

TNF-alfa e insulino-resistenza: effetti metabolici del blocco terapeutico *in vivo*

TNF-alpha and insulin-resistance: metabolic effects of in vivo therapeutic blockade

F. Ursini

Unità di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catanzaro "Magna Graecia"

SUMMARY

Insulin resistance is a key pathophysiologic feature of obesity, type 2 diabetes mellitus and prediabetic states (impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance). TNF- α , a proinflammatory cytokine, plays an important role in the pathogenesis of insulin resistance associated with inflammation during the course of rheumatic diseases. Therapies aimed at neutralizing TNF- α , such as the monoclonal antibody infliximab, represent a relatively new approach in the treatment of rheumatic diseases and allow to obtain significant results in terms of control of the inflammatory process. In this article we reviewed the scientific evidence published in the literature about a potential role of TNF- α blockade in improving insulin resistance in rheumatic patients without diabetes.

Reumatismo, 2009; 61(4):254-259

Ruolo del TNF- α nella patogenesi dell'insulino-resistenza

Il TNF- α è una citochina omotrimerica prodotta in eccesso durante gli stati di infiammazione che esiste in forma transmembranaria e solubile. La forma transmembranaria, dal peso molecolare di 26 kDa, viene clivata da un enzima, il TNF- α converting enzyme (TACE) portando al rilascio della forma solubile circolante dal peso di circa 17 kDa (1, 2).

Nonostante entrambe le forme di TNF- α siano funzionali, la forma solubile sembra essere più attiva e interagisce con i recettori TNFR1 e TNFR2 per esplicare la sua azione biologica (3).

TNFR1 e TNFR2 sono recettori presenti sulla superficie di alcuni tipi cellulari come macrofagi, linfociti, cheratinociti e cellule endoteliali. Il legame del TNF- α ai recettori TNFR1 o TNFR2 facilita la

traslocazione del fattore di trascrizione nucleare NF-kappaB verso il nucleo, dove esso induce la trascrizione di geni che codificano per una serie di citochine che contribuiscono al perpetuarsi della cascata infiammatoria (4, 5).

Oltre alla forma membranaria dei recettori per TNF- α , esistono in natura recettori solubili, come il recettore p75, che sembrano agire da inibitori competitivi e che quindi impediscono il legame del TNF- α ai recettori presenti in membrana (6, 7). L'attività e la reale quantità di questi recettori è comunque insufficiente per bloccare la cascata infiammatoria innescata dal TNF- α negli stati di malattia (8).

Con il termine di insulino-resistenza viene definita la ridotta capacità della cellula di rispondere adeguatamente all'azione dell'insulina. La resistenza insulinica è la più importante caratteristica fisiopatologica degli stati di prediabete e del diabete mellito di tipo 2. Questa condizione è strettamente legata all'obesità, condizione caratterizzata da uno stato di infiammazione cronica di basso grado dovuta all'anomala produzione di citochine proinfiammatorie e di reattanti di fase acuta (9).

Tra i markers infiammatori il TNF- α è stato il primo per il quale è stato scoperto un coinvolgimen-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Francesco Ursini
Unità di Medicina Interna
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Catanzaro "Magna Graecia"
Viale Europa, Località Germaneto
88100 Catanzaro
E-mail: francesco.ursini@yahoo.it

to nella patogenesi dell'insulino-resistenza. Nel 1993, Hotamisligil e collaboratori (10) hanno pubblicato la prima evidenza scientifica di un'espressione costitutiva del TNF- α negli adipociti e hanno dimostrato che gli adipociti di animali da laboratorio obesi esprimono quantità superiori alla norma di TNF- α .

Inoltre la neutralizzazione del TNF- α con recettori solubili era seguita da un miglioramento della sensibilità insulinica negli stessi animali. Virtualmente tutti i modelli animali di obesità e insulino-resistenza sembrano produrre quantità significativamente più elevate di TNF- α se comparati alle loro controparti magre (11, 12).

Queste scoperte sperimentali sono state confermate nell'uomo, sempre da Hotamisligil et al., nel 1995 (13), quando fu dimostrato che individui obesi esprimono una quantità 2.5 volte superiore di mRNA del TNF- α nel tessuto adiposo rispetto ai soggetti magri di controllo.

Inoltre, una forte correlazione positiva è stata osservata tra i livelli di espressione del mRNA per il TNF- α e il valore di insulinemia a digiuno, una misura indiretta di insulino-resistenza. In questo studio, la riduzione del peso corporeo nei soggetti obesi portò ad una migliore sensibilità insulinica e ad una riduzione dei livelli di TNF- α nel tessuto adiposo. Simili dati furono ottenuti in studi successivi (14-17).

Numerosi meccanismi sono stati proposti per spiegare come il TNF- α possa indurre resistenza insulinica, ma il più studiato è l'interferenza del TNF- α sulla fosforilazione in tirosina di IRS-1.

La fosforilazione in tirosina (tyr) di IRS-1, dopo l'attivazione del recettore dell'insulina, costituisce un passo critico nella trasmissione del segnale insulinico agli effettori biologici della catena di segnalazione.

In contrasto, la fosforilazione in serina (ser) compromette il signalling mediato dal recettore dell'insulina (18-20). Infatti, una volta fosforilata in serina, IRS-1 diviene uno scarso substrato per il recettore dell'insulina.

Il trattamento di cellule insulino-responsive con TNF- α può alterare l'attività catalitica del recettore. Il TNF- α induce la fosforilazione in serina di IRS-1 in adipociti in coltura (18) e questa forma modificata di IRS-1 inibisce sia l'attività autochinastica che esochinastica del recettore dell'insulina in vitro (18). A conferma di ciò, le cellule mieloidi 32D, che mancano di IRS-1 endogeno, sono resistenti agli effetti del TNF- α sulla fosforilazione del recettore dell'insulina (18).

Queste scoperte pongono le basi teoriche per i successive studi sul blocco in vivo del TNF- α con anticorpi monoclonali e sulle relative conseguenze sulla resistenza insulinica.

Farmacologia di base di infliximab

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico anti-TNF- α prodotto congiungendo la regione costante di una IgG-1 umana alla regione variabile legante l'antigene di una immunoglobulina di origine murina (21).

Infliximab ha un peso molecolare di circa 149 kDa ed è prodotto da una linea cellulare ricombinante mediante tecnica di perfusione continua (21).

Esso si lega sia alla forma solubile che alla forma transmembranaria del TNF- α , prevenendo l'interazione del TNF- α con i recettori TNFR1 e TNFR2. Il legame formato tra infliximab e TNF- α è altamente stabile, riducendo così la possibilità di dissociazione e quindi di attivazione del TNF- α . Come conseguenza, la produzione di citochine infiammatorie che seguono il legame TNF- α -TNFR è notevolmente ridotta.

Oltre a legare la forma trimerica del TNF- α , infliximab lega anche la forma monomerica solubile o membranaria (23).

Legando i monomeri di TNF- α infliximab potrebbe rallentare o prevenire la loro associazione per formare la forma bioattiva trimerica (23). Infliximab ha una emivita di circa 8.0-9.5 giorni dopo somministrazione di 3-10 mg/kg in pazienti affetti da artrite reumatoide e di 5 mg/kg in pazienti affetti da morbo di Chron (21).

Esso viene metabolizzato in maniera simile alle altre proteine, mediante idrolisi nei suoi componenti aminoacidici che vengono poi riciclati o catabolizzati.

Infliximab è approvato per il trattamento di numerose patologie autoimmuni (artrite reumatoide, malattia di Chron, colite ulcerosa, spondilite anchilosante, artrite psoriasica, psoriasi a placche) ed è somministrato mediante infusione endovenosa della durata di 2-h secondo uno schema di attacco (settimane 0, 2 e 6) e uno schema di mantenimento con somministrazioni ogni 6-8 settimane (24).

Misure di sensibilità/resistenza insulinica in vivo

Differenti metodiche sono utilizzate negli studi clinici per valutare la resistenza insulinica in vivo (25).

Il "gold standard" per la valutazione della sensibilità insulinica in vivo è la tecnica nota come clamp

Tabella I - Tabella riassuntiva degli studi citati sugli effetti insulinosensibilizzanti di Infliximab.

Autore	Rivista, anno	Pazienti	Tipo di studio	Risultati
Yazdani-Biuki B	Eur J Clin Invest, 2004	4	Retrospettivo	Miglioramento HOMA-IR nei pazienti insulinoresistenti dopo 120-240 giorni di trattamento
Kiortsis DN	Ann Rheum Dis, 2005	45	Prospettivo	Miglioramento HOMA-IR nei pazienti insulinoresistenti dopo 6 mesi di trattamento
Seriolo B	J Rheumatol, 2008	38	Prospettivo	Miglioramento HOMA-IR e QUICKI dopo 24 settimane di trattamento
Oguz FM	Acta Clin Belg, 2007	8	Prospettivo	Miglioramento HOMA-IR e QUICKI dopo 9,6 mesi di trattamento
Gonzalez-Gay MA	Clin Exp Rheumatol, 2006	27	Prospettivo	Miglioramento HOMA-IR e QUICKI subito dopo l'infusione
Huvers FC	Ann Rheum Dis, 2007	8	Prospettivo	Miglioramento Clamp M dopo 6 settimane di trattamento

euglicemico iperinsulinemico, descritta da DeFronzo et al. nel 1979 (26), che permette di quantificare il glucosio esogeno richiesto per mantenere uno stato euglicemico in condizioni iperinsulinemiche.

Questo metodo è ampiamente accettato come standard di riferimento per determinare direttamente la sensibilità insulinica nell'uomo, ma è costoso, invasivo e complesso.

Gli indici surrogati di insulino-resistenza sono invece strumenti quantitativi che possono essere facilmente applicati in diverse situazioni, come grandi studi epidemiologici, trials clinici e nella pratica clinica quotidiana.

Esempi di indici surrogati di insulino-resistenza sono l'insulinemia a digiuno, l'Homeostasis Model Assessment index for insulin resistance (HOMA-IR) e il Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI), che invece offre una stima indiretta di insulino-sensibilità.

Nei soggetti sani, l'elevazione dei livelli di insulinemia a digiuno (con normale glicemia a digiuno) corrisponde ad un'umentato livello insulino-resistenza. Inoltre, nei soggetti non diabetici la formula $1/(\text{insulina a digiuno})$ è un marker surrogato di sensibilità insulinica che diminuisce quando il soggetto diviene più insulino-resistente (27).

L'indice HOMA-IR, sviluppato nel 1985 (28), è un modello di interazione tra le dinamiche della glicemia e dell'insulinemia usato per predire le concentrazioni a digiuno di glicemia e insulina per un ampio range di combinazioni tra insulino-resistenza e funzione beta-cellulare.

L'HOMA-IR è calcolato con la formula $(\text{HOMA-IR}) = \{[\text{insulina a digiuno}(\text{U/ml})] \times [\text{glicemia a digiuno}(\text{mmol/l})]\} / 22.5$.

L'HOMA-IR possiede una correlazione lineare con il clamp ed altri metodi surrogati di insulino-resi-

stenza/sensibilità in numerosi studi (29, 30). L'indice QUICKI è una trasformazione matematica empiricamente derivata dalla glicemia a digiuno e dall'insulinemia che fornisce uno strumento riproducibile e accurato per valutare la sensibilità insulinica con un eccellente valore predittivo positivo (31). Viene calcolato con la formula $\text{QUICKI} = 1/[\log(\text{insulinemia a digiuno, U/ml}) + \log(\text{glicemia a digiuno, mg/dl})]$. Numerosi studi hanno evidenziato un'eccellente correlazione lineare tra il QUICKI e il clamp in soggetti sani, obesi, diabetici, ipertesi ed in altri stati di insulino-resistenza (32-35).

Infliximab e miglioramento della sensibilità insulinica

Negli ultimi anni alcuni studi clinici hanno valutato gli effetti sull'insulino-resistenza del blocco in vivo del TNF- α mediante anticorpi monoclonali, in particolar modo infliximab.

La prima evidenza scientifica a tal riguardo pubblicata in letteratura è un piccolo studio retrospettivo condotto da Yazdani-Biuki e collaboratori nel 2004 (36).

Il razionale che portò i ricercatori a pubblicare questo studio fu l'osservazione, in un paziente di 31 anni affetto da diabete mellito, che il trattamento prolungato con infliximab per una concomitante artrite psoriasica permise una drammatica riduzione nel fabbisogno di insulina necessario per un buon controllo glicemico, nonostante il peso corporeo rimase stabile.

Di conseguenza sono stati analizzati retrospettivamente campioni ematici conservati di altri 4 pazienti trattati con infliximab e l'investigazione ha mostrato che 2 di loro, i più obesi, miglioravano significativamente nell'insulino-resistenza misurata mediante HOMA-IR dopo il trattamento con infli-

ximab durante un follow-up di 120-240 giorni. In contrasto i 2 pazienti con un BMI inferiore erano insulino-sensibili in condizioni basali e non subivano modifiche significative per tutta la durata del trattamento.

Successivamente Kiortsis et al., nel 2005, pubblicarono un altro lavoro scientifico condotto su 45 pazienti reumatici non diabetici (28 affetti da artrite reumatoide, 17 da spondilite anchilosante) (37). Questo, che tra l'altro è quello che ha reclutato più pazienti pubblicato finora, i pazienti affetti da artrite reumatoide hanno ricevuto anche prednisone e ciclosporina A o methotrexate a dosi stabili, in aggiunta a infliximab. Furono effettuate determinazioni degli indici HOMA-IR e QUICKI a tempo 0 e dopo 6 mesi di trattamento con infliximab.

Questo studio non mostrò alcuna differenza nell'intero gruppo, ma i pazienti nel terzile più alto di insulino-resistenza migliorarono significativamente (HOMA-IR, $p < 0.01$; QUICKI, $p < 0.01$). Nessuna differenza è stata osservata tra i pazienti affetti da artrite reumatoide e quelli affetti da spondilite anchilosante e nessun cambiamento nel peso corporeo durante il trattamento furono osservati che potrebbero spiegare le modifiche nell'insulino-sensibilità.

Seriolo et al. (38) hanno condotto uno studio prospettivo su 38 pazienti di sesso femminile affette da artrite reumatoide. Dopo un follow-up intermedio di 12 settimane non fu osservata nessuna modifica nei valori di HOMA-IR e QUICKI, mentre dopo 24 settimane entrambi gli indici migliorarono in modo significativo (HOMA-IR ($p < 0.01$) e QUICKI ($p < 0.01$)).

In questo studio i cambiamenti nell'insulino-resistenza erano significativamente associati con i cambiamenti nell'attività di malattia valutata mediante lo score DAS28. Simili risultati furono ottenuti in un altro piccolo studio prospettivo condotto su 7 pazienti affetti da artrite reumatoide dopo un follow-up medio di 9,6 mesi (39).

Nel 2006 Gonzalez-Gay et al. hanno esplorato gli effetti nel breve termine del blocco del TNF- α in pazienti affetti da artrite reumatoide (40). Questo studio ha reclutato 27 pazienti non diabetici affetti da artrite reumatoide, trattati con methotrexate con o senza cloroquina e prednisone.

La resistenza insulinica e la sensibilità sono state misurate con gli indici HOMA-IR e QUICKI. Campioni ematici per il dosaggio di glicemia e insulinenemia sono stati raccolti immediatamente prima dell'infusione e 2 ore dopo, al termine dell'infusione. Questo studio ha evidenziato una signifi-

cativa riduzione dei livelli di insulinenemia a digiuno, accompagnata da un miglioramento consensuale dell'HOMA-IR ($p = 0.009$) e del QUICKI ($p = 0.004$).

Tutti gli studi precedentemente passati in rassegna hanno esplorato gli effetti metabolici di infliximab usando misure surrogate di insulino-resistenza come l'insulinenemia a digiuno e gli indici HOMA-IR e QUICKI. In letteratura esiste solo un piccolo studio prospettivo condotto utilizzando una misura diretta di insulino-sensibilità, ovvero il clamp euglicemico iperinsulinemico (41).

Questo studio, che ha reclutato 8 pazienti non diabetici affetti da differenti patologie reumatiche, ha mostrato un significativo miglioramento del valore di insulino-sensibilità clamp M ($p = 0.05$) dopo 6 settimane di trattamento con infliximab in 7 degli 8 pazienti studiati.

CONCLUSIONI

L'insulino-resistenza è una caratteristica fisiopatologica chiave dell'obesità, del diabete mellito di tipo 2 e degli stati di prediabete.

Il TNF- α , una citochina proinfiammatoria, gioca un ruolo importante nella patogenesi dell'insulino-resistenza associata all'infiammazione nelle malattie reumatiche.

Le terapie mirate a neutralizzare il TNF- α , come l'anticorpo monoclonale infliximab, rappresentano un approccio relativamente nuovo nel trattamento di alcune affezioni reumatiche e permettono di ottenere risultati significativi in termini di controllo dell'attività di malattia.

In questo articolo abbiamo passato in rassegna l'evidenza scientifica disponibile in letteratura circa un ruolo potenziale del blocco del TNF- α nel miglioramento dell'insulino-resistenza in pazienti reumatici non diabetici.

Nonostante la maggior parte di questi studi mostrino che il blocco del TNF- α migliora significativamente la sensibilità insulinica, essi sono limitati dal piccolo numero di pazienti reclutati. Inoltre, solo uno studio ha esplorato gli effetti di infliximab sulla sensibilità insulinica usando la tecnica gold-standard di determinazione, ovvero il clamp euglicemico iperinsulinemico.

Ulteriori ricerche, con un numero maggiore di pazienti e basate su studi di clamp euglicemico iperinsulinemico, sono necessari per meglio capire il ruolo di questo farmaco nel controllo dell'insulino-resistenza.

RIASSUNTO

L'insulino-resistenza è una caratteristica fisiopatologica chiave dell'obesità, del diabete mellito di tipo 2 e degli stati di prediabete (alterata glicemia a digiuno, alterata tolleranza agli idrati di carbonio). Il TNF- α , una citochina proinfiammatoria, gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi dell'insulino-resistenza associata all'infiammazione in corso di malattie reumatiche. Le terapie mirate a neutralizzare il TNF- α , come l'anticorpo monoclonale infliximab, rappresentano un approccio relativamente nuovo nel trattamento delle malattie reumatiche e permettono di ottenere risultati significativi in termini di controllo del processo infiammatorio.

In questo articolo abbiamo passato in rassegna l'evidenza scientifica pubblicata in letteratura circa un potenziale ruolo del blocco del TNF- α nel miglioramento dell'insulino-resistenza in pazienti reumatici non diabetici.

Parole chiave - TNF-alfa, infliximab, insulino resistenza, diabete.

Key words - TNF-alpha, infliximab, insulin resistance, diabetes

BIBLIOGRAFIA

- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
- Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Overexpression of tumor necrosis-alpha converting enzyme in psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2005; 152: 915-9.
- Xu H, Sethi JK, Hotamisligil GS. Transmembrane tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits adipocyte differentiation by selectively activating TNF receptor 1. *J Biol Chem* 1999; 274: 262879-95.
- Shetty A, Forbes A. Pharmacogenomics of response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with Crohn's disease. *Am J Pharmacogenomics* 2002; 2: 215-21.
- Mease P. TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 755-8.
- Yamauchi PS, Gindi V, Lowe NJ. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with etanercept: practical considerations on monotherapy, combination therapy, and safety. *Dermatol Clin* 2004; 4: 449-59.
- Aderka D, Engelmann H, Maor Y, Brakebusch C, Wallach D. Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors. *J Exp Med* 2002; 1: 175: 323-9.
- Baugh JA, Bucala R. Mechanisms for modulating TNF alpha in immune and inflammatory disease. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001; 4: 635-50.
- Sethi J, Hotamisligil GS. The role of TNF α in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10: 19-29.
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259: 87-91.
- Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1994; 94: 1543-9.
- Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis R, Pappaioanou VE, Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996; 274: 1377-9.
- Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409-15.
- Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, Bosch RJ, Deem R, Simsolo RB. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111-9.
- Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, Henry RR, Kern PA. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest* 1996; 15: 97: 1111-6.
- Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2907-10.
- Winkler G, Salamon F, Salamon D, Speer G, Simon K, Cseh K. Elevated serum tumour necrosis factor-alpha levels can contribute to the insulin resistance in Type II (non-insulin-dependent) diabetes and in obesity. *Diabetologia* 1998; 41: 860-1.
- Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-8.
- Kanety H, Hemi R, Papa MZ, Karasik A. Sphingomyelinase and ceramide suppress insulin-induced tyrosine phosphorylation of the insulin receptor substrate-1. *J Biol Chem* 1996; 271: 9895-7.
- Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH2-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser307. *J Biol Chem* 2000; 275: 9047-54.
- REMICADE® (infliximab) product monograph. Centocor, Inc., Malvern, PA 19355, USA, 2001.
- Winterfield L, Menter A. Psoriasis and its treatment with infliximab-mediated tumor necrosis factor alpha blockade. *Dermatol Clin* 2004; 4: 437-47, ix.
- Scallan B, Cai A, Solowski N, Rosenberg A, Song XY,

- Shealy D, Wagner C. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 418-26.
24. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: How do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34 (5 Pt 2): 12-8.
25. Borai A, Livingstone C, Ferns GA. The biochemical assessment of insulin resistance. *Ann Clin Biochem* 2007; 44: 324-42.
26. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol* 1979; 237: E214-E223.
27. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 959-65.
28. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
29. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement: structural commonalities among the methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4426-33.
30. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
31. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10.
32. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, Paradisi G, Hook G, Katz A, Quon MJ, Baron AD. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5457-64.
33. Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V, Ducluzeau PH, Andreelli F, Guebre F, et al. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin resistant states. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4917-23.
34. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, et al. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 135-41.
35. Yokoyama H, Emoto M, Fujiwara S, Motoyama K, Morioka T, Komatsu M, et al. Quantitative insulin sensitivity check index and the reciprocal index of homeostasis model assessment are useful indexes of insulin resistance in type 2 diabetic patients with wide range of fasting plasma glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1481-4.
36. Yazdani-Biuki B, Stelzl H, Brezinschek HP, Hermann J, Mueller T, Krippel P, Graninger W, Wascher TC. Improvement of insulin sensitivity in insulin resistant subjects during prolonged treatment with the anti-TNF- α antibody infliximab. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 41-2.
37. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 765-6.
38. Serio B, Ferrone C, Cutolo M. Longterm anti-tumor necrosis factor- α treatment in patients with refractory rheumatoid arthritis: relationship between insulin resistance and disease activity. *J Rheumatol* 2008; 35: 355-7.
39. Oguz FM, Oguz A, Uzunlulu M. The effect of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Acta Clin Belg* 2007; 62: 218-22.
40. Gonzalez-Gay MA, De Matias JM, Gonzalez-Juanatey C, Garcia-Porrua C, Sanchez-Andrade A, Martin J, et al. Anti-tumor necrosis factor- α blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 83-6.
41. Huvers FC, Popa C, Netea MG, van den Hoogen FH, Tack CJ. Improved insulin sensitivity by anti-TNF- α antibody treatment in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 558-9.