



Revisión

Resistencia insulínica y artritis reumatoide

Iván Ferraz Amaro^{a,*}, Federico Díaz González^a, Carlos González Juanatey^b y Miguel Angel González Gay^c

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

^b Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Xeral Calde, Lugo, España

^c Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario Xeral Calde, Lugo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de enero de 2010

Aceptado el 14 de marzo de 2010

On-line el 14 de enero de 2011

Palabras clave:

Resistencia a la insulina
Artritis reumatoide

Keywords:

Insulin resistance
Rheumatoid arthritis

R E S U M E N

La resistencia a la acción de la insulina es una situación clínica que suele acompañar a las enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide. Su presencia puede aumentar la morbi-mortalidad de las enfermedades a las que se asocia. En qué consiste, cuál es su etiopatogenia, cómo se mide y qué implicaciones clínicas y terapéuticas tiene en pacientes con artritis reumatoide es un tema que no es familiar para reumatólogos y que abordamos en esta revisión.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Insulin resistance and rheumatoid arthritis

A B S T R A C T

Resistance to insulin action is a feature that accompanies certain diseases among which chronic inflammatory states like rheumatoid arthritis are included. What is, what its pathogenesis is, how it is measured, and what clinical and therapeutic implications have in rheumatoid arthritis patients is a topic not familiar to rheumatologists that is reviewed in this paper.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Definición

La insulina es una hormona polipeptídica producida y segregada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas en forma de precursor inactivo llamado *proinsulina*. Interviene en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes, sobre todo en el anabolismo de los carbohidratos y su acción metabólica es la de mantener la homeostasis de la glucosa así como promover una utilización eficiente de esta. Su efecto máximo lo define la capacidad de respuesta de esta, mientras que la concentración de insulina necesaria para llevar a cabo la mitad de la respuesta máxima se define como *sensibilidad a la insulina*.

La *resistencia insulínica* (RI) es un estado en el que una concentración alta de insulina se relaciona con una respuesta inadecuada de la glucosa con niveles normales o altos de glucemia. Es pues, una situación patológica caracterizada por la pérdida de la respuesta fisiológica de los tejidos periféricos a la acción de la insulina

(endógena o exógena). La existencia de la RI se conoce desde el uso comercial de la insulina, e inicialmente se refería a pacientes que necesitaban dosis altas de insulina para controlar su hiperglucemia. Este hecho se debía a la presencia de anticuerpos como consecuencia del uso de insulinas no humanas. La desaparición de estos anticuerpos con el uso de la insulina recombinante humana ha cambiado la visión de la patogenia de la RI. El espectro clínico que acompaña a la RI es muy variado y viene dado por cómo actúa la insulina en diferentes tejidos dianas. Dado que esta hormona promueve la toma de glucosa en el músculo esquelético mediante la estimulación de GLUT4 (*glucose transporter type 4*), la RI ocasiona que esta señal se produzca de forma defectuosa, ocasionando un descenso en la captación de glucosa por el músculo. En el hígado, la insulina, de forma fisiológica, inhibe la expresión de enzimas gluconeogénicas por lo cual, en un estado de RI aumenta la síntesis hepática de glucosa. En lo que se refiere al tejido adiposo, la insulina descende la actividad de determinadas lipasas lo que ocasiona un descenso en la producción de ácidos grasos libres: efecto anti-lipolítico. Por tanto, en un estado de RI, tendrá lugar un aumento de ácidos grasos libres. Lo más frecuente en la RI es la presencia de hiperglucemia en presencia de dosis altas de insulina, pero no

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: iferrazamaro@hotmail.com (I. Ferraz Amaro).

Tabla 1
Causas y manifestaciones clínicas de la resistencia insulínica

Causas genéticas	
Leprechaunism, síndrome de Rabson-Mendenhall (mutaciones del receptor de la insulina)	Diabetes mellitus tipo 2 Lipodistrofias
Formas secundarias	
Obesidad, síndrome metabólico, síndrome de ovario poliquístico	Exceso de hormonas contrarreguladoras (glucocorticoides, lactógeno placentario, hormona del crecimiento)
Inactividad	
Infección, inflamación	
Anticuerpos anti-insulina	
Miscelánea (uremia, cirrosis, cetoacidosis)	Manifestaciones clínicas
Homeostasis de la glucosa	
Variable, desde diabetes franca a glucemia alterada en ayunas, euglucemia e hipoglucemia	
Manifestaciones clínicas	
Acantosis nigricans, alopecia	
Aparato reproductor	
Amenorrea, hirsutismo, virilización, infertilidad	
Tejido adiposo	
Variable, desde normal a lipoatrofia, lipohipertrofia y besidad	
Hipertrigliceridemia	
Musculoesquelético	
Calambres, hipertrofia muscular, pseudoacromegalia	

es raro encontrar pacientes con normoglucemia con alteraciones tales como acantosis nigricans, hiperandrogenismo, amenorrea e infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, obesidad, alopecia, hirsutismo, hipertrigliceridemia, etc.

Hoy en día se considera a la RI como un componente de varias enfermedades con etiologías y manifestaciones de diferentes tipos que se enumeran en la [tabla 1](#). Parece clara la relación entre RI y disfunción microvascular como manifestación precoz de aterosclerosis¹. Para algunos autores todas estas manifestaciones clínicas se agrupan en un mismo síndrome llamado *síndrome X* o *síndrome metabólico* en el cual la RI sería un denominador común y el nexo de unión de todas ellas, sin embargo, según el NCEP-ATPIII (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III)² no es indispensable la presencia de RI para el diagnóstico de síndrome metabólico.

Medición de resistencia insulínica

Existe un debate acerca de cómo se debe medir la RI ya que son varios los métodos útiles. A continuación se resumen de forma abreviada las diferentes técnicas e índices disponibles dentro de los cuales tenemos métodos directos, métodos indirectos e índices simples de sustitución³.

Métodos directos

- **Clamp** (pinzamiento) hiperinsulinémico euglucémico. Se acepta como el método de referencia para determinar la sensibilidad a la insulina en humanos. Tras el ayuno nocturno, se administra insulina endovenosa a una tasa por minuto dependiente de la superficie corporal. Esta infusión de insulina lleva a un nivel sanguíneo de insulina que está por encima del habitual (hiperinsulinémico). Como consecuencia de esto, el gasto de glucosa en músculo esquelético y grasa aumenta, mientras que por el contrario, la producción hepática de glucosa es inhibida. Bajo estas condiciones se comienza la administración de dextrosa al 20% para mantener (*clamp*) la glucosa en niveles normales. Después de varias horas de constante perfusión de insulina, se alcanzan condiciones de equilibrio general, para insulina plasmática, glucosa en sangre, y tasa de infusión de dextrosa. Suponiendo que el estado de hiperinsulinemia es suficiente para suprimir totalmente la producción hepática de glucosa, y puesto que no hay ningún cambio neto en las concentraciones de glucosa en sangre

bajo estas condiciones, la tasa de infusión de glucosa debe ser igual a la tasa de utilización de glucosa. De esta forma se puede calcular la sensibilidad a la insulina, bajo la ecuación:

$$SI = \text{tasa de utilización de glucosa} / (\text{glucosa} \times \Delta \text{insulina})$$

$$(\Delta \text{insulina} = \text{incremento de insulina})$$

- **Test de supresión de insulina.** Tras ayuno de 8 h, se administra una dosis de somatostatina para inhibir la secreción endógena de insulina y glucagón. Posteriormente, se administra insulina (25 mU · m⁻² · min⁻¹) y glucosa (240 mg · m⁻² · min⁻¹) durante 3 h en una misma vía venosa mientras que en otra se determinan periódicamente glucosa e insulina. A las 2 h aproximadamente se obtienen unas concentraciones de glucosa e insulina en estado de equilibrio que serán mayores en sujetos *insulinorresistentes* y más baja en sujetos *insulinosenesibles*. Tiene la ventaja, frente al *Clamp* que técnicamente es menos exigente y que la concentración de equilibrio entre glucosa e insulina se obtienen de forma más precoz.

Métodos indirectos

- **Modelo de análisis mínimo tras mediciones frecuentes en test de tolerancia a la glucosa endovenosa o FSIVGTT** (*frequently sampled intravenous glucose tolerance test*). Después del ayuno nocturno, se administra un bolo de 0,3 g/kg de glucosa y, tras 20 min, se administra otro bolo de 4 mU/kg/min de insulina durante 5 min. Tras esto se toman determinaciones sanguíneas de glucosa e insulina cada minuto durante 10 min, luego cada 3 min hasta los 30 min y de ahí en adelante cada 10 min hasta el minuto 180. Los datos obtenidos son procesados mediante un programa informático diseñado a este fin (MINMOD, minimal model software) para determinar la sensibilidad a la insulina. Con respecto a los dos métodos directos descritos previamente, tiene la diferencia de que usa datos dinámicos, no de concentraciones en equilibrio y que técnicamente es más fácil y reproducible.
- **Test de tolerancia oral a la glucosa (TOG).** Test ampliamente utilizado para diagnosticar la intolerancia a la glucosa o la diabetes tipo 2. Tras ayuno nocturno, y toma de 75 g de glucosa, se determina la glucemia a los 0, 30, 60 y 120 min. Reflejaría la eficacia que tiene el organismo para disponer de la glucosa tras una sobrecarga o comida. Imitaría la dinámica de la glucosa e insulina de forma más fisiológica que el clamp o el FSIVGTT, pero tiene el inconveniente obvio de que tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina no son conceptos equivalentes.

Índices simples de sustitución. Se asume que en ayunas, la glucosa y la insulina están en equilibrio homeostático y que expresan una secreción hepática de glucosa constante, es decir, la insulina secretada por la célula β determina un nivel de insulina relativamente constante que será mayor o menor de conformidad con la resistencia/sensibilidad de esta, de tal manera que la producción hepática de glucosa concordará con el gasto global de glucosa en condiciones de ayuno. Estos índices que usan solo glucemia e insulina plasmática son herramientas menos costosas que se pueden utilizar en estudios epidemiológicos, ensayos clínicos y práctica clínica. Los 4 primeros que se mencionan a continuación: 1/insulina, ratio glucosa/insulina Homeostasis model assessment (HOMA) y Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) son índices simples de sustitución de métodos indirectos, los restantes derivan de modelos dinámicos.

- **1/insulinemia en ayunas.** En sujetos sanos la elevación de la insulina se corresponde con una mayor resistencia a esta, por tanto, 1/insulina sería un índice que disminuye a medida que el paciente se hace insulinorresistente. Tiene el inconveniente de que la insulinemia no se distribuye de forma normal, por lo cual no existe

una correlación lineal fuerte entre este índice y el método *clamp*. Del mismo modo, este índice tampoco tiene en cuenta la baja secreción de insulina que tiene lugar en estadios finales de la hiperglucemia en los pacientes con diabetes o con intolerancia a la glucosa, por lo cual, no sería conveniente su uso en estos pacientes con reserva pancreática deteriorada.

- Ratio glucosa/insulina. Este ratio en pacientes no diabéticos sería equivalente al índice 1/insulina. Tiene el inconveniente de que una misma insulinemia puede corresponderse con diferentes glucemias en función de si el sujeto es diabético o no. Se considera un índice conceptualmente erróneo de sensibilidad a la insulina.
- Modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA). Descrito en 1985⁴, es un modelo que usa la interacción dinámica entre glucosa e insulina para predecir la sensibilidad a la insulina o la producción de la célula β . Asume que existe un bucle de retroalimentación positivos entre el hígado y la célula pancreática, es decir, la concentración de glucosa la define la producción hepática que está inhibida por la insulina, mientras que la insulinemia es el reflejo de la respuesta de la célula β a la concentración de glucosa. Por tanto, la resistencia a la insulina vendría dada por una respuesta disminuida de la producción hepática de glucosa al efecto inhibitorio de la insulina. Este modelo en su forma actualizada (<http://www.dtu.ox.ac.uk/homa>), HOMA2, permite determinar la sensibilidad a la insulina (%S) y la función de la célula beta (%B). Posee una razonable correlación con el método *clamp*, es útil en pacientes con diabetes mellitus moderada y estados de insulinoresistencia asociados a otras enfermedades, pero no es aplicable en pacientes con función pancreática muy dañada o nula.
- Índice de verificación cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI). Al igual que el HOMA representa un modelo matemático de la relación entre insulina y glucosa, pero tiene un origen diferente. Se basa en que los análisis de sensibilidad de los datos de insulina y glucosa durante los primeros 20 min del FSVGTT contienen información crítica sobre la sensibilidad a la insulina. En estos datos, la insulinemia en ayunas no sigue una distribución normal pero su transformación logarítmica mejora la correlación de esta con el método *clamp*. A tal fin, la fórmula: $QUICKI = 1 / \log(\text{insulina} + \log \text{glucosa})$ tiene una correlación óptima con el método *clamp* que se mantiene en pacientes diabéticos o con una función β disminuida. Tiene la ventaja sobre HOMA que se correlaciona mejor con el método *clamp* en paciente diabéticos y obesos.
- Índice de Matsuda. Representa una combinación que refleja tanto la sensibilidad insulínica hepática como muscular mediante la fórmula:

$$\text{Matsuda} = 10.000 \sqrt{[(\text{glucosa} \times \text{insulina}) \times (\text{TOG media glucosa} \times \text{TOG media insulina})]}$$

Se correlaciona de forma razonable con el *clamp*.

- Índice de Gutt. Al igual que el de Matsuda, es un test derivado de técnicas dinámicas que guarda estrecha correlación con el método *clamp* pero de compleja determinación:

$$\text{Gutt} = 75000 + (G_0 - G_{120}) \times 0.19 \times \frac{\text{peso}}{120} \\ \times G_{\text{media}(0-120)} \times \log \text{Insulina}_{\text{media}(0-120)}$$

Donde G_0 es glucosa en ayunas, G_{120} glucosa a los 120 min.

Resistencia insulínica e inflamación

Desde los años 50 se ha venido observando una cierta correlación entre los estados inflamatorios crónicos y la resistencia a la acción de la insulínica. En las últimas décadas se ha puesto

de manifiesto la relación entre obesidad e inflamación, procesos ambos claramente ligados con RI. Estudios en obesidad, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y en otros estados relacionados con RI han encontrado niveles elevados de factor de necrosis tumoral ($TNF\alpha$), interleuquina IL-6 e IL-8⁵⁻⁷. También es habitual en estos estados la elevación de la proteína C reactiva, un reactante de fase aguda no específico. Se ha observado la existencia de un estado de inflamación de baja intensidad en relación con obesidad sin que se conozcan a fondo los mecanismos que lo generan. Una teoría sería que la expansión del tejido adiposo (hipertrofia e hiperplasia de adipocitos) lleva a hipoxia celular local y a la activación de vías de señalización inflamatorias. También se sabe que determinadas citoquinas secretadas por los adipocitos, adipoquinas, como la resistina, adiponectina o leptina tienen acciones proinflamatorias y se relacionan con estados de RI⁸. De igual manera, la infiltración grasa por el hígado produce inflamación local en este órgano lo cual podría llevar a activación de las células de Kupffer que también favorecen estados de insulinoresistencia. Y por último, la sobrenutrición conlleva elevación de ácidos grasos libres saturados e insaturados que también tienen características proinflamatorias activando células endoteliales vasculares, adipocitos o células mieloides.

También la inflamación, puede ocasionar, independientemente de la obesidad, resistencia a la acción de la insulina. Los mecanismos que han sido implicados en este efecto son:

1. El $TNF\alpha$ ha sido relacionado con la RI en los estados inflamatorios. Sus efectos sobre el metabolismo lipídico, coagulación y función endotelial son determinantes en este sentido. Se sabe que puede tener efectos sobre el receptor de insulina, impidiendo el efecto de transducción de este tras ser estimulado por la insulina. También se conocen vías independientes del receptor de la insulina por los cuales el TNF induce RI, tales mecanismos son fundamentalmente la inhibición de genes como los de $GLUT4$ ⁹.
2. Del mismo modo, desde hace años, se conoce que el uso de determinados compuestos antiinflamatorios como los salicilatos, y concretamente la aspirina, tienen un efecto beneficioso sobre la hiperglucemia, efecto insulina sensibilizante. Esto se cree que ocurre porque tienen una acción interfiriendo sobre la vía del NF-kappa B, un factor de transcripción relacionado con inflamación.
3. Otros factores como *Jnk1* y 2 (*C-jun-N-terminal kinase 1* y 2) parecen jugar también un papel clave en inflamación, obesidad y diabetes. Se conoce que sus niveles están elevados en ratones obesos con insulinoresistencia y que igualmente, ratones

knock-out Jnk1^{-/-} desarrollan menor insulinoresistencia tras una dieta rica en grasa¹⁰.

4. El óxido nítrico, implicado en vasodilatación y otros procesos, juega un papel importante en RI. Se sabe que los estados proinflamatorios activan la expresión de *Nos2*, gen encargado de la síntesis de *iNOS* (*inducible nitric oxide synthase*), siendo este responsable, en última instancia, de la RI observada en estados de sepsis¹¹.
5. La *IL-10* tiene un efecto antiinflamatorio inhibiendo la activación de *NFkB* inducida por *TNF*. En humanos se sabe que existe una clara relación entre niveles bajos de *IL-10* y RI, lo cual ha llevado a pensar que esta interleuquina tiene efectos insulina sensibilizantes. Esto se ha comprobado parcialmente observando que ratones tratados con *IL-10* no desarrollan RI cuando son tratados de forma simultánea con *IL-6*¹².

Tabla 2
Estudios sobre la influencia de los tratamientos antiTNF α en la resistencia insulínica

Referencia	n	AntiTNF α	Enfermedad	Seguimiento	Método	Resultado
Seriolo	21	Infliximab	Artritis reumatoide	24 semanas	HOMA, QUICKI	Mejoría
Martínez-Abundis	12	Etanercept	Psoriasis	2 semanas	Clamp	No mejoría
Oguz	7	Infliximab	Artritis reumatoide	9 meses	HOMA	Mejoría
Rosevinge	9	Adalimumab	Artritis reumatoide	8 semanas	Clamp	No mejoría
Lo	56	Etanercept	Síndrome metabólico	4 semanas	HOMA	No mejoría
Huvers	8	Infliximab	Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, y enfermedad de Whipple	6 semanas	Clamp	Mejoría
Tam	19	Infliximab	Artritis reumatoide	14 semanas	HOMA	Mejoría
González-Gay	27	Infliximab	Artritis reumatoide	120 minutos	HOMA, QUICKI	Mejoría
Seriolo	38	Etanercept e infliximab	Artritis reumatoide	24 semanas	HOMA, QUICKI	Mejoría
Kiortsis	27	Infliximab	Artritis reumatoide	24 semanas	HOMA, QUICKI	Mejoría
Ferraz-Amaro (en prensa)	16	Etanercept, infliximab y adalimumab	Artritis reumatoide	1 año	HOMA	No mejoría

HOMA, Homeostatic Model Assessment; QUICKI, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index Clamp, Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp

6. Otra proteína que ha unido inflamación y RI es *MCP1* (*monocyte chemoattractant protein-1*). *MCP1* es una quimioquina sintetizada por macrófagos y endotelio que promueve el reclutamiento de monocitos en zonas dañadas o inflamadas. Se sabe que ratones *knock-out para CCR2*, receptor de *MCP1*, expresan menor infiltración macrofágica en el tejido adiposo, menor esteatosis hepática, mayor sensibilidad a la insulina y un menor aumento de peso tras dietas ricas en grasas. Este mismo efecto se ha visto con ratones tratados con un antagonista farmacológico de *CCR2*¹³.

Así pues, la RI es un complejo estado metabólico con diferentes etiologías tales como obesidad, inflamación crónica... en el cual queda por definir la secuencia etiopatogénica que lleva a que la señal insulínica se procese defectuosamente. Cabría esperar que la elevada concentración de factores proinflamatorios como *TNF*, *IL-6*, *MCP1*, *NO*, etc. que ocurre en las enfermedades crónicas cause una incorrecta respuesta tisular a la insulina. Cuando la obesidad es el punto inicial se considera que la hipertrofia y muerte de adipocitos son los mecanismos principales de activación de la RI. Si no existe obesidad los mecanismos implicados en el tejido muscular y hepático parecen ser los determinantes a la hora del desarrollo de RI.

Resistencia insulínica y artritis reumatoide

Aunque en los pacientes con AR existe una elevada prevalencia de síndrome metabólico y de factores asociados como obesidad, dislipemia o alteración del metabolismo de la glucosa, pocos trabajos han estudiado específicamente la RI en esta enfermedad. En el estudio más amplio¹⁴, se reclutaron 94 pacientes con AR en los que se estudió la RI y la función de la célula beta mediante HOMA. Se concluyó que la RI (HOMA-IR) se relacionaba con parámetros de inflamación y actividad de la enfermedad como proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y DAS28. Igualmente la RI guardaba relación con perímetro abdominal, la presencia de hipertensión arterial y el uso de diuréticos y beta-bloqueantes. Por otro lado, la función de la célula beta (HOMA-%B) mostró correlación inversa con DAS28, articulaciones inflamadas y dolorosas y correlacionó positivamente con el uso de esteroides. En este mismo estudio, los análisis de regresión múltiple mostraron que el factor más determinante con HOMA-IR fue la obesidad abdominal

(39-56%), representando la actividad de la enfermedad un 5%. En cuanto al HOMA-%B, el factor más relacionado fue la dosis acumulada de esteroides (11-55%), mientras que la actividad de la enfermedad, determinada mediante DAS28 y articulaciones tumefactas y dolorosas, era responsable en un 19-25% para este deterioro de la función beta.

De forma similar, Chung et al¹⁵ estudiaron, también mediante test de HOMA, la RI en 104 pacientes con AR y lo compararon con 124 con lupus eritematoso sistémico. Demostraron que los pacientes con AR tienen un índice HOMA superior a los pacientes con lupus, que este se correlaciona con el peso ajustado por edad, sexo y uso de corticoides, y que este, del mismo modo, se correlaciona directamente con niveles de IL6, TNF α , proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, y grado de calcificación coronaria.

La Montagna et al¹⁶ también encuentran una mayor presencia de RI en pacientes con AR, con una relación significativa entre RI y aterosclerosis subclínica, debida fundamentalmente, según el análisis multivariante, a la dosis de esteroides.

Otros estudios¹⁷⁻¹⁹ también han demostrado una correlación positiva entre los niveles de proteína C reactiva y el índice HOMA en pacientes con AR, y le atribuye a este último un papel del 21% en la elevación de esta proteína de fase aguda; igualmente se ha demostrado una correlación clara entre RI, medida también mediante HOMA, con la edad, grosor de íntima media de carótida, HAQ score y las concentraciones de colesterol y triglicéridos. En lo que tiene que ver con variables analíticas, a parte de la correlación con proteína C reactiva, también se ha hallado una relación entre RI y valores de IL-2²⁰ en pacientes con AR.

El único estudio que contradice esta hipótesis de la relación RI y AR lo aporta García Díaz²¹ donde no se encontraron diferencias en los valores de HOMA y QUICKI entre pacientes con AR y controles (74 casos y controles). Tampoco hallaron relación de esta RI con la actividad de la enfermedad, la proteína C reactiva ni con la cuantificación del calcio coronario. Sólo se encontró relación entre RI y perímetro de cintura y enfermedad vascular subclínica mediante ecografía carotídea, características no directamente relacionadas con AR.

En lo concerniente al papel de diferentes terapias sobre la RI en pacientes con AR no existen estudios concluyentes. Dessein²² ha mostrado un efecto beneficioso del metotrexate sobre la resistencia y sensibilidad a la insulina mediante HOMA y QUICKI y ha

considerado que este efecto viene dado por su acción antiinflamatoria, si bien concluye también que no se puede excluir que este efecto esté mediado parcialmente por otras acciones de los fármacos clásicos inductores de remisión sobre el perfil lipídico u otras áreas.

En lo que se refiere a tratamientos antiTNF α existen 10 estudios en la literatura sobre la influencia de estos sobre la RI que se resumen en la tabla 2. Todos ellos han usado métodos diferentes para determinar la RI y el número de pacientes (7 a 56) y la duración del tratamiento (de 120 min a 1 año) ha sido muy variable... En 3 de ellos²³⁻²⁵ no se obtuvo mejoría en la RI con el tratamiento (dos de ellos usaron el método *clamp* considerado de referencia) mientras que en los restantes siete estudios²⁶⁻³² sí hubo mejoría siempre medida mediante métodos indirectos. Sólo en uno de ellos²⁹, que utilizó el método *clamp*, obtuvo mejoría a las 14 semanas en la sensibilidad a la insulina. Datos propios no publicados tras estudiar a 16 pacientes con AR en tratamiento con anti-TNF no muestran relación entre el bloqueo de esta citoquina y la RI.

Los corticoides son responsables de intolerancia a la glucosa³³ y, dado su amplio uso en la AR, cabría esperar que fueran responsables, al menos en parte, de la RI en estos enfermos. No obstante, varios estudios³⁴⁻³⁶ han encontrado una relación discreta o nula entre los corticoides y la presencia de síndrome metabólico o de RI en pacientes con AR. Estos datos sugieren que su acción beneficiosa sobre la inflamación contrarresta su efecto sobre la RI.

Conclusión

Cada vez cobra más importancia el papel de la inflamación crónica sobre el desarrollo de arterioesclerosis y cada vez también parece más importante esta como determinante de mortalidad en pacientes con AR. A tenor de lo comentado parece amplia la evidencia que apoya una relación entre resistencia a la acción de la insulina, inflamación y AR tal y como ocurre en otras enfermedades crónicas. Por este motivo, dato que esta resistencia a la insulina juega un papel inicial en este daño vascular y parece ser, junto a otros mecanismos tales como disfunción endotelial, adhesión celular, etc... un nexo de unión entre inflamación y arterioesclerosis, los reumatólogos debemos de conocerla, familiarizarnos con su concepto, saber medirla, relacionarla con otros parámetros de la enfermedad y considerarla como una manifestación sistémica más de nuestros pacientes con AR.

Financiación

Financiado con FUNCIS 31/2007.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Krentz AJ, Clough G, Byrne CD. Vascular disease in the metabolic syndrome: do we need to target the microcirculation to treat large vessel disease? *J Vasc Res.* 2009;46:515-26.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285:2486-97.
- Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology.* 2008;294:E15-26.
- 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.

- Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, et al. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res.* 2000;8:673-5.
- Straczkowski M, Dzienis-Straczkowska S, Stepień A, Kowalska I, Szelachowska M, Kinalska I. Plasma interleukin-8 concentrations are increased in obese subjects and related to fat mass and tumor necrosis factor-alpha system. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4602-6.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409-15.
- Andersson CX, Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U. Inflamed adipose tissue, insulin resistance and vascular injury. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24:595-603.
- De Luca C, Olefsky JM. Inflammation and insulin resistance. *FEBS Lett.* 2008;582:97-105.
- Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, Gorgun CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature.* 2002;420:333-6.
- Sugita H, Fujimoto M, Yasukawa T, Shimizu N, Sugita M, Yasuhara S, et al. Inducible nitric-oxide synthase and NO donor induce insulin receptor substrate-1 degradation in skeletal muscle cells. *J Biol Chem.* 2005;280:14203-11.
- Kim HJ, Higashimori T, Park SY, Choi H, Dong J, Kim YJ, et al. Differential effects of interleukin-6 and -10 on skeletal muscle and liver insulin action in vivo. *Diabetes.* 2004;53:1060-7.
- Weisberg SP, Hunter D, Huber R, Lemieux J, Slaymaker S, Vaddi K, et al. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J Clin Invest.* 2006;116:115-24.
- Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2765-75.
- Chung CP, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, Shintani A, Avalos I, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2105-12.
- La Montagna G, Cacciapuoti F, Buono R, Manzella D, Mennillo GA, Arciello A, et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4:130-5.
- Dessein PH, Norton GR, Woodiwiss AJ, Joffe BI, Solomon A. Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of C-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34:681-8.
- 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.
- 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;29:462-6.
- Oncul O, Top C, Ozkan S, Cavuslu S, Danaci M. Serum interleukin 2 levels in patients with rheumatoid arthritis and correlation with insulin sensitivity. *J Int Med Res.* 2002;30:386-90.
- García Díaz Jde D, Lopez de Guzman A, Sivera Monzo L, Cuende Quintana E. Significado de la resistencia a la insulina en la enfermedad vascular asociada a la artritis reumatoide. *Med Clin (Barc).* 2008;130:197-8.
- Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthritis Res.* 2002;4:R12.
- Martínez-Abundis E, Reynoso-von Drateln C, Hernández-Salazar E, González-Ortiz M. Effect of etanercept on insulin secretion and insulin sensitivity in a randomized trial with psoriatic patients at risk for developing type 2 diabetes mellitus. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:461-5.
- Rosenvinge A, Krogh-Madsen R, Baslund B, Pedersen BK. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNFalpha therapy. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:91-6.
- Lo J, Bernstein LE, Canavan B, Torriani M, Jackson MB, Ahima RS, et al. Effects of TNF-alpha neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(1):E102-9. Epub 2007 Mar 20.
- Seriolo B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheumatol.* 2008;35:355-7.
- Seriolo B, Paolino S, Ferrone C, Cutolo M. Impact of long-term anti-TNF-alpha treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2008;26:159-60, author reply 60.
- Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Clin Belg.* 2007;62:218-22.
- Huvers FC, Popa C, Netea MG, van den Hoogen FH, Tack CJ. Improved insulin sensitivity by anti-TNFalpha antibody treatment in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:558-9.
- 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.
- González-Gay MA, De Matias JM, González-Juanatey C, García-Porrúa C, Sánchez-Andrade A, Martín J, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:83-6.
- Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:765-6.

33. Pagano G, Bruno A, Cavallo-Perin P, Cesco L, Imbimbo B. Glucose intolerance after short-term administration of corticosteroids in healthy subjects. Prednisone, deflazacort, and betamethasone. *Arch Intern Med.* 1989;149:1098–101.
34. Chung CP, Oeser A, Solus JF, Avalos I, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2008;196:756–63.
35. Dessein PH, Tobias M, Veller MG. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2006;33:2425–32.
36. Svenson KL, Lundqvist G, Wide L, Hallgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: effects of corticosteroids and antirheumatic treatment. *Metabolism.* 1987;36:944–8.