

Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом

Кондратьева Л.В.¹, Попкова Т.В.¹, Насонов Е.Л.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
²119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia
³34A, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522; ⁸8, Trubetskaya Str., Build. 2, Moscow, 119991

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

Contact:
Lyubov Kondratyeva;
kondratyeva.liubov@yandex.ru

Поступила 30.01.19

Цель – определить частоту инсулинорезистентности (ИР) у больных ревматоидным артритом (РА) и оценить взаимосвязь ИР с изменениями липидного профиля крови и наличием метаболического синдрома (МС). **Материал и методы.** В исследование включены 47 больных РА (41 женщина, 6 мужчин) без сахарного диабета (СД) в анамнезе и с нормальным уровнем глюкозы натощак при обследовании. Медиана возраста пациентов составила 56 [39; 62] лет, длительности заболевания – 6 [5; 14] лет. Большинство больных имели низкую (40,4%) или умеренную (42,6%) активность РА по индексу DAS28. ИР диагностировали при значении индекса Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) $\geq 2,77$. Наличие МС оценивали по критериям National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) и критериям International Diabetes Federation (IDF).

Результаты и обсуждение. Медиана уровня HOMA-IR у больных РА составила 1,7 [1,1; 3,2]. Индекс HOMA-IR коррелировал с возрастом ($r=0,3$; $p=0,04$), индексом массы тела ($r=0,6$; $p<0,001$), окружностью талии ($r=0,6$; $p<0,001$), концентрацией общего холестерина ($r=0,3$; $p=0,02$) и триглицеридов (ТГ; $r=0,5$; $p<0,001$). ИР выявлена у 15 (31,9%) больных РА. В зависимости от наличия ИР все пациенты разделены на две группы: в первую вошли больные с ИР ($n=15$), во вторую – без ИР ($n=32$). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и активности РА, проводимой терапии, но у больных РА с ИР чаще, чем при отсутствии ИР, встречались абдоминальное ожирение (100,0 и 37,5%), гипертриглицеридемия (33,3 и 6,3%) и индекс атерогенности (ИА) $>3,0$ (40,0 и 6,3% соответственно; $p<0,05$ для всех случаев). МС по критериям NCEP/ATPIII диагностирован в 46,7% случаев при наличии ИР и в 6,3% – при отсутствии ИР, МС по критериям IDF – в 60,0 и 12,5% случаев соответственно ($p<0,01$ для всех). Различий между группами по частоте артериальной гипертензии, инфарктов миокарда или операций по его реваскуляризации не выявлено.

Выводы. Более 30% больных РА без СД имеют ИР (HOMA-IR $\geq 2,77$). ИР при РА ассоциируется с ожирением, увеличением уровня ТГ в крови и проатерогенным липидным профилем. Использование критериев МС не всегда позволяло заподозрить ИР у пациентов с РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; инсулинорезистентность; липидный профиль; абдоминальное ожирение; метаболический синдром.

Для ссылки: Кондратьева ЛВ, Попкова ТВ, Насонов ЕЛ. Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом. Научно-практическая ревматология. 2019;57(3):280-283.

INSULIN RESISTANCE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: RELATIONSHIP TO LIPID METABOLISM DISORDERS AND METABOLIC SYNDROME Kondratyeva L.V.¹, Popkova T.V.¹, Nasonov E.L.^{1,2}

Objective: to determine the incidence of insulin resistance (IR) in patients with rheumatoid arthritis (RA) and to assess the relationship of IR to blood lipid profile changes and the presence of metabolic syndrome (MS).

Subjects and methods. The investigation enrolled 47 RA patients (41 women and 6 men) without a history of diabetes mellitus (DM) and with normal fasting glucose levels during examination. The patients' median age was 56 [39; 62] years; disease duration – 6 [5; 14] years. Most of the patients had low (40.4%) or moderate (42.6%) RA activity (DAS28). IR was diagnosed using the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index 2.77. The presence of MS was assessed by the National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) criteria and the International Diabetes Federation (IDF) criteria.

Results and discussion. The median HOMA-IR value in RA patients was 1.7 [1.1; 3.2]. The HOMA-IR index correlated with age ($r=0.3$; $p=0.04$), body mass index ($r=0.6$; $p<0.001$), waist circumference ($r=0.6$; $p<0.001$), and the concentrations of total cholesterol ($r=0.3$; $p=0.02$) and triglycerides (TG) ($r=0.5$; $p<0.001$). All the patients were divided into two groups: 1) 15 patients with IR; 2) 32 patients without IR. The patients of both groups were matched for sex, age, RA duration and activity, and therapy, but the RA patients with IR more often had abdominal obesity (100.0 and 37.5%), hypertriglyceridemia (33.3 and 6.3%) and the atherogenic index >3.0 (40.0 and 6.3%, respectively; $p<0.05$ in all cases). MS was diagnosed using the NCEP/ATPIII criteria in 46.7% of cases with RI and in 6.3% of those without IR; MS was identified by the IDF criteria in 60.0 and 12.5% of cases, respectively ($p<0.01$ in all cases). There were no differences between groups in the incidence of hypertension, myocardial infarction, or in the frequency of surgeries for myocardial revascularization. **Conclusion.** More than 30% of RA patients without DM have IR (HOMA-IR ≥ 2.77). IR in RA is associated with obesity, elevated blood TG levels, and a proatherogenic lipid profile. The use of the criteria for MS could not always allow suspect IR in patients with RA.

Keywords: rheumatoid arthritis; insulin resistance; lipid profile; abdominal obesity; metabolic syndrome.

For reference: Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: relationship to lipid metabolism disorders and metabolic syndrome. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2019;57(3):280-283 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2019-280-283

При ревматоидном артрите (РА) заболеваемость сахарным диабетом (СД) 2-го типа выше, чем в общей популяции [1]. Предполагают, что это может быть связано как со снижением продукции инсулина под действием провоспалительных цитокинов, так и с высокой распространенностью инсулинорезистентности (ИР) [2]. ИР – самый ранний этап нарушений углеводного обмена, предиктор развития СД 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3]. В то же время не ясно, является ИР самостоятельным фактором риска прогрессирования атеросклероза у больных РА или большее значение имеют сопутствующие дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), ожирение.

В большинстве случаев ИР оценивают с помощью различных индексов, но их применение ограничено, так как определение концентрации инсулина, необходимое для расчета, не является стандартной процедурой в реальной клинической практике [4]. Предполагают, что ИР играет важную роль в развитии метаболического синдрома (МС), поэтому соответствие критериям МС часто расценивается как суррогатный маркер ИР [4, 5]. Однако распространенность МС сильно варьирует в зависимости от варианта используемых критериев, в том числе при РА [6]. Кроме того, ИР может встречаться и у больных без МС. В России ИР у больных ревматическими заболеваниями, в том числе РА, не изучалась.

Цель данного исследования – определить частоту ИР у больных РА и оценить взаимосвязь ИР с изменениями липидного профиля крови и наличием МС.

Материал и методы

В исследование включены 47 больных РА (41 женщина, 6 мужчин), наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие. *Критерии включения:* возраст старше 18 лет, достоверный диагноз РА по критериям Американской коллегии ревматологов / Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR) 2010 г. [7]. *Критерии исключения:* беременность и лактация, наличие СД в анамнезе, гипергликемия натощак (уровень глюкозы в венозной крови

≥6,1 ммоль/л) и/или прием сахароснижающих препаратов, а также острые или обострение хронических инфекций в момент обследования.

Медиана возраста пациентов составила 56 [39; 62] лет, длительности заболевания – 6 [5; 14] лет. Большинство больных были серопозитивными по ревматоидному фактору (РФ; 83,0%) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) (83,0%), имели низкую (40,4%) или умеренную (42,6%) активность РА по индексу DAS28. Терапию метотрексатом получали 27 (57,4%) пациентов, другие базисные противовоспалительные препараты (БПВП) – 11 (23,4%), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – 8 (17,0%), глюкокортикоиды (ГК) – 24 (51,1%), статины – 5 (10,6%) больных.

У всех пациентов исследовали уровни глюкозы, липидов [общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ)] на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas C311 (Roche Diagnostics, Германия) и иммунореактивного инсулина натощак, С-пептида с помощью микропланшетного ридера Tecan Sunrise (Tecan, Австрия), электрохемилюминесцентного анализатора Cobas e411 (Roche Diagnostics, Германия). Для оценки ИР рассчитывали индекс Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR) по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкЕд/мл)} / 22,5 [8].$$

Значение индекса НОМА-IR ≥2,77 соответствовало наличию ИР. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}) / \text{ХС ЛВП} [9].$$

Значение ИА >3,0 расценивали как проатерогенное.

Наличие МС оценивали по критериям National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP/ATPIII) и критериям International Diabetes Federation (IDF) [10, 11]. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировали при окружности талии (ОТ) ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин. Признаком избыточной массы тела считали индекс массы тела (ИМТ) ≥25 кг/м².

Статистическую обработку материала проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для описания количественных признаков представлены медиана (Ме) [25-й; 75-й перцентили]. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна–Уитни, по качественным признакам – χ²-тест с поправкой по Fisher. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

В целом медиана уровня НОМА-IR у больных РА составила 1,7 [1,1; 3,2]. Индекс НОМА-IR коррелировал с возрастом (r=0,3; p=0,04), ИМТ (r=0,6; p<0,001), ОТ (r=0,6; p<0,001), концентрацией ОХС (r=0,3; p=0,02) и ТГ (r=0,5; p<0,001).

ИР выявлена у 15 (31,9%) больных РА. В зависимости от наличия ИР все пациенты разделены на две группы: в первую вошли больные с ИР (n=15), во вторую – без ИР (n=32). Пациенты с ИР и без нее были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и активности РА, проводимой терапии (p>0,05) (табл. 1).

Таблица 1 Характеристика больных РА, n (%)

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)
Пол (женщины/мужчины), n (%)	12 (80,0) / 3 (20,0)	29 (90,6) / 3 (9,4)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	58 [45; 66]	53 [34; 61]
Длительность РА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 14]	5 [4; 14]
Активность РА по DAS28, n (%):		
низкая (DAS28 <3,2)	7 (46,7)	12 (37,5)
умеренная (3,2 ≤ DAS28 ≤5,1)	5 (33,3)	15 (46,9)
высокая (DAS28 >5,1)	3 (20,0)	5 (15,6)
Позитивность по РФ, n (%)	14 (93,3)	25 (78,1)
Позитивность по АЦЦП, n (%)	14 (93,3)	25 (78,1)
ГК, n (%)	5 (33,3)	19 (59,4)
Метотрексат, n (%)	8 (53,3)	19 (59,4)
ГИБП, n (%):		
ингибиторы ФНОα	0	3 (9,4)
тоцилизумаб	0	2 (6,3)
ритуксимаб	3 (20,0)	0
Статины, n (%)	3 (20,0)	2 (6,3)

Примечание. ФНОα – фактор некроза опухоли α.

Уровни глюкозы, инсулина и С-пептида при РА с ИР были выше, чем у больных без ИР (табл. 2). У двух пациентов без ИР с нормогликемией концентрация С-пептида оказалась ниже референсного интервала (<1,1 нг/мл).

В группе РА с ИР курильщиков на момент обследования не было, в группе без ИР курили 6 (18,8%) пациентов (p>0,05). АГ встречалась у 10 (66,7%) больных с ИР и 13 (40,6%) пациентов без ИР, инфаркт миокарда или операции по реваскуляризации миокарда перенесли ранее 1 (6,7%) и 3 (9,4%) больных, соответственно (во всех случаях p>0,05). Концентрации ОХС, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП в группах с ИР и без нее оказались сопоставимы, но больные РА с ИР чаще, чем пациенты без ИР, имели гипертриглицеридемию (33,3 и 6,3%; p=0,03) и проатерогенный ИА (40,0 и 6,3%; p=0,01 соответственно). При наличии ИР уровень ТГ был выше, чем при ее отсутствии (табл. 3).

Медиана ИМТ в первой группе была выше, чем во второй (29,7 [25,1; 32,5] и 22,4 [20,3; 26,5] кг/м² без ИР соответственно; p=0,0003). АО, избыточная масса тела и ожирение по ИМТ, МС по критериям NСЕР/АТРIII и критериям IDF при наличии ИР диагностировали чаще, чем при ее отсутствии (табл. 4).

Чувствительность критериев NСЕР/АТРIII для оценки ИР составила 47%, специфичность – 94%, прогностическая ценность положительного результата – 78%, прогностическая ценность отрицательного результата – 79%. Для критериев IDF данные показатели составили 60; 88; 69 и 82% соответственно (см. рисунок).

Обсуждение

ИР выявлена почти у трети (31,9%) больных РА без СД в анамнезе и с нормальным уровнем глюкозы натощак при обследовании. Следует учитывать, что частота ИР, как и частота СД 2-го типа, различается в разных странах и регионах из-за генетических особенностей, традиционных диетических предпочтений и образа жизни. По данным литературы, частота ИР при РА колеблется от 53 до 89% [12–15], что значительно выше, чем в представленной работе. Возможно, это обусловлено применением менее жестких критериев для определения ИР. В единственном исследовании, в котором использовался сходный критерий (значение НОМА-IR >2,75), частота ИР оказалась гораздо ниже (21%) и сопоставима с полученными нами результатами [16].

Мы не выявили корреляции ИР с активностью РА, СОЭ и уровнем СРБ, возможно, из-за небольшого размера выборки, хотя в большинстве работ подобная взаимосвязь была прослежена [12–15, 17–19]. Однако в нескольких исследованиях у больных ранним и развернутым РА активность воспаления не оказывала существенного влияния на индекс НОМА-IR [13, 20, 21].

Наиболее важным фактором риска ИР при РА, как и в общей популяции, является ожирение [15–18, 21]. Избыточную массу тела по ИМТ имели 80,0% наших больных с ИР и только 28,1% без нее, а АО диагностировано у 100,0 и 37,5% пациентов соответственно. Использование критериев МС не всегда позволяло заподозрить ИР у пациентов с РА. Более чувствительными для диагностики ИР были критерии IDF, более специфичными – критерии NСЕР/АТРIII. Ранее тенденцию к увеличению числа компонентов МС (p=0,059) и вероятности наличия МС по критериям NСЕР/АТРIII (p=0,062) у больных РА с ИР отметили G. La Montagna и соавт. [13]. В работе С.Р. Chung и соавт. [22] у пациентов с РА и МС был выше индекс НОМА-IR.

В серии исследований продемонстрирована ассоциация ИР с субклиническими признаками атеросклероза (утолщением комплекса интима–медиа [13], наличием атеросклеротических бляшек [20], кальцинозом коронарных артерий [18]). Однако по данным J.T. Giles и соавт. [19], при динамическом наблюдении исходный индекс НОМА-IR не коррелировал с изменениями указанных параметров, поэтому вопрос о роли ИР в патогенезе ССО при РА остается открытым. Мы не обнаружили увеличения частоты перенесенных ИМ и операций по реваскуляризации миокарда у больных с ИР. В то же время при ИР чаще встречались проатерогенный липидный профиль крови и гипертриглицеридемия, что свидетельствует о возможности более быст-

Таблица 2 Показатели углеводного обмена, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,5 [5,2; 5,6]	4,8 [4,6; 5,3]	0,0001
Инсулин, мкЕд/мл	15,8 [13,1; 20,1]	6,7 [4,7; 8,1]	<0,0001
НОМА-IR	3,9 [3,2; 5,0]	1,4 [1,0; 1,7]	<0,0001
С-пептид, нг/мл	3,2 [2,5; 4,3]	1,7 [1,4; 2,1]	<0,0001

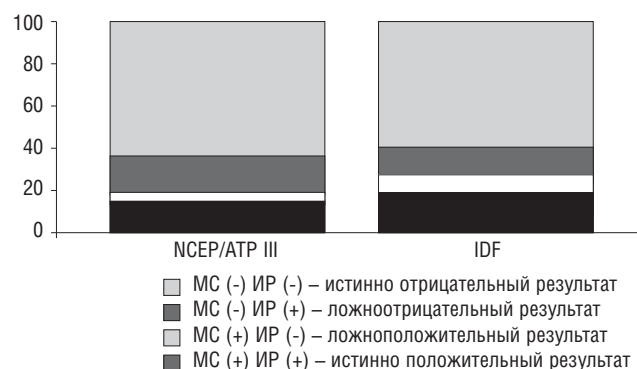
Таблица 3 Липидный профиль, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)	p
ОХС, ммоль/л	5,5 [4,8; 6,5]	5,2 [4,3; 5,8]	0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,7 [1,3; 1,9]	1,7 [1,6; 2,1]	0,25
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 [2,5; 4,2]	2,9 [2,1; 3,5]	0,12
ТГ, ммоль/л	1,3 [0,8; 2,2]	0,9 [0,7; 1,1]	0,007
ИА	2,3 [1,5; 3,4]	1,8 [1,3; 2,4]	0,11

Примечание. ИА – индекс атерогенности.

Таблица 4 Ожирение и МС, n (%)

Параметры	1-я группа – РА с ИР (n=15)	2-я группа – РА без ИР (n=32)	p
АО	15 (100)	12 (37,5)	0,0002
ИМТ ≥25кг/м ²	12 (80,0)	9 (28,1)	0,001
МС по критериям NСЕР/АТРIII	7 (46,7)	2 (6,3)	0,003
МС по критериям IDF	9 (60,0)	4 (12,5)	0,001



Распределение положительных и отрицательных результатов определения ИР с помощью критериев МС

рого прогрессирования атеросклероза у этих пациентов в будущем. Сходные данные о взаимосвязи индекса НОМА-IR и уровней ОХС, ТГ получены другими авторами, в том числе при раннем РА до назначения патогенетической терапии [15, 20, 21]. Если данный факт подтвердится в более масштабных исследованиях, обнаружение гипертриглицеридемии у больного РА может послужить основанием для его дополнительного обследования в отношении ИР и/или включения пациента в группу риска по СД 2-го типа.

Заключение

Таким образом, более 30% больных РА без СД 2-го типа в анамнезе с нормальным уровнем глюкозы в венозной крови имеют нарушение углеводного обмена в виде ИР, ассоциирующейся с ожирением, увеличением уровня ТГ в крови и проатерогенным липидным профилем крови. Использование критериев МС не всегда позволяет заподо-

зрить ИР у пациентов с РА. Более чувствительными для диагностики ИР являются критерии IDF, более специфичными – критерии NCEP/АТР. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения ранних проявлений развития ИР у больных РА и своевременного начала профилактических мероприятий.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

- Solomon DH, Love TJ, Canning C, Schneeweiss S. Risk of diabetes among patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2114-7. doi: 10.1136/ard.2009.125476
- Hoes JN, van der Goes MC, van Raalte DH, et al. Glucose tolerance, insulin sensitivity and β -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1887-94. doi: 10.1136/ard.2011.151464
- Caccamo G, Bonura F, Bonura F, et al. Insulin resistance and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):672-5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.033
- Майоров АЮ, Урбанова КА, Галстян ГР и др. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. Ожирение и метаболизм. 2009;6(2):19-23 [Maiorov AY, Urbanova KA, Galstyan GR, et al. Methods for quantifying insulin resistance. *Ozhirenie i metabolizm = Obesity and metabolism*. 2009;6(2):19-23 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5313
- Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. *Ann Rev Med*. 1993;44:121-31. doi: 10.1146/annurev.me.44.020193.001005
- Hallajzadeh J, Safiri S, Mansournia MA, et al. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):170361. doi: 10.1371/journal.pone.0170361
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(9):1580-8. doi: 10.1136/ard.2010.138461
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9. doi: 10.1007/BF00280883
- Удачкина ЕВ, Новикова ДС, Попкова ТВ и др. Динамика липидных параметров крови у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели» (по данным 18-месячного наблюдения). Научно-практическая ревматология. 2016;54(2):164-70 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Time course of changes in blood lipid parameters in patients with early rheumatoid arthritis during treat-to-target antirheumatic therapy: according to 18-month follow-up findings. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(2):164-70 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-164-170
- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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(19):2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486
- Hanley AJ, Karter AJ, Williams K, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation*. 2005;112(24):3713-21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559633
- Bradham WS, Ormseth MJ, Oeser A, et al. Insulin resistance is associated with increased concentrations of NT-proBNP in rheumatoid arthritis: IL-6 as a potential mediator. *Inflammation*. 2014;37(3):801-8. doi: 10.1007/s10753-013-9799-4
- 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(2):130-5. doi: 10.3132/dvdr.2007.031
- Müller R, Kull M, Polluste K, et al. The metabolic profile in early rheumatoid arthritis: a high prevalence of metabolic obesity. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):21-7. doi: 10.1007/s00296-016-3464-9
- Shahin D, Eltoraby E, Mesbah A, Houssen M. Insulin resistance in early untreated rheumatoid arthritis patients. *Clin Biochem*. 2010;43(7-8):661-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.01.012
- Manrique-Arija S, Urena I, Valdivielso P, et al. Insulin resistance and levels of adipokines in patients with untreated early rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(1):43-53. doi: 10.1007/s10067-015-3106-8
- Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2765-75. doi: 10.1002/art.22053
- Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(7):2105-12. doi: 10.1002/art.23600
- Giles JT, Danielides S, Szklo M, et al. Insulin resistance in rheumatoid arthritis: disease-related indicators and associations with the presence and progression of subclinical atherosclerosis. *Arthritis Rheum*. 2015;67(3):626-36. doi: 10.1002/art.38986
- Pamuc ON, Unlu E, Cakir N. Role of insulin resistance in increased frequency of atherosclerosis detected by carotid ultrasonography in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006;33:2447-52.
- Mirjafari H, Farragher TM, Verstappen SMM, et al. Seropositivity is associated with insulin resistance in patients with early inflammatory polyarthritis: results from the Norfolk Arthritis Register (NOAR): an observational study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:159. doi: arthritis-research.com/content/13/5/R159
- Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;196:756-63. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.004