

**Patricia Ruiz imón<sup>1</sup>, Natalia Mena Vázquez<sup>2</sup>, Isabel Moreno Indias<sup>1</sup>, Sara Manrique Arija<sup>2</sup>, Laura Cano-García<sup>2</sup>, Francisco J. Tinahones<sup>1,3</sup>, Antonio Fernández Nebro<sup>2,3</sup>**

1. Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)- Plataforma BIONAND. CIBEROBN, Instituto de Salud Carlos III. 2 Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)-Plataforma BIONAND. UGC Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España. 3 Departamento de Medicina. Universidad de Málaga, España

## Introducción

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) presentan mayor prevalencia de resistencia a la insulina (RI) respecto a la población general, lo que aumenta su riesgo cardiovascular. Esta RI podría verse favorecida por la inflamación crónica, el uso de ciertos medicamentos y factores del estilo de vida. Existe una alteración de la microbiota intestinal y el desarrollo de la AR y la RI. Sin embargo, aún no se conocen los determinantes de una mayor prevalencia de RI en la AR, y mucho menos la implicación de la microbiota intestinal en estos pacientes.

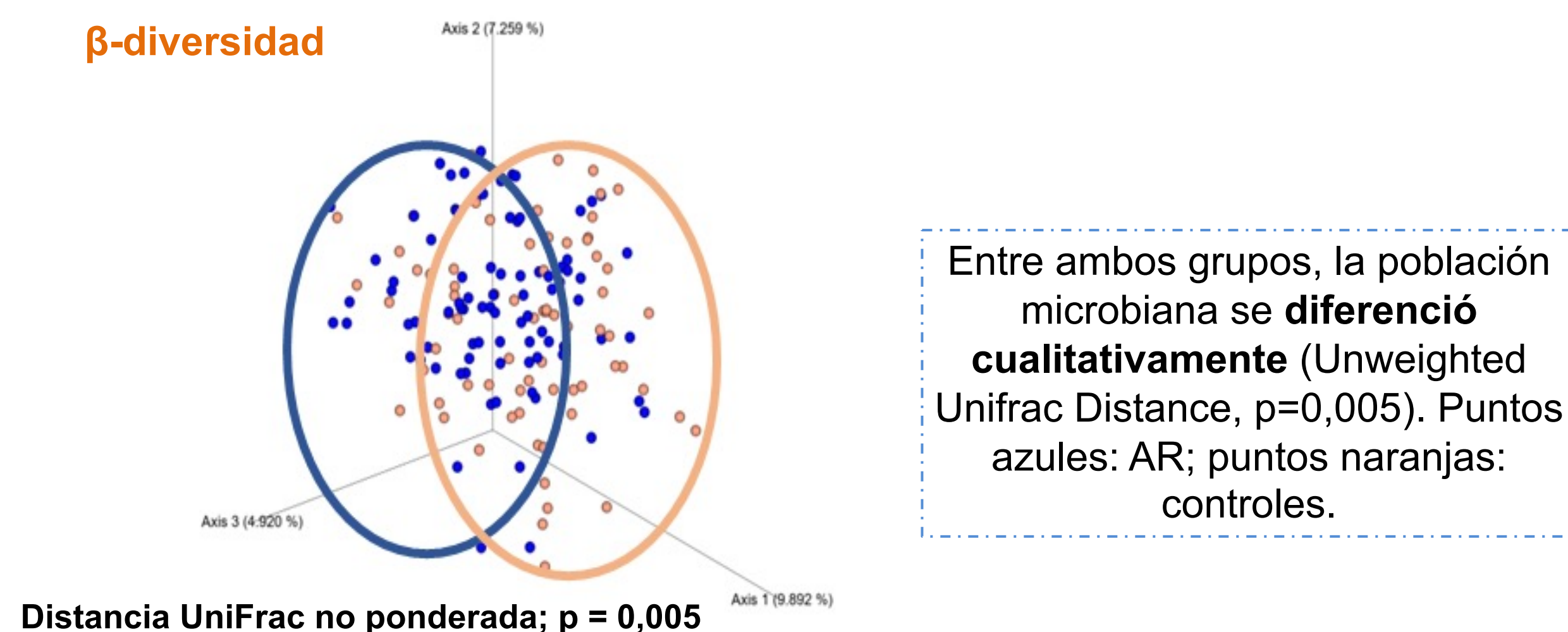
**Objetivo:** Analizar la relación de la microbiota intestinal con la resistencia a la insulina en pacientes con AR.

## Resultados

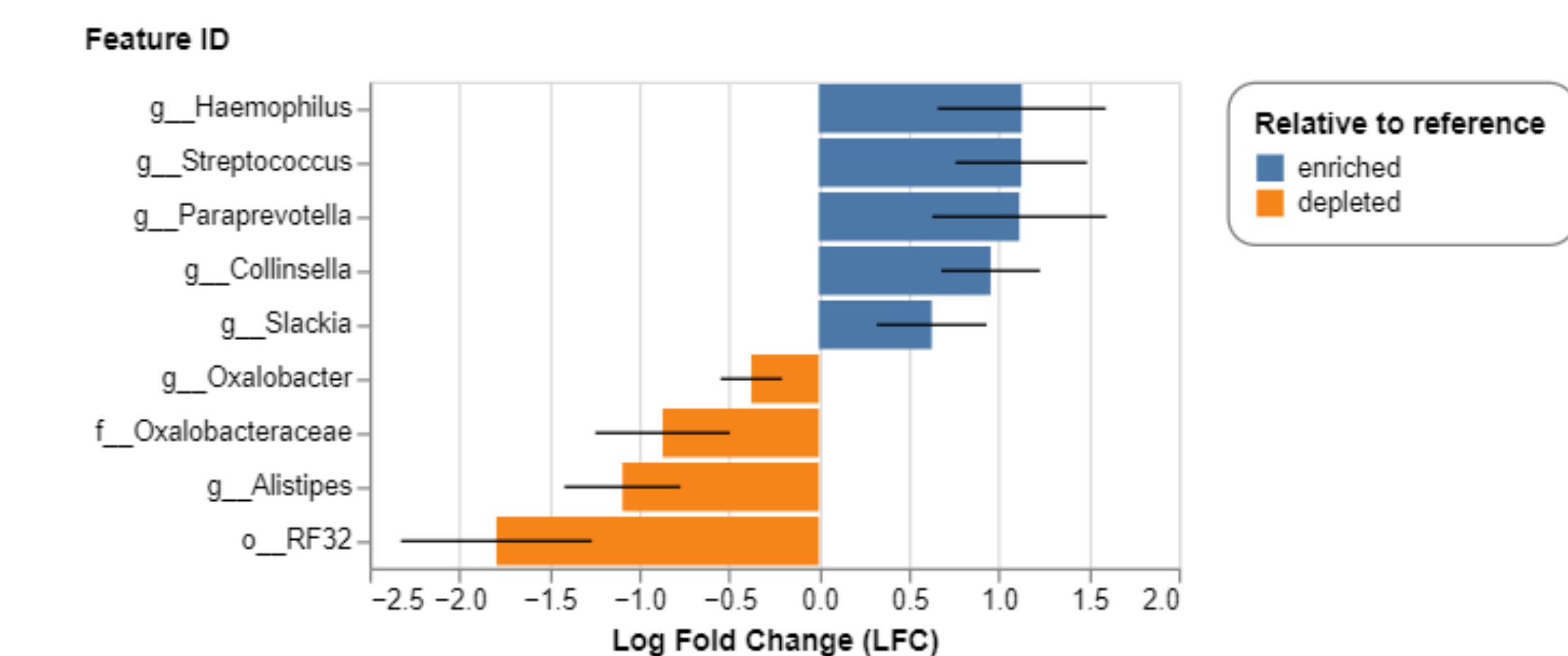
## 1. Características antropométricas y de laboratorio de los participantes

Variable	Controles n=71	AR n=85	p-valor
Edad en años, media (DE)	56,8 (10,9)	56,5 (10,6)	0,827
Sexo, mujer; n (%)	59 (83,1)	65 (76,5)	0,307
Hipertensión arterial, n (%)	18 (25,3)	21 (24,7)	0,926
Diabetes Mellitus, n (%)	0 (0)	1 (1,2)	0,359
Dislipemia, n (%)	14 (19,7)	20 (23,5)	0,566
Obesidad OMS, n (%)	21 (29,5)	29 (34,1)	0,832
Enfermedad cardiovascular, n (%)	5 (7,04)	15 (17,6)	<b>0,048</b>
<b>Características antropométricas</b>			
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media (DE)	27,6 (4,9)	28,3 (4,9)	0,380
Índice cintura/cadera, media (DE)	0,89 (0,09)	0,87 (0,09)	0,359
<b>Composición corporal por DEXA</b>			
Masa grasa total (kg), media (DE)	28,7 (10,0)	29,4 (9,5)	0,675
IMG (kg de grasa/m <sup>2</sup> ), media (DE)	35,9 (12,5)	36,7 (12,1)	0,707
Masa magra total (kg), media (DE)	39,1 (8,9)	40,6 (9,0)	0,305
IMGL (kg de masa magra/m <sup>2</sup> ), mediana (RIC)	46,4 (43,3-52,6)	46,3 (43,3-57,4)	0,505
<b>Características metabólicas</b>			
Colesterol total (mg/dL), mediana (RIC)	209,0 (185,0-238,0)	196,0 (173,0-223,5)	<b>0,020</b>
Colesterol LDL (mg/dL), mediana (RIC)	133,0 (102,8-151,0)	111,4 (96,7-137,5)	<b>0,009</b>
Colesterol HDL (mg/dL), mediana (RIC)	59,0 (50,0-73,0)	59,0 (51,0-66,0)	0,557
Triglicéridos (mg/dL), mediana (RIC)	93,0 (66,0-126,0)	86,0 (69,0-123,0)	0,602
Glucemia (mg/dL), mediana (RIC)	80,0 (72,0-87,0)	78,0 (73,0-84,0)	0,449
Glucemia tras SOG (mg/dL), media (DE)	99,8 (26,6)	108,9 (28,9)	<b>0,045</b>
Insulina ( $\mu$ U/mL), mediana (RIC)	8,6 (6,3-12,9)	9,3 (5,9-12,7)	0,780
HbA1c (%)	5,4 (0,5)	5,5 (0,6)	0,313
HOMA-IR $\geq$ 2,29, n (%)	22 (30,9)	24 (28,2)	0,708
QUICKI $\leq$ 0,33, n (%)	22 (30,9)	24 (28,2)	0,708
<b>Adipocitoquinas, lipoproteínas, y interleuquinas</b>			
IL-6 (pg/mL), mediana (RIC)	4,3 (3,2-6,5)	11,1 (5,6-19,3)	<b>&lt;0,001</b>
IL-1 $\beta$ (pg/mL), mediana (RIC)	2,8 (2,6-3,5)	4,3 (4,2-4,5)	<b>&lt;0,001</b>
TNF- $\alpha$ (pg/mL), mediana (RIC)	3,5 (3,0-4,5)	5,8 (3,7-24,8)	<b>&lt;0,001</b>
Adiponectina (ng/mL), mediana (RIC)	8553,2 (6446,6-12886,1)	11399,5 (7764,1-14562,9)	<b>0,022</b>
Resistina (ng/mL), mediana (RIC)	7,4 (5,7-9,5)	7,2 (5,5-9,3)	0,549
Leptina (ng/mL), mediana (RIC)	21,6 (9,3-38,5)	18,9 (10,1-37,9)	0,662

## 2. Características de la microbiota intestinal en pacientes con artritis reumatoide y controles



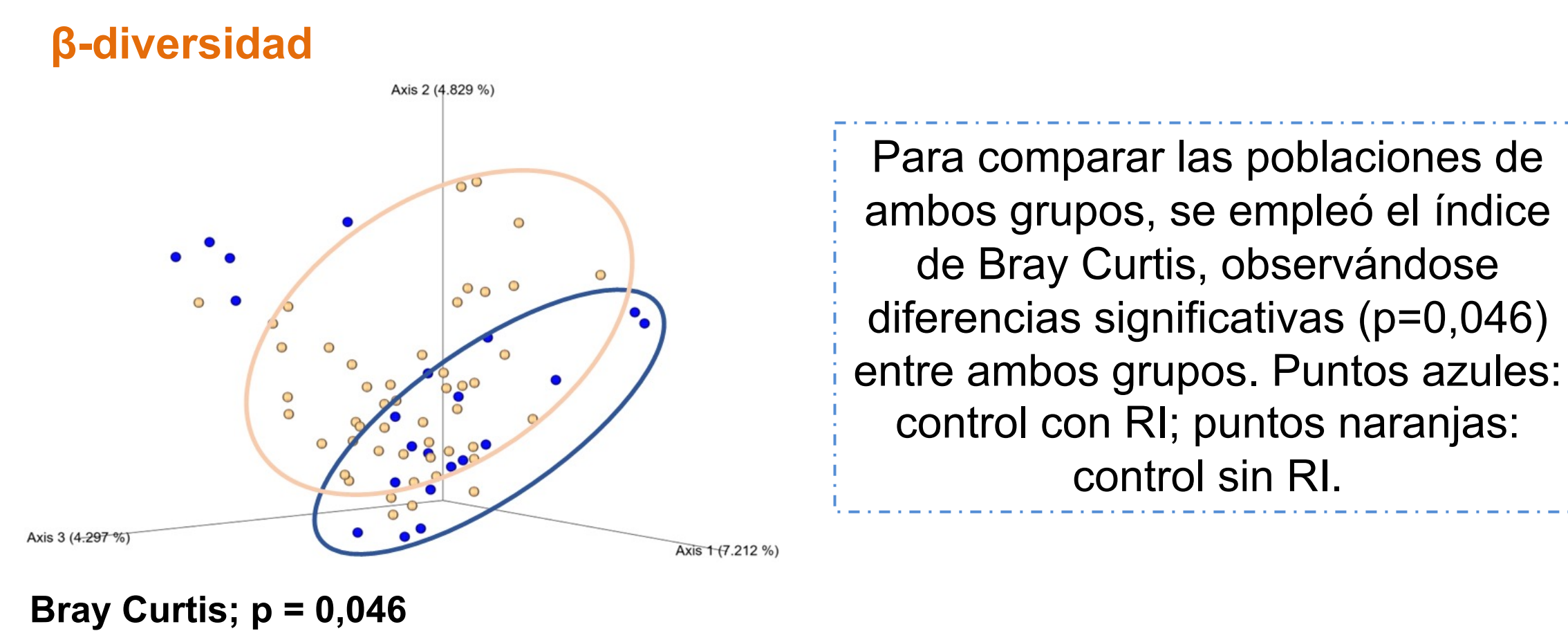
### 3. Diferencias en la abundancia de la microbiota intestinal respecto a AR



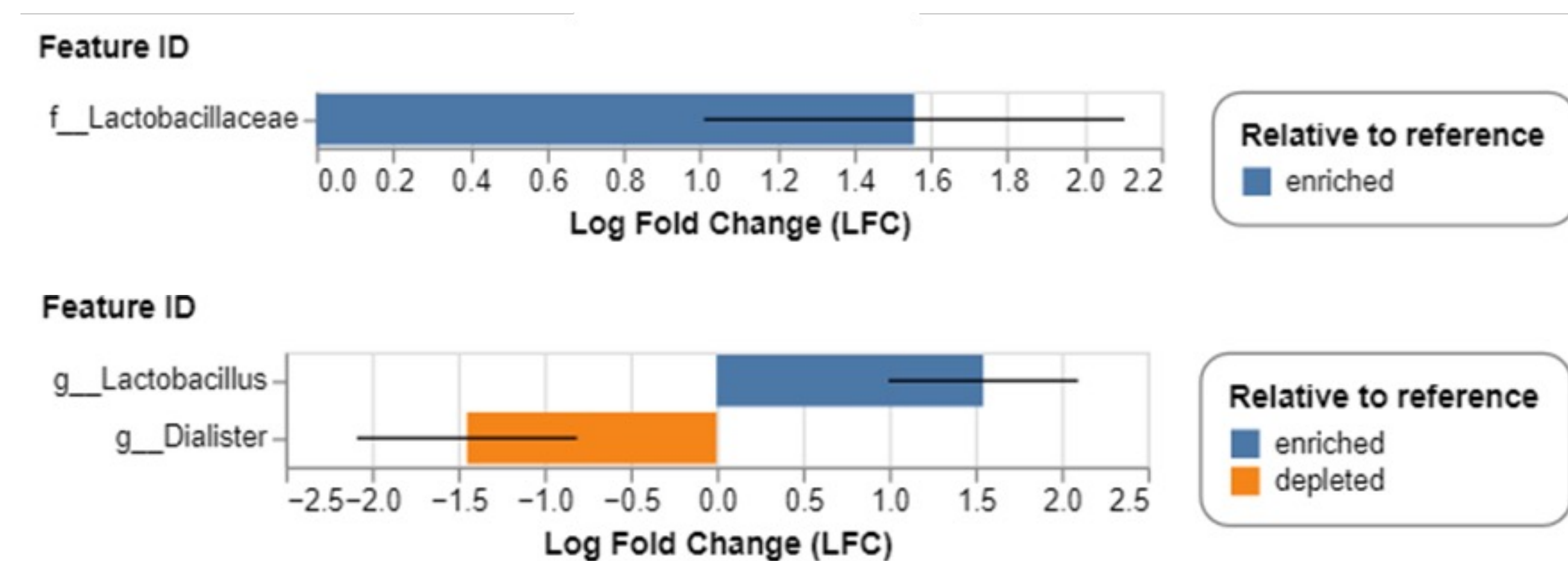
#### 4. Características antropométricas y de laboratorio de los controles con y sin resistencia a la insulina

Variable	Control HOMA-IR <2.29 n=49	Control HOMA-IR ≥2.29 n=22	p-valor
Edad en años, media (DE)	55,6 (11,6)	59,7 (8,7)	0,138
Sexo, mujer; n (%)	43 (87,7)	16 (72,7)	0,118
Hipertensión arterial, n (%)	10 (20,4)	8 (36,3)	0,153
Diabetes Mellitus, n (%)	0 (0)	0 (0)	---
Dislipemia, n (%)	6 (12,2)	8 (36,3)	<b>0,018</b>
Obesidad OMS, n (%)	10 (20,4)	11 (50)	<b>0,018</b>
Enfermedad cardiovascular, n (%)	4 (8,1)	1 (4,5)	0,582
<b>Características antropométricas</b>			
IMC (kg/m²), media (DE)	26,2 (4,1)	30,8 (5,1)	<b>&lt;0,001</b>
Índice cintura/cadera, media (DE)	0,87 (0,09)	0,93 (0,06)	<b>0,009</b>
<b>Composición corporal por DXA</b>			
Masa grasa total (kg), media (DE)	26,9 (9,7)	33,2 (9,7)	<b>0,018</b>
IMG (kg de grasa/m²), media (DE)	33,7 (12,4)	41,2 (11,5)	<b>0,024</b>
Masa magra total (kg), media (DE)	37,2 (7,9)	43,6 (9,7)	<b>0,007</b>
IMGL (kg de masa magra/m²), mediana (RIC)	44,9 (42,6-49,7)	52,5 (46,3-62,0)	<b>0,003</b>
<b>Características metabólicas</b>			
Colesterol total (mg/dL), mediana (RIC)	216,0 (187,0-237,5)	206,0 (181,0-248,7)	0,955
Colesterol LDL (mg/dL), mediana (RIC)	132,8 (99,3-150,0)	133,0 (109,0-154,5)	0,563
Colesterol HDL (mg/dL), mediana (RIC)	63,0 (54,0-78,5)	51,0 (46,7-60,2)	<b>0,001</b>
Triglicéridos (mg/dL), mediana (RIC)	82,0 (61,0-104,0)	121,5 (93,7-172,2)	<b>&lt;0,001</b>
Glucemia (mg/dL), mediana (RIC)	78,0 (69,0-84,0)	85,0 (78,0-91,2)	<b>0,023</b>
Glucemia post OGTT (mg/dL), media (DE)	93,5 (24,3)	114,1 (26,4)	<b>0,002</b>
Insulina (µU/mL), mediana (RIC)	7,0 (5,1-9,0)	15,9 (12,7-19,1)	<b>&lt;0,001</b>
HbA1c (%)	5,3 (0,4)	5,6 (0,5)	<b>0,007</b>
<b>Adipocitoquinas, lipoproteínas, y interleuquinas</b>			
IL-6 (pg/mL), mediana (RIC)	4,0 (3,2-5,5)	5,4 (2,6-10,1)	0,172
IL-1β (pg/mL), mediana (RIC)	2,7 (2,6-3,9)	2,8 (2,6-3,4)	0,704
TNF-α (pg/mL), mediana (RIC)	3,4 (2,8-4,3)	3,9 (3,0-5,4)	0,112
Adiponectina (ng/mL), mediana (RIC)	9412,7 (6982,0-14105,0)	7411,8 (4438,6-8778,6)	<b>0,010</b>
Resistina (ng/mL), mediana (RIC)	7,3 (5,3-8,7)	8,4 (6,9-11,2)	<b>0,035</b>
Leptina (ng/mL), mediana (RIC)	18,0 (8,8-36,9)	29,3 (16,1-44,1)	0,072

## 5. Características de la microbiota intestinal en controles con y sin resistencia a la insulina



## 6. Diferencias en la abundancia de la microbiota intestinal respecto a controles con RI



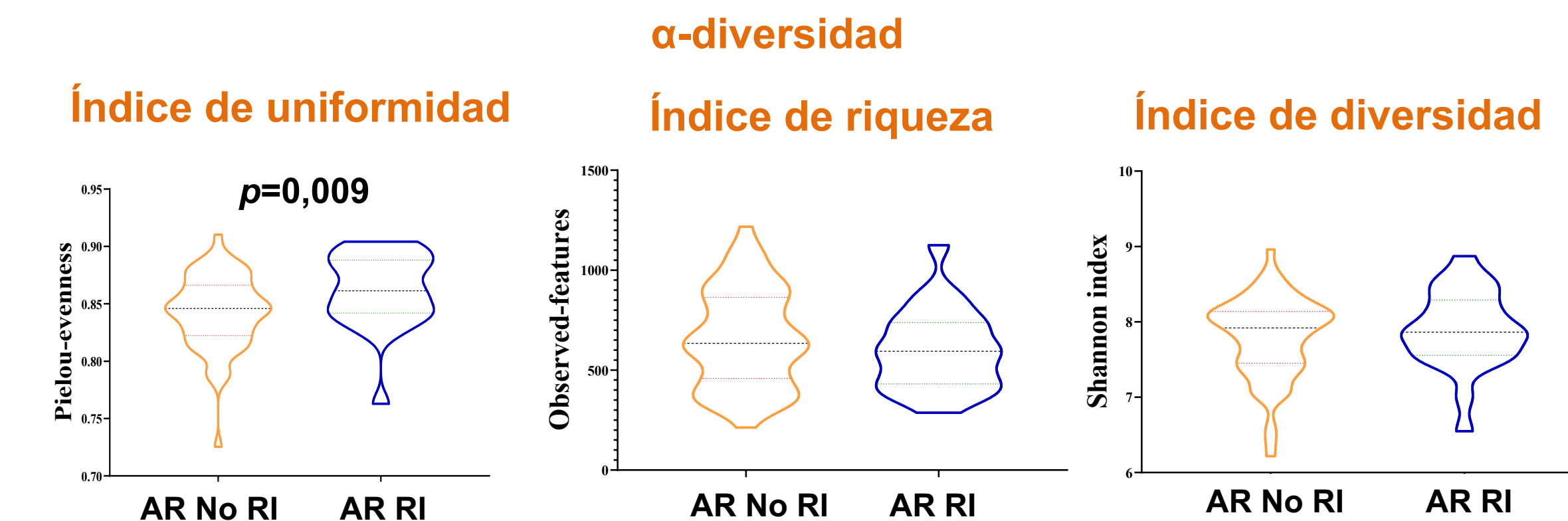
## Métodos

- Estudio transversal: 85 pacientes AR y 71 controles pareados por sexo y edad.
- Los participantes fueron clasificados en grupos resistentes y no resistentes a la insulina, según el HOMA-IR ( $\geq 2.29$ ).
- Recogida de muestras (heces y sangre) y variables clínico-analíticas.
- La composición corporal se midió mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA).
- Niveles plasmáticos de adipocitoquinas, lipoproteínas e interleuquinas mediante kits de ELISA específicos.
- La microbiota intestinal se evaluó mediante la secuenciación del gen 16S ARN ribosómico.

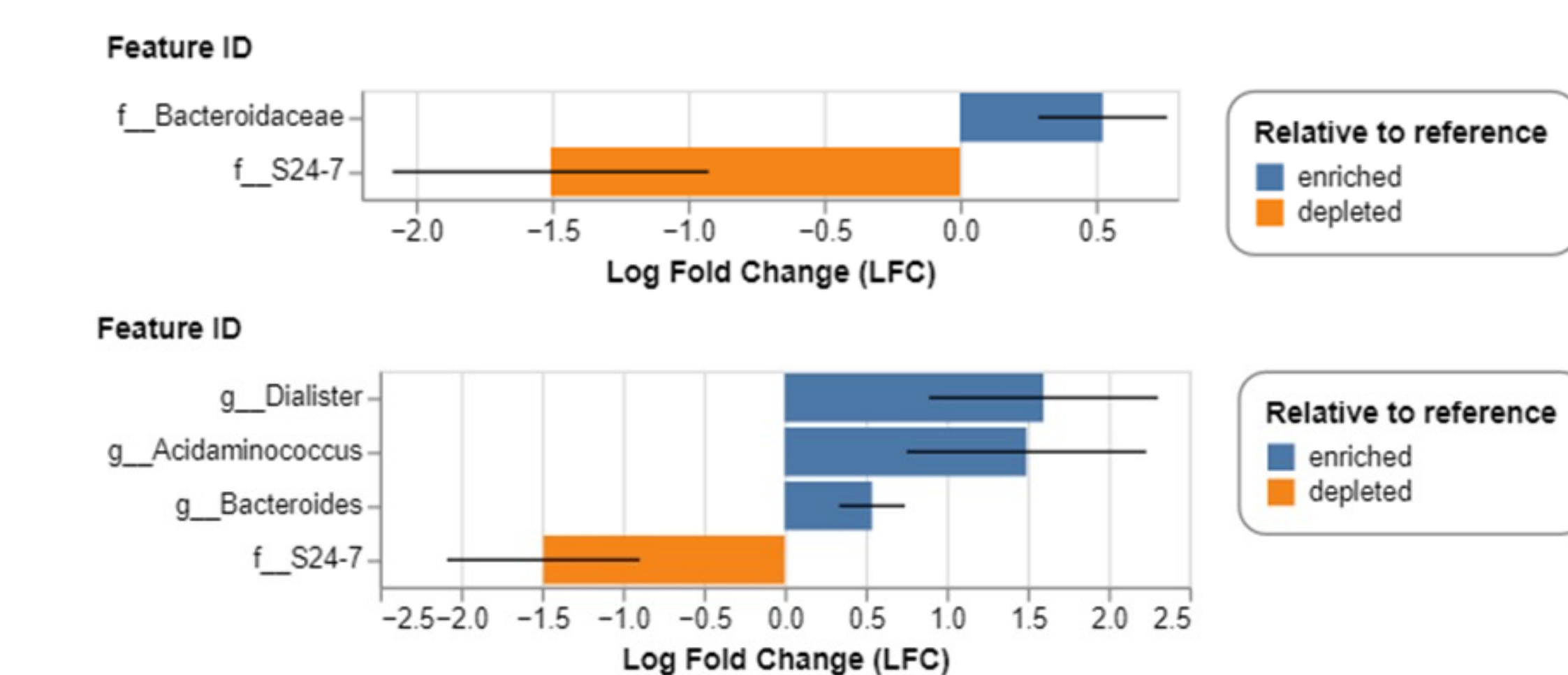
## 7. Características antropométricas y de laboratorio de los pacientes con artritis reumatoide con y sin resistencia a la insulina

Variable	AR HOMA-IR <2.29	AR HOMA-IR ≥2.29	p-value
	n=61	n=24	
Edad en años, media (DE)	56,1 (11,5)	57,7 (8,1)	0,453
Sexo, mujer; n (%)	49 (80,3)	16 (66,6)	0,181
Hipertensión arterial, n (%)	15 (24,6)	6 (25,0)	0,969
Diabetes Mellitus, n (%)	0 (0)	1 (4,2)	0,109
Dislipemia, n (%)	12 (19,7)	8 (33,3)	0,181
Obesidad OMS, n (%)	15 (24,6)	14 (58,3)	<b>0,001</b>
Enfermedad cardiovascular, n (%)	8 (13,1)	7 (29,2)	0,081
<b>Características antropométricas</b>			
IMC (kg/m²), media (DE)	26,9 (3,9)	31,7 (5,5)	<b>&lt;0,001</b>
Índice cintura/cadera, media (DE)	0,86 (0,09)	0,91 (0,08)	<b>0,031</b>
Composición corporal por DEXA			
Masa grasa total (kg), media (DE)	27,1 (7,7)	35,3 (11,4)	<b>&lt;0,001</b>
IMG (kg de grasa/m²), media (DE)	33,9 (9,7)	43,9 (14,6)	<b>&lt;0,001</b>
Masa magra total (kg), media (DE)	39,4 (9,1)	43,9 (7,8)	<b>0,035</b>
IMGL (kg de masa magra/m²), mediana (RIC)	45,1 (42,1-51,9)	53,1 (45,9-61,8)	<b>0,001</b>
<b>Características metabólicas</b>			
Colesterol total (mg/dL), mediana (RIC)	196,0 (174,5-223,5)	191,0 (167,0-227,2)	0,736
Colesterol LDL (mg/dL), mediana (RIC)	112,0 (96,2-140,5)	108,9 (97,4-133,5)	0,773
Colesterol HDL (mg/dL), mediana (RIC)	60,0 (53,5-68,5)	54,5 (38,7-64,7)	<b>0,030</b>
Triglicéridos (mg/dL), mediana (RIC)	84,0 (65,0-109,0)	120,0 (81,2-205,7)	<b>0,005</b>
Glucemia (mg/dL), mediana (RIC)	76,0 (71,0-80,0)	85,0 (78,2-100,7)	<b>&lt;0,001</b>
Glucemia post OGTT (mg/dL), media (DE)	103,2 (22,8)	123,5 (37,3)	<b>0,018</b>
Insulina (µU/mL), mediana (RIC)	7,5 (5,4-9,7)	14,1 (12,6-19,1)	<b>&lt;0,001</b>
HbA1c (%)	5,4 (0,5)	5,8 (0,8)	0,075
<b>Adipocitoquinas, lipoproteínas, y interleuquinas</b>			
IL-6 (pg/mL), mediana (RIC)	9,9 (4,9-19,3)	11,6 (7,7-21,6)	0,169
IL-1β (pg/mL), mediana (RIC)	4,3 (4,2-4,5)	4,4 (4,2-4,5)	0,653
TNF-α (pg/mL), mediana (RIC)	5,8 (3,7-23,2)	5,6 (3,6-27,8)	0,977
Adiponectina (ng/mL), mediana (RIC)	12188,6 (8158,6-15177,9)	9729,7 (7528,1-12544,4)	0,114
Resistina (ng/mL), mediana (RIC)	7,2 (5,5-9,0)	7,9 (5,7-10,1)	0,409
Leptina (ng/mL), mediana (RIC)	14,1 (8,3-26,5)	35,8 (17,3-55,8)	<b>&lt;0,001</b>

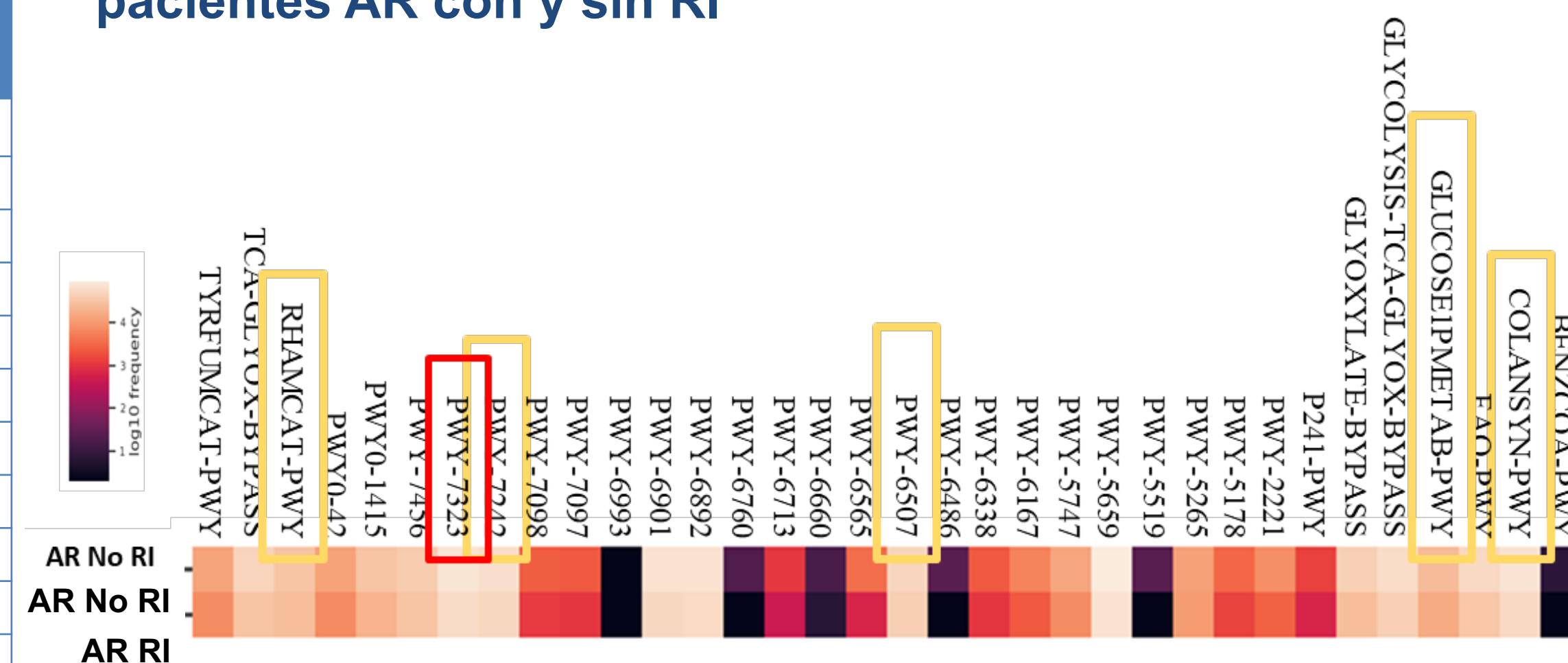
## 8. Características de la microbiota intestinal en pacientes con artritis reumatoide con y sin resistencia a la insulina



## 9. Diferencias en la abundancia de la microbiota intestinal respecto a AR con RI



## 10. Perfil metabólico de la microbiota intestinal entre pacientes AR con y sin RI



Los cambios observados en la composición de la microbiota intestinal se vieron también reflejados en la funcionalidad de la misma. Hallándose que los pacientes con RI exhibían un aumento en vías relacionadas con la producción de lipopolisacárido (rojo), y en las vías encargadas de la generación y degradación de carbohidratos (amarillo).

## 11. Modelo de regresión logística de factores asociados con la resistencia a la insulina en pacientes con artritis reumatoide

Variable	Multivariante OR (95% CI)	p-valor
IMC	1,65 (1,15-2,37)	0,006
DAS28-promedio	2,78 (1,12-6,93)	0,028
Leptina, ng/ml	1,10 (1,02-1,19)	0,006
IL-1 $\beta$ , pg/ml	1,73 (1,07-2,79)	0,023
Índice de masa grasa	0,80 (0,66-0,97)	0,026
g_ <i>Bacteroides</i>	6,10 (1,03-36,12)	0,046

**Naglekerke R2 = 0,570**  
Las variables incluidas: sexo (mujer), edad en años, índice de masa corporal  
DAS28-promedio, Leptina, IL-1β, índice de masa grasa, g *Bacteroides*.

## Conclusiones

- Los pacientes con AR que presentan RI poseen un perfil de microbiota intestinal diferente al de los sujetos sanos o aquellos pacientes sin RI.
- El género *Bacteroides* se asoció con la RI.

