

Insulinresistenz beeinflusst Inflammation bei rheumatoider Arthritis

Gallagher L et al. Insulin-Resistant Pathways Are Associated With Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and Are Subject to Disease Modification Through Metabolic Reprogramming: A Potential Novel Therapeutic Approach. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 896–902

Irische Wissenschaftler zeigten einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und der Krankheitsaktivität bei rheumatoider Arthritis (RA). Darüber hinaus konnten sie durch Herunterregulierung der Entzündungsreaktionen im Ex-Vivo-RA-Synovial-Gewebekulturmodell und in rheumatoiden synovialen

Fibroblasten (RASf) mit Metformin nachweisen, dass durch Beeinflussung des Glukosestoffwechsels die Krankheitsaktivität bei RA verbessert werden kann.

Für ihre Untersuchung rekrutierten die Studienautorinnen und Autoren Patientinnen und Patienten der Rheumaambulanzen der St. Vincent- und der Tallaght-Universitätskliniken in Dublin. Bewertet wurden RA-Aktivität und kardiovaskuläre Risikofaktoren, einschließlich Insulinresistenz und Body Mass Index (BMI). Die Aktivität von GLUT-1 (Glucosetransporter 1) und GLUT-4 in Synovialgewebe der ausgewählten Patientinnen und Patienten mit RA und Arthrose (OA) wurde mithilfe der Immunhistochemie untersucht. Die spontane Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren aus den Ex-vivo-RA-Synovial-Geweben und primären RASf-Zellkulturüberständen wurde durch einen enzymgebundenen Immunosorbens-Assay quantifiziert. Die Expression von phosphorylierter AMP-aktivierter Proteinkinase (p-AMPK) und GLUT-1-Protein wurde durch Western Blot analysiert. Die zelluläre glykolytische und oxidative Phosphorylierung wurde unter Verwendung der extrazellulären Flussanalyse genau gemessen.

Die untersuchte Studienpopulation bestand aus 92 Frauen und Männern im durchschnittlichen Alter von $59 \pm 12,2$ Jahren. Die Mehrzahl war weiblich (66%) und bei 72% war ein Rheumafaktor nachweisbar. Die Werte für den SJC 28 betragen $3,7 \pm 4,4$, für den TJC $3,6 \pm 5,2$ und für den DAS28 $3,5 \pm 1,5$. Der mittlere BMI lag bei $28 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ und 70% der Studienpopulation hatte einen BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$. Einen HOMA-Index $> 2,6$ hatten 26% der Patientinnen und Patienten, einen Typ-2-Diabetes 5%.

Die Insulinresistenz war unabhängig sowohl mit dem BMI als auch mit der Anzahl der geschwollenen Gelenke im SJC28 signifikant assoziiert ($p < 0,001$ bzw. $p = 0,008$). Im RA-Synovium zeigte sich signifikant öfter eine erhöhte GLUT-1-Expression im Vergleich zum OA-Synovium ($n = 26$ vs. $n = 16$, $p = 0,0003$), wobei eine erhöhte Expression im Bereich der Synovialmembran, im Bereich unterhalb der synovialen Deckzellschicht und in der Gefäßregion auftrat. Im Gegensatz dazu wurde eine verringerte GLUT-4-Expression in der RA-Synovialmembran

gegenüber der OA-Synovialmembran beobachtet ($n = 21$ vs. $n = 8$, $p = 0,0358$).

Eine verminderte GLUT-1-Proteinexpression wurde parallel zu einer erhöhten Proteinexpression von phospho-AMPK in synovialen Fibroblasten bei Zugabe von Metformin festgestellt ($n = 4$). Metformin erhöhte signifikant die glykolytische Aktivität und verringerte signifikant die oxidative Phosphorylierung in den RASfs ($n = 7$; $p < 0,05$ für beide). Metformin oder Aminoimidazolcarboxamid-Ribonukleotid (AICR), eine Substanz, die durch die Aktivierung bestimmter Enzyme die Energiebereitstellung indirekt fördert, verringerten die spontane Produktion von Interleukin-6 (IL-6), IL-8 und MCP-1 (Monozyten-chemotaktisches Protein-1) im RA-Synovial-Gewebekulturmodell und den synovialen Fibroblasten.

FAZIT

Die Untersuchung zeigt, dass eine Insulinresistenz signifikant mit dem BMI und einer Synovitis bei RA assoziiert war, was nach Meinung der Forschergruppe auf ein signifikantes Zusammenspiel zwischen Glukoseverfügbarkeit und Entzündung bei RA hinweist und belegt, dass eine Insulinresistenz, neben den bekannten systemischen Effekten, möglicherweise an der chronischen Entzündung im Synovialgewebe beteiligt ist. Metformin könnte dabei, über den Weg der Phosphorylierung von AMPK, einen positiven Einfluss auf die Inflammation im Synovialgewebe nehmen.

Richard Kessing, Zeiskam