



# REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



## Artigo original

# A obesidade é um determinante da resistência à insulina mais importante do que os níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com artrite reumatoide



Jesus Castillo-Hernandez<sup>a,\*</sup>, Martha Imelda Maldonado-Cervantes<sup>a</sup>, Juan Pablo Reyes<sup>a</sup>, Nuria Patiño-Marin<sup>b</sup>, Enrique Maldonado-Cervantes<sup>a</sup>, Claudia Solorzano-Rodriguez<sup>a</sup>, Esperanza de la Cruz Mendoza<sup>c</sup> e Brenda Alvarado-Sanchez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Unidad Académica Multidisciplinaria Zona Media, Laboratorio de Biomedicina, San Luis Potosí, México

<sup>b</sup> Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Estomatología, Laboratorio de Investigación Clínica, San Luis Potosí, México

<sup>c</sup> Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Medicina, Laboratorio de Medicina Nuclear, San Luis Potosí, México

<sup>d</sup> Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Unidad Académica Multidisciplinaria Zona Huasteca, Laboratorio de Biomedicina, San Luis Potosí, México

## INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

### Histórico do artigo:

Recebido em 2 de março de 2016

Aceito em 25 de outubro de 2016

On-line em 20 de dezembro de 2016

### Palavras-chave:

Resistência à insulina

Obesidade

Artrite reumatoide

TNF- $\alpha$

## R E S U M O

**Introdução:** O bloqueio sistêmico do Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) nos indivíduos com artrite reumatoide (AR) com resistência à insulina (RI) parece produzir mais melhoria na sensibilidade à insulina em pacientes com AR com peso normal do que em pacientes obesos com AR. Isso sugere que a inflamação sistêmica e a obesidade são fatores de risco independentes para a RI em pacientes com AR.

**Objetivos:** Avaliar a resistência à insulina em pacientes com peso normal com AR (AR-PN), pacientes com sobrepeso com AR (AR-SP), pacientes com AR obesos (AR-OB) e indivíduos controle com peso normal (PN) e obesidade (OB) pareados; e a associação com as principais citocinas envolvidas na patogênese da doença.

**Métodos:** As avaliações incluíram: índice de massa corporal (IMC), resistência à insulina com o modelo de avaliação da homeostase (Homa-IR), método Elisa e ensaio colorimétrico enzimático.

**Resultados:** Os resultados marcantes do presente estudo incluíram: (1) Em pacientes com AR, a RI estava bem correlacionada com o Índice de Massa Corporal (quanto maior o IMC, maior a RI), mas não com os níveis séricos de citocinas. Na verdade, os níveis de citocinas eram semelhantes em todos os pacientes com AR, independentemente de serem obesos, com sobrepeso ou peso normal. (2) A RI foi significativamente maior no grupo AR-PN do que no grupo PN. (3) Não houve diferença estatisticamente significativa entre a RI de pacientes AR-OB e OB. (4) Como esperado, os níveis circulantes de citocinas foram significativamente maiores em pacientes com AR do que em OB.

\* Autor para correspondência.

E-mails: [jesus.castillo@uaslp.mx](mailto:jesus.castillo@uaslp.mx), [jesusramon66@yahoo.com](mailto:jesusramon66@yahoo.com) (J. Castillo-Hernandez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.10.005>

0482-5004/© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Conclusões:** A obesidade parece ser uma condição mais importante do que a inflamação em produzir RI em pacientes com AR. A dissociação dos componentes da inflamação e da obesidade na produção de RI sugere a necessidade de uma estratégia terapêutica independente em pacientes obesos com AR.

© 2016 Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Obesity is the main determinant of insulin resistance more than the circulating pro-inflammatory cytokines levels in rheumatoid arthritis patients

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Insulin resistance  
Obesity  
Rheumatoid arthritis  
TNF- $\alpha$

**Background:** Systemic blockade of TNF- $\alpha$  in Rheumatoid arthritis (RA) with insulin resistance (IR) seems to produce more improvement in insulin sensitivity in normal weight patients with RA than in obese patients with RA, suggesting that systemic-inflammation and obesity are independent risk factors for IR in RA patients.

**Objectives:** To evaluate the insulin resistance in: normal weight patients with RA (RA NW), overweight patients with RA (RA OW), obese RA patients (RA OB), and matched control subjects with normal weight (NW) and obesity (OB); and its association with major cytokines involved in the pathogenesis of the disease.

**Methods:** Assessments included: body mass index (BMI), insulin resistance by HOMA-IR, ELISA method, and enzymatic colorimetric assay.

**Results:** Outstanding results from these studies include: (1) In RA patients, IR was well correlated with Body Mass Index (the higher the BMI, the higher IR), but not with levels of serum cytokines. In fact, levels of cytokines were similar in all RA patients, regardless of being obese, overweight or normal weight (2) IR was significantly higher in RA NW than in OW (3) No significant difference was observed between IRs of RA OW and OB (4) As expected, levels of circulating cytokines were significantly higher in RA patients than in OB.

**Conclusions:** Obesity appears to be a dominant condition above inflammation to produce IR in RA patients. The dissociation of the inflammation and obesity components to produce IR suggests the need of an independent therapeutic strategy in obese patients with RA.

© 2016 Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introdução

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica de etiologia desconhecida; manifesta-se principalmente por inflamação das articulações. Esse processo inflamatório envolve múltiplos fatores. Os linfócitos produzem citocinas como o Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a IL-6 e a IL-1 $\beta$ , que resultam no recrutamento de várias outras células imunes ao local afetado. Quando não controlado, isso pode resultar em destruição e deformidade articular.<sup>1</sup> Portanto, essas consequências incapacitantes justificam completamente o uso terapêutico de fármacos como os inibidores seletivos do TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ , destinados a reduzir danos estruturais.<sup>1-3</sup> Essas citocinas são produzidas principalmente por macrófagos, monócitos e linfócitos T, mas também são produzidas por diferentes tipos de células não imunes, como os adipócitos, as células musculares e as células dos túbulos renais.<sup>4-6</sup> Por outro lado, essas citocinas pró-inflamatórias estão intimamente relacionados com a resistência à insulina (RI). Por definição, a RI é conhecida como uma resposta diminuída das células à insulina. Além disso, a hiperinsulinemia compensatória é uma característica

clínica bem estabelecida da RI. O padrão-ouro para a avaliação da RI é o clamp euglicêmico-hiperinsulinêmico. Contudo, esse método é arriscado, invasivo e requer intervenção médica; no entanto, em muitos estudos populacionais como este, a RI é avaliada com o modelo de avaliação da homeostase (Homa-IR), que estima a homeostase basal por meio dos níveis séricos de jejum de glicose e insulina. Esse método tem uma alta correlação com o padrão-ouro.<sup>7</sup>

No nível celular, a sinalização da insulina é prejudicada nos principais órgãos sensíveis à insulina, especialmente o tecido musculoesquelético, o fígado, o coração e o tecido adiposo;<sup>8</sup> esse fenômeno celular está fortemente relacionado com uma grande infinidade de anormalidades metabólicas, como a obesidade, o diabetes mellitus, a hiperlipidemia, as doenças cardiovasculares, a hipertensão arterial, o câncer, a síndrome de ovário policístico e a doença inflamatória. O aumento na fosforilação em serina dos substratos do receptor de insulina (IRS-1 e 2) por vários estímulos inflamatórios, inclusive as citocinas, é o principal mecanismo molecular identificado.<sup>8</sup> Além disso, mostrou-se que essas citocinas diminuem a atividade da tirosina quinase do receptor de insulina.<sup>9</sup> Vários estudos fornecem evidências de que o TNF- $\alpha$  desempenha papéis importantes em vários aspectos da síndrome

metabólica, inclusive a RI induzida pela obesidade. Além disso, sabe-se que os pacientes com RI têm elevados níveis circulantes de TNF- $\alpha$ .<sup>10,11</sup>

A obesidade é considerada uma condição inflamatória crônica de baixo grau, um fator de risco importante para o desenvolvimento de RI. O tecido adiposo, particularmente o visceral, é agora reconhecido como o principal contribuinte para a síndrome de RI.<sup>12</sup> Na obesidade humana, observam-se níveis plasmáticos aumentados de TNF- $\alpha$  e IL-6, que são expressos e secretados pelo tecido adiposo humano. Esses níveis diminuem nos indivíduos obesos após a perda de peso. Na verdade, os níveis plasmáticos dessas citocinas estão correlacionados com o IMC. O TNF- $\alpha$  também tem sido proposto como uma ligação entre a obesidade e a RI.<sup>12,13</sup> Na verdade, a RI e a obesidade são prevalentes em pacientes com AR.<sup>14</sup>

Estudos recentes sugerem que o bloqueio sistêmico dos TNF- $\alpha$  (com o uso de infliximabe, etanercept e adalimumabe) e dos antagonistas do receptor de IL-6 (com o uso de tocilizumab) pode melhorar a RI em pacientes com AR.<sup>3,15</sup> No entanto, foi relatado que o efeito benéfico sobre a sensibilidade à insulina é principalmente observado em pacientes com peso normal, mas não em pacientes com AR obesos,<sup>16</sup> provavelmente porque o tratamento com fármacos anti-inflamatórios atue sobre o “componente inflamatório” (citocinas pró-inflamatórias), em vez de sobre os componentes da obesidade, nesses pacientes.

Assim, o presente estudo objetiva avaliar a relação entre a resistência à insulina e as concentrações plasmáticas de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 em pacientes com AR com e sem obesidade para avaliar o papel da obesidade como fator de risco para a RI em pacientes com AR.

---

## Método

### Participantes do estudo

Este estudo foi feito sob as diretrizes da Declaração de Helsinque da *World Medical Association*, que estabelece os princípios éticos para a pesquisa clínica que envolva seres humanos. Todos os participantes forneceram um consentimento informado. Foram recrutados 59 indivíduos adultos entre 19 e 70 anos.

Os pacientes com AR incluíram 27 mulheres que atenderam aos critérios do *American College of Rheumatology* de 1987 e que apresentaram doença ativa admitidas no hospital geral e no *Mexican Institute of Social Security* da cidade de Rioverde, no Estado de San Luis Potosí, México. O total de pacientes com AR (AR com ou sem OB) foi dividido em três grupos: sete com AR com peso normal (AR-PN), sete com AR com sobrepeso (AR-SP) e 13 com AR com obesidade (AR-OB); os grupos de pacientes com AR foram semelhantes quanto a idade, gênero e anos após o diagnóstico, embora estivessem em tratamento com metotrexato (MTX), glicocorticoides (GC) e anti-inflamatórios não esteroides (Aine). Os critérios de inclusão para os pacientes com AR foram o diagnóstico confirmado de AR ativa (avaliada pelo *Disease Activity Score-28 Joints [DAS28]* > 3,2) e não ter feito terapia biológica seletiva com anti-TNF- $\alpha$  ou anti-IL-6 nem anti-IL-1 $\beta$ . Os critérios de exclusão foram história de alergias, infecções, diabetes ou

qualquer outra doença sistêmica. Os grupos AR com ou sem OB e os grupos OB foram pareados por idade e gênero.

Dezesseis indivíduos com peso normal sem AR (PN) foram incluídos como controle negativo para a RI e 16 mulheres obesas não diabéticas sem AR (OB) como controle positivo para a RI.

### Dados clínicos e antropométricos

O peso corporal foi mensurado com uma balança calibrada. Os participantes vestiam roupas leves e estavam sem calçados. A altura foi medida com um estadiômetro, sem calçados. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado com a divisão do peso do indivíduo em quilogramas pela altura ao quadrado em metros quadrados. A classificação do IMC corresponde àquela proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e considerou: peso normal de 18,5 a 24,9, excesso de peso de 25 a 29,9 e obesidade  $\geq 30,0$  (kg/m<sup>2</sup>). Mediu-se a circunferência da cintura com uma fita de medida antropométrica. A medição foi feita no ponto de menor circunferência entre a crista ilíaca e a caixa torácica. Além disso, a pressão arterial foi obtida pelo método indireto com um manguito manual e um esfigmomanômetro.

### Análises das amostras

As amostras de sangue venoso foram coletadas após um jejum noturno (oito horas) entre 7h e 9h, por funcionários treinados com o uso de protocolos idênticos e padronizados, em tubos sob vácuo sem anticoagulantes. O soro foi separado do sangue total por centrifugação (10 minutos a 3.000 rpm) e armazenado a  $-20^{\circ}$  C para análise posterior. O soro foi usado para determinar os seguintes parâmetros: glicose, insulina, triglicerídeos, colesterol total, HDL-c, TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$ . A glicose sérica foi medida pelo método da glicose oxidase, um ensaio colorimétrico enzimático padrão (Spin React S.A., Espanha). O colesterol total sérico (CT), o colesterol lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e os triglicerídeos (TG) foram medidos por meio de um ensaio colorimétrico enzimático com um analisador químico semiautomático (Spin Lab, Espanha). O colesterol lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) foi calculado de acordo com a fórmula de Friedewald. A insulina sérica foi determinada por imunoenensaio de micropartículas quimioluminescentes (Immulite 1000 system). O modelo de homeostase (Homa-IR) foi usado para avaliar a RI em pacientes e controles (Insulina em jejum [ $\mu$ IU/mL]  $\times$  glicose em jejum [mg/dL]/405). Estabeleceu-se a presença de RI nos participantes do estudo quando o Homa-IR era > 2,5.<sup>7</sup> Os níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1 $\beta$  foram medidos pelo método Elisa. Os kits Elisa foram adquiridos da Invitrogen Corporation e o protocolo usado neste estudo foram as instruções do fabricante. A cor produzida pela reação enzimática foi medida a 450 nm no Awareness Stat Fax 303 Plate Reader.

---

### Análise estatística

Todos os dados foram expressos como a média  $\pm$  EPM. Os testes de Shapiro Wilk foram avaliados quanto à normalidade. A comparação das médias entre os grupos foi feita com: 1) Anova *one-way* com teste de Tukey pós-teste para dados

paramétricos e teste de Kruskal-Wallis com teste de Dunns pós-teste quando os dados eram não paramétricos para a análise dos três grupos principais PN, OB e AR com ou sem OB. 2) Teste t não pareado para análise entre OB versus AR-OB; AR-PN versus AR-OB e AR-PN versus PN. A associação entre duas variáveis foi medida com o rho de Spearman para dados não paramétricos. A significância estatística foi estabelecida em  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Dados clínicos e demográficos

Recrutaram-se para o estudo 59 participantes consecutivos. As características clínicas e demográficas foram resumidas na [tabela 1](#). Não houve diferença nos seguintes parâmetros: peso corporal, IMC e circunferência da cintura entre os grupos de peso normal (PN versus AR-PN) ou entre os grupos de indivíduos obesos (OB versus AR-OB). Como esperado, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos AR-PN, AR-SP e AR-OB nesses parâmetros ( $p = 0,0001$ ). Os níveis de insulina foram significativamente mais elevados no grupo AR-PN em comparação com o grupo PN ( $p = 0,003$ ). Por outro lado, o grupo AR-PN apresentou valores de insulina significativamente inferiores aos do grupo AR-OB ( $p = 0,03$ ); os níveis

de insulina entre os grupos OB e AR-OB não foram significativamente diferentes. Os níveis séricos de triglicerídeos foram significativamente maiores no grupo AR-PN versus PN ( $p = 0,02$ ), mas não entre os subgrupos AR ou entre os grupos AR-OB e OB. O índice LDL-C/HDL-C foi maior no grupo AR-PN versus PN ( $p = 0,001$ ), mas não entre os subgrupos AR ou entre o grupo AR-OB e o grupo OB. Dos 27 pacientes com AR, 44% estavam sob tratamento com MTX; pouco mais de 50% com GC e o tratamento mais frequente era com Aine (66%).

### A RI em pacientes com AR está principalmente associada ao IMC, mas não aos níveis séricos de TNF- $\alpha$

Com o uso do modelo homeostático (Homa-IR), o status de RI foi avaliado em 59 indivíduos que integraram os três principais grupos de estudo. Usou-se um valor Homa-IR  $\geq 2,5$  para definir a presença de RI.<sup>7</sup> Os resultados mostraram que os grupos AR com ou sem OB obtiveram valores semelhantes de Homa-IR ( $4,32 \pm 0,72$  e  $4,86 \pm 0,56$ , respectivamente), cerca de 4,5 a 5 vezes maiores do que no grupo PN ( $0,97 \pm 0,13$ ) ([fig. 1A](#)).

O valor do Homa-IR aumentou proporcionalmente ao IMC: AR-PN ( $2,39 \pm 0,61$ ), AR-SP ( $3,15 \pm 0,64$ ) e AR-OB ( $6,0 \pm 1,31$ ,  $p = 0,01$  versus AR-PN) ([fig. 1B](#)). Curiosamente, o grupo AR-PN mostrou um Homa-IR significativamente maior do que o grupo PN ( $2,39 \pm 0,61$  versus  $0,97 \pm 0,13$ ;  $p = 0,008$ ) ([fig. 1B](#)). Como esperado, a análise de correlação mostrou uma forte associação

**Tabela 1 – Parâmetros clínicos e metabólicos dos pacientes com AR**

	PN (n = 16)	OB (n = 16)	AR-PN (n = 7)	AR-SP (n = 7)	AR-OB (n = 13)
Idade (anos)	29,0 $\pm$ 2,35	40,94 $\pm$ 3,51	51,33 $\pm$ 5,34 <sup>a</sup>	40,43 $\pm$ 3,82	45,31 $\pm$ 3,45
Gênero (feminino %)	50	100	100	100	100
Duração da doença (anos)	—	—	7,0 $\pm$ 1,7	5,57 $\pm$ 1,7	7,55 $\pm$ 1,64
Peso corporal (kg)	61,28 $\pm$ 2,28	82,38 $\pm$ 3,2	52,14 $\pm$ 2,53	65,57 $\pm$ 2,56	81,35 $\pm$ 2,60 <sup>b</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,12 $\pm$ 0,63	34,19 $\pm$ 1,17	22,53 $\pm$ 0,91	27,96 $\pm$ 0,62	34,12 $\pm$ 0,98 <sup>b</sup>
CC (cm)	81,05 $\pm$ 1,77	106,8 $\pm$ 3,12	88,14 $\pm$ 4,33	95,57 $\pm$ 2,47	107,5 $\pm$ 2,61 <sup>b</sup>
PAS (mmHg)	99,23 $\pm$ 2,39	121,3 $\pm$ 4,16	118,6 $\pm$ 4,0	116,7 $\pm$ 4,2	123,6 $\pm$ 3,63
PAD (mmHg)	64,62 $\pm$ 1,43	79,25 $\pm$ 2,13	75,71 $\pm$ 3,68 <sup>a</sup>	78,33 $\pm$ 4,77	82,27 $\pm$ 3,39
Insulina ( $\mu$ UI/mL)	4,22 $\pm$ 0,60	20,96 $\pm$ 2,22	10,96 $\pm$ 2,84 <sup>a</sup>	11,96 $\pm$ 2,09	23,27 $\pm$ 4,35 <sup>b</sup>
Glicose (mg/dL)	93,59 $\pm$ 2,73	93,34 $\pm$ 3,81	88,57 $\pm$ 4,89	105,93 $\pm$ 9,15	100,5 $\pm$ 4,88
Triglicerídeos (mg/dL)	84,19 $\pm$ 9,53	162,2 $\pm$ 18,68	125,6 $\pm$ 18,22 <sup>a</sup>	168,7 $\pm$ 31,62	123,9 $\pm$ 16,41
CT (mg/dL)	147,0 $\pm$ 7,26	166,2 $\pm$ 5,19	166,6 $\pm$ 9,55	153,3 $\pm$ 9,53	160,4 $\pm$ 11,81
HDL-C (mg/dL)	57,88 $\pm$ 3,50	44,5 $\pm$ 2,09 <sup>b</sup>	42,14 $\pm$ 2,53 <sup>a</sup>	43,29 $\pm$ 5,19	39,57 $\pm$ 3,80
LDL-C (mg/dL)	72,29 $\pm$ 7,47	89,25 $\pm$ 5,67	99,31 $\pm$ 8,04	76,26 $\pm$ 6,07	89,20 $\pm$ 11,74
LDL-C/HDL-C	1,36 $\pm$ 0,16	2,10 $\pm$ 0,19	2,44 $\pm$ 0,29 <sup>a</sup>	1,98 $\pm$ 0,33	2,60 $\pm$ 0,29
MTX (%)	—	—	42,8 (3/7)	57,1 (4/7)	38,4 (5/13)
GC (%)	—	—	57,1 (4/7)	42,8 (3/7)	53,8 (7/13)
Aine (%)	—	—	86,7 (6/7)	71,4 (5/7)	53,8 (7/13)

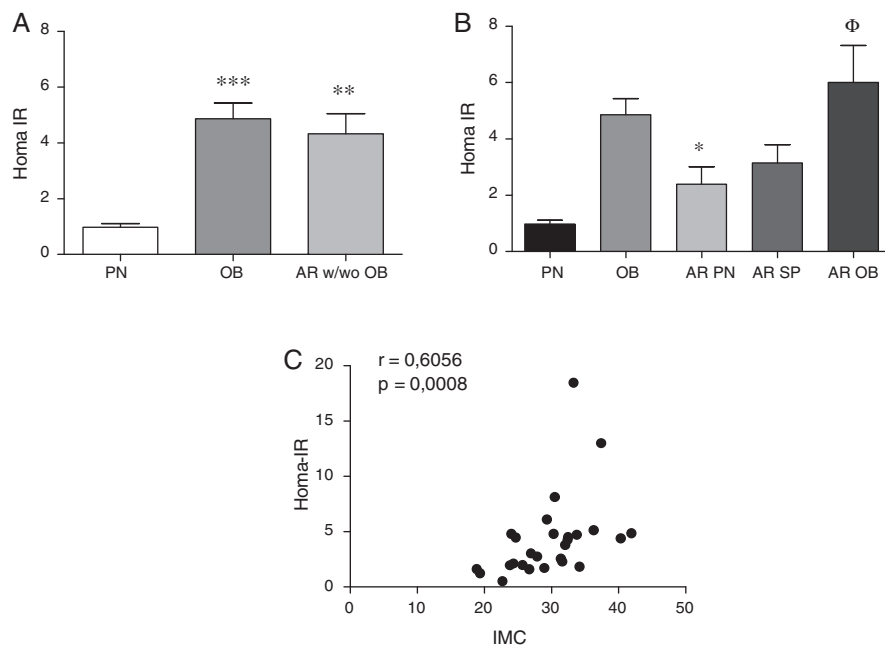
Os dados são expressos como a média  $\pm$  EPM, salvo indicação em contrário. Para comparar a média da dispersão usou-se o teste t não pareado para análise de OB versus AR-OB, AR-PN versus AR-OB e AR-PN versus PN. A significância estatística foi fixada em  $p < 0,05$ .

<sup>a</sup> versus AR-PN.

<sup>b</sup> versus PN.

Mostraram-se apenas as comparações PN versus AR-PN, AR-PN versus AR-OB e OB versus AR-OB.

Aine, anti-inflamatórios não esteróides; AR, pacientes com artrite reumatoide; AR com ou sem OB, total de pacientes com AR, com ou sem obesidade; AR-OB, pacientes com AR com obesidade; AR-PN, pacientes com AR com peso normal; AR-SP, pacientes com AR com excesso de peso; CC, circunferência da cintura; GC, glicocorticoides; CT, colesterol total; HDL-C, colesterol lipoproteína de alta densidade; IMC, índice de massa corporal (calculado como o peso em quilogramas dividido pela altura ao quadrado em metros). A classificação do IMC corresponde àquela proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e considerou: peso normal de 18,5 a 24,9, sobrepeso de 25 a 29,9 e obesidade  $\geq 30,0$  (kg/m<sup>2</sup>); LDL-C, colesterol lipoproteína de baixa densidade; LDL-c/HDL-c, índice de risco cardiovascular; MTX, metotrexato; OB, indivíduos com obesidade; PAD, pressão arterial diastólica; PAS, pressão arterial sistólica; PN, indivíduos com peso normal.



**Figura 1 – O IMC correlacionou-se com o Homa-IR em pacientes com AR. Os dados são expressos como a média  $\pm$  EPM. A) Aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis com teste de Dunnet pós-teste. B) Usado teste t não pareado. C) Encontrou-se uma correlação positiva entre o IMC e o Homa-IR em pacientes com AR. Aplicou-se o teste de correlação de Spearman para essa análise de dados. A significância estatística foi fixada em  $p < 0,05$ .**

A resistência à insulina foi determinada pelo Homa-IR (modelo de avaliação da homeostase); IMC: índice de massa corporal. A classificação do IMC corresponde àquela proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e considerou: peso normal de 18,5 a 24,9, sobrepeso de 25 a 29,9 e obesidade  $\geq 30$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ); PN, indivíduos com peso normal ( $n = 16$ ); OB, indivíduos com obesidade ( $n = 16$ ); AR, pacientes com artrite reumatoide; AR com ou sem OB, total de pacientes com AR, com ou sem obesidade ( $n = 27$ ); AR-PN, pacientes com AR com peso normal ( $n = 7$ ); AR-SP, pacientes com AR com excesso de peso ( $n = 7$ ); AR-OB, pacientes com AR com obesidade ( $n = 13$ ).

\*versus PN; Φ versus AR-PN.

entre o IMC e o Homa-IR ( $\rho$  de Spearman = 0,6,  $p = 0,0008$ ) em pacientes com AR (fig. 1C). Adicionalmente, os níveis séricos de TNF- $\alpha$  estiveram significativamente elevados em pacientes com AR com e sem OB ( $14,22 \pm 3,08$  pg/mL) em comparação com os grupos PN e OB ( $4,66 \pm 0,74$  pg/mL e  $6,12 \pm 1,01$  pg/mL;  $p = 0,01$  e  $p = 0,05$ , respectivamente), cerca de três e duas vezes maior, respectivamente (fig. 2A). Além disso, verificou-se que os níveis séricos de TNF- $\alpha$  do grupo AR-OB eram significativamente mais elevados do que no grupo OB ( $14,87 \pm 5,36$  versus  $6,12 \pm 1,0$  pg/mL,  $p = 0,02$ ). Além disso, o grupo AR-PN mostrou níveis séricos de TNF- $\alpha$  mais elevados do que o grupo PN ( $11,7 \pm 3,22$  versus  $4,66 \pm 0,74$  pg/mL,  $p = 0,007$ ) (fig. 2B). Adicionalmente, os níveis séricos de TNF- $\alpha$  não se correlacionaram nem com o IMC nem com o Homa-IR pelo teste rho de Spearman.

#### Os níveis séricos de IL-6 estão aumentados nos pacientes com AR, mas não estão associados ao Homa-IR

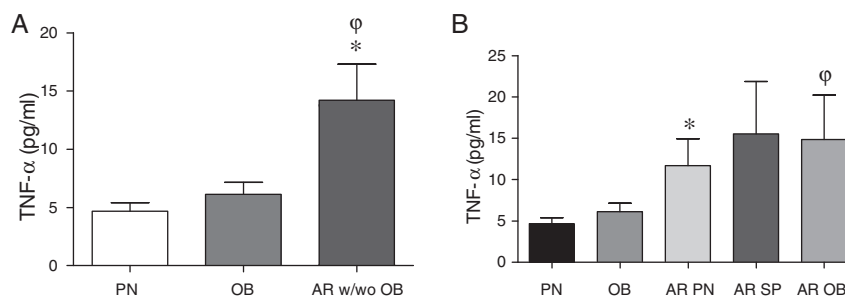
A avaliação dos níveis séricos de IL-6 mostra claramente que eles estão significativamente mais elevados no grupo AR com ou sem OB ( $12,25 \pm 4,55$  pg/mL) em comparação com os grupos PN e OB ( $0,81 \pm 0,52$  e  $1,15 \pm 0,48$  pg/mL,  $p < 0,001$  e  $p < 0,05$ , respectivamente); são quase 15 a 10 vezes maiores do que nos grupos PN e OB, respectivamente (fig. 3A). Os

níveis séricos de IL-6 no grupo AR-PN estiveram significativamente mais elevados do que no grupo PN ( $17,27 \pm 10,47$  versus  $0,81 \pm 0,52$  pg/mL;  $p = 0,01$ ) e os níveis de IL-6 no grupo AR-OB estiveram significativamente mais elevados do que no grupo OB ( $9,30 \pm 5,85$  versus  $1,15 \pm 0,48$  pg/mL,  $p = 0,03$ ) (fig. 3B). Curiosamente, em pacientes com AR, observou-se uma tendência – embora não significativa – de uma relação inversamente proporcional entre o IMC e os níveis de IL-6. A análise de correlação entre a IL-6 e o IMC não foi significativa ( $\rho$  de Spearman =  $-0,1540$ ,  $p = 0,45$ , dados não apresentados). Além disso, a análise de correlação entre os níveis de IL-6 e Homa-IR não foi significativa ( $\rho$  de Spearman =  $-0,21$ ,  $p = 0,28$ , dados não apresentados).

#### Avaliação dos níveis plasmáticos de IL-1 $\beta$

Avaliaram-se também os níveis plasmáticos de IL-1 $\beta$  nos grupos AR-PN, AR-SP e AR-OB ( $1,52 \pm 0,34$ ,  $1,72 \pm 0,18$ ,  $1,51 \pm 0,20$  pg/mL respectivamente). Esses níveis foram semelhantes aos encontrados nos grupos OB e PN ( $1,74 \pm 0,16$ ,  $1,56 \pm 0,16$  pg/mL, respectivamente) (dados não apresentados). Os subgrupos de AR não mostraram diferenças entre eles em relação aos níveis de IL-1 $\beta$ . Não foi encontrada correlação

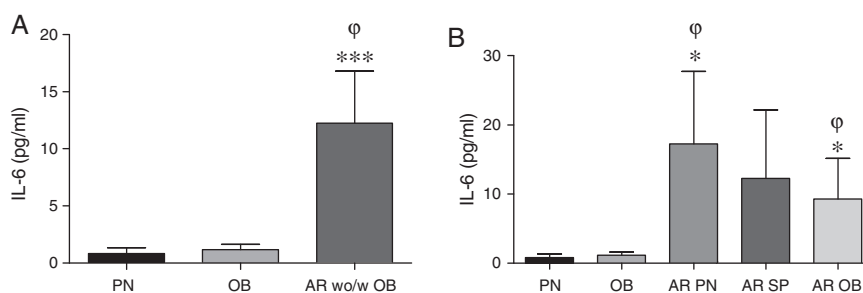




**Figura 2** – Os maiores valores séricos de TNF- $\alpha$  estão dissociados do IMC em pacientes com AR. Os dados são expressos como a média  $\pm$  EPM; para comparar a dispersão das médias, foram usados: A) Teste de Kruskal-Wallis com teste de Dunn pós-teste para dados não paramétricos. B) As comparações AR-PN versus PN e AR-OB versus OB foram feitas pelo teste t não pareado. Além disso, não foi encontrada significância estatística entre os subgrupos AR. A significância estatística foi fixada em  $p < 0,05$ .

A classificação do IMC corresponde àquela proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e considerou: peso normal de 18,5 a 24,9, sobrepeso de 25 a 29,9 e obesidade  $\geq 30$  (kg/m<sup>2</sup>); PN, indivíduos com peso normal (n = 16); OB, indivíduos com obesidade (n = 16); AR, pacientes com artrite reumatoide; AR com ou sem OB, total de pacientes com AR, com ou sem obesidade (n = 27); AR-PN, pacientes com AR com peso normal (n = 7); AR-SP, pacientes com AR com excesso de peso (n = 7); AR-OB, pacientes com AR com obesidade (n = 13).

\*versus PN; φ versus OB.



**Figura 3** – Os níveis séricos aumentados de IL-6 não estiveram associados ao IMC em pacientes com AR. Os dados são expressos como a média  $\pm$  EPM. A) Encontraram-se níveis séricos aumentados de IL-6 em pacientes com AR; aplicou-se o teste de Kruskal-Wallis com teste de Dunn pós-teste. B) As comparações AR-PN versus PN e AR-OB versus OB foram feitas pelo teste t não pareado. Além disso, não foram encontradas diferenças entre os subgrupos AR. A significância estatística foi fixada em  $p < 0,05$ .

A classificação do IMC corresponde àquela proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e considerou: peso normal de 18,5 a 24,9, sobrepeso de 25 a 29,9 e obesidade  $\geq 30$  (kg/m<sup>2</sup>); PN, indivíduos com peso normal (n = 16); OB, indivíduos com obesidade (n = 16); AR, pacientes com artrite reumatoide; AR com ou sem OB, total de pacientes com AR, com ou sem obesidade (n = 27); AR-PN, pacientes com AR com peso normal (n = 7); AR-SP, pacientes com AR com excesso de peso (n = 7); AR-OB, pacientes com AR com obesidade (n = 13).

\*versus controle; φ versus OB.

entre os níveis de IL-1 $\beta$  e o Homa-IR em pacientes com AR (dados não apresentados).

## Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar a RI em pacientes com AR com e sem obesidade e sua associação com as principais citocinas envolvidas na patogênese da doença. Este trabalho indica que a obesidade é o principal determinante da RI na AR. Além disso, o grau de RI observado em indivíduos obesos (AR-OB ou OB) não é alcançável mesmo com as altas concentrações séricas das citocinas envolvidas no processo inflamatório (AR-PN). Essas conclusões são baseadas nas

seguintes observações: 1) Os grupos AR-PN, AR-SP e AR-OB têm níveis semelhantes de citocinas pró-inflamatórias e esses são significativamente mais elevados do que no grupo OB (figs. 2 B e 3 B); 2) O Homa-IR entre os grupos OB e AR-OB não foi diferente (fig. 1B); 3) Apesar dos níveis elevados semelhantes de citocinas pró-inflamatórias entre os pacientes com AR e OB, esses últimos apresentaram um Homa-IR significativamente mais baixo (fig. 1B); 4) O Homa-IR foi significativamente maior no grupo AR-PN do que no grupo PN (fig. 1B); 5) O Homa-IR correlacionou-se com o IMC, mas não com os níveis de citocinas pró-inflamatórias na AR (fig. 1C).

Selecionaram-se 27 pacientes do sexo feminino com AR ativa com e sem obesidade, das quais apenas 12 (44%) foram tratadas com MTX, em doses de 7,5 a 10 mg por semana.

Nenhuma paciente usou a terapia biológica com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (Dmard) no presente estudo (tabela 1). O MTX é um fármaco antagonista do ácido fólico, cujo efeito principal acredita-se que venha da inibição das enzimas envolvidas na síntese da purina que levam ao acúmulo de adenosina e, assim, inibem a ativação de linfócitos T.<sup>17</sup> O MTX aparentemente não afeta os níveis de TNF- $\alpha$  na AR, mas os níveis de IL-6 e IL-1 são efetivamente afetados.<sup>18,19</sup> Observou-se que o principal tratamento usado pelas pacientes com AR incluídas no presente estudo foi o diclofenaco, um inibidor não seletivo da ciclo-oxigenase (66%), seguido pelos corticosteroides ( $\approx$  51%). Estudos recentes mostraram que o tratamento com doses elevadas de diclofenaco intraperitoneal (500  $\mu$ g/mL) não afeta os níveis séricos de TNF- $\alpha$  e IL-6 em um modelo animal da febre.<sup>20</sup> Além disso, outros autores demonstraram que os Aine têm um ligeiro efeito de diminuição nos níveis de IL-1,<sup>21</sup> enquanto os níveis locais e circulantes de IL-6 permanecem inalterados.<sup>22</sup> Por outro lado, o tratamento com baixas doses de glicocorticoides (< 7,5 mg de prednisona), conforme recebido por alguns pacientes com AR do presente estudo, não parece afetar os níveis circulantes de TNF- $\alpha$  ou IL-6,<sup>23</sup> mas os níveis de IL-1 $\beta$  são modificados.<sup>24</sup> Os níveis basais de TNF- $\alpha$  nos pacientes do presente estudo foram semelhantes aos encontrados por Charles *et al.* em pacientes com AR (14,21  $\pm$  3,08 *versus* 15,5 pg/mL)<sup>25</sup> e por Penesová *et al.* em pacientes magros tratados com baixas doses de prednisona ou equivalente (11,70  $\pm$  3,22 *versus* 13,6  $\pm$  53,6 pg/mL).<sup>23</sup> Assim, parece que os tratamentos recebidos pelos pacientes com AR do presente estudo não tiveram uma influência significativa sobre os níveis circulantes de TNF- $\alpha$  e IL-6.

A obesidade, a RI e a inflamação estão intimamente relacionadas. Na verdade, as citocinas pro-inflamatórias frequentemente são elevadas em indivíduos com IV, uma "marca" da síndrome metabólica (SM), assim como a inflamação crônica.<sup>2,11</sup> Alguns autores concordam que o TNF- $\alpha$ , a IL-6 e a IL-1 promovem a RI; foi ainda proposto que o TNF- $\alpha$  atue como a principal ligação entre a obesidade e a RI.<sup>12,13</sup> Neste ponto, vale mencionar que não foi observada diferença significativa nos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 entre os grupos PN e OB (figs. 2 e 3, respectivamente), embora haja uma tendência, como esperado, de que esses níveis sejam maiores no grupo OB; isso é discutido mais adiante. Além disso, estudos observacionais mostraram que a AR está associada a um aumento na prevalência de SM e marcadores inflamatórios.<sup>26</sup> Ademais, encontrou-se um aumento na Homa-IR em pacientes com AR.<sup>27</sup>

Embora o papel das citocinas pró-inflamatórias na patogênese da AR seja claro, conforme evidenciado pelos efeitos benéficos preventivos de agentes antirreumáticos como etanercept e infliximabe (agentes anti-TNF- $\alpha$ ), tocilizumabe (bloqueador da IL-6R) e anakinra (antagonista recombinante humano do receptor da IL-1),<sup>3,17,28,29</sup> seus papéis metabólicos ainda não são certos. Por exemplo, a inibição do TNF- $\alpha$  resulta em melhoria na sensibilidade à insulina em pacientes com AR.<sup>3,30-32</sup> Isso sugere que o TNF- $\alpha$  desempenhe um papel importante no desenvolvimento da RI em pacientes com AR, o que é coerente com um papel semelhante do TNF- $\alpha$  no desenvolvimento de RI nos casos de obesidade e SM.<sup>10,11</sup> Contudo, por outro lado, estudos recentes lançam dúvidas sobre

a importância dos níveis circulantes de TNF- $\alpha$  no desenvolvimento de RI. Por exemplo, um estudo recente mostra que um ano de bloqueio sistêmico do TNF- $\alpha$  em um grupo de 16 pacientes com AR não teve um impacto significativo sobre o status de RI.<sup>33</sup> O mesmo foi observado em 56 pacientes com esclerose múltipla tratados com etanercept durante quatro semanas.<sup>34</sup> Os resultados do presente trabalho podem ajudar a conciliar esses achados contrastantes, uma vez que a comparação entre os grupos AR-PN e PN sugere que o TNF- $\alpha$  pode desempenhar um papel modesto – em relação à obesidade – no desenvolvimento de RI em pacientes com AR, mas outros fatores ligados à obesidade são mais importantes na determinação da RI. Portanto, esses fatores adicionais devem ser considerados e podem explicar as discrepâncias entre os diferentes estudos em relação à RI em pacientes com AR.

Neste estudo, avaliou-se a RI por Homa-IR em um grupo de pacientes com AR com e sem obesidade. Encontraram-se valores de Homa-IR aumentados no grupo AR com OB, semelhantes aos valores do grupo OB (fig. 1B). No entanto, a comparação dos níveis séricos de TNF- $\alpha$  e IL-6 entre esses dois grupos foi significativamente maior no grupo AR-OB (figs. 2 B e 3 B). Essa primeira observação parece dissociar a relação entre a inflamação e a RI. Em apoio a isso, observou-se que o grupo AR-PN mostrou menor Homa-IR do que o grupo AR-OB (fig. 1B), embora ambos os grupos tenham níveis semelhantes de TNF- $\alpha$  e IL-6 (figs. 2 B e 3 B). Isso sugere fortemente que altos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias não necessariamente estão associados a um alto grau de RI em pacientes com AR. Na verdade, não foi encontrada correlação entre os níveis circulantes de TNF- $\alpha$  e IL-6 *versus* Homa-IR (dados não apresentados), mas o IMC correlaciona-se com o Homa-IR na AR (fig. 1C). Isto é consistente com os achados do estudo recente de Penesová *et al.*, que analisou a relação entre o componente inflamatório e o metabolismo da glicose em um grupo de pacientes com AR livre de fatores de risco metabólicos como obesidade ou distúrbios endócrinos, que podem se sobrepor ao efeito da inflamação na sensibilidade à insulina. Não foi encontrada qualquer relação entre os níveis circulantes elevados de citocinas pró-inflamatórias e parâmetros metabólicos.<sup>23</sup> É provável que o componente inflamatório circulante não seja o principal determinante da RI na AR.<sup>35</sup> Na verdade, embora no presente estudo tenha-se descoberto que o valor de Homa-IR e os níveis séricos de TNF- $\alpha$  e IL-6 sejam significativamente maiores no grupo AR-PN do que no grupo PN (ambos os grupos estavam livres de fatores de risco metabólicos tradicionais), o Homa-IR foi significativamente maior no grupo AR-OB em comparação com o grupo AR-PN, apesar de similarmente apresentar altos níveis de citocinas inflamatórias. Isso indica que a determinação da RI em pacientes com AR poderia ter dois componentes independentes: a inflamação e a obesidade. Além disso, a obesidade desempenha um papel maior do que o da inflamação em produzir a RI. Em apoio a isso, um estudo mostrou que os efeitos benéficos do tratamento com anti-TNF- $\alpha$  em relação à melhoria na sensibilidade à insulina podem ser observados apenas em pacientes com AR de peso normal com RI, mas não em pacientes com AR com obesidade, apesar de o tratamento ter reduzido a atividade inflamatória da doença na mesma extensão em todos os pacientes com AR.<sup>16</sup> Mais uma vez, isso pode

ser explicado pelo fato de o bloqueio sistêmico do TNF- $\alpha$  em pacientes com AR ter um maior impacto na RI associada ao componente inflamatório (citocinas pró-inflamatórias), mas não aos componentes de obesidade. Muitas outras moléculas ditas adipocinas, como a adiponectina, a resistina, a leptina e a proteína de ligação ao retinol 4 (RBP4), que são produzidas pelo tecido adiposo, estão relacionadas com a RI induzida pela obesidade. Elas mediam a regulação de vários órgãos e tecidos, como o músculo esquelético, o sistema cardiovascular e o pâncreas.<sup>36,37</sup> Curiosamente e ao contrário de outros relatos, não foi encontrado aumento nos níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-6) (fig. 3A) no grupo OB, embora tenha sido encontrada uma forte RI no grupo OB em comparação com o grupo PN. Não se pode excluir que o efeito das citocinas pró-inflamatórias seria predominantemente local, em vez de sistêmico, em modular outros efeitos indiretos no tecido adiposo.<sup>38,39</sup> Por exemplo, o TNF- $\alpha$  estimula a expressão de mediadores em células de gordura, como os AGL (ácidos graxos livres) e a leptina, o que pode induzir à RI em outros órgãos.<sup>40</sup> Em particular, a oferta e o uso dos AGL é amplamente aceita como um mecanismo indireto que contribui para o desenvolvimento de RI no músculo esquelético.<sup>41</sup>

A IL-6 é uma citocina pleiotrópica com uma vasta gama de atividades biológicas, com um papel fundamental na fisiopatologia da AR. É encontrada em abundância no líquido sinovial e no soro de pacientes com AR.<sup>42</sup> Isso é consistente com os achados do presente estudo, em que todos os grupos AR apresentaram níveis elevados de IL-6 em comparação com o grupo PN (fig. 3A). Os níveis séricos de IL-6 nos pacientes do presente estudo foram semelhantes aos encontrados em outros trabalhos.<sup>18,23</sup> No entanto, ao contrário de outras pesquisas que indicam uma correlação positiva entre os níveis de IL-6 e o grau de obesidade,<sup>43</sup> verificou-se que os níveis de TNF- $\alpha$  e IL-6 no grupo OB não estiveram significativamente aumentados em comparação com o grupo PN (fig. 3A), embora tenha-se observado uma tendência de os níveis serem modestamente maiores no grupo OB. Na verdade, essa ausência de significância estatística também foi relatada por outros grupos de pesquisa ao mensurar essas citocinas no sangue.<sup>39</sup> Argumenta-se que em obesos os níveis mais altos normalmente são encontrados nos tecidos, enquanto em alguns casos os níveis séricos podem permanecer sem diferenças visíveis entre os grupos PN e OB. Ao longo da última década, relatou-se que a IL-6 tem um duplo efeito sobre as perturbações metabólicas e o controle do peso corporal.<sup>44</sup> Observou-se uma tendência interessante – que contudo não alcançou níveis significativos – de que quanto maior é o IMC menores são os níveis séricos de IL-6 em pacientes com AR. As evidências de Tekaya *et al.* e van der Helm-van Mil *et al.* mostraram que a obesidade e o IMC têm efeitos protetores sobre a quantidade de destruição articular, progressão da doença<sup>45,46</sup> e gravidade da doença (um IMC elevado está associado a um desfecho de doença menos grave em pacientes anti-CCP positivos com AR). Esse efeito protetor da obesidade poderia ser mediado por uma diminuição na IL-6 em pacientes obesos com AR.<sup>47</sup> Um estudo feito em 2009 por Ruge *et al.* descobriu que a IL-6 se correlacionou inversamente com o IMC em pacientes com hiperglicemia.<sup>48</sup> Isso poderia explicar a tendência à correlação inversa entre o IMC e os níveis de IL-6 que se observou nos pacientes com AR. As limitações do presente

estudo quanto ao tamanho da amostra nos impedem de explorar mais os níveis de IL-6 e IMC nesses pacientes; é necessário repetir essa abordagem com uma amostra maior. Em geral, são necessários mais estudos para esclarecer o papel da IL-6 em pacientes obesos com AR.

Por outro lado, a IL-1 $\beta$  é um potente mediador inflamatório na AR, descrita como uma citocina ativamente envolvida na progressão da doença pela ativação de osteoclastos nas articulações. Embora a IL-1 $\beta$  desempenhe um papel fundamental, os níveis séricos de IL-1 $\beta$  eram quase indetectáveis no presente estudo. É bem reconhecido que essa citocina está presente nas articulações na AR, mas é difícil de medir no soro.<sup>25</sup> Além disso, como mencionado acima, o tratamento usado pelos pacientes é suscetível de diminuir os níveis de IL-1 $\beta$ . Portanto, isso poderia explicar os níveis muito baixos dessa citocina nos pacientes do presente estudo (dados não mostrados). Mostrou-se que os níveis plasmáticos de IL-1 $\beta$  diminuem em pacientes tratados com metotrexato e prednisolona.<sup>19,24</sup> No entanto, há evidências de que o tratamento com glicocorticoides como a dexametasona desestabilize o RNAm da IL-1 $\alpha$  e da IL-1 $\beta$  de maneira dependente da dose em monócitos humanos por dois mecanismos: 1) pela inibição da transcrição do gene da IL-1 $\beta$  e 2) pela diminuição na estabilidade do RNAm da IL-1 $\beta$ ,<sup>49</sup> o que reduz a concentração plasmática de IL-1 $\beta$  em modelos animais e a produção em culturas primárias de adipócitos humanos.<sup>50</sup> Os níveis séricos de IL-1 $\beta$  não se correlacionaram com o Homa-IV ( $p=0,0853$ ) no presente estudo (dados não mostrados).

O tamanho da amostra é a principal limitação deste estudo. Poucos indivíduos preencheram os critérios de inclusão. No entanto, os estudos publicados semelhantes também mostraram as mesmas limitações.<sup>16</sup>

A principal conclusão deste estudo é que a obesidade é o principal determinante da RI em pacientes com AR. Essa conclusão baseia-se em comparações entre o grupo OB (controle positivo da RI) e os três grupos AR diferentes (AR-PN, AR-SP, AR-OB), que foram pareados por idade e gênero.

A segunda limitação deste estudo está relacionada com o fato de o grupo PN não ter sido pareado por gênero nem idade com o restante dos grupos. Assim, a observação de que os valores de Homa-IR foram significativamente maiores no grupo AR-PN em comparação com o grupo PN deve ser analisada com cautela. No entanto, como um argumento que apoia essa limitação pode não ser decisivo, vários estudos indicam que alterações metabólicas, como a RI e a intolerância à glicose, não são dependentes do gênero.<sup>51,52</sup>

No presente estudo, o grupo AR-PN tem uma idade média significativamente maior do que a do grupo PN. Isso pode estar relacionado com as variações dependentes da idade na glicose e na insulina. Por sua vez, esse efeito relacionado com a idade pode afetar as determinações do Homa-IR, independentemente da inflamação e do IMC. Embora haja uma redução dependente da idade na liberação basal de insulina em indivíduos não diabéticos, esse fato não se reflete nos níveis séricos de insulina em jejum. A explicação para essa observação está relacionada com o fato de a compensação de insulina também ser reduzida (na mesma medida em homens e mulheres), de modo que isso mantém os níveis séricos normais de insulina, apesar da redução dependente da idade na liberação de insulina.<sup>52</sup> Assim, embora não



se possam descartar alterações dependentes da idade na liberação basal de insulina nos grupos do presente estudo, observa-se que o grupo AR-PN tem níveis séricos de insulina em jejum ainda maiores do que o grupo PN. Esses níveis mais elevados no grupo AR-PN poderiam ser explicados por: 1) uma redução na depuração da insulina em condições de jejum que não é acompanhada pela redução relacionada com a idade na liberação de insulina. No entanto, isso é improvável, porque as reduções na liberação e na remoção em geral ocorrem ao mesmo tempo.<sup>52</sup> 2) A RI que não está relacionada com a obesidade, mas com a inflamação. Isso está de acordo com as conclusões do presente estudo; os grupos com os maiores valores de Homa-IR também têm níveis mais elevados de insulina, mantêm os níveis de glicose muito próximos aos valores normais (tabela 1). Dessa maneira, os valores de Homa-IR significativamente mais elevados são mais fortemente determinados pela obesidade do que pela inflamação.

Em conclusão, esses resultados indicam que a obesidade é um dos principais determinantes da RI em pacientes com AR, mais importante do que os componentes inflamatórios circulantes, considerados em termos dos níveis de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-1. Além disso, a maior RI em pacientes com AR com peso normal (AR-PN) em comparação com os indivíduos com peso normal (PN) parece ser explicada apenas pelo impacto dos componentes inflamatórios. Uma vez que a principal conclusão do presente estudo é que a obesidade desempenha um papel dominante sobre a inflamação na RI em pacientes com AR, os médicos devem enfatizar mais a importância do controle do peso a seus pacientes, a fim de evitar complicações indesejáveis ou potencialmente graves derivadas do ganho de peso não saudável.

## Financiamento

Bolsa Promep/103.5/11/8623 e C12-FAI-03-90.90.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Agradecimentos

Os autores agradecem a excelente assistência técnica prestada pelos alunos de graduação Melissa Badillo Reyes, Alejandro Martinez-Mendez, Domitila Mendez, Sayra Olvera e Sandra Don-Gonzalez. Agradecem também à Family Medicine Unit 9 do IMSS, Hospital Geral e Centro de Saúde de Puente del Carmen de Rioverde, México, pela valiosa assistência médica com os pacientes com artrite reumatoide.

## REFERÊNCIAS

1. Wolfe F. The natural history of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1996;44:13-22.
2. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol.* 2008;214:149-60.
3. Seriola B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2008;35:355-7.
4. Gimeno RE, Klamann LD. Adipose tissue as an active endocrine organ: recent advances. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:122-8.
5. Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry PR, Kern PA. The expression of TNF- $\alpha$  by human muscle. *J Clin Invest.* 1996;97:1111-6.
6. Maldonado-Cervantes MI, Galicia OG, Moreno-Jaime B, Zapata-Morales JR, Montoya-Contreras A, Bautista-Perez R, et al. Autocrine modulation of glucose transporter SGLT2 by IL-6 and TNF- $\alpha$  in LLC-PK1 cells. *J Physiol Biochem.* 2012;68:411-20.
7. 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.
8. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: implications for diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;302:128-39.
9. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:212-7.
10. Miyazaki Y, Pipek R, Mandarino LJ, DeFronzo RA. Tumor necrosis factor  $\alpha$  and insulin resistance in obese type 2 diabetic patients. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:88-94.
11. Olson NC, Callas PW, Hanley AJG, Festa A, Haffner SM, Wagenknecht LE, et al. Circulating levels of TNF- $\alpha$  are associated with impaired glucose tolerance, increased insulin resistance, and ethnicity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1032-40.
12. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity, and diabetes. *Trends Immunol.* 2004;25:4-7.
13. Nieto-Vazquez I, Fernandez-Veledo S, Kramer DK, Vila-Bedmar R, Garcia-Guerra L, Lorenzo M. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF-alpha. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114:183-94.
14. Stavropoulos-Kalinoglou A, Metsios GS, Koutedakis Y, Kitas GD. Obesity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2011;50:450-62.
15. Smolen JS, Martinez-Avila JC, Aletaha D. Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:687-93.
16. 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 Research & Therapy.* 2012;14:R160.
17. Kumar P, Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord.* 2013;6:35-43.
18. Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Kuwana M, Takeuchi T. Reduction of plasma IL-6 but not TNF- $\alpha$  by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1661-6.
19. Barrera P, Haagsma CJ, Boerbooms AM, Van-Riel PLCM, Borm GF, Van de Putte LBA, et al. Effect of methotrexate alone or in combination with sulphasalazine on the production and circulating concentrations of cytokines and their antagonists. Longitudinal evaluation in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:747-55.
20. Greis A, Murgott J, Rafalzik S, Gerstberger R, Hübschle T, Roth J. Characterization of the febrile response induced by

- fibroblast-stimulating lipopeptide-1 in guinea pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;293:R152-61.
21. Pelletier JP, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. In vitro effects of NSAIDs and corticosteroids on the synthesis and secretion of interleukin 1 by human osteoarthritic synovial membranes. *Agents Actions.* 1993;39:181-93.
  22. Roth J, Hübschle T, Pehl U, Ross G, Gerstberger R. Influence of systemic treatment with cyclooxygenase inhibitors on lipopolysaccharide-induced fever and circulating levels of cytokines and cortisol in guinea-pigs. *Pflugers Arch.* 2002;443:411-7.
  23. Penesová A, Rádíková Z, Vlček M, Kerlík J, Lukáč J, Rovenský J, et al. Chronic inflammation and low-dose glucocorticoid effects on glucose metabolism in premenopausal females with rheumatoid arthritis free of conventional metabolic risk factors. *Physiol Res.* 2013;62:75-83.
  24. Uehara A, Kohda H, Sekiya C, Takasugi Y, Namiki M. Inhibition of interleukin-1 beta release from cultured human peripheral blood mononuclear cells by prednisolone. *Experientia.* 1989;45:166-7.
  25. Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol.* 1999;163:1521-8.
  26. Rostom S, Mengat M, Lahlou R, Hari A, Bahiri R, Hajjaj-Hassouni N. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: case control study. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2013;14:147.
  27. 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.
  28. Scher JU. Monotherapy in rheumatoid arthritis. *Bull Hosp Jt Dis.* 2013;71:204-7.
  29. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002;46:614-24.
  30. Seriola B, Paolino S, Ferrone C, Cutolo M. Effects of etanercept or infliximab treatment on lipid profile and insulin resistance in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2007;26:1799-800.
  31. Lai-Shan T, 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.
  32. Stgakis I, Bertsias G, Karvounaris S, Kavousanaki M, Virla D, Raptopoulou A, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res Ther.* 2013;14:1-11.
  33. Ferraz-Amaro I, Arce-Franco M, Muñoz J, López-Fernández J, Hernández-Hernández V, Franco A, et al. Systemic blockade of TNF- $\alpha$  does not improve insulin resistance in humans. *Horm Metab Res.* 2011;43:801-8.
  34. Bernstein LE, Berry J, Kim S, Canavan B, Grinspoon SK. Effects of etanercept in patients with the metabolic syndrome. *Arch Intern Med.* 2006;166:902-8.
  35. Altomonte J, Harbaran S, Richter A, Dong H. Fat depot specific expression of adiponectin is impaired in Zucker fatty rats. *Metabolism.* 2003;52:958-63.
  36. Romacho T, Elsen M, Röhrborn D, Eckel J. Adipose tissue and its role in organ crosstalk. *Acta Physiol.* 2014;210:733-53.
  37. Fang P, Shi M, Yu M, Guo L, Bo P, Zhang Z. Endogenous peptides as risk markers to assess the development of insulin resistance. *Peptides.* 2014;51:9-14.
  38. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14:137-45.
  39. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumour necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 1995;95:2409-15.
  40. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF- $\alpha$  in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 1999;10:19-29.
  41. Kraegen EW, Cooney GJ. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Curr Opin Lipidol.* 2008;19:235-41.
  42. Srinivasan S, Choy EH. The role of Interleukin 6 in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2:247-56.
  43. Khaodhiar L, Ling PR, Blackburn GL, Bistrian BR. Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlate with body mass index across the broad range of obesity. *JPEN.* 2004;28:410-5.
  44. Wallenius K, Wallenius V, Sunter D, Dickson SL, Jansson JO. Intracerebroventricular interleukin-6 treatment decreases body fat in rats. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;293:560-5.
  45. Tekaya R, Sahli H, Zribi S, Mahmoud I, Ben Hadj Yahia C, Abdelmoula L, et al. Obesity has a protective effect on radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Tunis Med.* 2011;89:462-5.
  46. van der Helm-van Mil AH, van der Kooij SM, Allaart CF, Toes RE, Huizinga TW. A high body mass index has a protective effect on the amount of joint destruction in small joints in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:769-74.
  47. Kaufmann J, Kielstein V, Kilian S, Stein G, Hein G. Relation between body mass index and radiological progression in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2003;30:2350-5.
  48. Ruge T, Lockton JA, Renstrom F, Lystig T, Sukonina V, Svensson MK, et al. Acute hyperinsulinemia raises plasma interleukin-6 in both non diabetic and type 2 diabetes mellitus subjects, and this effect is inversely associated with body mass index. *Metabolism.* 2009;58:860-6.
  49. Lee SW, Tsou AP, Chan H, Thomas J, Petrie K, Eugui EM, et al. Glucocorticoids selectively inhibit the transcription of the interleukin 1 $\beta$  gene and decrease the stability of interleukin 1 $\beta$  mRNA. *Immunology.* 1988;85:1204-8.
  50. Zhang HH, Kumar S, Barnett AH, Eggo MC. Dexamethasone inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$  induced apoptosis and interleukin-1 $\beta$  release in human subcutaneous adipocytes and preadipocytes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2817-25.
  51. Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Homeostasis model assessment (HOMA) values in Chilean elderly subjects. *Rev Méd Chile.* 2009;137:1409-16.
  52. Iozzo P, Beck-Nielsen H, Laakso M, Smith U, Yki-jä Rvinen H, Ferrannini E. Independent influence of age on basal insulin secretion in nondiabetic humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:863-8.