

# Метаболический синдром при ревматоидном артрите

Л.В. Кондратьева, Т.В. Попкова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

**Контакты:** Любовь Валерьевна Кондратьева  
kondratyeva.liubov@yandex.ru

**Contact:** Lybov Valeryevna Kondratyeva  
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 11.02.12

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание (РЗ) неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным воспалительным поражением внутренних органов [1]. Несмотря на расширение возможностей ранней диагностики РА и появление новых лекарственных препаратов, позволяющих проводить активную контролируемую терапию, РА по-прежнему сопровождается увеличением риска коморбидных заболеваний и, прежде всего, сердечно-сосудистой патологии [2–7]. В датском исследовании [8] частота инфаркта миокарда (ИМ) у больных РА в 1,7 раза превышала популяционную, причем еще более впечатляющими были результаты, полученные у молодых (до 50 лет) женщин с РА, у которых отмечалось 6-кратное увеличение относительного риска возникновения ИМ. По данным K.S. Stamatelopoulos и соавт. [3], у пациентов с РА функциональные и структурные сосудистые нарушения, связанные с развитием атеросклероза, сходны с теми, которые развиваются при сахарном диабете (СД). Похожие результаты по частоте сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ) продемонстрировали также V.P. van Halm и соавт. в исследовании CARRE [9].

В многочисленных публикациях [10–17] подчеркивается важная роль традиционных факторов риска (ФР), таких как возраст, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), СД, курение, избыточная масса тела, малоподвижный образ жизни, отягощенная по КВЗ наследственность, менопауза и др., в развитии атеросклеротического поражения сосудов и их осложнений у пациентов с РЗ. Наиболее часто встречаются ДЛП (75%) и АГ (70%), причем у больных РЗ наблюдается два ФР и более, а увеличение их числа ассоциируется с ранними проявлениями атеросклероза – утолщением комплекса интима–медиа (КИМ) и формированием атеросклеротических бляшек (АТБ). Однако при исключении всех традиционных ФР риск атеросклероза и его осложнений при хронических аутоиммунных заболеваниях остается высоким. Это дает основание предположить, что воспаление, составляющее основу патогенеза РЗ, а также побочные эффекты некоторых противоревматических препаратов вносят свой вклад в развитие КВЗ.

Развитию атеросклероза при РЗ может также способствовать возникновение каскада метаболически взаимосвязанных нарушений, к которым относят изменения в системе транспорта липидов и липопротеидов крови, а также в обмене углеводов: инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Этот симптомокомплекс часто ассоциируется с АГ, висцеральным ожирением и определяется как метаболический синдром (МС).

Ключевым фактором в развитии МС считается ИР, а его компонентами – НТГ, СД, АГ, сочетающиеся с абдоминальным ожирением и атерогенной ДЛП: повышение уровней триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [18, 19]. По данным метаанализа [20], включавшего 950 тыс. пациентов, развитие МС в общей популяции характеризуется двукратным увеличением риска КВЗ (ИМ и инсультов), а также сердечно-сосудистой смертности.

Распространенность МС в популяции достигает 30–40% и увеличивается с возрастом, чаще он встречается у мужчин. У женщин его частота резко возрастает после наступления менопаузы. В развитии МС и ИР важную роль играют низкая физическая активность, диетические предпочтения, а также генетическая предрасположенность (гены инсулинового рецептора, белков – транспортеров глюкозы, ангиотензин-превращающего фермента) [21, 22].

Существует несколько вариантов критериев МС: критерии ВОЗ [23] и Европейской группы по изучению инсулинорезистентности (EGIR) [24] направлены на выявление состояния «преддиабета» и имеют существенный недостаток – трудность измерения ИР. Критерии, созданные в рамках программы National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III) в Северной Америке [25, 26], и критерии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) [27] в России разрабатывались для улучшения профилактики сердечно-сосудистых катастроф, они просты и удобны для широкого применения.

Исследования, посвященные изучению МС, свидетельствуют о его высокой

распространенности не только в общей популяции, но и при РЗ.

Результаты исследований по встречаемости МС при РА во многом зависят от выбранных авторами критериев. В одной и той же когорте [28] МС был диагностирован у 12,1% пациентов с РА по критериям EGIR, у 19,4% – по критериям ВОЗ, у 40,1% – по критериям АТР III и у 45,3% – по критериям IDF. По разным данным [28–31], при РА частота МС, согласно критериям АТР III, колебалась от 19 до 55,5%.

В нескольких исследованиях [29, 31–34] проведено сравнение частоты МС у больных РА и в контроле (без артрита). В нескольких работах [29–32, 34] частота МС при РА оказалась хотя и высокой, но сходной с контролем или ниже, и лишь по данным С.Р. Chung и соавт. [33], МС встречался чаще у больных РА (табл. 1). Дизайн этого исследования представляет интерес, так как авторы показали зависимость частоты МС от длительности РА. Пациенты были разделены на две группы: в первую вошли больные, страдающие РА  $\leq 3$  лет (ранний РА), во второй средняя продолжительность заболевания приближалась к 20 годам (поздний РА). МС по критериям ВОЗ был обнаружен у 42% больных с поздним РА, у 31% – с ранним РА и у 11% в контроле ( $p < 0,001$ ), а по критериям АТР III – у 42, 30 и 22% соответственно ( $p = 0,03$ ). Позднее С.С. Stowson и соавт. [35] также продемонстрировали нарастание риска развития МС при РА в геометрической прогрессии с увеличением возраста (в 1,5 раза на каждые последующие 10 лет).

Что касается половых различий, то специальных исследований, посвященных этой проблеме, среди боль-

ных РА не проводилось. В одних работах [28, 32, 35] приведены сведения о сходной частоте МС, в других – о большей встречаемости МС у мужчин [36] или у женщин с РА [34].

На развитие МС при РА влияли малоподвижный образ жизни, обусловленный функциональными нарушениями вследствие воспаления и деформации суставов; прием глюкокортикоидов (ГК); сопутствующие эндокринопатии (например, гипотиреоз) [33, 37]. МС у больных РА коррелировал с индексом НАQ, поражением крупных суставов и выраженностью боли [28, 35, 38]. По данным S.A. Karvounaris и соавт. [32], у пациентов с РА присутствовало одновременно тем большее число компонентов МС, чем выше были уровни СОЭ и С-реактивного белка (СРБ). С другой стороны, у больных РА с МС чаще встречалась умеренная и высокая активность РА ( $DAS28 > 3,2$ ).

Наиболее полно освещены в литературе сведения о таких компонентах МС при РА, как нарушения липидного обмена и АГ, в то время как проблемы ожирения, нарушений углеводного обмена и ИР начали разрабатываться только в последние годы. В данном обзоре речь пойдет преимущественно об этих состояниях.

#### Ожирение при ревматоидном артрите

Наиболее широко используемый в клинической практике и медицинских исследованиях антропометрический показатель – индекс массы тела (ИМТ). По существующей на настоящий момент классификации ВОЗ дефицитом массы тела считается ИМТ  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>, нормой – ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>; ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> расце-

Таблица 1 Частота МС при РА

Автор, год, источник	Тип исследования	Число участников	Критерии МС	Частота МС
Cung C.P. et al., 2008 [33]	Случай–контроль	154 пациента, 85 – контроль	NCEP/АТР 2001	Длительный РА 42%* Ранний РА 30%* Контроль 22%
			Модифицированные ВОЗ	Длительный РА 42%* Ранний РА 31%* Контроль 11%
Karvounaris S.A. et al., 2007 [32]	« «	200 пациентов, 400 – контроль	NCEP/АТР 2001	РА 44% Контроль 41%
La Montagna G. et al., 2007 [29]	« «	45 пациентов, 48 – контроль	NCEP/АТР 2004	РА 55,5% Контроль 47,8%
Giles J.T. et al., 2010 [31]	« «	131 пациент, 121 – контроль	То же	РА 36% Контроль 27%
Crowson C.S. et al., 2011 [35]	« «	232 пациент, 1241 – контроль	« «	РА 33%* Контроль 25%
Sahebari M. et al., 2011 [34]	« «	112 пациентов, 500 – контроль	NCEP/АТР 2001	РА 45,2%* Контроль 53,8%
			IDF	РА 30,8% Контроль 34,2%
Dessein P.H. et al., 2006 [30]	Одномоментное	74 пациента	NCEP/АТР 2004 Модифицированные ВОЗ	19% 14%
Elkan A.C. et al., 2009 [36]	«	80 пациентов	IDF	Женщины 20%, мужчины 63%
Toms N.T. et al., 2009 [28]	«	400 пациентов	NCEP/АТР 2001	38,3%
			NCEP/АТР 2004	40,1%
			IDF	45,3%
			ВОЗ	19,4%
			EGIR	12,1%

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

нивается как избыточная масса тела, а ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> – как ожирение [39].

Существуют и другие клинические способы для оценки ожирения, например измерение объема талии (ОТ), объема бедер (ОБ) и их отношения (ОТ/ОБ). Данные показатели включены в большинство модификаций критериев МС, в том числе критерии АТР III и критерии ВНОК. Уточнить распределение жировой ткани позволяют также инструментальные методы (компьютерная или магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование, денситометрия) [40, 41].

Ожирение, как следует из самого названия, характеризуется увеличением объема жировой ткани. Недостаток же массы тела при РА в «классическом» варианте может быть обусловлен комплексной потерей жировой и мышечной массы, а в случае так называемой ревматоидной кахексии – снижением массы тела из-за гипотрофии мышц на фоне стабильного или даже повышенного содержания жира. При этом ИМТ может не изменяться или несколько отклоняться от нормы в любую сторону [41, 42].

При РА в некоторых когортах [43] доля пациентов с избыточной массой тела и ожирением достигает 63–68%, в то время как недостаток массы тела встречается гораздо реже – всего у 1–13% больных [43–46]. По данным Норфолкского регистра [46], среди больных с ранним артритом (поражение  $\geq 2$  суставов в течение  $\geq 4$  нед) ожирение уже имели 25%.

T. Bartfai и соавт. [47] не выявили зависимости частоты РА от ИМТ, но по мнению C.S. Crowtherson и соавт. [48], «эпидемия ожирения» в последние годы повлияла на рост заболеваемости РА. По данным этой работы, ожирение характеризуется умеренным риском развития РА и связано с появлением более чем половины (52%) новых случаев РА. Ранее D.P. Symmons и соавт. [49] продемонстрировали, что ожирение ведет к увеличению вероятности развития РА в 3,74 раза. A. Wesley и соавт. [50] утверждают, что существуют определенные половые различия: ожирение у женщин ассоциируется с возникновением негативного по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) РА, а у мужчин – является протективным фактором, предупреждая АЦЦП-позитивный РА.

Считается, что при РА происходит перераспределение жировой массы в организме. Японские авторы [51] обнаружили увеличение доли жира в области туловища, а не конечностей (абдоминальное ожирение) у 30 пациентов с РА в постменопаузе по сравнению с 30 женщинами, здоровыми по данным рентгеновской денситометрии. J.T. Giles и соавт. [31], используя томографические методы, показали, что у мужчин с РА наблюдается накопление висцерального, а у женщин – подкожного жира, причем при любом типе распределения существовала прямая корреляция между площадью жира и уровнем СРБ, а для висцерального ожирения – связь с серопозитивностью по ревматоидному фактору (РФ), риском развития гипергликемии, АГ, МС. Ранее также было продемонстрировано независимое неблагоприятное влияние увеличения доли жировой ткани и ИМТ на ФР КВЗ (изменения липидного профиля, АГ, ИР), а также жесткость сосудистой стенки [11, 51].

В шведском проспективном исследовании BARFOT [52], включавшем 1391 пациента с ранним РА, в среднем за

9,5 года наблюдения средний ИМТ увеличился с 25,4 до 26 кг/м<sup>2</sup>, а доля пациентов с ожирением – с 12,9 до 15,8%. У больных с ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> чаще встречались АГ, СД, хронические заболевания легких. Развитие ИМ, стенокардии, проведение операций по реваскуляризации миокарда позитивно коррелировали с ИМТ и ОТ. Авторы предложили у больных РА, в отличие от общей популяции, использовать для определения ожирения более жесткий критерий (ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>).

Сходные данные по развитию сопутствующих заболеваний при РА получены в результате ретроспективного анализа 24 535 пациентов [43]. Избыточная масса тела и ожирение не только приводили к увеличению риска развития СД в 4,8 раза, АГ в 3,4 раза, ИМ в 1,3 раза, необходимости протезирования суставов в 1,4 раза, но и ассоциировались с большими медицинскими затратами на лечение. В то же время у пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> в различных возрастных группах и с разной длительностью РА отмечено снижение риска смерти от всех причин, в том числе кардиоваскулярных. Напротив, у больных с недостаточной массой тела риск смерти возрастал почти вдвое (1,9; 95% ДИ 1,7–2,3).

Столь парадоксальный эффект, обратный тому, что наблюдается в общей популяции, обсуждается и в других работах [36, 53]. Так, по данным H.M. Kremers и соавт. [53], в когорте г. Рочестер (Миннесота, США) пациенты с ИМТ  $< 20$  кг/м<sup>2</sup> на момент постановки диагноза РА в 3,34 раза чаще умирали из-за КВЗ, чем сходные по полу и возрасту представители местной популяции без РА с нормальной массой тела. Примечательно, что за время дальнейшего наблюдения снижение ИМТ до 20 кг/м<sup>2</sup> и менее у больных РА также увеличивало риск кардиоваскулярной смерти в 2,09 раза.

A.C. Elkan и соавт. [36] обнаружили «ревматоидную кахексию», связанную с высокой активностью заболевания, у 18% женщин и 26% мужчин с РА. У этих пациентов оказались выше уровни общего ХС, ХС ЛПНП, большая частота АГ и МС, чем у больных с нормальным ИМТ.

С другой стороны, G.S. Metsios и соавт. [44] различий по отдельным факторам риска и 10-летнему риску КВЗ или частоте уже установленных КВЗ в зависимости от наличия или отсутствия «ревматоидной кахексии» не наблюдали.

По данным S. Ajeganova и соавт. [52], ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup> ассоциировался с более высокой активностью РА по DAS28 и редким достижением ремиссии, худшими оценками пациентами выраженности боли и состояния здоровья в целом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В нескольких работах [43, 46, 52] у больных РА при наличии избыточной массы тела и ожирения наблюдались неудовлетворительный уровень качества жизни в целом и выраженное снижение функциональных способностей (по опроснику HAQ). В то же время продемонстрирован протективный эффект высокого ИМТ и большой площади абдоминального жира в отношении деструкции суставов и рентгенологического прогрессирования РА [31, 54, 55].

Столь пристальный интерес к изучению значения жировой ткани при РА объясняется тем фактом, что в новом тысячелетии она рассматривается уже не только как своеобразное «депо энергии» и «амортизатор» для внутренних органов, но и как важный эндокринный орган,

способный продуцировать огромное число различных цитокинов и адипоцитокинов (АЦК). Считается, что до 30% провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), интерлейкин 6 (ИЛ6), ИЛ1, синтезируются адипоцитами белой жировой ткани и инфильтрирующими ее макрофагами [56–58]. Показано, что уровень ФНО $\alpha$  выше у пациентов с ожирением, а концентрация ИЛ6 в сыворотке крови коррелирует с ИМТ [59–61].

Адипонектин синтезируется почти исключительно в жировой ткани и имеет антиатеросклеротические свойства, увеличивает чувствительность тканей к инсулину [62, 63]. При ожирении уровень адипонектина снижается, но в работе Т.М. Ahonen и соавт. [64] высокий уровень адипонектина у больных РА за 6 лет наблюдения ассоциировался с исчезновением МС.

Лептин подавляет аппетит и регулирует массу тела, но при ожирении его концентрация имеет высокое значение, так как появляется резистентность к нему [65]. Отношение лептин/адипонектин строго коррелирует с результатами эуликемического клэмп-теста и в настоящее время рассматривается как один из наиболее достоверных маркеров ИР [66].

Резистин провоцирует ИР у животных, его роль у человека менее ясна. У мышей он продуцируется, главным образом, жировой тканью, а у человека — циркулирующими в крови моноцитами и макрофагами. Висфатин (преВ-клеточный колониестимулирующий фактор, PVEF) — АЦК с инсулиноподобным действием, который найден не только в жировой ткани, но и в печени, костном мозге, мышечной ткани, лимфоцитах. Его уровень коррелирует со степенью ожирения [62, 63].

Провоспалительные цитокины способны увеличивать выработку АЦК, а те, в свою очередь, влияют на синтез ФНО $\alpha$ , ИЛ6, ИЛ1 $\beta$  и других цитокинов [57, 67–70]. Так, адипонектин подавляет продукцию ФНО $\alpha$  и стимулирует экспрессию ИЛ10 макрофагами, как и лептин, увеличивает выработку ИЛ8 в хондроцитах и синовиальных фибробластах, что способствует миграции в воспаленный сустав нейтрофилов, Т-клеток, базофилов, макрофагов [71, 72]. D. Xibille-Friedmann и соавт. [73] обнаружили корреляцию между увеличением уровня лептина и DAS28, а также ИЛ17, хотя по другим данным активность РА не ассоциировалась с высокой концентрацией этого АЦК [74, 75].

При РА уровни адипонектина, лептина, висфатина в синовиальной жидкости могут возрастать [76, 81]. Показано, что концентрация резистина в синовиальной жидкости выше при РА, чем при остеоартрозе [82].

В исследовании М. Ozgen и соавт. [83] при РА сывороточный уровень висфатина оказался больше, чем у больных другими РЗ (системная красная волчанка, системная склеродермия, болезнь Бехчета) и у здоровых доноров. В другой работе [84] концентрации адипонектина, лептина, висфатина и резистина у 167 пациентов с РА были выше, чем в контрольной группе, сходной по полу и возрасту. Содержание висфатина коррелировало с большим, а лептина — с меньшим счетом по Ларсену. По данным J.T. Giles и соавт. [85], рентгенологическое прогрессирование РА, которое оценивалось по изменению индекса Шарпа в среднем за 39 мес, ассоциировалось с увеличением уровня адипонектина, тогда как лептин и резистин никакой роли не играли, хотя последний

при введении в суставы мышам имел способность вызывать синовит и РА-подобную деструкцию. В наблюдении I.R. Klein-Wieringa и соавт. [86] формирование эрозий суставов положительно коррелировало с концентрацией адипонектина и висфатина. Однако при учете позитивности по АЦЦП такая ассоциация оставалась достоверной только для адипонектина. Исчезновение связи между уровнем висфатина и рентгенологическими признаками повреждения суставов, по мнению авторов, может говорить о прямом патогенетическом взаимодействии АЦК и АЦЦП.

### Нарушения углеводного обмена и ревматоидный артрит

Ключевым звеном в развитии ожирения и других проявлений МС является ИР. Под этим термином принято понимать снижение реакции обычно инсулинчувствительных тканей (мышечной, жировой ткани, гепатоцитов) на инсулин при его достаточной концентрации, приводящее к хронической компенсаторной базальной гиперинсулинемии. ИР — самый ранний признак дисбаланса углеводного обмена, в дальнейшем по мере истощения секреторного аппарата  $\beta$ -клеток поджелудочной железы развиваются НТГ и СД 2-го типа.

ИР при РА, как и в общей популяции, ассоциируется с субклиническими проявлениями атеросклероза: формированием атеросклеротических бляшек и увеличением толщины КИМ [29, 30, 87]. У пациентов со сниженной чувствительностью к инсулину и другими проявлениями МС наблюдается более высокая активность РА, чем у пациентов без ИР, при этом эффективная противовоспалительная терапия снижает выраженность ИР, что подтверждает роль хронического воспаления в развитии ИР [88–94].

В исследованиях М.С. Wasko и соавт. [95, 96] показано, что при РА частота развития ИР выше, а СД — примерно равна популяционной. Однако по данным D.H. Solomon и соавт. [97], встречаемость СД в когорте пациентов с РА (n=48 718) и в группе сравнения без РЗ (n=442 033) составила 8,6 и 5,8 случая на 1000 пациенто-лет соответственно, при этом относительный риск развития СД при РА повышался в 1,5 раза. По данным других исследований [98, 99], частота СД у пациентов с РА достигала 15–19%, что выше, чем в популяции среднего возраста (4–8%) [100]. С другой стороны, опрос 5302 граждан США старше 60 лет не выявил ассоциации между наличием РА и СД [99].

Стоит отметить, что в исследованиях, как правило, учитываются только случаи СД, о которых знают сами пациенты («self-reported»). J.N. Hoes и соавт. [101], используя у 140 больных РА пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ) с измерением уровня глюкозы сразу и через 120 мин после углеводной нагрузки, выявили дополнительно 11% пациентов с СД 2-го типа (до проведения исследования диагноз СД был установлен 19% участников) и 35% больных с нарушением метаболизма глюкозы.

Уровень глюкозы натощак, на который в большинстве случаев ориентируются при постановке диагноза СД, на фоне длительного приема ГК имеет низкую чувствительность для скрининга [102]. Более того, он выше у ревматологических больных, не получавших ГК. После проведения ПТТГ наблюдается обратная ситуация.

Таким образом, существует расхождение между снижением концентрации глюкозы натощак и увеличением ее после приема пищи при использовании ГК; следовательно, для уточнения нарушений углеводного обмена, особенно «ранних», у таких пациентов необходим ПГТТ. Это важный вывод, поскольку для ИР и НТГ, как и для СД, уже характерно увеличение риска КВЗ и смертности от сердечно-сосудистых причин [103]; с другой стороны, это потенциально обратимое состояние, «предиабет».

Нарушения гомеостаза глюкозы могут быть вызваны различными причинами и их сочетаниями: снижением массы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и/или изменением их функционального состояния, уменьшением количества рецепторов к инсулину и их способности к взаимодействию с гормоном, активности субстрата инсулинового рецептора (IRS-1), внутриклеточного перемещения главного транспортера глюкозы (GLUT-4) и прерыванием сигнального пути, опосредованного фосфатидил-инозитол-3-киназой (PI-3K).

Доказано, что воспаление и иммунологические реакции могут вмешиваться как на пререцепторном, так и на клеточном этапе метаболизма глюкозы. Так, ФНО $\alpha$  индуцирует фосфорилирование сериновых оснований в IRS-1, нарушая его работу, вместе с ИЛ6 ингибирует транскрипцию генов *IRS-1* и *GLUT-4* [104–107]. Кроме того, эти провоспалительные цитокины, а также ИЛ1 $\beta$  угнетают секрецию инсулина, уменьшают пролиферацию  $\beta$ -клеток и вызывают их апоптоз [108]. При РА снижаются уровень С-пептида и индекс НОМА-В, отражающие выработку инсулина  $\beta$ -клетками островков Лангерганса [109]. При раннем артрите развитие ИР ассоциируется с наличием позитивности одновременно по АЦЦП и РФ [110]. Продемонстрирована зависимость ИР и МС от активности РА (DAS28), уровня СОЭ, СРБ, ИЛ6, ФНО $\alpha$  и функциональных нарушений (индекса НАQ), что позволяет предположить позитивный эффект патогенетической терапии РА на развитие ИР и МС в целом [35, 111].

В большинстве исследований речь идет именно о СД 2-го типа. Интересно, что существуют доказательства генетического сходства РА и СД 1-го типа. S. Euge и соавт. [112] показали, что вариации гена TAGAP, кодирующего белок в активированных Т-лимфоцитах, ассоциируются как с СД 1-го типа, так и с РА. К.Р. Liao и соавт. [113] обнаружили наличие аллеля 620W гена RTPN22 при СД 1-го типа и АЦЦП-позитивном РА.

Влияние ИР на воспаление еще менее изучено. По данным Р.Н. Dessein и соавт. [114], у больных РА с абдоминальным ожирением увеличение уровня СРБ объясняется не только активностью заболевания, но и высоким индексом НОМА-IR (в 21% случаев).

### Терапия ревматоидного артрита и жировая ткань

Взаимодействие лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии, и жировой ткани практически не изучено. Интересно, что даже влияние ГК на жировую ткань, по-видимому, не столь однозначно, как представлялось ранее. Например, в исследовании J.T. Giles и соавт. [31] средняя площадь висцерального жира на томограмме позитивно коррелировала с кумулятивной дозой преднизолона (ПЗ), а в работе М. Inaba и соавт. [51] развитие аб-

доминального ожирения от приема ПЗ не зависело. По данным ретроспективного анализа R.A. Brown и соавт. [115], увеличение массы тела за предшествующие 24 мес, которое зафиксировано у 64,3% из 168 больных РА, не ассоциировалось с использованием ГК или ингибиторов ФНО $\alpha$ .

В проспективном исследовании I.L. Engvall и соавт. [116] 40 пациентов с РА и неэффективностью метотрексата (МТ), получающих его в дозе 20 мг/нед, были разделены на две группы: в группу А включены пациенты, принимающие комбинацию базисных противовоспалительных препаратов (БПВП): МТ + сульфасалазин + гидроксихлорохин (ГХ). Больные группы В получали МТ + инфликсимаб (ИНФ). В обеих группах за 2 года наблюдения отсутствовала потеря костной и мышечной массы, но на фоне лечения ИНФ отмечалось нарастание массы жировой ткани, не наблюдавшееся в случае комбинированной терапии БПВП, что может свидетельствовать о специфичном для препарата (или класса препаратов) действии. Одно из вероятных объяснений этого феномена – способность ингибиторов ФНО $\alpha$  стимулировать выработку еще одного АЦК – грелина, который повышает аппетит и увеличивает всасывание белка в желудочно-кишечном тракте.

Показано, что при наличии «ревматоидной кахексии» положительное влияние оказывают богатая белком диета и физические упражнения [117–119]. В дальнейшем предстоит установить эффективность различных БПВП и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для предупреждения и обратного развития «ревматоидной кахексии».

В последнее время обсуждаются вопросы, связанные с эффективностью терапии и ожирением у больных РА. В работе R. Klaasen и соавт. [120] у больных РА при высоком ИМТ применение ИНФ, доза которого рассчитывалась по массе тела пациента (3 мг/кг на инфузию), было менее эффективным. За 16 нед терапии ингибитором ФНО $\alpha$  выявлена отрицательная корреляция ИМТ с абсолютным снижением DAS28. Аналогичные результаты получены в другом исследовании [63, 121]. Все это подтверждает участие жировой ткани в патогенезе воспаления при РА.

В нескольких исследованиях [122–127] показано, что после введения ингибиторов ФНО $\alpha$  (ИНФ, адалимумаба) уровни адипонектина, висфатина, лептина в плазме не изменялись, в то время как концентрация резистина нарастала сразу после инфузии ИНФ [128]. Однако в меньших группах пациентов [116] через год после начала лечения ИНФ и через 2 года комбинированной терапии БПВП отмечалось увеличение в плазме адипонектина и лептина.

L. Senolt и соавт. [129] изучили воздействие этанерцепта на продукцию АЦК в подкожной жировой клетчатке (ПЖК) у 9 пациентов с РА. До и через 6 мес после начала лечения была проведена аспирация жира из околопупочной области. По результатам этого исследования в ПЖК уровень адипонектина снизился, а концентрация лептина выросла, также была обнаружена тенденция к снижению уровня висфатина и ИЛ6. Концентрация всех АЦК в плазме значимо не изменилась.

В литературе имеются сведения о снижении отношения лептин/адипонектин на фоне 3-месячного лечения тоцилизумабом у 11 больных РЗ: показано, что уровень леп-

тина не изменялся, а концентрация адипонектина увеличилась [130].

Влияние ГИБП на уровни АЦК представлено в табл. 2.

Таким образом, можно предположить, что существует определенная взаимосвязь между активацией жировой ткани, метаболическими нарушениями и воспалением при РА.

### Терапия ревматоидного артрита и нарушения углеводного обмена

Влияние противовоспалительных препаратов на углеводный обмен замечено еще в XIX в., когда при использовании высоких доз ацетилсалициловой кислоты (5–8 г/сут) у больных СД было показано снижение глюкозурии и клинических проявлений эндокринного заболевания. Этот факт получил подтверждение после начала применения инсулина у больных СД. Высокие дозы ацетилсалициловой кислоты уменьшали потребность пациентов в инсулине [131].

ГК способны вызывать гипергликемию. По данным J.N. Hoes и соавт. [101], кумулятивная и суточная дозы ГК коррелировали с ИР и СД 2-го типа, однако при учете текущей активности РА (по DAS28) ассоциация уменьшалась.

D. Den Uyl и соавт. [132] сравнили кратковременный эффект 60 и 30 мг/сут ПЗ у 41 пациента с ранним РА (средняя длительность заболевания 21 нед), не получавшего ранее каких-либо противовоспалительных препаратов. Оказалось, что на фоне снижения активности РА оба терапевтических режима приводят к сходным изменениям углеводного обмена. В начале исследования у 7% участников был СД 2-го типа, 56% больных имели нарушения метаболизма глюкозы. За 1-ю неделю приема ГК число пациентов, удовлетворявших критериям СД 2-го типа, выросло до 24%, но у 9 больных с нарушени-

ем обмена глюкозы в начале исследования к его концу метаболизм нормализовался, причем ухудшение, как правило, отмечалось при большей длительности РА. Уровень С-пептида (который определяли для оценки базальной секреции инсулина) одинаково возрастал в обеих группах.

T.E. Toms и соавт. [133] не выявили значимых различий по встречаемости МС у больных РА, не получавших ГК, а также длительно применявших низкие (до 7,5 мг/сут) и высокие (от 7,5 до 30 мг/сут) дозы ПЗ.

Известно, что аминокислотинные препараты стимулируют секреторную функцию  $\beta$ -клеток и вызывают увеличение уровня С-пептида. Под их воздействием у животных показано замедление деградации и аккумуляции инсулина в клетках [134–136].

При РА и других системных воспалительных РЗ длительное применение ГК сопровождалось уменьшением уровня HbA<sub>1c</sub> у больных СД [136].

В двух работах [95, 137] продемонстрирована способность ГК снижать риск возникновения СД при РА. В британском проспективном мультицентровом наблюдательном исследовании [95], включавшем 4905 пациентов с РА, частота развития СД на фоне приема ГК составила 5,2 случая на 1000 пациенто-лет, а в группе больных, никогда не получавших аминокислотинных препаратов, – 8,9 случая на 1000 пациенто-лет: относительный риск (ОР) = 0,62. Длительность терапии ГК, превышающая 4 года, ассоциировалась с еще более выраженным благоприятным исходом (ОР=0,23). В ретроспективном исследовании [137] риск новых случаев СД был также ниже у пациентов на фоне лечения ГК и ингибиторами ФНО $\alpha$ , но не метотрексатом или другими БПВП.

По данным J.L. Antohe и соавт. [138], использование ингибиторов ФНО $\alpha$  (адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, ИНФ) у 1587 пациентов с РА ассоциирова-

Таблица 2 Влияние ГИБП на уровни АЦК

Автор, год, источник	Число участников	Препарат	Длительность терапии	Динамика уровня АЦК
P. Härlle et al., 2006 [122]	32	Адалимумаб	12 нед	Адипонектин ↔ Лептин ↔
M.A. Gonzalez-Gay et al., 2008 [123]	33	ИНФ	После инфузии	Адипонектин ↔
M.A. Gonzalez-Gay et al., 2008 [128]	33	«	«	Резистин ↑
C. Popa et al., 2009 [124]	58	«	6 мес	Адипонектин ↔ Лептин ↔
M.A. Gonzalez-Gay et al., 2009 [127]	33	«	После инфузии	Лептин ↔
M.J.L. Peters et al., 2010 [125]	171	Адалимумаб	16 нед	Адипонектин ↔
I.-L. Engvall et al., 2010 [116]	40	ИНФ	2 года	Адипонектин ↑ Лептин ↓
M.A. Gonzalez-Gay et al., 2010 [126]	33	«	После инфузии	Висфатин ↔
O. Schultz et al., 2010 [130]	11	Тоцилизумаб	12 нед	Адипонектин ↑ Лептин ↔
L. Senolt et al., 2011 [129]	9	Этанерцепт	6 мес	В ПЖК Адипонектин ↓ Лептин ↑

Примечание. ↔ – не изменялся, ↑ – увеличивался, ↓ – снижался.

лось со снижением риска развития СД *de novo* на 51% в среднем за 3,5 года наблюдения. Нужно отметить, что в этой когорте частота СД оказалась выше, чем в приведенных ранее работах: 8,6 случая на 1000 пациенто-лет — для группы, получавшей ингибиторы ФНО $\alpha$ , и 17,2 случая на 1000 пациенто-лет — для больных без ГИБП.

Протективное действие ингибиторов ФНО $\alpha$  на углеводный обмен, по-видимому, нельзя объяснить единственным механизмом. В работе L.-S. Tam и соавт. [90], включавшей всего 19 больных РА, показано значительное уменьшение индекса НОМА-IR после 14 нед эффективной терапии ИНФ при отсутствии изменений ИМТ. В другом исследовании [92] введение ИНФ способствовало быстрому снижению исходно высокого уровня инсулина и значительному улучшению показателей ИР. Сходные результаты в отношении ИР получены недавно I. Stagakis и соавт. [139] у пациентов с высокой активностью РА (DAS28 >5,1) после 3 мес применения различных ингибиторов ФНО $\alpha$  (ИНФ, адалимумаб, этанерцепт). Авторы продемонстрировали динамику значения НОМА-IR и улучшение чувствительности к инсулину (по индексу QUICKI).

В исследовании A. Stavropoulos-Kalinoglou и соавт. [140] на фоне 6-месячного лечения ингибиторами ФНО $\alpha$  снижение исходно высокого НОМА-IR и увеличение QUICKI отмечалось только у больных РА с нормальной массой тела, но не при ожирении.

Интересен лабораторный фрагмент работы I. Stagakis и соавт. [139], в котором были получены доказательства снижения фосфорилирования серина IRS-1 и увеличения p-AKT в небольшой группе пациентов с РА (7 человек) при использовании ингибиторов ФНО $\alpha$ . Терапия абатацептом подобного эффекта на эти белковые молекулы не оказывала.

Развитие у некоторых больных гипогликемии после применения ингибиторов ФНО $\alpha$  могло бы свидетельствовать о стимулирующем действии этих препаратов на поджелудочную железу [141].

Существует предположение о неэффективности ингибиторов ФНО $\alpha$  для предотвращения СД 1-го типа, основанное на описаниях случаев [142, 143] развития этого эндокринного заболевания у больных РА, получавших этанерцепт.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010;752 с.
2. Roman M.J., Moeller E., Davis A. et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249–56.
3. Stamatelopoulos K.S., Kitas G.D., Papamichael C.M. et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:1702–8.
4. Solomon D.H., Karlson E.W., Rimm E.B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303–7.
5. Peters M.J.L., van Halm V.P., Voskuyl A.E. et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthr Rheum (Arthr Care Res)* 2009;61:1571–9.
6. Kitas G.D., Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:607–13.
7. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Testa A. et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerosis findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:407–13.
8. Lindhardtsen J., Ahlehoff O., Gislason G.H. et al. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:929–34.
9. Van Halm V.P., Peters M.J., Voskuyl A.E. et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1395–400.
10. Panoulas V.F., Metsios G.S., Pace A.V. et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1286–98.
11. Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G.S., Panoulas V.F. et al. Associations of obesity with modifiable risk factors for the development of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:242–5.

Влияние антиревматической терапии на углеводный обмен при РА было показано при использовании тоцилизумаба. В исследовании O. Schultz и соавт. [130], включавшем 11 пациентов с РА без СД, на фоне терапии тоцилизумабом ИР снижалась (индекс НОМА-IR и отношение лептин/адипонектин). По данным A. Ogata и соавт. [144], при использовании этого препарата уровень HbA1c уменьшался как у больных с СД (10 человек), так и без него (29 человек). Эффект появлялся уже через 1 мес и сохранялся после 6 мес его применения, что позволило уменьшить дозы противодиабетических препаратов. До назначения тоцилизумаба содержание HbA1c не коррелировало с концентрацией ИЛ6 или растворимых рецепторов к ИЛ6 в сыворотке. Гипогликемия у больных без СД не развивалась, что позволило предположить отсутствие влияния на продукцию инсулина и связать механизм его действия с уменьшением ИР.

Некоторые противоречивые препараты продемонстрировали антидиабетические эффекты и у больных без РЗ. Применение ГХ улучшало течение СД, в том числе у пациентов, рефрактерных к производным сульфонилмочевины [145, 146]. Использование ГХ в дозе 6,5 мг/кг/сут в течение 6 нед у 13 больных с ожирением, но без СД ассоциировалось с увеличением инсулиночувствительности (по индексу ISI) и тенденцией к снижению НОМА-IR и секреции инсулина [147].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании [148] антагониста рецепторов ИЛ1 (анакинры) при СД 2-го типа уровень HbA1c к 14-й неделе терапии был ниже у больных, получавших препарат; кроме того, наблюдалось увеличение секреции С-пептида и снижение отношения проинсулин/инсулин.

Таким образом, многие вопросы, касающиеся взаимного влияния воспаления при РА и ожирения, АЦК, нарушений углеводного обмена, остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Не менее важным представляется уточнение значимости новых возможных маркеров (ИМТ, ИР, АЦК) для прогнозирования эффективности противоревматической терапии, и в первую очередь различных ГИБП. С другой стороны, способность конкретных препаратов влиять на жировую ткань и метаболизм глюкозы имеет огромное клиническое значение при персонализированном подходе к лечению отдельных пациентов с РА.

12. Dessein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:1403–5.
13. Gonzalez A., Maradit Kremers H., Crowson C.S. et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008;67:64–9.
14. Solomon D.H., Curhan G.C., Rimm E.B. et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:3444–9.
15. Toms T.E., Symmons D.P., Kitas G.D. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:301–26.
16. Goodson N.J., Silman A.J., Pattison A.J. et al. Traditional cardiovascular risk factors measured prior to the onset of inflammatory polyarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:731–6.
17. Solomon D.H., Kremer J., Curtis J.R. et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1920–5.
18. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–607.
19. Reilly M.P., Rader D.J. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation* 2003;108:1546–51.
20. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–22.
21. Метаболический синдром. Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга, М.: МЕДпресс-информ, 2007;224 с.
22. Cornier M.-A., Dabelea D., Hernandez T.L. et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008;29:777–822.
23. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–53.
24. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–62.
25. 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.
26. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735–52.
27. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Кардиоваск тер и профилактик 2007;6(Прил 2):1–26.
28. Toms T.E., Panoulas V.F., John H. et al. Methotrexate therapy associates with reduced prevalence of the metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients over the age of 60–more than just an anti-inflammatory effect? A cross-sectional study. *Arthr Res Ther* 2009;11:R110.
29. La Montagna G., Cacciapuoti F., Buono R. et al. Insulin resistance is an independent risk factor for atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4:130–135.
30. Dessein P.H., Tobias M., Veller M.G. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33:2425–32.
31. Giles J.T., Allison M., Blumenthal R.S. et al. Abdominal adiposity in rheumatoid arthritis. Association with cardiometabolic risk factors and disease characteristics. *Arthr Rheum* 2010;62:3173–82.
32. Karvounaris S.A., Sidiropoulos P.I., Papadakis J.A. et al. Metabolic syndrome is common among middle-to-older aged Mediterranean patients with rheumatoid arthritis and correlates with disease activity: a retrospective, cross-sectional, controlled, study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:28–33.
33. Cung C.P., Oeser A., Solus J.F. et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008;196:756–63.
34. Sahebari M., Goshayeshi L., Mirfeizi Z. et al. Investigation of the association between metabolic syndrome and disease activity in rheumatoid arthritis. *Scien World J* 2011;11:1195–205.
35. Crowson C.S., Myasoedova E., Davis J.M. et al. Increased prevalence of metabolic syndrome associated with rheumatoid arthritis in patients without clinical cardiovascular disease. *J Rheumatol* 2011;38:29–35.
36. Elkan A.C., Hakansson N., Frostegard J. et al. Rheumatoid cachexia is associated with dyslipidemia and low levels of athero-protective natural antibodies against phosphorylcholine but not with dietary fat in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthr Res Ther* 2009;11:R37.
37. Raterman H.G., van Eijk I.C., Voskuyl A.E. et al. The metabolic syndrome is amplified in hypothyroid rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:39–42.
38. Zonana-Nacach A., Santana-Sahagun E., Jimenez-Balderas F.J., Camargo-Coronel A. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 2008;14:74–7.
39. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization technical report series* 1995; 854:1–452.
40. Суляева Н.М. Возможности лучевых методов исследования в диагностике висцерального ожирения. *Бюл сиб мед* 2010;5:121–8.
41. Аникин С.Г., Торопцова Н.В. Современный взгляд на проблему кахексии и саркопении при ревматоидном артрите. *Науч-практич ревматол* 2012;53(4):73–9.
42. Kitas G.D., Gabriel S.E. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis: state of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis* 2011;70:8–14.
43. Wolf F., Michaud K. The effect of body mass index on mortality and clinical status in rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res* 2012; 64:1471–9.
44. Munro R., Capell H. Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis* 1997;56:326–9.
45. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Panoulas V.F. et al. Rheumatoid cachexia and cardiovascular disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:991–4.
46. Humphreys J.H., Verstappen S.M., Mirjafari H. et al. Association of morbid obesity with disability in early inflammatory polyarthritis: Results from the Norfolk Arthritis Register. *Arthr Care Res* 2013;65:122–6.
47. Bartfai T., Waalen J., Buxbaum J.N. Adipose tissue as a modulator of clinical inflammation: does obesity reduce the prevalence of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2007;34:488–92.
48. Crowson C.S., Matteson E.L., Davis III J.M., Gabriel S.E. Contribution of obesity to the rise in incidence of rheumatoid arthritis. Obesity fuels the upsurge in rheumatoid arthritis. *Arthr Care Res* 2013;65:71–7.
49. Symmons D.P., Bankhead C.R., Harrison B.J. et al. Blood transfusion, smoking, and obesity as risk factors for the development of rheumatoid arthritis: results from a primary care-based incident case-control study in Norfolk, England. *Arthr Rheum* 1997;40:1955–61.
50. Wesley A., Bengtsson C., Elkan A.C. et al. Association between body mass index and anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis: Results from a population-based case-control study. *Arthr Care Res* 2013;65:107–12.
51. Inaba M., Tanaka K., Goto H. et al. Independent association of increased trunk fat with increased arterial stiffening in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:290–5.

52. Ajeganova S., Andersson M.L., Hafstrom I. Association of obesity with worse disease severity in rheumatoid arthritis as well as with comorbidities: A long-term followup from disease onset. *Arthr Care Res* 2013;65:78–87.
53. Kremers H.M., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Prognostic importance of low body mass index in relation to cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2004;50:3450–7.
54. Westhoff G., Rau R., Zink A. Radiographic joint damage in early rheumatoid arthritis is highly dependent on body mass index. *Arthr Rheum* 2007;56:3575–82.
55. Van der Helm-van Mil A.H., van der Kooij S.M., Allaart C.F. et al. 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.
56. Toussiot E., Streit G., Wendling D. The contribution of adipose tissue and adipokines to inflammation in joint diseases. *Curr Med Chem* 2007;14:1095–100.
57. Tilg H., Moschen A.R. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772–83.
58. Galic S., Oakhill J.S., Steinberg G.R. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316:129–39.
59. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87–91.
60. Dandona P., Weinstock R., Thusu K. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2907–10.
61. Fried S.K., Bunkin D.A., Greenberg A.S. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:847–50.
62. Krysiak R., Handzlik-Orlik G., Okopien B. The role of adipokines in connective tissue diseases. *Eur J Nutr* 2012;51:513–28.
63. Gremese E., Ferraccioli G. The metabolic syndrome: the crossroads between rheumatoid arthritis and cardiovascular risk. *Autoimmun Rev* 2011;10:582–9.
64. Ahonen T.M., Saltevo J.T., Kautiainen H.J. et al. The association of adiponectin and low-grade inflammation with the course of metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:285–91.
65. Martin S.S., Qasim A., Reilly M.P. Leptin resistance. A possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1201–10.
66. Finucane F.M., Luan J., Wareham N.J. et al. Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia* 2009;52:2345–9.
67. Bokarewa M., Nagaev I., Dahlberg L. et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005;174:5789–95.
68. Migita K., Maeda Y., Miyashita T. et al. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:698–701.
69. Moschen A.R., Kaser A., Enrich B. et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178:1748–58.
70. Neumeier M., Weigert J., Schaffler A. et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006;79:803–8.
71. Wolf A.M., Wolf D., Rumpold H. et al. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;23:630–5.
72. Gomez R., Scotece M., Conde J. et al. Adiponectin and leptin increase IL-8 production in human chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2052–4.
73. Xibille-Friedmann D., Bustos-Bahena C., Hernandez-Gongora S. et al. Two-year follow-up of plasma leptin and other cytokines in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:930–1.
74. Anders H.J., Rihl M., Heufelder A. et al. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999;48:745–8.
75. Hizmetli S., Kisa M., Gokalp N. et al. Are plasma and synovial fluid leptin levels correlated with disease activity in rheumatoid arthritis? *Rheumatol Int* 2007;27:335–8.
76. Schaffler A., Ehling A., Neumann E. et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003;290:1709–10.
77. Bokarewa M., Bokarew D., Hultgren O., Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:952–6.
78. Seven A., Guzel S., Aslan M., Hamuryudan V. Serum and synovial fluid leptin levels and markers of inflammation in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009;29:743–7.
79. Tan W., Wang F., Zhang M. et al. High adiponectin and adiponectin receptor 1 expression in synovial fluids and synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthr Rheum* 2009;38:420–7.
80. Brentano F., Schorr O., Ospelt C. et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthr Rheum* 2007;56:2829–39.
81. Nowell M.A., Richards P.J., Fielding C.A. et al. Regulation of pre-B cell colony enhancing factor by STAT-3-dependent interleukin-6 trans-signaling: implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:2084–95.
82. Senolt L., Housa D., Vernerova Z. et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007;66:458–63.
83. Ozgen M., Koca S.S., Aksoy K. et al. Visfatin levels and intima-media thicknesses in rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2011;30:757–63.
84. Rho Y.H., Solus J., Sokka T. et al. Adipocytokines are associated with radiographic joint damage in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60:1906–14.
85. Giles J.T., van der Heijde D.M., Bathon J.M. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1562–8.
86. Klein-Wieringa I.R., van der Linden M.P.M., Knevel R. et al. Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2011;63:2567–74.
87. Pamuk O.N., 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.
88. Svenson K.L., Pollare T., Lithell H., Hallgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988;37:125–30.
89. Desein P.H., Joffe B.I., Stanwix A.E. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. *Arthr Res* 2002;4:R12.
90. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T. et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1495–8.
91. Kiortsis D.N., Mavridis A.K., Vasakos S. et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:765–6.
92. Gonzalez-Gay M.A., de Matias J.M., Gonzalez-Juanatey C. et al. Antitumor necrosis factor- $\alpha$  blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:83–6.
93. Yazdani-Biuki B., Stelzl H., Brezinschek H.P. et al. Improvement of insulin sensitivity in insulin resistant subjects during prolonged treatment with the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab. *Eur J Clin Invest* 2004;34:641–2.

94. Seriolo 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.
95. Wasko M.C.M., Hubert H.B., Lingala V.B. et al. Hydroxychloroquine and risk of diabetes in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA* 2007;298:187–93.
96. Wasko M.C., Kay J., Hsia E.C., Rahman M.U. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthr Care Res* 2011;83:512–21.
97. Solomon D.H., Love T.J., Canning C. et al. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2114–7.
98. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthr Rheum* 2005;52:722–32.
99. Simard J.F., Mittleman M.A. Prevalent rheumatoid arthritis and diabetes among NHANES III participants aged 60 and older. *J Rheumatol* 2007;34:469–73.
100. Wild S., Roglic G., Green A. et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projection for 2030. *Diabetes Care* 2004;27:1047–53.
101. Hoes J.N., van der Goes M.C., van Raalt D.H. et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1887–94.
102. Burt M.G., Willenberg V.M., Petersons C.J. et al. Screening for diabetes in patients with inflammatory rheumatological disease administered long-term prednisolone: a cross-sectional study. *Rheumatology* 2012;51:1112–9.
103. Jeppesen J., Hansen T.W., Olsen M.H. et al. C-reactive protein, insulin resistance and risk of cardiovascular disease: a population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:594–8.
104. Tilg H., Moschen A.R. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med* 2008;14:222–31.
105. Hotamisligil G.S., Murray D.L., Choy L.N., Spiegelman B.M. Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:4854–8.
106. Hotamisligil G.S., Peraldi P., Budavari A. et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$  and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996;271:665–8.
107. Rotter V., Nagaev I., Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$ , overexpressed in human fat cells from insulinresistant subjects. *J Biol Chem* 2003;278:45777–84.
108. Mandrup-Poulsen T. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia* 1996;39:1005–29.
109. Desein P.H., Joffe B.I. Insulin resistance and impaired beta-cell function in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2006;54:2765–75.
110. Mirjafari H., Farragher T.M., Verstappen S.M.M. et al. Seropositivity is associated with insulin resistance in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register (NOAR); an observational study. *Arthr Res Ther* 2011;13:R159.
111. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F. et al. Inflammation-associated insulin resistance. Differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthr Rheum* 2008;58:2105–12.
112. Eyre S., Hinks A., Bowes J. et al. Overlapping genetic susceptibility variants between three autoimmune disorders: rheumatoid arthritis, type 1 diabetes and celiac disease. *Arthr Res Ther* 2010;12:R175.
113. Liao K.P., Gunnarsson M., Kallberg H. et al. Specific association of type 1 diabetes mellitus with anti-cyclic citrullinated peptide-positive rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2009;60:653–60.
114. Desein P.H., Norton G.R., Woodiwiss A.J. et al. Independent role of conventional cardiovascular risk factors as predictors of C-reactive protein concentrations in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:681–8.
115. Brown R.A., Spina D., Butt S., Summers G.D. Long-term effects of anti-tumor necrosis factor therapy on weight in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2012;31:455–61.
116. Engvall I.-L., Tengstrand B., Brismar K., Hafstrom I. Infliximab therapy increases body fat mass in early rheumatoid arthritis independently of changes in disease activity and levels of leptin and adiponectin: a randomized study over 21 months. *Arthr Res Ther* 2010;12:R197.
117. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Veldhuijzen van Zanten J.J., et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:239–48.
118. Marcora S.M., Lemmey A.B., Maddison P.J. Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. *J Rheumatol* 2005;32:1031–9.
119. Marcora S., Lemmey A., Maddison P. Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomized controlled trial. *Clin Nutr* 2005;24:442–54.
120. Klaasen R., Wijbrandts C.A., Gerlag D.M., Tak P.P. Body mass index and clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2011;63:359–64.
121. Ferraccioli G., Trotta F., Punzi L. et al. Body weight and response to biologics in RA and spondyloarthritis. Obesity reduces the rate of remission-response. The GISEA registry [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2010;69(Suppl 3):675.
122. Härlle P., Sarzi-Puttini P., Cutolo M., Straub R.H. No change of serum levels of leptin and adiponectin during anti-tumor necrosis factor antibody treatment with adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:970–1.
123. Gonzalez-Gay M.A., Llorca J., Garcia-Unzueta M.T. et al. High-grade inflammation, circulating adiponectin concentrations and cardiovascular risk factors in severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:596–603.
124. Popa C., Netea M.G., de Graaf J. et al. Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:724–30.
125. Peters M.J.L., Watt P., Cherry L. et al. Lack of effect of TNF $\alpha$  blockade therapy on circulating adiponectin levels in patients with autoimmune disease: results from two independent prospective studies. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1687–90.
126. Gonzalez-Gay M.A., Vazquez-Rodriguez T.R., Garcia-Unzueta M.T. et al. Visfatin is not associated with inflammation or metabolic syndrome in patients with severe rheumatoid arthritis undergoing anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28:56–62.
127. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Unzueta M.T., Berja A. et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:222–8.
128. Gonzalez-Gay M.A., Garcia-Unzueta M.T., Gonzalez-Juanatey C. et al. Anti-TNF- $\alpha$  therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:311–6.
129. Senolt L., Kuklova M., Cerezo L.A. et al. Adipokine profile is modulated in subcutaneous adipose tissue by TNF $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2054–6.
130. Schultz O., Oberhauser F., Saech J. et al. Effects of inhibition of interleukin-6 signalling on insulin sensitivity and lipoprotein (a) levels in human subjects with rheumatoid diseases. *PLoS ONE* 2010;5:e14328.
131. Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:1793–801.
132. Den Uyl D., van Raalte D.H., Nurmohamed M.T. et al.

- Metabolic effects of high-dose prednisolone treatment in early rheumatoid arthritis: balance between diabetogenic effects and inflammation reduction. *Arthr Rheum* 2012;64:639–46.
133. Toms T.E., Panoulas V.F., Douglas K.M. et al. Lack of association between glucocorticoid use and presence of the metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Arthr Res Ther* 2008;10:R145.
  134. Powrie J.K., Smith G.D., Shojaae-Moradie F. et al. Mode of action of chloroquine in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1991;260:E897–E904.
  135. Emami J., Pasutto F.M., Mercer J.R., Jamali F. Inhibition of insulin metabolism by hydroxychloroquine and its enantiomers in cytosolic fraction of liver homogenates from healthy and diabetic rats. *Life Science* 1999;64:325–35.
  136. Rekedal L., Massarotti E., Garg R. et al. Changes in glycosylated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate treatment in diabetes patients with rheumatologic diseases. *Arthr Rheum* 2010;62:3569–73.
  137. Solomon D.H., Massarotti E., Garg R. et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis. *JAMA* 2011;305:2525–31.
  138. Antohe J.L., Bili A., Sartorius J.A. et al. Diabetes mellitus risk in rheumatoid arthritis: reduced incidence with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy. *Arthr Care Res* 2012;64:215–21.
  139. Stagakis I., Bertsias G., Karvounaris S. 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. *Arthr Res Ther* 2012;14:R141.
  140. Stavropoulos-Kalinoglou A., Metsios G.S., Panoulas V.F. et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy improves insulin sensitivity in normal-weight but not in obese patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Res Ther* 2012;14:R160.
  141. Czajkowska J.B., Shutty B., Zito S. Development of low blood glucose readings in nine non-diabetic patients treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors: a case series. *J Med Case Rep* 2012;6:5.
  142. Tack C.J., Kleijwegt F.S., van Riel P.L.C.M., Roep B.O. Development of type 1 diabetes in a patient treated with anti-TNF- $\alpha$  therapy for active rheumatoid arthritis. *Diabetologia* 2009;52:1442–4.
  143. Bloom B.J. Development of diabetes mellitus during etanercept therapy in a child with systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 2000;43:2606–8.
  144. Ogata A., Morishima A., Hirano T. et al. Improvement of HbA1c during treatment with humanised anti-interleukin 6 receptor antibody, tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1164–5.
  145. Quatraro A., Consoli G., Magno M. et al. Hydroxychloroquine in decompensated, treatment-refractory noninsulin-dependent diabetes mellitus. A new job for an old drug? *Ann Inter Med* 1990;112:678–81.
  146. Gerstein H.C., Thorpe K.E., Taylor D.W., Haynes R.B. The effectiveness of hydroxychloroquine in patients with type 2 diabetes mellitus who are refractory to sulfonylureas – a randomized trial. *Diab Res Clin Prac* 2002;55:209–19.
  147. Mercer E., Rekedal L., Garg R. et al. Hydroxychloroquine improves insulin sensitivity in obese non-diabetic individuals. *Arthr Res Ther* 2012;14:R135.
  148. Larsen C.M., Faulenbach M., Vaag A. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2007;356:1517–26.