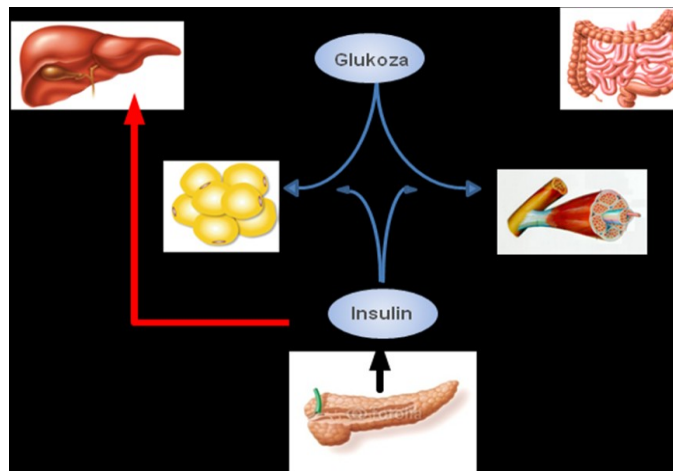
Za metabolizam glukoze važnu ulogu ima i **uticaj insulina na metabolizam masti**. Najvažniji je negativni efekat na lipolizu u masnim ćelijama, putem inhibicije enzima lipaze koja razlaže trigliceride u slobodne masne kiseline koje su supstrat za glukoneogenezu u jetri.

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 β 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.

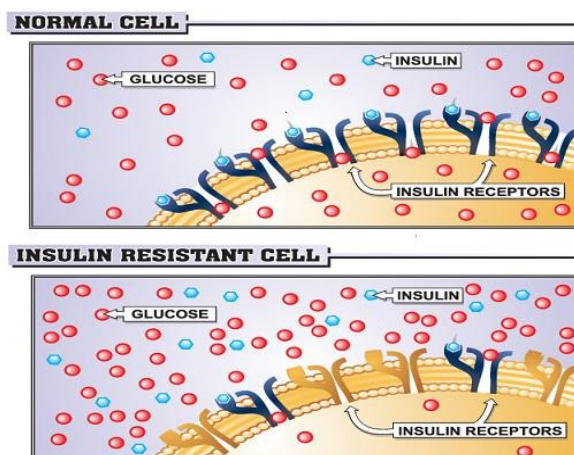
Za normalan metabolizam glukoze i održavanje homeostaze u organizmu najvažnija su dva procesa:

- 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 β -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 β -ćelije pankreasa odgovaraju ponetcirciranjem lučenja insulina da bi prevenirale hiperglikemiju. Samo u slučaju izistanka ove funkcije β 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 efekat. Uprkos opsežnim ispitivanjima tačan razlog nastanka insulinske rezistencije još uvek nije definisan. Postoje brojni poremećaji 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 triger u nastanku insulinske rezistencije. Mnogi smatraju da je primarni poremećaj rezistencija na nivou receptora, koja može biti posledica: smanjene senzitivnosti tkiva na insulin ili smanjenog odgovora tkiva na insulin. Ovi poremećaji kao krajnji rezultat imaju smanjenje preuzimanja glukoze u tkiva i razvoj hiperglikemije (Slika 1.16).



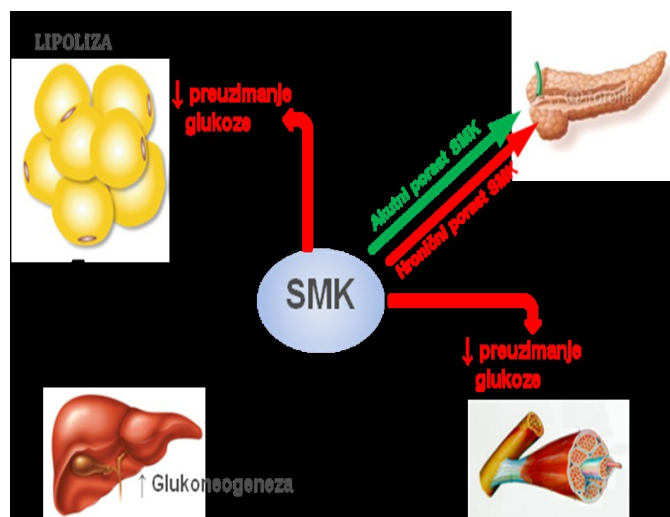
Slika 1.16. Uprošćen šematski prikaz transporta glukoze u ćeliju - insulinski receptor i receptor za transport glukoze u ćeliju su prikazani zajedno. A) Normalan transport glukoze u ćeliju nakon aktivacije insulinskog receptora. B) Insulinska rezistencija na nivou receptora onemogućava vezivanje insulina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

Sa razvojem hiperglikemije javlja se kompenzatorna hiperinsulinemiju a potom dolazi do iscrpljivanja β ćelija i javlja se *hipoinsulinizam tj. prava insulinopenija*.. Ovo dovodi do dalje intolerancije glukoze ili do klinički ispoljenog T2DM. Ovo se dešava kao posledica niza poremećaja: 1) pojačano je konzumiranje hrane zbog gubitka inhibitornog signala u hipotalamusu, 2) smanjeno je preuzimanje glukoze od strane mišića i masnog tkiva, i 3)

pojačana je produkcija glukoze od strane jetre zbog gubitka inhibitorynog 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 čega se razvija masna jetra.

Sa druge strane, povećane koncentracije SMK u krvi sprečavaju preuzimanje glukoze u mišiće i masno tkivo i deluju inhibitoryno na β -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 β ćelije pankreasa zbog čega govorimo o tzv. **'glukolipotoksičnosti'** sa nekontrolisanim daljim pogoršanjem hiperglikemije (Stumvoll M i sar. 2005, Assimacopoulos-Jeannet F 2004, 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) β ćelija pankreasa sa razvojem niza poremećaja usled hipoinsulinemije. Nije poznato koji je poremećaj primaran, a pretpostavlja se da su potrebne i insulinska rezistencija i disfunkcija B ćelija da bi se razvio T2DM. Zbog toga govorimo o **kritičnoj ulozi β ćelija pankreasa u razvoju T2DM**.



Slika 1.17. Slobodne masne kiseline (SMK) imaju nekoliko uloga u homeostazi glukoze. Lipoliza u adipocitima je suprimirana insulinom i normalno se dešava samo između obroka kada je nivo insulina 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.

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 insulinske 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 i iz drugih tkiva, u okviru nekih hroničnih zapaljenskih bolesti, upravo 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 (Wagenknecht LE i sar 2003). Takođe je pokazano da su starost i abdominalna gojaznost glavne determinante i oslabljene insulinske sekrecije. Rezultati istraživanja tokom poslednje decenije su pokazali da je značaj β -ćelija pankreasa, koji je bio rezervisan za patogenezu T1DM, nepošteno zanemaran u insulinskoj rezistenciji i T2DM. Naime, danas se govori i o inflamaciji na nivou β -ćelija pankreasa kao primarnom poremećaju koji dovodi do oštećenja β -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 β ćelija pankreasa. U normalnim uslovima, koncentracija glukoze je regulisana insulin zavisnom produkcijom glukoze od strane jetre, dok nivo insulina zavisi od odgovora β ćelija pankreasa na koncentraciju glukoze. Prema tome, **insulinska rezistencija predstavlja smanjenu sposobnost insulina da spreči glukoneogenezu u jetri, a disfunkcija β ćelija pankreasa predstavlja smanjen odgovor β ćelija na glukozom stimulisanu sekreciju insulina.**

1.3.3 Procena insulinske senzitivnosti, funkcije β 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 (Wallace TM i sar 2004). 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 (Kotronen A i sar 2007).

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 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 insulinskoj rezistenciji, 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 assesment of beta cell function HOMA-B). Fiziološke osnove prema kojima su definisani ovi modeli su: koncentracija jutarnjeg (fasting) insulina u serumu je 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) $HOMA-IR = [\text{insulin (mU/l)} \times \text{glukoza (mmol/l)}] \div 22.5$, odnosno b) $HOMA-B = [20 \times \text{insulin (mU/l)}] \div [\text{glukoza (mmol/l)} - 3.5]$.

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

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 insulinsku rezistenciju, 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 insulinskom rezistencijom.

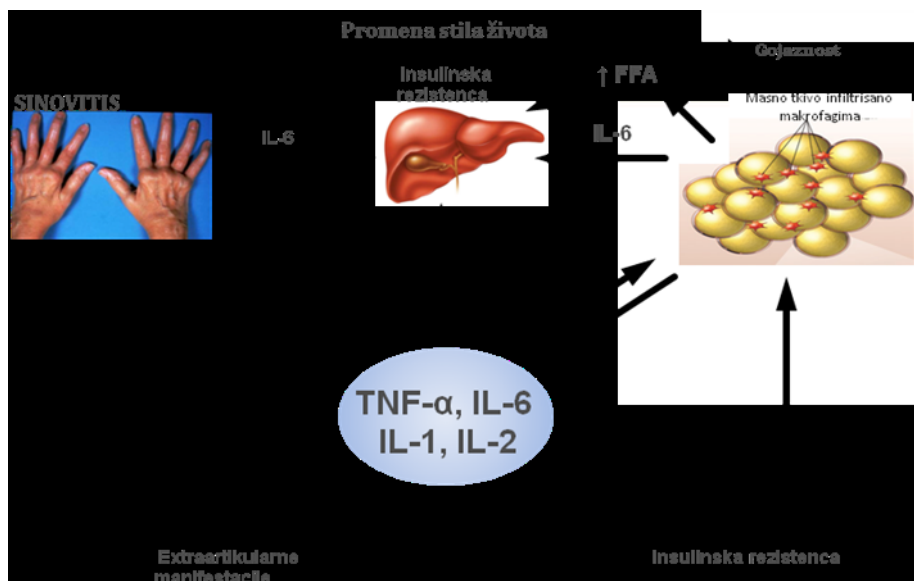
1.3.4 Metabolizam glukoze i insulinska rezistencija u reumatoidnom artritisu: dualni efekat proinflamatornih citokina i dislipidemije

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- α , 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).

Uprkos ovakvim nalazima, zainteresovanost za insulinsku rezistenciju u bolesnika sa RA je porasla tek početkom ovog veka, a nakon porasta svesti o stepenu KV 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 sa KVB (McFarlane SI i sar. 2001, Despres JP i sar. 1996, Gast KB i sar 2012, Sciacqua A i sar. 2013), kao i poznat 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- α i IL-6 u patogenezi RA, u žiži interesovanja su se našla razmišljanja o sličnosti između insulinske rezistencije i reumatoidnog artritisa (Slika 1.18). 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).



Slika 1.18. Sličnosti između patofiziologije insulinske rezistencije i reumatoidnog artritisa.

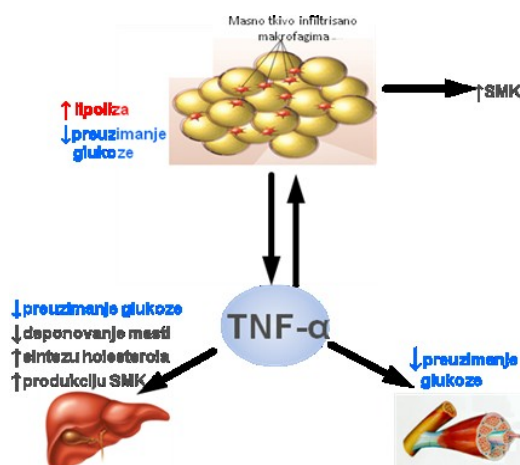
Stanje hronične inflamacije se u pacijenata sa RA održava perzistiranjem proinflamatornih citokina čija potentnost utiče na stepen agresivnosti bolesti i pojavu ekstraartikularnih manifestacija. Makrofagi koji infiltrišu masno tkivo su važan izvor proinflamatornih citokina. Aktivacija ovih citokina vodi ka IR i drugim ekstraartikularnim manifestacijama u RA.

Zajednička karakteristika 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 α 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), što doprinosi porastu insulinske rezistencije. 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 proinflammatoryh 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.

1.3.4.1 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 aktivnost** TNF- α 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).

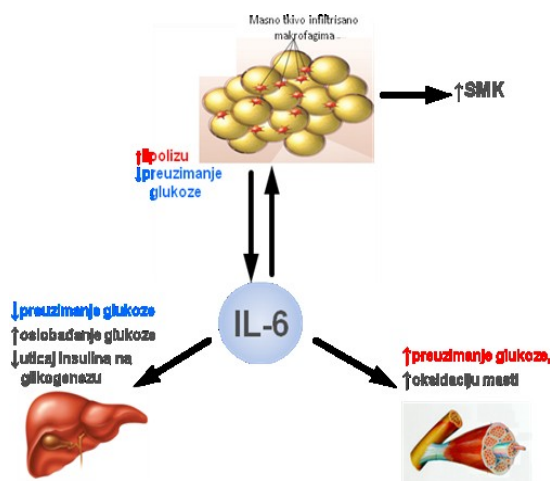


Slika 1.19. Osnovna aktivnost TNF- α je da poveća insulinsku rezistenciju na nivou jetre, mišića i masnog tkiva tako što smanjuje preuzimanje glukoze u tkiva. Dodatan uticaj na jetru uključuje povećanu produkciju slobodnih masnih kiselina i sintezu holesterola kao i smanjeno deponovanje slobodnih masnih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

TNF- α 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.

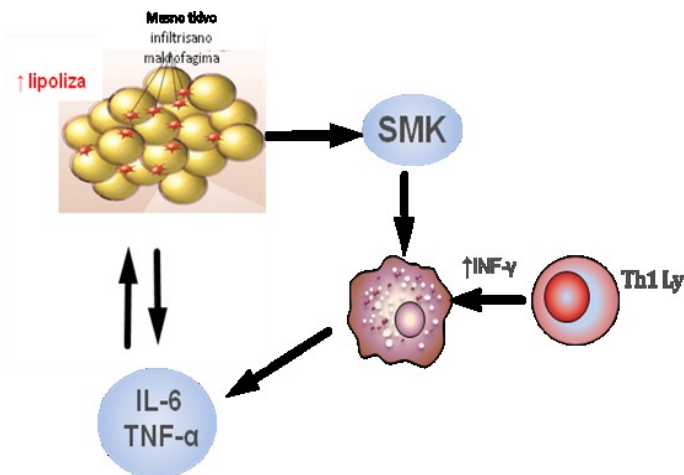
Osnovna (primarna) aktivnost IL-6 je da poveća insulinsku rezistenciju na nivou jetre i masnog tkiva dok na mišiće ima povoljan efekat. Dodatan uticaj na jetru uključuje povećanje produkcije glukoze i inhibicija insulinom posredovane glikogeneze. Takođe povećava hiperlipidemiju u jetri (Slika 1.20). 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- α i IL-6, kreirajući ciklus sa pozitivnom povratnom spregom (Liang CP i sar. 2007)(Slika 1.21). Na ovaj način se samo još više potenciraju negativni efekti 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- γ tokom Th1 ćelijskog odgovora kada luče iste citokine.



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

1.3.4.2 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- α 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-inflatornim 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

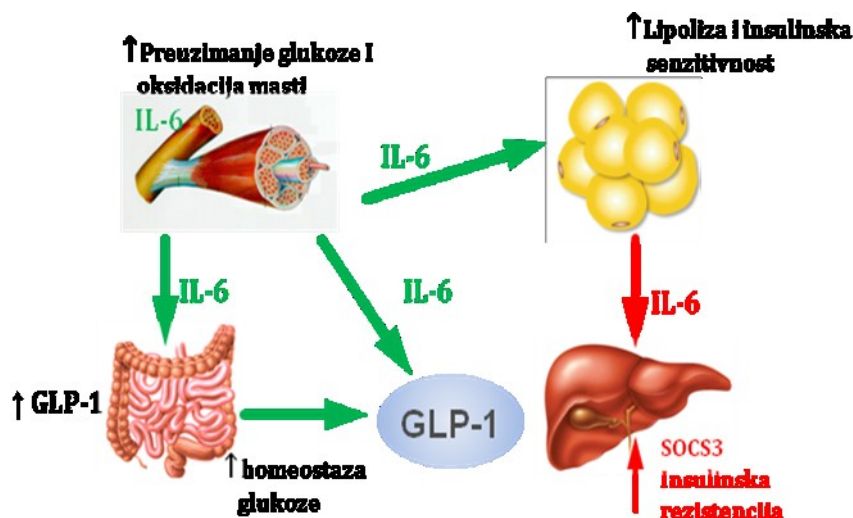
jer dovodi do povećanja IS u celom telu. Interesantno je da skeletni mišići tokom kontrakcije **postaju glavni izvor IL-6**, povećavajući nivo u plazmi i do 100 puta (Starkie RL i sar. 2001), što ukazuje da IL-6 posreduje u nekim povoljnim efektima vežbanja na IR (Steensberg A i sar. 2002, Febbraio MA, 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?

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.



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).

Ako sumiramo uloge IL-6 u zapaljenskom odgovoru, u metabolizmu glukoze i lipida, onda ne iznenađuje isprepletenost inflamacije i metaboličkih promena, koje vremenom vode ubrzanjoj aterosklerozi kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. 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.

1.3.4.3 Insulinska rezistencija i funkcija beta ćelija pankreasa u bolesnika sa reumatoidnim artritismom

U bolesnika sa RA je nađena povećana zastupljenost insulinske rezistencije u odnosu na kontrolnu grupu zdravih (La Montagna G i sar. 2007, Chung CP i sar. 2008, Shahin D i sar. 2010, Mirjafari H i sar 2011). Procenat bolesnika je bio različit, od 49% u studiji Chunga i sar do čak 89% u radu La Montagna i sar, uz različite načine definisanja »cut off« vrednosti za prisustvo povišene insulinske rezistencije. Takođe, važan uticaj su imali i dužina trajanja bolesti i vrsta terapije. U drugim radovima je međutim procenjivan opšti

stepen insulinske rezistencije i analiziran odnos sa parametrima aktivnosti bolesti, primenjenom terapijom i klasičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze (*Dessein PH i sar. J Rheumat 2002; Dessein PH i sar. ArthRheum 2002, La Montagna G i sar. 2007, Chung CP i sar. 2008, Shahin D i sar. 2010, Mirjafari H i sar. 2011, Hoes JN i sar 2011, Ferraz-Amaro I i sar 2013, Giles JT i sar 2015, Manrique-Arija S i sar 2015*). U većini radova je pokazana povezanost insulinske rezistencije sa klasičnim faktorima rizika, dok su rezultati u vezi drugih parametara bili dosta različiti i detaljno su analizirani u diskusiji..

Statistički značajna prediktivna vrednost **obima struka ili BMI** za porast insulinske rezistencije je pokazana u svim radovima (*Dessein PH i sar 2006, Chung CP i sar. 2008, Shahin i sar. 2010 Mirjafari H i sar 2011, Ferraz-Amaro I i sar 2013; Hoes JN i sar 2011; Manrique-Arija S i sar 2015, Giles JT i sar 2015*). **Hipertenzija** se pokazala kao važan faktor rizika u nekim (*Dessein PH i sar 2006; Mirjafari H i sar 2011, Ferraz-Amaro I i sar 2013*) a bez značajnosti u drugim studijama (*Chung CP i sar. 2008; Manrique-Arija S i sar 2015*). Za **nivo triglicerida** je u svim studijama dobijena pozitivna prediktivna vrednost koja je u nekim dostigla statističku značajnost (*Shahin i sar. 2010; Mirjafari H i sar 2011*), dok je u drugim bila bez (*Chung CP i sar. 2008; Manrique-Arija S i sar 2015*) ili na granici značajnosti (*Ferraz-Amaro I i sar 2013*).

U nekim studijama je dobijena povezanost insulinske rezistencije sa **markerima zapaljenja** poput SE i CRP-a (*Dessein PH i sar.2006, Shahin i sar.2010, Chung CP i sar. 2008 i Giles JT i sar 2015*), dok je u drugim ta povezanost izostala (*Mirjafari H i sar 2011, Ferraz-Amaro I i sar 2013, Manrique-Arija S i sar 2015*).

Prema dostupnoj literaturi, do sada je u nekoliko studija analiziran odnos koncentracije **TNF α** i **IL-6** i stepena insulinske rezistencije. U nekim je dobijena statistički značajna povezanost (*Chung CP i sar. 2008, Chen DY i sar 2015*), a u drugim ne (*Kang Y i sar 2013; Giles JT i sar 2015. Manrique-Arija S i sar 2015*).

Prediktivna vrednost **aktivnosti bolesti** za porast stepena IR je analizirana u svim studijama (*Dessein PH i sar.2006, Hoes JN i sar 2011; Mirjafari H i sar 2011; Ferraz-Amaro I i sar 2013; Giles JT i sar 2015; Manrique-Arija S i sar 2015, Chen DY i sar 2015*). *Dessein i sar* su u koleracijama dobili značajnu povezanost HOMA-IR sa DAS28-SE i VAS skorom, a bez značajnosti za broj bolnih i otečenih zglobova, dok su *Mirjafari i sar* našli prediktivnu vrednost za broj osetljivih zglobova i za vrednost HAQ skora, ali ne i za DAS28-CRP. *Chen i sar* su dobili pozitivnu korelaciju sa DAS28-SE u ove godine publikovanoj studiji. U radu *Gilesa i sar* za DAS28 nije dobijena pozitivna prediktivna vrednost za porast insulinske rezistencije (*Giles JT i sar 2015*), a isti nalaz su dobili i autori koji su analizirali grupu bolesnika sa ranim RA bez prethodne antiinflamatorne terapije (*Manrique-Arija S i sar 2015*). Slične rezultate su dobili i *Hoes i*

Amaro u svojim analizama. Za razliku od navedenih, neki autori su odnos aktivnosti bolesti i stepena insulinske rezistencije analizirali na drugačiji način (*Shahin i sar. 2010; Montagna G i sar 2007*). Podelivši bolesnike prema nivou aktivnosti bolesti, ovi autori su dobili značajno veći stepen HOMA2-IR kod bolesnika sa visokom aktivnošću RA.

Od ostalih karakteristika RA, najviše je testirano prisustvo RF i/ili anti CCP antitela. Statistički značajna prediktivna vrednost seropozitivnosti je dobijena u nekim radovima (*Mirjafari H i sar 2011; Giles JT i sar 2015; Manrique-Arija S i sar 2015*) dok je izostala u drugim radovima (*Ferraz-Amaro I i sar 2013*). Nedavno je pokazano da je samo prisustvo RA nezavisni prediktor porasta insulinske rezistencije (*Hoes JN i sar. 2011*). Analizom prediktivna vrednost antiinflamatorne terapije za porast insulinske rezistencije dobijeni su različiti rezultati koji su detaljnije analizirani u diskusiji.

Za održavanje normalne koncentracije glukoze u serumu, pored očuvane osetljivosti perifernih tkiva na dejstvo insulina, izuzetan značaj ima i normalna funkcija β -ćelija pankreasa. Pod normalnom funkcijom β -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 β -ćelije odgovaraju povećanjem lučenja insulina da bi prevenirale hiperglikemiju. Samo u slučaju izostanka ove uloge β -ćelija pankreasa dolazi do manifestne hiperglikemije.

Zbog svega toga, kod bolesnika sa RA je analizirana i sposobnost beta ćelija da povećaju sekreciju insulina kao odgovor na razvoj IR, preko sličnog modela kao za insulinsku rezistenciju (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 nekim studijama u obrnutom odnosu sa stepenom aktivnosti bolesti (*Dessein PH i sar. 2006*). Analiza klasičnih i bolest specifičnih faktora rizika za poremećaj metabolizma glukoze, kao i uticaj antiinflamatorne terapije, je detaljno dat u diskusiji.

Za pravilnu procenu funkcije β -ćelija pankreasa izuzetno su važne 2 stvari. Jedna je da funkcija β -ćelija pankreasa ne može da se interpretira u odsustvu merenja insulinske rezistencije, odnosno funkciju β -ćelija uvek posmatramo prema stepenu insulinske rezistencije. Druga je da stalno moramo imati na imu da HOMA-%B prikazuje sposobnost da se kompenzuje povećana insulinska rezistencija da bi se održala normoglikemija, a da je jedino vrednost C peptida prava mera sekretorne sposobnosti β -ćelija. Ranije je navedeno da se pored HOMA-B modela, za precizniju procenu sekretorne funkcije beta ćelija pankreasa koristi i proinsulin. On se izdvojio kao biomarker disfunkcije beta ćelija i za njega je pokazano da je indirektni prediktor IR (*Pfützner A i sar. 2005*). Takođe, u odnosu na insulinsku rezistenciju, proinsulin ima veću

povezanost sa KB mortalitetom i smatra se da sam doprinosi aterogenom i trombogenom procesu (Alssema M i sar. 2005). 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.

1.3.4.4 Insulinska rezistencija i subklinička ateroskleroza u bolesnika sa reumatoidnim artritismom

S obzirom na saznanja da je smanjena insulinska senzitivnost (tj. povećana 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; Gast KB i sar 2012; Sciacqua A i sar 2013*), ispitivan je njen uticaj na ubranu AS u bolesnika sa RA.

U do sada publikovanim studijama koje su analizirale povezanost insulinske rezistencije sa porastom IMT-a ili sa prisustvom aterosklerotskog plaka, dobijeni su različiti rezultati i još uvek se vode debate o doprinosu insulinske rezistencije ubranoj aterosklerozi u bolesnika sa reumatoidnim artritismom. U nekim studijama je pokazana povezanost HOMA-IR sa stepenom subkliničke ateroskleroze koja je definisana na različite načine (Pamuk ON i sar. 2006; La Montagna G i sar. 2007; Chung CP i sar. 2008; Chen DY i sar 2015) dok u drugim studijama nije (*Giles JT i sar 2015*). Do sada nema radova koji su ispitivali povezanost proinsulina sa subkliničkom aterosklerozom bilo u opštoj populaciji bilo u bolesnika sa reumatoidnim artritismom.

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 antizapaljesnog 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 maskirana 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-zavisan način. Sem navedenog, pokazano je da GC utiču i na α -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 glikokortikoida 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- α 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 aktivnost 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. Povoljen 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 STEPEN INSULINSKE REZISTENCIJE

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 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 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 pvojan efekat na insulinsku rezistenciju usled supresije inflamacije

3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Odrediti zastupljenost i stepen insulinske rezistencije i proceniti funkciju β -ćelija pankreasa u bolesnika sa reumatoidnim artritismom 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 β -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 artritismom 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.

Tabela 4.1. Dijagnostički kriterijumi za reumatoidni artritis

1. Jutarnja ukočenost	Najmanje jedan sat pre maksimalnog poboljšanja.
2. Artritis	Tri ili više zglobnih područja , potvrđenih lekarskim pregledom. Mogućih 14 zglobnih područja su: desni i levi proksimalni interfalangealni (PIP), metakarpofalangealni (MCP), ručja, laktovi, kolena, skočni i metatarzofalangealni (MTP) zglobovi Na bar jednom zglobnom području ruku (ručje, MCP, PIP) Simetrični artritis (istovremena zahvaćenost bilateralnih zglobnih područja)
3. Reumatoidni čvorići.	Potkožni čvorići iznad koštanih prominencija, ili ekstenzornih površina, ili u jukstaartikularnom predelu, koji su potvrđeni lekarskim pregledom
4. Seropozitivnost	Pozitivan reumatoidni faktor u serumu
5. Radiološke promene	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 dijagnozu bolesti je potrebno prisustvo 4 kriterijuma. Prva 4 kriterijuma moraju biti prisutna najkraće 6 nedelja.**
- Senzitivnost kriterijuma je 91%, a specifičnost 89%.

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 ≥ 94 cm za muškarce, ≥ 80 cm za žene iz Evrope) i ma koja dva od sledećih 4 kriterijuma: trigliceridi ≥ 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 ≥ 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

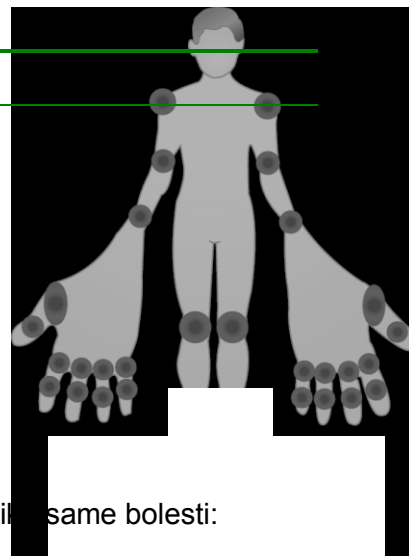
Za procenu aktivnosti reumatoidnog artritisa svim bolesnicima je određivan broj osetljivih i otečenih zglobova i rađena procena opšteg zdravstvenog stanja. Analiza je obuhvatala 28 zglobova na tipičnim zglobnim područjima za reumatoidni artritis (ramena, laktovi, ručja, metakarpofalangealni, proksimalni 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 4.2).

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

Posmatra se ukupno 28 zglobova:

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



Aktivnost reumatoidnog artritisa se određuje pomoću 4 karakteristika same bolesti:

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

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

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

Visoka aktivnost bolesti: $\text{DAS 28} > 5,1$; Umerena aktivnost bolesti: $3,2 < \text{DAS 28} \leq 5,1$

Niska aktivnost bolesti: $\text{DAS 28} \leq 3,2$; Remisija bolesti: $\text{DAS} < 2,6$

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 (Tabela 4.3).

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 β 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 β ćelija pankreasa. Ovi modeli su izračunavani prema formulama:

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

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

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 (Slika 4.1). 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 peptoda, 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.**

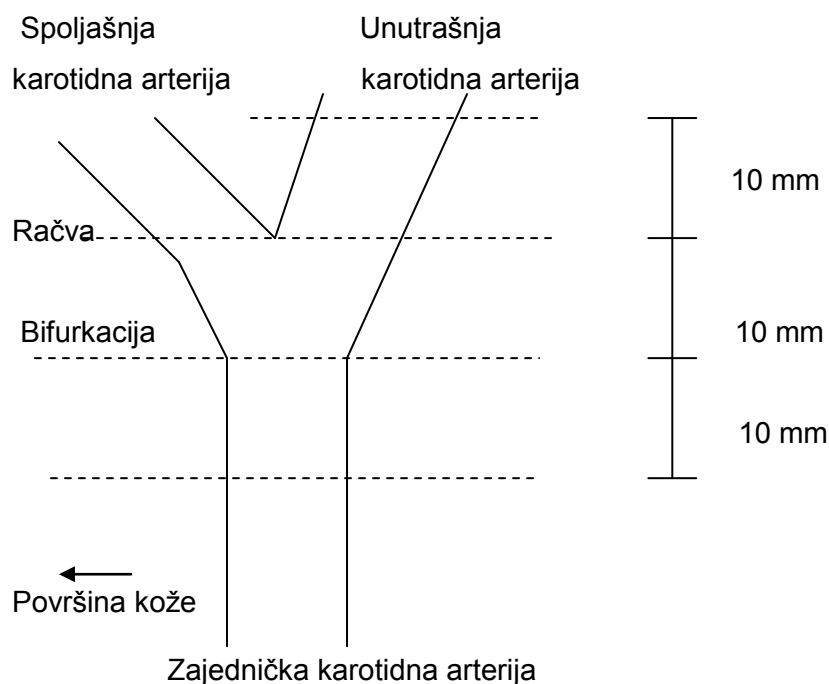
The image shows a web-based calculator interface for HOMA2-IR, HOMA-%B, and HOMA-%IS. The interface is titled "HOMA2 Calculator" and has a "Fasting values" section. In this section, "Plasma glucose" is set to 7.8 mmol/l and "Insulin" is set to 65 pmol/l. Below these inputs, the calculated values are displayed: %B is 45.6, %S is 74.5, and IR is 1.3. At the bottom of the interface, there are four buttons: "Calculate", "Copy", "Print", and "Exit".

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>.

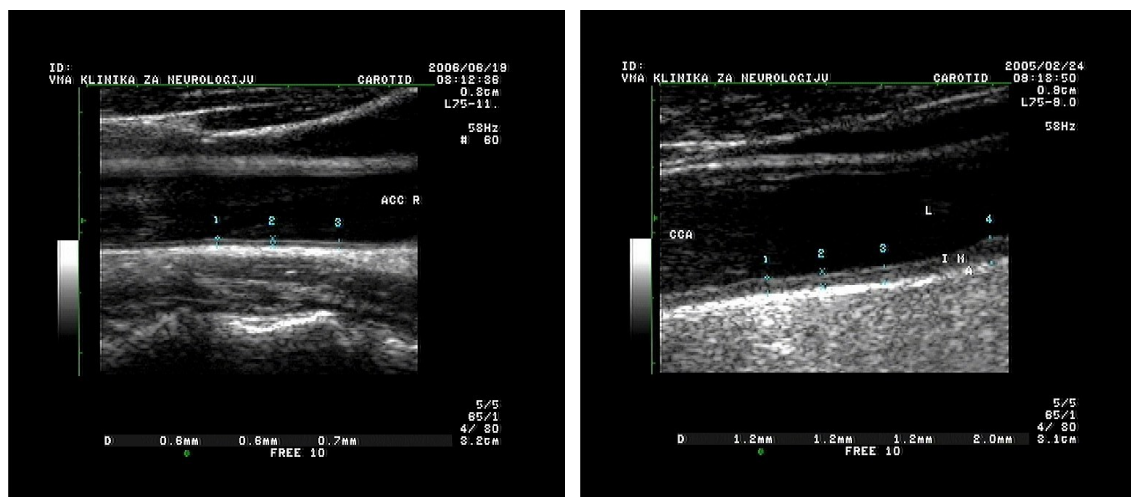
4.1.4 Ultrasonografija krvnih sudova vrata

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 (Pignoli P i sar. 1986). Ovako definisan IMT izmeren na karotidnim arterijama se smatra markerom generalizovane ateroskleroze (O'Leary DH i sar. 1996). 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.

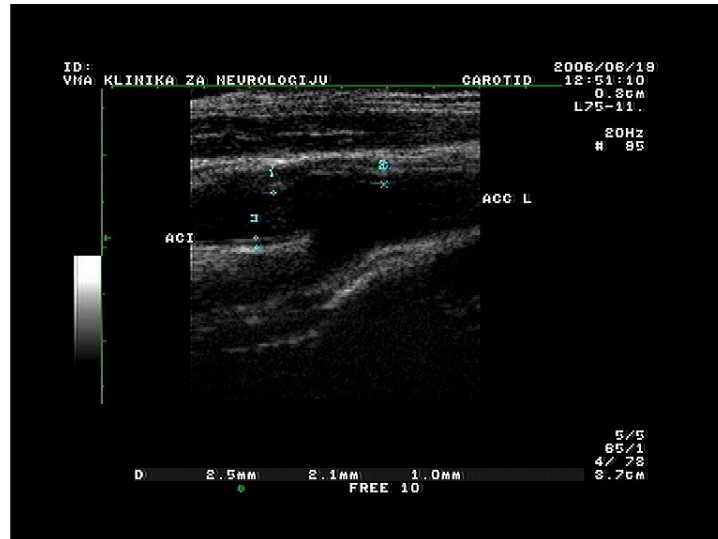


Slika 4.2. Šematski prikaz mesta merenja debljine intimo-medijalnog kompleksa (intima-media thickness-IMT) karotidnih arterija. Merenja su vršena obostrano u predelu **zajedničke karotidne arterije** – 1 cm proksimalno od dilatacije karotidnog bulbusa; na mestu **karotidne bifurkacije** (1 cm proksimalno 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 artritisom 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 poređenje kontrolne grupe u odnosu na podgrupe bolesnika prema stepenu aktivnosti bolesti ili prema upotrebi kortikosteroida u terapiju, korišćena je ANOVA a potom Post Hoc analiza za parametrijske varijable, odnosno Kruskal-Wallis test za neparametrijske varijable.

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 neparametrijske 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) godina. Kod 53/90 bolesnika (58,9%) reumatoidni faktor je bio pozitivan, a anti-CCP antitela kod 63/90 bolesnika (70,0%), dok su njih 48/90 (53,3%) bili i RF i anti-CCP pozitivni.

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.

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)
Prisutna anti-CCP antitela (%)	63/90 (70,0)
Prisutan RF i anti-CCP antitela (%)	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)
I radiografski stadijum (%)	22/90 (22,2)
II radiografski stadijum (%)	46/90 (51,1)
III radiografski 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).

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 artritisom (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 nekim od hemijskih lekova koji modifikuju tok bolesti (Resochin, Methotreksat, Sulfasalazin i Leflunomid), a njih 25/90 (27,8%) je bilo na terapiji biološkim lekovima (Tabela 5.2).

Tabela 5.2. Terapija bolesnika sa reumatoidnim artritisom

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-om – broj bolesnika (%)	84/90 (93,3)
Terapija MTX-om (godine)	5 (3-9)
Terapija MTX-om - prosečna doza (mg/nedeljno)	$13,6 \pm 3,0$
Kombinovana terapija MTX + Resochin – broj bolesnika (%)	38/90 (42,2)
Kombinovana terapija MTX + Resochin (godine)	3 (1,5-5,0)
Terapija biološkim lekovima – broj bolesnika (%)	25/90 (27,8)
Terapija biološkim lekovima (godine)	3,5 (1,0-4,5)
Terapija sulfasalazinom/Aravom – broj bolesnika (%)	10/90 (11,1)
Terapija 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 artritisom je bila 52,4±9,9 godina, a kontrolne grupe zdravih 49,0±7,5, što se nije statistički razlikovalo. Indeks telesne mase se nije razlikovao između grupa (u RA grupi 25,7±4,3 kg/m², u kontrolnoj grupi 26,2±4,3 kg/m²), kao ni broj ispitanika sa BMI>25 (53,3% prema 51,4%).

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	ns
Žene (%)	78/90 (86,7)	29/37 (78,4)	ns
BMI (kg/m ²)	25,7±4,3	26,2±4,3	ns
BMI>25	48/90 (53,3)	19/37 (51,4)	ns
Hipertenzija (%)	28/90 (31,1)	8/37 (21,6)	ns
TA sistolni (mmHg)	119,4±10,6	113,5±13,0	0.008
TA dijastolni (mmHg)	76,7±6,8	71,7±9,0	0.004
Obim struka – svi	86,9±12,3	86,2±11,5	ns
Struk 88 cm/120 cm	34/90 (37,8)	10/37 (27,0)	ns
Odnos obima struka i kukova	0,84±0,08	0,83±0,08	ns
MetS - broj bolesnika (%)	19/90 (21,1)	5/37 (13,5)	ns
Povišen holesterol	14/90 (15,6)	6/37 (16,2)	ns
Pušači-ikada (%)	47/90 (52,2)	23/37 (62,2)	ns
Aktivni pušači (%)	29/90 (32,2)	15/37 (40,5)	ns
Pušački staž (godine)	25 (20-30)	25 (20-27)	ns
Broj cigareta/dan-sada	15 (10-20)	15,0 (9,0-18,5)	ns

Navedene vrednosti su X ± SD (srednja vrednost ± 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.

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±10,6 prema 113,5±13,0 mmHg) i dijastolnog krvnog pritiska (76,7±6,8 prema 71,7±9,0 mmHg). Nije bilo razlike u pogledu svih posmatranih parametara u vezi pušačkih navika ispitanika. Nalazi opštih karakteristika ispitivanih grupa su prikazani u tabeli 5.3.

5.1.3 Laboratorijski parametri u ispitivanim grupama

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 ($p < 0,001$). 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±0,4 u grupi obolelih prema 4,6±0,3 u grupi zdravih) ili preko koncentracije hemoglobina (u grupi bolesnika 126,4±11,5 prema 133,6±9,7 u kontrolnoj grupi). Rezultati laboratorijskih analiza ispitivanih grupa su prikazani u tabeli 5.4.

U grupi bolesnika su dobijene 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±0,4 mmol/l) u odnosu na kontrolnu grupu (1,6±0,3 mmol/l), uz istovremeno statistički **značajno povećan odnos triglicerida i HDL holesterola** [1,9 (1,2-2,7) u odnosu na 1,4 (1,2-1,9)] (Slika 5.1). Odnos ukupnog i HDL holesterola je bio veći u grupi bolesnika ali nije dostignuta statistička značajnost (3,7±1,0 u grupi obolelih u odnosu na 3,5±0,7 u kontrolnoj grupi). Takođe, broj bolesnika koji su imali povišen odnos ukupnog i HDL holesterola, odnosno triglicerida i HDL holesterola je takođe bio veći u grupi obolelih od RA u odnosu na kontrolnu grupu (14,4% prema 5,4%, odnosno 13,3% prema 2,7%), ali nije dostignuta statistička značajnost.

Broj ispitanika sa sniženim vrednostima HDL holesterola je bio statistički značajno veći u grupi bolesnika sa RA [34/90 (37,8)], u odnosu na kontrolnu grupu [5/37 (13,5)]. (Slika 5.2).

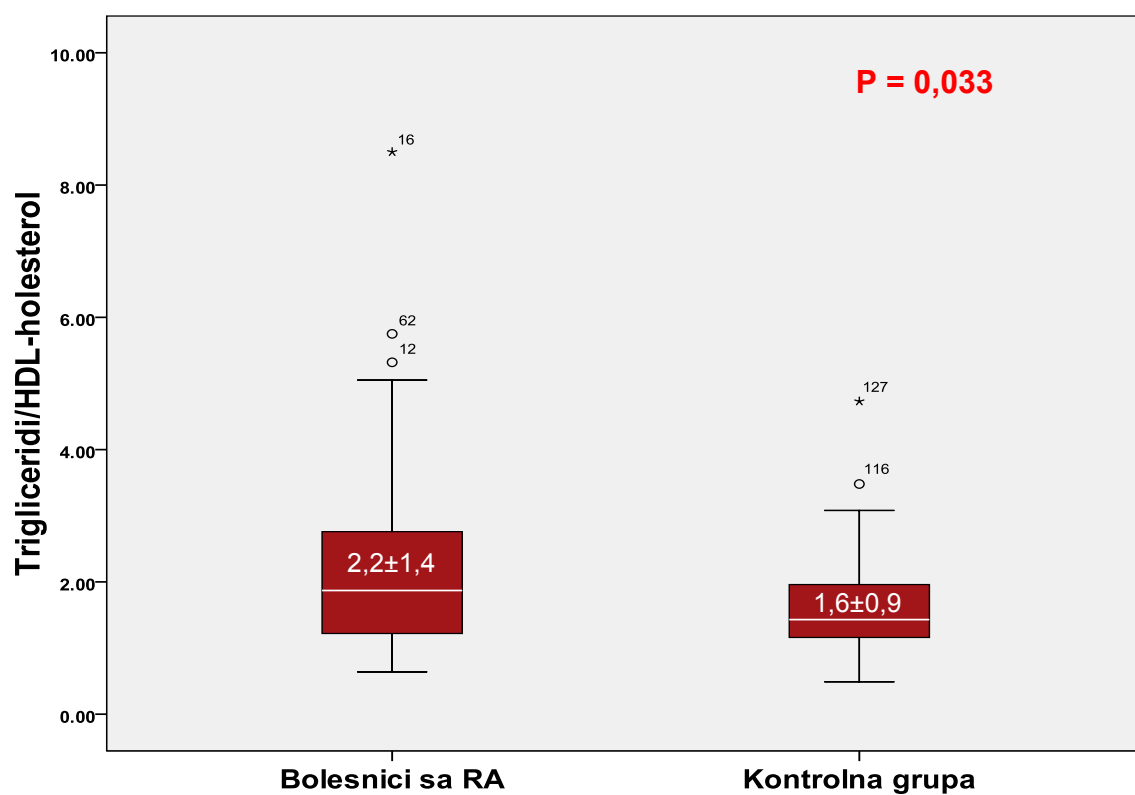
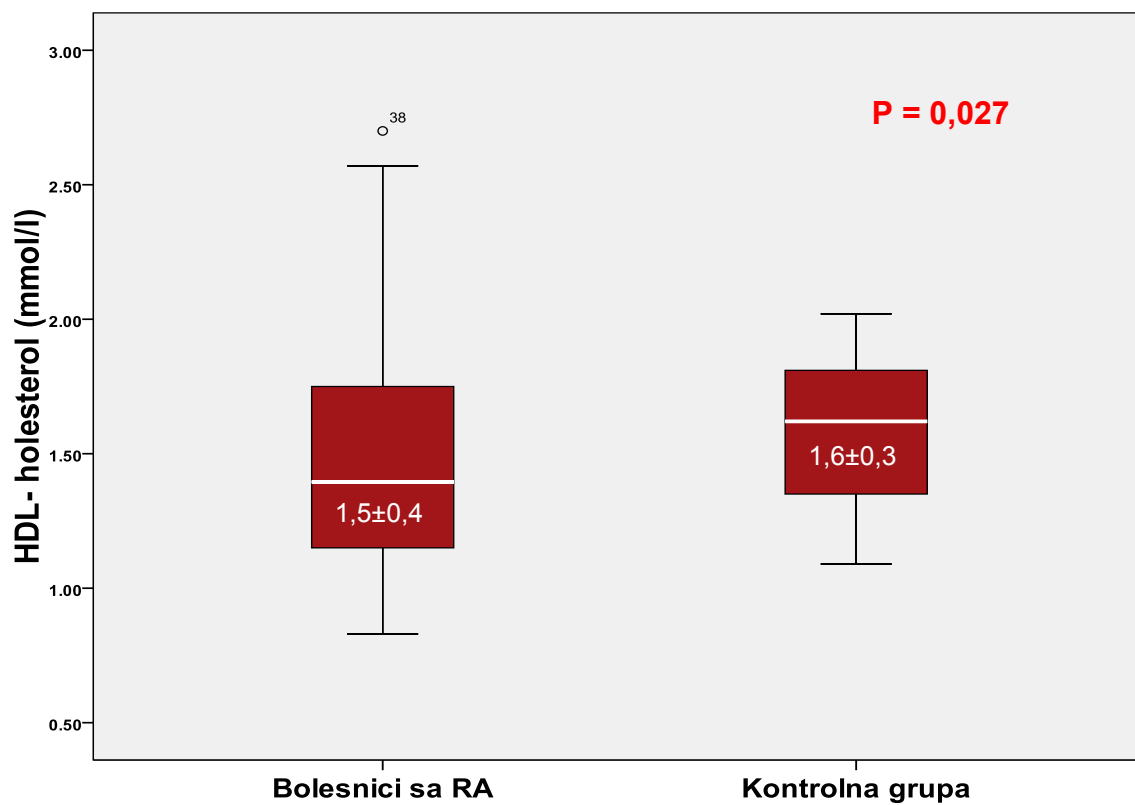
Kod značajno većeg broja ispitanika u RA grupi je konstatovano povećanje aterosklerotskog indeksa (povišen Tgl/HDL ili Hol/HDL ili snižen HDL/LDL): u grupi bolesnika 20/90, tj. 22,2% u grupi zdravih 2/37 tj. 5,4% (Slika 5.3).

Tabela 5.4. Laboratorijski parametri u ispitivanim grupama

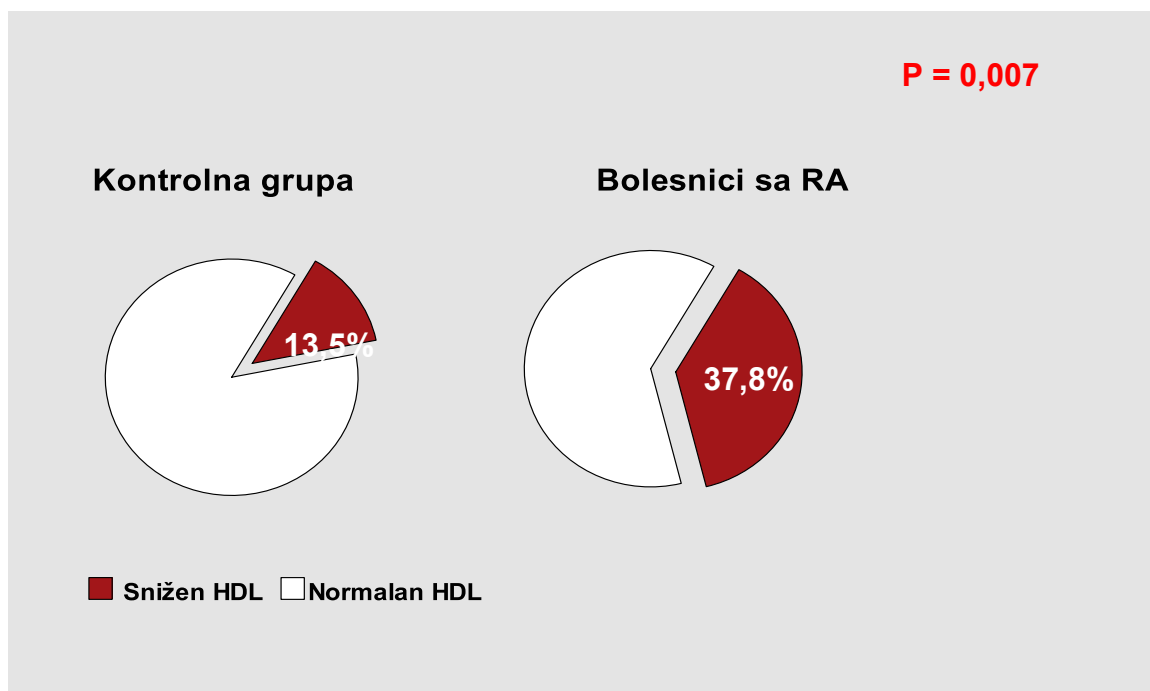
LABORATORIJSKI PARAMETRI	BOLESNICI (N=90)	KONTROLA (N=37)	P
Sedimentacija eritrocita (mm/h)	29,5 (14-44)	16,0 (10,0-20,0)	0.000
C-reaktivni protein (mg/l)	5,5 (2,8-15)	3,0 (1,8-3,9)	0.000
IL-6	7,4 (2,0-18,8)	2,0 (2,0-2,4)	0.000
Povišen IL-6 (%)	47/90 (52,2)	2/37 (5,4)	0.000
Broj eritrocita (x10¹²/l)	4,3±0,4	4,6±0,3	0.001
Koncentracija hemoglobina (g/l)	126,4±11,5	133,6±9,7	0.001
Broj trombocita (x10 ⁹ /l)	275,7±76,1	266,2±47,4	ns
Ukupan holesterol (mmol/l)	5,2±1,3	5,5±0,8	ns
Povišen holesterol (%)	42/90 (46,7)	23/37 (62,2)	ns
HDL holesterol (mmol/l)	1,5±0,4	1,60±0,3	0.027
Snižen HDL holesterol (%)	34/90 (37,8)	5/37 (13,5)	0.007
LDL holesterol mmol/l)	3,2±1,0	3.3±0.7	ns
Povišen LDL holesterol (%)	35/90 (38,9)	18/37 (48,6)	ns
Trigliceridi (mmol/l)	1,2 (0,8-1,5)	1.0 (0,8-1,4)	ns
Povišeni trigliceridi (%)	17/90 (18,9)	4/37 (10,8)	ns
Ukupan Hol/HDL holesterol	3,7±1,0	3,5±0,7	ns
Povišen Hol/HDL (%)	13/90 (14,4)	2/37 (5,4)	ns
HDL/LDL holesterol	0,5±0,2	0,5±0,2	ns
Snižen HDL/LDL (%)	12/90 (13,3)	1/37 (2,7)	ns
Tgl/HDL holesterol	1,9 (1,2-2,7)	1,4 (1,2-1,9)	0.033
Povišen TG/HDL (%)	12/90 (13,3)	1/37 (2,7)	ns
Povišen aterosklerotski index *	20/90 (22,2)	2/37 (5,4)	0.023

Navedene vrednosti su $X \pm SD$ (srednja vrednost \pm standardna devijacija), odnosno medijane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu. IL-6 – interleukin 6

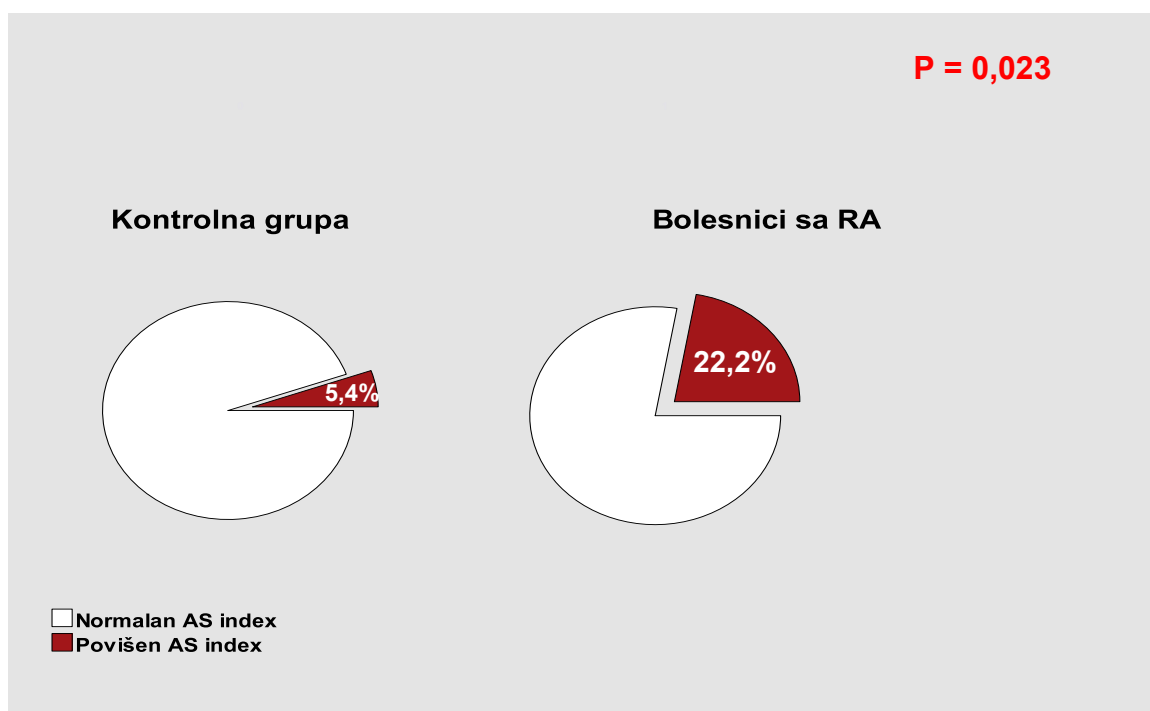
* Aterosklerotski index podrazumeva povišen Tgl/HDL ili Hol/HDL ili snižen HDL/LDL



Slika 5.1. Razlika u vrednostima HDL holesterola (gornji grafikon) i odnosu Tgl/HDL-holesterol (donji grafikon) između grupe bolesnika sa reumatoidnim artritisom (RA) i kontrolne grupe zdravih



Slika 5.2. Broj ispitanika sa sniženim vrednostima HDL holesterola u ispitivanim grupama. Kod 34/90 (37,8%) bolesnika sa reumatoidnim artritismom i kod 5/37 (13,5%) zdravih ispitanika su dobijene snižene vrednosti HDL holesterola, što je bilo statistički značajno ($p=0,007$)



Slika 5.3. Broj ispitanika sa povišenim AS (aterosklerotskim) indeksom. Povišen index ateroskleroze je dobijen kod 20/90 (22,2%) bolesnika sa reumatoidnim artritismom 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 5.4).

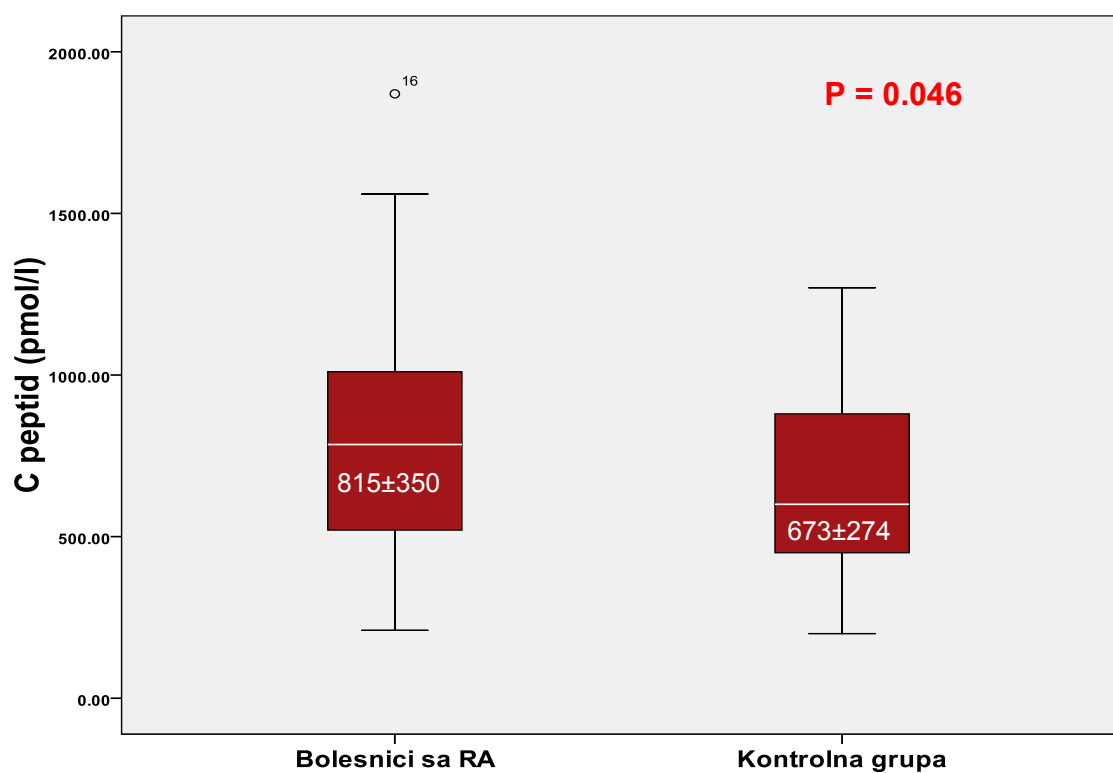
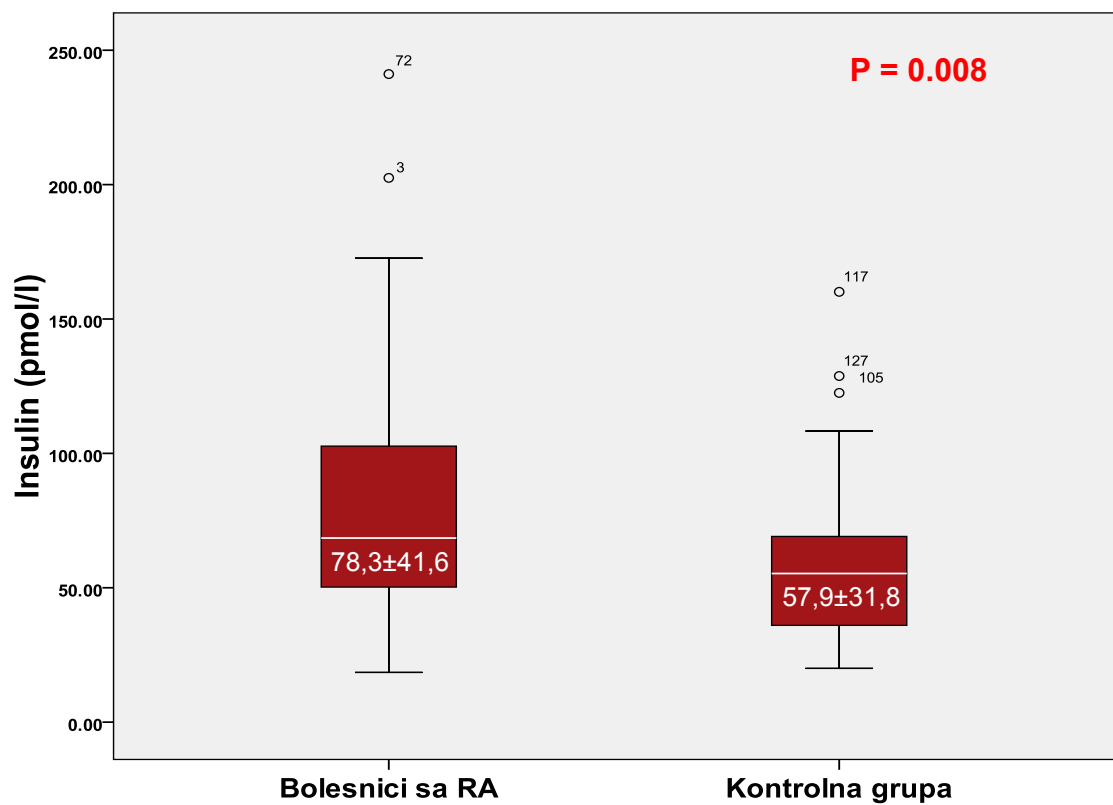
Tabela 5.5. Parametri insulinske rezistencije u ispitivanim grupama

LABORATORIJSKI PARAMETRI	BOLESNICI (N=90)	KONTROLA (N=37)	P
Glikemija (mmol/l)	4,8±0,6	4,7±0,8	ns
Insulin (pmol/L)	68,5 (50,2-102,7)	55,3 (36,0-69,1)	0,008
C peptid (pmol/L)	785 (520-1010)	600 (450-880)	0,046
HOMA2-IR	1,4 (1,0-2,3)	1,2 (0,8-1,4)	0,008
Broj ispitanika sa HOMA2-IR>1.0 (%)	67/90 (74,4)	20/37 (54,2)	0,025
HOMA2-%IS	70 (46-100)	84 (71,0-132)	0,010
HOMA2-%B	148 (116-190)	141 (114-158)	ns

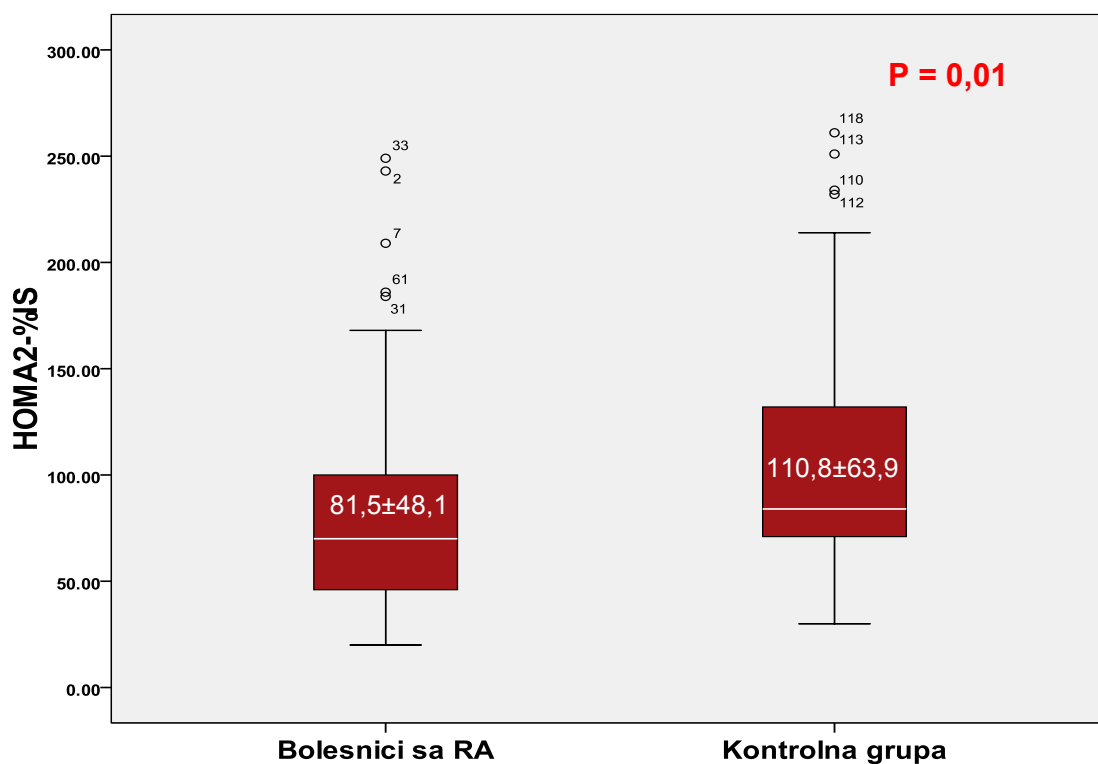
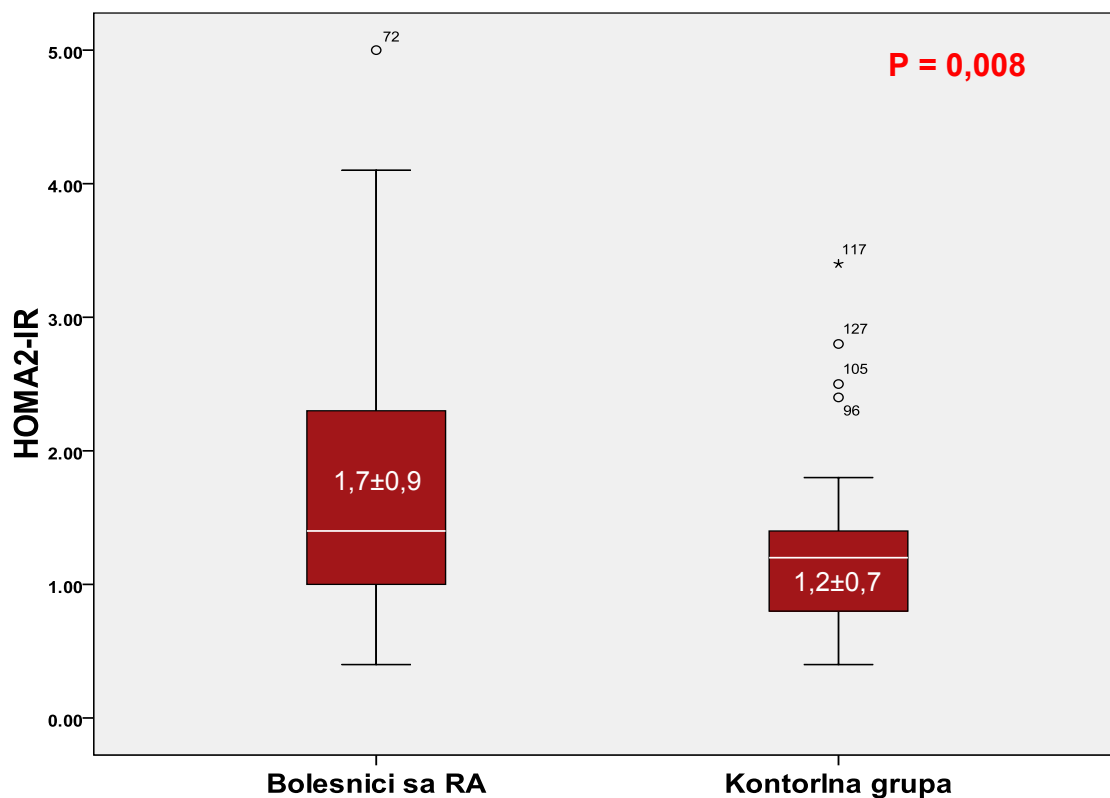
Navedene vrednosti su $X \pm SD$ (srednja vrednost \pm standardna devijacija), odnosno medijane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu

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)](Slika 5.5). Analizom funkcije B ćelija pankreasa nije nađena statistički značajna razlika. U grupi bolesnika vrednosti HOMA2-%B su bile 148% (116-190) a u grupi zdravih 141% (114-158)(Slika 5.6).

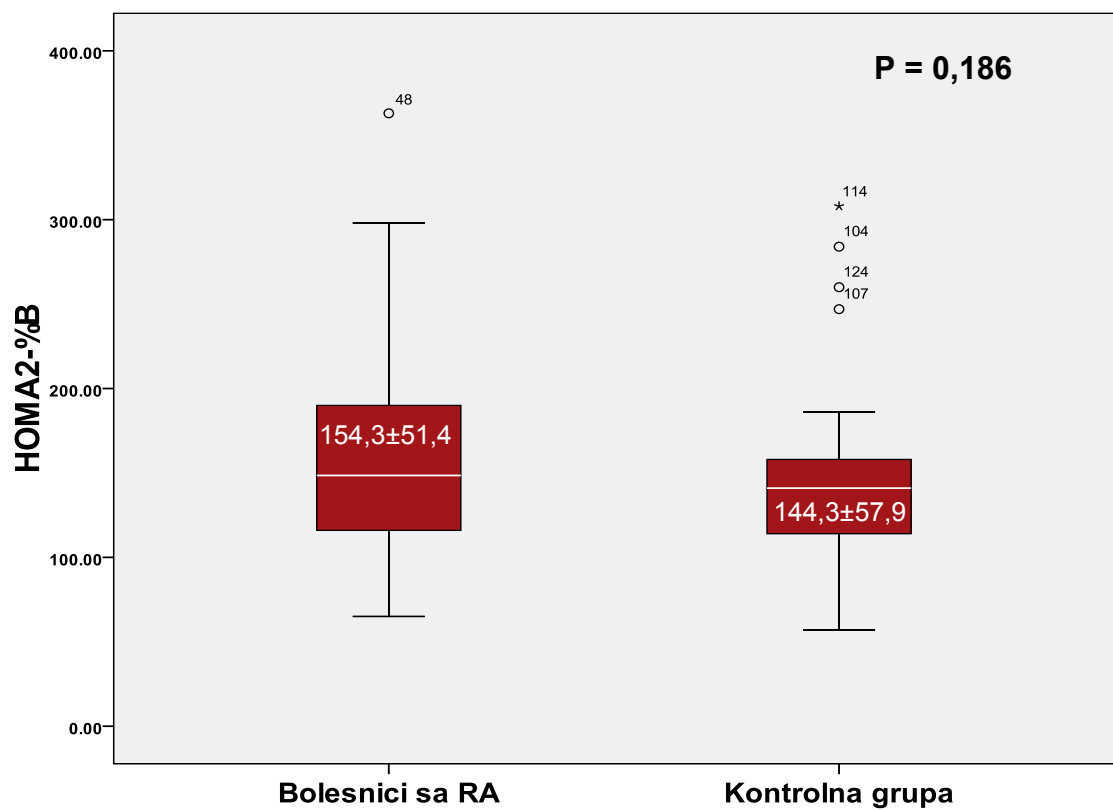
Kod bolesnika sa RA **povišena insulinska rezistencija, definisana kao HOMA2-IR>1,0, je nađena kod 67/90 (74,4%)** bolesnika, a u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika kod 20/37, odnosno 54,2% (Slika 5.7).



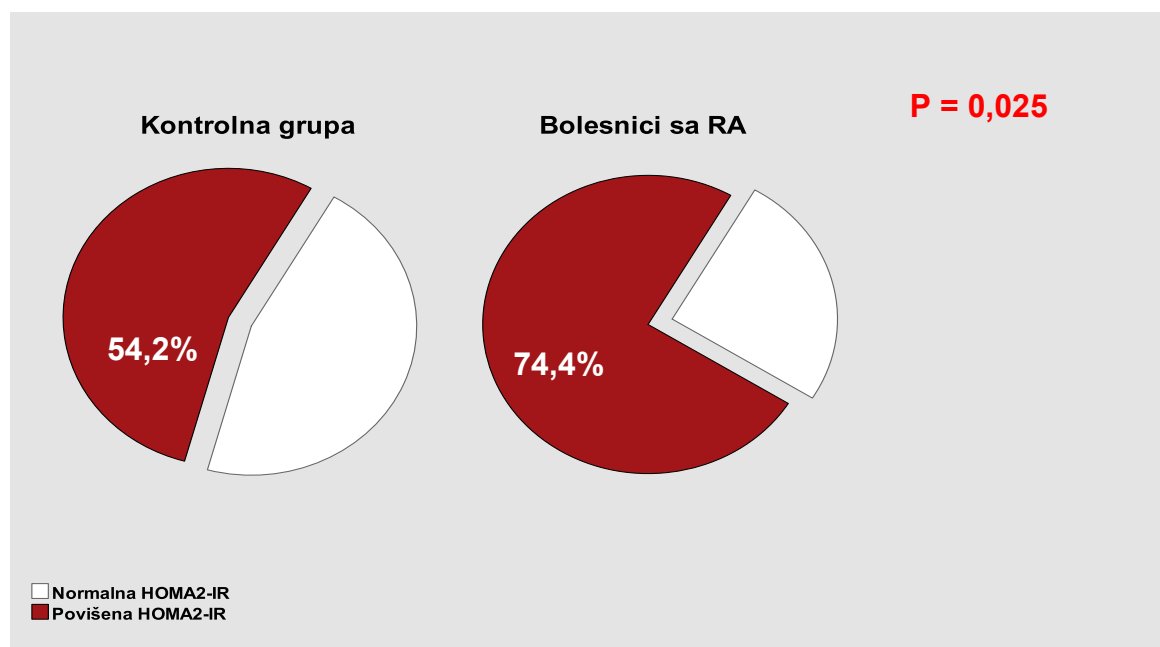
Slika 5.4. Odnos koncentracije insulina (gornji grafikon) i C peptida (donji grafikon) između posmatranih grupa. Grupa bolesnika sa RA je u oba slučaja imala statistički značajno veće vrednosti u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika



Slika 5.5. Razlika u HOMA2-IR (gornji grafikon), odnosno HOMA2-%IS (donji grafikon) između ispitivanih grupa. Step en insulinske rezistencije je bio statistički značajno veći, a step en insulinske senzitivnosti značajno manji u grupi bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu.



Slika 5.6. Odnos vrednosti HOMA-%B između posmatranih grupa. Nije zabeležena statistički značajna razlika u funkciji beta ćelija pankreasa između bolesnika sa RA i kontrolne grupe zdravih



Slika 5.7. 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 i dislipidemiju u ispitivanim grupama

Nakon korekcije za stepen inflamacije, razlika između ispitivanih grupa u pogledu stepena insulinske rezistencije i senzitivnosti, sekretorne funkcije β ćelija pankreasa i dislipidemije je bila značajno umanjena, ali za većinu parametara još uvek statistički značajna (Tabela 5.6).

Razlika u koncentraciji insulina se, nakon korekcije za različite markere upale, **smanjila ali zadržala statističku značajnost** (p vrednost sa 0,008 na 0,030 nakon korekcije za SE, odnosno na 0,048 nakon korekcije za CRP i na 0,035 za IL-6).

Statistički značajna **razlika u vrednostima C peptida i HOMA2-%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 HOMA2-%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).

Tabela 5.6. Uticaj inflamacije na stepen insulinske rezistencije i senzitivnosti, sekretornu funkciju β ćelija pankreasa i dislipidemiju u bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Doprinos različitih markera upale u logističkim regresionim modelima.

LABORATORIJSKI PARAMETRI	BOLESNICI (N=90)	KONTROLA (N=37)	P	P korigovan za SE	P korigovan za CRP	P korigovan za IL-6
HDL holesterol (mmol/l)	1,5±0,4	1,6±0,3	0,027	0,086	0,387	0,097
Tgl/HDL holesterol	1,9 (1,2-2,7)	1,4 (1,2-1,9)	0,033	0,026	0,027	0,029
Insulin (pmol/L)	68,5 (50-103)	55,3 (36-69)	0,008	0,030	0,048	0,035
C peptid (pmol/L)	785 (520-1010)	600 (450-880)	0,046	0,199	0,078	0,058
HOMA2-IR	1,4 (1,0-2,3)	1,2 (0,8-1,4)	0,008	0,028	0,046	0,031
HOMA-%B	148 (16-190)	141 (114-158)	0,186			
HOMA-%IS	70 (46-100)	84 (71-132)	0,010	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.

Statistički značajna razlika u vrednostima HDL-a između ispitivanih grupa se izgubila nakon korekcije prema svim markerima 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 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).

5.2.3 Uticaj dislipidemije na parametre insulinske rezistencije u ispitivanim grupama

Razlika u vrednostima insulina, HOMA2-IR i HOMA2-%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 0,019 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. Uticaj dislipidemije na insulinsku rezistenciju i sekretornu funkciju β ćelija pankreasa u bolesnika sa reumatoidnim artritisom. Korekcije prema koncentraciji HDL holesterola i korekcije prema odnosu Tgl i HDL holesterola u logističkim regresionim modelima.

LABORATORIJSKI PARAMETRI	BOLESNICI (N=90)	KONTROLA (N=37)	P	P korigovan za HDL	P korigovan za Tg/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)	0,008	0,018	0,052
C peptid (pmol/L)	785 (520-1010)	600 (450-880)	0,046	0,025	0,091
HOMA2-IR	1,4 (1,0-2,3)	1,2 (0,8-1,4)	0,008	0,019	0,051
HOMA2-%B	148 (116-190)	141 (114-158)	0,186		
HOMA2-%IS	70 (46-100)	84 (71-132)	0,010	0,017	0,063

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

5.2.4 Prediktivna vrednost inflamacije za poremećaj metabolizma glukoze i dislipidemiju

Testiranjem prediktivne vrednosti markera inflamacije za parametre insulinske rezistencije i dislipidemiju, u **celoj grupi ispitanika**, dobijena je statistička značajnost za vrednosti brzine sedimentacije eritrocita i vrednosti CRP-a, ali ne i za koncentraciju 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	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
logHOMA2-IR	0,072 (-0,002-0,145)	0,056	0,060 (0,001-0,118)	0,046	0,032 (-0,014-0,078)	0,176
LogINS	0,141 (0,012-0,270)	0,033	0,112 (0,008-0,215)	0,034	0,066 (-0,015-0,148)	0,109
logCpeptid	0,170 (0,063-0,276)	0,002	0,092 (0,005-0,179)	0,038	0,017 (-0,051-0,086)	0,620
logHOMA2-%B	0,073 (-0,011-0,158)	0,087	0,024 (-0,044-0,092)	0,493	-0,009 (-0,062-0,045)	0,751
logHOMA-IS	-0,134 (-0,266-0,002)	0,047	-0,115 (-0,220-0,009)	0,033	-0,068 (-0,151-0,014)	0,105
logTg/HDL	0,045 (-0,090-0,180)	0,514	0,026 (-0,082-0,135)	0,628	0,033 (-0,051-0,117)	0,438
HDL	-0,075 (-0,289-0,139)	0,490	-0,222 (-0,398-0,056)	0,009	-0,087 (-0,219-0,046)	0,198

β – koeficijent regresije

Statistička značajna prediktivna vrednost SE je dobijena za nivo insulina ($p=0,033$), nivo C peptida ($p=0,002$) i stepen insulinske senzitivnosti ($p=0,047$), dok je bila na granici statističke značajnosti za stepen insulinske rezistencije ($p=0,056$). Koncentracija CRP-a je imala značajnu prediktivnu vrednost za nivo insulina ($p=0,034$), C peptida ($p=0,038$), stepen insulinske senzitivnosti ($p=0,033$) i stepena insulinske rezistencije ($p=0,046$). Nije dobijena statistička značajnost za HOMA-%B. Značajan uticaj CRP-a je pokazan i na koncentraciju HDL holesterola ($p=0,009$) (Tabela 5.8).

Testiranjem prediktivne vrednosti markera inflamacije na parametre insulinske rezistencije i dislipidemiju u RA grupi, dobijena je statistička značajnost samo za vrednosti brzine sedimentacije eritrocita i nivo C peptida ($p=0,020$) i negativna prediktivna vrednost koncentracije CRP-a za vrednosti HDL holesterola ($p=0,043$) (Tabela 5.9). Za sva 3 markera inflamacije je dobijena negativna povezanost sa

stepenom insulinske senzitivnosti, tj. sa HOMA-%IS, ali bez dostizanja statističke značajnosti. Za koncentraciju IL-6 negativna prediktivna vrednost je pokazana i za HOMA-%B, vrednosti C peptida i lipidnih parametara ali bez statističke značajnosti.

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

	LogSE		LogCRP		LogIL-6	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
logHOMA2-IR	0,037 (-0,047-0,122)	0,384	0,030 (-0,036-0,096)	0,363	0,003 (-0,050-0,057)	0,901
LogINS	0,077 (-0,067-0,222)	0,289	0,060 (-0,052-0,173)	0,290	0,017 (-0,075-0,108)	0,720
logCpeptid	0,145 (0,023-0,267)	0,020	0,048 (-0,050-0,146)	0,332	-0,011 (-0,090-0,068)	0,776
logHOMA2-%B	0,053 (-0,038-0,143)	0,250	-0,002 (-0,073-0,069)	0,952	-0,024 (-0,080-0,032)	0,399
logHOMA-IS	-0,070 (-0,217-0,077)	0,349	-0,063 (-0,178-0,052)	0,281	-0,018 (-0,111-0,075)	0,695
logTg/HDL	0,007 (-0,149-0,163)	0,929	-0,020 (-0,142-0,102)	0,751	-0,015 (-0,113-0,084)	0,766
HDL	-0,015 (-0,278-0,249)	0,913	-0,208 (-0,409-0,006)	0,043	-0,044 (-0,210-0,122)	0,600

5.2.5 Odnos stepena insulinske rezistencije sa klasičnim faktorima rizika i prisustvom reumatoidnog artritisa – analiza svih ispitanika

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

U univarijantnoj linearnoj regresiji, analizom cele grupe ispitanika, pokazana je 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 koncentracije triglicerida ($p=0,000$). Od markera zapaljenja statistička značajnost je dobijena samo za vrednosti CRP-a ($p=0,046$), dok je za visinu SE bila na granici statističke značajnosti ($p=0,056$)(Tabela 5.10).

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	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Starost (godine)	0,004 (0,002-0,006)	0,002	0,001 (-0,002-0,004)	0,352
BMI (kg/m ²)	0,014 (0,009-0,019)	0,000	0,002 (-0,004-0,009)	0,458
Obim struka	0,005 (0,003-0,007)	0,000	0,000 (-0,002-0,003)	0,742
Hipertenzija	0,064 (0,012-0,117)	0,017	0,010 (-0,051-0,071)	0,754
TA sistolni	0,004 (0,003-0,006)	0,000	0,000 (-0,003-0,002)	0,806
TA dijastolni	0,006 (0,003-0,009)	0,000	0,001 (-0,002-0,005)	0,557
logTgl	0,478 (0,261-0,696)	0,000	0,134 (-0,132-0,399)	0,320
Log SE	0,072 (-0,002-0,145)	0,056	0,073 (-0,011-0,158)	0,087
Log CRP	0,060 (0,001-0,118)	0,046	0,024 (-0,044-0,092)	0,493
Log IL-6	0,032 (-0,014-0,078)	0,176	-0,009 (-0,062-0,045)	0,751
RA vs. kontrola	0,075 (0,023-0,126)	0,005	0,039 (-0,021-0,100)	0,198

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja

Razlika u stepenu insulinske rezistencije između posmatranih grupa koja je dobijena Mann Whitney-jevim testom i prikazana u Tabeli 5.5, je potvrđena i u univarijantnoj linearnoj regresiji korišćenjem logaritmovanih vrednosti. Analizom kompenzatorne sposobnosti beta ćelija pankreasa nije dobijena značajna razlika između grupe bolesnika sa RA i kontrolne grupe zdravih ispitanika (Tabela 5.10).

Statistički značajna povezanost sa klasičnim faktorima rizika za insulinsku rezistenciju je dobijena i za vrednosti koncentracije insulina i C peptida: povezanost sa starošću ($p=0,003$; $p=0,000$), sa BMI ($p=0,000$ za oba), sa obimom struka ($p=0,000$ za oba), prisustvom hipertenzije ($p=0,016$, $p=0,013$), sa vrednostim sistolnog ($p=0,000$; $P=0,001$) i dijastolnog ($p=0,000$; $P=0,001$) krvnog pritiska i vrednostima koncentracije triglicerida ($p=0,000$; $p=0,001$). Od markera zapaljenja statistička značajnost je dobijena

za vrednosti SE ($p=0,033$; $p=0,002$), CRP-a ($p=0,034$; $p=0,036$), dok za koncentraciju IL-6 nije dobijena značajnost (Tabela 5.11).

Tabela 5.11. Univarijantna linearna regresija za Insulin i C peptid – analiza cele grupe ispitanika

Klasični faktori rizika	Log Insulin		Log C peptid	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Starost (godine)	0,007 (0,002-0,011)	0,003	0,007 (0,004-0,011)	0,000
BMI (kg/m^2)	0,025 (0,016-0,034)	0,000	0,017 (0,009-0,025)	0,000
Obim struka	0,009 (0,006-0,012)	0,000	0,006 (0,003-0,008)	0,000
Prisustvo hipertenzije	0,114 (0,022-0,207)	0,016	0,009 (0,021-0,176)	0,013
TAs	0,008 (0,005-0,011)	0,000	0,005 (0,002-0,008)	0,001
TAd	0,011 (0,006-0,016)	0,000	0,008 (0,003-0,012)	0,001
logTrigliceridi	0,862 (0,479-1,245)	0,000	0,592 (0,262-0,921)	0,001
Log SE	0,141 (0,012-0,270)	0,033	0,170 (0,063-0,276)	0,002
Log CRP	0,112 (0,008-0,215)	0,034	0,092 (0,005-0,179)	0,038
Log IL-6	0,066 (-0,015-0,148)	0,109	0,017 (-0,051-0,086)	0,620

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja

TAs- vrednost sistolnog krvnog pritiska, TAd- vrednost dijastonog krvnog pritiska

5.2.5.2 Uticaj klasičnih faktora rizika za poremećaj metabolizma glukoze i prisustva samog reumatoidnog artritisa na porast insulinske rezistencije

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

Tabela 5.12. Prikaz multivarijantne linearne regresije za logHOMA2-IR– analiza cele grupe ispitanika. Prisustvo reumatoidnog artritisa je nezavistan faktor rizika za porast HOMA2-IR

	Model 1		Model 2	
	logHOMA2-IR β (95% CI)	P	logHOMA2-IR β (95% CI)	P
Starost (godine)	0,001 (-0,001-0,004)	0,369	0,001 (-0,002-0,003)	0,515
BMI (kg/m ²)	0,010 (0,004-0,015)	0,001	0,011 (0,006-0,016)	0,000
TAs	0,002 (0,000-0,004)	0,114	0,001 (-0,001-0,003)	0,320
logTrigliceridi	0,256 (0,033-0,478)	0,025	0,244 (0,027-0,461)	0,028
Prisustvo RA			0,065 (0,019-0,112)	0,006

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja

TAs- vrednost sistolnog krvnog pritiska

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

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

Analizom odnosa stepena insulinske rezistencije sa klasičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze, u grupi bolesnika sa reumatoidnim artritisom je pokazana 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 – **analiza grupe bolesnika sa RA**

KLASIČNI FAKTORI RIZIKA	logHOMA2-IR		logHOMA2%-B	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Starost (godine)	0,004 (0,001-0,006)	0,015	0,002 (-0,001-0,005)	0,143
BMI (kg/m²)	0,014 (0,008-0,020)	0,000	0,003 (-0,004-0,011)	0,346
Obim struka	0,005 (0,003-0,007)	0,000	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)	0,000	-5E-5 (-0,003-0,003)	0,973
TA dijastolni	0,007 (0,004-0,011)	0,000	0,001 (-0,004-0,005)	0,751
MetS	0,121 (0,055-0,187)	0,000	- 0,016 (-0,091-0,060)	0,681
Log Tgl	0,501 (0,248-0,754)	0,000	0,030 (-0,263-0,323)	0,839
Hol/HDL	0,033 (0,004-0,062)	0,027	- 0,032 (-0,063-0,001)	0,046
log Tgl/HDL	0,219 (0,113-0,324)	0,000	- 0,028 (-0,151-0,095)	0,654
HDL	-0,049 (-0,116-0,018)	0,152	0,099 (0,029-0,169)	0,006

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja

Analizom odnosa koncentracije insulina i C peptida sa klasičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze, u grupi bolesnika sa reumatoidnim artritisom je pokazana pozitivna prediktivna vrednost za godine starosti ($p=0,009$; $p=0,001$), BMI ($p=0,000$; $p=0,001$), obim struka ($p=0,000$; $p=0,006$), sistolnog ($p=0,000$; $p=0,015$), i dijastolnog krvnog pritiska ($p=0,000$; $p=0,021$), prisustvo metaboličkog sindroma ($p=0,000$; $p=0,006$), vrednosti triglicerida ($p=0,000$; $p=0,004$), odnosa ukupnog i HDL holesterola ali samo za insulin ($p=0,039$; $p=0,684$), kao i triglicerida i HDL holesterola ($p=0,000$; $p=0,022$). Za koncentraciju HDL holesterola je dobijena negativna prediktivna vrednost za insulin, a pozitivna za C peptid koja nije bila statistički značajna ($p=0,299$; $p=0,374$) (Tabela 5.14).

Tabela 5.14. Univarijantna linearna regresija za Insulin i C peptid sa klasičnim faktorima rizika za insulinsku rezistenciju – analiza grupe bolesnika sa RA.

Klasični faktori rizika	Log Insulin		Log C peptid	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Starost (godine)	0,006 (0,002-0,011)	0,009	0,007 (0,003-0,011)	0,001
BMI (kg/m ²)	0,024 (0,014-0,035)	0,000	0,016 (0,007-0,025)	0,001
Obim struka	0,008 (0,005-0,012)	0,000	0,005 (0,001-0,008)	0,006
Prisustvo hipertenzije	0,090 (-0,015-0,195)	0,093	0,086 (-0,004-0,177)	0,062
TA sistolni	0,009 (0,005-0,013)	0,000	0,005 (0,001-0,009)	0,015
TA dijastolni	0,014 (0,007-0,020)	0,000	0,007 (0,001-0,013)	0,021
MetS	0,192 (0,078-0,306)	0,001	0,142 (0,042-0,243)	0,006
logTrigliceridi	0,894 (0,464-1,323)	0,000	0,584 (0,196-0,971)	0,004
Hol/HDL	0,052 (0,003-0,102)	0,039	0,009 (-0,035-0,053)	0,684
Log Tgl/HDL	0,373 (0,192-0,554)	0,000	0,194 (0,029-0,360)	0,022
HDL	-0,061 (-0,177-0,055)	0,299	0,045 (-0,052-0,146)	0,374

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja

TAs- vrednost sistolnog krvnog pritiska, TAd- vrednost dijastolnog krvnog pritiska

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 5.15).

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.

Tabela 5.15. Prikaz multivarijantne regresije klasičnih faktora rizika za logHOMA2-IR – analiza grupe bolesnika sa reumatoidnim artritismom.

	logHOMA2-IR β (95% CI)	p
Starost	0,001 (-0,002-0,004)	0,560
BMI	0,009 (0,003-0,016)	0,006
TA sistolni	0,002 (-0,001-0,005)	0,172
Log Tgl	0,262 (-0,008-0,533)	0,057

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja

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

Analizom prediktivne vrednosti karakteristika same bolesti za porast insulinske rezistencije dobijena je statistička značajnost za skoro sve parametre aktivnosti bolesti sem za broj otečenih zglobova: 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 5.16). Nije dobijena značajnost za markere inflamacije (za SE $p=0,384$; za CRP $p=0,489$), koncentraciju IL-6 ($p=0,901$), niti za prisustvo specifičnih autoantitela (za prisustvo RF $p=0,079$, za prisustvo anti CCP antitela $p=0,682$). Analizom uticaja stepena aktivnosti reumatoidnog artritisa i karakteristika same bolesti na kompenzatornu sposobnost 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 5.16).

Analizom prediktivne vrednosti karakteristika same bolesti na vrednosti insulina dobijena je statistička značajnost za skoro sve parametre aktivnosti bolesti sem za broj otečenih zglobova: za broj osetljivih zglobova ($p=0,020$), vrednosti na VAS skali ($p=0,042$), vrednosti HAQ skora ($p=0,037$), za stepen aktivnosti bolesti preko oba kompozitna indeksa (za DAS28-SE $p=0,037$, za DAS28-CRP $p=0,046$) (Tabela 5.17).

Tabela 5.16. Univarijantna linearna regresija logHOMA2-IR i logHOMA2%-B sa bolest specifičnim faktorima rizika

BOLEST SPECIFIČNI FAKTORI RIZIKA	logHOMA2-IR β (95% CI)	P	logHOMA2-B β (95% CI)	P
Log SE	0,037 (-0,047-0,122)	0,384	0,053 (-0,038-0,143)	0,250
Log CRP	0,030 (-0,036-0,096)	0,363	- 0,002 (-0,073-0,069)	0,952
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)	0,015	- 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	0,132 (0,010-0,255)	0,034	- 0,013 (-0,147-0,122)	0,853
Log HAQ	0,386 (0,036-0,736)	0,031	- 0,092 (-0,476-0,291)	0,634
DAS 28-SE	0,020 (0,002-0,039)	0,034	- 0,001 (-0,021-0,019)	0,913
DAS28-CRP	0,020 (0,001-0,040)	0,038	- 0,006 (-0,027-0,015)	0,567
Prisutan RF	0,051 (-0,006-0,109)	0,079	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
Prisutan i RF i anti CCP antitela	0,033 (-0,024-0,090)	0,256	0,048 (-0,013-0,109)	0,121

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja

IL-6 – Interleukin 6; CRP – C reaktivni protein; SE - brzina sedimentacije eritrocita

Nije dobijena značajnost za markere inflamacije (za SE p=0,289; za CRP p=0,402), koncentraciju IL-6 (p=0,720), niti za prisustvo specifičnih autoantitela (za prisustvo RF p=0,063; za prisustvo anti CCP, p=0,637). Analizom uticaja stepena aktivnosti reumatoidnog artritisa i karakteristika same bolesti na sekretornu funkciju beta ćelija pankreasa, dobijena je statistička značajnost samo za visinu SE (p=0,020) i za prisustvo specifičnih autoantitela (za RF p=0,017, za prisustvo anti CCP antitela p=0,021). Za dužinu trajanja bolesti i koncentraciju IL-6 je dobijena negativna prediktivna vrednost ali bez statističke značajnosti (Tabela 5.17).

Tabela 5.17. Univarijantna linearna regresija logInsulin i logCpeptid sa bolest specifičnim faktorima rizika

BOLEST SPECIFIČNI FAKTORI RIZIKA	Log Insulin β (95% CI)	P	Log C peptid β (95% CI)	P
Log SE	0,077 (-0,067-0,222)	0,289	0,145 (0,023-0,267)	0,020
Log CRP	0,039 (-0,053-0,130)	0,402	0,034 (-0,045-0,114)	0,391
Log IL-6	0,017 (-0,075-0,108)	0,720	- 0,011 (-0,090-0,068)	0,776
Log trajanje RA	-0,075 (-0,221-0,072)	0,312	- 0,027 (-0,154-0,101)	0,676
Log osetljivi zglobovi	0,193 (0,031-0,354)	0,020	0,059 (-0,085-0,203)	0,418
Log otečeni zglobovi	0,087 (-0,071-0,246)	0,276	0,031 (-0,107-0,168)	0,661
Log VAS	0,218 (0,008-0,428)	0,042	0,098 (-0,087-0,283)	0,296
Log HAQ	0,639 (0,040-1,239)	0,037	0,276 (-0,253-0,806)	0,302
DAS 28-SE	0,034 (0,002-0,065)	0,037	0,021 (-0,007-0,049)	0,135
DAS28-CRP	0,034 (-0,001-0,067)	0,046	0,013 (-0,016-0,043)	0,368
Prisutan RF	0,087 (-0,012-0,186)	0,083	0,103 (0,018-0,187)	0,017
Prisutna anti CCP antitela	0,022 (-0,086-0,130)	0,687	0,107 (0,017-0,198)	0,021
Prisutan i RF i anti CCP antitela	0,058 (-0,040-0,156)	0,243	0,099 (0,015-0,182)	0,021

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja

IL-6 – Interleukin 6; CRP – C reaktivni protein; SE - brzina sedimentacije eritrocita

Analizom uticaja imunosupresivne terapije na stepen insulinske rezistencije dobijena je **negativna prediktivna vrednost za dužinu primene svih imunosupresivnih lekova** (primena kortikosteroida, bioloških lekova, MTX-a u kombinaciji sa Resochinom), kao i za kumulativnu dozu kortikosteroida, **mada nije dostignuta statistička značajnost** (Tabela 5.18). 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 5.18. Univarijantna linearna regresija logHOMA2-IR i logHOMA2%-B sa parametrima imunosupresivne terapije – vrsta, dužina primene i doza leka

IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA	logHOMA2-IR		logHOMA2-B	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Terapija kortikosteroidima - ikada	0,056 (-0,011-0,123)	0,103	0,058 (-0,014-0,129)	0,115
Terapija kortikosteroidima - ikada prosečna doza (mg/dan)	0,005 (-0,012-0,023)	0,526	0,008 (-0,011-0,027)	0,397
Trajanje terapije kortikosteroidima - godine	- 0,022 (-0,106-0,063)	0,610	- 0,061 (-0,154-0,032)	0,194
Terapija kortikosteroidima - kumulativna doza	- 0,018 (-0,109-0,074)	0,698	- 0,060 (-0,162-0,041)	0,240
Terapija kortikosteroidima - sada	0,010 (-0,050-0,071)	0,737	0,032 (-0,032-0,097)	0,322
Terapija kortikosteroidima – sada prosečna doza (mg/dan)	0,126 (-0,057-0,309)	0,173	0,143 (-0,078-0,364)	0,200
Terapija biološkim lekovima - sada	-0,055 (-0,118-0,008)	0,087	0,009 (-0,060-0,078)	0,793
Trajanje terapije biološkim lekovima - godine	- 0,130 (-0,289-0,029)	0,104	0,011 (-0,160-0,182)	0,894
Trajanje kombinovane terapije MTX+Resochin - godine	- 0,072 (-0,226-0,083)	0,352	0,076 (-0,100-0,252)	0,388

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja. Sve vrednosti za dužinu primene terapije su logaritamski transformisane, kao i vrednosti kumulativne i prosečne dnevne doze kortikosteroida

Analizom uticaja imunosupresivne terapije na koncentraciju insulina i C peptida u serumu dobijena je **negativna prediktivna vrednost za dužinu primene svih imunosupresivnih lekova** (primena kortikosteroida, bioloških lekova, MTX-a u kombinaciji sa Resochinom), kao i za kumulativnu dozu kortikosteroida, **mada nije dostignuta statistička značajnost** (Tabela 5.19). Negativna prediktivna vrednost za nivo insulina je takođe dobijena za trenutnu prosečnu dozu kortikosteroida mada takođe bez statističke značajnosti (p= 0,117), dok je za nivo C peptida dobijen pozitivan odnos, takođe bez statističke značajnosti (p=0,479, odnosno p=0,091).

U tabeli 5.20 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 za BMI. U nekim modelima je dobijena i značajnost za vrednosti triglicerida, dok je u drugim ona bila na granici statističke značajnosti.

Tabela 5.19. Univarijantna linearna regresija logInsulin i logCpeptid sa parametrima imunosupresivne terapije – vrsta, dužina primene i doza leka

IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA	Log Insulin		Log C peptid	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Terapija kortikosteroidima - ikada	0,104 (-0,011-0,218)	0,076	0,061 (-0,039-0,162)	0,227
Terapija kortikosteroidima - ikada prosečna doza (mg/dan)	0,010 (-0,019-0,039)	0,506	0,008 (-0,017-0,033)	0,527
Trajanje terapije kortikosteroidima - godine	-0,059 (-0,202-0,083)	0,411	-0,062 (-0,185-0,062)	0,321
Terapija kortikosteroidima - kumulativna doza	-0,055 (-0,211-0,100)	0,479	-0,067 (-0,201-0,067)	0,323
Terapija kortikosteroidima - sada	0,031 (-0,073-0,134)	0,557	0,026 (-0,064-0,116)	0,563
Terapija kortikosteroidima – sada prosečna doza (mg/dan)	-0,249 (-0,064-0,562)	0,117	0,248 (-0,041-0,536)	0,091
Terapija biološkim lekovima - sada	-0,101 (-0,210-0,007)	0,066	-0,077 (-0,171-0,017)	0,105
Trajanje terapije biološkim lekovima - godine	-0,248 (-0,543-0,047)	0,096	-0,048 (-0,291-0,194)	0,685
Trajanje kombinovane terapije MTX+Resochin - godine	-0,132 (-0,391-0,127)	0,307	-0,001 (-0,231-0,229)	0,993

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja. Sve vrednosti za dužinu primene terapije su logaritamski transformisane, kao i vrednosti kumulativne i prosečne dnevne doze kortikosteroida

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 trenutne aktivnosti reumatoidnog artritisa**, poput broja bolnih i otečenih zglobova, procena opšteg zdravstvenog stanja preko VAS skale, procena funkcionalne sposobnosti preko HAQ skora, vrednosti kompozitnih indeksa aktivnosti bolesti izraženih preko SE (DAS 28-SE) i CRP-a (DAS 28-CRP). Dobijena je statistička značajnost za sve parametre aktivnosti bolesti izuzev za broj otečenih zglobova uz održavanje značajnosti za BMI u svim modelima (Tabela 5.21). Analizom uticaja imunosupresivne terapije (vrsta terapije, dužina primene i doza leka) na stepen insulinske rezistencij uz prisustvo klasičnih faktora rizika za porast insulinske rezistencije, dobijena je značajnost samo za trenutnu dozu kortikosteroida (Tabela 5.22).

Tabela 5.20. Prikaz multivarijantne linearne regresije logHOMA2-IR sa klasičnim i bolest specifičnim faktorima rizika - karakteristike reumatoidnog artritisa i stepen sistemske inflamacije

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Starost (godine)	0,001 (-0,002-0,004)	0,577	0,001 (-0,002-0,004)	0,607	0,001 (-0,002-0,004)	0,580	0,001 (-0,002-0,004)	0,570	0,001 (-0,002-0,004)	0,587	0,001 (-0,002-0,004)	0,517
BMI (kg/m ²)	0,010 (0,003-0,016)	0,004	0,010 (0,003-0,016)	0,005	0,009 (0,002-0,016)	0,008	0,009 (0,003-0,016)	0,007	0,009 (0,002-0,016)	0,009	0,009 (0,003-0,016)	0,006
TA sistolni	0,002 (-0,001-0,005)	0,141	0,002 (-0,001-0,005)	0,202	0,002 (-0,001-0,005)	0,196	0,002 (-0,001-0,005)	0,292	0,002 (-0,001-0,005)	0,174	0,002 (-0,001-0,005)	0,194
logTgl (mmol/l)	0,225 (0,053-0,503)	0,112	0,264 (0,008-0,535)	0,057	0,278 (0,002-0,554)	0,049	0,278 (0,008-0,564)	0,044	0,262 (0,010-0,535)	0,059	0,263 (0,009-0,536)	0,058
Log trajanje RA	-0,045 (-0,122-0,032)	0,251										
Log SE			0,028 (-0,046-0,103)	0,454								
Log CRP					0,015 (-0,033-0,063)	0,532						
Log IL-6							0,286 (-0,032-0,016)	0,517				
Prisustvo RF									0,002 (-0,055-0,058)	0,956		
Prisustvo anti CCP antitela											-0,010 (-0,067-0,048)	0,741

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja

Tabela 5.21. Prikaz multivarijantne linearne regresije logHOMA2-IR sa klasičnim faktorima rizika uz uticaj aktivnosti bolesti

	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4		Model 5		Model 6	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Starost (godine)	0,001 (-0,002- 0,004)	0,543	0,001 (-0,002- 0,004)	0,388	0,001 (-0,002- 0,004)	0,556	0,001 (-0,002- 0,003)	0,637	0,001 (-0,002- 0,004)	0,528	0,001 (-0,002- 0,004)	0,506
BMI (kg/m²)	0,011 (0,004- 0,017)	0,002	0,010 (0,004- 0,016)	0,002	0,010 (0,003- 0,016)	0,005	0,010 (0,004- 0,017)	0,002	0,010 (0,004- 0,017)	0,003	0,010 (0,003- 0,016)	0,003
TA sistolni	0,002 (-0,001- 0,004)	0,231	0,002 (-0,001- 0,004)	0,229	0,002 (-0,001- 0,005)	0,194	0,002 (-0,001- 0,005)	0,216	0,002 (-0,001- 0,004)	0,254	0,002 (-0,001- 0,004)	0,257
logTgl (mmol/l)	0,241 (-0,021- 0,503)	0,070	0,081 (-0,032- 0,490)	0,085	0,250 (-0,020- 0,521)	0,069	0,232 (-0,034- 0,498)	0,087	0,246 (-0,018- 0,511)	0,067	0,262 (-0,002- 0,527)	0,051
logVAS	0,142 (0,036- 0,248)	0,009										
Log osetljivih zglobova			0,117 (0,035- 0,199)	0,006								
Log otečenih zglobova					0,052 (-0,028- 0,133)	0,200						
logHAQ							0,345 (0,036- 0,654)	0,029				
DAS 28-SE									0,019 (0,003- 0,035)	0,022		
DAS28-CRP											0,020 (0,003- 0,036)	0,023

β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja
TAS- vrednost sistolnog krvnog pritiska, Tgl - trigliceridi

Tabela 5.22. 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	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
Starost (godine)	0,000 (-0,002-0,003)	0,767	0,001 (-0,003-0,005)	0,579	0,001 (-0,003-0,005)	0,594	0,001 (-0,002-0,004)	0,584	0,002 (-0,002-0,005)	0,316	-0,002 (-0,011-0,006)	0,571	0,001 (-0,002-0,004)	0,726
BMI (kg/m ²)	0,009 (0,002-0,015)	0,012	0,006 (-0,002-0,014)	0,134	0,006 (-0,002-0,014)	0,143	0,009 (0,003-0,016)	0,007	0,007 (-0,001-0,015)	0,086	0,008 (-0,007-0,023)	0,274	0,010 (0,003-0,017)	0,006
TA sistolni	0,002 (-0,001-0,005)	0,164	0,003 (-0,001-0,006)	0,141	0,002 (-0,001-0,006)	0,170	0,002 (-0,001-0,005)	0,166	0,001 (-0,002-0,005)	0,547	0,004 (-0,004-0,012)	0,299	0,002 (-0,001-0,005)	0,178
Log Tgl	0,290 (0,016-0,563)	0,038	0,213 (-0,134-0,559)	0,224	0,229 (-0,116-0,574)	0,189	0,268 (-0,005-0,542)	0,054	0,338 (0,009-0,667)	0,044	0,222 (-0,540-0,984)	0,549	0,215 (0,077-0,508)	0,146
KS - ever	0,039 (-0,023-0,1)	0,211												
Log KS (godine)			-0,040 (-0,122-0,043)	0,343										
Log KS kumul, doza					-0,029 (-0,118-0,014)	0,521								
Terapija KS (sada)							0,013 (-0,040-0,066)	0,627						
Log KS doza									0,191 (0,020-0,361)	0,029				
Biološka terapija (sada)											-0,053 (-0,255-0,148)	0,586		
Terapija MTX (godine)													-0,038 (-0,107-0,030)	0,271

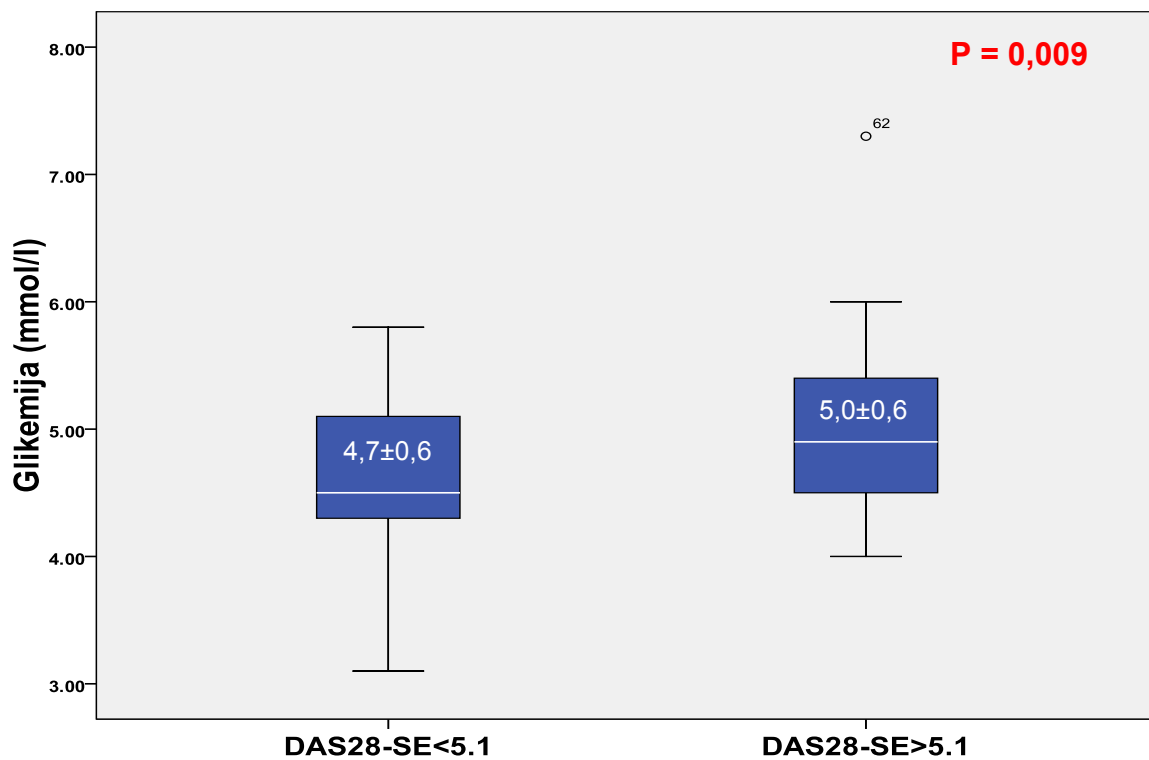
β – koeficijent regresije, CI – interval poverenja

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

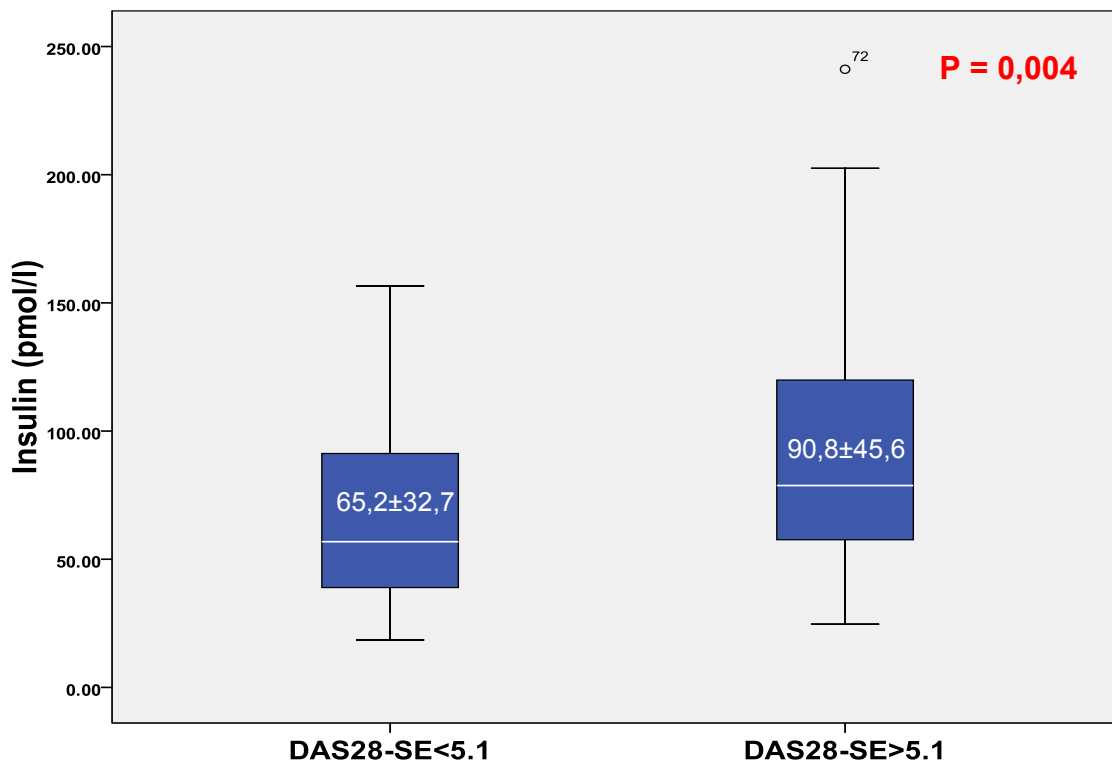
Uticaj aktivnosti reumatoidnog artritisa na stepen insulinske rezistencije i parametre metabolizma glukoze je prikazana u tabeli 5.23 i slikama 5.8-5.12. Grupa bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti (DAS28-SE \geq 5,1) je imala statistički značajno veći nivo glikemije ($p=0,004$) u odnosu na grupu sa nižom aktivnošću bolesti (DAS28-SE $<$ 5,1) (Slika 5.8). Koncentracije insulina i C peptida su bile takođe statistički značajno veće u grupi bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti ($p=0,004$ za insulin, odnosno $p=0,011$ za C peptid)(Slika 5.9 i 5.10).

Tabela 5.23. Laboratorijski parametri RA bolesnika u odnosu na aktivnost bolesti

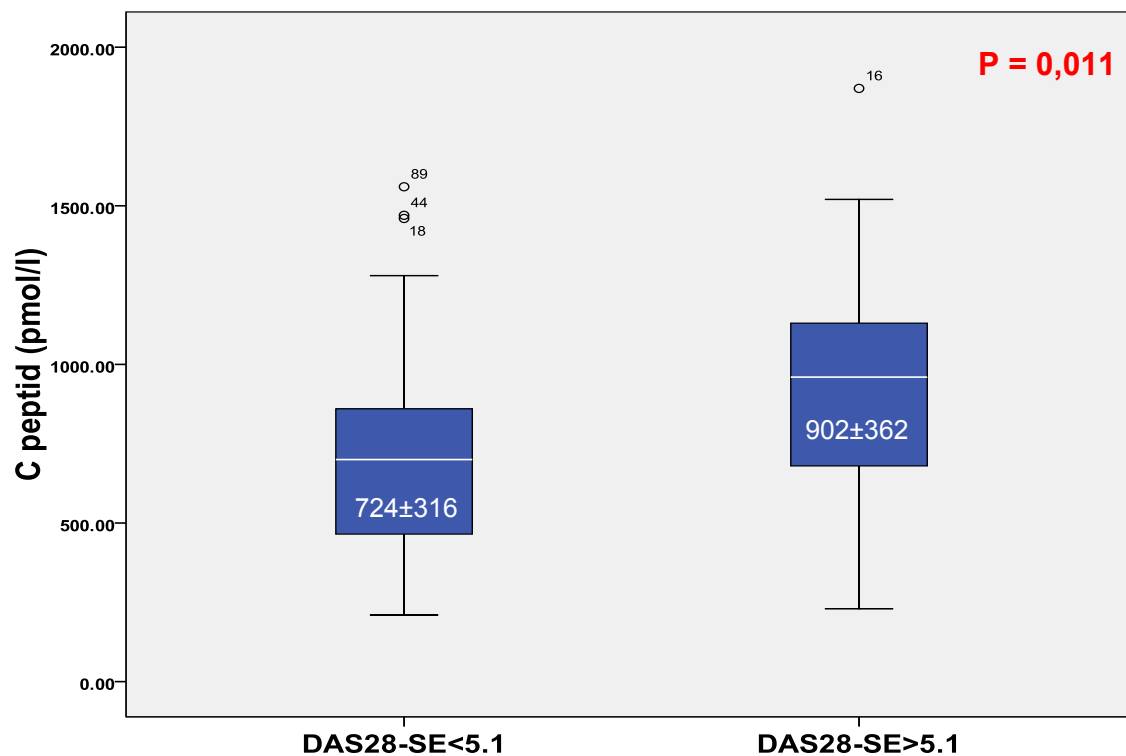
LABORATORIJSKI PARAMETRI	BOLESNICI (N=90)	DAS28-SE \geq 5,1 (N=46)	DAS28-SE $<$ 5,1 (N=44)	P
Sedimentacija eritrocita (mm/h)	29,5 (14-44)	40 (31-62)	14 (10-29)	0,000
Koncentracija CRP-a (mg/l)	5,5 (2,8-15)	12 (5,4-20)	3,1 (1,5-5,3)	0,000
IL-6	7,4 (2,0-18,8)	12,8 (4,4-24)	3,2 (2,0-11)	0,003
Ukupan holesterol (mmol/l)	5,2 \pm 1,3	5,0 \pm 1,3	5,5 \pm 1,3	0,029
Povišen ukupan holesterol (%)	45/90 (50)	19/46 (41,3)	26/44 (59,1)	ns
HDL holesterol (mmol/l)	1,5 \pm 0,4	1,4 \pm 0,4	1,5 \pm 0,4	ns
Snižen HDL holesterol (%)	34/90 (37,8)	18/46 (39,1)	16/44 (36,4)	ns
LDL holesterol mmol/l)	3,2 \pm 1,0	3,0 \pm 1,0	3,4 \pm 1,0	0,033
Trigliceridi (mmol/l)	1,2 (0,8-1,5)	1,2 (0,8-1,6)	1,2 (0,8-1,5)	ns
Povišeni trigliceridi (%)	17/90 (18,9)	10/46 (21,7)	7/44 (15,9)	ns
Ukupan/HDL holesterol	3,7 \pm 0,97	3,7 \pm 1,0	3,7 \pm 0,9	ns
Tgl/HDL holesterol	1,9 (1,2-2,7)	2,1 (1,2-3,1)	1,7 (1,2-2,6)	ns
Glikemija (mmol/l)	4,8 \pm 0,6	5,0 \pm 0,6	4,7 \pm 0,6	0,009
INS-Sp (pmol/L)	68 (50-103)	79 (58-120)	57 (39-91)	0,004
C pep (pmol/L)	785 (520-1010)	960 (680-1130)	700 (465-860)	0,011
HOMA2-IR	1,4 (1,0-2,3)	1,7 (1,2-2,5)	1,3 (0,9-1,9)	0,003
Povišena HOMA2-IR (%)	67/90 (74,4)	39/46 (84,0)	28/44 (63,6)	0,021
HOMA2-%B	148 (116-190)	150 (118-195)	143 (115-184)	ns
HOMA-%IS	70 (46-100)	61 (40-85)	81 (54-123)	0,004



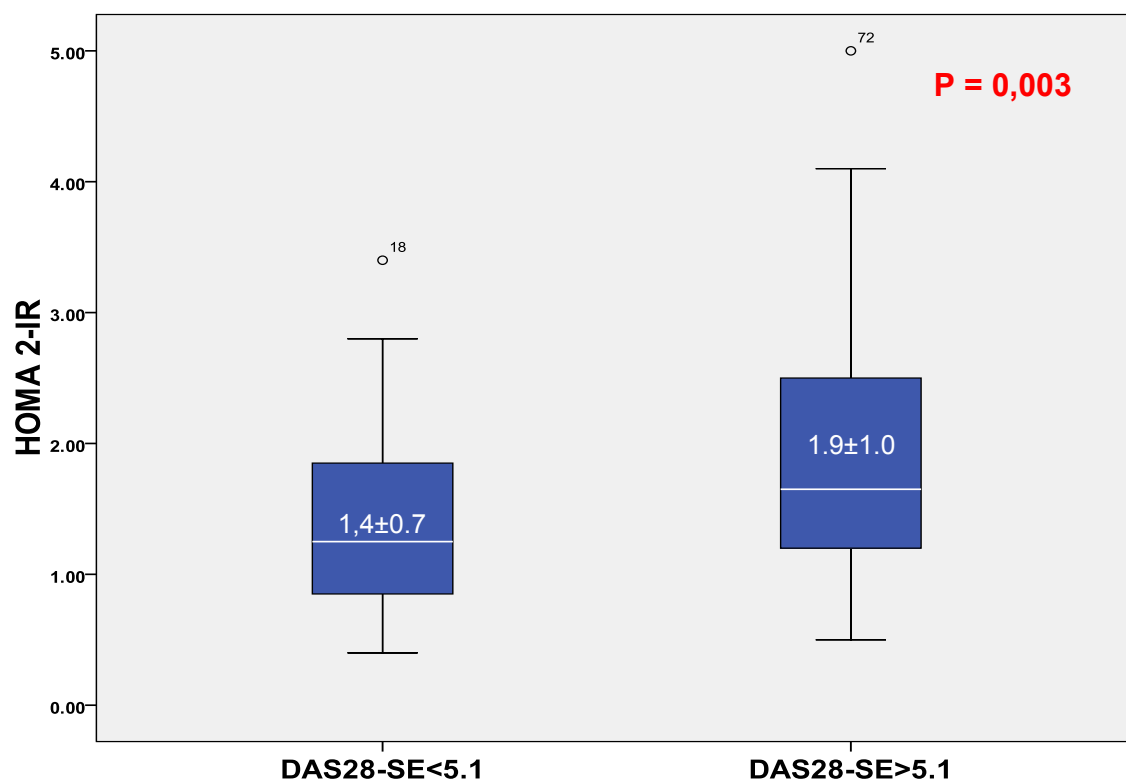
Slika 5.8. Odnos vrednosti serumske glikemije u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.



Slika 5.9. Odnos vrednosti koncentracije insulina u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.

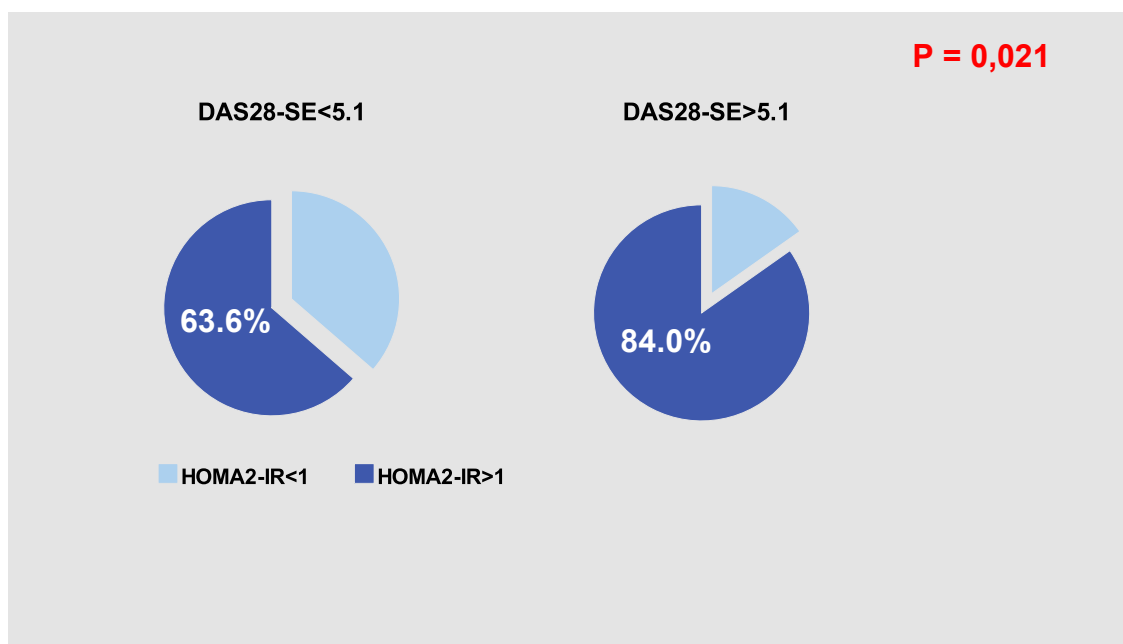


Slika 5.10. Odnos vrednosti koncentracije C peptida u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.



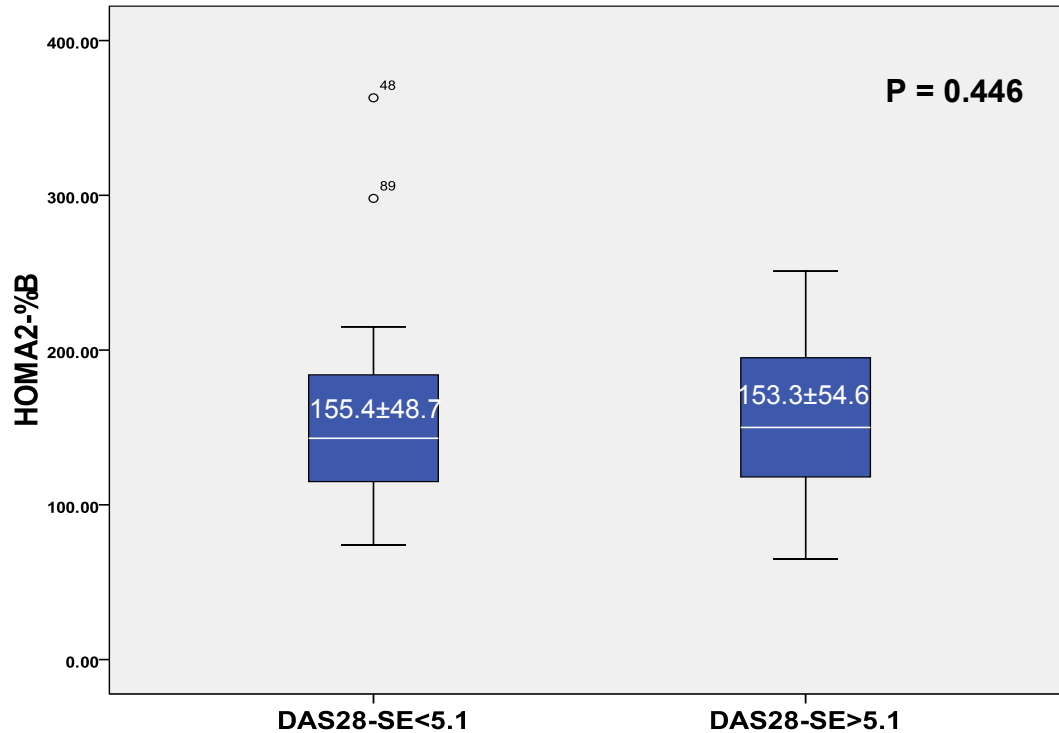
Slika 5.11. Odnos stepena insulinske rezistencije (HOMA2-IR) u odnosu na aktivnosti bolesti.

Grupa bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti (DAS28-SE \geq 5,1) je imala statistički značajno veći stepen insulinske rezistencije, [HOMA2-IR 1,7 (1,2-2,5)], u odnosu na bolesnike sa nižom aktivnošću bolesti [HOMA2-IR 1,3 (0,9-1,9)], p=0,003 (Slika 5.11). Takođe je u grupi sa visokom aktivnošću bolesti konstatovan veći broj bolesnika [39/46 (84%)] koji je imao povećanu insulinsku rezistenciju (HOMA2-IR>1) u odnosu na grupu sa manjom aktivnošću bolesti [28/44 (63,6%)](Slika 5.12). Ova razlika je bila statistički značajna (p=0,021).



Slika 5.12. Procenat bolesnika sa povišenom insulinskom rezistencijom (HOMA2-IR>1,0) u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.

U grupi bolesnika sa DAS28-SE \geq 5,1 koja ima veću HOMA2-IR nije registrovan porast funkcije β 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)(Slika 5.13). **Ovakav nalaz ukazuje na oslabljenu kompenzatornu sposobnost beta ćelija pakreasa u bolesnika sa visokom aktivnošću reumatoidnog artritisa.**



Slika 5.13. Odnos kompenzatorne funkcije beta ćelija pankreasa (HOMA-%B) u odnosu na stepen aktivnosti bolesti.

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 5.24).

Tabela 5.24. Faktori rizika za porast insulinske rezistencije kod bolesnika sa RA u odnosu na stepen aktivnosti bolesti

KLINIČKI PARAMETRI	BOLESNICI (N=90)	DAS28-SE≥5,1 (N=46)	DAS28-SE<5,1 (N=44)	P
Starost (godine)	52,4±9,9	52,8±10,7	52,2±9,2	0,759
Žene (%)	78/90 (86,7)	40/46 (87,0)	38/44 (86,4)	0,934
BMI (kg/m ²)	25,7±4,3	25,6±4,7	25,7±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±10,6	120,4±10,3	118,4±10,9	0,364
TA dijastolni (mmHg)	76,7±6,8	77,4±6,9	76,0±6,6	0,342
Obim struka (cm)	86,9±12,3	87,4±12,9	86,4±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 5.25.

Grupa bolesnika sa visokom 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 aktivnošću RA i nižom IR (9,6 (7,3-16,4)), iako nije dostignuta statistička značajnost (0,118). Sa druge strane dužina primene KS je takođe bila kraća u bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti i većom insulinskom rezistencijom (3,3 (2,0-6,0)) u odnosu na grupu sa nižom aktivnošću RA i 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 visokom aktivnošću bolesti i većom insulinskom rezistencijom (6,2 (5,0-10)) prema grupi sa nižom aktivnošću RA i nižom IR (5 (5-10)), iako nije dostignuta statistička značajnost (0,104).

Tabela 5.25. Uticaj terapije na porast insulinske rezistencije kod bolesnika sa RA u odnosu na stepen aktivnosti bolesti

	BOLESNICI (N=90)	DAS28-SE\geq5,1 (N=46)	DAS28-SE$<$5,1 (N=44)	P
Trajanje bolesti (godine)	9 (4-13)	8,5 (4-13)	10 (5-13)	0,180
Terapija kortikosteroidima - godine	4 (2-6)	3,3 (2,0-6,0)	5 (3-6)	0,060
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 – sada (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)	0,026
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 sada(%)	25/90 (27,8)	3/46 (6,5)	22/44 (50,0)	0,000
Biološki lekovi -godine	3,5 (1,0-4,5)	3,5 (3,2-3,7)	3,7 (1,0-4,5)	0,969

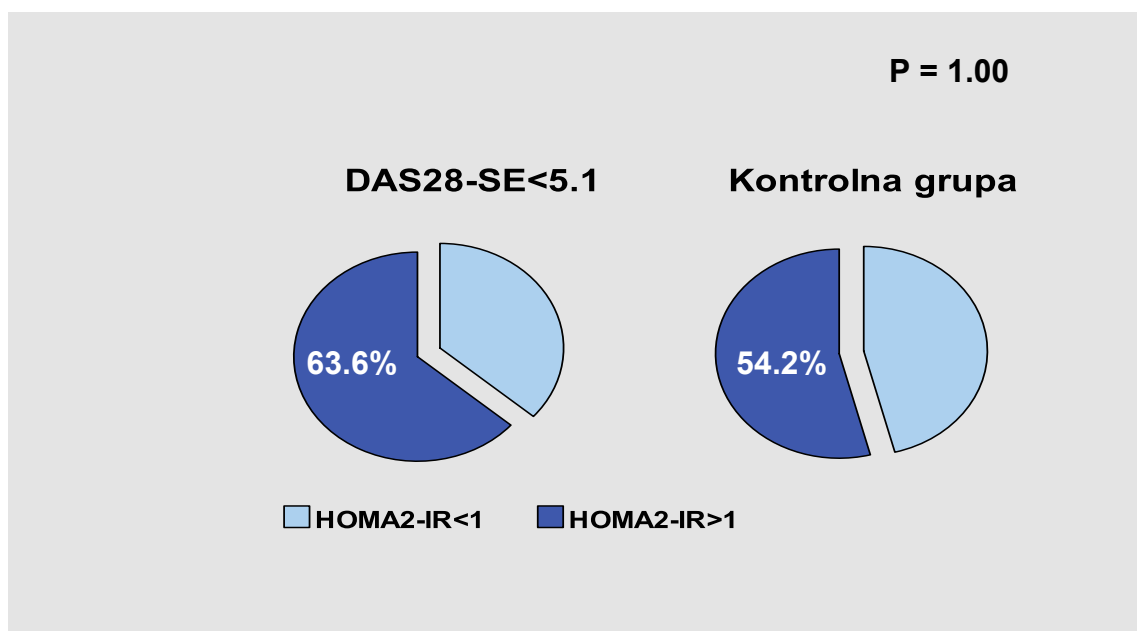
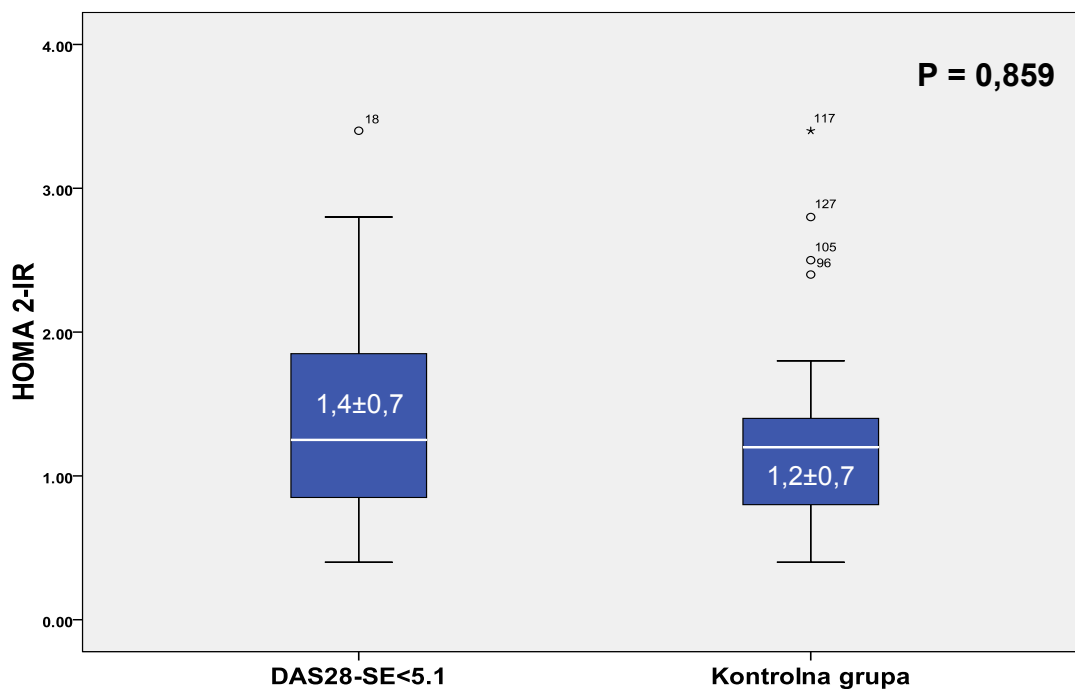
5.2.8 Odnos stepena insulinske rezistencije između kontrolne grupe i bolesnika sa reumatoidnim artritismom u zavisnosti od stepena aktivnosti bolesti

U tabeli 5.26 je prikazana analiza kontrolne grupe u odnosu prema bolesnicima sa visokom (DAS28-SE \geq 5,1) i one sa nižom aktivnošću bolesti (DAS28-SE $<$ 5,1).

Tabela 5.26. Odnos uticaja stepena aktivnosti bolesti na porast insulinske rezistencije kod bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu.

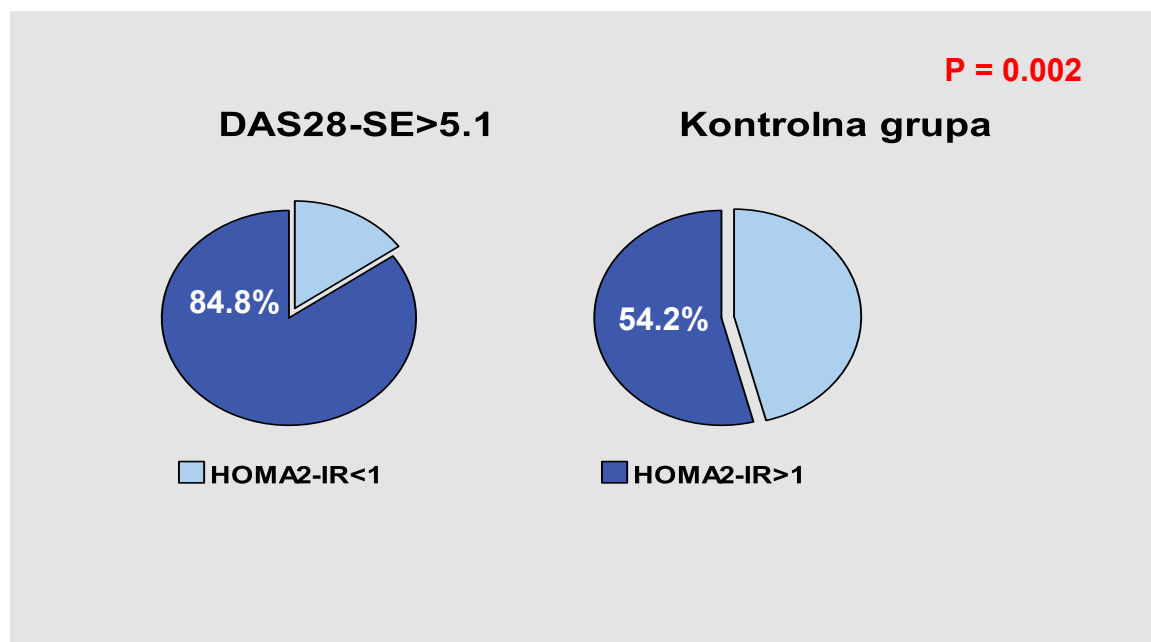
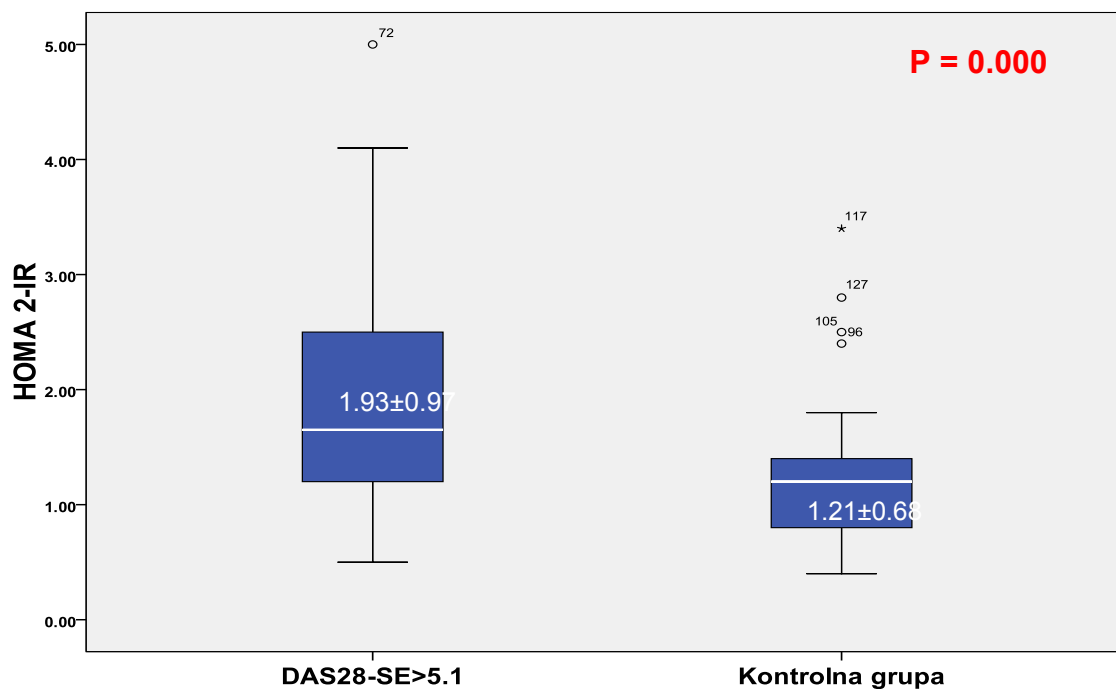
KLINIČKI PARAMETRI	KONTROLA (N=37)	DAS28≥5,1 (N=46)	DAS28<5,1 (N=44)	Kontrola vs, DAS-SE≥5,1	Kontrola vs, DAS-SE<5,1
Starost (godine)	49,0±7,5	52,8±10,7	52,2±9,2	ns	ns
BMI (kg/m ²)	26,2±4,3	25,6±4,7	25,7±3,8	ns	ns
HTA (%)	8/37 (21,6)	12/46 (26,1)	16/44 (36,4)	ns	ns
TA sistolni (mmHg)	113,5±13,0	120,4±10,3	118,4±10,9	0,020	ns
TA dijastolni (mmHg)	71,7±9,0	77,4±6,9	76,0±6,6	0,003	0,037
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
Aktivni pušači (%)	15/37 (40,5)	14/46 (30,4)	15/44 (34,1)	ns	ns
Pušenje (godine) -sada	25 (20-27)	25 (17-37)	23 (15-30)	ns	ns
Cigareta/dan-sada	15 (9,0-18,5)	15 (10-20)	17 (10-20)	ns	ns
LABORATORIJSKI PARAMETRI					
SE (mm/h)	16 (10-20)	40 (31-62)	14 (10-29)	0,000	ns
CRP (mg/l)	3,0 (1,8-3,9)	12 (5,4-20)	3,1 (1,5-5,3)	0,000	ns
IL-6	2,0 (2,0-2,4)	12,8 (4,4-24)	3,2 (2,0-11)	0,002	ns
Povišen IL-6 (%)	2/37 (5,4)	33/46 (71,7)	14/42 (33,3)	0,000	0,002
Hemoglobina (g/l)	133,6±9,7	122±11	131±9,7	0,000	ns
Trombociti (x10 ⁹ /l)	266,2±47,4	288±85	257±65	ns	ns
Ukupan hol, (mmol/l)	5,5±0,8	5,0±1,3	5,5±1,3	ns	na
Povišen holesterol	23/37 (62,2)	17/46 (37,0)	25/44 (56,8)	0,022	ns
HDL holest, (mmol/l)	1,60±0,3	1,4±0,4	1,5±0,4	0,026	ns
Snižen HDL	5/37 (13,5)	18/46 (39,1)	16/44 (36,4)	0,010	0,019
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 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)	0,017	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)	0,000	ns
C peptid (pmol/L)	600 (450-880)	960 (680-1130)	700 (465-860)	0,005	ns
HOMA2-IR	1,2 (0,8-1,4)	1,7 (1,2-2,5)	1,3 (0,9-1,9)	0,000	ns
HOMA2-IR>1 (%)	20/37 (54,16)	39/46 (84,8)	28/44 (63,6)	0,002	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)	0,001	ns

Između kontrolne grupe i grupe bolesnika sa aktivnošću bolesti DAS28-SE<5,1, dobijena je statistički značajna razlika samo za vrednosti dijastolnog krvnog pritiska. Vrednosti svih parametara metabolizma glukoze, stepen insulinske rezistencije i zastupljenost povišene insulinske rezistencije, su bile komparabilne između ove dve grupe (Tabela 5.21 i Slika 5.14).



Slika 5.14. Odnos stepena insulinske rezistencije (HOMA2-IR) između kontrolne grupe i bolesnika sa aktivnošću bolesti DAS28-SE<5,1 (gornji grafikon). Procenat ispitanika sa HOMA2-IR>1 u kontrolnoj grupi i bolesnika sa aktivnošću DAS28-SE<5,1 (donji grafikon).

Bolesnici sa visokom aktivnošću bolesti (DAS28-SE \geq 5,1) u odnosu na kontrolnu grupu su imali značajno veće vrednosti krvnog pritiska, markere inflamacije, niže vrednosti HDL holesterola i povećan odnos triglicerida i HDL-a. Vrednosti svih parametara metabolizma glukoze i zastupljenost povišene insulinske rezistencije, su bile statistički značajno veće u grupi bolesnika sa visokom aktivnošću (Tabela 5.26 i Slika 5.15).



Slika 5.15. Odnos stepena insulinske rezistencije (HOMA2-IR) između kontrolne grupe i bolesnika sa aktivnošću bolesti DAS28-SE \geq 5,1 (gornji grafikon). Procenat ispitanika sa HOMA2-IR>1 u kontrolnoj grupi i RA bolesnika aktivnošću DAS28-SE \geq 5,1 (donji grafikon).

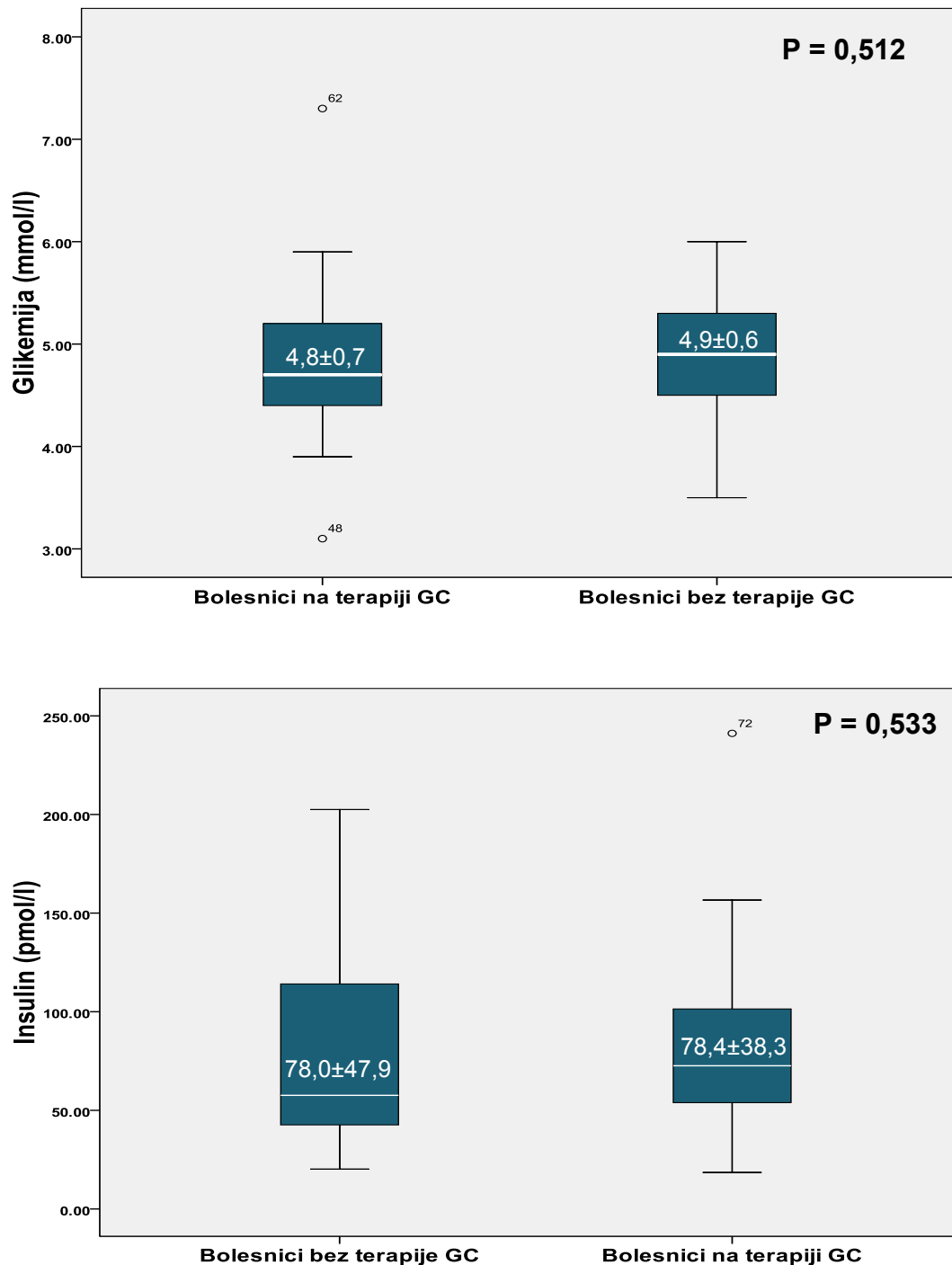
5.2.9 Uticaj glukokortikoida na stepen insulinske rezistencije i parametre metabolizma glukoze

Poređenjem bolesnika u odnosu na terapiju glukokortikoidima, nije nađena značajna razlika ni za jedan od klasičnih faktora rizika za insulinsku rezistenciju (Tabela 5.22).

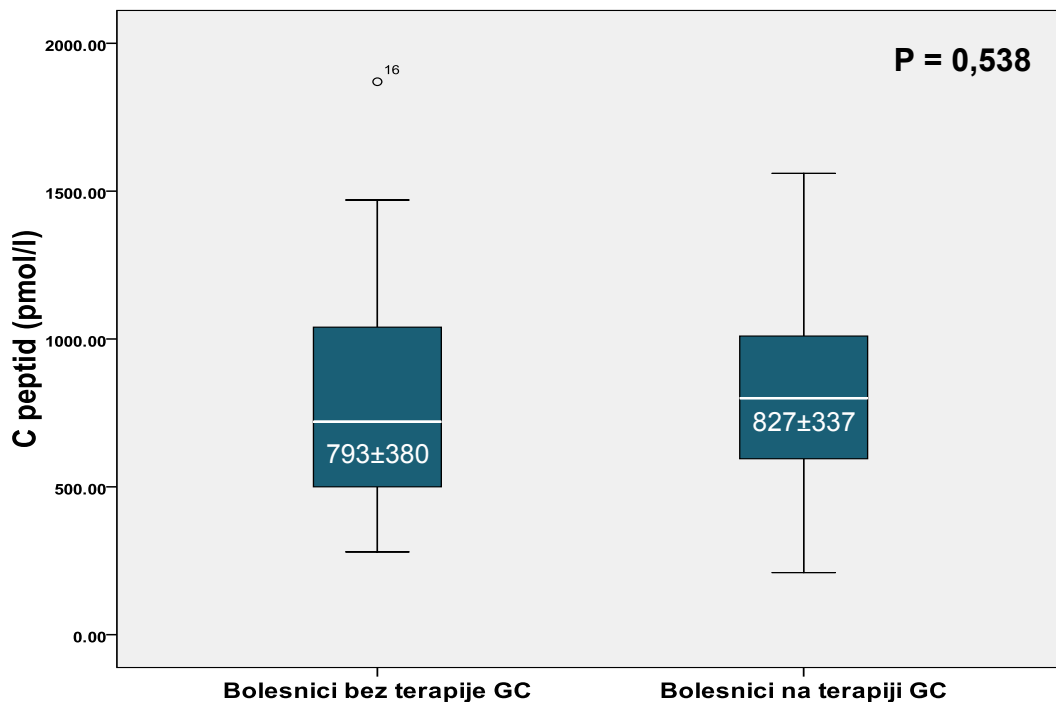
Tabela 5.27. Karakteristike bolesnika sa RA u odnosu na terapiju glikokortikoidima

KLINIČKI PARAMETRI	BOLESNICI (N=90)	GC+RA (N=59)	GC- RA (N=31)	P GC- vs GC+
Starost (godine)	52,4±9,9	52,7±9,9	52,0±10,1	0,743
BMI (kg/m ²)	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
LABORATORIJSKI PARAMETRI				
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 holesterol (mmol/l)	5,2±1,3	5,4±1,4	5,0±1,1	0,209
HDL holesterol (mmol/l)	1,5±0,4	1,5±0,4	1,3±0,4	0,008
LDL holesterol (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 holesterol	3,7±0,97	3,6±0,94	3,9±1,0	0,096
HDL/LDL holesterol	0,5±0,2	0,5±0,2	0,4±0,2	0,123
Trigliceridi/HDL holesterol	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

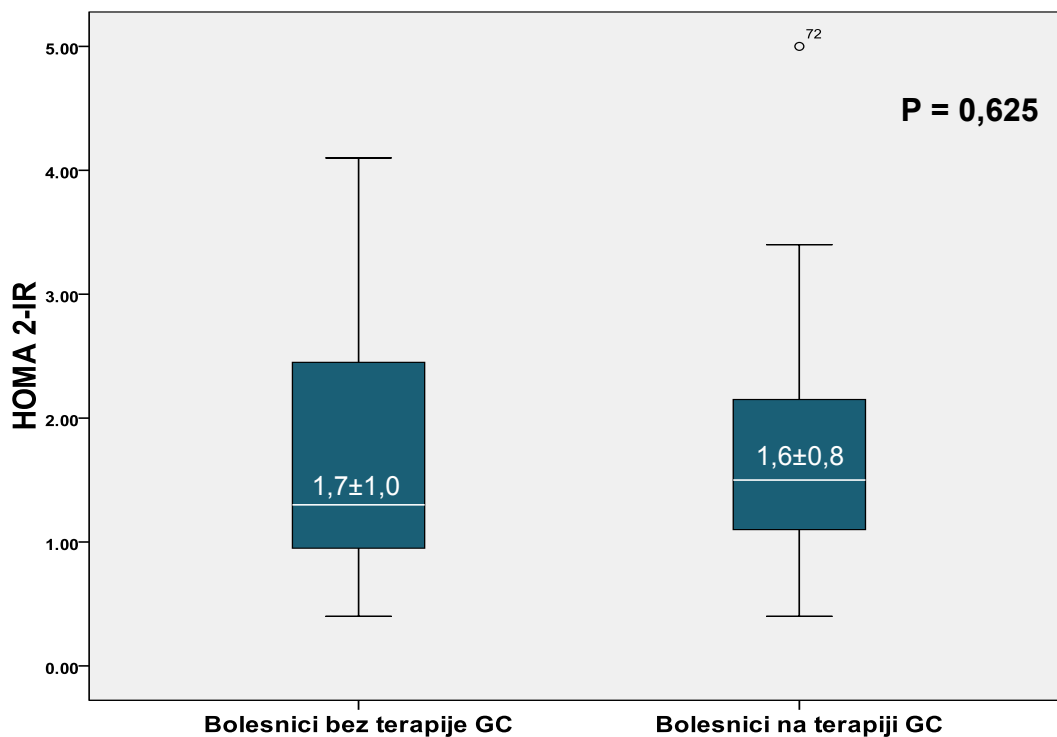
Analizom uticaja glukokortikoida na metabolizam glukoze i stepen insulinske rezistencije nije dobijena statistički značajna razlika (Tabela 5.27 i Slike 5.16-5.19). Od svih lipidnih parametara značajnost je dobijena samo za HDL holesterol čije vrednosti su bile veće u grupi na terapiji glukokortikoidima.



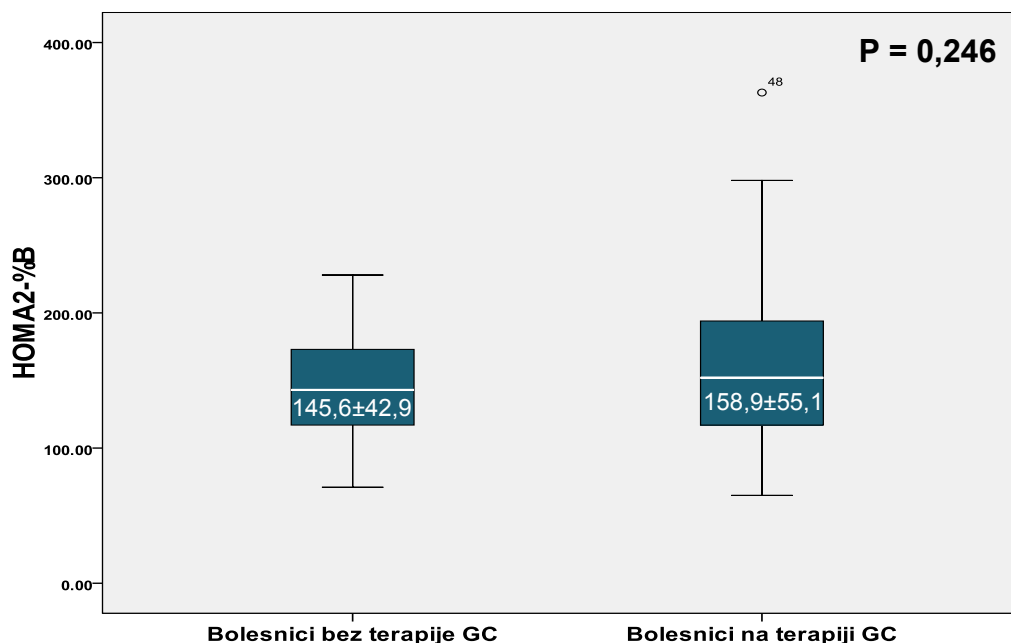
Slika 5.16. Vrednosti serumske glikemije (gornji grafikon) i koncentracije insulina (donji grafikon) kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od terapije glukokortikoidima.



Slika 5.17. Vrednosti serumske koncentracije C peptida kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od terapije glukokortikoidima.



Slika 5.18. Vrednosti stepena insulinske rezistencije kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od terapije glukokortikoidima.



Slika 5.19. Funkcija beta ćelija pankreasa kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom u zavisnosti od terapije glukokortikoidima.

Poređenjem bolesnika u odnosu na terapiju glukokortikoidima, nije nađena značajna razlika ni u pogledu dužine trajanja reumatoidnog artritisa niti u pogledu trenutne aktivnosti bolesti, kao i dužine primene i kumulativne doze glukokortikoida (Tabela 5.28).

Tabela 5.28. Karakteristike bolesnika sa RA u odnosu na terapiju glikokortikoidima

Karakteristike RA	BOLESNICI (N=90)	GC+RA (N=59)	GC- RA (N=31)	P GC- vs GC+
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
Bolesnici na biološkoj terapiji (%)	25/90 (27,8)	15/59 (25,4)	10/31 (32,3)	0,492
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 ≥5,1	46/90 (51,1)	29/59 (49,2)	15/31 (48,4)	0,945

5.2.10 Odnos parametara metabolizma glukoze između kontrolne grupe i grupe 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 5.29. 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	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
logHOMA2-IR	-0,083 (-0,137-0,028)	0,003	-0,033 (-0,065-0,000)	0,050
logHOMA-%B	-0,049 (-0,113-0,016)	0,140	-0,009 (-0,047-0,029)	0,642
log Insulin	-0,148 (-0,245-0,052)	0,003	-0,053 (-0,111-0,005)	0,072
log C peptid	-0,088 (-0,171-0,005)	0,037	-0,031 (-0,080-0,018)	0,217

β – koeficijent regresije.

5.3 POVEZANOST INSULINSKE REZISTENCIJE I SUBKLINIČKE ATEROSKLEROZE KOD BOLESNIKA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM

Bolesnici sa reumatoidnim artritisom kod kojih je nađena povišena insulinska rezistencija ($HOMA2-IR > 1$) su analizirani u odnosu na bolesnike sa normalnom insulinskom rezistencom. Između posmatranih grupa je dobijena statistički značajna razlika u stepenu subkliničke ateroskleroze za sve segmente karotidnih arterija: za CCA_{max} $p=0,018$; za CCA_{mean} $p=0,004$; za BF_{max} $p=0,001$; za BF_{mean} $p=0,000$; za CI_{max} $p=0,014$;

za CI_{mean} $p=0,020$ (Tabela 5.30). Nasuprot tome nije nađena razlika u prevalenci aterosklerotskog plaka ($IMT \geq 1,5$ mm) između posmatranih grupa. Poređenjem grupa prema antiinflamatornoj terapiji nije dobijena razlika ni za jedan vid terapije: dužina primene glukokortikoida, kumulativna i trenutna doza kortikosteroida, dužina primene biloških lekova ili LMTB. Sa druge strane, u grupi sa $HOMA2-IR > 1$ je nađena veća vrednost BMI ($p=0,007$); obima struka ($p=0,003$), veće vrednosti krvnog pritiska (za TAs $p=0,000$, za TAd $p=0,002$), veći nivo triglicerida ($p=0,000$), odnosa ukupnog holesterola sa HDL-om ($p=0,021$) i odnosna triglicerida sa HDL-om ($p=0,000$). Takođe je postojala značajna razlika u broju bolesnika kod kojih je dijagnostikovao metabolički sindrom (29,4% prema 4,3%; $p=0,035$), a postojala je i razlika u starosti ($54,2 \pm 9,0$ prema $47,2 \pm 10,7$; $p=0,003$). S obzirom da starost, od svih navedenih parametara, ima najveći uticaj na stepen ateroskleroze, urađena je logistička regresija sa korekcijom za godine života. Statistička značajnost se nakon korekcije za godine starosti smanjila, ali zadržala značajnost za vrednosti izmerene na nivou karotidne bifurkacije (za BF_{max} sa $p=0,001$ na $p=0,030$, za BF_{mean} sa $p=0,000$ na $p=0,017$) dok je za ostale vrednosti izgubila statističku značajnost (za CCA_{max} sa $p=0,018$ na $p=0,347$, za CCA_{mean} sa $p=0,004$ na $p=0,099$; za CI_{max} sa $p=0,014$ na $p=0,237$, za CI_{mean} sa $p=0,020$ na $p=0,370$). Nije bilo razlike u aktivnosti bolesti posmatrano preko oba kompozitna indeksa (DAS28-SE i DAS28-CRP). U odnosu na antiinflamatornu terapiju nije bilo razlike u kumulativnoj ni u trenutnoj dozi kortikosteroida, dok je statistička značajnost dobijena za dužinu terapije kortikosteroidima ($p=0,038$). Dužina primene glukokortikoida je bila veća u grupi bolesnika sa normalnom insulinskom rezistencijom [$5,0$ ($3,5-6,5$) prema $4,0$ ($2,0-6,0$)], ali je ova grupa imala duže trajanje bolesti [10 ($5,5-13,5$) prema $8,0$ ($4,0-13,0$)] godina.

Posmatrajući celu grupu ispitanika, u univarijantnoj regresiji je dobijena statistički značajna povezanost $\log HOMA2-IR$ sa stepenom subkliničke ateroskleroze na svim segmentima karotidne arterije (Tabela 5.31). Analizom samo grupe bolesnika sa reumatoidnim artritismom, dobijena je statistička značajnost samo za nivo karotidne bifurkacije i za maksimalne vrednosti na nivou unutrašnje karotidne arterije (za BF_{max} β $0,426$ $p=0,001$; za BF_{mean} β $0,284$ $p=0,013$; za CI_{max} β $0,149$ $p=0,050$). Povezanost $\log HOMA2-IR$ sa prosečnim srednjim vrednostima na nivou unutrašnje karotidne arterije bila je blizu granice statističke značajnosti ($p=0,075$). Za vrednosti IMT-a na nivou zajedniče karotidne arterije nije dobijena statistička značajnost ($p=0,116$).

Analizom samo grupe bolesnika kod kojih je nađena povišena insulinska rezistencija ($HOMA2-IR > 1$), pomoću logističke regresije, pokazana je statistički značajna povezanost sa stepenom subkliničke ateroskleroze na svim posmatranim nivoima: za CCA_{max} β $5,041$ $p=0,022$; za CCA_{mean} β $7,585$ $p=0,007$; za BF_{max} β $5,747$ $p=0,002$; za BF_{mean} β $7,671$ $p=0,001$; za CI_{max} β $6,257$ $p=0,017$; za CI_{mean} β $7,219$ $p=0,024$).

Tabela 5.30. Karakteristike bolesnika sa RA i insulinska rezistencija

KLINIČKI PARAMETRI	BOLESNICI (N=90)	HOMA2-IR<1 (N=23)	HOMA2-IR>1 (N=67)	P	P*
Starost (godine)	52,4±9,9	47,2±10,7	54,2±9,0	0,003	
BMI (kg/m ²)	25,7±4,3	23,6±3,4	26,4±4,3	0,007	0,047
BMI >25 kg/m ² (%)	48/9 (53,3)	8/23 (34,8)	40/67 (59,7)	0,053	
Hipertenzija (%)	28/90 (31,1)	6/23 (26,1)	22/67 (32,8)	0,611	
TAs (mmHg)	119,4±10,6	112,6±11,6	121,8±9,2	0,000	0,009
TAd (mmHg)	76,7±6,8	73,0±7,3	78,0±6,2	0,002	0,027
Prisustvo MetS	19/90 (21,1)	1/23 (4,3)	18/67 (26,9)	0,035	
Obim struka	86,9±12,3	80,4±11,6	89,1±11,8	0,003	0,036
Trajanje RA (godine)	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 (god)	4 (2-6)	5,0 (3,5-6,5)	4,0 (2,0-6,0)	0,136	0,038
Kumulativna doza KS	9,1 (5,5-16,4)	10,9 (8,7-14,6)	8,7 (3,7-16,4)	0,244	
Kortikosteroidi (%)	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)	0,070	
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	0,018	0,347
CCA mean (mm)	0,72±0,13	0,653±0,097	0,740±0,129	0,004	0,099
BF max (mm)	1,02±0,17	0,920±0,124	1,059±0,169	0,001	0,030
BF mean (mm)	0,88±0,15	0,782±0,126	0,908±0,141	0,000	0,017
CI max (mm)	0,66±0,09	0,620±0,121	0,678±0,085	0,014	0,237
CI mean (mm)	0,59±0,08	0,553±0,091	0,599±0,077	0,020	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	
LABORATORIJSKI PARAMETRI					
SE (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	
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)	0,000	
HolHDL holesterol	3,7±0,97	3,3±0,9	3,9±0,9	0,021	
Tgl/HDL holesterol	1,9 (1,2-2,7)	1,2 (0,7-1,8)	2,2 (1,4-3,0)	0,000	

Navedene vrednosti su X ± SD (srednja vrednost ± standardna devijacija), odnosno medijane
P* - **korigovan za starost**, **BMI**- Indeks telesne mase; **KS**- kortikosteroidi; **SE**- sedimentacija eritrocita

Tabela 5.31. Univarijantna linearna regresija logHOMA2-IR sa stepenom subkliničke ateroskleroze posmatrano za celu grupu ispitanika i samo za bolesnike sa RA. Logistička regresija za grupu bolesnika sa HOMA2-IR>1.

	logHOMA2-IR CELA GRUPA		logHOMA2-IR BOLESNICI sa RA		HOMA2-IR>1 BOLESNICI sa RA	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
CCA max	0,183 (0,018-0,348)	0,030	0,171 (-0,043-0,385)	0,116	5,041 (2,057-11,614)	0,022
CCA mean	0,160 (0,013-0,307)	0,034	0,156 (-0,039-0,351)	0,116	7,585 (8,244-470,392)	0,007
BF max	0,358 (0,160-0,555)	0,000	0,426 (0,179-0,674)	0,001	5,747 (8,895-11,022)	0,002
BF mean	0,234 (0,064-0,404)	0,007	0,284 (0,062-0,506)	0,013	7,671 (22,683-202,837)	0,001
CI max	0,144 (0,030-0,258)	0,013	0,149 (0,000-0,298)	0,050	6,257 (3,014-90,320)	0,017
CI mean	0,116 (0,017-0,216)	0,023	0,115 (-0,012-0,243)	0,075	7,219 (2,575-723,497)	0,024

β – koeficijent regresije.

U Tabeli 5.32 je pokazana analiza prediktivne vrednosti parametara sekretorne funkcije β -ćelija pankreasa, odnosno insulina i C peptida.

Tabela 5.32. Univarijantna linearna regresija stepena subkliničke ateroskleroze sa logHOMA2-IR, log Insulin i log C peptid

	logHOMA2-IR		Log Insulin		Log C peptid	
	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P	β (95% CI)	P
CCA max	0,171 (-0,043-0,385)	0,116	0,111 (-0,114-0,235)	0,081	0,156 (0,014-0,299)	0,032
CCA mean	0,156 (-0,039-0,351)	0,116	0,105 (-0,009-0,218)	0,070	0,143 (0,013-0,273)	0,032
BF max	0,426 (0,179-0,674)	0,001	0,250 (0,105-0,395)	0,001	0,228 (0,057-0,399)	0,009
BF mean	0,284 (0,062-0,506)	0,013	0,176 (0,047-0,305)	0,008	0,173 (0,023-0,324)	0,025
CI max	0,149 (0,000-0,298)	0,050	0,094 (0,007-0,181)	0,034	0,086 (-0,016-0,188)	0,097
CI mean	0,115 (-0,012-0,243)	0,075	0,073 (-0,001-0,147)	0,054	0,100 (0,015-1,184)	0,022

β – koeficijent regresije.

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: za CCA_{max} β 0,156 $p=0,032$; za CCA_{mean} β 0,143 $p=0,032$; za BF_{max} β 0,228 $p=0,009$; za BF_{mean} β 0,173 $p=0,025$; za CI_{max} β 0,086 $p=0,097$; za CI_{mean} β 0,100 $p=0,022$).

5.4 UTICAJ BLOKADE IL-6 RECEPTORA NA STEPEN INSULINSKE REZISTENCIJE I FUNKCIJU β -ĆELIJA PANKREASA

5.4.1 Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritismom lečenih blokatorom IL-6 receptora

U tabeli 5.33 su prikazane karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritismom kod kojih je sprovedena terapija blokatorom IL-6 receptora. Prosečna starost bolesnika u vreme sprovođenja studije je bila $53,5 \pm 11,1$ godina. Trajanje bolesti do uključenja u studiju je bilo $7,06 \pm 6,5$ 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.

U vreme sprovođenja studije, analizom 28 zglobova, utvrđeno je da je prosečan broj osetljivih zglobova $11,5 \pm 4,5$, a prosečan broj otečenih zglobova $6,9 \pm 3,1$. Na vizuelnoj analognoj skali od 0 do 100 mm, ocena opšteg zdravstvenog stanja je bila prosečno $60,5 \pm 14,3$ mm. Korišćenjem modifikovanog upitnika za procenu zdravstvenog stanja bolesnika sa reumatoidnim artritismom (mHAQ), dobijena je prosečna vrednost $1,03 \pm 0,43$.

Ukupna aktivnost bolesti, računata preko modifikovanog skora korišćenjem brzine sedimentacije eritrocita (DAS28-SE), je prosečno iznosila $5,8 \pm 0,9$, a korišćenjem koncentracije CRP-a (DAS28-CRP) $5,3 \pm 0,8$. U odnosu na dobijene vrednosti DAS28-SE, većina bolesnika je imalo visoko aktivnu bolest.

Svi pacijenti su bili na terapiji hemijskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (Resochin, Methotreksat ili njihova kombinacija) a niko pre toga nije bio na terapiji biološkim lekovima. 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±2,95 mg dnevno.

Tabela 5.33. Karakteristike bolesnika sa reumatoidnim artritismom koji su primali tocilizumab

KARAKTERISTIKA	VREDNOST
Starost (godine)	53,5±11,1
BMI (kg/m ²)	25,5±4,5
BMI > 25	17/31 (54,8)
Metabolički sindrom (%)	9/31 (29,0)
Hipertenzija (%)	11/31 (35,5)
TA sistolni (mmHg)	120,2±10,4
TA dijastolni (mmHg)	76,4±7,2
Obim struka (cm)	86,9±13,6
Aktivni pušači (%)	12/31 (38,7)
Trajanje bolesti do uključenja u studiju (godine)	7,06±6,5
Broj osetljivih zglobova	11,5±4,5
Broj otečenih zglobova	6,9±3,1
Ocena opšteg zdravstvenog stanja -VAS	60,5±14,3
Funkcionalni status –mHAQ	1,03±0,43
DAS 28-SE	5,8±0,86
DAS 28-CRP	5,3±0,83
Prisutan reumatoidni faktor (%)	20/31 (64,5)
Prisutan anti CCP (%)	18/31 (58,1)
Prisutan RF i anti CCP (%)	17/31 (54,8)
Brzina sedimentacije eritrocita (mm/h)	33,8±18,7
CRP (mg/l)	14,6±13,0
IL-6	9,3 (4,2-16,5)
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)	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
Terapija MTX + Resohin – broj bolesnika (%)	11/31 (35,5)
Trajanje terapije MTX + Resohin (godine)	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 citrilunisan peptid

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

DAS 28 - (modified Disease activity scor 28).

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 ($p=0,013$), koncentracije triglicerida ($p=0,010$) i odnosa triglicerida i HDL holesterola ($p=0,019$). Za koncentraciju HDL holesterola je dobijena negativna prediktivna vrednost koja nije bila statistički značajna ($p=0,364$) (Tabela 5.34).

Tabela 5.34. Univarijantna linearna regresija logHOMA2-IR sa klasičnim faktorima rizika za insulinsku rezistenciju u grupi od 31 bolesnika sa reumatoidnim artritismom.

KLASIČNI FAKTORI RIZIKA	logHOMA2-IR β (95% CI)	P
Starost (godine)	0,002 (-0,002-0,007)	0,292
BMI (kg/m^2)	0,013 (0,003-0,023)	0,013
Log Tgl	0,287 (0,074-0,500)	0,010
logTgl/HDL	0,217 (0,039-0,395)	0,019
HDL	- 0,058 (-0,187-0,071)	0,364

β – koeficijent regresije.

Analizom prediktivne vrednosti karakteristika same bolesti za stepen insulinske rezistencije, nije dobijena značajnost za broj bolnih i otečenih zglobova, kao ni za vrednosti VAS skora. Sličan rezultat je dobijen i za kompozitne indekse, dok je statistička značajnost dobijena za vrednosti HAQ skora ($p=0,046$) (Tabela 5.35).

Analizom markera inflamacije nismo dobili značajnu prediktivnu vrednost (za SE $p=0,328$; za CRP $p=0,352$). Interesantan je nalaz za koncentraciju IL-6 gde je dobijena negativna prediktivna vrednost, iako je i ona bila bez statističke značajnosti ($p=0,734$). Značajnost nije dobijena ni za prisustvo specifičnih autoantitela (za RF $p=0,898$, za anti CCP antitela $p=0,793$).

Analizom uticaja kortikosteroidne terapije na stepen insulinske rezistencije dobijena je **negativna prediktivna vrednost** kako za samu terapiju kortikosteroidima, tako i za prosečnu dnevnu dozu leka, ali nije dostignuta statistička značajnost.

Tabela 5.35. Univarijantna linearna regresija logHOMA2-IR sa bolest specifičnim faktorima rizika za insulinsku rezistenciju u grupi od 31 bolesnika sa reumatoidnim artritismom

BOLEST SPECIFIČNI FAKTORI RIZIKA	logHOMA2-IR β (95% CI)	P
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
logHAQ	0,289 (0,005-0,572)	0,046
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 - sada	- 0,010 (-0,128-0,108)	0,862
Log kortikosteroidi sada (mg/dan)	- 0,032 (-0,354-0,290)	0,839

5.4.3 Aktivnost bolesti i metabolizam glukoze tokom terapije blokatorom IL-6 receptora

U našoj grupi bolesnika, tokom terapije blokatorom IL-6 receptora, je dobijeno statistički značajno smanjenje svih parametara aktivnosti bolesti kako nakon 3, tako i nakon 6 meseci lečenja (Tabela 5.36). Postignuto je smanjenje ukupne aktivnosti bolesti sa DAS28-SE 5,8±0,86 na 2,7±1,1 nakon 3 meseca, odnosno na 2,2±0,8 nakon 6 meseci terapije, što je bilo visoko statistički značajno (Tabela 5.37). Isti odnos i stepen statističke značajnosti je dobijen i za procenu aktivnosti preko DAS28-CRP, zatim za smanjenje broja bolnih i otečenih zglobova, kao i za vrednosti VAS i HAQ skora.

Tabela 5.36. Aktivnost bolesti pre primene tocilizumaba, nakon 12 i nakon 24 nedelje terapije.

KLINIČKI PARAMETRI	Pre terapije	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
VAS (mm)	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

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

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

DAS 28 - (modified Disease activity scor 28).

Tabela 5.37. Promene parametara aktivnosti bolesti nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje terapije

KLINIČKI PARAMETRI	0 vs 3 meseca	3 vs 6 meseci	0 vs 6 meseci
Broj osetljivih zglobova	- 4,87***	- 2,94***	- 4,86***
Broj otečenih zglobova	- 4,79***	- 2,83***	- 4,79***
VAS (mm)	127,95***	34,99***	198,81***
Funkcionalni status -mHAQ	- 4,86***	- 2,31***	- 4,86***
m DAS 28-SE	362,28***	18,93***	439,87***
mDAS 28-CRP	236,87***	11,79**	261,83***

*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

Analizom markera inflamacije tokom terapije, takođe je dobijeno statistički značajno smanjenje kako nakon 3, tako i nakon 6 meseci lečenja (Tabela 5.38).

Tabela 5.38. Markeri inflamacije i doza kortikosteroida pre početka primene tocilizumaba, nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje terapije.

Laboratorijski parametri i terapija kortikosteroidima	Pre terapije	Nakon 3 mes	Nakon 6 mes.
SE (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)
Prosečna doza (mg/dan)	8,0±2,9	7,4±2,7	6,8±2,5

Navedene vrednosti su X ± SD (srednja vrednost ± standardna devijacija), odnosno medijane za varijable koje nemaju normalnu raspodelu. SE - brzina sedimentacije eritrocita

Postignuto je smanjenje vrednosti SE sa $33,8 \pm 18,7$ na $9,4 \pm 9,8$ nakon 3 meseca, odnosno na $6,9 \pm 6,5$ nakon 6 meseci terapije, što je bilo visoko statistički značajno (Tabela 5.39). Isti odnos i stepen statističke značajnosti je dobijen i za koncentracije CRP-a. Analizom koncentracije IL-6 dobili smo pak statistički značajno povećanje vrednosti tokom trajanja terapije. Tokom trajanja terapije prosečna doza kortikosteroida je smanjivana sa $8,0 \pm 2,9$ mg dnevno na $7,4 \pm 2,7$ mg/dan nakon 3 meseca, odnosno na $6,8 \pm 2,5$ mg/dan nakon 6 meseci terapije, za šta je takođe dobijena statistička značajnost. Analizom parametara metabolizma glukoze, na početku terapije, konstatovana je povišena insulinska rezistencija ($HOMA2-IR > 1$) kod 90,3% bolesnika, a prosečne vrednosti HOMA2-IR su bile 1,6 (1,2-2,5). Nakon 3 meseca terapije dobijeno je smanjenje insulinske rezistencije sa 1,6 (1,2-2,5) na 1,4 (1,0-1,95, $p=0,046$), a bez značajne promene nakon 6 meseci (Tabele 5.40 i 5.41 i slika 5.20).

Tabela 5.39. Promene aktivnosti bolesti, markera inflamacije i doze kortikosteroida nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje terapije

KLINIČKI PARAMETRI	0 vs 3 meseca	3 vs 6 meseci	0 vs 6 meseci
SE	- 4,55***	- 2,61**	- 4,76***
CRP	- 4,78***	- 2,17*	- 4,84***
IL-6	- 3,35**	- 0,195	- 3,04**
Prosečna doza (mg/dan)	-2,12*	2,24*	2,81**

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p \leq 0,001$ prema F vrednostima korišćenjem General Linear Model-a, odnosno Z vrednostima korišćenjem Wilcoxon Signed Ranks Test-a

Tabela 5.40. Parametri metabolizma glukoze pre početka primene tocilizumaba, nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje terapije.

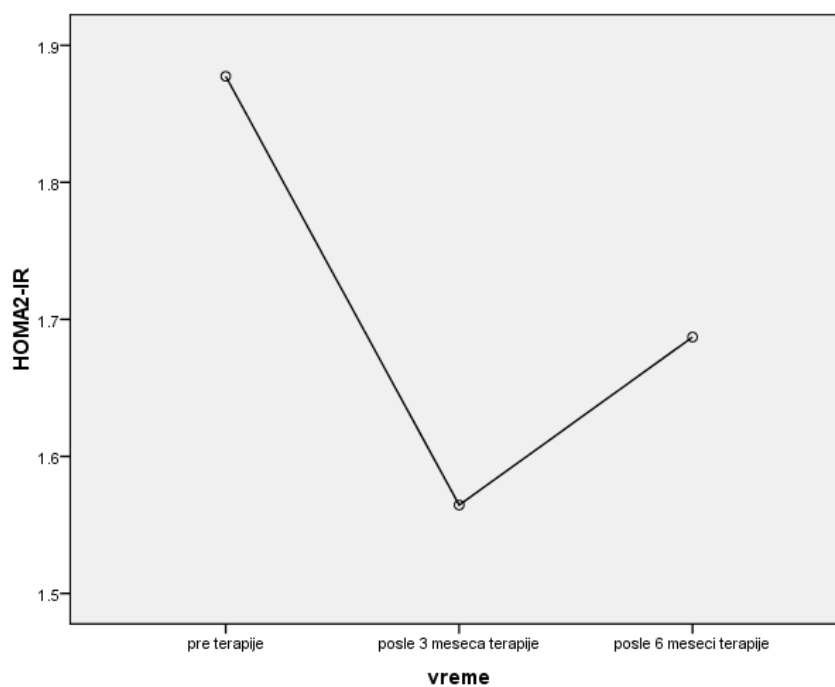
KLINIČKI PARAMETRI	Pre terapije	Nakon 3 mes	Nakon 6 mes.
Glikemija (mmol/l)	$5,0 \pm 0,6$	$4,8 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,5$
Insulin (pmol/L)	75,4 (56,2-116,8)	66,5 (45,9-90,1)	68,5 (43,9-96,7)
C peptid (pmol/L)	780 (630-985)	610 (455-890)	730 (410-1070)
HOMA2-IR	1,60 (1,20-2,50)	1,40 (1,00-1,95)	1,4 (0,95-2,1)
HOMA2-IR > 1 (%)	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)

Tabela 5.41. Promene parametara metabolizma glukoze i doze kortikosteroida nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje terapije

KLINIČKI PARAMETRI	0 vs 3 meseca	3 vs 6 meseci	0 vs 6 meseci
Glikemija (mmol/l)	5,16*	2,79	0,166
logINS-Sp (pmol/L)	4,21*	0,022	2,52
logC pep (pmol/L)	5,76*	0,93	1,95
logHOMA2-IR	4,34*	0,11	2,34
HOMA2-IR>1 (%)	P=0,031	P=0,727	P=0,021
logHOMA2-B (%)	1,08	0,09	1,55
logHOMA2-IS (%)	4,81*	0,07	2,43
logProinsulin	12,68***	0,031	9,51**

*p<0,05; ** p<0,01; *** p≤0,001

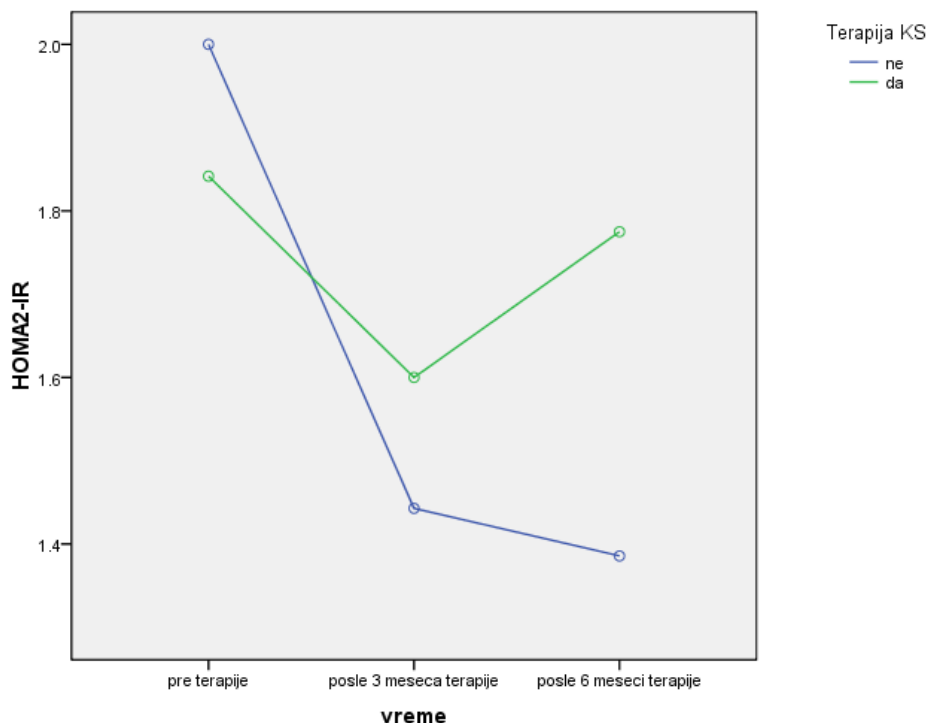
prema F vrednostima korišćenjem General Linear Model-a, odnosno Z vrednostima korišćenjem Wilcoxon Signed Ranks Test-a



Slika 5.20. 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 rezistencije ali bez statističke značajnosti

Kada smo uradili analizu pacijenata u zavisnosti od istovremene primene kortikosteroida, dobili smo izraženiji pad vrednosti HOMA2-IR kod onih koji nisu bili na kortikosteroidima u vreme započinjanja terapije tocilizumabom (Slika 5.21). Sa smanjenjem insulinske rezistencije konstatovan je porast insulinske senzitivnosti sa 62 (40-83)% na 72 (52-104)

% nakon 3 meseca terapije što je bilo statistički značajno ($p=0,036$) i održavao se tokom lečenja. Praćenjem broja bolesnika sa HOMA2-IR>1 konstatovano je smanjenje sa 90,3% na 70,9% nakon 3 meseca terapije što je bilo statistički značajno ($p=0,031$).

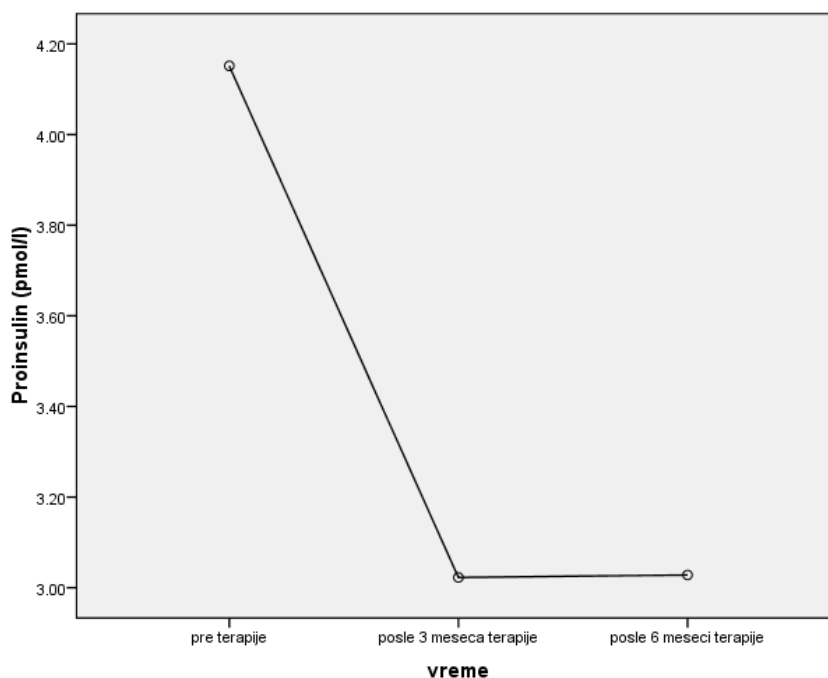


Slika 5.21. Promena vrednosti HOMA2-IR tokom terapije tocilizumabom u zavisnosti od istovremene primene kortikosteroida. Kod pacijenata koji nisu bili na terapiji kortikosteroidima u vreme započinjanja terapije tocilizumabom dobijen je izraženiji pad vrednosti HOMA2-IR tokom praćenja

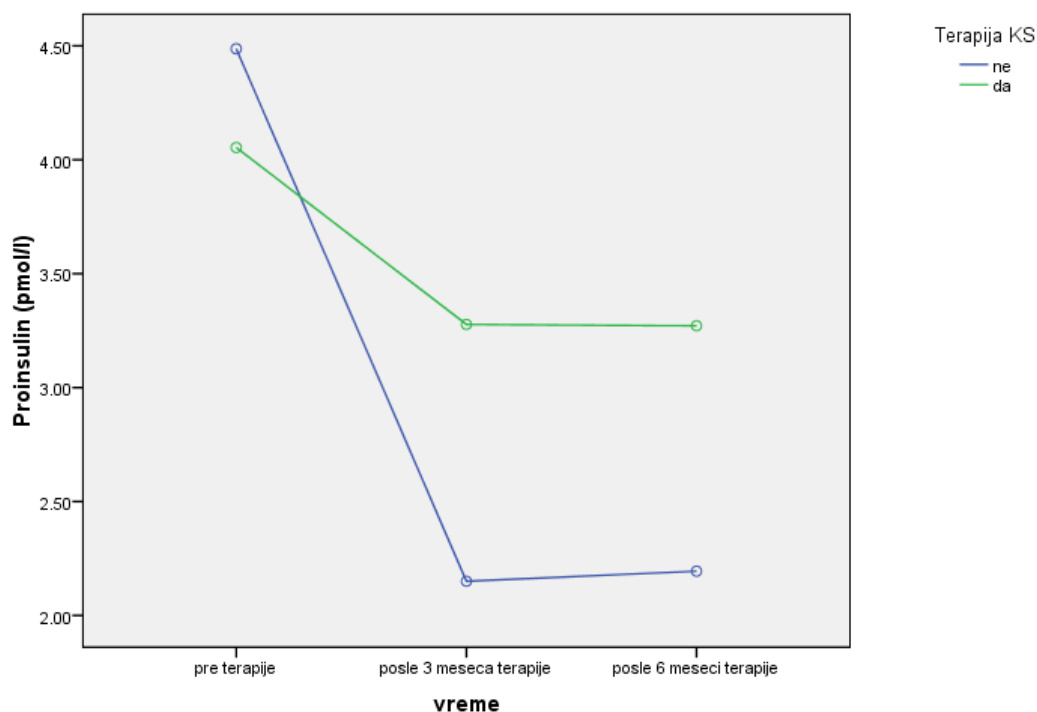
Praćenjem parametara za procenu funkcije beta ćelija pankreasa dobijeni su slični rezultati. Nakon 3 meseca terapije dobijeno je smanjenje koncentracije insulina i C peptida, što je za oba parametra bilo statistički značajno (za insulin $p=0,049$, za C peptid $p=0,023$), a bez značajne promene nakon 6 meseci (Tabele 5.40 i 5.41).

Vrednosti HOMA-%B su se tokom terapije kontinuirano smanjivale ali bez statističke značajnosti i posle 3 i posle 6 meseci terapije. Najveća statistička značajnost je dobijena za smanjenje vrednosti proinsulina tokom terapije. Na početku terapije prosečan nivo proinsulina je bio 3,92 (2,86-5,46), a nakon 3 meseca terapije 2,86 (2,2-3,7) što je bilo visoko statistički značajno ($p=0,001$) (Tabele 5.40 i 5.41 i Slika 5.22). U kasnijem praćenju je postojala tendencija daljeg smanjenja ali bez dostizanja statističke značajnosti. Kada smo uradili analizu pacijenata u zavisnosti od istovremene primene kortikosteroida, dobili smo izraženiji pad vrednosti proinsulina kod onih koji nisu bili na kortikosteroidima u vreme započinjanja terapije tocilizumabom (Slika 5.23). Na kraju je urađena analiza koncentracije proinsulina tokom terapije tocilizumabom u zavisnosti od prisustva RF i anti CCP antitela. Tokom terapije tocilizumabom dobijen je značajniji pad

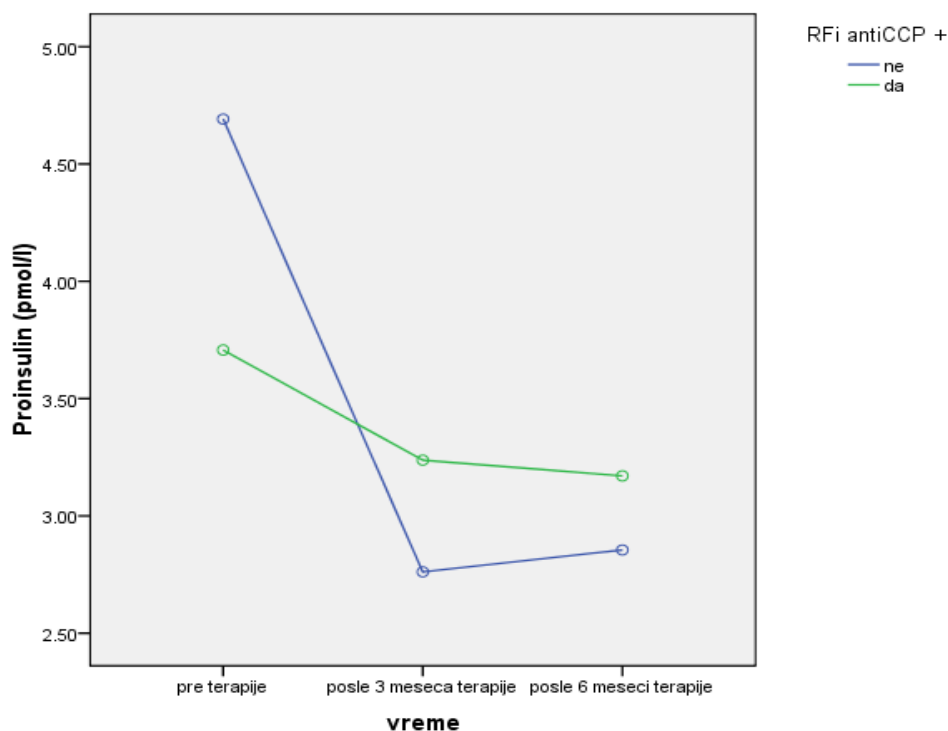
vrednosti proinsulina kod seronegativnih u odnosu na seropozitivne bolesnike (Slika 5.24).



Slika 5.22. Promena koncentracije proinsulina tokom terapije tocilizumabom. Nakon 3 meseca terapije je postignuto sttistički visoko značajno smanjenje ($p=0,001$) bez značajnih promena tokom daljeg praćenja.



Slika 5.23. 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 izraženiji pad vrednosti proinsulina tokom praćenja



Slika 5.24. 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

Analiza lipida i skorova aterosklerotskog rizika je prikazana u tabelama 5.42 i 5.43. Dobijeno je visoko statistički značajno povećanje vrednosti ukupnog holesterola ($p=0,000$) uz istovremeno povećanje vrednosti HDL holesterola za isti stepen značajnosti ($p=0,000$).

Tabela 5.42. Lipidi i skorovi aterosklerotskog rizika, pre početka primene tocilizumaba, nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje terapije.

KLINIČKI PARAMETRI	Pre terapije	Nakon 3 mes	Nakon 6 mes.
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

Ovaj porast je konstatovan nakon 3 meseca terapije bez promena u daljem lečenju (Tabela 5.42 i 5.43). Za koncentracije triglicerida dobijeno je smanjenje vrednosti nakon 3 meseca lečenja sa značajnošću od $p=0,011$. Za vrednosti skorova aterosklerotskog

rizika (ukupni Hol/HDL holesterol, HDL/LDL holesterol i trigliceridi/HDL holesterol) tokom terapije nisu dobijene statističke značajne razlike.

Tabela 5.43. Promene lipida i skorova aterosklerotskog rizika nakon 12 nedelja i nakon 24 nedelje terapije

KLINIČKI PARAMETRI	0 vs 3 meseca	3 vs 6 meseci	0 vs 6 meseci
Ukupan holesterol (mmol/l)	- 3,74***	- 0,27	- 4,51***
HDL holesterol (mmol/l)	- 3,07***	- 0,81	- 3,26**
Trigliceridi (mmol/l)	- 2,54*	- 1,42	- 1,25
Ukupni Hol/HDL holesterol	- 0,833	- 1,49	- 1,24
HDL/LDL holesterol	- 0,46	- 1,82	- 1,31
Trigliceridi/HDL holesterol	- 0,568	- 1,07	- 0,519

*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

6 DISKUSIJA

6.1 INSULINSKA REZISTENCIJA I FUNKCIJA B-ĆELIJA PANKREASA

6.1.1 Insulinska rezistencija u ispitivanim grupama - značaj hronične inflamacije i dislipidemije

Prevalenca i stepen insulinske rezistencije u ispitivanim grupama. U našoj grupi bolesnika sa reumatoidnim artritismom i normalnom glikoregulacijom, nađena je **značajno veća zastupljenost povišene insulinske rezistencije (HOMA2-IR>1.0)** u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika (74.4% vs. 54.2%, $p=0.025$) (Slika 5.7.).

Povećana zastupljenost insulinske rezistencije, definisane na isti način kao u našoj studiji (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 insulinske rezistencije bila veća (HOMA-IR \geq 2.14) (*Shahin D i sar. 2010*). Nalaz ovih autora je posebno važan jer su analizali pacijente sa ranim RA (<1 godine) kod kojih nije primenjivana terapija, što ukazuje da bolest sama po sebi, u ranoj fazi, ima uticaja na porast insulinske rezistencije. Koristeći iste »cut off« vrednosti kao Shahin i sar, povišena insulinska rezistencija je konstatovana kod nešto manjeg broja bolesnika (49%) u studiji Chunga i sar (*Chung CP i sar. 2008*). U ranoj fazi (<2 godine) inflamatornih poliartritis, uključujući i RA, Mirjafari i sar su povišenu insulinsku rezistenciju, definisanu na sličan način (HOMA-IR \geq 2.29), našli kod 60% bolesnika (*Mirjafari H i sar 2011*).

U grupi bolesnika sa reumatoidnim artritismom našli smo **značajno veći stepen insulinske rezistencije** u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika [1.4 (1.0-2.3) vs. 1.2 (0.8-1.4); $p=0.008$], dok je stepen insulinske senzitivnosti bio značajno manji [u RA grupi 70% (46-100), u grupi zdravih 84% (71-132), $p=0.010$](Tabela 5.5; Slika 5.5). Iako se vrednosti glikemije nisu razlikovale između grupa, **vrednosti insulina i C peptida su bile statistički značajno veće** u grupi bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ($p=0.008$, odnosno $p=0.046$)(Tabela 5.5; Slika 5.4). Nalaz da je za održavanje normoglikemije potrebna veća količina insulina u RA grupi u odnosu na zdravu kontrolu, već sam po sebi ukazuje na povećanu insulinsku rezistenciju kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Uprkos statistički značajnoj razlici u stepenu insulinske rezistencije između ispitivanih grupa, **funkcija β -ćelija pankreasa, procenjena preko**

HOMA2-%B modela, koristeći vrednosti C peptida, se nije razlikovala [u grupi bolesnika 148% (116-190), a u kontrolnoj grupi zdravih 141% (114-158)], što jasno ukazuje na smanjenje kompenzatorne sposobnosti beta ćelija pankreasa.

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 shvaćen kao 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 artritismom (*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.

Značaj inflamacije u metabolizmu glukoze kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Dessein PH i sar su među prvima ispitivali povezanost inflamacije i insulinske rezistencije, odnosno insulinske senzitivnosti, u bolesnika sa inflamatornim artritismom, posebno sa reumatoidnim artritismom (*Dessein PH i sar. JRheumat 2002*). Oni su poredili grupu od 87 bolesnika sa hroničnim zapaljenskim artritismom, uključujući reumatoidni artritis (38 bolesnika), spondiloartritis (29 bolesnika) i nediferentovane artritis, a koji su bili bez terapije kortikosteroidima tokom 2 meseca pre analize, sa zdravom kontrolom. Opisali su statistički značajno veći stepen insulinske rezistencije, procenjenu preko HOMA-IR modela (1.9 ± 1.3 vs 1.1 ± 0.5 ; $p < 0.001$), odnosno smanjenje insulinske senzitivnosti preko QUICKI index-a (0.357 ± 0.04 vs 0.393 ± 0.05 ; $p < 0.001$) u grupi bolesnika sa hroničnim artritismom u odnosu na kontrolnu grupu. U univarijantnoj regresiji je konstatovana prediktivna vrednost visine sedimentacije za smanjenje insulinske senzitivnosti ($R^2 = -0.060$, $p = 0.012$). U skladu sa ovim nalazima bili su i rezultati njihove sledeće studije (*Dessein PH i sar. 2002; ArthRheum*) u kojoj je nađen smanjen stepen insulinske senzitivnosti (QUICKI indeks) u 39 bolesnika sa reumatoidnim artritismom u odnosu na one sa osteoartritismom ($p < 0.001$), 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 smanjenja insulinske senzitivnosti**. Sa druge strane, razlika u stepenu insulinske rezistencije se nakon korekcije prema SE smanjuje, ali ostaje statistički značajna (sa $p<0.001$ na $p=0.012$). Zbog toga autori dodaju da je **dorinos inflamacije porastu insulinske rezistencije mali**, iako je pokazano u regresijama da je značajan prediktor insulinske rezistencije i dislipidemije (*Dessein PH i sar. JRheumat 2002*).

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 1.92mg/l. Uključeno je 94 bolesnika sa reumatoidnim artritismom 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 (CRP>1.92mg/l) imaju veći stepen insulinske rezistencije u odnosu na pacijente sa niskom inflamacijom ($p=0.002$). Međutim, ove dve grupe pacijenata su se razlikovale i po parametrima koji se smatraju klasičnim faktorima rizika za porast insulinske rezistencije kao što su BMI, obim struka, snižen HDL i povišeni odnosi Tg/HDL i Hol/HDL. 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 korelacijama, 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 u bolesnika sa reumatoidnim artritismom. 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 još napomenuti da u ovoj studiji nije bilo razlike u posmatranim grupama vezano za terapiju glukokortikoidima.

U našoj studiji je, kao što se i očekuje, **postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u svim parametrima inflamacije**. 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 ($p < 0.001$). 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) mg/l] i koncentracije IL-6 [7.4 (2.0-18.8) mg/l u odnosu na 2.0 (2.0-2.4) mg/l] (Tabela 5.4). S obzirom da inflamacija ima značajan efekat na lipidne parametre, za pojedine od njih je takođe dobijena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa. U grupi bolesnika sa RA je nađena statistički **značajno manja koncentracija HDL holesterola** u odnosu na kontrolnu grupu ($p = 0.027$), uz istovremeno statistički značajno **povećan odnos triglicerida i HDL holesterola** ($p = 0.033$) (Slika 5.1). Nalaz nižih vrednosti HDL holesterola u grupi bolesnika je bio u skladu sa nalazima drugih autora (*Dessein PH i sar 2002; Shahin D i sar. 2010; Manrique-Arija S i sar 2015*). Za razliku od navedenih bilo je i autora koji nisu dobili značajnu razliku u nivou HDL holesterola između grupe bolesnika sa RA i kontrolne grupe zdravih (*Montagna G i sar 2007, Giles JT i sar 2015, Amaro F i sar 2013*). Broj ispitanika sa sniženim vrednostima HDL holesterola u našoj studiji je bio značajno veći u grupi bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu ($p = 0.007$) (Slika 5.2). S obzirom da i inflamacija i disbalans lipida mogu imati značajan uticaj na poremećaj metabolizma glukoze, urađene su korekcije za sve markere inflamacije pojedinačno, kao i za lipidne parametre, u cilju procene njihovog doprinosa dobijenoj razlici u stepenu insulinske rezistencije između ispitivanih grupa. Takođe je analiziran uticaj inflamacije i dislipidemije na sekretornu funkciju beta ćelija pankreasa kako u grupi bolesnika sa reumatoidnim artritismom, tako i u kontrolnoj grupi zdravih.

Doprinos inflamacije poremećaju metabolizma glukoze kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih. Testirajući značaj inflamacije u našoj grupi ispitanika, uradili smo logističku regresiju sa korekcijom u odnosu na sve markere inflamacije posebno (SE, CRP, IL-6). Nakon korekcije za stepen inflamacije, razlika između ispitivanih grupa u pogledu stepena insulinske rezistencije i senzitivnosti, sekretorne funkcije β ćelija pankreasa i dislipidemije je bila značajno umanjena, ali za većinu parametara još uvek statistički značajna (Tabela 5.6). Razlika u vrednostima HOMA2-IR između ispitivanih grupa se, nakon korekcije prema svim markerima 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 važnu ulogu u razvoju insulinske rezistencije u reumatoidnom artritisu, ali da ta uloga nije presudna** s obzirom da se određen stepen statistički značajne razlike održava i nakon korekcije za

markere upale. Ovo je u skladu sa ranije navedenim nalazima Desseina i sar koji su pokazali da, iako je inflamacija značajan prediktor, njen doprinos porastu insulinske rezistencije je mali. (*Dessein PH i sar. J Rheumat 2002*). Od svih markera inflamacije, najveća značajnost je dobijena za CRP gde se p vrednost smanjila do vrednosti koje su blizu granice statističke značajnosti ($p=0.046$). Takođe, kao i kod razlike u HOMA2-IR, razlika u vrednostima insulina se između ispitivanih grupa, nakon korekcije prema svim markerima 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 HOMA2-%IS i C peptida između ispitivanih grupa se izgubila nakon korekcije prema markerima inflamacije. Za HOMA2-%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 **uticaj inflamacije je bio značajniji na smanjenje insulinske senzitivnosti nego na porast insulinske rezistencije**, što je u skladu sa ranije navedenim nalazima Desseina i sar. (*Dessein PH i sar. JRheumat 2002; i Dessein PH i sar. ArthRheum 2002*). Takođe je pokazano da **inflamacija ima i značajnu ulogu u smanjenju sekretorne sposobnosti β -ćelija pankreasa**. Razlika u vrednostima C peptida između ispitivanih grupa se smanjila sa 0.046 na 0.199 nakon korekcije za visinu SE, odnosno na 0.078 za koncentraciju CRP-a i na 0.058 nakon korekcije za IL-6 o čemu će kasnije biti reči.

Uticaj inflamacije na dislipidemiju kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom. 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 što je u skladu sa poznatom činjenicom da koncentracija CRP-a i visina HDL-a imaju obrnut odnos (Choy E i sar 2009). Za razliku od HDL-a, odnos Tgl/HDL je zadržao statističku značajnost između grupa, i to skoro na identičnom nivou, i nakon korekcije prema svim markerima inflamacije (p vrednost je sa 0.033, nakon korekcije za SE iznosila 0.026, odnosno 0.027 nakon korekcije za CRP i 0.029 nakon korekcije za IL-6). Prema tome **inflamacija ima izuzetno važan uticaj na koncentracije HDL-a** ali ne i na odnos triglicerida i HDL holesterola. Za razliku od nas kod Desseina i sar se održavala niska vrednost HDL-a u grupi bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu i nakon korekcije za visinu SE odnosno koncentraciju CRP-a (*Dessein PH i sar. J Rheumat 2002; Dessein PH i sar. ArthRheum 2002*). Ova različitost između naših studija je najverovatnije

posledica razlike u terapiji, kako kortikosteroidima i lekovima koji modifikuju tok bolesti, tako i u terapiji biološkim lekovima. U jednoj studiji Desseina i sar je grupa pacijenata bila heterogena i bili su bez terapije kortikosteroidima poslednja 2 meseca i samo nekoliko bolesnika na terapiji LMTB (Dessein PH i sar. *JRheum*2002), a u drugoj je samo njih 13% bilo na terapiji steroidima i 53% na terapiji LMTB, a niko nije primao biološku terapiju (Dessein PH i sar. *ArthRheum*2002). Kod nas su svi pacijenti bili na terapiji LMTB, njih 65% je uzimalo steroide, a njih 27% je bilo na biološkoj terapiji.

Doprinos dislipidemije poremećaju metabolizma glukoze kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. U našoj studiji 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 holesterola (Tabela 5.7). 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 0.019 i za HOMA-%IS sa 0.010 na 0.017), dok se razlika nakon korekcije za odnos Tgl/HDL holesterola, 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. Sa druge strane, odnos Tgl/HDL holesterol se pokazao važniji i za stepen insulinske rezistencije i za insulinsku senzitivnost, mada je za HOMA2-IR korekcija na granici statističke značajnosti.

Prediktivna vrednost stepena inflamacije za poremećaj metabolizma glukoze u celoj grupi ispitanika. Testiranjem prediktivne vrednosti inflamacije za poremećaj metabolizma glukoze u celoj grupi ispitanika, dobijena je značajnost za vrednosti SE i CRP-a, iako ne za sve parametre, dok je izostala za nivo IL-6 (Tabela 5.8). Značajna prediktivna vrednost SE je dobijena za nivo insulina ($p=0.033$) i C peptida ($p=0.002$), dok je bila blizu granice značajnosti za HOMA2-IR ($p=0.056$). Koncentracija CRP-a je imala značajnu prediktivnu vrednost za nivo insulina ($p=0.034$) i C peptida ($p=0.038$), kao i za HOMA2-IR ($p=0.046$). U pogledu stepena insulinske senzitivnosti, za sve markere je dobijena negativna prediktivna vrednost koja je bila statistički značajna za visinu SE ($p=0.047$) i koncentraciju CRP-a ($p=0.033$), ali ne i za vrednosti IL-6 ($p=0.105$).

Gledano za sve parametre metabolizma glukoze u celoj grupi ispitanika pokazano je da **koncentracija CRP** ima značajan uticaj na porast insulinske rezistencije, tj. na HOMA2-IR (u logističkoj regresiji se značajno smanjuje razlika između grupa nakon korekcije za vrednosti CRP-a, a u univarijantnoj regresiji je dobijena statistički značajna prediktivna vrednost), takođe na smanjenje insulinske senzitivnosti, tj. na

HOMA-%IS (u logističkoj regresiji se gubi razlika između grupa nakon korekcije za vrednosti CRP-a, a u univarijantnoj regresiji je dobijena značajna negativna prediktivna vrednost), a najveći uticaj ima na sekretornu funkciju β ćelija pankreasa, tj na vrednosti C peptida (u logističkoj regresiji se razlika između grupa gubi nakon korekcije za CRP, a u linearnoj je pokazana značajna prediktivna vrednost). **Brzina sedimentacije eritrocita** ima takođe značajan, ali nešto manji uticaj na porast HOMA2-IR (značajnost pokazana samo u logističkoj regresiji u vidu smanjenja razlike između grupa nakon korekcije za SE), na smanjenje HOMA-%IS (u logističkoj regresiji se gubi značajnost razlike između grupa nakon korekcije za vrednosti SE a u univarijantnoj regresiji je dobijena statistički značajna negativna prediktivna vrednost) i opet najveći uticaj na vrednosti C peptida (u logističkoj regresiji se razlika između grupa gubi nakon korekcije za SE, a u linearnoj je pokazana značajna prediktivna vrednost). S obzirom da je brzina sedimentacije 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. Analizom značaja **IL-6**, značajnost je dobijena samo za HOMA2-IR i vrednosti insulina u logističkoj regresiji (smanjuje se razlika između grupa u stepenu IR i nivou insulina nakon korekcije za vrednosti IL-6), a bez značajne prediktivne vrednosti u linearnoj regresiji. Ovi rezultati ukazuju da **inflamacija ima veći uticaj na sekretornu funkciju β -ćelija, nego na porast insulinske rezistencije, kada posmatramo celu grupu ispitanika**. Kada govorimo o dislipidemiji, visok CRP je bio značajan prediktor smanjenja HDL-a ($p=0.009$), što je u skladu sa već pomenutim međudnosom CRP-a i HDL-a, dok je za visinu SE i koncentraciju IL-6 isto pokazana negativna povezanost ali bez statičke značajnosti.

Prediktivna vrednost SE i CRP-a za poremećaj metabolizma glukoze kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom. U našoj grupi bolesnika je dobijena pozitivna prediktivna vrednost oba markera inflamacije za HOMA2-IR a negativna za HOMA-%IS, ali bez dostizanja statističke značajnosti. Neočekivano, dobili smo pozitivnu prediktivnu vrednost oba markera upale i za nivo C peptida, mada je statistička značajnost dostignuta samo za vrednosti SE (Tabela 5.9). Iako bi se očekivalo da inflamacija u stvari smanjuje sekretornu sposobnost β ćelija pankreasa, ovaj nalaz idu u prilog najnovijim tumačenjima da **zapaljenski proces inicijalno može biti koristan**, podstičući proliferaciju β -ćelija i produkciju insulina u cilju kompenzacije porasta insulinske rezistencije (Maedler K. I sar 2002, Donath MY 2014). Pretpostavlja se da se ovakav efekat infamacije može porediti sa uticajem glikemije i slobodnih masnih kiselina na funkciju β ćelija pankreasa. Naime, poznato je da akutni porast glikemije deluje stimulatивно na β ćelije pankreasa, dok stalna hiperglikemija ima toksično dejstvo na lučenje insulina, tzv. glukozna toksičnost. Takođe je poznato da akutni porast

koncentracije slobodnih masnih kiselina u serumu, kao što je to nakon obroka, stimuliše lučenje insulina, dok njihov hronični porast deluje inhibitory na β -ćelije pankreasa. Pokazano je da porast glikemije zajedno sa porastom nivoa SMK ima sinergistički negativan efekat na β ćelije pankreasa zbog čega govorimo o tzv. glukolipotoksičnosti sa nekontrolisanim daljim pogoršanjem hiperglikemije (*Stumvoll M i sar. 2005, Assimacopoulos-Jeannet F 2004; Rosen ED i sar. 2006*). S toga se smatra, da inicijalno koristan zapaljenski proces vremenom dovodi do negativnog uticaja na β ćelije pankreasa ili pak dovodi do iscrpljivanja njihove sekretorne sposobnosti.

Kada govorimo o dislipidemiji, pokazana je negativna prediktivna vrednost oba markera upale za nivo HDL-a, ali je statistička značajnost dobijena samo za koncentraciju CRP-a (Tabela 5.9). Negativna prediktivna vrednost koncentracije CRP-a za nivo HDL-a je u skladu sa poznatom činjenicom da CRP i HDL imaju obrnut odnos u bolesnika sa RA (*Choy E i sar 2009*). Prediktivna vrednost inflamacije za prisustvo dislipidemije je pokazana i u ostalim studijama sa različitim vrednostima statističke značajnosti u zavisnosti od markera inflamacije koji se posmatra i od karakteristika samih ispitanika (*Dessein PH i sar JRheumat 2002; Dessein PH i sar. ArthRheum 2002*).

Uticaj inflamacije na stepen insulinske rezistencije u bolesnika sa reumatoidnim artritismom, je testiran u većini studija u kojima je analizirana povezanost reumatoidnog artrisa sa poremećajem metabolizma glukoze. U nekim studijama je dobijena povezanost insulinske rezistencije sa markerima zapaljenja poput SE i CRP-a (*Dessein PH i sar.2006, Shahin i sar.2010, Chung CP i sar. 2008 i Giles JT i sar 2015*), dok je u drugim ta povezanost izostala (*Mirjafari H i sar 2011, Ferraz-Amaro I i sar 2013, Manrique-Arija S i sar 2015*).

Dessein PH i sar su, za razliku od nas, pokazali značajnu korelaciju stepena insulinske rezistencije sa vrednostima SE i CRP-a, iako se ona izgubila u multivarijantnoj regresiji nakon dodavanja klasičnih faktora rizika za insulinsku rezistenciju (*Dessein PH i sar. 2006*). 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 LMTB, a kod njih samo 59%. Sledeća velika razlika je bila u terapiji glukokortikoidima. U ovoj studiji je u vreme studije na terapiji glukokortikoidima bilo samo 16% (ukupno 13 bolesnika), 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 9 godina, prosečna kumulativna doza je bila 9.1 grama. Uzimajući u obzir dužinu trajanja bolesti razlika je veća za 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 insulinsku rezistenciju, a o čemu će kasnije biti reči.

Shahin i sar su takođe našli značajnu pozitivnu korelaciju HOMA-IR sa markerima zapaljenja (za SE, $r=0.16$ i za CRP, $r=0.43$; $p<0.0001$ za oba) i to u bolesnika sa ranim RA (<1 god.) kod kojih nije primenjivana terapija (*Shahin D i sar. 2010*). Ovo je u skladu sa stavovima da zapaljenski proces postoji značajno pre ispoljavanja same bolesti i da još u ranoj fazi, ima uticaja na porast insulinske rezistencije. Ova grupa autora takođe potencira negativnu korelaciju stepena insulinske rezistencije sa koncentracijom HDL holesterola i podržava teoriju o antiinflamatornom dejstvu HDL holesterola i njegovoj sniženoj koncentraciji u serumu pre ispoljavanja RA (*Burger D i sar 2002*; *van Halm VP i sar 2007*). Razlika u odnosu na naše rezultate je najverovatnije posledica potpuno različitog dizajna studija, odnosno činjenice da su njihovi pacijenti bili bez ikakve antiinflamatorne terapije za koju je dobro poznato da ima uticaj i na inflamaciju i na lipidni status, a samim tim i na stepen insulinske rezistencije. Međutim, ove godine je objavljena studija **Manrique-Arija S i sar** koji su isto analizirali bolesnike sa ranim RA koji su bili bez prethodne terapije, nisu našli korelaciju HOMA-IR sa markerima zapaljenja (*Manrique-Arija S i sar 2015*). Ovu razliku u odnosu na Shahin i sar objašnjavaju razlikama u metodologiji, poput dužine trajanja simptoma i vrednostima BMI-a.

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 (Chung CP i sar. 2008). Uključeno je 124 pacijenata sa reumatoidnim artritismom 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 trenutnu upotrebu glukokortikoida ($p=0.03$). Autori međutim ne pominju korekciju za kumulativnu dozu steroida iako je statistička razlika između grupa bila značajna (u RA 2.8 g; u SLE 11 g) što može da utiče na deo rezultata. U obe grupe bolesnika nađena je značajna pozitivna korelacija stepena insulinske rezistencije sa BMI, a negativna korelacija sa koncentracijom HDL-a. U grupi bolesnika sa RA su našli značajnu pozitivnu korelaciju HOMA-IR sa markerima zapaljenja (za SE $p=0.003$; za CRP $p=0.002$) koja se održavala nakon korekcije za starost, pol i terapiju steroidima. Naše grupe bolesnika su se razlikovale po stepenu aktivnosti bolesti [kod njih 2.9 (2.1-3.9), kod nas 4.8 ± 1.5] i po kumulativnoj dozi steroida koja je u njihovoj grupi bila značajno manja (kod njih 2.8 grama; kod nas 9.1 gram). Vrsta druge antiinflamatorne terapije i dužina trajanja artritisa nisu bili navedeni. Takođe, prisustvo povišene insulinske rezistencije je definisano na drugačiji način. U skladu sa nalazima Chung i sar su i ove godine publikovani rezultati

Giles i sar koji su takođe dobili značajnu povezanost stepena insulinske rezistencije sa koncentracijom CRP-a (*Giles JT i sar 2015*). I ovde je između naše dve grupe bila velika razlika u kumulativnoj dozi steroida za istu dužinu trajanja bolesti, koja je u njihovoj grupi bila značajno manja (5.5 grama prema 9.1 gram), ali je najznačajnija razlika bila upravo u vrednostima CRP-a. Njihova grupa bolesnika je imala normalne prosečne vrednosti CRP-a koje su bile značajno manje nego u našoj studiji (2.5 prema 5.5) što može da objasni razlike između naše dve studije u značaju koncentracije CRP-a za stepen insulinske rezistencije. Interesantno je da su Giles i sar dobili veći stepen povezanosti stepena IR sa koncentracijom CRP-a u kontrolnoj grupi ($p < 0.001$) nego u grupi bolesnika sa reumatoidnim artritisom ($p = 0.007$).

Kao što je ranije pomenuto, mi nismo dobili značajnu povezanost stepena insulinske rezistencije ni sa jednim markerom inflamacije (Tabela 5.9). Naši nalazi su bili u skladu sa nalazima **Mirjafari i sar** koji su analizirali veliku grupu pacijenata sa ranim inflamatornim poliartritisom (<2 godine), uključujući i reumatoidni artritis (*Mirjafari H i sar 2011*). Testirana je povezanost vrednosti CRP-a sa stepenom insulinske rezistencije u linearnoj regresiji, kao i sa prisustvom povišene insulinske rezistencije ($\text{HOMA-IR} \geq 2.29$) u logističkoj regresiji i u obe regresije nije dobijena statistički značajna povezanost.

Slične rezultate su dobili i **Amaro i sar** testiranjem vrednosti SE i CRP-a (*Ferraz-Amaro I i sar 2013*). Nisu našli značajnu povezanost HOMA2-IR sa vrednostima SE u univarijantnoj i multivarijantnoj linearnoj regresiji, dok je vrednost za koncentraciju CRP-a bila na granici statističke značajnosti ($p = 0.05$) u univarijantnoj, a izgubila se u multivarijantnoj regresionoj analizi. Interesantno je da su oni čak dobili negativnu prediktivnu vrednost SE i CRP-a za vrednosti $\log\text{HOMA-IR}$. Autori ovoj rezultat ne razmatraju u diskusiji jer je akcenat njihovog rada bio na sekretornoj funkciji beta ćelija pankreasa i njenoj povezanosti sa stepenom insulinske rezistencije. Naše grupe bolesnika su bile slične po terapiji LMTB i terapiji glukokortikoidima (sličan procenat bolesnika na terapiji i slične prosečne doze prednizolona), a razlikovale su se po biološkoj terapiji (kod nas je 27% bolesnika primalo ovu terapiju a kod njih su ovi bolesnici bili isključeni).

Prediktivna vrednost proinflamatornih citokina za poremećaj metabolizma glukoze kod bolesnika sa reumatoidnim artritisom. U našoj grupi bolesnika analiziran je samo uticaj koncentracije IL-6 na poremećaj metabolizma glukoze. Kao i za SE i CRP i za IL-6 je pokazana je pozitivna prediktivna vrednost za HOMA2-IR a negativna za HOMA-\%IS , ali bez dostizanja statističke značajnosti. Suprutno nalazima za vrednosti SE i CRP-a, gde je pokazana pozitivna prediktivna vrednost za nivo C peptida, za IL-6 je dobijena negativna povezanost, što ukazuje da različiti markeri inflamacije imaju različit uticaj na β -ćelije pankreasa u bolesnika sa RA (Tabela 5.9). Za IL-6 je negativna

povezanost dobijena i za HOMA-%B ali bez statističke značajnosti. Negativna prediktivna vrednost je pokazana i za vrednosti HDL holesterola i odnosa triglicerida i HDL holesterola, ali bez statističke značajnosti. Ovaj efekat na lipidne parametre je u saglasnosti sa efektom CRP-a.

Prema dostupnoj literaturi, do sada je u nekoliko studija analiziran odnos koncentracije IL-6 i stepena insulinske rezistencije. U nekim je dobijena statistički značajna povezanost (*Chung CP i sar. 2008, Chen DY i sar 2015*), a u drugim ne (*Kang Y i sar 2013; Giles JT i sar 2015. Manrique-Arija S i sar 2015*). **Chung i sar** su prvi testirali ulogu proinflamatornih citokina u poremećaju metabolizma glukoze kod bolesnika sa RA i poredili je sa ulogom ovih citokina u metabolizma glukoze kod bolesnika sa SLE-u. U bolesnika sa RA su dobili statistički značajnu pozitivnu korelaciju HOMA-IR sa oba citokina ($p < 0.001$ za oba), ali ne i kod bolesnika sa SLE-om. Poznato je da ovi citokini nemaju značajnu ulogu u patogenezi SLE-a, dok im je uloga u patogenezi RA ključna. 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. Ovakav nalaz ide u prilog konceptu da TNF- α i IL-6, pored ključne uloge u patogenezi samog RA, imaju značajnu ulogu u patogenezi insulinske rezistencije kod ovih bolesnika (*McInnes IB i sar. 2007*).

Za TNF-alfa i IL-6 je pokazano da utiču na metabolizam glukoze delovanjem na sva insulin senzitivna tkiva (*Wellen KE i sar. 2005*). TNF- α povećava 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 neophodno za preuzimanje glukoze u tkiva (*Hotamisligil GS i sar. 1994, Hotamisligil GS i sar. 1996*). Za IL-6 je pokazano da povećava 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 zapaljenskim 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. Ovi citokini takođe stimulišu adipocite kako na dalje lučenje citokina, tako i na lučenje tzv. adipokina, koji putem modulacije nivoa proinflamatornih citokina utiču indirektno na inflamaciju (*Tilg H i sar. 2008*).

Iako je uloga TNF-alfa i IL-6 u metabolizmu glukoze dobro poznata, **saopštenja o povezanosti koncentracije ovih citokina i nivoa insulinske rezistencije nisu konzistentna**. Tako su samo ove godine publikovana tri rada sa različitim nalazima. U jednom je pokazana pozitivna korelacija TNF-alfa i IL-6 sa stepenom insulinske rezistencije (*Chen DY i sar 2015*), dok je u drugom, koji je analizirao samo IL-6, povezanost dobijena samo za kontrolnu grupu zdravih ispitanika ali ne i za grupu bolesnika (*Giles JT i sar 2015*). U trećoj studiji su analizirani bolesnici sa ranim RA koji su bili bez imunosupresivne terapije gde takođe nije dobijena korelacija sa vrednostima IL-6 (*Manrique-Arija S i sar 2015*). Navedeni nalaz Gilesa i sar o izostatku korelacije IL-6 i stepena IR je u skladu sa našim nalazima i značajan je zbog sličnosti naših grupa ispitanika. Naše grupe su bile identične po dužina trajanja bolesti [kod njih 9 (4-17) kod nas 9 (4-13) godina], vrednostima HAQ skora [0.63 (0.13-1.25) prema 0.6 (0.3-0.9)], prosečnoj dnevnoj dozi steroida 5 (5-10) mg dnevno u obe studije. Takođe, aktivnost bolesti je bila skoro identična, mada se zbog značajno nižih vrednosti CRP-a u njihovoj grupi [2.5 (1.1-7.2) kod nas 5.5 (2.8-15)] kompozitni index za DAS28-CRP razlikovao [3.6 (2.9-4.4) kod njih a 4.2±1.5) kod nas]. Razlika je postojala i u broju bolesnika na terapiji glukokortikoidima (kod njih 38% kod nas 65%).

6.1.2 Insulinska rezistencija - uticaj klasičnih faktora rizika za poremećaj metabolizma glukoze i značaj prisustva samog reumatoidnog artritisa

Prediktivna vrednost klasičnih faktora rizika za poremećaj metabolizma glukoze u celoj grupi ispitanika. Nakon dokazane povećane prevalencije i stepena insulinske rezistencije u grupi bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu zdravih, kao i analize uticaja inflamacije, testirali smo koji od drugih parametara ima najznačajniju prediktivnu vrednost. Kao što smo očekivali, u univarijantnoj regresiji je pokazana statistički značajna povezanost logHOMA2-IR sa klasičnim faktorima rizika za porast insulinske rezistencije, 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 uticaja ovih faktora na sposobnosti beta ćelija da kompenzuju povećanu insulinsku rezistenciju nije dobijena statistička značajnost ni za jedan navedeni parametar. Sa druge strane, statistički značajna povezanost sa klasičnim faktorima rizika

za insulinsku rezistenciju je dobijena za parametre sekretorne funkcije β -ćelija, odnosno za vrednosti insulina i C peptida o čemu će kasnije biti više reči (Tabela 5.11).

Testiranjem koji od klasičnih faktora rizika za porast insulinske rezistencije ima najveći uticaj na metabolizam glukoze, u multivarijantnoj linearnoj regresiji je najveća značajnost dobijena za BMI ($p=0.001$) i za koncentraciju triglicerida ($p=0.025$), dok se izgubila značajnost za godine starosti i vrednosti krvnog pritiska (Tabela 5.12).

Prediktivna vrednost samog reumatoidnog artritisa za poremećaj metabolizma glukoze. Analizom odnosa samog reumatoidnog artritisa i klasičnih faktora rizika za insulinsku rezistenciju u smislu predikcije porasta insulinske rezistencije, u multivarijantnoj linearnoj regresiji je pokazano da je **prisustvo reumatoidnog artritisa nezavisni, statistički značajan faktor rizika za porast insulinske rezistencije** (Tabela 5.12). U do sada publikovanim radovima jedino Hoes i sar naglašavaju značaj prisustva samog RA za poremećaj metabolizma glukoze (*Hoes JN i sar 2011*). Oni su dobili statistički značajnu negativnu povezanost u multivarijantnoj regresiji između stepena insulinske senzitivnosti i prisustva samog reumatoidnog artritisa. U ostalim studijama je rađena samo analiza u odnosu na trenutnu aktivnost ili karakteristike same bolesti.

Prediktivna vrednost klasičnih faktora rizika za porast insulinske rezistencije u bolesnika sa reumatoidnim artritisom. Od klasičnih faktora rizika za porast insulinske rezistencije u grupi bolesnika sa RA, 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 β 0.005, za TAd β 0.007, $p=0.000$ za oba) i nešto manja značajnost za starost ($\beta=0.004$, $p=0.015$) (Tabela 5.13). Kao što je ranije navedeno Dessein i sar su prvi analizirali poremećaj metabolizma glukoze u bolesnika sa RA i prvi testirali značaj klasičnih faktora rizika za porast insulinske rezistencije. Dobili su značajnu korelaciju HOMA-IR sa prisustvom hipertenzije i sa **abdominalnom gojaznošću** koja se za obim struka održavala i u multivarijantnoj regresiji (*Dessein PH i sar 2006*) što je bilo u skladu sa našim nalazima. Statistički značajna prediktivna vrednost obima struka za porast insulinske rezistencije je pokazana i u drugim radovima (*Ferraz-Amaro I i sar 2013; Hoes JN i sar 2011; Manrique-Arija S i sar 2015*). Posebno su važni nalazi Manrique-Arija S i sar jer je analizirana grupa bolesnika sa ranim RA koji su bili bez prethodne antiinflamatorne terapije, što potencira prediktivnu vrednost abdominalne gojaznosti za porast IR.

Umesto abdominalne gojaznosti veliki broj autora je analizirao značaj **BMI** ili gojaznosti /definisana kao $BMI>30$ / za porast insulinske rezistencije i svi su našli statistički značajnu povezanost, koja je u skladu sa našim nalazima regresije (*Shahin i sar. 2010; Chung CP i sar. 2008; Giles JT i sar 2015; Mirjafari H i sar 2011; Ferraz-*

Amaro I i sar 2013; Manrique-Arija S i sar 2015). **Hipertenzija** se pokazala kao važan faktor rizika u nekim (*Dessein PH i sar 2006; Mirjafari H i sar 2011, Ferraz-Amaro I i sar 2013*) a bez značajnosti u drugim studijama (*Chung CP i sar. 2008; Manrique-Arija S i sar 2015*), dok ostali autori nisu radili ovakvu analizu. Kada govorimo o lipidima svi su dobili negativnu povezanost sa **HDL-om** koja je u nekim studijama bila statistički značajna (*Chung CP i sar. 2008, Mirjafari H i sar 2011*) a u drugim nije dostigla statističku značajnost (*Shahin i sar. 2010; Manrique-Arija S i sar 2015*). Mi smo takođe dobili negativnu povezanost logHOMA2-IR sa koncentracijama HDL-a, ali bez statističke značajnosti. Za razliku od HDL-a za nivo **triglicerida** je u svim studijama dobijena pozitivna prediktivna vrednost koja je u nekim dostigla statističku značajnost (*Shahin i sar. 2010; Mirjafari H i sar 2011*), dok je u drugim bila bez (*Chung CP i sar. 2008; Manrique-Arija S i sar 2015*) ili na granici značajnosti (*Ferraz-Amaro I i sar 2013*). Interesantno je da smo slične rezultate dobili i analizom prediktivne vrednosti klasičnih faktora rizika za porast koncentracije insulina i C peptida (Tabela 5.14) o čemu će detaljnije biti reči u delu o funkciji B ćelija pankreasa.

U multivarijantnoj regresiji, uključivši klasične faktore rizika za porast insulinske rezistencije za koje je dobijena najveća statistička značajnost u univarijantnoj regresiji, pokazana je najsnažnija prediktivna vrednost za BMI ($p=0.006$) (Tabela 5.15). Zbog visoke korelacije između obima struka i BMI uzet je jedan parametar. Takođe je zbog visoke korelacije između koncentracije triglicerida i odnosa triglicerida i HDL holesterola izabran jedan parametar. S obzirom da u definiciju metaboličkog sindroma ulaze vrednosti obima struka, triglicerida i krvnog pritiska, prisustvo metaboličkog sindroma nije posmatrano kao poseban parametar u multivarijantnoj regresiji.

6.1.3 Insulinska rezistencija - uticaj bolest specifičnih faktora rizika i značaj aktivnosti reumatoidnog artritisa

Prediktivna vrednost bolest specifičnih faktora rizika za porast insulinske rezistencije. U našoj grupi bolesnika statistički značajna prediktivna vrednost za stepen insulinske rezistencije (logHOMA2-IR) je dobijena za skoro sve parametre aktivnosti bolesti: za broj osetljivih zglobova (β 0.118, $p=0.015$), vrednost na VAS skali (β 0.132, $p=0.034$), vrednost HAQ skora ($p=0.031$), za stepen aktivnosti bolesti preko oba kompozitna indeksa (za DAS28-SE β 0.020, $p=0.034$, za DAS28-CRP β 0.020, $p=0.038$) (Tabela 5.16). Sa druge strane, nije dobijena značajnost za dužinu trajanja bolesti i broj otečenih zglobova.

Aktivnost bolesti, kao faktor rizika za porast insulinske rezistencije, je bila predmet posmatranja u mnogim studijama. Među prvima su bili **Dessein i sar** koji su u koleracijama dobili statistički značajnu povezanost HOMA-IR sa DAS28-SE i pacijentovom procenom aktivnosti bolesti, a bez značajnosti za broj bolnih i otečenih zglobova (*Dessein PH i sar 2006*). Stepenn značajnosti razlike za DAS28-SE je bio skoro identičan kao i u našoj studiji s tim što smo mi radili regresiju (kod nas β 0.020, $p=0.034$; kod njih r 0.208 $p=0.04$), a takođe vrlo sličan i za pacijentovu procenu (kod nas β 0.132, $p=0.034$; kod njih r 0.250 $p=0.02$). Međutim, u multivarijantnoj regresiji, kod njih se gubi značajnost za DAS28-SE (β 0.02 $p=0.1$) i smanjuje značajnost za VAS (β 0.02 $p=0.046$). Ovo se razlikuje od naših nalaza gde se održava značajnost i za DAS28-SE (β 0.019, $p=0.022$) i za VAS (β 0.142, $p=0.009$). Za razliku od njihove grupe ispitanika mi smo u našoj grupi dobili značajnost i za broj osetljivih zglobova koji se održavao i u multivarijantnoj regresiji (β 0.117, $p=0.006$) (Tabela 5.21).

Prediktivna vrednost aktivnosti bolesti za porast stepena IR je analizirana u još nekim studijama (Hoes JN i sar 2011; *Mirjafari H i sar 2011*; *Ferraz-Amaro I i sar 2013*; *Giles JT i sar 2015*; *Manrique-Arija S i sar 2015*). Jedino su Mirjafari i sar našli pozitivnu prediktivnu vrednost za broj osetljivih zglobova i za vrednost HAQ skora, ali ne i za DAS28-CRP. Hoes i sar takođe nisu dobili značajnost za odnos DAS28 i logHOMA2-IR, ali su dobili statistički značajnu negativnu povezanost između DAS28 i jednog od indexa insulinske senzitivnosti tokom OGT testa (*Hoes JN i sar 2011*). Amaro i sar su pak dobili negativan odnos između logHOMA2-IR i DAS28-SE, mada bez statističke značajnosti. U radu Gilesa i sar za DAS28 nije dobijena pozitivna prediktivna vrednost za porast insulinske rezistencije (*Giles JT i sar 2015*), a isti nalaz su dobili i autori koji su analizirali grupu bolesnika sa ranim RA bez prethodne antiinflamatorne terapije (*Manrique-Arija S i sar 2015*). Nasuprot ovim rezultatima, u studiji Montagna i sar, koji su koristili HOMA2-IR model je dobijena pozitivna korelacija DAS28-SE sa stepenom IR (Montagna GL i sar 2007). Chen i sar su takođe dobili značajnu povezanost DAS28 i HOMA-IR u ove godine publikovanoj studiji (*Chen DY i sar 2015*). Za razliku od navedenih studija neki autori su odnos aktivnosti bolesti i stepena insulinske rezistencije analizirali na drugačiji način (*Shahin i sar. 2010*; Montagna G i sar 2007). Podelivši bolesnike prema stepenu aktivnosti bolesti, ovi autori su dobili značajno veći stepen HOMA2-IR kod bolesnika sa visokom aktivnošću RA (DAS28-SE \geq 5.5). Poređenja nalaza ovih autora sa našim rezultatima prema ovakvoj podeli bolesnika su data kasnije.

Od ostalih karakteristika RA, najviše je testirano prisustvo RF i/ili anti CCP antitela. Statistički značajna prediktivna vrednost seropozitivnosti je dobijena u nekim radovima (*Mirjafari H i sar 2011*; *Giles JT i sar 2015*; *Manrique-Arija S i sar 2015*) dok je izostala u drugim (*Ferraz-Amaro I i sar 2013*). U našoj studiji, nije dobijena značajnost za

prisustvo anti CCP antitela, dok je povezanost sa RF bila blizu statističke značajnosti ($p=0.079$).

Prediktivna vrednost antinflatatorne terapije za porast insulinske rezistencije. Analizom uticaja imunosupresivne terapije na stepen insulinske rezistencije dobijena je **negativna prediktivna vrednost za dužinu primene svih imunosupresivnih lekova** (primena glukokortikoida, bioloških lekova, MTX-a u kombinaciji sa Resochinom), kao i za kumulativnu dozu kortikosteroida, **mada nije dostignuta statistička značajnost** (Tabela 5.18). Pozitivna prediktivna vrednost je dobijena jedino za samu terapiju glukokortikoidima i za trenutnu dnevnu dozu glukokortikoida mada takođe bez statističke značajnosti ($p=0.737$, odnosno $p=0.173$). Interesantno je da smo u multivarijantnoj analizi ipak dobili statističku značajnost za trenutnu dnevnu dozu glukokortikoida za porast HOMA2-IR (Tabela 5.22).

Ostali autori koji su analizirali uticaj glukokortikoidne terapije na stepen insulinske rezistencije su dobili različite rezultate. Pozitivnu korelaciju sa dnevnom dozom su našli Montagna i sar (*Montagna G i sar 2007*) dok je prediktivnu vrednost kako dnevne tako i kumulativne doze jedino dobio Giles i to samo kod žena sa reumatoidnim artritismom (Giles JT i sar 2015). Nasuprot njemu Dessein i sar nisu dobili značajnu prediktivnu vrednost ni za dnevnu, ni za kumulativnu dozu glukokortikoida (Dessein PH 2006). Analizom samo kumulativne doze Chung i sar nisu dobili značajnost (Chung CP i sar 2008), a isti rezultat su dobili i Amaro i sar analizom samo trenutne dnevne doze glukokortikoida (Ferraz-Amaro I i sar 2013). Takođe je u nekim studijama rađena analiza da li postoji povezanost stepena HOMA-IR sa činjenicom da pacijenti jesu ili nisu na terapiji glukokortikoidima, bez obzira na trenutnu ili kumulativnu dozu (*Montagna G i sar 2007*; Mirjafari H i sar 2011; Ferraz-Amaro I i sar 2013; Hoes JN i sar 2011). U navedenim studijama nije nađena statistički značajna razlika što je u saglasnosti sa našim rezultatima. Sa druge strane Hoesa i sar su dobili povezanost kumulativne i dnevne doze glukokortikoida sa novootkrivenim T2DM, što je izgleda bilo rukovođeno negativnim efektom GC na insulinsku rezistenciju. Oni su u multivarijantnoj regresiji pokazali da je kumulativna doza GC statistički značajan pozitivan prediktor porasta insulinske rezistencije, dok za dnevnu dozu nisu dobili značajnost. Međutim, nakon korekcije za trenutnu aktivnost bolesti ova značajnost se izgubila, zbog čega autori naglašavaju u uvek treba uzeti u obzir i aktivnost bolesti kada se procenjuje uticaj glukokortikoida na stepen insulinske rezistencije (Hoes JN i sar 2011).

Analizom odnosa imunosupresivne terapije i funkcije beta ćelija dobijena je negativna prediktivna vrednost kako dužine primene, tako i kumulativne doze glukokortikoida, bez statističke značajnosti ($p=0.194$, odnosno $p=0.240$) Za razliku od nas Dessein i sar (*Dessein PH i sar 2006*) su dobili pozitivan efekat kumulativne doze

glukokortikoida na porast HOMA-B, o čemu se diskutuje u delu o sekretornoj funkciji β -ćelija pankreasa. Takođe postoje razlike u proceni efekta na HOMA-B ili na same vrednosti insulina i C peptida.

Testiranje bolest specifičnih faktora rizika kao nezavisnih parametara rizika za poremećaj metabolizma glukoze. U našoj studiji su urađene 3 multivarijantne regresije sa klasičnim faktorima rizika za porast insulinske rezistencije, za koje je dobijena najveća statistička značajnost u univarijantnoj regresiji, uz dodavanje parametara koji su specifični za reumatoidni artritis, konstruisanjem različitih modela. U prvoj multivarijantnoj regresiji je definisano 6 modela sa bolest specifičnim faktorima rizika poput seropozitivnosti, markera inflamacije i dužine trajanja bolesti (Tabela 5.20). Nije dobijena statistička značajnost ni za jedan bolest specifičan faktor rizika, dok se u svim modelima održavala značajnost za BMI.

U sledećoj multivarijantnoj regresiji su ponovo definisana 6 modela sa svim parametrima trenutne aktivnosti bolesti, poput broja bolnih i otečenih zglobova, procena opšteg zdravstvenog stanja preko VAS skale, procena funkcionalne sposobnosti preko HAQ skora, vrednosti kompozitnih indeksa aktivnosti bolesti izraženih preko SE (DAS 28-SE) i CRP-a (DAS 28-CRP) (Tabela 5.21). Dobijena je **statistički značajna nezavisna prediktivna vrednost broja bolnih zglobova** ($\beta=0.117$, $p=0.006$), **VAS skora** ($\beta=0.142$, $p=0.009$), **HAQ skora** ($\beta=0.345$, $p=0.029$), kao i vrednosti **DAS 28-SE** ($\beta=0.019$, $p=0.022$) i **DAS 28-CRP** ($\beta=0.020$, $p=0.023$) za **porast logHOMA2-IR**. Takođe se u svim modelima **održavala statistička značajnost za BMI** što ukazuje na značaj ovog parametra za porast insulinske rezistencije nezavisno od stepena aktivnosti reumatoidnog artritisa.

U poslednjoj multivarijantnoj regresiji je uz prisustvo klasičnih faktora rizika za porast insulinske rezistencije, analiziran uticaj antiinflamatorne terapije (vrsta terapije, dužina primene i doza leka) na stepen insulinske rezistencije kroz 7 modela (Tabela 5.22). Ovde smo dobili **statistički značajnu pozitivnu prediktivnu vrednost trenutne dnevne doze glukokortikoida za porast logHOMA2-IR** ($\beta=0.191$, $p=0.029$), iako je u univarijantnoj regresiji ova povezanost bila nesigifikantna. Takođe je potvrđena negativna prediktivna vrednost dužine primene glukokortikoida i kumulativne doze glukokortikoida, takođe bez statističke značajnosti.

Odnos parametara metabolizma glukoze u zavisnosti od stepena aktivnosti reumatoidnog artritisa. Nakon nalaza statistički značajne prediktivne vrednosti parametara aktivnosti bolesti za porast insulinske rezistencije, uradili smo i analizu parametara metabolizma glukoze podelivši bolesnike u odnosu na prisustvo visoke aktivnosti bolesti. U našoj grupi ispitanika nađeno je da su **bolesnici sa visokom aktivnošću RA (DAS28-SE \geq 5.1) imali statistički značajno veću insulinsku**

rezistencu od grupe sa manjom (DAS28-SE<5.1) aktivnošću bolesti [1.7 (1.2-2.5) v.s. 1.3 (0.9-1.9), p=0.003] (Tabela 5.23 i Slika 5.11). Ovi naši rezultati su u skladu sa nalazima drugih autora (*Shahin i sar. 2010; Montagna G i sar 2007*). Montagna i sar se takođe kod bolesnika sa visokom aktivnošću RA dobili značajno veći stepen HOMA2-IR koji je bio sličan našim vrednostima [2.14±0.49 vs 1.65±0.41, p=0.001]. U radu Shahin i sar su jedino same vrednosti HOMA-IR bile veće jer su koristili klasičan HOMA model (6.9±3.8 kod onih sa visokom prema 2.9±1.7 kod onih sa nižom aktivnošću RA: p<0.001), dok je stepen statističke značajnosti bio sličan u sve tri studije. 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. Posebno je važno da u našoj studiji **između ove dve grupe bolesnika nije bilo razlike niti u jednom klasičnom faktoru rizika za insulinsku rezistenciju** (godine, BMI, TA, obim struka, prisustvo MetS), **niti u bilo kom segmentu glukokortikoidne terapije** (dužina terapije, kumulativna doza, prosečna dnevna doza sada ili ranije) (Tabele 5.24 i 5.25). Grupa bolesnika sa većom aktivnošću bolesti i sa većom insulinskom rezistencijom je čak imala manju kumulativnu dozu kortikosteroida (p=0.118) i kraću dužinu primene ovih lekova, koja je čak bila blizu granice značajnosti (p=0.060), ali treba imati u vidu da je ova grupa imala i kraće trajanje bolesti, iako bez statističke značajnosti (p=0.180). Nasuprot tome, prosečna dnevna doza KS je bila veća u grupi bolesnika sa većom IR [6.2 (5.0-10) prema 5 (5-10)], iako nije dostignuta statistička značajnost (0.104). Od drugih autora, Montagna i sar ne navode podatke u vezi drugih parametra koji značajno utiču na insulinsku rezistenciju, dok su se kod Shahina i sar grupe razlikovale po BMI i koncentracijama holesterola. Iako ova razlika u BMI umanjuje značaj razlike u stepenu insulinske rezistencije, prednost ove studije je da su analizirani bolesnici koji do sada nisu primali antiinflamatornu terapiju, uključujući i glukokortikoide, pa je uticaj terapije isključen. Pokazano je da postoji značajan stepen insulinske rezistencije u ranoj fazi bolesti, što nam omogućuje da govorimo o uticaju samog artritisa na porast IR u ovih bolesnika. Drugi autori nisu pravili ovakve analize bolesnika sa reumatoidnim artritismom.

U našoj studiji je takođe broj bolesnika koji je imao povećanu HOMA2-IR bio statistički veći u grupi sa većom aktivnošću bolesti (84% prema 63.6%; p=0.029) (Slika 5.12). Koncentracije insulina i C peptida su bile takođe značajno veće u grupi bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti (p=0.004; odnosno p=0.011) (Slika 5.9 i 5.10). 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 uprkos većem stepenu insulinske rezistencije, nije dobijen porast funkcije β ćelije pankreasa (p=0.446 za HOMA2-%B). Ovakav nalaz ukazuje na oslabljenu funkciju β -ćelija pankreasa u bolesnika sa visokom

aktivnošću bolesti. Važno je naglasiti da su analizom odnosa ove dve grupe bolesnika dobijene razlike u svim posmatranim parametrima bile skoro identične kao i u analizi cele grupe bolesnika sa reumatoidnim artritismom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika čime se još jednom naglašava značaj samog RA i značaj aktivnosti bolesti.

Odnos parametara metabolizma glukoze između kontrolne grupe i bolesnika sa reumatoidnim artritismom u zavisnosti od stepena aktivnosti reumatoidnog artritisa Interesantna je i analiza kontrolne grupe zdravih ispitanika u odnosu prema grupi bolesnika sa visokom aktivnošću bolesti i onoj sa aktivnošću bolesti ispod 5.1 (Tabela 5. 26). 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 (Slika 5.14). 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. 26 i Slika 5.15). 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 insulinske rezistencije. 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 insulinske rezistencije, u odnosu na markere upale, nameće se zaključak da je reumatoidni artritis, sam za sebe, nezavisno od stepena inflamacije, faktor rizika za porast insulinske rezistencije.

6.1.4 Funkcija β -ćelija pankreasa - kompenzatorna sposobnost i sekretorna funkcija

Za održavanje normalne koncentracije glukoze u serumu, pored očuvane osetljivosti perifernih tkiva na dejstvo insulina, izuzetan značaj ima i normalna funkcija β -ćelija pankreasa. Pod normalnom funkcijom β -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 β -ćelije odgovaraju povećanjem lučenja insulina da bi prevenirale hiperglikemiju. Samo u slučaju izostanka ove uloge β -ćelija pankreasa dolazi do manifestne hiperglikemije.

U našoj studiji, stepen insulinske rezistencije (HOMA2-IR) je, kao što je ranije navedeno, bio statistički značajno veći u grupi bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika ($p=0.008$), a da pri tom nije bilo razlike u funkciji β -ćelija pankreasa ($p=0.186$) (Tabela 5.5; Slika 5.6). Ovaj **izostanak promene u funkciji β -ćelija u grupi bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu, ukazuje na njihovu oslabljenu funkciju jer ne prati porast insulinske rezistencije**. Međutim, vrednosti insulina su takođe bile 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), $p=0.008$] (Tabela 5.5; Slika 5.4). Na osnovu ovih nalaza je jasno da je funkcija β ćelija pankreasa pojačana što je u korelaciji sa porastom insulinske rezistencije i može se zaključiti da je njihova funkcija normalna. Međutim, to nije potpuno tačno. Zašto?

Poznato je da insulin ima kratak poluživot (3-4 minuta) i portnim krvotokom ide prvo u jetru gde se većim delom (oko 70%) razgrađuje već pri prvom prolasku (Wallace TM i sar 2004). Zbog toga, njegove koncentracije u krvi su daleko manje od koncentracije C peptida i nisu pouzdane za procenu sekretorne funkcije β -ćelija. Takođe, stepen klirensa insulina se jako razlikuje između osoba (Kottronen A i sar 2007). S druge strane, pošto se insulin dobija cepanjem C peptida od proinsulina, ova dva hormona se luče u apsolutno istim količinama, odnosno na svaki molekul insulina koji sekretuju β -ćelije dolazi jedan molekul C peptida. Za razliku od insulina, C peptid ima duži poluživot (oko 30 minuta) i ne razgrađuje u jetri zbog čega mu je koncentracija stabilnija i nema značajnijih individualnih razlika. Upravo zbog ovih činjenica serumska koncentracija C peptida je bolji marker sekretorne funkcije β -ćelija nego koncentracija insulina. 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 β -ćelija pankreasa. Zašto onda kažemo da to nije tačno?

HOMA-e su kompjuterski modeli koji nam služe za procenu stepena insulinske rezistencije i funkcije β -ćelija a koji uzimaju u obzir povratnu spregu između jetre i β -ćelija pankreasa. Ova povratna sprega podrazumeva da je nivo glikemije regulisan insulin zavisnom produkcijom glukoze od strane jetre, dok nivo insulina zavisi od odgovora β -ćelija na koncentraciju glukoze. Kod osoba sa normalnom glikemijom HOMA vrednosti ukazuju na 100% funkciju β ćelija i 100% insulinsku senzitivnost. Kod mršavih osoba koje su u dobroj kondiciji možemo imati 200% insulinsku senzitivnost i 50% funkciju β ćelija, jer dupliranoj insulinskoj senzitivnosti odgovara duplo manja funkcija β -ćelija pankreasa (Wallace TM i sar 2004). Ako bismo HOMA2-%B posmatrali odvojeno mogli bi pogrešno da zaključimo da neka osoba ima smanjenu funkciju β -ćelija. Prema tome **funkcija β -ćelija pankreasa ne može da se interpretira u odsustvu merjenja**

insulinske rezistencije, odnosno funkciju β -ćelija uvek posmatramo prema stepenu insulinske rezistencije.

Iako je u bolesnika sa reumatoidnim artritismom 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 (*Dessein PH i sar. 2006*). Oni su analizirali uticaj inflamacije na stepen insulinske rezistencije i funkciju β -ćelija pankreasa. Nađeno je da pacijenti sa višim, u odnosu na one sa nižim stepenom inflamacije, imaju veći stepen insulinske rezistencije, ali da porast HOMA-IR indeksa nije bio praćen porastom funkcije β -ćelija pankreasa, odnosno nije dobijena statistička značajnost za HOMA-B. Ovaj rezultat je u saglasnosti sa našim rezultatima jer je njihova grupa sa većom inflamacijom u odnosu na onu sa manjom, paralela našoj grupi bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu.

Ono što otežava poređenje naših rezultata je činjenica da su oni koristili običan HOMA model čije formule uključuju iste koncentracije glukoze i insulina kako za procenu insulinske rezistencije tako i za procenu funkcije β -ćelija pankreasa. S obzirom da je poznato je da su osetljivost perifernih tkiva na insulin i sekrecija insulina tesno povezane upotrebom ovakvih modela se ne mogu adekvatno razdvojiti promene u insulinskoj senzitivnosti od promena u sekreciji insulina. Na primer, ako imamo dve osobe sa istim nivoom glikemije, pri čemu jedna osoba dostiže taj nivo većom koncentracijom insulina, znači da je ta osoba rezistentna na insulin (tj ima smanjenu insulinsku senzitivnost) što će biti prezentovano većim HOMA-IR skorom. Slično, od istih parametara bi se računao i HOMA-B skor koji prezentuje sposobnost β -ćelija da sekretuju dovoljnu količinu insulina. Zato je za procenu funkcije β -ćelija pankreasa bolje koristiti HOMA2-%B model sa upotrebom C peptida ili još preciznije, dinamske testove, poput testa opterećenja glukozom (OGTT).

U dosadašnjoj literaturi, postoje samo dve studije koje su za procenu funkcije β -ćelija pankreasa upotreбили HOMA2-%B model korišćenjem koncentracije C peptida umesto insulina (*Hoes JN i sar 2011, Ferraz-Amaro I i sar 2013*). Takođe, to su i jedine studije u kojima je analizirana kako kompenzatorna, tako i sekretorna funkciju β -ćelija pankreasa, kod bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika. Rezultati naše studije su u skladu sa nalazima ovih autora koji su takođe dobili smanjenu funkciju B ćelija pankreasa u grupi bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu.

6.1.5 Funkcija β -ćelija pankreasa u ispitivanim grupama – uticaj klasičnih i bolest specifičnih faktora rizika za poremećaj metabolizma glukoze

U našoj studiji od svih klasičnih faktora rizika za poremećaj metabolizma glukoze, statistički značajna pozitivna prediktivna vrednost za HOMA2-%B je dobijena samo za HDL holesterol ($p=0.006$) (Tabela 5.13). Negativna prediktivna vrednost je dobijena za odnos ukupnog i HDL holesterola, koja je bila značajna ($p=0.046$), kao i za odnos triglicerida i HDL holesterola, ali bez statističke značajnosti. U dosadašnjim studijama jedino je Amaro analizirao odnos HOMA2-%B sa koncentracijom triglicerida i takođe nije dobio statističku značajnost (*Ferraz-Amaro I i sar 2013*). Od drugih klasičnih faktora rizika, Dessein i sar su našli negativnu korelaciju HOMA-B sa godinama starosti koja nije bila značajna analizom cele grupe, ali je statistička značajnost dobijena u multivarijantnoj regresiji za grupu bolesnika sa visokom inflamacijom (*Dessein PH i sar. 2006*). Mi smo pak dobili pozitivan odnos između HOMA2-%B i starosti, bez statističke značajnosti, što je bilo u skladu sa nalazima Amara i sar. Pozitivan odnos između godina starosti i HOMA-B su dobili autori iz Španije, čija vrednost je čak bila statistički značajan (*Manrique-Arija S i sar 2015*). Rezultat ovih autora je značajan jer se radilo o grupi bolesnika koji su bili bez prethodne imunosupresivne terapije. Razlika između rezultata naših studija može biti posledica kako različitih modela za procenu funkcije β -ćelija pankreasa tako i velike razlike u terapiji o čemu je ranije bilo reći.

Analizom uticaja markera inflamacije nije nađena statistička značajnost, a negativna povezanost je dobijena za koncentracije CRP-a i IL-6 (Tabela 5.16). Ostali autori koji su analizirali odnos markera inflamacije i funkciju β -ćelija pankreasa takođe nisu dobili značajnu povezanost (*Dessein PH i sar 2006; Ferraz-Amaro I i sar 2013; Manrique-Arija S i sar 2015*).

Negativna povezanost je dobijena za sve parametre aktivnosti bolesti uključujući broj bolnih i otečenih zglobova, vrednosti VAS i HAQ skora, kao i za kompozitne indekse računane bilo preko SE ili CRP-a, ali ni za jedan nije dostignuta statistička značajnost (Tabela 5.16). Naši nalazi su u skladu sa nalazima Amaro i sar koji su takođe dobili negativnu prediktivna vrednost za DAS28 i vrednosti HAQ skora, isto bez statsitičke značajnosti. U studiji Hoes i sar nije dat odnos sa HOMA2-%B već je pokazana negativna prediktivna vrednost DAS28 za dinamičke parametre funkcije β -ćelija pankreasa (*Hoes JN i sar 2011*). Negativnu povezanost aktivnosti bolesti i funkcije β -ćelija su dobili i Dessein i sar ali je kod njih dobijena statistička značajnost koja se održavala i u multivarijantnoj regresiji nakon korekcije za starost, abdominalnu gojaznost, antihipertenzivnu terapiju i kumulativnu dozu kortikosteroida (*Dessein PH i sar 2006*).

Jedan od razloga za navedenu razliku može da bude korišćenje drugačijih HOMA-B modela i razlike u terapiji.

U našoj studiji, analizom uticaja antiinflamatorne terapije, dobijena je negativna povezanost za kumulativnu dozu i dužinu primene kortikosteroida, ali bez statističke značajnosti (Tabela 5.18). Upravo u ovome je najveća razlika u odnosu na studiju Desseina i sar koji su dobili statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa kumulativnom dozom kortikosteroida. Razlike u terapiji između naših studija su ovde najznačajnije. Naime, naša kumulativna doza kortikosteroida, uzimajući u obzir dužinu trajanja bolesti, bila oko 15 puta veća (kod nas 9.1 gram za prosečno 9 godina bolesti, a kod njih 0.53 grama za prosečno 5.8 godina). Takođe, u ovoj studiji je u vreme analize na terapiji glukokortikoidima bilo 16%, a kod nas 65.6% bolesnika. Povrh toga bila je velika razlika i u trenutnoj dnevnoj dozi kortikosteroida (kod nas 5mg vs 0.2mg kod njih) što sve može da utiče kako na insulinsku rezistenciju, tako i na sekretornu funkciju β -ćelija pankreasa. Kako sam autor navodi u diskusiji, ovakva terapija je rezultat radikalnog smanjenja doze kortikosteroida u njihovoj bolnici nakon nalaza njihovih prethodnih studija o značajnom smanjenju insulinske senzitivnosti kod bolesnika koji su uzimali visoke doze kortikosteroida (*Dessein PH i sar 2004*). Napomenimo samo da je kumulativna doza u studiji sa negativnim rezultatima bila 7.3 grama a u ovoj gde su dobili povoljno dejstvo 0.53 grama. Autor takođe komentariše da štedljiva upotreba kortikosteroida može da popravi funkciju β -ćelija pankreasa jer u tom slučaju njihovo povoljno antiinflamatorno dejstvo nadvladava negativan uticaj ovih lekova na metabolizam glukoze. U prilog ovome su i rezultati Amara i sar koji su dobili statistički značajan pozitivan odnos između same terapije glukokortikoidima i porasta C peptida ($p=0.020$), ali istovremeno negativan odnos sa trenutnom dozom GC koji doduše nije bio statistički značajan (*Ferraz-Amaro I i sar 2013*).

Od drugih karakteristika same bolesti, kod nas je značajnost dobijena za prisustvo anti CCP antitela ($p=0.031$) što je bilo u saglasnosti sa rezultatima (*Manrique-Arija S i sar 2015*). Za razliku od nas, oni su dobili značajnost i za prisustvo RF. Dessein i sar nisu analizirali seropozitivnost, Amaro je radio RF a Hoes anti-CCP antitela, ali nisu našli statističku značajnost.

Već smo napomenuli da su do sada jedino 2 autora upotrebili HOMA2-%B model za procenu funkcije β -ćelija pankreasa i da su pri tom imali kontrolnu grupu zdravih ispitanika (Hoes JN i sar 2011, Ferraz-Amaro I i sar 2013). Kao i u našoj studiji, Hoes i sar su u grupi bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu, našli veće vrednosti i HOMA2-%B i C peptida, zbog čega autor detaljno objašnjava razliku između sekretorne i kompenzatorne funkcije β -ćelija pankreasa. Naime, grupa bolesnika je, u odnosu na kontrolnu grupu, imala pojačanu sekreciju hormona od strane β -ćelija pankreasa ali ona

nije bila dovoljna da kompenzuje povećanu IR i zbog toga govorimo o smanjenoj funkciji β -ćelija pankreasa.

Hoes i sar su takođe pratili parametre metabolizma glukoze i tokom OGTT-a i posebno analizirali uticaj glukokortikoida na stepen insulinske rezistencije i sekretornu funkciju β -ćelija pankreasa. Iako su pacijenti imali bazično veće koncentracije C peptida u odnosu na kontrolnu grupu, u dinamskim testovima, tokom OGTT-a, pokazana je smanjena sekrecija insulina u ranoj fazi u odnosu na kontrolnu grupu. Razumevanje ovog odnosa je važno i za shvatanje rezultata da je grupa na terapiji glukokortikoidima (GC+ grupa) imala veći HOMA2-%B a manju koncentraciju C peptida u odnosu na grupu koja nije dobijala glukokortikoide (GC- grupa).

Pored Hoesa i sar jedino su još i Amaro i sar koristili HOMA2-%B model sa koncentracijom C peptida za precizniju procenu funkcije β -ćelije pankreasa (Ferraz-Amaro I i sar 2013). Oni su takođe određivali koncentracije proinsulina, prekursora insulina, koji se smatra još pouzdanijim parametrom u proceni sekretorne funkcije β -ćelija pankreasa. Ova grupa autora je jedina radila još i analizu odnosa koncentracije insulina i C peptida, kako sa markerima inflamacije tako i sa parametrima aktivnosti bolesti.

Dobili su statsitički značajnu razliku u koncentraciji insulina između bolesnika sa RA i kontrolne grupe ($p=0.000$) što je bilo u saglasnosti sa našim rezultatima ($p=0.008$). Međutim, oni su dobili isti nivo statističke značajnosti i za nivo C peptida ($p=0.000$) dok je kod nas dobijena značajno niža značajnost ($p=0.046$). Takođe, analizom funkcije β -ćelija pankreasa putem HOMA2-%B modela, dobili su statistički značajnu razliku između posmatranih grupa ($p=0.01$). S obzirom da je razlika bila manjeg stepena značajnosti u odnosu na razliku između grupa u pogledu HOMA2-IR ($p=0.000$), ovakav nalaz ide u prilog očuvanoj funkciji β -ćelija pankreasa ali ipak nedovoljnoj da kompenzuje porast IR. Moguć razlog ovih razlika je činjenica da je 27% naših bolesnika bilo na biološkoj terapiji, od čega oko polovina na anti-TNF-ovima koji su poznati kao lekovi sa povoljnim efektom na insulinsku rezistenciju i funkciju β ćelija pankreasa (Gonzalez-Gay MA 2010). Ovaj podatak upravo navodi Amaro kao razlog zašto je isključio bolesnike koji su bili na terapiji anti-TNF-ovima. Treba takođe konstatovati da je u našoj grupi dobijena veća značajnost razlike u koncentraciji insulina nego 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. Zbog svega navedenog važno je stalno imati na umu da **HOMA-%B prikazuje sposobnost da se kompenzuje povećana insulinska rezistencija da bi se održala normoglikemija, a da je jedino vrednost C peptida prava mera sekretorne sposobnosti β -ćelija.**

U skladu sa ovom konstatacijom su i naši nalazi da je, uprkos izostanku značajne povezanosti **HOMA-%B sa** klasičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze, dobijena je statistički značajna prediktivna vrednost mnogih od njih za koncentracije C peptida (Tabela 5.14). Tako je pozitivna prediktivna vrednost dobijena za godine straosti, BMI i abdominalnu gojaznost, vrednosti krvnog pritiska i prisustvo metaboličkog sindroma, kao i za koncentraciju triglicerida. Ovi rezultati na prvi pogled deluju nerealno, jer BMI i abdominalna gojaznost u opštoj populaciji imaju negativan uticaj na sekretornu funkciju β -ćelija pankreasa. Međutim, za navedene parametre je dobijena značajna prediktivna vrednost i za vrednosti HOMA2-IR i za vrednosti insulina, pa ovaj nalaz može da se tumači kao odgovor β -ćelija pankreasa na porast IR da bi se poremećaj kompenzovao. S obzirom na ovakve nalaze možemo da kažemo da je u našoj grupi bolesnika sekretorna sposobnost β -ćelija pankreasa dosta očuvana iako ne dovoljno da bi kompenzovala porast IR. Interesantno je da su Dessein i sar dobili statistički značajnu pozitivnu prediktivnu vrednost abdominalne gojaznosti za HOMA-B (C peptid nije rađen u ovoj studiji), čija pozitivnost se održala i u multivajijantnim regresijama mada je izgubila značajnost.

U našoj studiji, analizom uticaja markera inflamacije na vrednost C peptida, dobijena je statistički značajna pozitivna prediktivna vrednost SE ($p=0.020$), a negativna povezanost sa koncentracijom IL-6, bez statističke značajnosti (Tabela 5.17). Do sada su jedino Amaro i sar radili ovakvu analizu i dobili za vrednosti SE negativnu, a za vrednosti CRP-a pozitivnu povezanost sa nivoom C peptida, ali bez značajnosti. Analizom uticaja markera inflamacije na vrednost insulina oni su dobili značajnu negativnu prediktivnu vrednost CRP-a za koncentraciju insulina ($p=0.03$) i negativnu za vrednost SE ali bez statističke značajnosti.

Analizom uticaja aktivnosti bolesti dobijeni su različiti nalazi za C peptid i insulin (Tabela 5.17). Dok za C peptid nije dobijena značajnost ni za jedan parametar, za vrednosti insulina je dobijena statistički značajna pozitivna prediktivna vrednost svih parametara aktivnosti bolesti, sem broja otečenih zglobova. Ovaj nalaz je identičan nalazu za HOMA2-IR. Za razliku od nas, Amaro i sar su dobili negativnu prediktivnu vrednost DAS28 za nivo insulina, a pozitivnu za nivo C peptida, dok je za vrednosti HAQ skora dobijen obrnuti odnos, mada u svim slučajevima bez statističke značajnosti.

Analizom uticaja antiinflamatorne terapije na vrednosti C peptida i insulina, dobijeni su identični nalazi. Dobijena je negativna povezanost za kumulativnu dozu i dužinom primene kortikosteroida, kao i za dužinu primene ostale imunosupresivne terapije, ali bez statističke značajnosti (Tabela 5.19). Od karakteristika same bolesti dobijena je pozitivna prediktivna vrednost prisustva RF i anti CCP antitela za vrednost C peptida (Tabela 5.17). Do sada su jedino Amaro i sar radili ovakvu analizu i dobili

negativnu povezanost RF pozitivnosti i vrednosti insulina, a pozitivnu sa vrednostima C peptida, mada u oba slučaja bez statističke značajnosti.

6.1.6 Insulinska rezistencija i funkcija β ćelija pankreasa - uticaj terapije glukokortikoidima

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 antizapaljesnog i imunosupresivnog efekta, oni su kamen temeljac u terapiji brojnih inflamatornih stanja, a posebno reumatskih bolesti. 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. Glukokortikoidi: **stimulišu glukoneogenezu** u jetri tako što olakšavaju sintezu glukoze iz aminokiselina i iz glicerola poreklom iz razloženih triglicerida. Upravo u cilju obezbeđivanja ovih substrata GC takođe stimulišu katabolizam proteina i razlaganje masti. Za ove hormone je takođe poznato da **sprečavaju preuzimanje glukoze od strane mišićnog i masnog tkiva**.

Zbog svega navedenog za glukokortikoide 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; van Raalte DH i sar. 2011*) i što je još važnije **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.

Svi ovi efekti neminovno dovode do porasta koncentracije glukoze u krvi što je inače pozitivan aspekt našeg odgovora na stres. 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 je pokazana povezanost GC

terapije sa incidentnim DM (*Gulliford MC i sar. 2006*) i potrebom za uvođenje antidijabetine terapije. Ovaj efekat GC je dozna zavistan (*Gurwitz JH i sar. 1994*).

S obzirom da je u metabolizmu glukoze nezaobilazna uloga β -ćelija pankreasa onda je ispitivan uticaj GC na ove ćelije. Rezultati skorašnjih studija su pokazali da **GC smanjuju funkciju i mogu da pokrenu apoptozu β -ćelija pankreasa** indukcijom stresa endoplazmatskog retikuluma (*Van Raalte DH i sar. 2010*). U *in vivo* uslovima GC indukuju **smanjenje sekrecije insulina** tek nakon duže izloženosti, a oslabljena funkcija β -ćelija je delimično maskirana hiperinsulinemijom kao parcijalnom kompenzacijom periferne insulinske rezistencije. Jedan od posebno važnih podataka je i to da GC smanjuju insulinotropni efekat tzv. inkretina (*Hansen KB i sar 2012*). Ovi hormoni su poreklom iz GIT, luče se kao odgovor na prisustvo hrane i predstavljaju prirodne antidijabetike jer stimulišu lučenje insulina na glukozo-zavistan način.

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 međudnos 3 mehanizma koji utiču na metabolizam glukoze u bolesnika sa RA koji su na terapiji KS:

- 4) proinflamatorno stanje zbog same bolesti ima negativan uticaj na metabolizam glukoze
- 5) smanjenje aktivnost bolesti tokom terapije GC slabi negativan utcaj 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 insulinske rezistencije, 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 nezavnsno od uzroka. Drugi razlog je takođe genetski determinisan, ali donekle promenljiv, a to je *metabolički status bolesnika pre ispoljavanja bolesti*. Odnosi se uglavnom na količinu i distribuciju masnog tkiva, pošto je poznato da visceralna gojaznost ima mnogo negativniji uticaj od subkutanog masnog tkiva. S obzirom da znamo ulogu masti u patogenezi insulinske rezistencije, kao i uticaj GC na metabolizam masti, onda je jasna povezanost. Treći razlog, na koji često zaboravljamo, je *sam stepen inflamacije u toku boleti*. Naime, često se navodi negativan efekat većih doza GC a zaboravlja se da su te veće doze date uglavnom bolesnicima sa visokim stepenom inflamacije i visokom aktivnošću bolesti, pa je teško razgraničiti šta je posledica inflamacije i same bolesti a šta posledica terapije.

Upravo nalazi Hoesa i sar objašnjavaju ovu pretpostavku. Ovi autori su dobili povezanost kumulativne i dnevne doze glukokortikoida sa novootkrivenim T2DM, što je izgleda bilo rukovođeno negativnim efektom GC na insulinsku rezistenciju. Međutim, dodatnom analizom ova grupa autora govori o tome da povezanost kumulativne doze GC sa novo otkrivenim T2DM izgubila, nakon korekcije za stepen aktivnosti RA. Autor komentariše da velike doze GC obično dajemo pacijantima sa agresivnijom bolešću i da zato može doći do pogrešnih zaključaka. Naime, možda je poremećaj metabolizma glukoze u stvari posledica povećane aktivnosti RA a ne povećane doze GC. U prilog ovome ide i podatak da je u grupi bolesnika na GC bilo i statistički značajno više pacijenata koji su primali biološku terapiju što je još jedan dokaz da su imali agresivniji oblik artritisa koji nije mogao da se kontroliše samo LMTB uz kortikosteroide. Svi ovi nalazi su u skladu sa našim rezultatima o povezanosti stepena aktivnosti bolesti sa porastom IR

Bolesnici na terapiji glukokortikoidima u odnosu na one bez glukokortikoidne terapije su imali komparabilane parametre metabolizma glukoze.

Nakon analize uticaja GC terapije na stepen insulinske rezistencije i sekretornu funkciju β -ćelija pankreasa u bolesnika sa RA (Tabela 5.18; 5.19 i 5.22), uradili smo dodatnu analizu parametara metabolizma glukoze podelivši bolesnike u odnosu na trenutnu terapiju glukokortikoidima. Suprutno očekivanjima, između posmatranih grupa nije dobijena statistički značajna razlika za stepen insulinske rezistencije (Tabela 5.27). Razlika nije dobijena ni za ostale parametre metabolizma glukoze poput koncentracije insulina, C peptida, funkcije beta ćelije pankreasa i stepena insulinske senzitivnosti (Slike 5.16-5.19).

Izuzetno je značajno da nije dobijena značajna razlika ni za jedan klasičan faktor rizika za poremećaj metabolizma glukoze, iako je dobro poznat uticaj glukokortikoida na BMI, abdominalnu gojaznost, visinu krvnog pritiska ili pak prisustvo metaboličkog sindroma (Tabela 5.27). Takođe suprutno očekivanjima nije dobijena razlika ni za lipidne parametre iako je metabolizam lipida tesno povezan sa ovom vrstom terapije. Statistička značajnost je dobijena samo za HDL holesterol čije su vrednosti bile veće u grupi bolesnika na terapiji glukokortikoidima u odnosu na one koji nisu uzimali glukokortikoide. Ovakav nalaz za HDL holesterol samo još jednom potvrđuje značaj supresije inflamacije koja je glavni razlog smanjenja vrednosti HDL holesterola.

S obzirom da su bolesnici bez trenutne terapije GC tokom svog višegodišnjeg lečenja reumatoidnog artritisa bili određeni period na ovoj terapiji urađena je i analiza između grupa u odnosu na kumulativnu dozu glukokortikoida i na dužinu ranije terapije ovim lekovima. Posmatranjem ovih parametara takođe nije dobijena statistička značajnost. Od bolesti specifičnih parametara analizirana je dužina trajanja reumatoidnog

artritisa i trenutna aktivnost bolesti u vezi čega takođe nije dobijena statistička značajnost (Tabela 5.28).

Na kraju smo analizirali parametare metabolizma glukoze između kontrolne grupe zdravih ispitanika i grupe bolesnika u zavisnosti od trenutne terapije glukokortikoidima (Tabela 5.29). **Bolesnici na terapiji glukokortikoidima u odnosu na kontrolnu grupu zdravih su imali statistički značajno veće vrednosti logHOMA2-IR ($p=0.003$)**, dok razlika u HOMA2-%B nije bila statistički značajna ($p=0.140$). **Razlika u logHOMA2-IR između bolesnika bez terapije glukokortikoidima i kontrolne grupe je bio na granici statističke značajnosti ($p=0.05$)**, bez razlike u HOMA2-%B između grupa ($p=0.642$). U dosadašnjoj literaturi ovakvu analizu su za logHOMA2-IR radili jedino Hoes i Amaro koji su dobili iste rezultate ali sa većom statsitičkom značajnosti za obe grupe (Hoes JN i sar 2011; (Ferraz-Amaro I i sar 2013). Jedan od mogućih razloga za ove razlike je činjenica da su u grupi GC+ bolesnika u radu Hoesa i sar statistički značajno veći broj bolesnika bio i na terapiji biološkim lekovima dok kod nas nije bilo razlike između ovih grupa, dok su kod Amara i sar bolesnici na biološkoj terapiji bili isključeni iz analize upravo zbog činjenice o njihovom povoljnom dejstvu na stepen insulinske rezistencije i sekretornu funkciju β -ćelija pankreasa. Analizom u odnosu na vrednosti insulina i C peptida, značajna povezanost je dobijena samo u grupi koja je bila na terapiji glukokortikoidima. Ovi rezultati idu u prilog izraženijem negativnom uticaju glukokortikoida na sekretornu sposobnost β -ćelija pankreasa nego na porast insulinske rezistencije.

6.2 POVEZANOST INSULINSKE REZISTENCIJE I SUBKLINIČKE ATEROSKLEROZE U REUMATOIDNOM ARTRITISU

Opšte je poznato da je insulinska rezistencija nezavisni kardiovaskularni faktor rizika kako u pacijenata sa dijabetes melitusom tako i u opštoj populaciji (McFarlane SI i sar. 2001; Despres JP i sar 1996; *Gast KB i sar 2012*; Sciacqua A i sar 2013). Sa druge strane, danas se zna da je RA, sam za sebe, nezavistan faktor rizika za KVB koji se poistovećuje sa rizikom kod bolesnika sa diabetes melitusom (Peters MJ i sar 2009, van Halm VP i sar 2009). Takođe, dobro je poznato da sistemska inflamacija, kao osnovna karakteristika reumatoidnog artritisa, ima značajnu ulogu u ubrzanoj aterosklerozi kod ovih bolesnika. Proinflamatorni citokini sa pleotropnim funkcijama, poput TNF α i IL-6 koji su ključni u patogenezi RA, posreduju i u brojnim metaboličkim procesima koji generišu proaterogene promene, uključujući i insulinsku rezistenciju (Sattar N i sar 2003,

Gonzalez-Gay MA i sar 2006.). S obzirom 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). Zbog ovoga se nametnulo logično pitanje: da li je povećana insulinska rezistencija razlog ubrzane ateroskleroze kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom?

U našoj studiji, nakon nalaza povećane prevalencije i stepena insulinske rezistencije u grupi bolesnika sa reumatoidnim artritismom u odnosu na kontrolnu grupu zdravih ispitanika, testirali smo njenu povezanost sa stepenom subkliničke ateroskleroze. Bolesnici sa reumatoidnim artritismom kod kojih je nađena povišena insulinska rezistencija (HOMA2-IR>1) su analizirani u odnosu na bolesnike sa normalnom insulinskom rezistencom. Između posmatranih grupa je dobijena statistički značajna razlika u stepenu subkliničke ateroskleroze za sve segmente karotidnih arterija (Tabela 5.30). Nasuprot tome nije nađena razlika u prevalenci aterosklerotskog plaka (IMT≥1.5 mm). S obzirom da je podela bolesnika urađena prema stepenu insulinske rezistencije onda je bilo i logično da će između grupa postojati i razlike u tzv. klasičnim faktorima rizika za poremećaj metabolizma glukoze. Tako je grupa sa povećanom insulinskom rezistencijom (HOMA2-IR>1) imala veće vrednosti BMI i obima struka (mera abdominalne gojaznosti), veće vrednosti krvnog pritiska, viši nivo triglicerida i odnosa ukupnog holesterola sa HDL-om, odnosno triglicerida sa HDL-om, a takođe je bila i starija.

S obzirom da starost, od svih navedenih parametara, ima najveći uticaj na stepen ateroskleroze, urađena je logistička regresija sa korekcijom za godine života. Nakon ove korekcije izgubila se statistička značajnost za nivo zajedničke i unutrašnje karotidne arterije, a zadržala se značajnost za nivo karotidne bifurkacije. Na osnovu ovog nalaza možemo reći da starost bolesnika ima nezavistan uticaj na stepen ateroskleroze ali da, sam po sebi, ne može potpuno da objasni razliku između posmatranih grupa. S obzirom da starost ima uticaja i na sam stepen insulinske rezistencije koja se povećava sa godinama, teško je napraviti strogu granicu između ovih procesa koji u svakodnevnom životu utiču jedan na drugi. Takođe vrednosti ITM-a karotidnih arterija su statična stvar, odnosno promene u IMT-u su spore, dok su vrednosti insulinske rezistencije mnogo podložnije promenama koje su sastavni deo normalnog života.

U do sada publikovanim studijama koje su analizirale povezanost insulinske rezistencije sa porastom IMT-a ili sa prisustvom aterosklerotskog plaka, dobijeni su različiti rezultati i još uvek se vode debate o doprinosu insulinske rezistencije ubrzanoj aterosklerozi u bolesnika sa reumatoidnim artritismom. U nekim studijama je pokazana

povezanost HOMA-IR sa stepenom subkliničke ateroskleroze koja je definisana na različite načine (Pamuk ON i sar. 2006; La Montagna G i sar. 2007; Chung CP i sar. 2008; Chen DY i sar 2015) dok u drugim studijama nije (*Giles JT i sar 2015*).

Chung i sar su tako našli pozitivnu korelaciju stepena insulinske rezistencije sa prisustvom kalcifikacija na koronarnim arterijama (Chung CP i sar. 2008), a Pamuk i sar značajnu nezavisnu povezanost prisustva aterosklerotskog plaka sa povišenom insulinskom rezistencijom (HOMA-IR>2.24) (Pamuk ON i sar. 2006). Pamuk i sar su radili i analizu za IMT vrednosti na karotidnim arterijama i našli povezanost sa HOMA-IR u korelacijama, ali je ona u regresijama gubila značajnost. Nalazi ovih autora su u skladu sa našim nalazima u pogledu analize IMT-a, dok se razlikuju u odnosu na prisustvo aterosklerotskog plaka. Jedan od potencijalnih razloga su različite »cut-off« vrednosti za insulinsku rezistenciju jer smo koristili različite HOMA-IR modele.

U studiji italijanskih autora, koji su jedini definisali stepen insulinske rezistencije preko novog HOMA modela (HOMA2-IR), kao i u našoj studiji, je dobijena značajna povezanost sa IMT-om zajedničke karotidne arterije. Autori su u multivarijantnoj regresiji za najbolje prediktore vrednosti IMT-a dobili HOMA2-IR, vrednost dijastolnog krvnog pritiska i terapiju kortikosteroidima (La Montagna G i sar. 2007). Za razliku od njihovih nalaza kod nas se značajnost zadržala samo za nivo karotidne bifurkacije, a jedan od mogućih razloga je značajna razlika u antiinflatornoj terapiji, kako u pogledu terapije glukokortikoidima tako i u pogledu biološke terapije.

U ove godine objavljenoj studiji Chen i sar nađena je statistički značajna povezanost stepena IR sa prisustvom subkliničke ateroskleroze koja je bila definisana kao IMT preko 0.9 mm na zajedničkoj karotidnoj arteriji ili prisustvo plaka (Chen DY i sar 2015). Ovi autori su čak u multivarijantnoj analizi, sem za godine starosti, dobili visoku statističku značajnost i za HOMA-IR (za godine $p=0.007$, za HOMA-IR $p=0.003$), a daleko manju za DAS28 ($p=0.049$).

Da rezultati u vezi povezanosti insulinske rezistencije i subkliničke ateroskleroze u bolesnika sa RA nisu konzistentni govore rezultati Gilesa i sar koji su takođe objavljeni ove godine. Autori su analizirali skoro 200 bolesnika sa RA u odnosu na kontrolnu grupu u pogledu stepena insulinske rezistencije i njene povezanosti sa IMT vrednostima na zajedničkoj i unutrašnjoj karotidnoj arteriji, kao i sa prisustvom AS plaka na nivou bifurkacije (*Giles JT i sar 2015*). Iako su u grupi bolesnika sa RA dobili statistički značajno veće vrednosti HOMA2-IR u odnosu na kontrolnu grupu, povezanost sa stepenom subkliničke ateroskleroze nije nađena. Autori su zaključili da povišen HOMA2-IR ne mora da bude i dodatni nezavisni faktor rizika za ubranu aterosklerozu. Nasuprot tome u kontrolnoj grupi je dobijena statistički značajna povezanost HOMA-IR sa IMT vrednostima. Ovaj rezultat je u saglasnosti sa rezultatima velike meta analize koja je

uključila 65 studija sa preko pola miliona ispitanika, u kojoj je pokazano da je HOMA-IR dobar marker CV rizika u opštoj populaciji (*Gast KB i sar 2012*). Za sada nema jasnih objašnjenja čime je uslovljena ova razlika između bolesnika sa reumatoidnim artritisom i opšte populacije, odnosno zašto je u grupi bolesnika povezanost HOMA2-IR sa stepenom subkliničke ateroskleroze manja nego u opštoj populaciji. U svakom slučaju interakcija proinflamatornih citokina i metaboličkih procesa koji su njima uslovljeni se razlike u ove dve grupe, a daljoj razlici sigurno doprinosi antiinflamatorna terapija koja sa jedne strane ima povoljno dejstvo jer smanjuje inflamaciju, ali sa druge strane ima i neke nepovoljne metaboličke efekte.

Nakon poređenja stepena subkliničke ateroskleroze između grupe bolesnika sa povišenom i one sa normalnom insulinskom rezstencijom, analizirali smo povezanost stepena subkliničke ateroskleroze sa stepenom insulinske rezstencije u celoj grupi bolesnika bez obzira na vrednosti samog HOMA2-IR indeksa (Tabela 5.31). Dobili smo statističku značajnost samo za nivo karotidne bifurkacije, dok je vrednost za maksimalni nivo IMT-a na nivou unutrašnje karotidne arterije bio na granici statističke značjanosti. Ovaj rezultat je bio u saglasnosti sa rezultatima koje smo dobili nakon korekcije za starost u prethodnoj analizi. Kada smo pak analizirali samo grupu 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, samo prisustvo povećane insulinske rezistencije ima uticaj na stepen subkliničke ateroskleroze, odnosno da je uticaj umereno povišenih vrednosti zanemarljiv. Ova tumačenja su u skladu sa nalazima nekih autora da je povoljan efekat anti TNF terapije na stepen insulinske rezistencije nađen samo kod bolesnika koji su imali povišenu insulinsku rezistenciju a ne i na one sa umereno povišenom IR (*Stagakis I i sar 2012*)

Na kraju smo testirali povezanost stepena insulinske rezistencije sa sekretornom funkcijom β -ćelija pankreasa, odnosno vrednostima insulina i C peptida. Dobijene vrednosti za insulin su slične onim koje smo dobili za HOMA2-IR, ali je za C peptid statsitička značajnost dobijena za skoro sve nivoe (Tabela 5.32). Ovaj rezultat je posebno interesantan s obzirom na skorašnja saopštenja u vezi funkcije C peptida u organizmu. Naime, ranije se pretpostavljalo da C peptid nema nikakvu ulogu i da se jednostavno odvaja od proinsulina da bi se oslobodio insulin. U skladu sa tim oboleli od dijabetes melitusa tip I i primaju samo insulin u terapiji. Međutim, vremenom, ovi bolesnici ipak razviju teške kardiovaskularne komplikacije uprkos započinjanju terapije na vreme i odlično regulisanim glikemijama tokom lečenja. Stoga su se endokrinolozi zapitali zašto? Ispitivanja koja su usledila kažu da C peptid nije samo "kolateralna šteta"

pri sintezi insulina, već stimuliše Na-K-ATP-azu i endotelnu NO sintetazu koja dovodi do oslobađanja NO iz endotelnih ćelija. Ovakav uticaj C peptida na endotel sigurno ima značaja u razvoju kardiovaskularnih komplikacija kod bolesnika sa dijabetes melitusom.

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 samog 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.

6.3 UTICAJ BLOKADE IL-6 RECEPTORA NA INSULINSKU REZISTENCIJU, B-ĆELIJE PANKREASA I METABOLIČKE POREMEĆAJE OD ZNAČAJA ZA ATEROSKLEROZU

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 gde ima vrlo kompleksnu ulogu. Većina kontradikcija u vezi njegove uloge u metabolizmu glukoze je posledica neadekvatnog poređenja akutnog uticaja na jedno tkivo sa hroničnim efektom u drugim tkivima, zbog čega govorimo o tkivnoj i vremenskoj specifičnosti dejstva IL-6, o čemu smo govorili u uvodu.

U našoj grupi bolesnika, na početku terapije, prosečne vrednosti HOMA2-IR su bile 1.60 (1.20-2.50), a povišena insulinska rezistencija ($HOMA2-IR > 1$) je nađena kod 28/31 bolesnika (90.3%) (Tabela 5.33). Takođe je konstatovana smanjena insulinska senzitivnost ($HOMA2-IS$) koja je prosečno iznosila 62 (40-83)%. Svi bolesnici su imali normalne vrednosti glikemije na pre početka terapije.

Ako poredimo ovu grupu sa celom grupom obolelih od RA možemo da konstatujemo da je ovde nađena veća vrednost HOMA2-IR [1.60 (1.20-2.50) prema 1.4 (1.0-2.3)], kao i da je veći broj bolesnika imao povećanu insulinsku rezistenciju (90.3% prema 74.4%). Takođe, ova grupa bolesnika je imala značajno veću aktivnost bolesti posmatrano kroz sve parametre i oba kompozitna indeksa, primali su veću prosečnu dozu kortikosteroida (8.02 ± 2.95 prema 7.2 ± 3.1) i veći broj bolesnika je bio na terapiji glukokortikoidima (77.4% prema 65.6%). Ovo je jedan od razloga nešto drugačijih rezultata kada je u pitanju povezanost insulinske rezistencije sa klasičnim, odnosno

bolest specifičnim faktorima rizika za porast insulinske rezistencije, od onih koje smo dobili za celu grupu bolesnika.

Analizom odnosa stepena insulinske rezistencije 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 5.34).

Analizom prediktivne vrednosti karakteristika same bolesti za stepen insulinske rezistencije, od svih parametara aktivnosti bolesti, dobijena je statistička značajnost samo za vrednosti HAQ skora ($p=0.046$). Prisustvo specifičnih autoantitela, kako RF tako i anti CCP antitela, je ostalo bez značajnosti (Tabela 5.34). Što se tiče markera inflamacije dobili smo pozitivnu prediktivnu vrednost SE i CRP-a ali bez statističke značajnosti. Interesan je nalaz za koncentraciju IL-6 gde je dobijena negativna prediktivna vrednost, iako je i ona bila bez statističke značajnosti. Značajnost nije dobijena ni za prisustvo RF, kao ni anti CCP antitela. Analizom uticaja kortikosteroida na stepen insulinske rezistencije dobijena je **negativna prediktivna vrednost** za samu terapiju i za prosečnu dnevnu dozu leka, ali nije dostignuta statistička značajnost.

Kao što je ranije navedeno inhibicija dejstva IL-6, blokiranjem njegovog receptora primenom monoklalnog antitela, dovodi do snažne supresije inflamacije i smanjenja aktivnosti reumatoidnog artritisa. U skladu sa ovim podacima, mi smo u našoj grupi bolesnika, tokom terapije blokatorom IL-6 receptora, kao što smo i očekivali, dobili statistički značajno smanjenje svih parametara aktivnosti bolesti kako nakon 3 meseca, tako i nakon 6 meseci lečenja (Tabela 5.36 i 5.37).

Smanjenje aktivnosti bolesti je naravno bilo u paraleli sa smanjivanjem vrednosti markera inflamacije, kako SE tako i CRP-a (Tabela 5.38 i 5.39). Analizom koncentracije IL-6 dobili smo pak statistički značajno povećanje vrednosti tokom terapije što je u skladu sa činjenicom da je terapija usmerena na blokadu njegovog receptora. S obzirom na postignutu remisiju bolesti, a imajući u vidu neželjene efekte kortikosteroida, tokom terapije je njihova doza smanjivana za šta je takođe dobijena statistička značajnost

Kao što je ranije rečeno IL-6 je uključen i u brojne biološke procese i utiče na metabolizam lipida i glukoze. Generalno, za IL-6 je pokazano da utiče na sva insulin senzitivna tkiva zajedno sa TNF-alfa (Wellen KE i sar 2005). Međutim, za razliku od TNF- α koji povećava insulinsku rezistenciju na nivou jetre, mišića i masnog tkiva, IL-6 povećava insulinsku rezistenciju na nivou jetre i masnog tkiva, dok na mišiće ima povoljan efekat. Dodatan uticaj IL-6 na jetru uključuje povećanje produkcije glukoze i inhibicija insulinom posredovane glikogeneze. Oba citokina stimulišu lipolizu, posebno

perifernog masnog tkiva, čime doprinose porastu serumske koncentracije slobodnih masnih kiselina koje imaju značajnu ulogu u patofiziologiji insulinske rezistencije.

Kao i TNF-alfa, primarno se luči iz makrofaga koji infiltrišu adipozno tkivo ali za razliku od TNF-alfa, IL-6 se luči više iz visceralnog nego iz subkutanog masnog tkiva (Bastard JP i sar. 2006). Posebno je 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). U nekoliko populacionih studija je pokazano da povećana koncentracija IL-6 pozitivno koreliše sa gojaznošću i insulinskom rezistencijom (Kern PA i sar. 2001, Vojarova B i sar. 2001, Bastard JP i sar. 2002, Spranger J i sar. 2003), ukazujući na njihovu povezanost. 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) i 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). S obzirom da je pacijentima sa RA zbog akutne upale zglobova ili zbog trajnih deformiteta često uskraćena fizička aktivnost, kao i činjenice da su zbog hronične terapije glukokortikoidima podložni redistribuciji masnog tkiva, navedena saznanja imaju izuzetan značaj.

S obzirom da je u terapiju RA blokada IL-6 receptora uvedena pre manje od jedne decenije pojavila su se tek pojedinačna saopštenja u kojima je analiziran uticaj blokatora IL-6 receptora na parametre metabolizma glukoze. Do sada su objavljene dve studije u kojima je pokazan povoljan efekat terapije tocilizumabom na stepen insulinske rezistencije. Jedna je analizirala samo 11 bolesnika kod kojih je pokazano značajno smanjenje HOMA-IR indeksa tokom terapije uz smanjenje i odnosa leptin/adiponektin ští ima povoljan uticaj na ukupnu insulinsku senzitivnost (Schultz O i sar. 2010). Druga studija je publikovna ove godine i uključila je 24 bolesnika sa reumatoidnim artritisom (Chen DY i sar. 2015). Autori su pokazali statistički značajno smanjenje HOMA-IR indeksa nakon 6 meseci terapije tocilizumabom.

U našoj grupi bolesnika je, pre početka terapije, konstatovana povišena insulinska rezistencija sa prosečnim vrednostima HOMA2-IR od 1.60 (1.20-2.50) i smanjena insulinska senzitivnot (HOMA2-%IS) koja je prosečno iznosila 62 (40-83)% (Tabela 5.33). Nakon 3 meseca terapije dobijeno je statistički značajno smanjenje insulinske rezistencije ($p=0.046$), bez daljeg smanjenja tokom praćenja (Tabela 5.40 i

5.41). Sa smanjenjem insulinske rezistencije konstatovan je porast insulinske senzitivnosti koji je bio statistički značajan nakon 3 meseca terapije ($p=0.036$) i održavao se tokom lečenja. Analizom broja bolesnika sa HOMA2-IR >1 tokom terapije, takođe je dostignuta statistička značajnost ($p=0.031$) nakon 3 meseca terapije. Posebno je interesantan rezultat koji smo dobili za analizu pacijenata u pogledu smanjenja HOMA2-IR u zavisnosti od istovremene primene kortikosteroida. Kod pacijenata koji nisu bili na terapiji kortikosteroidima u vreme započinjanja terapije tocilizumabom dobijen je izraženiji pad vrednosti HOMA2-IR tokom praćenja (Slika 5.21).

Praćenjem parametara za procenu funkcije beta ćelija pankreasa dobijeni su slični rezultati. Nakon 3 meseca terapije dobijeno je statistički značajno smanjenje kako koncentracije insulina tako i koncentracije C peptida ($p=0.049$, odnosno $p=0.023$), a bez značajne promene nakon 6 meseci (Tabele 5.40 i 5.41). Vrednosti HOMA-%B se tokom terapije nisu menjale.

Kao što je navedeno u uvodu, pored HOMA-B modela i koncentracije C peptida, u praćenju funkcije beta ćelija pankreasa poseban značaj se pridaje određivanju intaktnog proinsulina, koji se izdvojio kao biomarker disfunkcije beta ćelija. Za njega je pokazano da je indirektni prediktor insulinske rezistencije (Pfützner A i sar. 2005) kao i nezavisni faktor rizika za KVB (Zethelius B i sar. 2002). 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 insulinskoj rezistenciji, u cirkulaciji se mogu naći i povećane koncentracije proinsulina.

U našoj studiji praćenja efekta terapije blokatorom IL-6 receptora, najveća statistička značajnost je dobijena za smanjenje vrednosti proinsulina ($p=0.001$). U kasnijem praćenju je postojala tendencija daljeg smanjenja ali bez dostizanja statističke značajnosti. Kada smo uradili analizu pacijenata u zavisnosti od istovremene primene kortikosteroida, dobili smo izraženiji pad vrednosti proinsulina kod onih koji nisu bili na kortikosteroidima u vreme započinjanja terapije tocilizumabom (Slika 5.23). Od posebnog je značaja i praćenje koncentracije proinsulina u zavisnosti od prisustva RF i anti CCP antitela. Tokom terapije tocilizumabom dobijen je značajniji pad vrednosti proinsulina kod seronegativnih u odnosu na seropozitivne pacijente (Slika 5.24).

U dosadašnjoj literaturi, još uvek nema saopštenja u vezi uticaja blokade IL-6 na funkciju beta ćelija pankreasa, definisane na bilo koji način. Takođe, nema podataka u vezi koncentracije proinsulina tokom terapije blokatorom IL-6 receptora. Jedan od razloga možda leži u vrlo kompleksnom dejstvu ovog citokina na metabolizam glukoze zbog čega postoje brojna kontradiktornih saopštenja, pa je otežano tumačenje nekih rezultata. U cilju boljeg razumevanja, 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. Opšte je poznato da fizička aktivnost jako važna 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). Ova komunikacija ukazuje da je IL-6 poreklom iz mišića apsolutno neophodan za poboljšanje homeostaze metabolizma nakon vežbanja.

Nasuprot pozitivnom dejstvu IL-6 koji je poreklom iz skeletnih mišića, za ranije 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). 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 insulinske rezistencije je još uvek aktuelna. Sumirajući napred iznešeno možemo reći 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.

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. Od pojedinačnih saopštenja imamo rad Chen i sar koji su praćenjem 24 bolesnika sa reumatoidnim artritismom pokazali da se, uprkos značajnom porastu koncentracije holesterola i triglicerida, vrednosti aterogenih indeksa nisu promenili zbog kompenzatornog povećanja koncentracije HDL-a (Chen DY i sar. 2015). U saglasnosti sa ovim podacima su i rezultati naše studije u smislu izostanka porasta skorova aterosklerotskog rizika tokom terapije (Tabela 5.42 i 5.43). Ovi nalazi su od posebnog značaja s obzirom na ubranu aterosklerozu u ovih bolesnika koja bi mogla biti pogoršana dodatnom dislipidemijom.

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 vodi ubranoj aterosklerozi kod bolesnika sa RA.

7 ZAKLJUČAK

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

8 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, Zuschratter W, Besedovsky HO. Interleukin-6: a cytokine to forget. *FASEB J.* 2004; 18(14): 1788-90.
14. Banks MJ, Pace A, Kitis 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. Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1441–6.
17. 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.
18. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17: 4–12.
19. 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.
20. Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 2005; 32: 430–4.
21. Burger D, Dayer JM. High-density lipoprotein-associated apolipoprotein A-1: the missing link between infection and chronic inflammation? *Autoimmun Rev* 2002; 1: 111–7.
22. 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.

23. 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.
24. Buttgerit F, Burmester GR, Lipworth BJ. Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *Lancet* 2005; 365: 801–3.
25. 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.
26. 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.
27. Carlens C, Hergens MP, Grunewald J, et al. Smoking, use of moist snuff, and risk of chronic inflammatory diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 1217–22.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Choy E. Clinical experience with inhibition of interleukin-6. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(2): 405-15.
35. Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012; 51(Suppl 5): v311.
36. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907-16.
37. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995 May 18; 332(20): 1351-62.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Craddock D, Thomas A. Cytokines and late-life depression. *Essent Psychopharmacol* 2006; 7(1): 42-52.
42. 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.
43. Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, Straub RH: Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004; 13: 635-8.
44. Dayer JM, Choy E. Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Jan; 49(1): 15-24.
45. 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.

46. 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.
47. DeFronzo RA. The triumvirate: b-cell, muscle or liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667-87.
48. 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.
49. 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.
50. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952-7.
51. 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.
52. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2765-75.
53. 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.
54. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2425-32.
55. Donath MY, Boni-Schnetzler M, Ellingsgaard H, Ehse JA. Islet inflammation impairs the pancreatic beta-cell in type 2 diabetes. *Physiology (Bethesda)* 2009; 24: 325-31.
56. Donath MY. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov* 2014; 13(6): 465-76.
57. Douglas KM, Pace AV, Treharne GJ, et al. Excess recurrent cardiac events in rheumatoid arthritis patients with acute coronary syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 348-53.
58. Eijsbouts AM, van den Hoogen FH, Laan RF et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 658-64.
59. Ellingsgaard H, Ehse JA, Hammar EB et al. Interleukin-6 regulates pancreatic alpha-cell mass expansion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 13163-8.
60. Emery P. The optimal management of early rheumatoid disease: the key to preventing disability. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 765-8.
61. 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.
62. 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.
63. 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: 2486-97.
64. 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.
65. Febbraio MA, Pedersen BK. Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev* 2005; 33: 114-9.
66. Febbraio MA. gp130 receptor ligands as potential therapeutic targets for obesity. *J Clin Invest* 2007; 117: 841-9.
67. Fernando MM, Stevens CR, Walsh EC, et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. *PLoS Genet* 2008; 4: e1000024.
68. 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.
69. Ferraz-Amaro I, González-Juanatey C, López-Mejias R, Riancho-Zarrabeitia L, González-Gay MA. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 710928.

70. 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.
71. 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.
72. 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.
73. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(Suppl 1): i61-4.
74. 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.
75. 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.
76. Girard JP, Spronger TA. High endothelial venules: specialized endothelium for lymphocyte migration. *Immunol Today* 1995; 16: 449-57.
77. 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.
78. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Inflammation and endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 115–117.
79. 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.
80. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, Llorca J. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: the impact of the anti-TNF- α therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1193: 153–9.
81. 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.
82. 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.
83. Goodson N. Coronary artery disease and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 115-20.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Goronzy JJ, Weyand CM. Developments in the scientific understanding of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(5): 249.
88. Greaves DR, Channon KM. Inflammation and immune responses in atherosclerosis. *Trends Immunol* 2002; 23: 535-41.
89. Gregersen PK. Genetics of rheumatoid arthritis: confronting complexity. *Arthritis Res* 1999; 1: 37-44.
90. Grover S, Sinha RP, Singh U, et al. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis in India. *J Rheumatol* 2006; 33: 244-7.
91. 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.

92. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population. *Diabetes Care* 2006; 29: 2728-9 .
93. 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.
94. Hallgren R, Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983; 213: 351-5.
95. Hansen KB, Vilsboll T, Bagger JI, et al. Impaired incretin-induced amplification of insulin secretion after glucose homeostatic dysregulation in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1363-70.
96. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95..
97. 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.
98. 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.
99. Heliövaara M, Aho K, Reunanen A. Rheumatoid factor, chronic arthritis and mortality. *Ann Rheum Dis* 1995; 45(10): 811-4.
100. Herman MA, Kahn BB. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest* 2006; 116: 1767-75.
101. 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.
102. Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1887-94.
103. 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.
104. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS- 1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF α - and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-8.
105. 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.
106. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
107. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 Suppl 3: S53-5.
108. 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.
109. Jeanrenaud B, Renold AE. Studies on rat adipose tissue in vitro. *J Biol Chem* 1959; 234: 3082-7.
110. 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.
111. Kang Y, Park HJ, Kang MI, et al. Adipokines, inflammation, insulin resistance, and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15(6): R194.
112. 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.
113. 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
114. 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.
115. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 38-46
116. Klover PJ, Clementi AH, Mooney RA. Interleukin-6 depletion selectively improves hepatic insulin action in obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 3417-27.

117. Klover PJ, Zimmers TA, Koniaris LG, Mooney RA. Chronic exposure to interleukin-6 causes hepatic insulin resistance in mice. *Diabetes* 2003; 52: 2784-9.
118. Kotronen A, Vehkavaara S, Seppälä-Lindroos A, et al. Effect of liver fat on insulin clearance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1709–15.
119. 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.
120. Kremers HM, Crowson CS, Thorneau 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.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-11.
125. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP: Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). *Diabetes Care* 21: 2191–2192, 1998
126. Liang CP, Han S, Senokuchi T, Tall AR. The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis. *Circ Res* 2007; 100: 1546–55.
127. 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.
128. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–43.
129. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. *Am J Med* 2004; 116: 9S–16S.
130. 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.
131. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 2883–8.
132. Liuzzo G, Kopecky SL, Frye RL, et al. Perturbation of the T cell repertoire in patients with unstable angina. *Circulation* 1999; 100: 2135–9.
133. 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.
134. Maedler K, Fontana A, Ris F, et al. FLIP switches Fas-mediated glucose signaling in human pancreatic β cells from apoptosis to cell replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8236–41.
135. 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.
136. Manzi S. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 321-25.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. McEntegart A, Capell HA, Creran A, et al. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2001; 40: 640-4.

141. McFarlane SI, Banerji M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713-8.
142. McGrath H Jr, Rigby PG. Hepcidin: inflammation's iron curtain. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43(11): 1323-5.
143. McInnes IB, Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 429-42.
144. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, 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.
145. 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.
146. 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.
147. Miossec P. An update on the cytokine network in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 218-22.
148. 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.
149. 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.
150. Moller DE. Potential Role of TNF- α in the Pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Trends Endocrinol Metab* 2000 Aug; 11(6): 212-7.
151. Morgan HE, Henderson MJ, Regan DM, Park CR. Regulation of glucose uptake in muscle. *J Biol Chem* 1961; 236: 253-61.
152. 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.
153. 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]
154. Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautianen H, Isomaki H. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1065-7.
155. 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.
156. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, 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.
157. 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).
158. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, Kramer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α . *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 183-94.
159. Nikolaisen C, Figenschau Y, Nossent JC. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol* 2008; 35: 3806.
160. Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 663-7.
161. 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.
162. 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.
163. Olsen NJ, Kovacs WJ. Hormones, pregnancy, and rheumatoid arthritis. *J Gend Specif Med* 2002; 5: 28-37.
164. Paleolog EM. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4: S8190.

165. 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.
166. 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.
167. 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.
168. Park YB, Ahn CW, Choi HK, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1714-19.
169. Pasceri V, Yeh ETH. A tale of two diseases. Atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 1999; 100: 2124-6.
170. 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.
171. Pedersen JK, Kjaer NK, Svendsen AJ, Hørslev-Petersen K. Incidence of rheumatoid arthritis from 1995 to 2001: impact of ascertainment from multiple sources. *Rheumatol Int* 2009; 29: 411-15
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. Plenge RM. Recent progress in rheumatoid arthritis genetics: one step towards improved patient care. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 262-71.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. Rask-Madsen C, Dominguez H, Ihlemann N, Hermann T, Kober L, Torp-Pedersen C. Tumor necrosis factor- α inhibits insulin's stimulating effect on glucose uptake and endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 2003; 108: 1815-21.
184. 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.
185. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-9.
186. 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; 49(6): 1076-81.

187. 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; 10(8): e0130462.
188. Ristić GG, Subota V, Lepić T, et al. The role of insulin resistance in the development of premature atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(suppl 10): 2128.
189. Ristić GG, Subota V, Ristić P, et al. Beta cells function and insulin resistance during tocilizumab treatment in non-diabetic RA patients: results from a single-center study [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(suppl 10): 1602.
190. 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.
191. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006; 444(7121): 847-53.
192. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory condition. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
193. 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- α , overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem* 2003; 278: 45777-84.
194. 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.
195. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, et al. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 463–9.
196. 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.
197. Scheller J, Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol* 2006; 195(4): 173-83.
198. 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.
199. Schett G. Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. *Osteoclasts*. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(1): 203.
200. 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.
201. Schultz O, Oberhauser F, Saech J, 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.
202. 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.
203. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010 Sep 25; 376(9746): 1094-108.
204. Seferović PM, Ristić AD, Maksimović R, et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2006 Oct; 45(Suppl 4): iv39-42.
205. 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.
206. Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A, et al. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem* 2010; 43: 661 – 5
207. Silman A, Kay A, Brennan P. Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 808-13.
208. Silman AJ, MacGregor AJ, Thomson W, et al. Twin concordance rates for rheumatoid arthritis: results from a nationwide study. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 903-7.
209. 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.

210. Situnayake RD, Kitas GD. Dyslipidaemia and rheumatoid arthritis. *Ann RheumDis* 1997; 56: 341-2.
211. Smith JB, Haynes MK. Rheumatoid arthritis: a molecular understanding. *Ann Intern Med* 2002; 136: 908-922.
212. 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.
213. Smolen JS, Steiner G. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(6): 473-88.
214. 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
215. 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.
216. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-7.
217. 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.
218. Spangenburg EE. Is the context the key for IL-6? *Am J Physiol* 2007; 102: 820.
219. 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.
220. 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.
221. Stagakis I, Bertias G, Karvounaris S, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, β cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R141.
222. Stahl EA, Raychaudhuri S, Remmers EF, et al. Genome-wide association study meta-analysis identifies seven new rheumatoid arthritis risk loci. *Nat Genet* 2010; 42: 508-14.
223. 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.
224. 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.
225. 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; 14(4): R160.
226. 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.
227. 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.
228. Straub RH, Cutolo M. Circadian rhythms in rheumatoid arthritis: implications for pathophysiology and therapeutic management. *Arthritis Rheum* 2007 Feb; 56(2): 399-408.
229. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-46.
230. 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.
231. 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.
232. 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.

233. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289(5484): 1504-8.
234. Tirone TA, Brunicardi FC. Overview of glucose regulation. *World J Surg* 2001; 25: 461-7.
235. Uhlig T, Hagen KB, Kvien TK. Current tobacco smoking, formal education, and the risk of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 47-54.
236. 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.
237. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extra-articular feature of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-73.
238. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, et al. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3005-10.
239. 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.
240. van Halm VP, Peters MJ, Voskuyl AE, 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.
241. van Raalte DH, Brands M, van der Zijl NJ, et al. Low-dose glucocorticoid treatment affects multiple aspects of intermediary metabolism in healthy humans: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2011; 54: 2103-12.
242. Van Raalte DH, Nofrate V, Bunck MC, 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
243. 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.
244. van Vollenhoven RF. Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye... *BMC Med* 2009; 7: 12.
245. van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(10): 531-41.
246. 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.
247. Wagenknecht LE, Langefeld CD, Scherzinger AL, et al. Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes* 2003; 52: 2490-6.
248. 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.
249. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and Abuse of HOMA Modeling. *Diabetes Care* 27: 1487-1495, 2004
250. 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.
251. 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.
252. 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.
253. 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.
254. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005, 115: 1111-19.
255. Weyand CM, Goronzi JJ. T-cell responses in rheumatoid arthritis: systemic abnormalities-local disease. *Curr Opin Rheumatology* 1999; 11: 210-217.
256. 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.
257. 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.
 258. Wolf F, Sharp JT. Radiographic outcome of recent-onset rheumatoid arthritis: a 19-year study of radiographic progression. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1571-82.
 259. Wolfe F, Freundlich B, Straus WL. Increase in cardiovascular and cerebrovascular disease prevalence in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30(1): 36-40.
 260. Wolfe F. The effect of smoking on clinical, laboratory, and radiographic status in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 630–7.
 261. Yamada R, Yamamoto K. Mechanisms of disease: genetics of rheumatoid arthritis: ethnic differences in disease-associated genes. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 644-50.
 262. 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.
 263. Yudkin JS, May M, Elwood P, et al; 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.
 264. 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.
 265. Zhang ZX, Bridges SL. Pathogenesis of rheumatoid arthritis-role of B lymphocytes. *Rheum Dis Clin N Am* 2001; 27: 335-53.