



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ

ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Α. Α. Δρόσος

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΜΕ ΣΠΟΝΔΥΛΑΡΘΡΟΠΑΘΕΙΕΣ

ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ Ε. ΠΑΠΑΓΟΡΑΣ

ΙΑΤΡΟΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2013

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης του κ. Παπαγόρα Χαράλαμπου: 14-5-2008

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 640^α/17-6-2008

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας

Μέλη

Κιόρτσος Δημήτριος-Νικηφόρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας

Βούλγαρη Παρασκευή, Επίκουρη Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 2-7-2008

«Καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με σπονδυλαρθροπάθειες»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 747^α/31-1-2013

1. Αργυροπούλου Μαρία, Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Γεωργούλης Αναστάσιος, Καθηγητής Ορθοπαιδικής, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Κιόρτσος Δημήτριος-Νικηφόρος, Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Βούλγαρη Παρασκευή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 20-2-2013

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Τζαφλίδου Μαργαρίτα

Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιικής



Στη μητέρα μου Δέσποινα

Στη σύζυγό μου Ελένη

Στην κόρη μου Πένυ

Στο νεογέννητο γιο μου Νικόλα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Παρά τις αξιοθαύμαστες κατακτήσεις της Επιστήμης τα τελευταία 100 χρόνια, χάρη στις οποίες ο άνθρωπος ερμήνευσε τόσα φαινόμενα και χειρίστηκε τη φύση με έναν πραγματικά επιδέξιο, αλλά συχνά και αμφιλεγόμενο τρόπο, ένα από τα συναρπαστικότερα μυστήρια παραμένει το ίδιο του το σώμα. Από όλα τα συστατικά που συνθέτουν την αρμονία του ανθρώπινου σώματος, τρία είναι αυτά που στις μέρες μας εξάπτουν περισσότερο το ερευνητικό ενδιαφέρον των επιστημόνων, αλλά και τη φαντασία όλου του κόσμου: το DNA, το νευρικό σύστημα και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Για το DNA, το φορέα της γενετικής πληροφορίας που εδρεύει στο μεγαλύτερο υποκυτταρικό μόρφωμα, τον πυρήνα του κυττάρου, οι συστάσεις περισσεύουν. Σε αυτό φυλάσσονται τα σχεδόν 6 δισεκατομμύρια βάσεων του ανθρώπινου γονιδιώματος που κωδικοποιούν όχι μόνο κάθε πρωτεΐνη του σώματος, αλλά και όλες τις πληροφορίες για την οικοδόμηση αυτού του σώματος ξεκινώντας από το ένα κύτταρο, τη λειτουργία του, αλλά και τη φθορά του.

Ο εγκέφαλος, το έτερο βιολογικό θαύμα, ένα εκλεπτυσμένο σιωπηλό γλυπτό που οικοδομείται από δισεκατομμύρια νευρώνες αενάως συνδεδεμένους μεταξύ τους σε ένα δίκτυο ιλιγγιώδους μεταβίβασης και επεξεργασίας της εξωγενούς και ενδογενούς πληροφορίας, παρεμβαίνει κάθε στιγμή, για να ρυθμίσει όλες τις παραμέτρους λειτουργίας του εαυτού, από τις καθαρά βιολογικές μέχρι τις πνευματικές και τις συναισθηματικές.

Και τέλος, κάπου ανάμεσα στο μοριακό κόσμο της γενετικής και τη χειροπιαστή ύπαρξη ενός σκεπτόμενου εγκεφάλου, βρίσκεται το ανοσοποιητικό σύστημα: μια οργάνωση από δισεκατομμύρια κύτταρα διαφοροποιημένα σε δεκάδες διαφορετικούς τύπους και ακροβολισμένα σε κάθε σχεδόν «γωνιά» του σώματος με αποστολή να διαφυλάσσουν την ομαλή λειτουργία όλων των άλλων συστημάτων από παρεμβολές από ενδογενείς και εξωγενείς «παρεϊσακτους». Πρόκειται για ένα σύστημα αξιοθαύμαστο στην αποτελεσματικότητά του η οποία είναι εμφανής από τις τραγικές συνέπειες της συγγενούς ή επίκτητης ανεπάρκειας της ανοσίας. Για ένα σύστημα με ικανότητα να μαθαίνει και να θυμάται. Για ένα σύστημα με ένα τόσο ευρύ και πολυσχιδές πλέγμα αλληλεπιδράσεων όχι μόνο μεταξύ των κυττάρων που το απαρτίζουν, αλλά και μεταξύ αυτού και σχεδόν κάθε άλλου ιστού του σώματος, το οποίο είναι κυριολεκτικά πανταχού παρόν στην υγεία και στη νόσο. Είναι ένα σύστημα

που η απώλεια της λεπτεπίλεπτης ρύθμισής του μπορεί να γίνει αφετηρία σοβαρών νόσων, που οφείλονται σε ανάπτυξη υπεραντιδραστικότητας ή αυτοαντιδραστικότητας.

Τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα επιστημονικά είναι μια ιδιαίτερα προκλητική κατηγορία παθήσεων, γιατί έχουν ταυτόχρονα βάθος και εύρος. Από τη μια η παθοφυσιολογία τους απαιτεί την εντρύφηση σε λεπτούς μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς οι οποίοι ταξιδεύουν τον μελετητή από το μικροσκοπικό και αφηρημένο κόσμο στο μακροσκοπικό και ορατό. Από την άλλη, το εύρος των κλινικών εικόνων που παράγεται μέσω αυτοαντιδραστικών μηχανισμών είναι πραγματικά απεριόριστο, ώστε η διάγνωση και η θεραπεία αυτών των παθήσεων να είναι τα πεδία όπου ο γιατρός πραγματικά καλείται να ασκήσει την τέχνη του.

Οι Σπονδυλαρθρίτιδες είναι μια κατηγορία συστηματικών ρευματικών νοσημάτων που, ενώ ως έννοια δεν έχουν κλείσει 40 χρόνια ζωής, ταλαιπωρούν σχεδόν το 1-2% του πληθυσμού και μάλιστα πολύ συχνά άτομα που βρίσκονται στην αρχή της ενήλικης ζωής τους. Όσο περισσότεροι ασθενείς αναγνωρίζονται και παρακολουθούνται όλα αυτά τα χρόνια, τόσο ξεκαθαρίζουν οι γνώσεις μας πάνω σε αυτήν την ομάδα παθήσεων. Η αρχική αντίληψη ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν σπανιότατα προσβολή της σπονδυλικής στήλης υποχωρεί. Η έμφαση πλέον μετακυλίεται στην πρόωμη διάγνωση, ακόμη και πριν φανούν ήδη οι ακτινολογικές βλάβες που μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν συνθήκη *sine qua non* για τη διάγνωση. Η θεραπεία πρέπει να είναι έγκαιρη και να στοχεύει στη διατήρηση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Τέλος, κάποιες εκδηλώσεις που περιγράφονταν παλαιότερα, όπως η πνευμονική προσβολή και η αμυλοείδωση, σήμερα δε θεωρείται ότι έχουν τόσο μεγάλο βάρος, ενώ άλλες εκδηλώσεις, όπως νοσήματα του καρδιαγγειακού, δειλά αναδύονται ως πιθανές σημαντικές συν-νοσηρότητες στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα.

Οι πρόσφατες εξελίξεις στο πεδίο μελέτης της αθηροσκλήρυνσης εμπλέκουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και τους μηχανισμούς της φλεγμονής άμεσα στην παθογενετική διαδικασία της αθηρογένεσης και των κλινικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Επιπλέον την τελευταία δεκαετία μια πλούσια βιβλιογραφία συνδέει ορισμένα συστηματικά ρευματικά νοσήματα, όπως τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και το συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο, με μια επιταχυμένη αθηρωματική διαδικασία και μια αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια σε αυτούς τους ασθενείς. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω επιδιώξαμε να μελετήσουμε τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα, προσπαθώντας να

εντοπίσουμε αν οι ασθενείς αυτοί είναι εκτεθειμένοι σε μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τον αναμενόμενο.

Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής ήταν ένα μεγάλο και διδακτικό ταξίδι που δε θα μπορούσε να έχει ξεκινήσει ούτε να ολοκληρωθεί δίχως την εμπιστοσύνη και την καθοδήγηση από τον Καθηγητή Δρόσο Α. Αλέξανδρο, ο οποίος με δίδαξε την αξία και τις χαρές της μεθοδικής, σκληρής και επίμονης δουλειάς. Τον ευχαριστώ θερμά για τις ευκαιρίες και τις δυνατότητες που μου έδωσε στα χρόνια που μαθήτευσα κοντά του και τις οποίες ελπίζω πως έχω αξιοποιήσει με τον πλέον αποδοτικό τρόπο.

Ευχαριστίες οφείλω στον Καθηγητή Φυσιολογίας Δημήτριο-Νικηφόρο Κιόρτση για τις συμβουλές του και τη βοήθειά του.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ρευματολογίας Παρασκευή Βούλγαρη για τις εποικοδομητικές παρατηρήσεις της και τη συμπαράστασή της στην προσπάθειά μου.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η έρευνα αυτή δε θα μπορούσε να διεξαχθεί χωρίς τη συνεργασία και την πρόθυμη βοήθεια μιας ομάδας επιστημόνων. Καταρχάς οφείλω πολλά στο Ακτινολογικό Εργαστήριο και ιδίως την Καθηγήτρια Μαρία Αργυροπούλου που μου παρέσχε τη δυνατότητα υπερηχογραφικής μελέτης της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης. Τη Λέκτορα Ακτινολογίας Αναστασία Ζήκου η οποία συνέταξε το υπερηχογραφικό πρωτόκολλο και επέβλεψε τις εξετάσεις. Τις Ακτινολόγους Αρετή Χαρισιάδη και Περσεφόνη Μαργαρίτη που ήταν κάθε στιγμή διαθέσιμες για να μελετήσουν ασθενείς ή μάρτυρες μέσα σε ένα πραγματικά βαρύ καθημερινό κλινικό έργο.

Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας Ιωάννη Αλαμάνο για την εμβριθή στατιστική του ανάλυση και τα σχόλιά του που επέτρεψαν τη διατύπωση στέρεων συμπερασμάτων.

Επίσης είμαι ευγνώμων στον Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας Χαράλαμπο Μηλιώνη ο οποίος με τη μακρά εμπειρία του στη μελέτη του μεταβολισμού με βοήθησε να συγκροτήσω την ομάδα ελέγχου.

Ευχαριστίες οφείλω επίσης στον Αθανάσιο Γεωργιάδη, Ρευματολόγο και Διδάκτορα του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, ο οποίος μου μετέδωσε την εμπειρία του από τη δική του έρευνα πάνω στην αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Ευχαριστώ το προσωπικό της Ρευματολογικής Κλινικής και κυρίως τις Διδάκτορες του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων ιατρούς Ιωάννα Σαούγκου και Δώρα

Μαρκατσέλη για την πολύτιμη και ακούραστη βοήθειά τους στην ένταξη των ασθενών στη μελέτη και τη διενέργεια μετρήσεων, ενώ η Δώρα Μαρκατσέλη συνεπικούρησε και στη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Επίσης τη νοσηλεύτρια του εξωτερικού Ρευματολογικού Ιατρείου, κυρία Γεωργία Σακκά, η οποία συνετέλεσε, ώστε το πρωτόκολλο της μελέτης να πραγματοποιηθεί ομαλά χωρίς να διαταράζει ούτε κατ'ελάχιστο την ομαλή λειτουργία του ιατρείου.

Ιδιαίτερης μνείας χρήζει η γραμματέας της Έδρας της Ρευματολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κυρία Ελένη Χόρτη της οποίας ο επαγγελματισμός, η ταχύτητα και η λεπτομέρεια στη δουλειά της υπήρξαν απaráμιλλα. Την ευχαριστώ για την τόσο αρμονική συνεργασία μου μαζί της.

Αισθάνομαι τυχερός που στη ζωή μου υπάρχει η Ελένη Σερταρίδου, σύζυγος, φίλη, συνάδελφος, η οποία πίστεψε σε εμένα και ακατάπαυστα με υποστήριξε σε κάθε μου προσπάθεια, μέχρις ότου αυτή ευοδωθεί. Την ευχαριστώ για την αγάπη της και τα δύο θαυμάσια παιδιά που μου χάρισε.

Τέλος ευχαριστώ όλους εκείνους, φίλους, συνεργάτες, ασθενείς και εθελοντές, που ο καθένας τους συμμετείχε με τον τρόπο του στην τελεσφόρηση αυτού του εγχειρήματος.

Η ανταμοιβή του καθενός που έχουμε συμβάλει στο παρόν πόνημα αναμφισβήτητα θα είναι αυτό να προσθέτει έναν ελάχιστο κόκκο στο όρος της ανθρώπινης γνώσης.

Χαράλαμπος Ευαγγέλου Παπαγόρας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελ.
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	i
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	v
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ	ix
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
Οι Σπονδυλαρθρίτιδες	3
<i>Εισαγωγή στην έννοια της σπονδυλαρθρίτιδας και ιστορική αναδρομή</i>	3
<i>Ορισμοί-Ταξινόμηση των σπονδυλαρθριτίδων</i>	6
<i>Επιδημιολογία των σπονδυλαρθριτίδων</i>	11
<i>Αιτιοπαθογένεια των σπονδυλαρθριτίδων</i>	15
• Γενετικοί παράγοντες	15
• Περιβαλλοντικοί παράγοντες	18
<i>Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις</i>	21
<i>Κλινική εικόνα των σπονδυλαρθριτίδων</i>	23
<i>Διάγνωση των σπονδυλαρθριτίδων</i>	25
<i>Θεραπεία των σπονδυλαρθριτίδων</i>	27
Σπονδυλαρθρίτιδες και Καρδιαγγειακή Νόσος	32
<i>Η καρδιαγγειακή νόσος στο γενικό πληθυσμό</i>	32
<i>Η αθηροσκλήρυνση</i>	33
<i>Η αθηροσκλήρυνση ως φλεγμονώδης διεργασία</i>	36
• Οι αρχικές φλεγμονώδεις μεταβολές παρατηρούνται στο ενδοθήλιο	36
• Μετανάστευση λευκοκυττάρων στον έσω χιτώνα και δημιουργία των αφρωδών κυττάρων	37
• Ο ρόλος της ειδικής ανοσίας	40
• Τα λεία μυϊκά κύτταρα και η ινώδης κάψα	41
<i>Αθηροσκλήρυνση, καρδιαγγειακά επεισόδια και CRP</i>	43
<i>Αθηροσκλήρυνση και χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή</i>	45
<i>Αυτοάνοση φλεγμονή και αθηρογένεση</i>	48
<i>Πιθανοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης μεταξύ χρόνιας αρθρίτιδας και αθηροσκληρυντικής φλεγμονής</i>	49
<i>Καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα στις σπονδυλαρθρίτιδες</i>	52
• Καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα στην ΑΣ	52

• Καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα στην ΨΑ	55
<i>Μεταβολικές διαταραχές στις σπονδυλαρθρίτιδες</i>	58
• Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	58
• Ψωριασική αρθρίτιδα	60
<i>Προκλινική αθηροσκλήρυνση στις σπονδυλαρθρίτιδες</i>	62
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	65
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	67
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	67
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	74
I. Συγχρονική Μελέτη	74
<i>Χαρακτηριστικά των ασθενών</i>	74
<i>Σύγκριση ασθενών και ομάδας ελέγχου</i>	75
<i>Ανάλυση υποομάδας: ΑΣ</i>	80
<i>Ανάλυση υποομάδας: ΨΑ</i>	83
<i>Συσχέτιση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και κλινικών και εργαστηριακών δεικτών της νόσου</i>	87
<i>Σύγκριση πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων</i>	92
II. Προοπτική μελέτη κοόρτης	95
<i>Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την είσοδο</i>	95
<i>Μεταβολές στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου κατά την παρακολούθηση</i>	99
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	104
<i>Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα</i>	104
• Κάπνισμα	104
• Παχυσαρκία	106
• Αρτηριακή πίεση	107
• Λιπίδια και λιποπρωτεΐνες	108
• Ουρικό οξύ	110
• Μεταβολικό σύνδρομο	110
<i>Συσχέτιση φλεγμονής και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου</i>	111
<i>Υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα</i>	113
<i>Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ενεργό σπονδυλαρθρίτιδα και επιδράσεις της θεραπείας</i>	115
<i>Καταληκτικά σχόλια</i>	118
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	119

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	121
SUMMARY	125
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	131

ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ

ADMA	Asymmetric dimethyl-arginine, Ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη
AHA	American Heart Association
ANTXR2	Anthraxin receptor 2, Υποδοχέας-2 ανθραξίνης
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society, Διεθνής Εταιρεία Εκτίμησης της Σπονδυλαρθρίτιδας
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score, Τιμή ενεργότητας νόσου της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας
ASQoL	Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale, Κλίμακα ποιότητας ζωής στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, Δείκτης ενεργότητας νόσου της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας του Bath
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, Δείκτης λειτουργικότητας της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας του Bath
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index, Δείκτης μετρολογίας της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας του Bath
BMI	Body mass index, Δείκτης μάζας σώματος
BMP	Bone Morphogenetic Protein, Οστική μορφογενετική πρωτεΐνη
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, Κριτήρια ταξινόμησης για την ψωριασική αρθρίτιδα
CI	Confidence interval, Διάστημα εμπιστοσύνης
CRP	C-reactive protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
CsA	Cyclosporine A, Κυκλοσπορίνη A
DAS	Disease Activity Score, Τιμή ενεργότητας νόσου
DFI	Dougados Functional Index, Δείκτης λειτουργικότητας του Dougados
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα
ERAP-1/ ARTS	Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase-1/Aminopeptidase Regulator of Tumor necrosis factor Receptor 1 shedding, Αμινοπεπτιδάση-1 του ενδοπλασματικού δικτύου/ Αμινοπεπτιδάση-ρυθμιστής της απόρριψης του υποδοχέα-1 του

	παράγοντα νέκρωσης των όγκων
ESSG	European Spondylarthropathy Study Group, Ευρωπαϊκή ομάδα μελέτης της σπονδυλαρθροπάθειας
HAQ	Health Assessment Questionnaire, Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της υγείας
HDL	High density lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
HIV	Human Immunodeficiency Virus, Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
HLA	Human Leucocyte Antigen, Ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο
HSP	Heat Shock Protein, Πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας
IDF	International Diabetes Federation
IDL	Intermediate Density Lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας
IFNγ	Interferon- γ , Ιντερφερόνη- γ
Ig	Immunoglobulin, Ανοσοσφαιρίνη
IL-	Interleukin, Ιντερλευκίνη
ILAR	International League of Associations for Rheumatology
IMT	Intima-Media Thickness, Πάχος του έσω-μέσου χιτώνα
KIF 21B	Kinesin family 21B, Οικογένεια κινησίνης 21B
KIR	Killer Immunoglobulin Receptor, Ανοσοφαιρινικός υποδοχέας του φονικού κυττάρου
LDL	Low density lipoprotein, Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
LFN	Leflunomide, λεφλουνομίδη
Lp(a)	Lipoprotein (a), Λιποπρωτεΐνη (a)
Lp-PLA₂	Lipoprotein-associated Phospholipase A ₂ , Σχετιζόμενη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A ₂
MASES	Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score, Τιμή ενθεσίτιδας στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα του Μάαστριχτ
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1, Χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor, Παράγων ευόδωσης αποικιών για τα μακροφάγα

MHC	Major Histocompatibility Complex, Μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας
MMP	Matrix Metalloproteinase, μεταλλοπρωτεϊνάση του στρώματος
MRI	Magnetic Resonance Imaging, Απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό
mSASSS	Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score, Τροποποιημένη σπονδυλική τιμή αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας του Stoke
MTX	Methotrexate, μεθοτρεξάτη
NCEP:ATP III	National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III
NFκB	Nuclear Factor-κB, Πυρηνικός παράγων-κB
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute
NK (cell)	Natural Killer, Φυσικό φονικό (κύτταρο)
NO	Nitrogen Oxide, Μονοξείδιο αζώτου
NYHA	New York Heart Association, Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης
OMERACT	Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials, Μέτρα έκβασης για κλινικές δοκιμές στην αρθρίτιδα
PASI	Psoriasis Area and Severity Index, Δείκτης έκτασης και σοβαρότητας της ψωρίασης
PCR	Polymerase chain reaction, Αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης
PDGF	Platelet-derived Growth Factor, Αυξητικός παράγων που προέρχεται από τα αιμοπετάλια
PsARC	Psoriatic Arthritis Response Criteria, Κριτήρια απάντησης στην ψωριασική αρθρίτιδα
RANKL	Receptor Activator of NFκB Ligand, Πρόσδεμα του υποδοχέα ενεργοποίησης του NFκB
SAA	Serum Amyloid A, Αμυλοειδές A του ορού
SF-36	Short Form-36, Βραχεία φόρμα-36
SMR	Standardized Mortality Ratio, Τυποποιημένος λόγος θνησιμότητας
SR	Scavenger Receptor, Υποδοχέας ρακοσυλλογής

SSZ	Sulphasalazine, σουλφασαλαζίνη
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription, Μεταγωγέας σήματος και ενεργοποιητής της μεταγραφής
STIR	Short Tau Inversion Recovery, Αποκατάσταση αναστροφής με βραχύ Ταυ
TGFβ	Transforming Growth Factor-β, Μετατρεπτικός αυξητικός παράγων-β
T_H	T-helper, T-βοηθητικό
TLR	Toll-like receptor, Υποδοχέας τύπου «Toll»
TNFα	Tumor Necrosis Factor-α, Παράγων νέκρωσης των όγκων-α
UPR	Unfolded Protein Response, Αντίδραση σε δυσ-αναδιπλωμένη πρωτεΐνη
VAS	Visual Analog Scale, Οπτική αναλογική κλίμακα
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule, Αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, Αυξητικός παράγων του αγγειακού ενδοθηλίου
VLA-1	Very Late Activation Antigen-1, Αντιγόνο πολύ όψιμης ενεργοποίησης -1
VLDL	Very Low Density Lipoprotein, λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας
WHR	Waist-to-hip ratio, Λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων
ΑΣ	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
ΙΦΝΕ	Ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
ΜΣΑΦ	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
ΡΑ	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
ΣΕΛ	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
ΤΑ	Τυπική απόκλιση
ΤΚΕ	Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων
ΨΑ	Ψωριασική αρθρίτιδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι Σπονδυλαρθρίτιδες

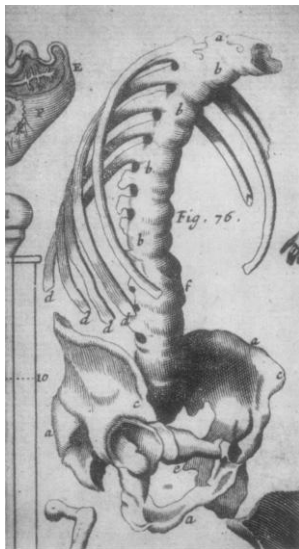
Εισαγωγή στην έννοια της σπονδυλαρθρίτιδας και ιστορική αναδρομή

Οι σπονδυλαρθρίτιδες αποτελούν μια ομάδα φλεγμονωδών νοσημάτων άγνωστης αιτιολογίας. Η κλινική τους εικόνα χαρακτηρίζεται από φλεγμονή σκελετικών δομών, ιδίως της σπονδυλικής στήλης, από όπου και η ονομασία τους, αλλά και περιφερικών αρθρώσεων, ακόμα και μεμονωμένων τενόντων, συνδέσμων ή περιτονιών. Η σκελετική προσβολή συχνά συνδυάζεται με φλεγμονώδεις εκδηλώσεις σε μη-σκελετικούς σχηματισμούς, οι οποίες ενδέχεται να προηγούνται, να συνυπάρχουν ή να ακολουθούν τη σκελετική προσβολή και αφορούν ποικίλα όργανα: το δέρμα, τους βλεννογόνους, τους οφθαλμούς, την καρδιά. Ανάλογα με τη μορφή της σκελετικής προσβολής, την πιθανή συνύπαρξη εξωσκελετικών εκδηλώσεων, αλλά και την ηλικία πρώτης εκδήλωσης διακρίνουμε 7 μορφές σπονδυλαρθρίτιδας (Πίνακας 1) [1].

Πίνακας 1. Οι διάφορες μορφές σπονδυλαρθρίτιδας	
1.	Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
2.	Ψωριασική αρθρίτιδα
3.	Εντεροπαθητική αρθρίτιδα
4.	Αντιδραστική αρθρίτιδα
5.	Μη-ακτινολογική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα
6.	Αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα
7.	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>Νεανικές μορφές σπονδυλαρθρίτιδας</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p><i>A. Σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα</i></p> <p><i>B. Ψωριασική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα</i></p> </div> </div>

Σε αντίθεση με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) η οποία κατά πολλούς θεωρείται ανύπαρκτη στον Παλιό Κόσμο μέχρι την ανακάλυψη της Αμερικής [2,3] αλλοιώσεις συμβατές με σπονδυλαρθρίτιδα έχουν διαπιστωθεί σε σκελετούς από την Ευρώπη που χρονολογούνται από την προϊστορική εποχή [4]. Περιγραφές καταστάσεων οι οποίες ενδέχεται να αντιστοιχούν σε αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) αναφέρονται ήδη τον 5^ο αιώνα μ.Χ. από τον Αυρηλιανό Καίλιο στο «Περί ισχιαδικών και ψοαδικών» (Caelius Aurelianus, *De Ischiadicis et Psoadicis*). Τον 17^ο αιώνα ο Άγγλος γιατρός Thomas Sydenham, στον οποίο αποδίδεται η πρώτη ιατρική

περιγραφή της ΡΑ και από τον οποίο ονομάστηκε και η περίφημη χορεία του ρευματικού πυρετού, διέκρινε τρεις μορφές ρευματισμού: τον οξύ ρευματισμό (πιθανότατα αντίστοιχο με το ρευματικό πυρετό), το χρόνια ρευματισμό (πιθανότατα αντίστοιχο με τη ΡΑ) και το ρευματικό λουμπάγκο (ίσως αντίστοιχο με την ΑΣ). Η πρώτη περιγραφή των σκελετικών αλλοιώσεων της ΑΣ οφείλεται στον Bernard Connor (1695, Εικόνα 1), ενώ συστηματικότερη πλέον περιγραφή της νόσου γίνεται από τους Marie (Παρίσι), Strümpell (Βερολίνο) και von Bechterew (Αγία Πετρούπολη) την τελευταία δεκαετία του 19^{ου} αιώνα [5]. Ωστόσο, για 50 ακόμη έτη η ΑΣ, κυρίως στις ΗΠΑ, θα θεωρείται ως μια ποικιλία της κλασικής ΡΑ (ρευματοειδής σπονδυλίτιδα). Η προσέγγιση αυτή, ωστόσο, βαθμιαία έγινε ολοένα και λιγότερο δημοφιλής, ώστε με την εισαγωγή των πρώτων κριτηρίων για την ταξινόμηση της ΑΣ (κριτήρια της Ρώμης, 1963 [6]) ο όρος ρευματοειδής σπονδυλίτιδα εγκαταλείφθηκε τελείως.



Εικόνα 1. Οι σκελετός που περιγράφηκε από τον Connor το 1695 και αποτέλεσε την πρώτη παθολογοανατομική μαρτυρία αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας.

Αναφορικά με την ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ), τη δεύτερη σημαντικότερη νόσο της ομάδας των σπονδυλαρθριτίδων, η πρώτη συσχέτιση μεταξύ δερματικής ψωρίασης και αρθρικής νόσου οφείλεται στον Jean Louis Alibert (1818), ο όρος «psoriasis arthritique» επινοήθηκε από τον Pierre Bazin το 1860, ενώ σε λεπτομερή περιγραφή της νόσου προέβη πρώτος ο Bourdillon το 1888 [7]. Ωστόσο, η νόσος για πρώτη φορά ταξινομήθηκε από την (τότε) Αμερικανική Ένωση για το Ρευματισμό (American Rheumatism Association) ως ξεχωριστή μορφή αρθρίτιδας το 1964 [8].

Περί τα μέσα του 20^{ου} αιώνα, κλινικές και εργαστηριακές παρατηρήσεις οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι κάποια σύνδρομα, πολλά από τα οποία περιλαμβάν-

νονταν ως τότε στο φάσμα της ΡΑ, είχαν αρκετές κοινές ιδιαιτερότητες, ώστε να δικαιολογείται να ταξινομηθούν σε ξεχωριστή ομάδα νοσημάτων, τις σπονδυλαρθρίτιδες. [9] Τα νοσήματα που αρχικά προτάθηκε να περιληφθούν στις σπονδυλαρθρίτιδες ήταν η ΑΣ, η ΨΑ, το σύνδρομο Reiter (σήμερα αντιδραστική αρθρίτιδα), οι «εντερικές» αρθρίτιδες, αλλά και επιπλέον η νόσος Αδαμαντιάδη-Behçet και η νόσος Whipple. Αν και η «σύνθεση» της ομάδας έχει αλλάξει από τότε, τα τεκμήρια πάνω στα οποία στηρίχθηκε η έννοια των σπονδυλαρθριτίδων όπως αρχικά προτάθηκαν και εν πολλοίς είναι παραδεκτά και σήμερα είναι τα παρακάτω [9]:

1. Η απουσία του ρευματοειδούς παράγοντα από το αίμα
2. Η απουσία υποδόριων οζιδίων
3. Η περιφερική αρθρίτιδα
4. Η παρουσία ακτινολογικής ιερολαγονίτιδας με ή χωρίς ΑΣ
5. Η τάση να εμφανίζονται κλινικές συσχετίσεις μεταξύ των επιμέρους μελών της ομάδας, ιδίως ψωριασιόμορφες δερματικές ή ονυχικές βλάβες, οφθαλμική ή ουρογεννητική φλεγμονή, στοματικές, γεννητικές ή εντερικές ελκώσεις, οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα, θρομβοφλεβίτιδα
6. Οικογενής συσσώρευση περιπτώσεων

Πράγματι, ενώ οι ασθενείς με ΡΑ έχουν σε ποσοστό ως 60-70% αυτοαντισώματα στον ορό τους, δηλαδή το ρευματοειδή παράγοντα ή αντισώματα έναντι κιτρολλινωμένων πεπτιδίων, αυτά τυπικά λείπουν από τους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα [10]. Η παρατήρηση αυτή είχε αρχικά οδηγήσει στο χαρακτηρισμό των σπονδυλαρθριτίδων ως «οροαρνητικών», αν και ο όρος αυτός δεν προσφέρει κάποια επιπλέον παθοφυσιολογική, διαγνωστική ή προγνωστική πληροφορία, ενώ αντίθετα μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με την «οροαρνητική ΡΑ». Πλέον, η μόνη χρησιμότητα του ρευματοειδούς παράγοντα στις σπονδυλαρθρίτιδες είναι στα πλαίσια ορισμένων κριτηρίων ταξινόμησης της ΨΑ.

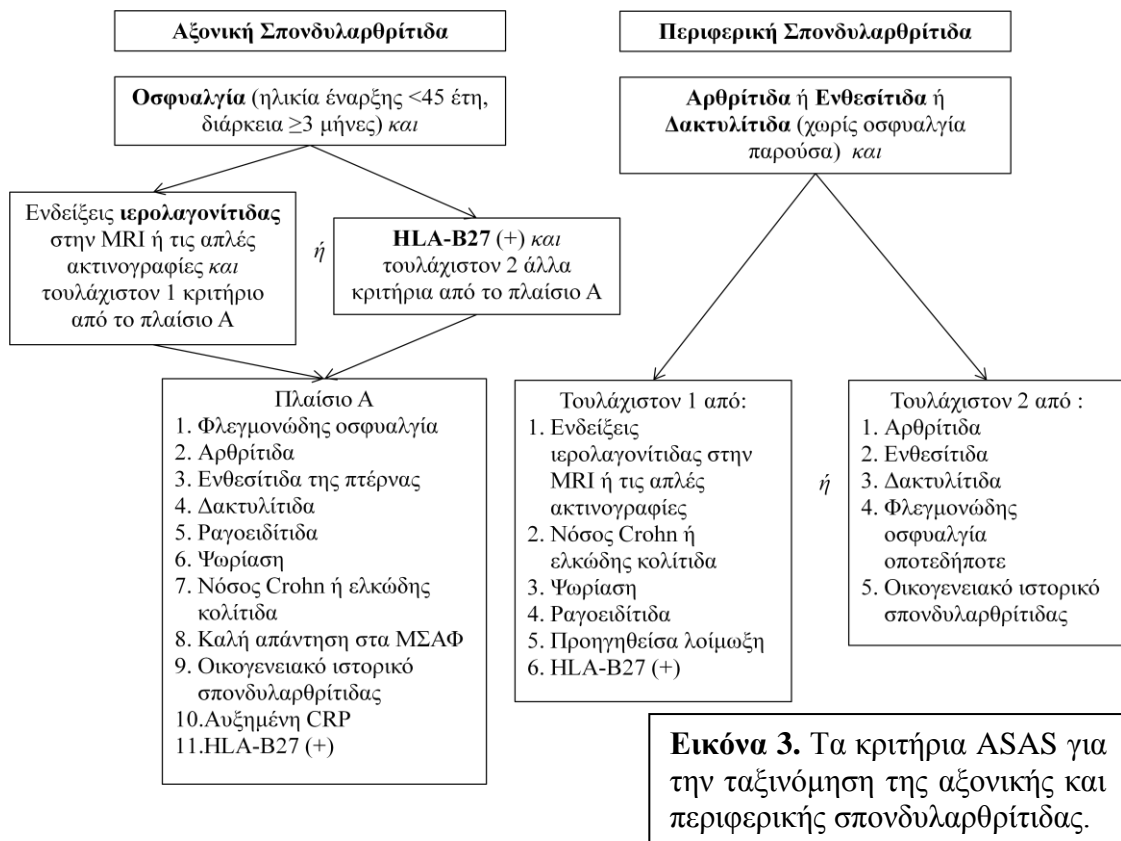
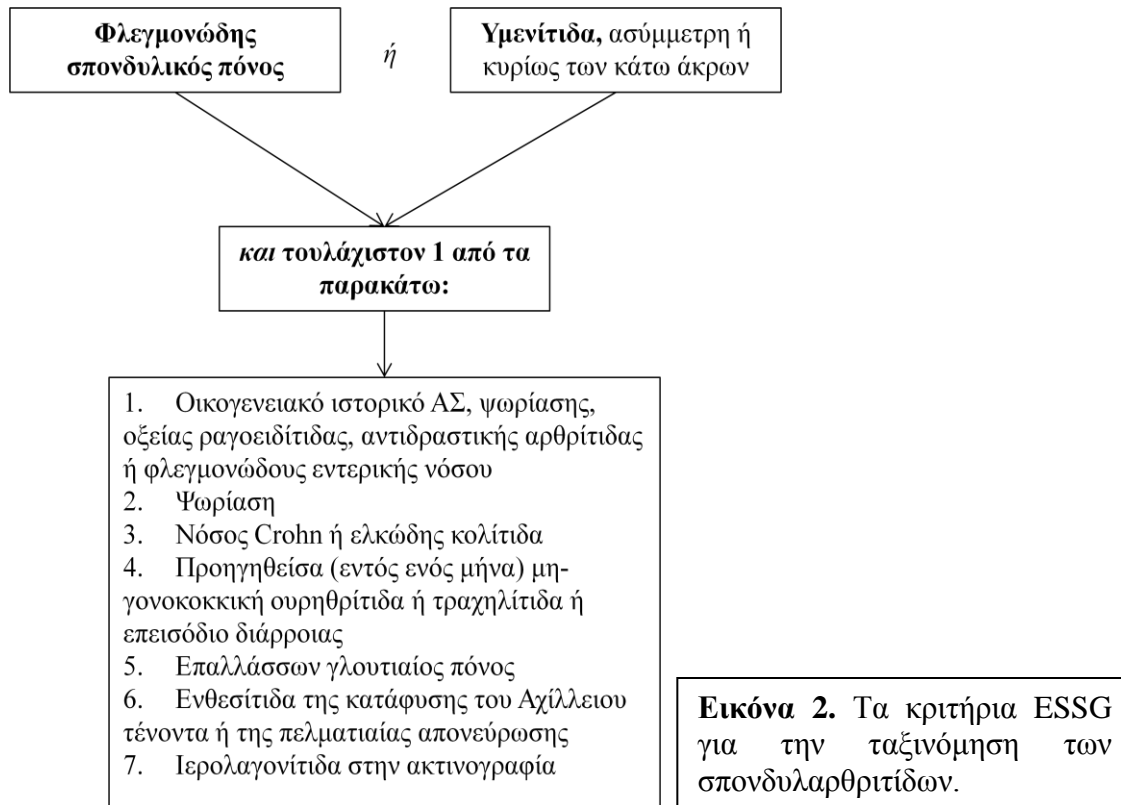
Περαιτέρω, η ΡΑ τυπικά είναι μια συμμετρική πολυαρθρίτιδα με προτίμηση για τις μικρές αρθρώσεις των άκρων χειρών και ποδών στις οποίες συχνά παρατηρούνται οστικές διαβρώσεις, ενώ η προσβολή της σπονδυλικής στήλης είναι ασυνήθης και αφορά αποκλειστικά την ανώτερη αυχενική μοίρα με διαβρώσεις και (υπ)εξαρθρήματα [11]. Αντίθετα, στις σπονδυλαρθρίτιδες το τυπικό πρότυπο

προσβολής των περιφερικών αρθρώσεων είναι η ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα των μεγάλων κυρίως αρθρώσεων των κάτω άκρων, ενώ η προσβολή της σπονδυλικής στήλης ενδέχεται να αφορά σε όλο της το μήκος της με έμφαση στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις και συχνά συνοδεύεται από τη δημιουργία οστικών αγκυλώσεων και γεφυρών μεταξύ των σπονδύλων (συνδεσμοφύτων) [12]. Επιπλέον, όπως θα αναλυθεί παρακάτω, οι σπονδυλαρθρίτιδες έχουν αρκετά κοινά γνωρίσματα μεταξύ τους σε επίπεδο γενετικό, παθοφυσιολογικό, κλινικό και θεραπευτικό.

Ορισμοί-Ταξινόμηση των σπονδυλαρθριτίδων

Ποικίλα συστήματα κριτηρίων έχουν προταθεί ως σήμερα για την ταξινόμηση τόσο των σπονδυλαρθριτίδων ως συνόλου, όσο και των επιμέρους μορφών. Η λογική των συστημάτων αυτών στηρίζεται στο ότι οι σπονδυλαρθρίτιδες παρουσιάζουν κάποια κοινά κλινικά ή εργαστηριακά χαρακτηριστικά καθένα από τα οποία ξεχωριστά έχει περιορισμένη διαγνωστική ευαισθησία ή/και ειδικότητα και επομένως η μεμονωμένη παρουσία του υπέχει χαμηλή θετική προγνωστική αξία (positive predictive value). Ωστόσο, ο συνδυασμός διάφορων από αυτά τα χαρακτηριστικά έχει υψηλότερη θετική προγνωστική αξία και επιτρέπει την ταξινόμηση των διάφορων κλινικών συνδρόμων με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα [13]

Για την ταξινόμηση των σπονδυλαρθριτίδων εν γένει έχουν προταθεί 3 συστήματα κριτηρίων. Το σύστημα της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μελέτης της Σπονδυλαρθροπάθειας (European Spondyloarthritis Study Group, ESSG, Εικόνα 2) έχει μέτρια ευαισθησία (66,7%) και ειδικότητα (72%) [14,15]. Το σύστημα που προτάθηκε από τον Amor έχει ευαισθησία 55,6% και ειδικότητα 86,7% [15,16]. Πρόσφατα η Διεθνής Εταιρία Εκτίμησης της Σπονδυλαρθρίτιδας (Assessment of Spondyloarthritis International Society, ASAS) έχει προτείνει τα δικά της κριτήρια (Εικόνα 3) [15,17]. Το πλεονέκτημα των κριτηρίων αυτών, πέρα από τον καλύτερο συνδυασμό ευαισθησίας και ειδικότητας (79,5% και 83,3% αντίστοιχα) είναι ότι γίνεται διάκριση σε αξονική και καθαρά περιφερική σπονδυλαρθρίτιδα, με άμεσες θεραπευτικές προεκτάσεις, δεδομένων και των εξελίξεων στη φαρμακολογία [1]. Η χρήση των κριτηρίων προϋποθέτει σαφείς ορισμούς των περιλαμβανόμενων εννοιών και κυρίως του τι είναι φλεγμονώδης οσφυαλγία και πότε αξιολογείται ως θετική η απεικόνιση με μαγνητικό συντονισμό (Magnetic Resonance Imaging, MRI).



Για την ΑΣ εξακολουθούν να ισχύουν τα κριτήρια ταξινόμησης της Νέας Υόρκης του 1984 (Πίνακας 2) [18]. Η ΨΑ είναι ίσως η ρευματική νόσος η οποία έχει τη μεγαλύτερη συλλογή κριτηρίων ταξινόμησης, γεγονός που αντανακλά την ποικιλία των κλινικών εικόνων της. Παρότι δε διατυπώθηκαν ως κριτήρια ταξινόμησης, αλλά ως μια προσπάθεια απόδοσης ενός ορισμού της νόσου, τα κριτήρια των Wright και Moll είναι τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα και σήμερα για τη διάγνωση και ταξινόμηση της νόσου [7]. Σύμφωνα με αυτά η ΨΑ είναι μια φλεγμονώδης αρθρίτιδα (περιφερική αρθρίτιδα και/ή σπονδυλίτιδα) που συνοδεύει την ψωρίαση και στην οποία συνήθως απουσιάζει ο ρευματοειδής παράγων. Έκτοτε, τουλάχιστον 7 ακόμη συστήματα κριτηρίων έχουν προταθεί για την ταξινόμηση της ΨΑ [19,20]. Το πλέον πρόσφατο, απλό και πιθανότατα επικρατέστερο, τουλάχιστον στα πλαίσια των σύγχρονων κλινικών μελετών είναι το σύστημα CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis, Πίνακας 3) [20]. Μάλιστα, σε ασθενείς με πρόσφατης έναρξης ΨΑ στους οποίους η έγκαιρη ακριβής διάγνωση έχει ίσως και τη μεγαλύτερη αξία, το σύστημα αυτό έχει δείξει υψηλότερη ευαισθησία (87,4% vs 80,2%) και παρόμοια ειδικότητα (99,1%) με τα κριτήρια Moll & Wright [21].

Πίνακας 2. Κριτήρια της Νέας Υόρκης (1984) για την ταξινόμηση της ΑΣ

Κλινικά κριτήρια

1. Παρουσία φλεγμονώδους οσφυϊκού πόνου για περισσότερο από 3 μήνες, ο οποίος βελτιώνεται με την άσκηση, αλλά όχι με την ανάπαυση
2. Περιορισμός της κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης σε στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο
3. Περιορισμός της έκπτυξης του θώρακα σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές για την ηλικία και το φύλο

Ακτινολογικό κριτήριο

Ιερολαγονίτιδα τουλάχιστον βαθμού 2 αμφοτερόπλευρα ή βαθμού 3 ή 4 μονόπλευρα

Ένας ασθενής ταξινομείται ως πάσχων από:

- βέβαιη ΑΣ, εφόσον έχει 1 κλινικό και το ακτινολογικό κριτήριο
- πιθανή ΑΣ, εφόσον έχει μόνο τα 3 κλινικά κριτήρια ή μόνο το ακτινολογικό κριτήριο (άλλες αιτίες ιερολαγονίτιδας θα πρέπει να διερευνηθούν)

Πίνακας 3. Κριτήρια CASPAR για την ταξινόμηση της ΨΑ	
<i>Κριτήριο</i>	<i>Βαθμός</i>
A. Ψωρίαση	
1. Παρούσα ψωρίαση του δέρματος ή του τριχωτού της κεφαλής ή	2
2. Ατομικό ιστορικό ψωρίασης ή	1
3. Ψωρίαση σε πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγενή	1
B. Τυπική ψωριασική ονυχοδυστροφία (βοθρία, υπερκεράτωση, ονυχόλυση) παρούσες στη φυσική εξέταση	1
Γ. Αρνητικός ρευματοειδής παράγων	1
Δ. Παρούσα δακτυλίτιδα (διόγκωση ολόκληρου δακτύλου) ή ιστορικό δακτυλίτιδας καταγεγραμμένο από Ρευματολόγο	1
E. Ακτινολογική ένδειξη παραρθρικής νεο-οστεοπαραγωγής εμφανιζόμενης ως ασαφούς οστεοποίησης πλησίον των ορίων της άρθρωσης (αλλά αποκλείοντας τη δημιουργία οστεοφύτων) στις απλές ακτινογραφίες του χεριού ή του ποδιού	1
<i>Για να πληροί τα κριτήρια CASPAR ένας ασθενής πρέπει να έχει φλεγμονώδη αρθρική νόσο (άρθρωση, σπονδυλική στήλη, ένθεση) και τουλάχιστον 3 βαθμούς από τις παραπάνω 5 κατηγορίες).</i>	

Για τη μη-ακτινολογική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα δεν έχει επισήμως προταθεί κάποιο σύστημα κριτηρίων, ωστόσο είναι κοινώς αποδεκτό ότι οι ασθενείς της κατηγορίας αυτής πληρούν τα κριτήρια ASAS για την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (Εικόνα 3) [17], χωρίς να πληρούν αυτά για την ΑΣ, δηλαδή ουσιαστικά δεν έχουν αρκετά προχωρημένες αλλοιώσεις ιερολαγονίτιδας στις απλές ακτινογραφίες [22]. Η εντεροπαθητική αρθρίτιδα συνήθως ορίζεται ως η μορφή της σπονδυλαρθρίτιδας που συνοδεύει την ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα) [23]. Για την αντιδραστική αρθρίτιδα, δηλαδή τη μορφή σπονδυλαρθρίτιδας που εμφανίζεται σε στενή χρονική (και αιτιολογική) σχέση με λοιμώξεις, δεν υπάρχουν καθολικά αποδεκτά κριτήρια. Έτσι, η διάγνωση της αντιδραστικής

αρθρίτιδας επιφυλάσσεται συνήθως για τις περιπτώσεις άσηπτης αρθρίτιδας (συνήθως ασύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας των κάτω άκρων) που εκδηλώνεται μετά πρόσφατη γαστρεντερική ή ουρογεννητική λοίμωξη από μικρόβια του γένους *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Cambylobacter* και *Chlamydia* [24,25]. Η αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα είναι κάθε μορφή η οποία, παρότι πληροί τα κριτήρια για τις σπονδυλαρθρίτιδες εν γένει, δεν είναι δυνατό να ταξινομηθεί σε κάποια από τις επιμέρους μορφές [26].

Η ύπαρξη πολλών συστημάτων ταξινόμησης και οι συχνά αλληλεπικαλυπτόμενες ή μεταβαίνουσες εικόνες ενίοτε δημιουργούν ερωτήματα ως προς την τελική ταξινόμηση ενός ασθενούς, όταν το ίδιο σύνδρομο είναι δυνατό να ταξινομηθεί με διαφορετικούς τρόπους. Για παράδειγμα, στην περίπτωση ενός ασθενούς με κλασική ΑΣ, η εμφάνιση ψωρίασης ή ελκώδους κολίτιδας κατά κάποιους κλινικούς σηματοδοτεί και αλλαγή διάγνωσης σε ΨΑ ή εντεροπαθητική αρθρίτιδα, ενώ κατά άλλους παραμένει η διάγνωση της ΑΣ με συνυπάρχουσα ψωρίαση ή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου αντίστοιχα.

Τέλος, ο όρος νεανική σπονδυλαρθρίτιδα επισήμως δεν υφίσταται, παρά μόνο η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, η οποία παραπέρα διακρίνεται σε 7 τύπους, όπως έχουν ταξινομηθεί με βάση τα κριτήρια Edmonton 2001 [27]. Οι τύποι που κυρίως περικλείουν τις περιπτώσεις νεανικής σπονδυλαρθρίτιδας είναι καταρχάς η σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα και η ψωριασική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, τα κριτήρια για την ταξινόμηση των οποίων φαίνονται στον Πίνακα 4.

Ωστόσο, το κυριότερο πρόβλημα με αυτό το σύστημα είναι τα πολυάριθμα κριτήρια αποκλεισμού, το ότι οι 7 μορφές είναι αλληλαποκλειόμενες και κυρίως ότι απουσιάζει η γενικότερη έννοια της σπονδυλαρθρίτιδας [28,29]. Έτσι, ενώ κάποιοι ασθενείς έχουν σαφείς χαρακτήρες σπονδυλαρθρίτιδας, σε περίπτωση που δεν εφαρμόζουν ακριβώς στα κριτήρια ή πληρούν κριτήρια και για τις δυο μορφές ταυτόχρονα (ενθεσίτιδας και ψωριασική), ταξινομούνται στο καλάθι της αδιαφοροποίητης νεανικής αρθρίτιδας και επομένως χάνεται η ευκαιρία για μια διάγνωση πιο κοντά στη διαφαινόμενη.

Πίνακας 4. Κριτήρια International League of Associations for Rheumatology (ILAR) για την ταξινόμηση της σχετιζόμενης με ενθεσίτιδα και της ψωριασικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (Edmonton 2001)	
<i>Κριτήρια</i>	<i>Αποκλεισμοί</i>
<u>Σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα</u>	
<p>Αρθρίτιδα και ενθεσίτιδα ή αρθρίτιδα ή ενθεσίτιδα και τουλάχιστον 2 από:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Φλεγμονώδης οσφυοϊερός πόνος ή/και ευαισθησία των ιερολαγόνιων αρθρώσεων 2. Παρουσία HLA B27 3. Έναρξη σε άτομο άρρεν > 6 ετών 4. Οξεία (συμπτωματική) πρόσθια ραγοειδίτιδα 5. Ιστορικό σε 1^{ου} βαθμού συγγενή HLA B27-σχετιζόμενης νόσου* 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα 2. Θετικός ρευματοειδής παράγων IgM σε 2 στιγμιότυπα με χρονική απόσταση 3 μηνών μεταξύ τους 3. Ψωρίαση ή ιστορικό ψωρίασης στον ασθενή ή σε 1^{ου} βαθμού συγγενή
<u>Ψωριασική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα</u>	
<p>Αρθρίτιδα και ψωρίαση ή αρθρίτιδα και τουλάχιστον 2 από:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Δακτυλίτιδα 2. Βοθρία ονύχων ή ονυχόλυση 3. Ψωρίαση σε 1^{ου} βαθμού συγγενή 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Συστηματική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα 2. Θετικός ρευματοειδής παράγων IgM σε 2 στιγμιότυπα με χρονική απόσταση 3 μηνών μεταξύ τους 3. Ιστορικό στον ασθενή ή σε 1^{ου} βαθμού συγγενή HLA B27-σχετιζόμενης νόσου* 4. Έναρξη σε άτομο άρρεν > 6 ετών με θετικό HLA B27
<p>*HLA B27- σχετιζόμενες νόσοι: σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ιερολαγονίτιδα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, αντιδραστική αρθρίτιδα, οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα</p>	

Επιδημιολογία των σπονδυλαρθριτίδων

Η συχνότητα των σπονδυλαρθριτίδων ποικίλλει και εξαρτάται από τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση και καταγραφή των περιπτώσεων, αλλά και από τον επιπολασμό στον πληθυσμό των γενετικών ή

περιβαλλοντικών παραγόντων που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την εμφάνισή τους. Στο σύνολό τους περίπου 0,5-1,9% του πληθυσμού πάσχει από κάποια μορφή σπονδυλαρθρίτιδας [12,30].

Ο επιπολασμός της ΑΣ στους διάφορους πληθυσμούς ακολουθεί τον επιπολασμό του κύριου γενετικού παράγοντα κινδύνου, του αντιγόνου HLA B27 [31], ο οποίος παρουσιάζει ευρεία γεωγραφική ποικιλότητα, πιθανόν από εξελικτική πίεση εξαιτίας λοιμωδών νοσημάτων [32]. Έτσι στους Ινδιάνους Haida, όπου ο επιπολασμός του HLA B27 είναι 50%, ο επιπολασμός της ΑΣ φτάνει το 4,5-10%. Αντίθετα στους Ιάπωνες, με επιπολασμό HLA B27 0,5%, η ΑΣ είναι πολύ πιο σπάνια (0,007-0,2%) [31]. Στους Έλληνες, με ενδιάμεσο επιπολασμό του HLA B27 (1-2,5%) [33], ο επιπολασμός της ΑΣ υπολογίστηκε από 2 διαφορετικούς ερευνητές σε 0,0295% και σε 0,24% αντίστοιχα [34,35]. Η διαφοροποίηση αυτών των εκτιμήσεων θα πρέπει να αποδοθεί σε μεθοδολογικές διαφορές. Συγκεκριμένα στην πρώτη μελέτη ως περιπτώσεις ελήφθησαν υπόψη όλοι οι ασθενείς με ΑΣ που είχαν ήδη διαγνωσθεί και καταγραφεί από τους δημόσιους και ιδιώτες Ρευματολόγους σε μια ορισμένη περιοχή (ΒΔ Ελλάδα) και στη συνέχεια έγινε αναγωγή στον πληθυσμό της περιοχής· αντίθετα, η δεύτερη ήταν μια δημοσκοπική μελέτη στην οποία όλα τα μέλη ενός ορισμένου πληθυσμού εξετάστηκαν με σκοπό την αναγνώριση των περιπτώσεων ΑΣ, ήδη διαγνωσμένων και μη. Αντίστοιχα, η ετήσια επίπτωση της ΑΣ σύμφωνα με τους Alamanos και συν. ανέρχεται σε 1,5 περιπτώσεις ανά 100000 κατοίκους [34]. Ως μέση ηλικία διάγνωσης της ΑΣ στην Ελλάδα αναφέρεται τα 39,8 έτη, αν και η συμπτωματολογία είναι ήδη παρούσα για περίπου μια δεκαετία πριν τεθεί η διάγνωση, ένα φαινόμενο που παρατηρείται και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες [34,36]. Οι λόγοι γι' αυτό πιθανότατα είναι η υποαναγνώριση της νόσου από τους γιατρούς στους οποίους καταφεύγουν οι ασθενείς με ΑΣ, καθώς και η καθυστερημένη, σε σχέση με τα συμπτώματα, εμφάνιση των τυπικών κλινικών και ακτινολογικών σημείων [22]. Η ΑΣ κλασικά θεωρείται μια κατεξοχήν ανδρική νόσος με αναλογία άνδρες:γυναίκες η οποία αρχικά εκτιμήθηκε σε 10:1 [37]. Αυτό, όμως, φαίνεται ότι υπήρξε το αποτέλεσμα υποδιάγνωσης της ΑΣ στις γυναίκες σε προηγούμενες δεκαετίες, πιθανόν ως συνέπεια του ότι η νόσος στις γυναίκες εκδηλώνεται με συχνότερη προσβολή της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης και των περιφερικών αρθρώσεων και του ότι ενδεχομένως χαρακτηρίζεται από ηπιότερη ακτινολογική εικόνα [38]. Ωστόσο, και με τη συνειδητοποίηση των παραπάνω

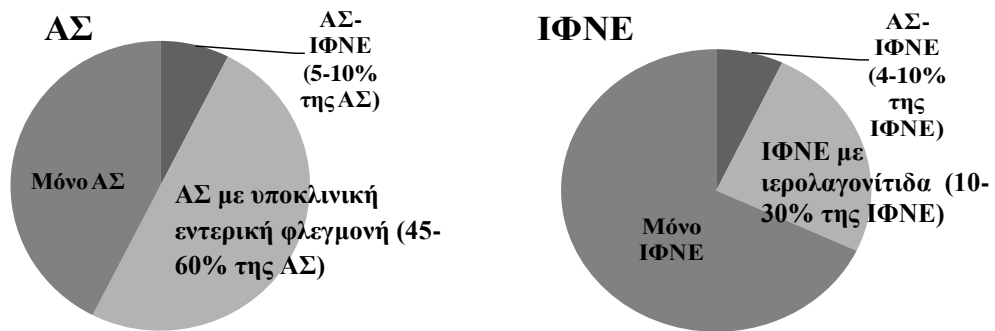
ιδιαιτεροτήτων της ΑΣ στις γυναίκες, σε πιο πρόσφατες σειρές η αναλογία άνδρες:γυναίκες με ΑΣ εκτιμάται πλέον σε 2,5:1 [39,40]

Η μη-ακτινολογική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα είναι η πιο πρόσφατα περιγραφείσα μορφή της νόσου. Οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα παρόμοια με της ΑΣ [41], ωστόσο λείπουν στις απλές ακτινογραφίες οι οστικές βλάβες εκείνες που θα επέτρεπαν την ταξινόμηση των ασθενών στην ομάδα της ΑΣ [22]. Επιδημιολογικά δεδομένα δεν υπάρχουν, ωστόσο αναμένεται ότι η επίπτωση αυτής της μορφής είναι τουλάχιστον παρόμοια με αυτήν της ΑΣ, αφού αποτελεί προστάδιό της [42,43] και άρα η ηλικιακή σύνθεση του προσβεβλημένου πληθυσμού είναι κατά μερικά έτη νεότερη από αυτήν του πληθυσμού που φέρει τη διάγνωση ΑΣ. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχουν ασθενείς με μη-ακτινολογική σπονδυλαρθρίτιδα οι οποίοι καθυστερούν πολύ ή ποτέ δεν προχωρούν στην εμφάνιση δομικών αλλοιώσεων και επομένως παραμένουν επί μακρόν σε αυτήν τη μορφή της νόσου [44].

Η ΨΑ ακολουθεί επιδημιολογικά την ψωρίαση, η οποία και αποτελεί το κύριο διαφοροποιό της χαρακτηριστικό. Η συχνότητα της ΨΑ σε ασθενείς με ψωρίαση κυμαίνεται ευρέως, από 6 μέχρι 42%, γεγονός που οφείλεται σε διαφορές, αλλά και σε ατέλειες στις μεθόδους με τις οποίες αναζητούνται σκελετικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ψωρίαση στα διάφορα κέντρα [45]. Στον ελληνικό πληθυσμό η επίπτωση της ΨΑ εκτιμάται σε 3,02 ανά 100000 κατοίκους ετησίως και ο επιπολασμός της από 0,057% ως 0,17% [35,46]. Οι εκτιμήσεις για τη συχνότητα της ΨΑ, επίσης, ποικίλλουν σημαντικά ανάλογα και με τα κριτήρια ταξινόμησης που χρησιμοποιήθηκαν [47]. Παράλληλα, με τη χρήση νεότερων απεικονιστικών μεθόδων, όπως η μυοσκελετική υπερηχογραφία και η MRI είναι δυνατό να αναγνωριστεί φλεγμονώδης προσβολή σκελετικών δομών, ακόμη και σε ασυμπτωματικά άτομα με ψωρίαση [48]. Η σημασία τέτοιων μεθόδων στην διάγνωση της ΨΑ σε υποκλινικό επίπεδο και -το σημαντικότερο- στη θεραπεία της είναι ακόμα ασαφής. Ηλικιακά, η ΨΑ προσβάλλει όλες τις ηλικίες από την εφηβεία και πέρα, αν και η επίπτωσή της είναι μέγιστη μεταξύ 45-64 ετών, ενώ φαίνεται ότι τα δυο φύλα προσβάλλονται εξίσου συχνά [46].

Η εμφάνιση κλινικών ή εργαστηριακών εκδηλώσεων σπονδυλαρθρίτιδας σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και το αντίθετο δεν είναι σπάνια. Υπολογίζεται ότι στο 7,4% των πασχόντων από ελκώδη κολίτιδα ή νόσο

Χροhn εκδηλώνεται καθαρά περιφερική αρθρίτιδα [49], ενώ σε 4-10% των ασθενών ΑΣ και φλεγμονώδης νόσος του εντέρου συνυπάρχουν. Επιπλέον, σε ασθενείς με εντερική φλεγμονώδη νόσο η συχνότητα ιερολαγονίτιδας (με ή χωρίς συμπτώματα) κυμαίνεται μεταξύ 10-30%, ενώ ενδοσκοπικές μελέτες σε ασθενείς με ΑΣ ή αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (κατά ASAS) έχουν δείξει την παρουσία ενδοσκοπικών ή/και παθολογοανατομικών αλλοιώσεων συμβατών με φλεγμονώδη νόσο σχεδόν στους μισούς εξετασθέντες (Εικόνα 4) [50,51].



Εικόνα 4. Συνύπαρξη ΑΣ και ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (ΙΦΝΕ) σε ασθενείς με κύρια διάγνωση ΑΣ (αριστερά) και ΙΦΝΕ (δεξιά). Εκτός από 5-10% των ασθενών που πάσχουν και από τα δυο νοσήματα, ένα σημαντικό ποσοστό που φαίνεται ότι πάσχουν μόνο από τη μια νόσο, στην πραγματικότητα έχουν ευρήματα και από την άλλη [50].

Η εκτίμηση της επιδημιολογίας της αντιδραστικής αρθρίτιδας είναι αρκετά δυσχερής, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν ευρέως αποδεκτά κριτήρια ταξινόμησής της, αλλά και διότι η επίπτωσή της επηρεάζεται από την επιδημιολογία των λοιμώξεων από τα ενοχοποιούμενα παθογόνα. Μάλιστα φαίνεται ότι υπάρχουν διαφορές στην ικανότητα των διάφορων παθογόνων, αλλά και διαφορετικών οροτύπων των ίδιων παθογόνων να εκλύουν αντιδραστική αρθρίτιδα [25]. Σε γενικές γραμμές, ο επιπολασμός της αντιδραστικής αρθρίτιδας υπολογίζεται σε 0,1% [26], ενώ η ετησία επίπτωσή της ανέρχεται σε 9-27 περιπτώσεις ανά 100000. Προσβάλλονται συνήθως νέα άτομα (30-40 ετών) και των δυο φύλων, αλλά με υπεροχή των ανδρών, όταν η νόσος ακολουθεί λοίμωξη από *C. Trachomatis* [25]. Ακόμα, οι εντερικές λοιμώξεις ως εκλυτικά αίτια φαίνεται να υπερτερούν αριθμητικά σε σχέση με τις ουρογεννητικές [25].

Τέλος, οι νεανικές μορφές της σπονδυλαρθρίτιδας περιλαμβάνονται στην ευρύτερη ομάδα της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, η οποία προσβάλλει παιδιά και εφήβους ως 16 ετών με επιπολασμό μεταξύ 0.007% και 0.4% [28]. Υπολογίζεται ότι

η σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα και η ψωριασική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα αντιπροσωπεύουν η καθεμιά περίπου το 2-11% αυτών των περιπτώσεων και επομένως ο επιπολασμός τους σε συνδυασμό εκτιμάται σε 0,28 ως 88 περιπτώσεις ανά 100000 παιδιά [28,29].

Αιτιοπαθογένεια των σπονδυλαρθριτίδων

Γενετικοί παράγοντες

Οι γενετικοί παράγοντες παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια των σπονδυλαρθριτίδων. Το HLA B27 είναι μοναδική περίπτωση γονιδίου το οποίο έχει συσχετισθεί τόσο ισχυρά με την εκδήλωση μιας μη-μονογονιδιακής νόσου. Είναι παρόν στο 90% των ασθενών με ΑΣ και στο 40-80% των ασθενών με τις άλλες μορφές σπονδυλαρθρίτιδας (Πίνακας 5) [52]. Η πιθανότητα γενικά ένας φορέας του HLA B27 να εκδηλώσει ΑΣ είναι περίπου 5%, αυξάνεται, όμως σε 12% αν είναι συγγενής πρώτου βαθμού ασθενούς με ΑΣ [12], γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία και άλλων γενετικών θέσεων. Ανάμεσα στις γενετικές θέσεις που έχουν συνδεθεί με την ΑΣ (Πίνακας 6) [53] ξεχωρίζει το γονίδιο του ενζύμου της αμινοπεπτιδάσης του ενδοπλασματικού δικτύου-1 (Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase-1, ERAP-1). Στην περίπτωση της ΨΑ υπάρχει συσχέτιση με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA B38, B39 και Cw6, αν και για το Cw6 η σχέση αυτή φαίνεται ότι αφορά περισσότερο στην εκδήλωση της δερματικής ψωρίασης παρά της αρθρικής προσβολής [53].

Πίνακας 5. Σχέση των σπονδυλαρθριτίδων με το αντιγόνο HLA B27 σε λευκούς πληθυσμούς [52]

<i>Νόσος</i>	<i>Συχνότητα HLA B27 (%)</i>
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	90
Αντιδραστική αρθρίτιδα	40-80
Νεανική σπονδυλαρθρίτιδα	70
Εντεροπαθητική σπονδυλαρθρίτιδα	35-75
Ψωριασική σπονδυλαρθρίτιδα	40-50
Αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα	70

Πίνακας 6. Γονίδια που έχουν συνδεθεί ισχυρά με την ΑΣ [53]	
<i>Γονίδιο</i>	<i>Χρωμόσωμα</i>
HLA B27	6p21.3
HLA B60 (B*4001)	6p21.3
ERAP1	5q15
IL-23R	1p31.3
Οικογένεια κινησίνης 21B (KIF21B)	1q31
IL-1R2	2q11-12
Υποδοχέας-2 ανθραξίνης (ANTXR2)	4q21
STAT3	17q21

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί, για να εξηγηθεί η στενή σχέση του αντιγόνου HLA B27 με τις σπονδυλαρθρίτιδες, οι οποίες αποτελούν παραλλαγές 4 διαφορετικών θεωριών. Σύμφωνα με τη θεωρία του «αρθριτογόνου» πεπτιδίου, ορισμένα αλληλόμορφα του HLA B27 παρουσιάζουν στα CD8+ T λεμφοκύτταρα εξωγενή πεπτίδια τα οποία, όμως, πυροδοτούν ανοσολογική απάντηση λόγω διασταυρούμενης αντίδρασης και εναντίον ενδογενών αντιγόνων του σκελετού με συνέπεια την εκδήλωση χρόνιας φλεγμονώδους νόσου [33,54]. Ωστόσο, η φύση του παρουσιαζόμενου «αρθριτογόνου» πεπτιδίου δεν έχει ακόμη διακριβωθεί. Ίσως το ρόλο αυτόν να παίζουν τμήματα του ίδιου του HLA B27, αφού έχει διαπιστωθεί ότι μια ορισμένη αμινοξική ακολουθία του παρουσιάζεται και ως πεπτίδιο από το ίδιο το HLA B27, ενώ παράλληλα απαντά και σε ορισμένα μικρόβια, όπως το *Chlamydia trachomatis* [55]. Υπέρ της θεωρίας αυτής είναι και το γεγονός ότι το HLA B27 αποτελεί μια οικογένεια μορίων με ποικίλη γεωγραφική κατανομή τα οποία διαφέρουν μεταξύ τους σε ένα ή περισσότερα από εκείνα τα αμινοξέα της αλληλουχίας τους που διαμορφώνουν την αύλακα σύνδεσης του παρουσιαζόμενου πεπτιδίου επηρεάζοντας επομένως και το ρεπερτόριο των πεπτιδίων που μπορούν να παρουσιαστούν. Την ισχυρότερη σύνδεση με την ΑΣ παρουσιάζουν το HLA B2704 που απαντά στους Ασιάτες και κατόπιν το HLA B2705 που απαντά στους Καυκάσιους και τους Ινδιάνους της Αμερικής και θεωρείται ο αρχαιότερος και πλέον διαδεδομένος υπότυπος [33]. Άλλοι υπότυποι εμφανίζουν ασθενέστερες συσχετίσεις με την ΑΣ με αποκορύφωμα το HLA B2709 που απαντά με μεγάλη συχνότητα (~25% μεταξύ των φορέων HLA B27) στο γεωγραφικά απομονωμένο πληθυσμό της

Σαρδηνίας και δεν έχει καμιά συσχέτιση με την ΑΣ [56] και το HLA B2706 το οποίο σε Κινέζους της Σιγκαπούρης έχει αναφερθεί ότι «προστατεύει» από την ΑΣ [57].

Σύμφωνα με μια άλλη θεωρία, η ιδιαιτερότητα του HLA B27 έγκειται στο ότι η Β αλυσος δε σχηματίζει τόσο σταθερά συμπλέγματα με τη β₂-μικροσφαιρίνη, όπως τα άλλα τάξης Ι μόρια του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex, MHC), αλλά έχει την τάση να αποδεσμεύεται από αυτήν και να σχηματίζει μονομερή, αλλά κυρίως ομοδιμερή (B27)₂. Αυτά τα ομοδιμερή στην επιφάνεια του κυττάρου είναι δυνατό να αλληλεπιδρούν ανώμαλα με CD4⁺ T λεμφοκύτταρα ή με φυσικά φονικά (Natural Killer, NK) κύτταρα πυροδοτώντας ίσως απρόσφορες ανοσολογικές αντιδράσεις [58].

Μια άλλη άποψη είναι ότι μια μειονεξία της δομής του HLA B27 έχει ως συνέπεια να διαταράσσεται η ομαλή παραγωγή ώριμων HLA B27 μορίων στη φάση ωρίμανσης στο ενδοπλασματικό δίκτυο μετά την μετάφραση της αλυσού του B27 στο ριβόσωμα. Η μειονεξία αυτή εκδηλώνεται ως αυθόρμητη εμφάνιση εντός του ενδοπλασματικού δικτύου ανώμαλων μορφών της αλυσού B27, όπως ομοδιμερή ή πολυμερή, οι οποίες πυροδοτούν την αντίδραση σε «δυσαναδιπλωμένη» πρωτεΐνη (Unfolded Protein Response, UPR). Αυτή αποτελεί μια κατάσταση ενδοκυττάρου στρες και περιλαμβάνει τη μετακίνηση στον πυρήνα μεταγραφικών παραγόντων, όπως του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (Nuclear Factor-κΒ, NFκΒ), ο οποίος εκκινεί τη μεταγραφή γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονώδη διαδικασία, π.χ. του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α, TNFα) [59,60].

Τέλος, κατ' άλλους, η παρουσία του HLA B27 επιτρέπει τον ευχερέστερο ενδοκυττάριο πολλαπλασιασμό μικροβίων που έχουν συσχετισθεί με τις σπονδυλαρθρίτιδες, όπως η *Salmonella enteritidis* [61]. Αυτό ενδέχεται να συμβάλλει στη επιμονή λοιμώξεων από ενδοκυττάρους λοιμογόνους παράγοντες και τη διαίωνιση μιας φλεγμονώδους διεργασίας. Πράγματι, έχει διαπιστωθεί ότι τα περιφερικά λεμφοκύτταρα HLA B27 θετικών ατόμων με ή χωρίς ΑΣ παρουσιάζουν διαταραγμένη παραγωγή T_H1 κυτταροκινών, όπως ο TNFα και η ιντερφερόνη-γ (interferon-γ, IFNγ) [62], οι οποίες συμμετέχουν στην άμυνα κατά ενδοκυττάρων παθογόνων.

Η ERAP-1 είναι μια αμινοπεπτιδάση του ενδοπλασματικού δικτύου επιφορτισμένη με την περικοπή (trimming) των πεπτιδίων που φτάνουν εκεί από το

ανοσοπρωτεάσωμα, προτού φορτωθούν στα τάξης I MHC μόρια, για να μεταφερθούν κατόπιν στην κυτταρική επιφάνεια προς παρουσίαση στα CD8+ T λεμφοκύτταρα. Επομένως, η ERAP-1 επηρεάζει σημαντικά το ρεπερτόριο των πεπτιδίων που παρουσιάζονται στο ανοσοποιητικό σύστημα. Παγγενωμικές μελέτες συσχέτισης (genome-wide association studies) και μετα-αναλύσεις έχουν αποκαλύψει τη συσχέτιση ορισμένων πολυμορφισμών της ERAP-1 με την ΑΣ, ιδίως σε άτομα που φέρουν το HLA B27, γεγονός που τονίζει τη σημασία του αντιγονοπαρουσιαστικού μηχανισμού στην παθογένεση της ΑΣ [63–65].

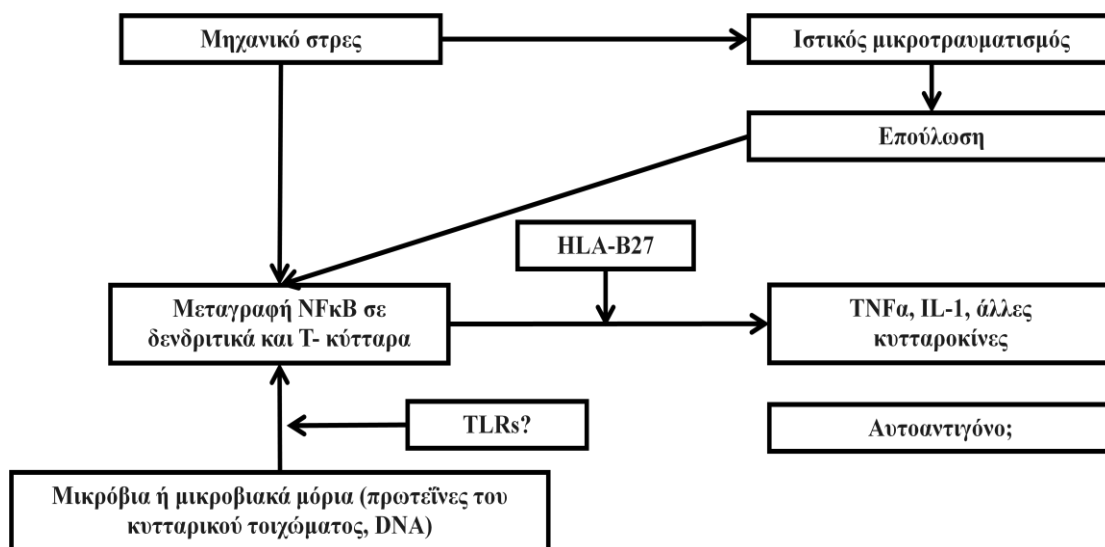
Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Περιβαλλοντικοί παράγοντες και κυρίως λοιμώξεις έχουν συσχετισθεί με τις σπονδυλαρθρίτιδες. Το χαρακτηριστικότερο παράδειγμα είναι η πυροδότηση αντιδραστικής αρθρίτιδας από γαστρεντερικές ή ουρογεννητικές λοιμώξεις από συγκεκριμένα είδη μικροβίων [25]. Επίσης, λοιμώξεις από Στρεπτοκόκκους έχουν ενοχοποιηθεί στην παθογένεση της ψωρίασης [66], ενώ είναι γνωστή η συσχέτιση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus, HIV) με την ψωρίαση, την ΨΑ και εικόνες ομοιάζουσες με αντιδραστική αρθρίτιδα [67].

Η αλληλουχία των γεγονότων που συνδέουν μια λοίμωξη με συστηματική και αρθρική φλεγμονή είναι περίπλοκη και σε αρκετά σημεία ακόμη σκοτεινή. Πειραματόζωα διαγονιδιακά για το HLA B27 δεν εκδηλώνουν αρθρίτιδα ούτε εντερική φλεγμονή, αν εκτραφούν σε συνθήκες στείρες μικροβίων [68]. Μετά έκθεσή τους, όμως, σε εντερικά μικρόβια, ιδίως αυτά του γένους *Bacteroides*, εμφανίζουν γαστρεντερική και αρθρική φλεγμονή [69]. Εργαστηριακές ενδείξεις παρουσίας συστατικών των μικροβίων που σχετίζονται με αντιδραστική αρθρίτιδα, ακόμη και ζώντων γλαυδίων, στους αρθρικούς ιστούς ασθενών έχουν ανιχνευθεί με ευαίσθητες μεθόδους, όπως η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR) ή η ηλεκτρονική μικροσκόπηση, αν και δεν έχει καταστεί δυνατή η καλλιέργειά τους [70]. Αντίθετα, αν και ως 20% των ασθενών με αντιδραστική αρθρίτιδα εξελίσσουν ΑΣ, η σχέση λοιμώξεων και ΑΣ δεν είναι καλά τεκμηριωμένη [50,71,72].

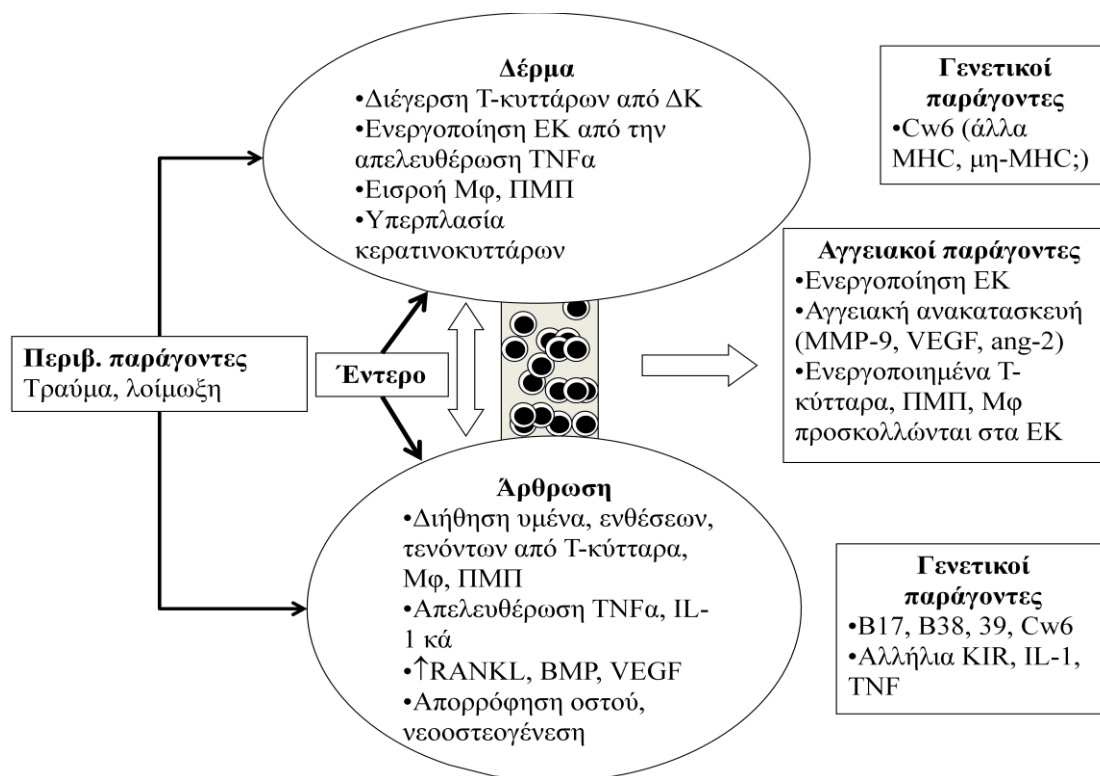
Μια εκδήλωση κοινή των σπονδυλαρθριτίδων είναι η ενθεσίτιδα, δηλαδή η φλεγμονή των καταφύσεων τενόντων, συνδέσμων ή περιτονιών στα οστά [73]. Το «όργανο της ένθεσης», με τυπικότερο παράδειγμα την ένθεση του αχίλλειου τένοντα

στην πτέρνα, είναι ένας ιδιαίτερος σχηματισμός που επιτρέπει την ομαλή κίνηση των συνδεόμενων ανατομικών στοιχείων μεταξύ τους. Ιδιαιτερότητες της ένθεσης γενικά είναι η ύπαρξη ινώδους χόνδρου, η υποτυπώδης παρουσία υποχόνδριου φλοιώδους οστού, η οποία επιτρέπει την επαφή με τον υποκείμενο οστικό μυελό, και η συχνή γειννίαση συνοβιακού υμένα [74]. Επιπλέον, η ιδιομορφία της αγγείωσης της περιοχής, όπου συνεχονται πλούσια και πτωχά αγγειούμενες στιβάδες, έχει προταθεί ότι δημιουργεί συνθήκες κατάλληλες για την εναπόθεση κυκλοφορούντων στο αίμα στοιχείων, όπως π.χ. θραυσμάτων βακτηρίων από απομακρυσμένες εστίες λοίμωξης (π.χ. εντερική ή ουρογεννητική). Τέλος, οι ενθέσεις αθροίζουν μικροβλάβες, λόγω μηχανικής καταπόνησης, ενώ στοιχεία φλεγμονής ανευρίσκονται συχνά και στον παρακείμενο συνοβιακό υμένα [75]. Τέτοια γεγονότα σε ένα έδαφος που προδιαθέτει στη διαίωση της φλεγμονής (π.χ. ύπαρξη του HLA B27) είναι πιθανό ότι, όλα μαζί, δημιουργούν τις συνθήκες για την έναρξη και τη διαίωση της ενθεσίτιδας ή/και υμενίτιδας (Εικόνα 5) [76,77].



Εικόνα 5. Μια απλουστευμένη σχηματική αναπαράσταση της παθοφυσιολογίας των σπονδυλαρθριτίδων, ιδωμένη μέσα από την ενοποιό έννοια της ενθεσίτιδας. Το μηχανικό στρες στις ενθέσεις με τους συνοδούς μικροτραυματισμούς και την επακόλουθη επουλωτική διαδικασία, καθώς και η τοπική εναπόθεση βακτηριακών προϊόντων μετατρέπουν αυτό που φυσιολογικά θα ήταν μια αντίδραση επανόρθωσης σε φλεγμονώδη αντίδραση μέσω της ενεργοποίησης μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο NFκB. Παράγοντες που συμβάλλουν επίσης είναι μόρια της μη-ειδικής ανοσίας, όπως οι Toll-like receptors (TLR), αλλά και μόρια που συμμετέχουν στην ειδική ανοσία, όπως το HLA B27. Ο ρόλος των (αυτο)αντιγόνων παραμένει υποθετικός.

Από την άλλη μεριά, τόσο το δέρμα, όσο και το έντερο αποτελούν επιφάνειες αλληλεπίδρασης του ανοσιακού συστήματος με το εξωτερικό περιβάλλον. Επίσης, σε περίπου 75% των περιπτώσεων ΨΑ η δερματική νόσος προηγείται της μυοσκελετικής προσβολής [78]. Αν και η αιτιοπαθογένεια της ψωρίασης και της ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου δεν έχουν ακόμα διακριβωθεί, ένας συνδυασμός εξωτερικού στρες (π.χ. τραύμα, λοίμωξη) σε ένα κατάλληλο γενετικό υπόστρωμα φαίνεται ότι βρίσκεται στη βάση της έναρξης και διατήρησης της δερματικής ή εντερικής φλεγμονής [79–81]. Η ευαισθητοποίηση ανοσιακών κυττάρων στο δέρμα ή στο έντερο, η ενεργοποίηση παρεγχυματικών κυττάρων, π.χ. κερατινοκυττάρων, η ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων και η συστηματική κυκλοφορία ενεργοποιημένων ανοσοκυττάρων [82–85], κυτταροκινών ακόμη και ενδογενών ή και εξωγενών (με πύλη εισόδου το φλεγμαίνον δέρμα ή το έντερο) αντιγόνων ενδέχεται να οδηγεί σε δευτεροπαθή εντόπιση της φλεγμονής και στο μυοσκελετικό σύστημα με τη συνεπικούρηση γενετικών και τοπικών παραγόντων (Εικόνα 6) [86–88].

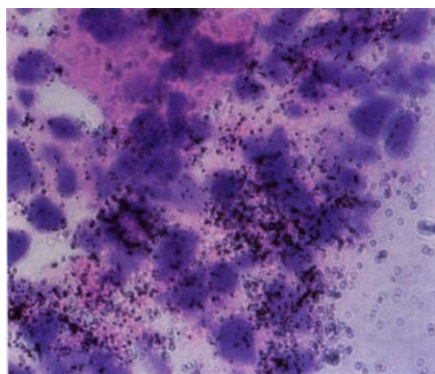


Εικόνα 6. Μοντέλο παθογένεσης της ΨΑ όπου φαίνεται η πιθανή αλληλουχία των γεγονότων που οδηγούν στη δερματική και σκελετική προσβολή και οι διασυνδέσεις τους. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως τραυματισμοί ή λοιμώξεις πυροδοτούν τη δερματική (ψωρίαση) ή τη σκελετική φλεγμονή (ΨΑ) και, εφόσον

υπάρχει η ανάλογη γενετική προδιάθεση, αυτές εμπεδώνονται και χρονίζουν. Μεταβολές στα ενδοθηλιακά κύτταρα σε συνδυασμό με την κυκλοφορία ενεργοποιημένων κυττάρων φλεγμονής συμβάλλουν στη δευτεροπαθή εντόπιση της φλεγμονώδους διεργασίας και σε άλλες θέσεις πέραν της αρχικής προσβολής. Προσαρμογή από Klippel JH. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 13th edition. Springer 2008:182. ΔΚ: δενδριτικά κύτταρα, ΕΚ: ενδοθηλιακά κύτταρα, Μφ: Μακροφάγα, ΠΜΠ, Πολυμορφοπύρρηνα, RANKL: Receptor Activator of NFκB Ligand, BMP: Bone Morphogenetic Protein, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, MMP: Matrix Metalloproteinase, Ang: Angiopoietin, KIR: Killer Immunoglobulin Receptor

Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις

Οι τυπικές αλλοιώσεις της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας αφορούν στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις, τα σπονδυλικά σώματα, τους μεσοσπονδύλιους δίσκους, τις αποφυσιακές και τις πλευροσπονδυλικές διαρθρώσεις και τις ενθέσεις των συνδέσμων της σπονδυλικής στήλης, αλλά και αρθρώσεις, ορογόνους θύλακες και ενθέσεις του περιφερικού σκελετού [89–91]. Παθολογοανατομικά, η φλεγμονή αρχικά εντοπίζεται στο μυελό των οστών και στον αρθρικό υμένα και βαθμιαία οδηγεί στη δημιουργία υπερτροφικού ιστού (πάννου), ο οποίος συχνά συνέχει τις 2 αρχικές εστίες. Η φλεγμονώδης διεργασία επιφέρει διάβρωση του χόνδρου και του υποχόνδριου οστού, ενώ τελικά το μεσάρθριο διάστημα γεμίζει από φλεγμονώδη ιστό, συγχωνεύονται οι αρθρικοί χόνδροι, εναποτίθεται νεόπλαστος χόνδρος και τελικά μέσω ενδοχόνδριας οστεογένεσης συντίθεται νέο οστό και επέρχεται οστική αγκύλωση [92]. Σπάνιες παθολογοανατομικές μελέτες προσβεβλημένων ιερολαγόνιων αρθρώσεων έχουν δείξει την παρουσία φλεγμονώδους διηθήματος με μακροφάγα και λεμφοκύτταρα και την έκφραση TNFα (Εικόνα 7) [93].



Εικόνα 7. Υβριδισμός in situ σε δείγμα βιοψίας ιερολαγόνιας άρθρωσης από ασθενή με ΑΣ. Παρουσία mRNA του TNFα σε ένα κυτταρικό διήθημα (μαύρες κηλίδες) [90].

Η σχέση νεοοστεογένεσης και φλεγμονής παραμένει αντικείμενο διαμάχης. Από τη μια η επιτυχής αντιφλεγμονώδης θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες δε

συνδυάστηκε με ανακοπή της ακτινολογικής προόδου [94–98], αν και τούτο ίσως ανατρέπεται μακροπρόθεσμα [99]. Από την άλλη, έχει δείχτει ότι τα συνδεσμοφύτα αναπτύσσονται ελαφρώς συχνότερα, αλλά όχι αποκλειστικά, σε θέσεις φλεγμονής, ιδίως, όταν η τελευταία έχει στοιχεία χρονιότητας [100–102]. Σε αυτή τη συζήτηση, μία άποψη υποστηρίζει ότι η νεοοστεογένεση ακολουθεί την ύφεση της φλεγμονής ως μια μορφή «ανώμαλης» επανορθωτικής διεργασίας. Κατά άλλους η φλεγμονή και η νεοοστεογένεση είναι ανεξάρτητες διεργασίες και αντικατοπτρίζουν το διαφορετικό τρόπο αντίδρασης των ιστών σε κάποιο ερέθισμα που εντέλει είναι υπεύθυνο για την ίδια τη σπονδυλαρθρίτιδα [103].

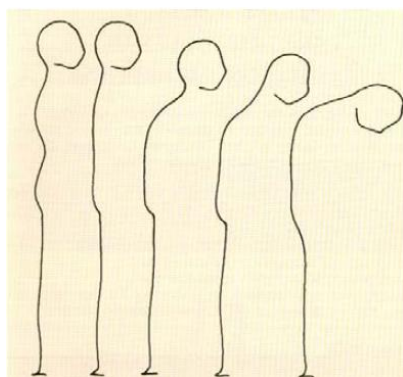
Η περιφερική αρθρίτιδα απαντά σε όλες τις σπονδυλαρθρίτιδες, αλλά είναι περισσότερο χαρακτηριστική στην ΨΑ και την αντιδραστική αρθρίτιδα. Χαρακτηριστικό της υμενίτιδας που παρατηρείται είναι η διήθηση του υμένα από φλεγμονώδη κύτταρα (πολυμορφοπύρρηνα, μακροφάγα, T και B λεμφοκύτταρα), η παρουσία προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18, IL-17 και IL-23) και η αποδόμηση χόνδρου και παρακείμενου οστού [104,105]. Παρότι οι διαβρωτικές βλάβες είναι χαρακτηριστικές στη PA, στην ΨΑ παρατηρείται επίσης νεο-οστεογένεση στις παρυφές της άρθρωσης, φαινόμενο που απουσιάζει στη PA [106]. Άλλες παθολογοανατομικές διαφορές των σπονδυλαρθριτίδων από τη PA είναι η εντονότερη αγγειογένεση του υμένα με πυκνά και βοστρυχοειδή νεοαγγεία, το μικρότερο πάχος της καλυπτήριας στοιβάδας του υμένα και η εντονότερη παρουσία ουδετεροφίλων και CD163+ μακροφάγων. Αντίθετα με τη PA, ενδοκυττάριας κίτρουλλινωμένες πρωτεΐνες απουσιάζουν τελείως από τον υμένα των σπονδυλαρθριτίδων [107,108].

Μεταξύ των πιο ενδιαφερουσών εκδηλώσεων των σπονδυλαρθριτίδων είναι η προσβολή της καρδιάς (διαταραχές αγωγιμότητας, προσβολή αορτικής ρίζας) [109], αλλά και του ραγοειδούς χιτώνα (οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα) [110]. Γενετικοί παράγοντες που σχετίζονται με την επίκτητη ανοσία φαίνεται ότι έχουν ισχυρότατη συμμετοχή. Πράγματι, ο Bergfeldt βρήκε ότι το 88% των ανδρών με αορτική ανεπάρκεια και σοβαρή διαταραχή καρδιακής αγωγιμότητας ήταν HLA B27 θετικοί και πρότεινε ότι αυτό τα καρδιακό σύνδρομο θα πρέπει να θεωρείται ως μέρος του φάσματος των σχετιζόμενων με το HLA B27 φλεγμονωδών διαταραχών [111]. Επιπρόσθετα, περίπου οι μισοί ασθενείς με οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα φέρουν το HLA B27 και από αυτούς οι μισοί θα εκδηλώσουν κάποια μορφή σπονδυλαρθρίτιδας

[112]. Η παθογένεση των διαταραχών αυτών είναι ασαφής, αλλά θα πρέπει να σημειωθεί ότι ινώδης χόνδρος ανευρίσκεται στην αορτική ρίζα και το κεντρικό ινώδες σώμα της καρδιάς και ότι ανοσολογική διασταυρούμενη αντίδραση έχει διαπιστωθεί ανάμεσα σε μόρια του χόνδρου και του πρόσθιου ραγοειδούς, καθώς και του μέσου αρτηριακού χιτώνα [113].

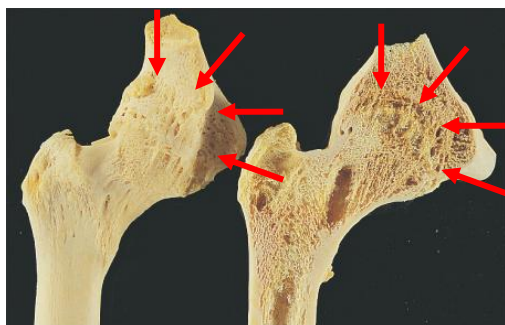
Κλινική εικόνα των σπονδυλαρθριτίδων

Η χαρακτηριστικότερη εκδήλωση της προσβολής του αξονικού σκελετού (ήτοι της σπονδυλικής στήλης και των αρθρούμενων με αυτήν οστών) είναι η φλεγμονώδης οσφυαλγία/ραχιαλγία (inflammatory back pain), η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Calin [114]. Τα κριτήρια του Calin πρόσφατα τροποποιήθηκαν από την ASAS, ώστε πλέον ως φλεγμονώδης χαρακτηρίζεται κάθε πόνος στην οσφύ/πλάτη που συγκεντρώνει τουλάχιστον 4 από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: ηλικία έναρξης μικρότερη από 40 έτη, ύπουλη έναρξη, μη ανακούφιση με την ανάπαυση, υποχώρηση με την άσκηση και νυχτερινός πόνος (ο οποίος υποχωρεί με την ανέγερση) [115]. Άλλα συμπτώματα είναι ο επαλλάσσων γλουτιαίος πόνος, ο πλευριτικού τύπου πόνος του θώρακα από προσβολή των πλευροσπονδυλικών ή των στερνοπλευρικών αρθρώσεων και άλγος στον αυχένα [13,116]. Κλινικά, η προσβολή του αξονικού σκελετού γίνεται εμφανής αρχικά από την εξάλειψη της φυσιολογικής οσφυϊκής λόρδωσης και τη βαθμιαία εγκατάσταση αυχενοθωρακικής κύφωσης (Εικόνα 8), ενώ στην αντικειμενική εξέταση διαπιστώνεται περιορισμός της κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης σε όλα τα επίπεδα. Η μείωση αυτή οφείλεται, στην αρχή τουλάχιστον, σε μυϊκό σπασμό λόγω φλεγμονής (οπότε και είναι μεγαλύτερα τα περιθώρια βελτίωσης, αν κατασταλεί η φλεγμονή), αλλά βαθμιαία η ανάπτυξη αγκυλώσεων επιδεινώνει τον περιορισμό της κινητικότητας ο οποίος γίνεται λιγότερο αναστρέψιμος [116–118].



Εικόνα 8. Η προοδευτική εγκατάσταση παθολογικής στάσης της σπονδυλικής στήλης κατά τη μακροχρόνια πορεία της ΑΣ.

Αναφορικά με την περιφερική αρθρική προσβολή, το γενικό πρότυπο στις σπονδυλαρθρίτιδες είναι η ασύμμετρη ολιγοαρθρίτιδα (λιγότερο από 5 προσβεβλημένες αρθρώσεις) που συνήθως αφορά τις μεγάλες αρθρώσεις των κάτω άκρων. Στην ΑΣ η περιφερική αρθρίτιδα δεν είναι πολύ συχνή και συνήθως προσβάλλει τους ώμους και τα ισχία [119]. Αντίθετα, στην ΨΑ σχεδόν οποιαδήποτε άρθρωση μπορεί να προσβληθεί. Κατά τους Moll και Wright, η ΨΑ μπορεί να έχει 5 αρχετυπικές μορφές, οι οποίες ενδέχεται να συνυπάρχουν: της ασύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας (70% των περιπτώσεων στη σειρά των Moll & Wright), της συμμετρικής πολυαρθρίτιδας ομοιάζουσας στη ΡΑ (15%), της αξονικής προσβολής (5%), της αρθρίτιδας των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων (<5%) και της πυρωτικής αρθρίτιδας (arthritis mutilans, 5%) [7]. Οι προσβεβλημένες αρθρώσεις εμφανίζουν τα τυπικά συμπτώματα και σημεία μιας φλεγμονώδους αρθρίτιδας, δηλαδή άλγος, δυσχρησία, ευαισθησία στην ψηλάφηση, διόγκωση οφειλόμενη σε ενδαρθρική συλλογή υγρού ή/και πάχυνση του αρθρικού υμένα, θερμότητα, επώδυνο περιορισμό της κινητικότητας και, σε προχωρημένα στάδια, κριγμό και συγκάμψεις ή παραμορφώσεις λόγω οστικής καταστροφής ή αγκύλωσης (Εικόνες 9, 10). Στις περιφερικές εκδηλώσεις περιλαμβάνεται και η ενθεσίτιδα η οποία εκδηλώνεται με συμπτώματα και σημεία φλεγμονής στην περιοχή μιας ένθεσης, όπως η κατάφυση του αχίλλειου τένοντα. Άλλη χαρακτηριστική εκδήλωση είναι η δακτυλίτιδα, δηλαδή η φλεγμονώδης διόγκωση ολόκληρου δακτύλου (Εικόνα 11) [13].



© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

Εικόνα 9. Παθολογοανατομικό παρασκεύασμα που δείχνει πλήρη οστική αγκύλωση του ισχίου (βέλη) σε άτομο που έπασχε από ΑΣ.



© www.rheumtext.com - Hochberg et al (eds)

Εικόνα 10. Παραμορφώσεις άκρων χειρών σε ασθενή με ΨΑ. Εμφανής είναι επίσης η προσβολή των άπω φαλαγγικών αρθρώσεων.



Εικόνα 11. Διόγκωση του δεξιού μέσου δακτύλου (βέλος) συμβατή με δακτυλίτιδα σε ασθενή με ΨΑ .

* Ψωριασικές πλάκες



Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις των σπονδυλαρθριτίδων αφορούν κυρίως το δέρμα και τους βλεννογόνους. Στην ΨΑ η ψωρίαση του δέρματος προηγείται της αρθρίτιδας στο 75% περίπου των περιπτώσεων, σε 10% η ψωρίαση εμφανίζεται παράλληλα και στους υπόλοιπους ακολουθεί την αρθρίτιδα [78]. Η εμφάνιση ονυχοψωρίασης θεωρείται προγνωστικό σημείο εμφάνισης αρθρίτιδας σε ασθενείς με ψωρίαση [120]. Στην αντιδραστική αρθρίτιδα, η κλασική κλινική εικόνα περιλαμβάνει επιπεφυκίτιδα, έλκη στοματικής κοιλότητας, δερματικές βλάβες παλαμών και πελμάτων (βλεννορραγική κερατοδερμία), καθώς και εξάνθημα της βαλάνου (κυκλοτερής βαλανίτιδα) [25]. Στην εντεροπαθητική αρθρίτιδα συνυπάρχουν οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου του Crohn/ελκώδους κολίτιδας. Τέλος, όλες οι μορφές σπονδυλαρθρίτιδας είναι δυνατό να συνοδευθούν από οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα, ενώ καρδιολογικές εκδηλώσεις (διαταραχές αγωγιμότητας, νόσος της αορτικής ρίζας, μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα) μπορεί να εμφανιστούν στη διαδρομή κυρίως της ΑΣ και της αντιδραστικής αρθρίτιδας [109,121].

Συμπερασματικά, ο πόνος, η πρωινή δυσκαμψία, ο περιορισμός της κινητικότητας και οι ποικίλες εξωαρθρικές εκδηλώσεις έχουν σημαντική επίπτωση στη λειτουργικότητα, την ποιότητα ζωής και την ικανότητα των ασθενών για εργασία με σημαντικό ατομικό, οικογενειακό και κοινωνικό κόστος [122–125].

Διάγνωση των σπονδυλαρθριτίδων

Από τις εργαστηριακές εξετάσεις συχνά διαπιστώνεται αύξηση των δεικτών φλεγμονής, της ταχύτητας καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ενώ μπορεί να ανευρεθεί αναιμία χρόνιας νόσου. Σε περίπτωση περιφερικής αρθρίτιδας, η διαγνωστική παρακέντηση θα αποκαλύψει την παρουσία φλεγμονώδους αρθρικού υγρού [116].

Οι απεικονιστικές μέθοδοι έχουν κεντρικό ρόλο στη διάγνωση της αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας. Στην ΑΣ η προσβολή κλασικά ξεκινά από τις ιερολαγονίες αρθρώσεις και προχωρά συμμετρικά προς τα άνω με την εμφάνιση τετραγωνισμού των σπονδύλων, διαβρωτικών και σκληρυντικών αλλοιώσεων στις γωνίες των σπονδυλικών σωμάτων και τελικά τη βλάστηση λεπτοφυών επιχείλιων συνδεσμοφύτων μέχρι την πλήρη αγκύλωση και την εικόνα καλαμιού bamboo. Αντίθετα στην ΨΑ η ιερολαγονίτιδα μπορεί να είναι λιγότερο συμμετρική και η προσβολή της σπονδυλικής στήλης να χαρακτηρίζεται και από αδρά συνδεσμοφύτα που δεν ακολουθούν μια συνεχόμενη διεύθυνση, όπως στην ΑΣ [119,126]. Απαραίτητο κριτήριο για την ταξινόμηση (και στην πράξη διάγνωση) της ΑΣ είναι η ύπαρξη ιερολαγονίτιδας στην ακτινογραφία ιερολαγονίων. Διακρίνουμε 4 βαθμούς ιερολαγονίτιδας (Βαθμός 0: φυσιολογική, Βαθμός 1: αμφίβολες αλλοιώσεις, Βαθμός 2: μικρές εντοπισμένες περιοχές διάβρωσης ή σκλήρυνσης, Βαθμός 3: συρρέουσες διαβρώσεις και σκλήρυνση, μερική αγκύλωση, Βαθμός 4: πλήρης οστική αγκύλωση [18]). Εφόσον η ακτινογραφία ιερολαγονίων δεν αναδεικνύει ικανού βαθμού ιερολαγονίτιδα για στήριξη της διάγνωσης, προτείνεται η διενέργεια MRI ιερολαγονίων [17]. Η ομάδα ASAS/OMERACT (Outcome Measures for Arthritis Clinical Trials) έχει διατυπώσει προτάσεις τόσο για τις τεχνικές παραμέτρους, όπως η χρήση ακολουθιών με καταστολή του σήματος του λίπους, π.χ. η STIR (Short Tau Inversion Recovery), όσο και για την ερμηνεία της εξέτασης. Έτσι, η MRI ιερολαγονίων θεωρείται θετική για ενεργό ιερολαγονίτιδα, όταν απεικονίζεται οστικό οίδημα (σε STIR) ή οστεΐτιδα (σε T1 ακολουθία μετά γαδολίνιο) στο υποχόνδριο οστό ή παραρθρικά σε τουλάχιστον 2 θέσεις στην ίδια τομή ή στην ίδια θέση σε δύο συνεχόμενες τομές [127]. Πρόσφατα, ανάλογες προτάσεις έχουν διατυπωθεί όσον αφορά την MRI της σπονδυλικής στήλης σε ασθενείς με αξονική σπονδυλαρθρίτιδα [90].

Η διάγνωση της περιφερικής αρθρίτιδας, της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας κατά κανόνα παρουσιάζει λιγότερες προκλήσεις κλινικά σε σχέση με την αξονική προσβολή. Οι απλές ακτινογραφίες μπορούν να δείξουν βλάβες σχεδόν παθολογικές (όπως διαβρώσεις, εναπόθεση νέου οστού, διάφορες παραμορφώσεις π.χ. «μολυβιού σε μολυβοθήκη» στην ΨΑ [126]), αλλά αυτές είναι εμφανείς κατά κανόνα σε προχωρημένες μορφές της νόσου. Οι νεότερες μέθοδοι, όπως η MRI και ο μυοσκελετικός υπέρηχος είναι πιο ευαίσθητες στην ανάδειξη της παρουσίας

υμενίτιδας, τενοντοελυτρίτιδας, θυλακίτιδας ή ενθεσίτιδας και μπορούν να βοηθήσουν κλινικά στη διάγνωση. Η χρήση τους όμως στην καθ' ημέρα πράξη παρουσιάζει συχνά αντικειμενικές δυσκολίες, ενώ πολλές κλασικές κλινικές έννοιες χρήζουν περαιτέρω τυποποίησης μέσα από το πρίσμα αυτών των εργαλείων [91,128].

Θα πρέπει τέλος να τονιστεί ότι τα διάφορα κριτήρια ταξινόμησης των σπονδυλαρθριτίδων, της ΑΣ ή της ΨΑ που χρησιμοποιούνται πλέον δεν αποτελούν κριτήρια διάγνωσης. Ωστόσο, μπορούν να συνεπικουρήσουν στη διαμόρφωση του διαγνωστικού αλγορίθμου και να προσφέρουν ένα «αντικειμενικότερο» μέτρο σε σχέση με το οποίο να αντιπαραβάλλει ο γιατρός την κλινική του διάγνωση.

Θεραπεία των σπονδυλαρθριτίδων

Η θεραπεία των σπονδυλαρθριτίδων περιλαμβάνει φυσικοθεραπευτικά και φαρμακευτικά μέσα και στόχος της είναι η επίτευξη ύφεσης ή τουλάχιστον χαμηλής ενεργότητας της νόσου, ώστε να επέλθει ανακούφιση από τα συμπτώματα, βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών και πρόληψη μακροπρόθεσμα της αναπηρίας.

Φάρμακα στη διάθεσή μας είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs, DMARD), όπως η μεθοτρεξάτη, (MTX) η σουλφασαλαζίνη (SSZ), η κυκλοσπορίνη Α (CsA) και η λεφλουνομίδα (LFN), τα γλυκοκορτικοειδή και τα βιολογικά φάρμακα. Από την τελευταία κατηγορία έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία των σπονδυλαρθριτίδων και πιο συγκεκριμένα της ΑΣ και της ΨΑ, αυτά που εξουδετερώνουν τον TNFα: τα μονοκλωνικά αντισώματα infliximab, adalimumab και golimumab, καθώς και το etanercept, το μόριο του οποίου αποτελεί προϊόν συγχώνευσης του εξωκυττάριου τμήματος του p75 υποδοχέα του TNFα με το σταθερό τμήμα της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G (IgG).

Στη σύγχρονη θεραπευτική των σπονδυλαρθριτίδων τη μεγαλύτερη σημασία έχει η αναγνώριση του τύπου της σκελετικής προσβολής (αξονική προσβολή, περιφερική αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα), όπως και των συνυπαρχουσών εξωαρθρικών εκδηλώσεων [129–131]. Για όλες τις μορφές σκελετικής προσβολής το φάρμακο πρώτης εκλογής αποτελούν τα ΜΣΑΦ ανεξαρτήτως του τύπου της σπονδυλαρθρίτιδας, με εξαίρεση την εντεροπαθητική αρθρίτιδα στην οποία τα

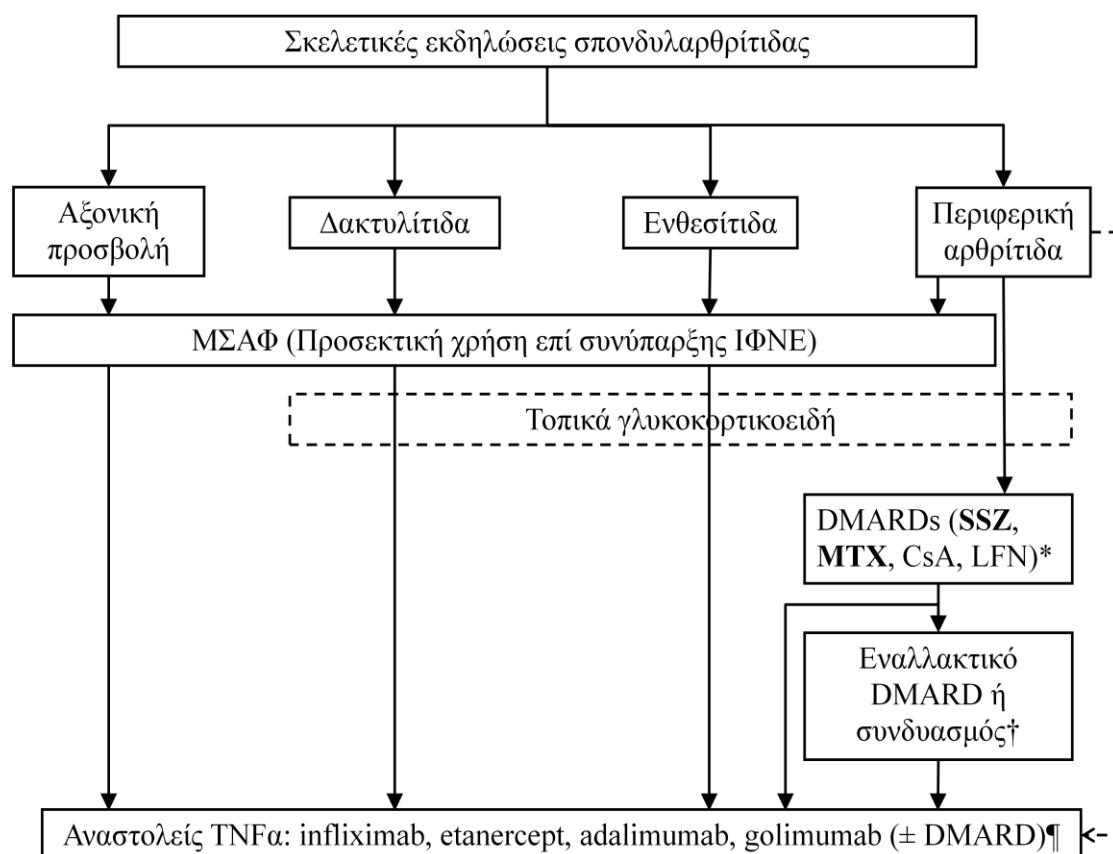
ΜΣΑΦ έχουν συνδεθεί με έξαρση της εντερικής νόσου [132]. Ωστόσο, στην ενεργό ΨΑ με περιφερική υμενίτιδα συνίσταται η έναρξη DMARDs σε πρώιμο στάδιο, προσδοκώντας καλύτερη μακροχρόνια έκβαση από τις αρθρώσεις. Ανάμεσα στα προτεινόμενα DMARDs για την ΨΑ είναι η MTX, η LFN, η SSZ και η CsA τα οποία, επί αποτυχίας τους, δύνανται να εναλλάσσονται μεταξύ τους ή να χρησιμοποιούνται και σε συνδυασμούς [130,131,133]. Για την περιφερική αρθρίτιδα της ΑΣ, όπως και τις λοιπές περιφερικές σπονδυλαρθρίτιδες γενικά προτείνεται μετά τα ΜΣΑΦ η σουλφασαλαζίνη, ενώ πολλοί χρησιμοποιούν και τη MTX [25,129]. Η τοπική χρήση των γλυκοκορτικοειδών μπορεί να βοηθήσει στη θεραπεία της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας σε περίπτωση αποτυχίας των ΜΣΑΦ και να προσφέρει ένα επιπλέον όφελος στην περιφερική αρθρίτιδα [129,130]. Η συστηματική χρήση γλυκοκορτικοειδών μπορεί να εφαρμοστεί κυρίως στην ΨΑ ή την αντιδραστική αρθρίτιδα στις χαμηλότερες δυνατές δόσεις και για μικρό χρονικό διάστημα [25,130].

Επί αποτυχίας των παραπάνω φαρμάκων (αναποτελεσματικότητα ή ανεπιθύμητες ενέργειες) και εφόσον η νόσος εμφανίζει τουλάχιστον μέτρια ενεργότητα, προτείνεται η χρήση των αντι-TNFα παραγόντων. Τα φάρμακα αυτά έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ΑΣ και της ΨΑ, για τις οποίες και έχουν λάβει έγκριση [117,134–140]. Πρόσφατα, το adalimumab έχει αποδείξει αποτελεσματικότητα και στη μη-ακτινολογική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα [141] και έχει λάβει έγκριση για τη χρήση του και από τους ασθενείς αυτούς μετά την αποτυχία των ΜΣΑΦ. Στην Εικόνα 12 φαίνεται απλοποιημένα η σύγχρονη θεραπευτική στρατηγική των σκελετικών εκδηλώσεων της σπονδυλαρθρίτιδας. Οι συστάσεις για τη θεραπεία των παιδικών μορφών σπονδυλαρθρίτιδας σε γενικές γραμμές περιλαμβάνουν φάρμακα, όπως τα ΜΣΑΦ, την τοπική χρήση γλυκοκορτικοειδών, τη SSZ, τη MTX και τους αναστολείς του TNFα [142].

Η επιλογή φαρμάκου συχνά επηρεάζεται και από τις συνυπάρχουσες εξωαρθρικές εκδηλώσεις. Έτσι, σε συνυπάρχουσα ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, η επιλογή DMARD ή βιολογικού φαρμάκου γίνεται λαμβάνοντας υπόψη και τη γαστρεντερική νόσο. Πράγματι, από τους αντι-TNFα παράγοντες, μόνο το infliximab και το adalimumab έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας. Επίσης, από μη-ελεγχόμενες κυρίως παρατηρήσεις φαίνεται ότι η χρήση του infliximab και του adalimumab σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση των νέων επεισοδίων οξείας πρόσθιας ραγοειδίτιδας σε σχέση με το

etanercept, μια διαπίστωση που ενδεχομένως να επηρεάζει την επιλογή φαρμάκου σε ασθενείς με συχνές υποτροπές οφθαλμικής φλεγμονής [143,144].

Η παθογενετική σχέση λοιμώξεων και σπονδυλαρθριτίδων δεν μπορεί να αμφισβητηθεί. Επιπλέον, η σουλφασαλαζίνη, η οποία περιέχει τη σουλφαπυριδίνη, ένα αντιβιοτικό της ομάδας των σουλφοναμιδών, είναι ένα αποτελεσματικό DMARD για τη θεραπεία της περιφερικής αρθρίτιδας των σπονδυλαρθριτίδων. Παρόλα αυτά, η χρήση αντιβιοτικών στη θεραπεία των σπονδυλαρθριτίδων δεν έχει νόημα παρά μόνο για την εκρίζωση της ουρογεννητικής λοίμωξης από *Chlamydia* η οποία πυροδότησε αντιδραστική αρθρίτιδα. Ωστόσο, ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα ή χρόνια αντιδραστική αρθρίτιδα από *Chlamydia*, έδειξαν ότι η παρατεταμένη χρήση συνδυασμών αντιβιοτικών είχε ευνοϊκά αποτελέσματα [145,146].



Εικόνα 12. Ένα γενικό σχήμα θεραπείας των σκελετικών εκδηλώσεων των σπονδυλαρθριτίδων. Σε κάθε περίπτωση, η εφαρμοζόμενη θεραπεία θα πρέπει να αντιμετωπίζει όλες τις εκδηλώσεις οι οποίες είναι παρούσες σε έναν ασθενή. Τα φάρμακα πρώτης εκλογής για όλους τους τύπους μυοσκελετικής προσβολής είναι

τα ΜΣΑΦ. Στην περίπτωση της ΨΑ σε ασθενείς με πολλές διογκωμένες αρθρώσεις ή ακτινολογικές βλάβες ή υψηλούς δείκτες φλεγμονής συνίσταται η πρώιμη έναρξη DMARD. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις ΨΑ στις οποίες αυτές οι εκδηλώσεις είναι πολύ έντονες, μπορεί να δικαιολογηθεί και η χρήση αντι-TNFα φαρμάκων ως πρώτη εκλογή. Τα τοπικά γλυκοκορτικοειδή αποτελούν μια επιλογή για την αντιμετώπιση της δακτυλίτιδας ή της ενθεσίτιδας ή της αρθρίτιδας χωρίς η χρήση τους να προαπαιτείται αυστηρά πριν το πέρασμα στο επόμενο βήμα της στρατηγικής. *Το DMARD επιλογής για την περιφερική αρθρίτιδα των σπονδυλαρθριτίδων εν γένει είναι η SSZ. Για την περιφερική αρθρίτιδα της ΨΑ DMARD εκλογής είναι η MTX και ακολουθούν η LFN, η SSZ και η CsA. †Στην περιφερική αρθρίτιδα της ΨΑ σε ασθενείς χωρίς αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες (≥ 5 προσβεβλημένες αρθρώσεις, ακτινολογική βλάβη, απώλεια λειτουργικότητας, προηγηθείσα χρήση γλυκοκορτικοειδών) εφόσον αποτύχει ένα DMARD μπορεί να αντικατασταθεί με ένα άλλο ή να προστεθεί ένα δεύτερο DMARD. Σε ασθενείς με παρόντες αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες συνίσταται η μετάβαση σε αναστολέα του TNFα. ‡ Οι αναφερόμενοι αντι-TNFα παράγοντες έχουν επισήμως ένδειξη μόνο για την ΑΣ και την ΨΑ, ενώ το adalimumab έχει επιπλέον ένδειξη και για τη μη-ακτινολογική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα. Η επιλογή φαρμάκου μπορεί να επηρεαστεί και από την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων, π.χ. ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, οξεία πρόσθια ραγοειδίτιδα ή ψωρίαση.

Τέλος, αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας των σπονδυλαρθριτίδων είναι η χρήση διάφορων «κλινικοεργαστηριακών δεικτών», δηλαδή ποσοτικών μεγεθών με τα οποία μπορεί να αξιολογηθεί η κατάσταση του ασθενούς μέσα στη νόσο και παραπέρα η αποτελεσματικότητα της θεραπείας και η επιτυχία των στόχων που είχαν τεθεί στην έναρξή της. Τα μεγέθη αυτά είναι αριθμοί που προκύπτουν από μαθηματικούς τύπους οι οποίοι περιλαμβάνουν ως παραμέτρους ποικίλες κλινικές μετρήσεις (άλλες βασιζόμενες σε αντικειμενική μέτρηση και άλλες στην υποκειμενική εκτίμηση βάσει μιας αυθαίρετης κλίμακας), εργαστηριακές τιμές (όπως η ΤΚΕ ή η CRP) ή ακτινολογικές βαθμολογήσεις. Τα μέτρα αυτά καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα επιπτώσεων των σπονδυλαρθριτίδων: ενεργότητα νόσου, κινητικότητα, λειτουργικότητα, ποιότητα ζωής και ακτινολογική βλάβη (Πίνακας 7) [147,148].

Πίνακας 7. Οι κυριότεροι κλινικοεργαστηριακοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των σπονδυλαρθριτίδων και οι τομείς που εκφράζουν						
	<i>Ενεργό- τητα</i>	<i>Κινητι- κότητα</i>	<i>Λειτουργ- γικότητα</i>	<i>Ποιότη- τα ζωής</i>	<i>Ενθεσί- τιδα</i>	<i>Ακτινολο- γική έκβαση</i>
ASDAS	✓					
BASDAI	✓					
ASAS20/40	✓		✓			
ASAS 5/6	✓	✓	✓			
DAS/DAS28	✓					
PsARC	✓					
ACR20/50/70	✓		✓			
MASES					✓	
BASMI		✓				
BASFI			✓			
DFI			✓			
HAQ			✓			
ASQoL				✓		
SF-36				✓		
mSASSS						✓
Sharp score						✓

Για την ερμηνεία των ακρωνυμίων βλ. Πίνακα Συντμήσεων, σ. xi

Σπονδυλαρθρίτιδες και Καρδιαγγειακή Νόσος

Η καρδιαγγειακή νόσος στο γενικό πληθυσμό

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι μια ευρεία ομάδα παθήσεων που επηρεάζουν την καρδιά και τα αγγεία, ιδίως τις αρτηρίες. Οι αιτίες τους εξελίσσονται συνήθως βραδέως, στη διάρκεια ετών ή δεκαετιών, ενώ τα συμπτώματά τους οφείλονται σε διαταραχή της καρδιακής λειτουργίας ή/και σε αγγειακή βλάβη (απόφραξη του αυλού ή ρήξη του αγγειακού τοιχώματος). Οι κλινικές τους εκδηλώσεις είναι εξαιρετικά ποικίλες και δυναμικές και εξαρτώνται από το προσβεβλημένο όργανο και την υποκείμενη παθοφυσιολογία (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Οι συνηθέστερες μορφές καρδιαγγειακής νόσου		
<i>Όργανο προσβολής</i>	<i>Παθοφυσιολογική διαταραχή</i>	<i>Παράδειγμα κλινικού συνδρόμου</i>
Καρδιά (καρδιακός μυς)	Συστολική δυσλειτουργία Ηλεκτροφυσιολογική βλάβη	Καρδιακή ανεπάρκεια Καρδιακή αρρυθμία
Καρδιά (στεφανιαίες αρτηρίες)	Στεφανιαία νόσος	Οξύ ισχαιμικό σύνδρομο Σταθερή στηθάγχη
Εγκέφαλος	Αρτηριακή απόφραξη	Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
	Αρτηριακή ρήξη	Εγκεφαλική αιμορραγία
Μεγάλες αρτηρίες	Ανεύρυσμα Διαχωρισμός τοιχώματος	Ρήξη ανευρύσματος Διαχωριστικό ανεύρυσμα
Κοιλιακά σπλάγχνα	Απόφραξη σπλαγγχνικής αρτηρίας	Οξεία εντερική ισχαιμία Κοιλιάγχη
Νεφροί	Απόφραξη νεφρικής αρτηρίας	Νεφραγγειακή υπέρταση Νεφρικό έμφρακτο
Αρτηρίες άκρων	Απόφραξη αρτηριακού κλάδου	Αγγειακή διαλείπουσα χωλότητα Οξεία ισχαιμία άκρου
Φλέβες άκρων/πυέλου	Δημιουργία θρόμβου	Φλεβοθρόμβωση άκρου Πνευμονική εμβολή

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις συνιστούν μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας των σύγχρονων δυτικών κοινωνιών αποτελώντας κορυφαία αιτία θανάτου και σημαντική πηγή νοσηρότητας. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ περισσότεροι από 1 στους 3 πάσχουν από κάποιας μορφής καρδιαγγειακή νόσο, με συνηθέστερες την αρτηριακή

υπέρταση, τη στεφανιαία νόσο, την καρδιακή ανεπάρκεια και την αγγειοεγκεφαλική νόσο. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την υποκείμενη αιτία σε κάθε 1 ανά 2,9 θανάτους και συμβάλλουν στην επέλευση του 56% των θανάτων. Έτσι καταλαμβάνουν την πρώτη αιτία θανάτου μεταξύ ανδρών και γυναικών και αφαιρούν συνολικά περισσότερες ζωές από ότι ο καρκίνος, τα ατυχήματα και οι χρόνιες πνευμονοπάθειες μαζί [149]. Στην Ευρωπαϊκή ένωση τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι υπεύθυνα για το 42% των θανάτων (πρώτη αιτία). Στην Ελλάδα η ετήσια θνησιμότητα από καρδιαγγειακές παθήσεις είναι 281,1/100000 άνδρες και 105,5/100000 γυναίκες ηλικίας 35-74 ετών [149], ενώ το κόστος τους σε εθνικό επίπεδο υπολογίζεται σε 7,5 δισεκατομμύρια ευρώ ετησίως [150].

Τα αίτια των καρδιαγγειακών παθήσεων είναι πολυποίκιλα και συχνά αλληλεμπλεκόμενα: γενετικά (αορτικό ανεύρυσμα σε σύνδρομο Marfan), συγγενή (συγγενείς καρδιοπάθειες), περιβαλλοντικά (διατροφή, κάπνισμα, στρες κλπ), εκφυλιστικά (οι περισσότερες περιπτώσεις νόσου του φλεβοκόμβου [151]), ενδοκρινικά (θυρεοτοξίκωση), φλεγμονώδη (νόσος Kawasaki), λοιμώδη (μικροβιακή ενδοκαρδίτιδα, ιογενής μυοκαρδίτιδα) ακόμη και νεοπλασματικά (φαιοχρωμοκύττωμα). Ωστόσο για τη σύγχρονη μάστιγα των καρδιαγγειακών νοσημάτων, δύο είναι οι κατεξοχήν υπεύθυνες αιτίες, η αρτηριακή υπέρταση και κυρίως η αθηροσκλήρυνση.

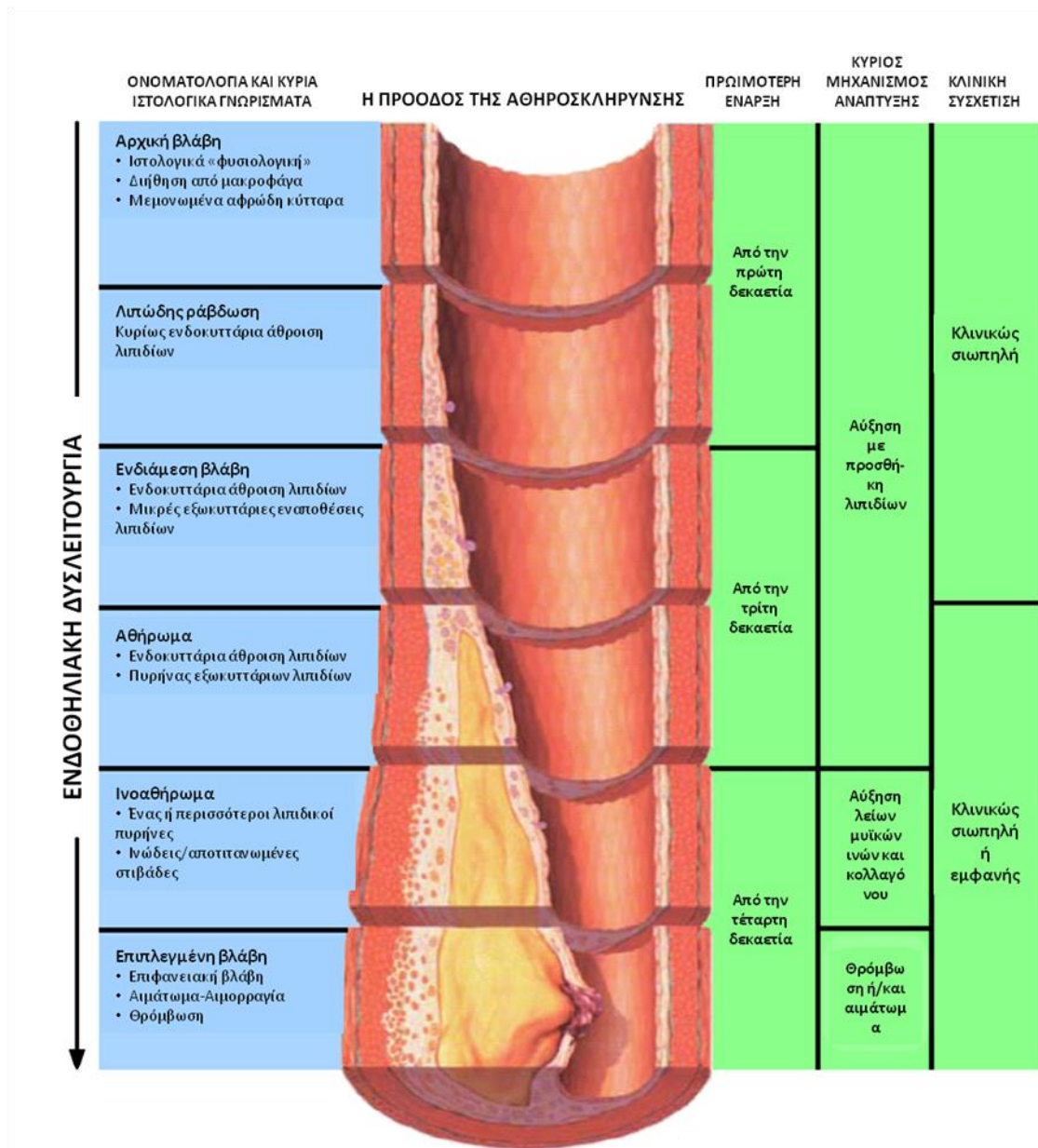
Η αθηροσκλήρυνση

Η αθηροσκλήρυνση είναι μια χρόνια παθολογοανατομική διεργασία των αρτηριών, κυρίως των μεγάλων και μέσου μεγέθους, η οποία χαρακτηρίζεται από τη δημιουργία διάσπαρτων βλαβών στον έσω αρτηριακό χιτώνα γνωστών ως αθηρωματικών πλακών. Αυτές αποτελούνται από εξωκυττάρια εναποθέσεις λιπιδίων, κύτταρα, συστατικά του συνδετικού ιστού και κυτταρικά συντρίμια [152]. Μέσα από την κλασική θεώρηση, η αθηροσκλήρυνση είναι αποτέλεσμα της συνδρομής κυρίως γενετικών, περιβαλλοντικών, μεταβολικών και ορμονικών διαταραχών, όπως έχει διαφανεί από επιδημιολογικές παρατηρήσεις και πειραματικά μοντέλα. Η πολλαπλότητα των αιτίων της αθηροσκλήρυνσης συνοψίζεται στους λεγόμενους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Αυτοί διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη, καθώς και σε «κλασικούς» και «νεότερους», η λίστα των οποίων συνεχώς διευρύνεται (Πίνακας 9) [153–157].

Πίνακας 9. Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου	
<i>Κλασικοί</i>	<i>Νεότεροι*</i>
Ηλικία	Διαταραχή ανοχής γλυκόζης
Άρρεν φύλο	Υπερομοκυστεϊναιμία
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου†	Υπερουριχαιμία
Κάπνισμα	Διαταραχές απολιποπρωτεϊνών A, B, E
Έλλειψη φυσικής άσκησης	Υψηλή Lp(a)
Ψυχικό στρες	Προθρομβωτικοί παράγοντες
Δυσλιπιδαιμία¶	Υψηλή CRP
Αρτηριακή υπέρταση	Προφλεγμονώδεις παράγοντες
Παχυσαρκία	Lp-PLA ₂
Σακχαρώδης διαβήτης	Υψηλά επίπεδα ADMA
<p>* Η απαρίθμηση των «νεότερων» παραγόντων κινδύνου είναι ενδεικτική και όχι εξαντλητική</p> <p>† Συνήθως ορίζεται ως ιστορικό στεφανιαίας νόσου σε άρρενες συγγενείς 1ου βαθμού νεότερους από 55 ετών ή σε θήλεις συγγενείς 1ου βαθμού νεότερες από 65 ετών</p> <p>¶ Δυσλιπιδαιμία είναι η ποσοτική διαταραχή των λιπιδίων του πλάσματος. Για την αθηροσκλήρυνση σημασία έχει η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία που χαρακτηρίζεται από αύξηση της ολικής χοληστερόλης ή της LDL χοληστερόλης ή των τριγλυκεριδίων ή/και μείωση της HDL χοληστερόλης</p> <p><i>Lp(a): λιποπρωτεΐνη (a), Lp-PLA₂: Lipoprotein-associated Phospholipase A₂ (Σχετιζόμενη με λιποπρωτεΐνες φωσφολιπάση A₂), ADMA: Asymmetric dimethyl-arginine (ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη), LDL: Low Density Lipoprotein (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας), HDL: High Density Lipoprotein (λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας)</i></p>	

Η αθηρογένεση είναι μια διαδικασία η οποία στον άνθρωπο ξεκινά ακόμη και από τη νεαρή ηλικία. Σε πρώιμη φάση, εμφανίζονται υπεργέρσεις του ενδοθηλίου οι οποίες ονομάζονται λιπώδεις ραβδώσεις και αδρά αντιστοιχούν σε υπενδοθηλιακή ενδοκυττάρια άθροιση λιπιδίων. Αν οι βλάβες δεν υποστραφούν και συνεχίζεται η εναπόθεση λιπιδίων, είναι δυνατό να δημιουργηθούν εξωκυττάρια αθροίσεις λιπιδίων που βαθμιαία συρρέουν, ώστε σε συνδυασμό με την αντίδραση από το περίξ αρτηριακό τοίχωμα να εξελιχθούν σε αθηρωματικές πλάκες. Αυτές τυπικά αντιστοιχούν σε έναν πυρήνα αποτελούμενο από λιπίδια και κυτταρικά συντρίμματα ο οποίος περιβάλλεται από μια ινώδη κάψα. Η πλάκα προβάλλει στον αυλό του

αγγείου και βαθμιαία μεγεθύνεται, ενώ η κάψα της μπορεί και να αποτιτανωθεί (Εικόνα 13) [158].



Εικόνα 13. Τα στάδια της εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας από τη λιπώδη ράβδωση μέχρι την επιπλεγμένη πλάκα (Προσαρμοσμένο από Wikipedia, λήμμα "Atherosclerosis")

Οι πλάκες περιορίζουν τον αυλό της αρτηρίας με συνέπεια τη μείωση της παροχής αίματος στους αρδευόμενους ιστούς, ιδίως σε συνθήκες αυξημένων απαιτήσεων σε οξυγόνο. Αυτό μπορεί να εκδηλωθεί με πόνο ή δυσφορία που σχετίζεται με αυτές τις συνθήκες, όπως για παράδειγμα η σταθερή στηθάγχη και η αγγειακή διαλείπουσα χωλότητα. Άλλες φορές, η αλλοίωση του ενδοθηλίου που

καλύπτει την πλάκα έχει ως συνέπεια την τοπική συσσώρευση και ενεργοποίηση αιμοπεταλίων με τη δημιουργία θρόμβου ο οποίος μπορεί να επιφέρει οξέως μερική ή πλήρη απόφραξη του αγγείου. Εναλλακτικά, ρήξη της επιφάνειας της πλάκας μπορεί να οδηγήσει σε παράσυρση από την αιματική ροή αθηρωματικού υλικού ή θρόμβων οι οποίοι να προκαλέσουν αρτηριακή εμβολή περιφερικότερα. Σε αυτές τις περιπτώσεις εμφανίζεται πόνος ή/και λειτουργική διαταραχή λόγω της αιφνίδιας ισχαιμίας, και, αν δεν αποκατασταθεί η αιματική ροή μπορεί να επέλθει ιστική νέκρωση και δημιουργία εμφράκτου, π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου ή ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Τέλος, στα πλαίσια της αθηροσκλήρυνσης μπορεί να δημιουργηθούν ανευρύσματα των ελαστικού τύπου αρτηριών ή διαχωρισμοί του τοιχώματός τους με βαριές συνέπειες, ιδίως εφόσον επισυμβεί ρήξη τους [152,158].

Η αθηροσκλήρυνση ως φλεγμονώδης διεργασία

Σταθμός στην κατανόηση της αθηροσκλήρυνσης υπήρξε η συνειδητοποίηση ότι η νόσος δεν αποτελεί απλώς ένα παθητικό φαινόμενο γήρανσης που σχετίζεται με εναπόθεση χοληστερόλης στο αρτηριακό τοίχωμα. Αντίθετα, συνιστά μια ενεργητική διαδικασία με τη συμμετοχή μιας πλειάδας κυττάρων και μορίων, πολλά από τα οποία ανήκουν ή παράγονται και από το ανοσοποιητικό σύστημα, ώστε όλη η διαδικασία της αθηρογένεσης να είναι κατά μια έννοια μια φλεγμονώδης διεργασία [159]. Το ότι η φλεγμονή παίζει κεντρικό ρόλο στην αθηροσκλήρυνση υποστηρίζεται από επιδημιολογικές παρατηρήσεις, αλλά κυρίως από μελέτες που περιγράφουν την παθολογοανατομική υφή της πλάκας στα διάφορα στάδια εξέλιξής της, καθώς και τις συνέπειες που έχει ο χειρισμός γονιδίων που σχετίζονται με τη φλεγμονή σε γενετικά τροποποιημένα πειραματόζωα με τάση για αθηρωμάτωση.

Οι αρχικές φλεγμονώδεις μεταβολές παρατηρούνται στο ενδοθήλιο

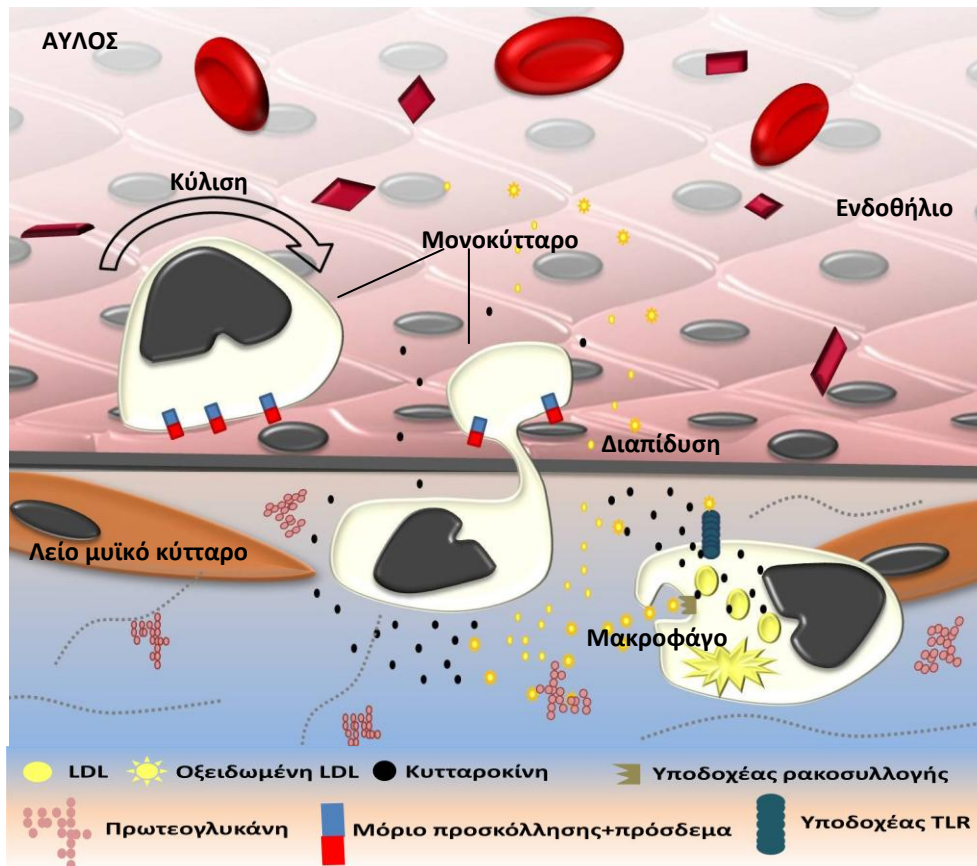
Η αθηρογένεση ξεκινά με την υπενδοθηλιακή εναπόθεση σωματιδίων λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (Low density lipoprotein, LDL), ιδίως όταν υπάρχει υπερχοληστερολαιμία. Η κατακράτηση της LDL στο αρτηριακό τοίχωμα φαίνεται να ευνοείται από μοριακές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην απολιποπρωτεΐνη ApoB100, που συνιστά κύριο συστατικό των σωματιδίων LDL, και πρωτεογλυκάνες του τοιχώματος [160]. Η παρουσία της LDL στον έσω αρτηριακό χιτώνα και ιδίως «τροποποιημένων» (οξειδωμένων) μορφών της εξαιτίας της ύπαρξης εντός αυτής οξειδωμένων λιπιδίων προάγει τη μεταγραφή προφλεγμονωδών γονιδίων στα

ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως της IL-8 και της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1) [161,162]. Η υπεροξειδωση λιπιδίων μπορεί να είναι αποτέλεσμα φλεγμονής και να συμβεί σε θέσεις μακράν της αθηροσκληρυντικής βλάβης, όπου δρουν οξειδωτικοί παράγοντες, π.χ. η λευκοκυτταρική μυελοϋπεροξειδάση σε θέσεις βακτηριακής φλεγμονής [163].

Από την άλλη είναι γνωστό ότι η αθηροσκλήρυνση εντοπίζεται κατά κανόνα σε ορισμένες θέσεις του αρτηριακού δέντρου, όπως οι διακλαδώσεις, οι διχασμοί και οι κυρτές πλευρές αρτηριακών καμπών, όπου υπάρχει διαταραχή της ροής του αίματος για λόγους γεωμετρικούς. Έχει διαπιστωθεί ότι ενδοθηλιακά κύτταρα που εκτίθενται σε τέτοιες αιμορρολογικές συνθήκες (μειωμένη διατμητική και αυξημένη ταλαντωτική τάση) μεταγράφουν προφλεγμονώδη γονίδια (με παράλληλη πυρηνική μετάθεση του NFκB), αλλά και μόρια προσκόλλησης στην επιφάνειά τους όπως το αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1) [164]. Επομένως η εναπόθεση λιπιδίων και το αιμοδυναμικό stress εκκινούν μια φλεγμονώδη απάντηση από το ενδοθήλιο (Εικόνα 14). Τα αιμοπετάλια φαίνεται ότι είναι τα πρώτα κυτταρικά στοιχεία που αλληλεπιδρούν με τα ενδοθηλιακά κύτταρα στη θέση της μελλοντικής αθηρωματικής βλάβης συνδεδεμένα με τα τελευταία μέσω των γλυκοπρωτεϊνών τους Ibα και Ib/IIIa. Η σύνδεση αυτή συμπίπτει με τη μεταγραφή προφλεγμονωδών γονιδίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και προηγείται της εισβολής λευκοκυττάρων στον έσω χιτώνα [165].

Μετανάστευση λευκοκυττάρων στον έσω χιτώνα και δημιουργία των αφρωδών κυττάρων

Η έκφραση μορίων προσκόλλησης στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως το VCAM-1 και το πρόσδεμα της L-σελεκτίνης επιτρέπουν την επιβράδυνση «διά κυλίσεως» (rolling) και την προσκόλληση στα ενδοθηλιακά κύτταρα λευκοκυττάρων από την αιματική ροή, κυρίως μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων [166,167]. Η παραγωγή χημειοτακτικών ουσιών, όπως η MCP-1 και άλλων χυμοκινών, ευοδώνει τη διαπίδυση των κυττάρων αυτών από το ενδοθήλιο και την εγκατάστασή τους στον έσω χιτώνα, όπου με την επίδραση του παράγοντα σχηματισμού αποικιών για τα μακροφάγα (Macrophage Colony Stimulating Factor, M-CSF) τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται προς μακροφάγα [168–170] (Εικόνα 14).



Εικόνα 14. Η LDL και η οξειδωμένη LDL του αίματος εισχωρούν υπενδοθηλιακά όπου συνδέονται με πρωτεογλυκάνες της μεσοκυττάριας ουσίας του έσω χιτώνα. Η οξειδωμένη LDL ενεργοποιεί το ενδοθήλιο το οποίο εκφράζει μόρια προσκόλλησης και εκλύει χημειοτακτικούς παράγοντες που προσελκύουν μονοκύτταρα. Αυτά μεταναστεύουν στις θέσεις εναπόθεσης της χοληστερόλης, όπου προσλαμβάνουν την οξειδωμένη LDL μέσω των υποδοχέων ρακοσυλλογής και την αθροίζουν στο κυτταρόπλασμά τους. Η σύνδεση της οξειδωμένης LDL με τους υποδοχείς TLR προκαλεί την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών που ενεργοποιούν το ενδοθήλιο, προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα και τροποποιούν το φαινότυπο των λείων μυϊκών κυττάρων του έσω χιτώνα.

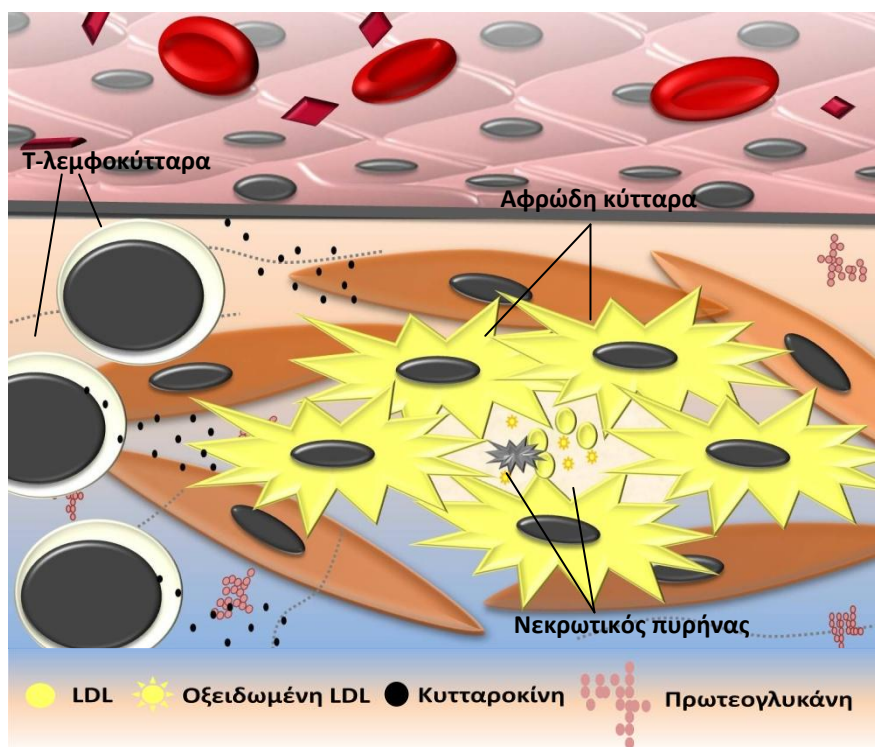
Η οξειδωμένη LDL προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα μέσω «υποδοχέων ρακοσυλλογής» (scavenger receptors, SR) και όχι από τους κλασικούς υποδοχείς της LDL, δεδομένου ότι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία λόγω γενετικής μετάλλαξης των υποδοχέων LDL πάσχουν από σοβαρή και πρόωμη αθηροσκλήρυνση. Οι υποδοχείς ρακοσυλλογής είναι μια ομάδα υποδοχέων που εκφράζονται σε κύτταρα της μυελικής σειράς (μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα), αλλά και ορισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα και παίζουν σημαντικό ρόλο στην κάθαρση εξαντλημένων στοιχείων του οργανισμού, όπως τροποποιημένα μόρια (π.χ. οξειδωμένη LDL) και

αποπτωτικά κύτταρα, αλλά και μικρόβια και μικροβιακά προϊόντα (π.χ. λιποτειχοϊκό οξύ, λιποπολυσακχαρίτης) [171]. Υποδοχείς ρακοσυλλογής οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για περισσότερο από το 90% της πρόσληψης της οξειδωμένης LDL από τα μακροφάγα είναι τα μόρια SR-A και CD36. Η άθροιση LDL στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων από τη δράση των υποδοχέων αυτών μπορεί να οδηγήσει στη μετατροπή τους σε κύτταρα έμπορτα με λιπίδια, τα αφρώδη κύτταρα [172]. Περαιτέρω, η επίδραση της οξειδωμένης LDL στα μακροφάγα συμβάλλει ακόμη περισσότερο στην έκφραση του CD36 και την πρόσληψή της από τα κύτταρα [173].

Από την άλλη η οξειδωμένη LDL αποτελεί πρόσδεμα για υποδοχείς της μη ειδικής ανοσίας και συγκεκριμένα τους υποδοχείς τύπου Toll (Toll-like receptors, TLR) οι οποίοι βρίσκονται στην επιφάνεια φλεγμονωδών κυττάρων, ιδίως αυτών με αντιγονοπαρουσιαστική δράση, όπως τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, αλλά και σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Η σύνδεση των TLR με τα προσδέματά τους πυροδοτεί ένα πλήθος αντιδράσεων μεταξύ των οποίων και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών [172]. Η έκφραση των TLR-1, -2 και -4 βρέθηκε αυξημένη σε ανθρώπινες αθηροσκληρυντικές βλάβες στις οποίες τα μακροφάγα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι που κυρίως εκφράζουν τους υποδοχείς αυτούς, ενώ παράλληλα παρουσιάζουν και πυρηνική μετατόπιση του NFκB, ένδειξη φλεγμονώδους ενεργοποίησης του κυττάρου [174]. Επιπλέον, η επίδραση οξειδωμένης LDL σε μακροφάγα επιφέρει έκκριση χυμοκινών, παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου, αλλά και έκφραση κυτταροκινών, όπως ο TNFα, η IL-1β, -6 και -10 φαινόμενα σε κάποια από τα οποία συμμετέχει η οδός του TLR-4 [175,176]. Οι ουσίες αυτές τελικά ενεργοποιούν περαιτέρω το υπερκείμενο ενδοθήλιο και ευνοούν την προσέλκυση περισσότερων φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή της βλάβης.

Καθώς τα μακροφάγα εγκολπώνουν τα οξειδωμένα λιπίδια, πολλά από αυτά υφίστανται απόπτωση. Στην πρώιμη αθηρογένεση η απόπτωση των μακροφάγων συνοδεύεται από αβληχρή πρόοδο της αθηροσκληρυνσης, πιθανότατα χάρη στην επιτυχή αποκομιδή των αποπτωτικών κυττάρων από τα γειτονικά φαγοκύτταρα (efferocytosis, «απαγοκύττωση»). Ωστόσο, η υπερβολική πρόσληψη αποπτωτικών κυττάρων, όπως επίσης τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια, η ελεύθερη χοληστερόλη και οξυστερόλες προκαλούν στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο με συνέπεια περαιτέρω απόπτωση των μακροφάγων. Καθώς η αθηροσκληρυνση προχωρά, η «απαγοκύττωση» διαταράσσεται, οδηγώντας σε δευτεροπαθή νέκρωση των

μακροφάγων και απελευθέρωση των περιεχομένων τους (οξειδωμένα λιπίδια, ένζυμα, προφλεγμονώδεις μεσολαβητές). Έτσι, η δευτεροπαθής νέκρωση μεγεθύνει τη φλεγμονώδη απάντηση και οδηγεί στη δημιουργία του νεκρωτικού πυρήνα της πλάκας [177] (Εικόνα 15). Στα όρια της βλάβης με το περίξ υγιές αρτηριακό τοίχωμα η φλεγμονή συνεχίζεται με την εναπόθεση LDL, την άθροιση κυττάρων της φλεγμονής και τη βαθμιαία επέκταση της βλάβης.



Εικόνα 15. Η άθροιση χοληστερόλης στο κυτταρόπλασμα των μακροφάγων οδηγεί στη μετατροπή τους σε αφρώδη κύτταρα, ορισμένα από τα οποία τελικά υφίστανται απόπτωση/νέκρωση, απελευθερώνοντας το περιεχόμενό τους και συμβάλλοντας στη δημιουργία του αθηρώματος. Στην περιοχή σπεύδουν λεία μυϊκά κύτταρα που περιχαρακώνουν τη βλάβη εναποθέτοντας κολλαγόνο και εξωκυττάρια ουσία και σχηματίζουν την κάψα της γεννώμενης αθηρωματικής πλάκας. Στην περιφέρεια της βλάβης η φλεγμονή συνεχίζεται με την επιστράτευση T βοηθητικών λεμφοκυττάρων, τα οποία με την έκκριση T_H1 κυτταροκινών ενορχηστρώνουν και προάγουν τη φλεγμονώδη διαδικασία.

Ο ρόλος της ειδικής ανοσίας

Τα T λεμφοκύτταρα αποτελούν έναν από τους σημαντικότερους πληθυσμούς κυττάρων στην αθηροσκληρυντική βλάβη. Τα λεμφοκύτταρα αυτά εκφράζουν το δείκτη CD45RO και την ιντεγρίνη VLA-1 (Very Late Activation Antigen-1, αντιγόνο πολύ όσιμης ενεργοποίησης-1), δηλαδή πρόκειται για κύτταρα μνήμης σε κατάσταση

χρόνιας ενεργοποίησης [178]. Πρόκειται κυρίως για CD4+ T λεμφοκύτταρα τα οποία ενεργοποιούνται κατά τη συνάντηση με το ειδικό αντιγόνο το οποίο τους παρουσιάζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα ως πεπτίδιο σε σύνδεση με τα τάξης II MHC μόρια. Στις αθηροσκληρυντικές πλάκες, τάξης II MHC μόρια εκφράζουν τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα, αλλά ακόμη και τα λεία μυϊκά κύτταρα [179]. Ανάμεσα στα υποψήφια αντιγόνα για τη διέγερση των CD4+ λεμφοκυττάρων περιλαμβάνονται η οξειδωμένη LDL, πρωτεΐνες θερμικής καταπληξίας (Heat Shock Proteins, HSP) και αντιγόνα λοιμωδών παραγόντων, όπως το χλαμύδιο της πνευμονίας ή ο κυτταρομεγαλοϊός [180–183]. Η ενεργοποίηση των T κυττάρων διευκολύνεται από την IL-12 που ανιχνεύεται τοπικά στη βλάβη, πιθανόν παραγόμενη από τα μακροφάγα υπό την επίδραση της οξειδωμένης LDL [184], και ακολούθως τα T λεμφοκύτταρα διαφοροποιούνται κυρίως προς τον T_H1 φαινότυπο εκκρίνοντας IFN γ και TNF α . Η IFN γ ενεργοποιεί τα μακροφάγα για αποτελεσματικότερη φαγοκυττάρωση και αντιγονοπαρουσίαση, ενισχύει την παραγωγή του TNF α και της IL-1, ενώ θεωρείται μια αθηρογόνος κυτταροκίνη η οποία εμπλέκεται στην αποσταθεροποίηση της πλάκας. Ο TNF α και η IL-1 περαιτέρω ενεργοποιούν τα μακροφάγα, διεγείρουν την έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών από αυτά και επάγουν προπηκτικές, ινωδολυτικές και προσκολλητικές ιδιότητες στο ενδοθήλιο [179]. Δευτερεύοντες πληθυσμοί T λεμφοκυττάρων που ανιχνεύονται στην πλάκα είναι τα φυσικά φονικά κύτταρα και τα CD8+ T λεμφοκύτταρα οι οποίοι επιδεινώνουν την αθηροσκλήρυνση σε πειραματικά μοντέλα. Τα φυσικά φονικά κύτταρα ανιχνεύονται σε πρώιμα στάδια της αθηροσκλήρυνσης και αναγνωρίζουν λιπιδικά αντιγόνα, ενώ τα CD8+ T κύτταρα αναγνωρίζουν κύτταρα μολυσμένα από εισβολείς, όπως οι ιοί [185].

Τα λεία μυϊκά κύτταρα και η ινώδης κάψα

Κεντρικό ρόλο στην αθηρογένεση, ήδη από τα αρχικά στάδια, παίζουν τα λεία μυϊκά κύτταρα του έσω αρτηριακού χιτώνα. Τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν φαινοτυπικές μεταβολές, καθώς μεταβαίνουν από το φυσιολογικό «συσταλτικό» στο «συνθετικό» τύπο υπό την επίδραση διάφορων αθηρογόνων ερεθισμάτων: οξειδωμένη LDL, κυτταροκίνες (IL-1 β , TNF α), αιμοδυναμικές πιέσεις στο αρτηριακό τοίχωμα, μεταβολές στη σύνθεση της εξωκυττάριας ουσίας και λεπτές αλληλεπιδράσεις με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα μακροφάγα. Η φαινοτυπική αυτή μεταβολή χαρακτηρίζεται από τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων

μυϊκών κυττάρων, ως και την παραγωγή κυτταροκινών (π.χ. TNFα, IL-6), χυμοκινών (π.χ. MCP-1, IL-8), την έκφραση μορίων προσκόλλησης (π.χ. VCAM-1) και την παραγωγή συστατικών της εξωκυττάριας ουσίας (π.χ. πρωτεογλυκάνες, ινονεκτίνη), φαινόμενα που ενισχύουν την εναπόθεση LDL και την προσέλκυση και εγκατάσταση κυττάρων της φλεγμονής. Πέρα από τη συμβολή τους στη διαίωση της αθηροσκληρυντικής φλεγμονής, τα λεία μυϊκά κύτταρα εκφράζουν υποδοχείς LDL και «ρακοσυλλογής» μέσω των οποίων προσλαμβάνουν LDL και οξειδωμένη LDL και μπορούν να μετατραπούν κι αυτά σε αφρώδη κύτταρα [186,187].

Η πιο καίρια συμβολή των λείων μυϊκών κυττάρων στην αθηρογένεση, ωστόσο, είναι ο σχηματισμός της ινώδους κάψας η οποία περιχαράσσει το λιπιδικό πυρήνα της βλάβης [188] (Εικόνα 15). Ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων, καθώς και η παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας βρίσκονται υπό την επίδραση ποικίλων κυτταροκινών, όπως ο αυξητικός παράγων που προέρχεται από τα αιμοπετάλια (Platelet-derived Growth Factor, PDGF), ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγων-β (Transforming Growth Factor-β, TGFβ), η IL-1 και η IFNγ [187,189]. Η κάψα αυτή σε πολλές περιπτώσεις αποτιτανώνεται με την εναπόθεση αλάτων ασβεστίου, ένα φαινόμενο που πλέον θεωρείται μια ενεργητική διεργασία. Πράγματι, πιστεύεται ότι οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες (Bone Morphogenetic Proteins, BMP) επιδρούν στα λεία μυϊκά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος τροποποιώντας τη μεταγραφή γονιδίων και οδηγώντας στην απόκτηση ενός οστεοβλαστικού φαινοτύπου, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αλκαλικής φωσφατάσης και τελικά την εναπόθεση υδροξυαπατίτη. Παράγοντες που συνεισφέρουν στη διαδικασία πιστεύεται επιπλέον ότι είναι το οξειδωτικό στρες και η απώλεια αναστολέων, όπως η οστεοπροτεγερίνη [190].

Η σταθερότητα της κάψας είναι κρίσιμη για την εμφάνιση οξέων καρδιαγγειακών επεισοδίων. Μελέτες θυμάτων αιφνίδιου στεφανιαίου θανάτου έχουν δείξει ότι στο 73,3% των περιπτώσεων υπήρχε ρήξη της πλάκας και θρόμβωση και στο 8% ρωγμή στην πλάκα με ενδοπλακική εναπόθεση ινικής και αιμορραγία [191]. Η ρήξη της πλάκας ευνοείται από παράγοντες, όπως η παρουσία φλεγμονωδών κυττάρων, η απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων, ο σπασμός και η διαμητική τάση. Η παραγωγή πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως η στρωμελυσίνη, η κολλαγενάση και η ελαστάση, καθώς και ο αποπτωτικός θάνατος των λείων μυϊκών κυττάρων αδυνατίζουν την κάψα και διευκολύνουν τη δημιουργία ρήξεων. Η δημιουργία

θρόμβου είναι το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης του πηκτικού μηχανισμού από τον ιστικό παράγοντα και από την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων κατά την αλληλεπίδρασή τους με θρομβογόνο υλικό [152,192,193].

Αθηροσκλήρυνση, καρδιαγγειακά επεισόδια και CRP

Με βάση όσα έχουν ήδη επιγραμματικά αναπτυχθεί, η αθηροσκλήρυνση είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διεργασία, η οποία όμως δε συνιστά ένα φαινόμενο περιορισμένο στο αρτηριακό τοίχωμα και του οποίου οι συστηματικές επιπτώσεις ανακύπτουν όψιμα και με δραματικό τρόπο με την εμφάνιση καρδιαγγειακού επεισοδίου. Αντίθετα, συνδέεται στενά με φλεγμονώδεις και μεταβολικές διεργασίες σε συστηματικό επίπεδο από τις οποίες ενδεχομένως επηρεάζεται και επηρεάζει.

Ο ευχερέστερος δείκτης εκτίμησης της παρουσίας συστηματικής φλεγμονής είναι ο προσδιορισμός της CRP του ορού. Η CRP είναι μια πεντραξίνη του πλάσματος που παράγεται σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ υπό την επίδραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (TNF α , IL-1 και IL-6). Η αποστολή της στον άνθρωπο δεν έχει σαφώς διευκρινιστεί, αλλά πιστεύεται ότι συμμετέχει στην οψωνοποίηση αλλότριων ή ίδιων μορίων και στη σύνδεση του συμπληρώματος [194].

Πολυάριθμες προοπτικές μελέτες έχουν αναδείξει τον προγνωστικό ρόλο της CRP στην εμφάνιση κλινικής καρδιαγγειακής νόσου, τόσο σε άτομα μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου, όσο και στο γενικό πληθυσμό. Μετα-αναλύσεις των μελετών αυτών δείχνουν ότι ο κίνδυνος συμπτωματικής στεφανιαίας νόσου είναι στατιστικώς σημαντικά αυξημένος κατά 1,45-1,6 φορές σε άτομα με τις υψηλότερες τιμές CRP σε σχέση με χαμηλότερες τιμές [195,196]. Η επιβάρυνση που σχετίζεται με την αυξημένη CRP υφίσταται και για τιμές αυτής εντός των θεωρούμενων ως φυσιολογικών (συνήθως <6 mg/L). Πράγματι, άτομα με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο (βάσει των κλασικών παραγόντων κινδύνου) και τιμές CRP μεταξύ 1 και 3 mg/L διατρέχουν 1,26 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με αντίστοιχα άτομα που έχουν CRP λιγότερη από 1 mg/L [196]. Για το λόγο αυτό η Αμερικανική Καρδιολογική Ένωση (American Heart Association, AHA) και τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention) επισήμαναν τη μέτρηση της CRP ως ένα πρόσθετο μέσο στην ευχέρεια του γιατρού για την περαιτέρω εκτίμηση ατόμων με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο (δηλαδή, βάσει των εγνωσμένων παραγόντων κινδύνου, όσων έχουν πιθανότητα στεφανιαίας νόσου 10-

20% για τα επόμενα 10 έτη). Σύμφωνα με τους φορείς αυτούς, τιμές CRP <1, 1-3 και >3 mg/L υποδηλώνουν αντίστοιχα χαμηλό, μέτριο και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αν και αναγνωρίζεται ότι τα πιθανά οφέλη μιας διαγνωστικής και προληπτικής στρατηγικής βασισμένης στη μέτρηση της CRP δεν έχουν ακόμα αποδειχθεί [197]. Θα πρέπει, τέλος να σημειωθεί ότι ο προσδιορισμός πολύ χαμηλών τιμών CRP (<1 mg/L) απαιτεί μεθόδους υψηλής ευαισθησίας (high sensitivity CRP)

Παρά την εκτεταμένη βιβλιογραφία για τη χρησιμότητα της CRP ως προγνωστικού καρδιαγγειακού δείκτη, λίγα είναι σαφή για τον πραγματικό ρόλο της στην αθηροσκλήρυνση και την καρδιαγγειακή νόσο εν γένει. Γενικά, η ισχυρή άνοδος της CRP κατά τη διάρκεια οξέων στεφανιαίων επεισοδίων φαίνεται ότι εμπλέκεται παθοφυσιολογικά στην επέλευση αρνητικών εκβάσεων των επεισοδίων αυτών μέσω μηχανισμών που αφορούν τις μοριακές ιδιότητες της CRP και σχετίζονται με επιδείνωση της προκληθείσας μυοκαρδιακής βλάβης [194,198]. Αντίθετα, ο ρόλος της CRP στη βραδεία διαδικασία της αθηρογένεσης απέχει από το να έχει διευκρινιστεί. Πράγματι, σε μια επιδημιολογική μελέτη σε ανθρώπους, ενώ επιβεβαιώθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα CRP σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, παρόλα αυτά δε βρέθηκε καμιά στατιστική συσχέτιση ανάμεσα σε γενετικούς πολυμορφισμούς του γονιδίου της CRP οι οποίοι συνδυάζονται με υψηλή CRP και τον κίνδυνο καρδιαγγειακού νοσήματος, αμφισβητώντας το ενδεχόμενο η CRP να εμπλέκεται άμεσα παθοφυσιολογικά στην καρδιαγγειακή νόσο [199]. Από την άλλη σε μια νεκροτομική μελέτη, αν και οι τιμές CRP στον ορό ατόμων με αιφνίδιο καρδιακό θάνατο (απουσία άλλης εστίας φλεγμονής πέραν των αθηρωματικών πλακών) ήταν μόλις της τάξεως των 2,5-3,2 mg/L, παρόλα αυτά ήταν στατιστικά υψηλότερες από ότι σε άτομα που είχαν καταλήξει από μη-καρδιακά, μη-φλεγμονώδη αίτια (1,4 mg/L). Μάλιστα, η έκταση της αθηρωματικής νόσου νεκροτομικά και ο αριθμός των λεπτών μαλακών πλακών συσχετιζόνταν θετικά με τα επίπεδα CRP [200]. Σε άλλη μελέτη, σε ασθενείς με χρόνια σταθερή στηθάγχη οι τιμές CRP (που κυμαίνονταν μεταξύ 1,1-4,6 mg/L) προέβλεπαν ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες τον κίνδυνο μελλοντικού καρδιαγγειακού επεισοδίου, ενώ σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο η CRP συσχετιζόταν θετικά με την παρουσία υψηλού κινδύνου βλαβών στη στεφανιογραφία [201]. Εντούτοις, καθώς η CRP αποτελεί ένα μόριο που βρίσκεται χαμηλά στον καταρράκτη των αλληλεπιδράσεων των κυτταροκινών πολλοί

υποστηρίζουν ότι αντιστοιχεί μάλλον σε ένα δείκτη της εξελισσόμενης φλεγμονώδους διεργασίας, έναν αθώο παρατηρητή [202,203]. Πάντως, ανεξάρτητα αν η CRP συμβάλλει παθογενετικά ή όχι στην αθηρογένεση, η ίδια η αθηροσκλήρυνση και οι επιπλοκές της είναι προφανές ότι εντάσσονται στα πλαίσια μιας συστηματικής χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής (systemic chronic low-grade inflammation).

Αθηροσκλήρυνση και χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή

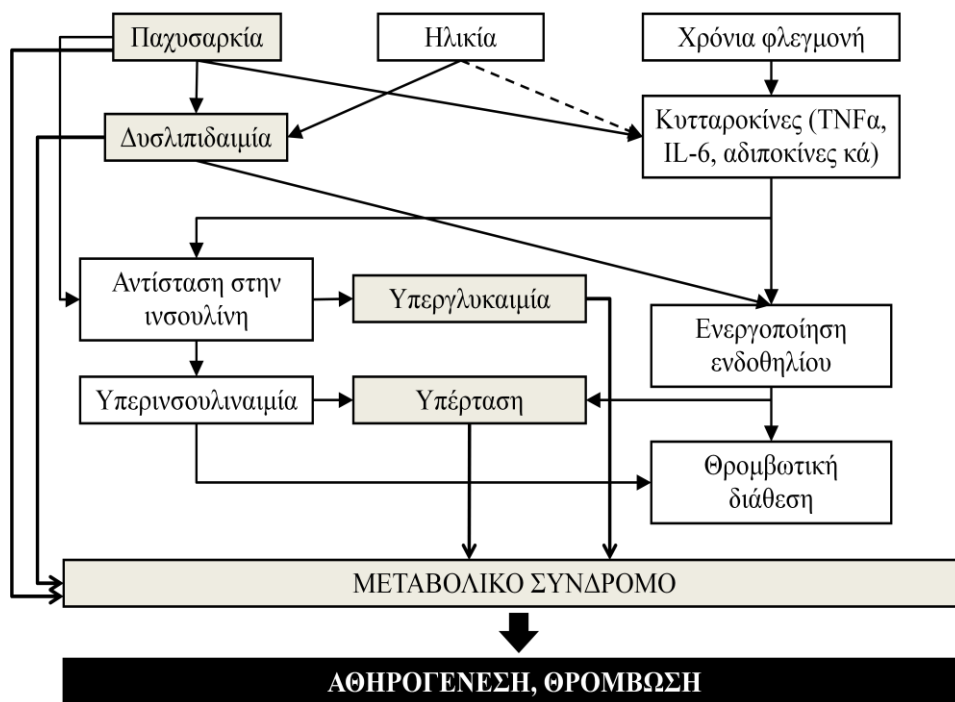
Μια κατάσταση συστηματικής ήπιας φλεγμονής αποτελεί το συνδυαστικό κρίκο μεταξύ ποικίλων μεταβολικών διαταραχών, όπως η υπέρταση, η παχυσαρκία, η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία, η διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης και ο σακχαρώδης διαβήτης, οι οποίες είναι γνωστό ότι συνδέονται με την αθηροσκλήρυνση και την καρδιαγγειακή νόσο. Οι καταστάσεις αυτές εμπεριέχονται στην έννοια του μεταβολικού συνδρόμου (Πίνακας 10). Ουσιαστικά, το σύνδρομο αυτό έχει συγκροτηθεί ως ένα σύμπλεγμα μεταβολικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου που χαρακτηρίζεται από μια προφλεγμονώδη και προθρομβωτική κατάσταση και προδιαθέτει σε αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο [204,205].

Η αιτιοπαθογένεια του μεταβολικού συνδρόμου είναι περίπλοκη, αλλά παράγοντες που βρίσκονται στη βάση του φαίνεται να είναι η ηλικία, η παχυσαρκία και η χρόνια φλεγμονή. Οι καταστάσεις αυτές προκαλούν παραγωγή κυτταροκινών και οδηγούν στην εμφάνιση δυσλιπιδαιμίας, αντίστασης στην ινσουλίνη, υπερινσουλιναιμίας, υπεργλυκαιμίας και υπέρτασης. Τα γεγονότα αυτά συμβάλλουν στην ενεργοποίηση του ενδοθηλίου, επιτάχυνση της αθηρογένεσης και δημιουργία μιας προθρομβωτικής κατάστασης προδιαθέτοντας τελικά σε καρδιαγγειακά επεισόδια (Εικόνα 16) [206–209].

Ιδιαίτερα ο ρόλος της παχυσαρκίας στην εκδήλωση μεταβολικών διαταραχών και τη δημιουργία χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης έχει τύχει ενδελεχούς μελέτης τα τελευταία χρόνια. Είναι πλέον γνωστό ότι ο λιπώδης ιστός παράγει μια σειρά ουσιών με αυτοκρινική, παρακρινική ή ενδοκρινική δράση, τις αδιπο(κυτταρο)κίνες (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, ρεζιστίνη κá) οι οποίες ασκούν ένα ευρύτατο φάσμα δράσεων, από ενδοκρινικές ως ανοσολογικές και τροφικές για ορισμένους ιστούς και κύτταρα. Επίσης, το λίπος παράγει κυτταροκίνες, όπως ο

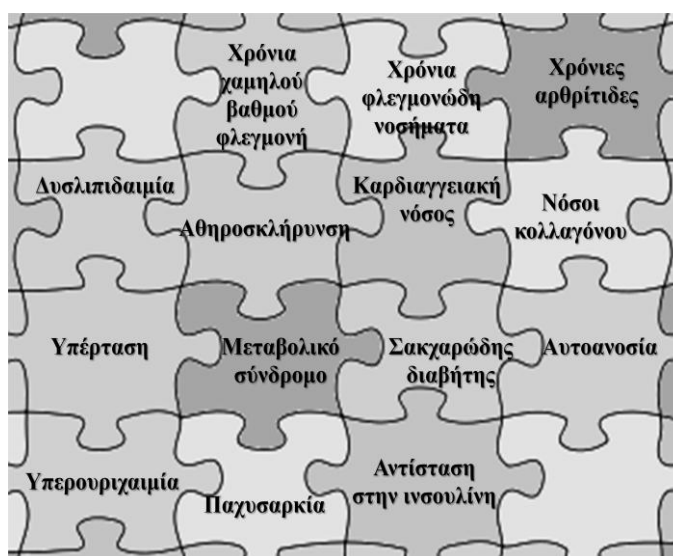
Πίνακας 10. Τα δύο πιο πρόσφατα προταθέντα συστήματα κριτηρίων για τη διάγνωση (NCEP:ATP III) ή τον ορισμό (IDF) του μεταβολικού συνδρόμου

AHA/NHLBI επικαιροποιημένα κριτήρια NCEP:ATP III (2005) [204]	IDF (2006) [205]
<p><i>Η παρουσία τριών από τα παρακάτω πέντε συνιστούν τη διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Αυξημένη περιμετρος μέσης: <ul style="list-style-type: none"> • Άνδρες ≥ 102 cm • Γυναίκες ≥ 88 cm 2. Αυξημένα τριγλυκερίδια: ≥ 150 mg/dL ή λήψη θεραπείας για αυξημένα τριγλυκερίδια 3. Μειωμένη HDL χοληστερόλη: <ul style="list-style-type: none"> • Άνδρες < 40 mg/dL • Γυναίκες < 50 mg/dL ή λήψη θεραπείας για μειωμένη HDL χοληστερόλη 4. Αυξημένη αρτηριακή πίεση: συστολική ≥ 130 mm Hg ή διαστολική ≥ 85 mm Hg ή χρήση αντιυπερτασικού φαρμάκου σε ασθενή με ιστορικό υπέρτασης 5. Αυξημένη γλυκόζη νηστείας: ≥ 100 mg/dL ή χρήση φαρμάκου για υπεργλυκαιμία 	<p>Κεντρική παχυσαρκία (όπως ορίζεται με βάση την περίμετρο μέσης ανάλογα με τις εθνικές τιμές αναφοράς[#] [για τους Έλληνες ≥ 94 cm και τις Ελληνίδες ≥ 80 cm]) και δύο από τα ακόλουθα:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Αυξημένα τριγλυκερίδια: ≥ 150 mg/dL ή ειδική θεραπεία γι' αυτήν τη λιπιδική διαταραχή 2. Μειωμένη HDL χοληστερόλη: <ul style="list-style-type: none"> • Άνδρες < 40 mg/dL • Γυναίκες < 50 mg/dL ή ειδική θεραπεία γι' αυτήν τη λιπιδική διαταραχή 3. Αυξημένη αρτηριακή πίεση: συστολική ≥ 130 ή διαστολική ≥ 85 mm Hg ή θεραπεία προηγουμένως διαγνωσθείσας υπέρτασης 4. Αυξημένη τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας: ≥ 100 mg/dL ή προηγηθείσα διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 <p>[#] Αν το BMI είναι >30 kg/m² μπορεί να υποτεθεί ότι υπάρχει κεντρική παχυσαρκία και δε χρειάζεται μέτρηση της περιμέτρου μέσης</p>
<p><i>AHA: American Heart Association, NHLBI: National Heart, Lung, and Blood Institute, NCEP: National Cholesterol Education Program, ATP III: Adult Treatment Panel III, IDF: International Diabetes Federation, BMI: Body Mass Index (δείκτης μάζας σώματος), ο οποίος εκφράζεται ως ο λόγος του βάρους σε kg προς το τετράγωνο του ύψους σε m.</i></p>	



Εικόνα 16. Μια απλοποιημένη αναπαράσταση των παραγόντων που συμβάλλουν στην εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου και οι σημαντικότερες μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις.

TNFα και η IL-6, μέσω των οποίων ασκεί προφλεγμονώδεις και ανοσολογικές επιδράσεις [210]. Όλα αυτά αναδεικνύουν το περίπλοκο πλέγμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ μεταβολισμού, φλεγμονής και αγγειακών διεργασιών, αλλά και παράλληλα αποκαλύπτουν ότι το πλέγμα αυτό είναι πιθανότατα «ανοικτό» διαθέτοντας πολλαπλά σημεία επαφής μέσω των οποίων άλλες συνυπάρχουσες συστηματικές διαταραχές θα μπορούσαν πιθανότητα να επιδράσουν και να το τροποποιήσουν (Εικόνα 17).



Εικόνα 17. Η αθηροσκλήρυνση είναι ένα χρόνια φλεγμονώδες νόσημα μεταβολικής κυρίως αρχής. Όμως, τόσο η αθηρωματική φλεγμονή, όσο και άλλες μορφές φλεγμονής πραγματώνονται μέσα από τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό αποτελεί και το «σημείο επαφής» της αθηροσκλήρυνσης με άλλες φλεγμονώδεις διεργασίες (π.χ. χρόνια αρθρίτιδα), όπου θα μπορούσαν να συμβαίνουν αλληλεπιδράσεις.

Αυτοάνοση φλεγμονή και αθηρογένεση

Εφόσον η αθηρογένεση προάγεται από τη συστηματική φλεγμονή που οφείλεται σε καθαρά μεταβολικές διαταραχές, όπως η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο, τότε είναι ενδιαφέρον να δει κανείς αν καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από χρόνια ήπιας ως μέτριας έντασης φλεγμονή μη-μεταβολικής προέλευσης ευνοούν επίσης τη αθηρωμάτωση. Στον άνθρωπο, τέτοιες καταστάσεις αντιπροσωπεύουν οι συστηματικές αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις, όπως η ΡΑ, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), αλλά και οι σπονδυλαρθρίτιδες, στις οποίες η χρόνια φλεγμονή τροφοδοτείται από την απρόσφορη αντίδραση του οργανισμού έναντι ίδιων συστατικών του (αυτοαντιγόνων) [211,212].

Τα περισσότερα δεδομένα για την καρδιαγγειακή νόσο στις αυτοάνοσες παθήσεις αφορούν στο ΣΕΛ και τη ΡΑ, νοσήματα στα οποία ένας πλήθος μελετών έχει δείξει ότι η αθηροσκληρυντική διαδικασία προχωρά δυσανάλογα γρήγορα σε σχέση με ό,τι θα αναμενόταν εξαιτίας των κλασικών παραγόντων κινδύνου. Πράγματι στο ΣΕΛ έχει διαπιστωθεί ένα διφασικό πρότυπο θνητότητας: πρώιμος θάνατος ως συνέπεια ενεργότητας νόσου ή σήψης και όψιμος θάνατος από στεφανιαία νόσο [213]. Έτσι, η επίπτωση του εμφράγματος μυοκαρδίου είναι 5 φορές μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΣΕΛ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Σε μια σειρά ασθενών με ΣΕΛ η μέση ηλικία εκδήλωσης του εμφράγματος ήταν τα 49 έτη, ενώ στον αντίστοιχο γενικό πληθυσμό η επίπτωση του εμφράγματος κορυφωνόταν στις ηλικίες 65-74 ετών [213]. Μάλιστα, γυναίκες με ΣΕΛ ηλικίας 35-44 ετών διατρέχουν 50 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου σε σχέση με αντίστοιχης ηλικίας γυναίκες του γενικού πληθυσμού [214]. Η περίσσεια των καρδιαγγειακών επεισοδίων στις μελέτες αυτές δε φαίνεται να εξηγείται μόνο από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Αντίθετα, χαρακτηριστικά του ΣΕΛ, όπως η διάρκεια και η ηλικία πρώτης εμφάνισής του, προηγηθείσες θεραπείες και ορολογικές διαταραχές (π.χ. αντιφωσfolιπιδικά αντισώματα) έχουν συνδεθεί με την επιτάχυνση της καρδιαγγειακής νόσου [213,214]. Μάλιστα, ενόψει της ενδεδειγμένης διαλεύκανσης των μηχανισμών επιταχυνόμενης αθηρογένεσης στο ΣΕΛ, πολλοί συγγραφείς συνιστούν την τακτική αξιολόγηση των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε αυτούς τους ασθενείς και τη διόρθωσή τους με αυστηροποιημένους στόχους (π.χ. επίπεδα LDL<100 mg/dL), δηλαδή σαν να πρόκειται ήδη για ασθενείς με γνωστή στεφανιαία νόσο [215].

Στη ΡΑ οι ασθενείς φαίνεται ότι επίσης διατρέχουν έναν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος μάλιστα σε δυο διαφορετικές μελέτες, από την Ολλανδία και τη Δανία αντίστοιχα, βρέθηκε συγκρίσιμος με αυτόν του σακχαρώδους διαβήτη [216,217]. Πράγματι, η πρώτη αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΡΑ είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως και στο γενικό πληθυσμό, μόνο που τα συμβάματα αυτά συμβαίνουν σε μικρότερη ηλικία από την αναμενόμενη με βάση τα πληθυσμιακά πρότυπα [218]. Αυτή η αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας στη ΡΑ δε φαίνεται να ερμηνεύεται μόνο από τη διαταραχή των κλασικών καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου που συχνά παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς. Ενδέχεται, επιπλέον, η συστηματική φλεγμονή που χαρακτηρίζει το νόσημα να συμβάλλει ανεξάρτητα σε αυτήν την περίσσεια καρδιαγγειακών νοσημάτων [219,220]. Υπ' αυτό το πρίσμα μελέτες παρατήρησης, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις δείχνουν μια υποχώρηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία της ΡΑ [221–226]. Μάλιστα, η μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε σε συσχέτιση με ποικίλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η MTX, τα συνθετικά DMARDs ή οι αντι-TNFα παράγοντες, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ευνοϊκή επίδραση της θεραπείας της ΡΑ πιθανότατα δρομολογείται μέσω της καταστολής της συστηματικής φλεγμονής, παρά μέσω ιδιαίτερων μεταβολικών ή άλλου είδους καρδιοπροστατευτικών επιδράσεων των φαρμάκων [227,228]. Βεβαίως, μένει να αποδειχθεί μέσω προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών παρέμβασης αν υπάρχει πραγματικά κάποιο καρδιαγγειακό όφελος της θεραπείας της ΡΑ και ποιο είναι το μέγεθός του.

Πιθανοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης μεταξύ χρόνιας αρθρίτιδας και αθηροσκληρωτικής φλεγμονής

Όπως έχουν δείξει αρκετές μελέτες, κυρίως στη ΡΑ, η περίσσεια καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε αυτούς τους ασθενείς φαίνεται ότι οφείλεται σε διάφορους παράγοντες. Οι ασθενείς με αρθρίτιδα μπορεί να εμφανίζουν περιορισμένη φυσική δραστηριότητα λόγω του πόνου ή/και της ανικανότητας [229]. Οι γιατροί ενδέχεται να είναι λιγότερο πρόθυμοι να χορηγήσουν φάρμακα για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ΜΣΑΦ, DMARDs ή βιολογικούς παράγοντες [230,231]. Τέλος, η χρόνια αρθρική φλεγμονή μπορεί αυτή καθαυτή να ανοίγει το δρόμο για την καρδιαγγειακή νόσο είτε άμεσα,

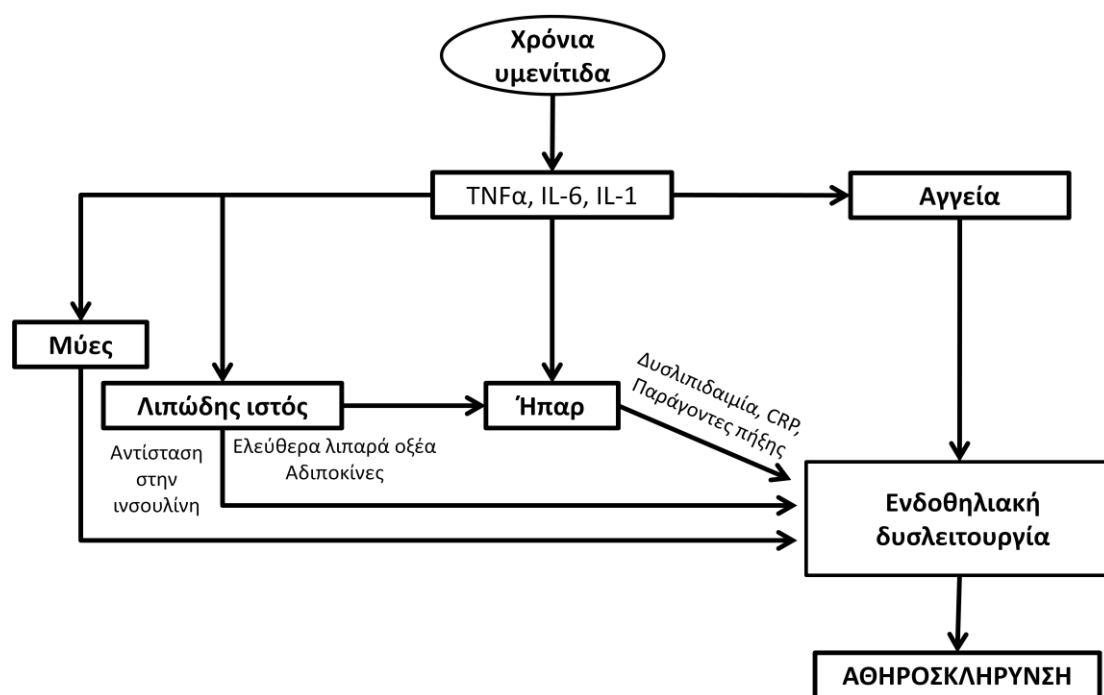
ως ένας ανεξάρτητος παράγων κινδύνου, είτε έμμεσα διαταράσσοντας καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρυνσης.

Πράγματι, η αρθρική φλεγμονή μέσω των δράσεων των μεσολαβητών της, όπως ο TNF α , η IL-1 και η IL-6, μπορεί να επηρεάζει το μεταβολισμό και το καρδιαγγειακό σύστημα με ποικίλους τρόπους [220]. Διάφορες ποσοτικές, αλλά και ποιοτικές μεταβολές των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών σε ασθενείς με PA έχουν διαπιστωθεί. Αν και κατά κανόνα παρατηρείται μείωση της ολικής χοληστερόλης, της HDL- και της LDL- χοληστερόλης [232], πιθανότατα υπάρχει μια αναλογικά μεγαλύτερη μείωση της αθηροπροστατευτικής HDL και ένας λιγότερο ευνοϊκός αθηρωματικός δείκτης [233,234]. Τα τριγλυκερίδια συχνά αυξάνονται λόγω της φλεγμονής [232]. Τα επίπεδα απολιποπρωτεϊνών διαταράσσονται [233], ενώ η σύσταση των λιπιδικών σωματιδίων αλλοιώνεται επιβαρύνοντας περαιτέρω τις συνέπειες ενός αθηρογόνου λιπιδικού προφίλ [235]. Συγκεκριμένα, τα επίπεδα της οξειδωμένης LDL ανέρχονται [233,235], ενώ τα σωματίδια της HDL απογυμνώνονται από την απολιποπρωτεΐνη A η οποία αντικαθίσταται από το αμυλοειδές A του ορού [235]. Αυτό εξασθενεί την ικανότητα των σωματιδίων HDL να σταθεροποιούν το ένζυμο παραοξονάση 1 το οποίο προστατεύει την LDL από την οξείδωση. Πρόσθετες μεταβολές στη σύνθεση των σωματιδίων HDL είναι επίσης υπεύθυνες για την άμβλυνση της αντιοξειδωτικής της δράσης και της ικανότητάς της να μεταφέρει χοληστερόλη στο ήπαρ και συνολικά για μια λιγότερο αποτελεσματική αθηροπροστατευτική λειτουργία της HDL [236–238].

Είναι γνωστό ότι η συστηματική φλεγμονή μπορεί να αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω της δράσης του TNF α [239], ενώ η θεραπεία πασχόντων από ρευματικές παθήσεις με αντι-TNF α παράγοντες έχει, μεταξύ άλλων, οδηγήσει και σε βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη [240]. Η υπερινσουλιαιμία, όμως, είναι ένα συστατικό-κλειδί του μεταβολικού συνδρόμου το οποίο εν τέλει συνδέεται με την καρδιαγγειακή νόσο [209]. Η συστηματική ρευματική φλεγμονή μπορεί επίσης να επηρεάσει τα επίπεδα αδιποκινών, όπως της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης, της ρεξιστίνης και της βισφατίνης, ασκώντας έμμεσες επιδράσεις στο μεταβολισμό και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο [241,242]. Η ομοκυστεΐνη, ένας ανεξάρτητος παράγων καρδιαγγειακού κινδύνου, έχει επίσης συσχετισθεί με τους δείκτες φλεγμονής [243]. Επιπλέον, η συστηματική φλεγμονή συμβάλλει στην εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με την προς-τα-άνω-ρύθμιση (upregulation) μορίων προσκόλλησης

και με την αλλοίωση των αγγειοδιασταλτικών και αντιθρομβωτικών ιδιοτήτων του ενδοθηλίου [244–246]. Τέλος, αυξήσεις των επιπέδων παραγόντων πήξης, όπως του ινωδογόνου και του ιστικού παράγοντα, αλλά και η θρομβοκυττάρωση είναι καλά τεκμηριωμένες συνέπειες της αντίδρασης οξείας φάσης [220,247].

Περίληπτικά, μεσολαβητές που παράγονται και δρουν σε περιοχές φλεγμονής, όπως ο αρθρικός υμένας στη χρόνια αρθρίτιδα, ασκούν επίσης ένα φάσμα συστηματικών επιδράσεων. Οι επιδράσεις αυτές περιλαμβάνουν την επαγωγή δυσλιπιδαιμίας, αντίστασης στην ινσουλίνη, ενδοθηλιακής βλάβης και ενεργοποίησης του μηχανισμού πήξης. Μακροπρόθεσμα, οι μεταβολές αυτές ενδεχομένως συνιστούν ένα πρόσθετο ερέθισμα που ενισχύει την αθηροσκληρυντική διαδικασία στο αρτηριακό τοίχωμα και αυξάνει τον κίνδυνο για κλινικά καρδιαγγειακά επεισόδια (Εικόνα 18).



Εικόνα 18. Σχέση χρόνιας αρθρίτιδας και καρδιαγγειακής νόσου. Οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες που παράγονται στις θέσεις υμενίτιδας επάγουν αντίσταση στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς (μυς, λιπώδη ιστό) με τις συνέπειες που πηγάζουν από το προκύπτον μεταβολικό σύνδρομο. Η αυξημένη λιπόλυση στο λιπώδη ιστό, καθώς και οι άμεσες επιδράσεις στο ήπαρ, οδηγούν σε δυσλιπιδαιμία. Τα αλλοιωμένα επίπεδα και σύσταση των λιποπρωτεϊνών, οι αδιποκίνες και οι παράγοντες πήξης σε συνδυασμό με τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες προκαλούν ενεργοποίηση του ενδοθηλίου και δυσλειτουργία αυτού συνεισφέροντας στην επιτάχυνση της διαδικασίας της αθηρογένεσης.

*Καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα στις σπονδυλαρθρίτιδες*Καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα στην ΑΣ

Έχουν δημοσιευθεί αρκετές μελέτες πάνω στη θνησιμότητα και τα αίτια θανάτου ασθενών με ΑΣ [248–257]. Η πλειονότητα αυτών αποδίδουν στους ασθενείς με ΑΣ υψηλότερη θνησιμότητα, εκφρασμένη ως τυποποιημένο λόγο θνησιμότητας (standardized mortality ratio [SMR]), σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Πίνακας 11). Εξαιρώντας εκτιμήσεις που έγιναν λαμβάνοντας υπόψη την επιβίωση ασθενών που είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία (η οποία έχει συσχετισθεί με αύξηση των θανάτων λόγω νεοπλασιών), οι SMR εξακολουθούν να είναι υψηλοί για τους ασθενείς με ΑΣ σχεδόν σε όλες τις μελέτες. Από την άλλη μεριά, αν και τα ΜΣΑΦ έχουν αποτελέσει τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής της ΑΣ για δεκαετίες, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η πιθανή συνεισφορά τους στη θνητότητα της ΑΣ, δεδομένου μάλιστα και του ευρέος φάσματος ανεπιθύμητων ενεργειών τους, συμπεριλαμβανομένων και αυτών από το καρδιαγγειακό. Παρόλα αυτά, σε μια πρόσφατη μελέτη ως παράγοντες κινδύνου για αυξημένη θνητότητα στην ΑΣ αναγνωρίστηκαν η αυξημένη CRP, η καθυστέρηση στη διάγνωση και η μη-συχνή χρήση ΜΣΑΦ. Αυτό πιθανότατα αντανακλά εν μέρει τις σωρευτικές επιπτώσεις της χρόνιας φλεγμονής οι οποίες ενδεχομένως υπερβαίνουν τους κινδύνους της φαρμακευτικής θεραπείας [257].

Αναφορικά με τις αιτίες θανάτου μεταξύ των ασθενών με ΑΣ, η καρδιαγγειακή νόσος βρίσκεται στην κορυφή σε όλες τις μελέτες, ακολουθούμενη συνήθως από τα νεοπλασματικά νοσήματα. Σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, οι SMR από καρδιαγγειακά αίτια είναι επίσης υψηλά για τους ασθενείς με ΑΣ. Ωστόσο, μερικές αιτίες καρδιαγγειακού θανάτου (π.χ. διαταραχές αγωγιμότητας, αορτική νόσος, μυοκαρδιοπάθεια) μπορεί να είναι απευθείας εκδηλώσεις της ίδιας της ΑΣ (Πίνακας 12) [109]. Όμως, καμιά μελέτη δεν προβαίνει σε ξεκάθαρο διαχωρισμό μεταξύ καρδιαγγειακού θανάτου απευθείας αποδιδόμενου στην ΑΣ και ανεξάρτητου από αυτήν. Επομένως, παραμένει ασαφές αν η περίσσεια των καρδιαγγειακών θανάτων στους ασθενείς με ΑΣ θα πρέπει να αποδοθεί αποκλειστικά σε διαταραχές που συνδέονται με την ΑΣ καθεαυτήν ή επίσης και σε μια παράλληλη αύξηση των καρδιαγγειακών παθήσεων που οφείλονται στην αθηροσκλήρυνση. Σημειωτέον, στη

Πίνακας 11. Σύνοψη μελετών θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό

<i>Συγγραφέας, έτος [βιβλιογραφία]</i>	<i>Περίοδος παρακολούθησης</i>	<i>Πλήθος ασθενών</i>	<i>Προηγούμενα ακτινοθερα- πεία</i>	<i>SMR από όλα τα αίτια</i>	<i>SMR λόγω ΚΑΝ</i>	<i>% θάνατοι λόγω ΚΑΝ</i>
Brown, 1965 [248]	1935-1960	14554	NAI	1,8	1,3	26,9%
Smith, 1977 [249]	1935-1965	1021	OXI	1,6	1,4	40%
Radford, 1977 [250]	1935-1968	836	OXI	1,6	1,4	41,1%
Kaprove, 1980 [251]	1947-1976	76	NAI	2,62	3,27	50%
		62	OXI	1,33	1,22	40%
Khan, 1981 [252]	1934-1975	56	OXI	1,32		45%
Smith, 1982 [253]	1935-1970	14111	NAI	1,7	1,3	33,9%
Darby, 1987 [254]	1935-1983	14106	NAI	1,46	1,2	39%
Lehtinen, 1993 [255]	1961-ΜΔ	398	OXI	1,5	1,2	42,1%
Bakland, 2005 [256]	1960-ΜΔ	534	OXI	Άρρνες 0,2		
				Θήλεις 0,1		
Bakland, 2011 [257]	1977-2009	677	OXI	Άρρνες 1,63 Θήλεις 1,38		40,2%

SMR: standardized mortality ratio, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή νόσος, ΜΔ: μη διαθέσιμο

μελέτη του Lehtinen, όλοι οι θάνατοι που θεωρήθηκαν ως απευθείας συνέπεια της ίδιας της ΑΣ (συμπεριλαμβανομένων και των καρδιαγγειακών) ταξινομήθηκαν χωριστά ως «νοσήματα του κινητικού συστήματος». Παρόλα αυτά, υπήρχε μια περίσσεια 11 καρδιαγγειακών θανάτων που δεν εξηγούνταν από την ΑΣ, αντιστοιχώντας σε έναν SMR για νοσήματα του κυκλοφορικού ίσο με 1,2 [255].

Πίνακας 12. Καρδιακές επιπλοκές που σχετίζονται με την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	
<i>Προσβαλλόμενη δομή</i>	<i>Εκδήλωση</i>
	Αορτίτιδα
Αορτική ρίζα και πέριξ σχηματισμοί	Αορτική βαλβιδική νόσος Υπαορτική ίνωση Μιτροειδική βαλβιδική νόσος
Ερεθισματοαγωγό σύστημα	Διάφοροι βαθμοί κολποκοιλιακού αποκλεισμού Σκελικός αποκλεισμός Δεσμιδικός αποκλεισμός Παράταση QRS
Μυοκάρδιο	(Διαστολική) Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας

Επιπλέον, αρκετές δημοσιεύσεις έχουν δει το φως σχετικά με μια αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα στους ασθενείς με ΑΣ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ο Han και συν. βάσει μιας μεγάλης ιατρικής βάσης δεδομένων, η οποία περιλάμβανε 1843 ασθενείς με ΑΣ και 3066 με ΨΑ, υποστήριξε ότι οι ασθενείς με ΑΣ είχαν συχνότερα μια παράλληλη διάγνωση αγγειοεγκεφαλικής νόσου, ισχαιμικής καρδιακής νόσου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, περιφερικής αγγειακής νόσου, δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης σε σχέση με τους μάρτυρες. Οι αντίστοιχοι λόγοι επιπολασμού (prevalence ratios) και το κατώτερο-ανώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης (confidence interval [CI]) για τους ασθενείς με ΑΣ σε σύγκριση με τους μάρτυρες ήταν 1,8 (1,2-2,6) για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, 1,7 (1,3-2,3) για την αγγειοεγκεφαλική νόσο, 1,6 (1,2-2,2) για την περιφερική αγγειακή νόσο, 1,3 (1,1-1,4) για την υπέρταση, 1,2 (1,1-1,3) για την υπερλιπιδαιμία και 1,2 (1-1,5) για την ισχαιμική καρδιακή νόσο [258]. Σε μια άλλη ανάλυση ιατρικής βάσης δεδομένων η οποία περιλάμβανε 8616 ασθενείς με ΑΣ, η ΑΣ επίσης συσχετίστηκε με ένα σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου με

τον τυποποιημένο λόγο επιπολασμού (95% CI) της τάξης του 1,37 (1,31-1,44) για την ισχαιμική καρδιακή νόσο, 1,34 (1,26-1,42) για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και 1,25 (1,15-1,35) για την αγγειοεγκεφαλική νόσο [259]. Σε μια μικρή αναδρομική μελέτη οι Sukenik και συν. βρήκαν ότι ο συνολικός επιπολασμός των καρδιαγγειακών επιπλοκών στην ΑΣ ήταν 42,5%, ενώ ισχαιμική καρδιακή νόσος είχε αναφερθεί για 7 ασθενείς (17,5%), τέσσερις από τους οποίους δεν είχαν καμιά άλλη καρδιολογική εκδήλωση. Ας σημειωθεί ότι σε ομάδα 40 μαρτύρων ο επιπολασμός της ισχαιμικής καρδιακής νόσου ήταν 12,5% [260]. Επιπλέον, σε μια δημοσκοπική μελέτη ασθενών με ΑΣ, ο επιπολασμός του εμφράγματος του μυοκαρδίου εκτιμήθηκε στο 4,4% και ο προσαρμοσμένος λόγος πιθανοτήτων (adjusted odds ratio) (95% CI) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό ήταν 3,1 (1,9-5,1) [261]. Τέλος, σε μια πρόσφατη μελέτη κοόρτης με 935 ασθενείς με ΑΣ, ο τυποποιημένος λόγος νοσηρότητας (standardized morbidity-rate ratio), υπολογισμένος βάσει των στοιχείων για τον τοπικό πληθυσμό, ήταν σημαντικά αυξημένος για την ισχαιμική καρδιακή νόσο (2,2, 95% CI 1,77-2,7), την υπέρταση (1,98, 95% CI 1,72-2,28) και το σακχαρώδη διαβήτη (1,41, 95% CI 1,1-1,78). Ωστόσο ο λόγος για το έμφραγμα του μυοκαρδίου δεν ήταν αυξημένος [262]. Παρόλα αυτά, η ΣΠΑ έχει δειχθεί ότι είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων για πρόιμη εγχείριση παράκαμψης των στεφανιαίων, ισχυρότερος ακόμα και από παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου [263]. Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, φαίνεται ότι υπάρχει αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΑΣ, η οποία πιθανόν συνεισφέρει σε μια αυξημένη θνησιμότητα.

Καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα στην ΨΑ

Η εκτίμηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στην ΨΑ είναι μια πιο περίπλοκη υπόθεση εξαιτίας της ψωρίασης και της πιθανής καρδιαγγειακής επιβάρυνσης που η μεμονωμένη δερματική νόσος επιφέρει στους ασθενείς. Πράγματι, η σοβαρή ψωρίαση έχει συνδεθεί με αυξημένη θνητότητα συνολικά σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό με ένα λόγο πιθανοτήτων (hazard ratio) που φτάνει το 1,5 (95% CI 1,3-1,8) [264], καθώς και με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα με το αντίστοιχο SMR να φτάνει το 1,52 (95% CI 1,44-1,6) [265]. Επιπλέον, η ψωρίαση έχει φανεί ότι είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων για έμφραγμα του μυοκαρδίου [266]. Η κατάσταση περιπλέκεται ακόμη περισσότερο, αν ληφθεί υπόψη η ποικιλία των κριτηρίων ταξινόμησης για την ΨΑ που έχουν χρησιμοποιηθεί στις μελέτες κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών [19]· και τέλος η «γκρίζα ζώνη»

μεταξύ ψωρίασης και ΨΑ, όπου ένας ασθενής με κλινικά δερματική μόνο προσβολή ανευρίσκεται να έχει υποκλινική μυοσκελετική προσβολή χάρη στη χρήση ευαίσθητων απεικονιστικών μεθόδων, όπως η απεικόνιση με MRI και με μυοσκελετικό υπέρηχο [48]. Δεδομένων όλων αυτών, καθώς και των διαφορών στο σχεδιασμό των επιδημιολογικών μελετών [267–270], τα αποτελέσματα σχετικά με τη θνησιμότητα των ασθενών με ΨΑ είναι αντικρουόμενα (Πίνακας 13). Έτσι, ενώ οι Shbeeb [267] και Buckley [270] αποκλείουν μια αυξημένη θνησιμότητα των πασχόντων από ΨΑ, δυο μελέτες από την κλινική του Τορόντο υποστηρίζουν μια υψηλότερη θνησιμότητα, με τάση, ωστόσο, να υποχωρεί με το χρόνο [268,269].

Ένας αριθμός μελετών έχουν επίσης ασχοληθεί με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα στην ΨΑ. Στην προαναφερθείσα μελέτη του Han, οι ασθενείς με ΨΑ είχαν συχνότερα αγγειοεγκεφαλική νόσο, ισχαιμική καρδιακή νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αγγειακή νόσο, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και αρτηριακή υπέρταση από την ομάδα ελέγχου. Οι λόγοι επιπολασμού (κατώτερο-ανώτερο όριο του CI) για τους πάσχοντες από ΨΑ σε σχέση με τους μάρτυρες ήταν 1,3 (1,1-1,7) για την αγγειοεγκεφαλική νόσο, 1,3 (1,1-1,5) για την ισχαιμική καρδιακή νόσο, 1,5 (1,1-2) για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, 1,6 (1,2-2) για την περιφερική αγγειακή νόσο, 1,3 (1,2-1,4) για την υπέρταση, 1,2 (1,1-1,3) για την υπερλιπιδαιμία και 1,5 (1,4-1,7) για το διαβήτη [258]. Σε μια προοπτική μελέτη στην οποία ασθενείς με ΨΑ παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο για 8,3 έτη, ο τυποποιημένος λόγος επιπολασμού ήταν σημαντικά αυξημένος για τη στηθάγχη (1,97, 95% CI 1,24-3,12), το έμφραγμα του μυοκαρδίου (2,57, 95% CI 1,73-3,8) και την υπέρταση (1,9, 95% CI 1,59-2,27), αλλά όχι για τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και τα αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια. Επιπλέον, στην ανάλυση παλινδρόμησης η σοβαρή ψωρίαση με βάση το δείκτη PASI (Psoriasis Area and Severity Index, Δείκτης έκτασης και σοβαρότητας της ψωρίασης) μαζί με το διαβήτη και τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο για το πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο [271]. Παραπέρα, σε μια συγχρονική μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν ασθενείς με PA και ΨΑ όσον αφορά τη μη-θανατηφόρο καρδιαγγειακή νόσο, ο επιπολασμός τέτοιων καρδιαγγειακών επεισοδίων υπολογίστηκε στο 10% των πασχόντων από ΨΑ, ποσοστό παρόμοιο με αυτό που μετρήθηκε στους πάσχοντες από PA (12,4%) [272].

Πίνακας 13. Σύνοψη μελετών θνησιμότητας από όλες τις αιτίες και από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό					
<i>Συγγραφέας, έτος [βιβλιογραφία]</i>	<i>Περίοδος παρακολούθησης</i>	<i>Πλήθος ασθενών</i>	<i>SMR από όλα τα αίτια</i>	<i>SMR λόγω ΚΑΝ</i>	<i>% θάνατοι λόγω ΚΑΝ</i>
Shbeeb, 2000 [267]	1982-1992	66	Επιβίωση παρόμοια με του γενικού πληθυσμού		
Wong, 1997 [268]	1978-1994	428	1,62 (95% CI 1,21- 2,12)	1,33 (95% CI 7,72-21,53)	36,2%
Ali, 2007 [269]	1978-2004	680	1,36 (95% CI 1,12- 1,64)		24,5%
Buckley, 2010 [270]	1985-ΜΔ	453	0,82(95% CI 0,58- 1,13)		38%
Ahlehoff, 2011 [273]	1997-2006	607	1,74 (95% CI 1,32–2,3)*	1,84 (95% CI 1,11–3,06)*	
* <i>Rate ratio</i>					
<i>SMR: standardized mortality ratio, ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή νόσος, CI: confidence interval, ΜΔ: μη διαθέσιμο</i>					

Τέλος, ορισμένες πρόσφατες μελέτες εξέτασαν το θέμα των συννοσηροτήτων στην ΨΑ σε σύγκριση με την ψωρίαση. Η πρώτη, μια πανεθνική δανέζικη μελέτη, κατέληξε στο ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου ή καρδιαγγειακού θανάτου σε ασθενείς με ΨΑ ήταν παρόμοιος με αυτόν της σοβαρής ψωρίασης και συγκρίσιμος με τον κίνδυνο που επιφέρει ο σακχαρώδης διαβήτης [273]. Επίσης, μια καναδική μελέτη κοόρτης βρήκε αυξημένο επιπολασμό καρδιαγγειακής νόσου (καθώς και υπέρτασης, υπερλιπιδαιμίας, διαβήτη και παχυσαρκίας) σε ασθενείς με ΨΑ σε σύγκριση με ασθενείς με ψωρίαση. Εντούτοις, μετά προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, τη διάρκεια της ψωρίασης, τη φαρμακευτική αγωγή, το PASI και άλλους παράγοντες, μόνο η υπέρταση εξακολουθούσε να είναι στατιστικά συχνότερη στους πάσχοντες από ΨΑ σε σχέση με τους ασθενείς με ψωρίαση [274]. Συμπερασματικά, η ΨΑ φαίνεται ότι επιφέρει έναν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, αν και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί ο βαθμός στον οποίο η δερματική ή η αρθρική νόσος συμβάλλουν ανεξάρτητα σε αυτόν τον αυξημένο κίνδυνο.

Μεταβολικές διαταραχές στις σπονδυλαρθρίτιδες

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Πέρα από την ανάλυση της ευμεγέθους βάσης δεδομένων του Han, η οποία έδειξε ότι οι ασθενείς με ΑΣ τύγχαναν συχνότερα της διάγνωσης της υπερλιπιδαιμίας από τους μάρτυρες [258], αρκετές μελέτες (αν και οι περισσότερες με μικρό αριθμό ασθενών) έχουν προβεί σε συγκρίσεις του λιπιδικού προφίλ ασθενών με ΑΣ με αυτό μαρτύρων με ποικίλα αποτελέσματα [275–289]. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση πάνω στο καρδιαγγειακό προφίλ των πασχόντων από ΑΣ, εκτιμήθηκε ότι, συνδυάζοντας όλες τις μελέτες, οι ασθενείς με ΑΣ είχαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων σε σχέση με τους μάρτυρες, αλλά δε διέφεραν τα επίπεδα LDL χοληστερόλης ούτε ο αθηρωματικός δείκτης [290]. Επιπλέον, μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα των λιπιδίων των ασθενών συσχετιζόνταν με αρκετούς κλινικούς ή/και εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής [284,291] και ότι οι διαφορές στα επίπεδα λιπιδίων μεταξύ ασθενών και μαρτύρων εξαφανίζονταν μετά προσαρμογή για τους δείκτες αυτούς [275].

Ο σακχαρώδης διαβήτης δεν ήταν συχνότερος στους ασθενείς με ΑΣ στη μελέτη του Han [258], ενώ και τα επίπεδα γλυκόζης ορού πασχόντων από ΑΣ σε πολλές μελέτες, όπως και στην προαναφερθείσα μετα-ανάλυση, ήταν συγκρίσιμα με αυτά των μαρτύρων [290]. Αντίθετα, η Bremander και συν. βρήκαν στη δική τους κοόρτη με ΑΣ αυξημένη συχνότητα σακχαρώδους διαβήτη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό [262]. Συνεπώς, η συσχέτιση ΑΣ και διαβήτη παραμένει αμφιλεγόμενη. Επιπλέον, δύο μελέτες έχουν δείξει έναν υψηλότερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΑΣ συγκριτικά με μάρτυρες [277,284]. Και οι δύο επίσης έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΑΣ είχαν σημαντικά υψηλότερη αρτηριακή πίεση, αν και στην παραπάνω μετα-ανάλυση κανένα από τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου, πέρα από την HDL χοληστερόλη, δεν ήταν σημαντικά διαταραγμένο σε σχέση με τους μάρτυρες [290]. Αντίθετα, μια τρίτη μελέτη απέτυχε να δείξει μεγαλύτερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου στην ΑΣ [292].

Η υπερομοκυστεϊναιμία (δηλαδή επίπεδα ομοκυστεΐνης >15 $\mu\text{mol/L}$) έχει βρεθεί στα πλαίσια μιας μελέτης ότι ήταν σημαντικά συχνότερη σε ασθενείς με ΑΣ παρά στους μάρτυρες, ενώ μάλιστα η παρουσία της συσχετιζόταν με χειρότερη λειτουργικότητα και υψηλότερη ΤΚΕ [293]. Σε μια άλλη συγχρονική μελέτη, οι ασθενείς με ΑΣ είχαν επίσης υψηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης συγκριτικά με τους μάρτυρες. Σε αυτήν τη μελέτη τα επίπεδα ομοκυστεΐνης ήταν υψηλότερα σε αυτούς που λάμβαναν SSZ με ή χωρίς MTX σε σχέση με όσους λάμβαναν ΜΣΑΦ μόνο. Ωστόσο, τα επίπεδα ομοκυστεΐνης δε συσχετιζόνταν με την κατάσταση ενεργότητας της ΑΣ [294]. Τέλος, η ADMA, ένας αναστολέας της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), έχει βρεθεί σημαντικά αυξημένη σε τρεις συγχρονικές μελέτες ασθενών με ΑΣ. Τα επίπεδα ADMA του ορού ή πλάσματος συσχετιζόνταν με την ύπαρξη της ΑΣ, δείκτες σκελετικής κινητικότητας, την ΤΚΕ και τη CRP [283,286,295]. Αν και αυτό θα μπορούσε να έχει προεκτάσεις αναφορικά με την αγγειακή λειτουργία, καμιά συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα ADMA και σε δείκτες αγγειακής μορφολογίας και λειτουργικότητας δεν τεκμηριώθηκε [286,295]. Σημειωτέον, σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών με PA, καμιά συσχέτιση δε βρέθηκε επίσης ανάμεσα στα επίπεδα ADMA και σε παραμέτρους μικρο- ή μακροαγγειακής λειτουργικότητας, παρότι οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ADMA από τους μάρτυρες [296]. Προφανώς, οι πιθανές συσχετίσεις μεταξύ χρόνιας αρθρίτιδας, ADMA και αγγειακής δυσλειτουργίας χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Στη μελέτη του Han, οι ασθενείς με ΨΑ τύγχαναν της διάγνωσης της υπερλιπιδαιμίας και του σακχαρώδους διαβήτη συχνότερα από τους μάρτυρες [258]. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν επίσης ερευνήσει το λιπιδαιμικό προφίλ στην ΨΑ (Πίνακας 14) [297–302]. Το τυπικότερο και συχνότερα απαντώμενο εύρημα είναι μια σημαντικά χαμηλότερη HDL χοληστερόλη συγκριτικά με τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, ενώ μια μελέτη δε βρήκε άλλες διαφορές στο λιπιδικό προφίλ των ασθενών με ΨΑ (πλην της χαμηλότερης HDL και του HDL₃ κλάσματός της), όταν εστίασε σε ασθενείς με ενεργό νόσο, ήταν εμφανής επιπλέον μια πτώση στην ολική και την LDL χοληστερόλη συγκριτικά με την ομάδα των μαρτύρων. Μάλιστα, η παραγωγή της LDL στην ΨΑ παρουσίαζε εκτροπή προς το πιο αθηρογόνο κλάσμα της LDL₃ [297]. Σε άλλη μελέτη, τα επίπεδα HDL χοληστερόλης και απολιποπρωτεΐνης AI (ApoAI) συσχετιζόνταν αντίστροφα με τη CRP, ενώ οι λόγοι ολική χοληστερόλη/HDL χοληστερόλη και ApoB/ApoAI σχετιζόνταν θετικά με τη CRP [300].

Τρεις μελέτες έχουν επίσης ερευνήσει το μεταβολικό σύνδρομο στην ΨΑ. Η πρώτη δε βρήκε καμιά διαφορά στον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου στους πάσχοντες από ΨΑ, αν και η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν συχνότερα στους ασθενείς με ΨΑ, ακόμη και μετά προσαρμογή για το δείκτη μάζας σώματος [300]. Σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών με ΨΑ, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 58,1%, ενώ η αντίστοιχη συχνότητα στον πληθυσμό του Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ήταν 35,2% [303]. Τέλος, η τρίτη μελέτη έδειξε ότι το μεταβολικό σύνδρομο ήταν σημαντικά συχνότερο σε ασθενείς με ΨΑ παρά σε υγιείς μάρτυρες με ένα λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) 2,68 (95% CI 1,60–4,50). Σε σύγκριση με υγιή άτομα οι πάσχοντες από ΨΑ είχαν μεγαλύτερη περίμετρο μέσης, ενώ συγκριτικά με ασθενείς με PA και ΑΣ είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα για κεντρική παχυσαρκία, διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας, υπετριγλυκεριδαιμία και χαμηλή HDL χοληστερόλη [292]. Όσο για τα επίπεδα ADMA, σε μια συγχρονική μελέτη βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα στους πάσχοντες από ΨΑ παρά στους μάρτυρες, ενώ επίσης συσχετιζόνταν σημαντικά με την υπολειπόμενη στεφανιαία ροή (coronary flow reserve). Ωστόσο, καμιά συσχέτιση δε διαπιστώθηκε μεταξύ των επιπέδων ADMA και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness [IMT]) των καρωτίδων, του DAS28 ή του PASI [302]. Συμπερασματικά, αρκετές μεταβολικές διαταραχές φαίνεται πως είναι παρούσες

Πίνακας 14. Σύνοψη μελετών οι οποίες προβαίνουν σε σύγκριση των επιπέδων λιπιδίων ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα με αυτά ατόμων-μαρτύρων (τα βέλη προς τα άνω ή κάτω υποδηλώνουν στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε σχέση με τους μάρτυρες, τα οριζόντια βέλη υποδηλώνουν απουσία σημαντικής διαφοράς)

<i>Συγγραφέας, έτος [βιβλιογραφία]</i>	<i>Πλήθος ασθενών με ΨΑ</i>	<i>Πλήθος μαρτύρων</i>	<i>Chol</i>	<i>HDL-C</i>	<i>LDL-C</i>	<i>Trg</i>	<i>Chol/HDL</i>
Jones, 2000 [297]	50	50	↔	↓	↔	↔	↔
Kimhi, 2007 [298]	47 (μεγαλύτερης ηλικίας από τους μάρτυρες)	100	↑	↓	↑	↑	ΜΔ
Gonzalez-Juanatey, 2007 [299]	59	59	↔	↔	↔	↔	ΜΔ
Tam, 2008 [300]	102	82	↓	↔	↓	↔	↓
Eder, 2008 [301]	40	40	↔	↓	↔	↔	ΜΔ
Atzeni, 2011 [302]	22	35	↔	ΜΔ	ΜΔ	↔	ΜΔ
<i>Chol: ολική χοληστερόλη, HDL-C: χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, LDL-C: χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, Trg: τριγλυκερίδια, ΜΔ: μη διαθέσιμο</i>							

στους ασθενείς με ΨΑ, ενώ κάποιες από αυτές ενδεχομένως σχετίζονται με την παρουσία της φλεγμονής.

Προκλινική αθηροσκλήρυνση στις σπονδυλαρθρίτιδες

Διάφορες μη-επεμβατικές μέθοδοι έχουν αναπτυχθεί με σκοπό την ανίχνευση πρώιμων μορφολογικών ή λειτουργικών μεταβολών των αγγείων και τελικά την πρόβλεψη της πιθανής μελλοντικής εμφάνισης κλινικής καρδιαγγειακής νόσου. Η μέτρηση του IMT των καρωτίδων με υπέρηχο είναι μια καθιερωμένη μέθοδος [304], ενώ άλλες περιλαμβάνουν τη μέτρηση της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής, την ανάλυση του αρτηριακού σφυγμικού κύματος, την υπολειπόμενη στεφανιαία ροή (για τις στεφανιαίες αρτηρίες) κá. Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την προκλινική αθηροσκλήρυνση στην ΑΣ [276,277,279–282,285–289,305] και την ΨΑ [298,299,301,302,306–309]. Οι περισσότερες έχουν αναδείξει μορφολογικές ή/και λειτουργικές διαταραχές και έχουν βρει συσχετίσεις των ανευρεθεισών διαταραχών με την παρουσία/διάρκεια της ΣπΑ, με ποικίλες εκφράσεις της ενεργότητας της νόσου, της λειτουργικότητας ή της μετρολογίας και ένα φάσμα εργαστηριακών παραμέτρων. Ιδιαίτερα για το IMT των καρωτίδων, μεταξύ 10 μελετών που συνέκριναν ασθενείς με ΑΣ και μάρτυρες, 5 μελέτες συμπέραναν ότι οι ασθενείς με ΑΣ είχαν μεγαλύτερο IMT (Πίνακας 15). Επιπλέον, μια μετα-ανάλυση 6 μελετών πάνω στο ίδιο ζήτημα κατέληξε στο ίδιο συμπέρασμα [290]. Στην περίπτωση της ΨΑ, μεταξύ 7 μελετών σχετικά με το IMT των καρωτίδων, οι 6 έδειξαν ότι οι πάσχοντες από ΨΑ είχαν σημαντικά αυξημένο IMT συγκριτικά με τους μάρτυρες (Πίνακας 16). Άλλες μορφολογικές και λειτουργικές διαταραχές που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΑΣ και ΨΑ στα πλαίσια μελετών και αναφερόμενες συσχετίσεις τους με χαρακτηριστικά της νόσου φαίνονται στους Πίνακες 15 και 16.

Πίνακας 15. Σύνοψη μελετών προκλινικής αθηροσκληρότητας σε ασθενείς με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα				
<i>Συγγραφέας, έτος [βιβλιογραφία]</i>	<i>Πλήθος ασθενών με ΑΣ</i>	<i>Πλήθος μαρτύρων</i>	<i>Μέτρο αγγειακής μορφολογίας ή λειτουργίας</i>	<i>Συσχετίσεις</i>
Hamdi, 2012 [289]	60	60	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΑΣ)>(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: Ηλικία έναρξης ΑΣ, BASDAI, ASDAS, BASFI, Σφαιρική εκτίμηση σπονδυλικού πόνου σε VAS, δείκτης Schober, BASMI, TKE, CRP, mSASSS
Erre, 2011 [286]	17	17	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΑΣ)=(Μ) • FMD: (ΑΣ)=(Μ) • Αρτηριακή ακαμψία: (ΑΣ)=(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: Αύξηση αορτικής πίεσης, κάπνισμα
Bodnár, 2011 [288]	43	40	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΑΣ)>(Μ) • FMD: (ΑΣ)<(Μ) • PWV: (ΑΣ)>(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT & PWV: Διάρκεια νόσου, BASFI, μετρολογία
Cece, 2011 [287]	45	30	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΑΣ)>(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: Διάρκεια νόσου (θετικά), παραοξονόση (αντίστροφα)
Peters, 2010 [285]	59	30	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΑΣ)>(Μ) • Αρτηριακή ακαμψία: (ΑΣ)=(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: Ηλικία, BMI • Αρτηριακή ακαμψία: Ηλικία, BMI, Trg, TC, διάρκεια νόσου (όλα αντίστροφα)
Van Eijk, 2009 [305]	15	12	<ul style="list-style-type: none"> • EDV: (ΑΣ)<(Μ)* • Επιστράτευση τριχοειδών: (ΑΣ)<(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • ΔEDV: ΔTKE
Gonzalez-Juanatey, 2009 [282]	64	64	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΑΣ)>(Μ) • Πλάκες: (ΑΣ)>(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • Πλάκες: TKE κατά τη διάγνωση της ΑΣ, διάρκεια ΑΣ
Choe, 2008 [280]	28	27	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΑΣ)=(Μ) • Αρτηριακή ελαστικότητα: (ΑΣ)=(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: BASDAI, WHR, ηλικία
Mathieu, 2008 [279]	60	60	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΑΣ)≥(Μ) • Αρτηριακή ακαμψία: (ΑΣ)=(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: Κάπνισμα, WHR, ΑΠ
Caliskan, 2008 [281]	40	35	<ul style="list-style-type: none"> • CFR: (ΑΣ)<(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • CFR: Βαθμός ιερολαγονίτιδας (αντίστροφα), TNFα ορού (αντίστροφα)
Malesci, 2007 [277]	24	19	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΑΣ)=(Μ) 	-
Sari, 2006 [276]	54	31	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΑΣ)=(Μ) • FMD: (ΑΣ)<(Μ) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: Ηλικία, BASMI

M: μάρτυρες, VAS: visual analog scale (οπτική αναλογική κλίμακα), FMD: flow-mediated dilatation (μεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή), PWV: pulse wave velocity (ταχύτητα σφυγμικού κύματος), TC: ολική χοληστερόλη, Trg: τριγλυκερίδια, EDV: Endothelium-dependent vasodilatation (Ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή), WHR: waist-to-hip ratio (λόγος περιμέτρου μέσης προς ισχίων), ΑΠ: αρτηριακή πίεση, CFR: coronary flow reserve (υπολειπόμενη στεφανιαία ροή)
**Προκληθείσα με ιοντοφόρηση ακετυλοχολίνης*

Πίνακας 16. Σύνοψη μελετών προκλινικής αθηροσκλήρυνσης σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα				
<i>Συγγραφέας, έτος [βιβλιογραφία]</i>	<i>Πλήθος ασθενών με ΨΑ</i>	<i>Πλήθος μαρτύρων</i>	<i>Μέτρο αγγειακής μορφολογίας ή λειτουργίας</i>	<i>Συσχετίσεις</i>
Atzeni, 2011 [302]	22	35	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΨΑ)=(M) • CFR: (ΨΑ)<(M) 	<ul style="list-style-type: none"> • CFR: ADMA (αντίστροφα)
Di Minno, 2011 [309]	224	305	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΨΑ)>(M)* 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT (θετικά): Ηλικία, άρρεν φύλο, κλασικά DMARDs, υπέρταση, πλήθος αγγειακών παραγόντων κινδύνου • IMT (αντίστροφα): Κλινική ύφεση
Contessa, 2009 [307]	41	41	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΨΑ)>(M) • FMD: (ΨΑ)<(M) 	<ul style="list-style-type: none"> • M-MAX: TKE, BASDAI
Tam, 2008 [308]	82	82	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΨΑ)>(M) • Πλάκες: (ΨΑ)>(M) 	<ul style="list-style-type: none"> • Πλάκες: Ηλικία διάγνωσης της ψωρίασης • IMT>95^η εκατοστιαία θέση: Glc, Trg
Eder, 2008 [301]	40	40	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΨΑ)>(M) • Πλάκες: (ΨΑ)>(M) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: Ηλικία, ΨΑ • Πλάκες: Ηλικία, Trg, προηγηθείσα χρήση πρεδνιζόνης
Gonzalez-Juanatey, 2007 [299]	59	59	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΨΑ)>(M) • Πλάκες: (ΨΑ)=(M) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: Ηλικία διάγνωσης της ΨΑ, διάρκεια ΨΑ, TC, LDL-C
Gonzalez- Juanatey, 2007 [306]	50	50	<ul style="list-style-type: none"> • FMD: (ΨΑ)<(M) 	<ul style="list-style-type: none"> • FMD: Ηλικία, CRP & ESR κατά τη διάγνωση της ΨΑ
Kimhi, 2007 [298]	47	100	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: (ΨΑ)>(M) 	<ul style="list-style-type: none"> • IMT: Ηλικία, διαβήτης διάρκεια της αρθρίτιδας

M: μάρτυρες, CFR: coronary flow reserve (υπολειπόμενη στεφανιαία ροή), FMD: flow-mediated vasodilatation (μεσολαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή), M-MAX: αθροιστικός μέσος των υψηλότερων IMT, Glc: γλυκόζη, Trg: τριγλυκερίδια, TC: ολική χοληστερόλη, LDL-C: χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης,
** Η διαφορά περιοριζόταν μεταξύ ασθενών με ΨΑ και μαρτύρων χωρίς αγγειακούς παράγοντες κινδύνου*

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα παρουσιάζουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου έγινε με την καταγραφή των κλασικών παραγόντων κινδύνου, αλλά και με την έρευνα για ύπαρξη υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης μέσω υπερηχογραφικής μέτρησης του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων. Τα ευρήματα ερμηνεύθηκαν έχοντας ως αναφορά έναν πληθυσμό αποτελούμενο από προφανώς υγιή άτομα παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Η συμμετοχή της σπονδυλαρθρίτιδας σε μια πιθανή ενίσχυση του καρδιαγγειακού κινδύνου διερευνήθηκε μέσω στατιστικών μεθόδων συσχέτισης και πολυπαραγοντικής ανάλυσης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Οι ασθενείς που περιλήφθηκαν στη μελέτη προέρχονται από τον πληθυσμό των ασθενών που εξετάσθηκαν στο Ρευματολογικό Εξωτερικό Ιατρείο ή νοσηλεύθηκαν στη Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων μεταξύ Ιανουαρίου 2008 και Ιουλίου 2010. Κατάλληλοι ήταν όσοι ασθενείς έπασχαν ή διαγνώσθηκαν για πρώτη φορά από σπονδυλαρθρίτιδα κατά το διάστημα αυτό. Η διάγνωση της σπονδυλαρθρίτιδας έγινε με βάση τα κριτήρια της ESSG [14] (Εικόνα 2, σελ. 7). Περαιτέρω, η ταξινόμηση στις επιμέρους μορφές σπονδυλαρθρίτιδας έγινε με βάση τα τροποποιημένα κριτήρια της Νέας Υόρκης του 1984 [18] (Πίνακας 2, σελ. 8) για την ΑΣ, και τα κριτήρια CASPAR [20] για την ΨΑ (Πίνακας 3, σελ. 9). Οι ασθενείς έπρεπε να είναι τουλάχιστον 18 ετών κατά το χρόνο της αρχικής εξέτασης και να έχουν συγκατατεθεί για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ενεργός λοίμωξη, η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη, άλλη αρρυθμιστή ενδοκρινική νόσος, γενετικές διαταραχές των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών, η συνύπαρξη άλλου συστηματικού αυτοάνοσου νοσήματος πέραν όσων εμπίπτουν στο φάσμα των σπονδυλαρθριτίδων, η κατάχρηση αλκοόλ, η ηπατική ανεπάρκεια, η προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <30 ml/min), η σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (λειτουργικής κλάσης III ή IV κατά την Καρδιολογική Εταιρεία της Νέας Υόρκης, [New York Heart Association, NYHA]), η ύπαρξη νεοπλασματικής νόσου, καθώς και η κύηση και η γαλουχία.

Η ομάδα ελέγχου (μάρτυρες) συστάθηκε από προφανώς υγιή άτομα που προέρχονταν από τους εργαζόμενους του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, το γενικό πληθυσμό της περιοχής, καθώς και από ασθενείς οι οποίοι εξετάστηκαν στο Εξωτερικό Ρευματολογικό Ιατρείο λόγω εκφυλιστικής αρθροπάθειας. Εκτός από οστεοαρθρίτιδα, οι μάρτυρες θα έπρεπε να μην πάσχουν από άλλο χρόνιο νόσημα, να μη λαμβάνουν χρόνια φάρμακα και να μην πληρούν κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών.

Η μελέτη είχε 2 κύρια μέρη. Το πρώτο σχεδιάστηκε ως συγχρονική μελέτη (cross-sectional), ενώ το δεύτερο ως προοπτική μελέτη κοόρτης. Όσον αφορά το πρώτο, σε όλους τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης καταγράφηκαν από το ιστορικό τους τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά, η ύπαρξη κλινικής αθηροσκληρυντικής καρδιαγγειακής νόσου (συγκεκριμένα στεφανιαίας νόσου, αγγειακής εγκεφαλικής νόσου και περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας), καθώς και οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, δηλαδή αρτηριακή υπέρταση, κάπνισμα και οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Το κάπνισμα εκφράστηκε ως δυαδική μεταβλητή (καπνιστές και ουδέποτε καπνιστές). Ως οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου ορίστηκε η εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε συγγενείς πρώτου βαθμού ηλικίας μικρότερης των 55 ετών για άνδρες και των 65 ετών για γυναίκες. Επίσης καταγράφηκε η ηλικία έναρξης της σπονδυλαρθρίτιδας και η λαμβανόμενη κατά το χρόνο της εξέτασης θεραπεία.

Από τη φυσική εξέταση καταγράφηκε το ύψος, το βάρος, η περίμετρος μέσης (στο οριζόντιο επίπεδο που διέρχεται από το μέσο της απόστασης μεταξύ του κατώτατου ορίου του πλευρικού τόξου και του άνω ορίου των λαγόνιων ακρολοφιών), η περίμετρος ισχίων (στο οριζόντιο επίπεδο που διέρχεται από το ύψος των μειζόνων τροχαντήρων) και η αρτηριακή πίεση. Η τελευταία λαμβανόταν και από τους 2 βραχίονες σε καθιστή θέση του εξεταζομένου μετά ηρεμία επί πεντάλεπτο με τη χρήση επιτοίχιου υδραργυρικού σφυγμομανομέτρου βάσει της δόκιμης τεχνικής και καταγραφόταν η μέγιστη τιμή από τα δύο άνω άκρα. Από τις μετρήσεις αυτές υπολογίστηκε το BMI ως ο λόγος του βάρους (σε kg) προς το τετράγωνο του ύψους (σε m), ο λόγος περιμέτρου μέσης προς την περίμετρο των ισχίων και η πίεση παλμού, δηλαδή η αριθμητική διαφορά συστολικής από τη διαστολική πίεση.

Η ρευματολογική εξέταση περιλάμβανε τον υπολογισμό των δεικτών BASDAI, BASFI, DAS28 και PASI. Ο δείκτης BASDAI εκφράζει την ενεργότητα της ΑΣ και υπολογίζεται αριθμητικά από τις τιμές που δίνει ο ασθενής βάσει μιας αριθμητικής κλίμακας από το 0 ως το 10 απαντώντας σε 6 ερωτήσεις που αφορούν αντίστοιχα στην ένταση της κόπωσης, της αξονική προσβολής, της περιφερικής προσβολής, της ενθεσίτιδας, καθώς και την ένταση και τη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας (Εικόνα 19) [310]. Στην παρούσα μελέτη η τιμή του BASDAI υπολογίστηκε για όλους τους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα και όχι μόνο για αυτούς με ΑΣ, διότι κατά το σχεδιασμό του πρωτοκόλλου της παρούσας δεν υπήρχε άλλο εργαλείο έκφρασης της έντασης των διάφορων τύπων μυοσκελετικής προσβολής στις σπονδυλαρθρίτιδες. Ο δείκτης DAS28 έχει επινοηθεί ως μέτρο της ενεργότητας της ΡΑ [311], ωστόσο, στα πλαίσια κλινικών μελετών (όπως και στην παρούσα) έχει χρησιμοποιηθεί και για την έκφραση της ενεργότητας της περιφερικής αρθρίτιδας σε ασθενείς με ΨΑ [137]. Ο υπολογισμός του γίνεται με βάση τύπο, ο οποίος λαμβάνει υπόψη του το πλήθος των διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων από ένα σύνολο 28 αρθρώσεων άμφω (ώμοι, αγκώνες, πηχεοκαρπικές, μετακαρπιοφαλαγγικές, εγγύς μεσοφαλαγγικές και γόνατα), την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (σε mm/h) και την εκτίμηση του ασθενούς για τη γενική υγεία του σε μια οπτική αναλογική κλίμακα 0-100 mm, όπου το 0 αντιπροσωπεύει τη βέλτιστη και το 100 τη χειρότερη εκτίμηση.

$$DAS28 = 0,56 \times \sqrt{Ευαίσθητες28} + 0,28 \times \sqrt{Διογκωμένες28} + 0,7 \\ \times \ln(TKE) + 0,014 \times σφαιρική\ εκτίμηση$$

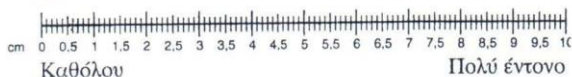
Ο δείκτης BASFI έχει αναπτυχθεί για την έκφραση της λειτουργικότητας των ασθενών με ΑΣ [312], και, όπως το BASDAI, στην μελέτη αυτή χρησιμοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα. Αποτελεί το μέσο όρο των τιμών που δίνει ο ασθενής με βάση μια αριθμητική κλίμακα 0-10 απαντώντας σε 10 ερωτήσεις που αφορούν δραστηριότητες της καθημερινότητας (Εικόνα 20). Τέλος, ο δείκτης PASI εκφράζει τη βαρύτητα και την έκταση της δερματικής προσβολής από την ψωρίαση [313]. Ο υπολογισμός του βασίζεται στην εκτίμηση (σε μια κλίμακα 0-4) της έντασης του ερυθήματος, της απολέπισης και του πάχους των ψωριασικών βλαβών, καθώς και της ποσοστιαίας έκτασης που καταλαμβάνουν σε κάθε προσβεβλημένο μέλος. Ο υπολογισμός γίνεται ξεχωριστά

για την κεφαλή, τον κορμό, τα άνω και τα κάτω άκρα και από τις επιμέρους βαθμολογίες προκύπτει η τελική τιμή του PASI.

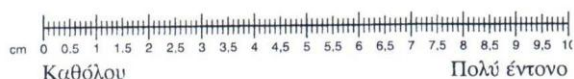
BASDAI

Όνοματεπώνυμο Ασθενούς _____ Ημερομηνία _____

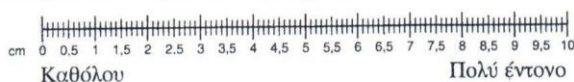
1. Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο κόπωσης / εξάντλησης;



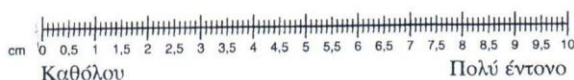
2. Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πόνου που είχατε στον αυχένα, πλάτη και ισχία;



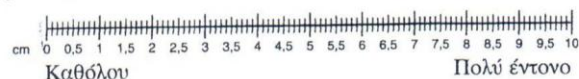
3. Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πόνου - οιδήματος στις άλλες αρθρώσεις εκτός του αυχένα - πλάτης - ισχίων;



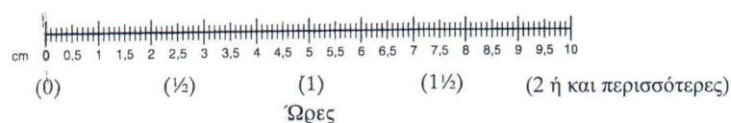
4. Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο ενόχλησης από περιοχές ευαίσθητες στο άγγιγμα ή στην πίεση;



5. Πώς θα περιγράφατε το συνολικό επίπεδο πρωινής δυσκαμψίας από τη στιγμή που ξυπνάτε;



6. Πόση ώρα διαρκεί η πρωινή δυσκαμψία από την στιγμή που ξυπνήσατε;



Εικόνα 19. Ελληνική εκδοχή του ερωτηματολογίου του δείκτη BASDAI, ο οποίος υπολογίζεται ως ο μέσος όρος των ερωτήσεων 1-4 και της μέσης τιμής των ερωτήσεων 5 και 6.

BASFI

Ημερομηνία: .../.../...

Σημειώστε με μια κάθετη γραμμή την ικανότητά σας να πραγματοποιείτε τα παρακάτω κατά την τελευταία εβδομάδα

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: ΒΟΗΘΗΜΑ ΕΙΝΑΙ ΚΑΘΕ ΕΡΓΑΣΙΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΒΟΗΘΑ ΝΑ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΜΙΑ ΠΡΑΞΗ.

1. Να βάλετε την κάλτσα ή το καλτσόν χωρίς βοήθεια ή βοήθημα (π.χ. λαβή για κάλτσες).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Εύκολα _____ Δύσκολα

2. Να σκύψετε εμπρός με τη μέση για να πιάσετε ένα μολύβι από το πάτωμα χωρίς βοήθημα.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Εύκολα _____ Δύσκολα

3. Να φτάσετε ένα ψηλό ράφι χωρίς βοήθεια ή βοήθημα.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Εύκολα _____ Δύσκολα

4. Να σηκωθείτε από καρέκλα χωρίς μπράτσα χωρίς να χρησιμοποιήσετε τα χέρια σας ή άλλη βοήθεια.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Εύκολα _____ Δύσκολα

5. Να σηκωθείτε από το πάτωμα ενώ είστε ξαπλωμένος/η με την πλάτη χωρίς βοήθεια.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Εύκολα _____ Δύσκολα

6. Να σταθείτε σε όρθια στάση (χωρίς στήριγμα) επί 10 λεπτά χωρίς να νιώσετε δυσφορία.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Εύκολα _____ Δύσκολα

7. Να ανεβείτε 12-15 σκαλοπάτια χωρίς να χρειαστεί να πιαστείτε από την κουπαστή ή να χρησιμοποιήσετε κάποιο βοήθημα (ένα πόδι σε κάθε σκαλί).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Εύκολα _____ Δύσκολα

8. Να κοιτάξετε πίσω από τον ώμο σας χωρίς να γυρίσετε το σώμα σας.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Εύκολα _____ Δύσκολα

9. Να κάνετε δραστηριότητες που απαιτούν φυσική κατάσταση (π.χ. ασκήσεις φυσιοθεραπείας, κηπουρική, αθλήματα).

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Εύκολα _____ Δύσκολα

10. Να πραγματοποιήσετε τις δραστηριότητες μιας ολόκληρης ημέρας στο σπίτι ή στην δουλειά.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Εύκολα _____ Δύσκολα

Εικόνα 20. Ελληνική εκδοχή του ερωτηματολογίου του δείκτη BASFI, ο οποίος υπολογίζεται ως ο μέσος όρος των ερωτήσεων 1-10.

Όλοι οι ασθενείς κατόπιν έδωσαν δείγμα αίματος για τη μέτρηση δεικτών φλεγμονής (TKE, CRP, ινωδογόνο), βιοχημικών παραμέτρων του λιπιδικού προφίλ [χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL χοληστερόλη, ApoAI, ApoB, ApoE, Lp(a)], καθώς και της γλυκόζης και του ουρικού οξέος ορού. Η αιμοληψία έγινε μετά δωδεκάωρη νηστεία και ο προσδιορισμός των παραπάνω βιοχημικών παραμέτρων έγινε στο ίδιο εργαστήριο με τη βοήθεια αναλυτή Κλινικής Χημείας τύπου Olympus AU560 (Hamburg, Germany), ενώ ειδικά ο προσδιορισμός των απολιποπρωτεϊνών έγινε με νεφελομετρία με τη χρήση νεφελομετρητή τύπου Behring BN100 και αντιδραστηρίων από τη Dade-Behring Holding GmbH (Liederbach, Germany). Με βάση τα αποτελέσματα των μετρήσεων υπολογίστηκε η τιμή της LDL ορού από τον τύπο του Friedewald ($LDL = \text{Χοληστερόλη} - HDL - 0,2 \times \text{Τριγλυκερίδια}$), εφόσον η τιμή των τριγλυκεριδίων δεν υπερέβαινε τα 400 mg/dL [314], καθώς και οι δυο παραλλαγές του αθηρωματικού δείκτη, δηλαδή ο λόγος ολική χοληστερόλη/HDL και ο λόγος ApoB/ApoAI ορού. Τέλος, με βάση το ιστορικό, τη φυσική εξέταση και τις βιοχημικές μετρήσεις κάθε ασθενής ή μάρτυρας ταξινομήθηκε ως προς την εκπλήρωση των αναθεωρημένων κριτηρίων για το μεταβολικό σύνδρομο κατά NCEP:ATP III ή κατά IDF (Πίνακας 10, σελ. 46). Στη διαδικασία ταξινόμησης, ωστόσο, δεν ελήφθη υπόψη στα κριτήρια η χρήση υπολιπιδαιμικού φαρμάκου.

Τέλος, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική εξέταση των καρωτίδων τους με σκοπό την μέτρηση του πάχους του IMT. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε σε συσκευή LOGIC 7 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) με τη χρήση τόσο B mode όσο και έγχρωμου Doppler, με γραμμική κεφαλή υψηλών συχνοτήτων 10 MHz. Η εξέταση έγινε με τον εξεταζόμενο σε ύπτια θέση και τον τράχηλο σε έκταση. Απεικονίστηκαν επαρκώς οι κοινές καρωτίδες, η έσω και η έξω καρωτίδα καθώς και οι σπονδυλικές αρτηρίες και εκτιμήθηκε η παρουσία αθηρωματικών αλλοιώσεων, τα φάσματα, οι ταχύτητες και η κατεύθυνση ροής των ανωτέρω αγγείων. Οι μετρήσεις του IMT των κοινών καρωτίδων πραγματοποιήθηκαν σε απόσταση 2 cm κεντρικά του διχασμού με επιμήκη προβολή του αγγείου. Ως τιμή IMT για κάθε εξεταζόμενο εκλήφθηκε η μέση τιμή του IMT της δεξιάς και της αριστερής κοινής καρωτίδας.

Ο ίδιος κλινικός και παρακλινικός έλεγχος διενεργήθηκε και στην ομάδα ελέγχου εκτός από τη μέτρηση των BASDAI, DAS28, BASFI, PASI, TKE, CRP και ινωδογόνου.

Το δεύτερο μέρος της μελέτης αποτέλεσε μια προοπτική μελέτη κοόρτης. Η κοόρτη συστήθηκε από ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα γενικότερα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, αλλά περιοριζόταν σε αυτούς στους οποίους η πρώτη διάγνωση της σπονδυλαρθρίτιδας έγινε κατά το διάστημα διεξαγωγής της μελέτης, δηλαδή από τον Ιανουάριο 2008 ως και τον Ιούλιο 2010 και οι οποίοι δεν λάμβαναν καμιά θεραπεία για φλεγμονώδη αρθρική νόσο, ανεξαρτήτως διάγνωσης, πέρα από ΜΣΑΦ. Έτσι, συγκεντρώθηκε μια κοόρτη εισδοχής (inception cohort) η οποία θα περιλάμβανε ασθενείς με νέα διάγνωση σπονδυλαρθρίτιδας (κοόρτη επίπτωσης, incidence cohort). Η παρακολούθηση των ασθενών αυτών διάρκεσε ένα έτος από τη στιγμή της έναρξης της ενδεικνυόμενης αντιρρευματικής θεραπείας και ο σκοπός ήταν η μελέτη των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ η νόσος είναι αθεράπευτη και ενεργός, αλλά και των ενδεχόμενων διαφοροποιήσεών τους υπό την επίδραση της αντιρρευματικής αγωγής. Έτσι, σε αυτούς τους ασθενείς ο κλινικός και αιματολογικός έλεγχος που περιγράφηκε παραπάνω για το συγχρονικό μέρος της μελέτης διενεργήθηκε τόσο κατά την είσοδο στην κοόρτη, όσο και 6 μήνες και 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας τους.

Η στατιστική ανάλυση έγινε χρησιμοποιώντας το πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS), έκδοση 17.0 για τα Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Τα δεδομένα ελέγχθηκαν ως προς την κανονικότητά τους με τις δοκιμασίες Shapiro–Francis ή Kolmogorov-Smirnov. Οι συγκρίσεις έγιναν με το t-test για δύο δείγματα, προκειμένου για παραμετρικές μεταβλητές, με το Wilcoxon Mann-Whitney U test για μη-παραμετρικές μεταβλητές και με τη δοκιμασία χ^2 για ποιοτικές μεταβλητές. Συσχετίσεις μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών αναζητήθηκαν με τις δοκιμασίες Pearson's correlation και Spearman's rank order correlation. Ανεξάρτητες συσχετίσεις μεταξύ της ύπαρξης της σπονδυλαρθρίτιδας και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου αναζητήθηκαν με την εφαρμογή ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης.

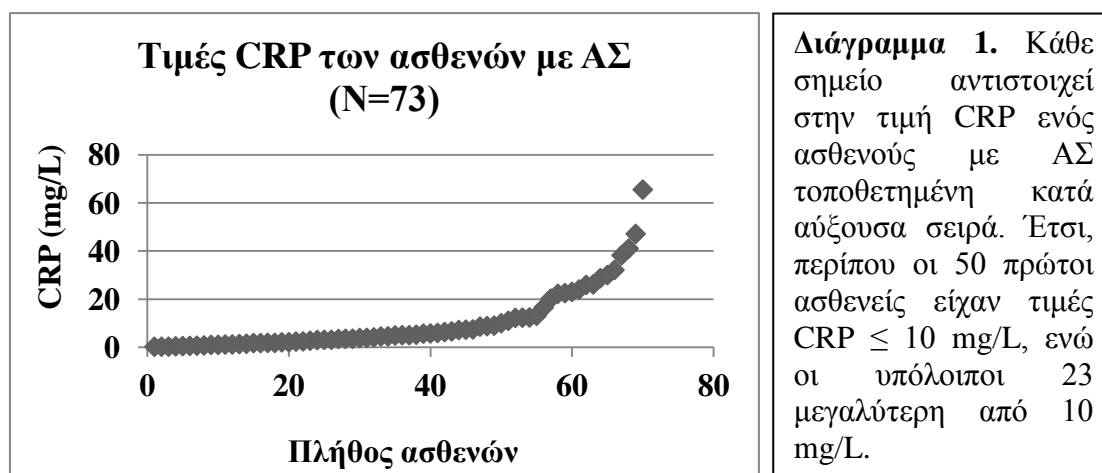
Στη μελέτη κοόρτης, οι συγκρίσεις πριν την έναρξη της θεραπείας, καθώς και 6 και 12 μήνες μετά έγιναν με το t-test για δείγματα κατά ζεύγη, προκειμένου περί παραμετρικών μεταβλητών, και με το Wilcoxon Signed Ranks test για μη παραμετρικές μεταβλητές. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ετέθη στο $p=0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

I. Συγχρονική Μελέτη

Χαρακτηριστικά των ασθενών

Συνολικά περιλήφθηκαν στη μελέτη 150 ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα (112 άνδρες, 38 γυναίκες) με μέση ηλικία (\pm τυπική απόκλιση, ΤΑ) τα 46,3 (\pm 12,8) έτη και με εύρος ηλικιών από 18 ως 82 έτη. Η ομάδα ελέγχου αποτελέσθηκε από 150 άτομα (112 άνδρες, 38 γυναίκες) με μέση ηλικία (\pm ΤΑ) τα 46,9 (\pm 13,6) έτη, η οποία ήταν παρόμοια με αυτήν των ασθενών ($p=0,677$). Από τους 150 ασθενείς, οι 73 είχαν ΑΣ, οι 71 ΨΑ, 2 είχαν αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα, 3 είχαν μη-ακτινολογική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα και σε έναν ασθενή η νόσος είχε ξεκινήσει ως νεανική μορφή σπονδυλαρθρίτιδας (όταν ήταν 11 ετών) και είχε προχωρήσει μέχρι και την ενήλικη ζωή. Η μέση διάρκεια (\pm ΤΑ) της σπονδυλαρθρίτιδας ήταν τα 12,8 (\pm 10,2) έτη κυμαινόμενη από μικρότερη του ενός έτους ως τα 45 έτη. Οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα ως σύνολο είχαν κατά μέσο όρο ήπια ως μετρίως ενεργό νόσο με μέση τιμή BASDAI 2,9 (εύρος τιμών 0-9,7), ήπια διαταραχή της λειτουργικότητας και ελαφρώς αυξημένους δείκτες φλεγμονής. Ενδεικτικά, η κατανομή των τιμών CRP στους ασθενείς με ΑΣ φαίνεται στο Διάγραμμα 1. Λάμβαναν θεραπεία με DMARDs σε ποσοστό 29,3%, με αντι-TNF α βιολογικούς παράγοντες σε ποσοστό 61,3% και με χαμηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών σε ποσοστό 8,7%. Τα χαρακτηριστικά της νόσου των ασθενών και η θεραπεία τους φαίνονται στον Πίνακα 17.



Πίνακας 17. Παράμετροι της νόσου των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη, τόσο ως σύνολο, όσο και ξεχωριστά για τις ομάδες ΑΣ και ΨΑ			
	<i>Σύνολο ασθενών</i>	<i>ΑΣ</i>	<i>ΨΑ</i>
N	150	73	71
Διάρκεια νόσου*, <i>έτη</i>	12,8 (10,2)	17,8 (10)	8,3 (8,1)
BASDAI*	2,9 (2,4)	2,4 (2,2)	3,3 (2,5)
BASFI*	3 (2,7)	3,1 (2,7)	2,7 (2,7)
DAS28*	-	-	3,3 (1,7)
PASI*	-	-	2,5 (4,5)
ΤΚΕ*, <i>mm/h</i>	23,2 (19,9)	17,8 (14,9)	28,5 (23,2)
CRP*, <i>mg/L</i>	12,4 (21,8)	10 (12,7)	14,1 (28,3)
Ινωδογόνο*, <i>mg/dL</i>	424,3 (127,6)	414 (110,6)	433,9 (138,7)
<i>Θεραπεία</i>			
DMARDs, %	29,3	19,2	42,3
Αντι-TNFα, %	61,3	75,3	49,3
Γλυκοκορτικοειδή, %	8,7	8,2	9,9
<i>*Οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπική απόκλιση)</i>			

Σύγκριση ασθενών και ομάδας ελέγχου

Τα σχετικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών και η σύγκρισή τους με τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά της ομάδας ελέγχου φαίνονται στον Πίνακα 18. Αναφορικά με τις καρδιαγγειακές συν-νοσηρότητες και τους παράγοντες κινδύνου 3 ασθενείς (2%) είχαν ιστορικό στεφανιαίας νόσου, 1 ασθενής (0,7%) είχε περιφερική αποφρακτική αρτηριοπάθεια, ενώ κανένας δεν είχε ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Επίσης 39 ασθενείς (26%) είχαν αρτηριακή υπέρταση, σε 18 ασθενείς (12%) υπήρχε οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου και 103 ασθενείς (68,7%) ήταν

ενεργοί καπνιστές ή είχαν υπάρξει καπνιστές στο παρελθόν. Η μέση έκθεση (\pm ΤΑ) στον καπνό ήταν 27,5 (\pm 22,2) pack-years με διάμεση τιμή τα 24 και εύρος 1-93 pack-years. Στην ομάδα ελέγχου ο επιπολασμός του καπνίσματος ήταν πολύ μικρότερος με μόνο 26 μάρτυρες (17,3%) να δηλώνουν καπνιστές ($p < 0,001$ σε σχέση με τους ασθενείς). Όσον αφορά τις σωματομετρικές μετρήσεις, οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα δε διέφεραν ως προς το BMI, αν και το WHR των ασθενών ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$). Τέλος, τόσο η συστολική, όσο και η πίεση παλμού ήταν κατά μέσο όρο σημαντικά χαμηλότερες στους ασθενείς από τους μάρτυρες.

Πίνακας 18. Δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα και σύγκριση με τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά της ομάδας ελέγχου			
	<i>Ασθενείς</i>	<i>Μάρτυρες</i>	<i>p</i>
N	150	150	-
Άρρενες, %	74,7	74,7	1,0
Θήλεις, %	25,3	25,3	1,0
Ηλικία*, <i>έτη</i>	46,3 (12,8)	46,9 (13,6)	0,677
BMI*, <i>kg/m²</i>	27 (4,6)	27,1 (4,2)	0,596
WHR*	0,933 (0,091)	0,869 (0,099)	<0,001
Συστολική πίεση*, <i>mmHg</i>	126,7 (21,7)	133,1 (18,1)	0,011
Διαστολική πίεση*, <i>mmHg</i>	81,5 (14,6)	84,2 (10,9)	0,083
Πίεση παλμού*, <i>mmHg</i>	45,2 (13)	48,9 (13)	0,006
Χρήση καπνού, %	68,7	17,3	<0,001
Χρήση στατίνης, %	14	0	-
Υπέρταση, %	26	0	-
Στεφανιαία νόσος, %	2	0	-
Αγγειοεγκεφαλική νόσος, %	0	0	-
Περιφερική αρτηριοπάθεια, %	0,7	0	-
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, %	12	10	0,725
*Οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπική απόκλιση)			

Το λιπιδικό προφίλ των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα και της ομάδας ελέγχου φαίνεται στον Πίνακα 19. Όπως προκύπτει, οι ασθενείς είχαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες τιμές ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και HDL χοληστερόλης, αλλά όχι LDL χοληστερόλης σε σχέση με τους μάρτυρες, γεγονός που συντέινε σε έναν στατιστικώς αυξημένο αθηρωματικό δείκτη (ολική χοληστερόλη/LDL χοληστερόλη). Τα αντίθετα, ωστόσο, διαπιστώθηκαν αναφορικά με τις απολιποπρωτεΐνες και την Lp(a). Οι ασθενείς είχαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερη τιμή ApoB, αλλά όχι ApoAI, ώστε ο λόγος ApoB/ApoAI να είναι ευνοϊκότερος στους ασθενείς παρά στην ομάδα ελέγχου, ενώ και τα επίπεδα ApoE και Lp(a) ήταν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερα στους ασθενείς παρά στους μάρτυρες. Τέλος, οι ασθενείς είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα ουρικού σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 19: Βιοχημικές παράμετροι σε ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα και σύγκριση με τα αντίστοιχα μεγέθη της ομάδας ελέγχου			
<i>Παράμετρος</i>	<i>Ασθενείς (N=150)</i>	<i>Μάρτυρες (N=150)</i>	<i>p</i>
Χοληστερόλη*, <i>mg/dL</i>	207,8 (36,7)	217,3 (39,3)	0,032
Τριγλυκερίδια*, <i>mg/dL</i>	122,3 (90,8)	127,4 (53,6)	0,018
HDL*, <i>mg/dL</i>	50,7 (12,9)	56,7 (11,7)	<0,001
LDL*, <i>mg/dL</i>	132,7 (33,3)	135,1 (35,4)	0,542
Χοληστερόλη/HDL*	4,287 (1,085)	3,948 (0,913)	0,007
ApoAI*, <i>mg/dL</i>	142,4 (26,4)	146,7 (30,2)	0,186
ApoB*, <i>mg/dL</i>	92,6 (23,8)	108,8 (32,2)	<0,001
ApoE*, <i>mg/L</i>	39,3 (21,3)	45,7 (15,9)	<0,001
Lp(a)†, <i>mg/dL</i>	6,5 (<2,44-122)	9,5 (<2,44-123)	0,02
ApoB/ApoAI*	0,671 (0,208)	0,774 (0,275)	0,003
Ουρικό*, <i>mg/dL</i>	5,4 (1,4)	4,8 (1,4)	0,011

*Οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπική απόκλιση), † Η τιμή είναι διάμεσος (εύρος)

Η σύγκριση του λιπιδικού προφίλ μεταξύ ασθενών και μαρτύρων επαναλήφθηκε μετά εξαίρεση των 21 ασθενών (12 με ΑΣ και 9 με ΨΑ) οι οποίοι λάμβαναν στατίνες. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 20, τα αποτελέσματα της σύγκρισης δε διέφεραν ουσιαστικά σε σχέση με αυτά που προέκυψαν, όταν η σύγκριση έγινε για το σύνολο των ασθενών. Μόνη ίσως εξαίρεση ήταν ότι η διαφορά των επιπέδων ολικής χοληστερόλης -οριακά πλέον- έπαυε να είναι στατιστικώς σημαντική μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου, δηλαδή οι ασθενείς που δε λάμβαναν στατίνες είχαν πια αριθμητικά, αλλά όχι και στατιστικά, χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης. Αυτή η αποδυνάμωση της διαφοράς στην ολική χοληστερόλη είναι βεβαίως αναμενόμενη δεδομένης της φαρμακολογικής δράσης των στατινών.

Πίνακας 20. Λιπιδικές παράμετροι των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα, μετά την εξαίρεση όσων λάμβαναν στατίνες, και σύγκριση με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου			
<i>Παράμετρος</i>	<i>Ασθενείς</i>	<i>Μάρτυρες</i>	<i>p</i>
N	129	129	
Χοληστερόλη*, <i>mg/dL</i>	205,0 (36,6)	215,3 (39,5)	0,054
Τριγλυκερίδια*, <i>mg/dL</i>	113,0 (57,0)	126,1 (54,1)	0,009
HDL*, <i>mg/dL</i>	49,9 (12,7)	56,1 (11,8)	<0,001
Χοληστερόλη*, <i>mg/dL</i>	132,5 (31,5)	134,0 (34,9)	0,781
TC/HDL*	4,288 (1,088)	3,952 (0,915)	0,011
ApoAI*, <i>mg/dL</i>	140,2 (26,5)	146,4 (30,2)	0,091
ApoB*, <i>mg/dL</i>	90,3 (21,7)	110,0 (32,6)	<0,001
ApoE*, <i>mg/L</i>	37,8 (14,3)	45,7 (14,7)	<0,001
Lp(a)†, <i>mg/dL</i>	6,5 (<2,44-122)	10,0 (<2,44-123)	0,019
ApoB/ApoAI*	0,664 (0,195)	0,784 (0,280)	0,002

* Οι τιμές είναι μέσος όρος (τυπική απόκλιση), †Η τιμή είναι διάμεσος (εύρος)

Αναφορικά με το μεταβολικό σύνδρομο, 39 ασθενείς (26%) πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III (Πίνακας 10, σελ. 46) και 48 ασθενείς (32%) τα κριτήρια IDF. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την ομάδα ελέγχου ήταν 13,7% (αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III) και 21,4% (IDF) και ήταν χαμηλότερα από την ομάδα των ασθενών ($p=0,013$ και $p=0,053$ αντίστοιχα). Σημειωτέον ότι η εφαρμογή των κριτηρίων έγινε παραβλέποντας τη λήψη στατίνης από 21 ασθενείς. Όταν περαιτέρω αποκλείστηκε και το κριτήριο της λήψης αντιυπερτασικών φαρμάκων, οι ασθενείς με ΣπΑ εξακολουθούσαν να πληρούν συχνότερα από τους μάρτυρες τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III ($p=0,019$), όχι όμως πλέον και τα κριτήρια IDF ($p=0,088$).

Από τους 39 ασθενείς που πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III, οι 13 ήταν γυναίκες και οι 26 άνδρες. Από τους 48 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια IDF οι 15 ήταν γυναίκες και οι 33 άνδρες. Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην αναλογία άνδρες/γυναίκες με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο ($p=0,182$ για τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III και $p=0,253$ για τα κριτήρια IDF).

Προκειμένου να διαπιστωθεί ποιες από τις προαναφερθείσες στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις βιοχημικές παραμέτρους μεταξύ ασθενών και μαρτύρων σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη ή όχι της σπονδυλαρθρίτιδας, προχωρήσαμε σε πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης. Στο μοντέλο που σχηματίστηκε ως εξαρτημένη μεταβλητή τέθηκε η παρουσία ή όχι σπονδυλαρθρίτιδας, ενώ ως ανεξάρτητες μεταβλητές το κάπνισμα, η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL, η ApoB, η ApoE, η Lp(a), καθώς και ο λόγος ApoB/ApoAI. Από τα αποτελέσματα της ανάλυσης, όπως φαίνονται στον Πίνακα 21, προκύπτει ότι το κάπνισμα και τα χαμηλότερα επίπεδα HDL συνδέονται με την παρουσία της σπονδυλαρθρίτιδας ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες.

Πίνακας 21. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα

Μοντέλο	Συντελεστές*					
	Μη τυποποιημένοι συντελεστές		Τυποποιημένοι συντελεστές			
	<i>B</i>	Τυπικό σφάλμα	<i>Beta</i>	<i>t</i>	<i>p</i>	
1	(Σταθερά)	1,174	0,212		5,525	0,000
	Κάπνισμα	0,413	0,062	0,412	6,710	0,000
	Χοληστερόλη	0,001	0,001	0,044	0,617	0,538
	Τριγλυκερίδια	0,000	0,001	0,017	0,183	0,855
	HDL	-0,009	0,003	-0,223	-2,969	0,003
	ApoB	-0,002	0,002	-0,120	-0,998	0,319
	ApoE	-0,001	0,003	-0,050	-0,515	0,607
	Lp(a)	0,000	0,002	-0,027	-0,459	0,647
	ApoB/ApoAI	-0,309	0,225	-0,155	-1,373	0,171

* Εξαρτημένη μεταβλητή: Ασθενής/μάρτυρας

Ανάλυση υποομάδας: ΑΣ

Επειδή η πλειοψηφία των ασθενών έπασχαν είτε από ΑΣ είτε από ΨΑ, οι συγκρίσεις επαναλήφθηκαν και για καθεμιά από τις δυο υποομάδες ξεχωριστά. Στον Πίνακα 22 φαίνονται τα δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΣ, ενώ στον Πίνακα 23 φαίνονται τα αποτελέσματα των βιοχημικών μετρήσεων, καθώς και το αποτέλεσμα της σύγκρισης αυτών με τις τιμές των αντίστοιχων μεγεθών στην ομάδα ελέγχου.

Πίνακας 22. Δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΑΣ και σύγκριση με τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά της ομάδας ελέγχου			
	<i>Ασθενείς</i>	<i>Μάρτυρες</i>	<i>p</i>
N	73	73	-
Άρρενες, %	90,4	90,4	1,0
Θήλεις, %	9,6	9,6	1,0
Ηλικία*, <i>έτη</i>	44,9 (11,2)	45,9 (12,7)	0,61
BMI*, <i>kg/m²</i>	25,7 (3,9)	26,7 (3,8)	0,117
WHR*	0,939 (0,093)	0,911 (0,064)	0,321
Συστολική πίεση*, <i>mmHg</i>	121,7 (19)	130,8 (15,6)	0,003
Διαστολική πίεση*, <i>mmHg</i>	79,5 (15,2)	83,7 (10,9)	0,061
Πίεση παλμού*, <i>mmHg</i>	42,3 (10,2)	47,1 (11,3)	0,003
Χρήση καπνού, %	80,8	13,7	<0,001
Υπέρταση, %	24,7	0	-
Στεφανιαία νόσος, %	1,4	0	-
Αγγειοεγκεφαλική νόσος, %	0	0	-
Περιφερική αρτηριοπάθεια, %	0	0	-
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, %	9,6	16,7	0,46
<i>*Οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπική απόκλιση)</i>			

Όπως προκύπτει, οι ασθενείς με ΑΣ είχαν χαμηλότερη αρτηριακή πίεση, αν και η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική και πάλι μόνο για τη συστολική και την πίεση παλμού. Επίσης, οι ασθενείς ήταν συχνότερα καπνιστές από την ομάδα ελέγχου. Αναφορικά με τις βιοχημικές παραμέτρους που μετρήθηκαν, όπως και στο σύνολο των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα, οι ασθενείς με ΑΣ είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και HDL και στατιστικώς οριακά αυξημένο λόγο χοληστερόλης/HDL, είχαν όμως ταυτόχρονα και χαμηλότερα επίπεδα ApoB, με συνέπεια ο λόγος ApoB/ApoAI να είναι ευνοϊκότερος στους ασθενείς παρά στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς είχαν επίσης χαμηλότερα επίπεδα ApoE και Lp(a) από την ομάδα ελέγχου, αλλά συγκρίσιμα επίπεδα ουρικού οξέος ορού. Τέλος, 10 ασθενείς (13,7%) πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III και 16 ασθενείς (21,9%) πληρούσαν τα κριτήρια IDF για το μεταβολικό σύνδρομο. Τα αντίστοιχα ποσοστά στην ομάδα ελέγχου ήταν 9,5% (αναθεωρημένα κριτήρια

NCEP:ATP III) και 19% (IDF) και στατιστικώς δε διέφεραν από αυτά των ασθενών με ΑΣ ($p=0,451$ και $p=0,68$ αντίστοιχα). Και στην περίπτωση αυτή, ωστόσο, η εφαρμογή των κριτηρίων έγινε παραβλέποντας τη λήψη στατίνης από 12 ασθενείς.

Πίνακας 23: Βιοχημικές παράμετροι σε ασθενείς με ΑΣ και σύγκριση με τα αντίστοιχα μεγέθη της ομάδας ελέγχου			
<i>Παράμετρος</i>	<i>Ασθενείς (N=73)</i>	<i>Μάρτυρες (N=73)</i>	<i>p</i>
Χοληστερόλη*, <i>mg/dL</i>	210 (37,2)	215,3 (38,2)	0,402
Τριγλυκερίδια*, <i>mg/dL</i>	118,8 (112,7)	118,6 (45,2)	0,045
Τριγλυκερίδια†, <i>mg/dL</i>	95 (44-976)	120 (39-272)	
HDL*, <i>mg/dL</i>	50,6 (11,6)	56,3 (11,8)	0,001
LDL*, <i>mg/dL</i>	135,7 (36,5)	135,2 (34,6)	0,936
Χοληστερόλη/HDL*	4,327 (1,123)	3,949 (0,938)	0,059
ΑpoAI*, <i>mg/dL</i>	141,8 (22,3)	141,5 (31,4)	0,941
ΑpoB*, <i>mg/dL</i>	94,1 (25,8)	115,3 (31,6)	<0,001
ΑpoE*, <i>mg/L</i>	38,3 (25,5)	44,6 (14,1)	<0,001
Lp(a)†, <i>mg/dL</i>	6,9 (<2,44-49,8)	10,5 (<2,44-123)	0,011
ΑpoB/ΑpoAI*	0,682 (0,219)	0,855 (0,29)	<0,001
Ουρικό*, <i>mg/dL</i>	5,4 (1,3)	5 (1,5)	0,355
<i>*Οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπική απόκλιση), † Η τιμές είναι διάμεσος (εύρος)</i>			

Στο μοντέλο ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης, η οποία ακολούθησε, ως εξαρτημένη μεταβλητή τέθηκε η παρουσία ή όχι της ΑΣ, ενώ ως ανεξάρτητες μεταβλητές το κάπνισμα, τα τριγλυκερίδια, η HDL, η ΑpoB, η ΑpoE, η Lp(a), καθώς και ο λόγος ΑpoB/ΑpoAI. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης φαίνονται στον Πίνακα 24. Όπως προκύπτει, το κάπνισμα και τα χαμηλότερα επίπεδα ΑpoB συνδέονται με την παρουσία της ΑΣ ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες.

Πίνακας 24. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης στην υποομάδα της ΑΣ

Μοντέλο		Συντελεστές*				p
		Μη τυποποιημένοι συντελεστές		Τυποποιημένοι συντελεστές		
		B	Τυπικό σφάλμα	Beta	t	
1	(Σταθερά)	1,017	0,226		4,497	0,000
	HDL	-0,005	0,003	-0,112	-1,469	0,145
	Τριγλυκερίδια	0,000	0,001	0,028	0,200	0,842
	ApoB	-0,005	0,002	-0,294	-3,097	0,002
	ApoE	0,001	0,003	0,031	0,219	0,827
	Lp(a)	-0,003	0,002	-0,111	-1,623	0,107
	ApoB/ApoA1	-0,048	0,117	-0,037	-0,410	0,683
	Κάπνισμα	0,590	0,070	0,590	8,436	0,000

* Εξαρτημένη μεταβλητή: Ασθενής/μάρτυρας

Ανάλυση υποομάδας: ΨΑ

Στον Πίνακα 25 φαίνονται τα δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΨΑ, ενώ στον Πίνακα 26 φαίνονται τα αποτελέσματα των βιοχημικών μετρήσεων, καθώς και το αποτέλεσμα της σύγκρισης αυτών με τις τιμές των αντίστοιχων μεγεθών στην ομάδα ελέγχου.

Όπως προκύπτει, οι ασθενείς με ΨΑ είχαν στατιστικώς υψηλότερο WHR, αλλά όχι BMI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης ήταν συχνότερα καπνιστές, ενώ οι τιμές αρτηριακής πίεσης δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές από αυτές της ομάδας ελέγχου. Αναφορικά με τις βιοχημικές παραμέτρους που μετρήθηκαν, οι ασθενείς με ΨΑ είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL και αυξημένο λόγο χοληστερόλης/HDL, ενώ ταυτόχρονα είχαν και χαμηλότερα επίπεδα ApoAI, αλλά ο λόγος ApoB/ApoAI δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Οι ασθενείς είχαν επίσης συγκρίσιμα επίπεδα ApoE και Lp(a) με την ομάδα ελέγχου, αλλά υψηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος ορού.

Πίνακας 25. Δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΨΑ και σύγκριση με τα αντίστοιχα χαρακτηριστικά της ομάδας ελέγχου			
	<i>Ασθενείς</i>	<i>Μάρτυρες</i>	<i>p</i>
N	71	71	-
Άρρενες, %	60,6	60,6	1,0
Θήλεις, %	39,4	39,4	1,0
Ηλικία*, <i>έτη</i>	48,9 (13,5)	49 (14)	0,956
BMI*, <i>kg/m²</i>	28,6 (4,9)	27,4 (4,7)	0,308
WHR*	0,933 (0,088)	0,848 (0,108)	<0,001
Συστολική πίεση*, <i>mmHg</i>	132,8 (23,3)	136,1 (20,9)	0,417
Διαστολική πίεση*, <i>mmHg</i>	84,1 (13,3)	85,2 (11,1)	0,628
Πίεση παλμού*, <i>mmHg</i>	48,7 (15,1)	51 (15)	0,36
Χρήση καπνού, %	59,2	21,1	<0,001
Υπέρταση, %	29,6	0	-
Στεφανιαία νόσος, %	2,8	0	-
Αγγειοεγκεφαλική νόσος, %	0,0	0	-
Περιφερική αρτηριοπάθεια, %	1,4	0	-
Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, %	12,7	7,4	0,46
<i>*Οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπική απόκλιση)</i>			

Τέλος, 28 ασθενείς (39,4%) πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III και 31 ασθενείς (43,7%) πληρούσαν τα κριτήρια IDF για το μεταβολικό σύνδρομο. Η εφαρμογή των κριτηρίων έγινε και πάλι παραβλέποντας τη λήψη στατίνης από 9 ασθενείς. Εντούτοις, τα ποσοστά αυτά ήταν σημαντικά υψηλότερα από τα αντίστοιχα ποσοστά της ομάδας ελέγχου τα οποία ήταν 15,7% με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III ($p=0,005$) και 21,6% με τα κριτήρια IDF ($p=0,011$). Όταν από την εφαρμογή των κριτηρίων αποκλείστηκε επιπλέον και η λήψη αντιυπερτασικών, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου εξακολουθούσε να είναι στατιστικά υψηλότερος στους ασθενείς με ΨΑ και με τα 2 συστήματα κριτηρίων ($p=0,007$ και $p=0,017$ για τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III και IDF αντίστοιχα). Επιπλέον οι ασθενείς με ΨΑ πληρούσαν συχνότερα σε σχέση με τους ασθενείς με ΑΣ και τα 2 συστήματα κριτηρίων για το μεταβολικό σύνδρομο ($p<0,001$ για τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III και $p=0,005$ για τα κριτήρια

IDF). Από τους 28 ασθενείς με ΨΑ που πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III, οι 12 ήταν γυναίκες και οι 16 άνδρες. Από τους 31 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια IDF οι 14 ήταν γυναίκες και οι 17 άνδρες. Δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική διαφορά στην αναλογία άνδρες/γυναίκες με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο εντός της υποομάδας με ΨΑ ($p=0,634$ για τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III και $p=0,385$ για τα κριτήρια IDF).

Πίνακας 26. Βιοχημικές παράμετροι σε ασθενείς με ΨΑ και σύγκριση με τα αντίστοιχα μεγέθη της ομάδας ελέγχου			
<i>Παράμετρος</i>	<i>Ασθενείς (N=71)</i>	<i>Μάρτυρες (N=71)</i>	<i>p</i>
Χοληστερόλη*, <i>mg/dL</i>	208,7 (34,3)	219,1 (41,1)	0,075
Τριγλυκερίδια*, <i>mg/dL</i>	130,2 (64,3)	135,3 (61,1)	0,437
HDL*, <i>mg/dL</i>	50,4 (13,6)	57 (12)	<0,001
LDL*, <i>mg/dL</i>	132,2 (27,9)	135 (36,2)	0,498
Χοληστερόλη/HDL*	4,328 (1,028)	3,947 (0,889)	0,021
ApoAI*, <i>mg/dL</i>	143,9 (30,8)	154,7 (27,7)	0,034
ApoB*, <i>mg/dL</i>	92,9 (21,2)	100,8 (31,9)	0,119
ApoE*, <i>mg/L</i>	41,3 (16,8)	46,7 (18,6)	0,089
Lp(a)†, <i>mg/dL</i>	7 (<2,44-122)	7,8 (<2,44-95,4)	0,824
ApoB/ApoAI*	0,671 (0,201)	0,665 (0,218)	0,892
Ουρικό*, <i>mg/dL</i>	5,5 (1,4)	4,7 (1,3)	0,007
<i>*Οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπική απόκλιση), † Η τιμή είναι διάμεσος (εύρος)</i>			

Στην ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης, που ακολούθησε, σχηματίστηκε ένα μοντέλο στο οποίο ως εξαρτημένη μεταβλητή τέθηκε η παρουσία ή όχι της ΨΑ, ενώ ως ανεξάρτητες μεταβλητές το κάπνισμα, η HDL και ApoAI. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης φαίνονται στον Πίνακα 27. Όπως προκύπτει, το κάπνισμα και οριακά τα χαμηλότερα επίπεδα HDL συνδέονται με την παρουσία της ΨΑ ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες.

Πίνακας 27. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης στην υποομάδα της ΨΑ

		Συντελεστές*				<i>p</i>
		Μη τυποποιημένοι συντελεστές		Τυποποιημένοι συντελεστές		
Μοντέλο		<i>B</i>	Τυπικό σφάλμα	<i>Beta</i>	<i>t</i>	
1	(Σταθερά)	0,816	0,241		3,389	0,001
	HDL	-0,008	0,005	-0,230	-1,728	0,087
	ΑροΑΙ	0,001	0,002	0,041	0,310	0,758
	Κάπνισμα	0,282	0,091	0,286	3,091	0,003

* Εξαρτημένη μεταβλητή: Ασθενής/μάρτυρας

Συσχέτιση παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και κλινικών και εργαστηριακών δεικτών της νόσου

Προκειμένου να διαπιστωθεί αν η φλεγμονώδης διεργασία που σχετίζεται με την ίδια τη σπονδυλαρθρίτιδα διαταράσσει έναν ή περισσότερους από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου έγιναν εκτεταμένες αναλύσεις συσχέτισης. Στις αναλύσεις αυτές αναζητήθηκαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στους ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς παράγοντες κινδύνου (BMI, WHR, πίεση παλμού, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL, λόγος χοληστερόλης/HDL, ApoAI, ApoB, ApoE, Lp(a), λόγος ApoB/ApoAI) από τη μια μεριά και τους βιοχημικούς δείκτες φλεγμονής (TKE, CRP, ινωδογόνο), καθώς και τους σύνθετους κλινικούς ή κλινικοεργαστηριακούς δείκτες ενεργότητας της νόσου και λειτουργικότητας του ασθενούς (BASDAI, DAS28, PASI, BASFI) από την άλλη. Οι αναλύσεις έγιναν σε όλη την ομάδα των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα (N=150), αλλά και ξεχωριστά στις υποομάδες με ΑΣ (N=73) και ΨΑ (N=71).

Διάφορες στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις, άλλοτε θετικές και άλλοτε αντίστροφες, διαπιστώθηκαν μεταξύ των παραμέτρων της φλεγμονής και ορισμένων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Στους Πίνακες 28, 29 και 30 φαίνονται οι συντελεστές συσχέτισης (r) για όσα ζεύγη μεταβλητών η συσχέτιση βρέθηκε στατιστικώς σημαντική ($p < 0,05$) στο σύνολο των ασθενών, στην υποομάδα με ΑΣ και στην υποομάδα με ΨΑ αντίστοιχα.

Το χαρακτηριστικότερο μοτίβο που επαναλαμβάνεται στην ομάδα όλων των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα, καθώς και στις δύο υποομάδες, περιγράφεται από μια στατιστικώς σημαντική αντίστροφη συσχέτιση των βιοχημικών δεικτών φλεγμονής με την HDL χοληστερόλη και την ApoAI. Συγκεκριμένα, για τη CRP η συσχέτιση αυτή ήταν στατιστικώς σημαντική τόσο για το σύνολο των ασθενών, όσο και ξεχωριστά για τις δυο υποομάδες, ενώ για την TKE και το ινωδογόνο η συσχέτιση έφτανε τη στατιστική σημαντικότητα μόνο για το σύνολο των ασθενών και αυτούς με ΨΑ. Αυτό σημαίνει ότι όσο υψηλότερη η CRP (ή αντίστοιχα η TKE ή το ινωδογόνο), τόσο χαμηλότερα τα επίπεδα των αθηροπροστατευτικών HDL και ApoAI και το αντίστροφο (Διάγραμμα 2).

Επίσης, τόσο στην υποομάδα με ΨΑ, όσο και στο σύνολο των ασθενών μια στατιστικώς σημαντική αντίστροφη συσχέτιση προέκυψε μεταξύ ολικής

χοληστερόλης και CRP και ινωδογόνου. Αντίθετα, σε καμιά από τις αναλύσεις δε διαπιστώθηκαν στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ τριγλυκεριδίων ή LDL ή ApoB και βιοχημικών δεικτών φλεγμονής. Εντούτοις, μια στατιστικώς σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ όλων των βιοχημικών δεικτών φλεγμονής και των δύο αθηρωματικών δεικτών (ολική χοληστερόλη/HDL και ApoB/ApoAI) διαπιστώθηκε στους ασθενείς με ΨΑ. Μια ανάλογη συσχέτιση που αφορούσε κυρίως το λόγο ApoB/ApoAI διαπιστώθηκε επίσης και στο σύνολο των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα.

Πίνακας 28. Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ κλινικοεργαστηριακών δεικτών της νόσου και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε όλη την ομάδα των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα (N=150)					
	<i>TKE</i>	<i>CRP</i>	<i>Ινωδογόνο</i>	<i>BASDAI</i>	<i>BASFI</i>
BMI	r=0,163				
WHR		r=0,154	r=0,157		
Πίεση παλμού	r=0,152				
Χοληστερόλη		<u>r=-0,198</u>	<u>r=-0,157</u>		
Τριγλυκερίδια					
HDL	<u>r=-0,222</u>	<u>r=-0,325</u>	<u>r=-0,336</u>		
LDL					
Χοληστερόλη/HDL			r=0,187		
ApoAI	<u>r=-0,224</u>	<u>r=-0,335</u>	<u>r=-0,394</u>		
ApoB					
ApoE					
Lp(a)	r=0,182				
ApoB/ApoAI	r=0,221	r=0,198	r=0,272		
Ουρικό					
Στον Πίνακα εμφανίζονται μόνο οι συντελεστές <i>r</i> οι οποίοι έχουν στατιστική σημαντικότητα ($p<0,05$). Για εποπτικούς λόγους, οι θετικές συσχετίσεις απεικονίζονται με έντονη γραφή, ενώ οι αντίστροφες συσχετίσεις με <u>υπογράμμιση</u>					

Πίνακας 29. Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ κλινικοεργαστηριακών δεικτών της νόσου και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην ομάδα των ασθενών με ΑΣ (N=73)					
	<i>TKE</i>	<i>CRP</i>	<i>Ινωδογόνο</i>	<i>BASDAI</i>	<i>BASFI</i>
BMI					
WHR					r=0,307
Πίεση παλμού					
Χοληστερόλη					
Τριγλυκερίδια					
HDL		<u><i>r=-0,223</i></u>			
LDL					
Χοληστερόλη/HDL					
ApoAI		<u><i>r=-0,31</i></u>			
ApoB					
ApoE					
Lp(a)		r=0,328			
ApoB/ApoAI					
Ουρικό					
<p><i>Στον Πίνακα εμφανίζονται μόνο οι συντελεστές r οι οποίοι έχουν στατιστική σημαντικότητα (p<0,05). Για εποπτικούς λόγους, οι θετικές συσχετίσεις απεικονίζονται με έντονη γραφή, ενώ οι αντίστροφες συσχετίσεις με υπογράμμιση.</i></p>					

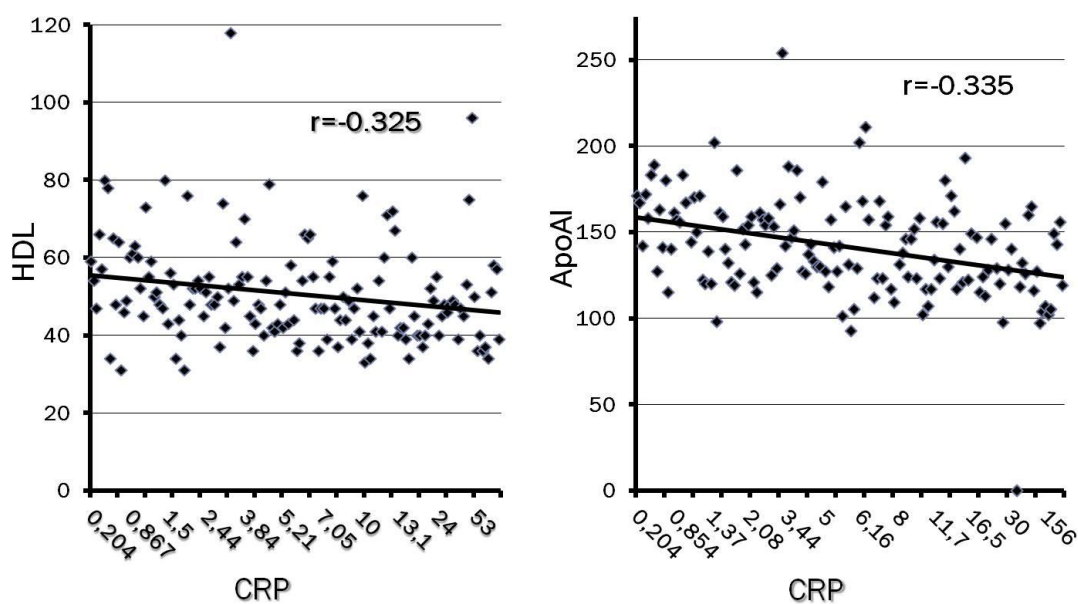
Περαιτέρω, στην υποομάδα με ΨΑ διαπιστώθηκαν πολλαπλές στατιστικώς σημαντικές θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στους δύο δείκτες παχυσαρκίας (BMI και WHR) και σχεδόν όλους τους βιοχημικούς δείκτες φλεγμονής. Ένα ανάλογο, αν και όχι τόσο πλήρες, πλέγμα συσχετίσεων διαπιστώθηκε μεταξύ των δεικτών παχυσαρκίας και βιοχημικών δεικτών φλεγμονής στο σύνολο των ασθενών με

σπονδυλαρθρίτιδα, ενώ καμιά τέτοιου είδους συσχέτιση δεν προέκυψε στην υποομάδα με ΑΣ. Ωστόσο, στους τελευταίους διαπιστώθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη λειτουργικότητας BASFI και του δείκτη κοιλιακής παχυσαρκίας WHR ($r=0,307$, $p=0,009$). Τέλος, στους ασθενείς με ΨΑ τα επίπεδα του ουρικού οξέος συσχετίζονταν θετικά με τις τιμές CRP και ινωδογόνου, αλλά όχι με το PASI.

Πίνακας 30. Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ κλινικοεργαστηριακών δεικτών της νόσου και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην ομάδα των ασθενών με ΨΑ (N=71)

	<i>TKE</i>	<i>CRP</i>	<i>Ινωδογόνο</i>	<i>BASDAI</i>	<i>BASFI</i>	<i>DAS28</i>	<i>PASI</i>
BMI	$r=0,233$	$r=0,339$	$r=0,252$				
WHR		$r=0,226$	$r=0,223$				
Πίεση παλμού	$r=0,205$	$r=0,208$					
Χοληστερόλη		<u>$r=-0,206$</u>	<u>$r=-0,242$</u>				
Τριγλυκερίδια							
HDL	<u>$r=-0,362$</u>	<u>$r=-0,43$</u>	<u>$r=-0,545$</u>			<u>$r=-0,312$</u>	
LDL							
Χοληστερόλη/ HDL	$r=0,236$	$r=0,249$	$r=0,381$				
ApoAI	<u>$r=-0,338$</u>	<u>$r=-0,27$</u>	<u>$r=-0,504$</u>			<u>$r=-0,352$</u>	
ApoB							
ApoE							
Lp(a)		$r=0,248$					
ApoB/ApoAI	$r=0,315$	$r=0,294$	$r=0,48$			$r=0,334$	
Ουρικό		$r=0,223$	$r=0,247$				

Στον Πίνακα εμφανίζονται μόνο οι συντελεστές r οι οποίοι έχουν στατιστική σημαντικότητα ($p<0,05$). Για εποπτικούς λόγους, οι θετικές συσχετίσεις απεικονίζονται με **έντονη** γραφή, ενώ οι αντίστροφες συσχετίσεις με υπογράμμιση



Διάγραμμα 2. Γραφική παράσταση της σχέσης ανάμεσα στις τιμές CRP και των επιπέδων της HDL χοληστερόλης (αριστερά) και της ApoAI (δεξιά) στο σύνολο των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα (N=150).

Αναφορικά με τους κλινικοεργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής, μόνο το DAS28 έδειξε αρνητικές συσχετίσεις με τα επίπεδα HDL και ApoAI και θετική συσχέτιση με το λόγο ApoB/ApoAI στην υποομάδα με ΨΑ, κατά το πρότυπο της ΤΚΕ, η οποία άλλωστε αποτελεί και μια από τις παραμέτρους υπολογισμού του. Αντίθετα, καμιά από τις καθαρά κλινικές παραμέτρους ενεργότητας νόσου (BASDAI, PASI) δε διαπιστώθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με οποιονδήποτε από τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Μόνο ο δείκτης λειτουργικότητας BASFI, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, έδειξε θετική συσχέτιση με την κοιλιακή παχυσαρκία στους ασθενείς με ΑΣ.

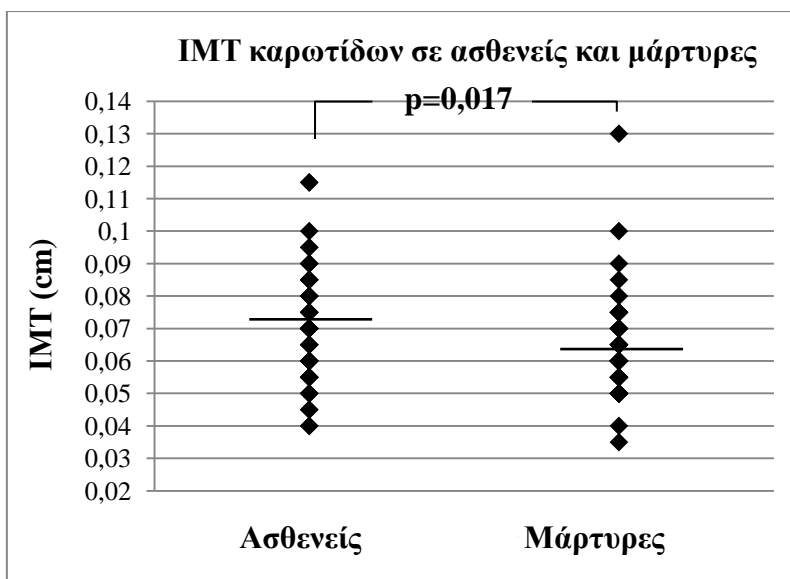
Σύγκριση πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων

Σαράντα εννιά ασθενείς και ισάριθμοι υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου υποβλήθηκαν σε υπέρηχο καρωτίδων με σκοπό την μέτρηση του IMT. Τα δημογραφικά και σωματομετρικά τους χαρακτηριστικά, καθώς και τα αποτελέσματα των βιοχημικών αναλύσεων φαίνονται στον Πίνακα 31.

Όπως προκύπτει, οι ασθενείς ήταν συχνότερα καπνιστές και είχαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές τριγλυκεριδίων από την ομάδα ελέγχου. Η μέση τιμή (\pm TA) του IMT των καρωτίδων στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα ήταν 0,71 (\pm 0,18) mm και ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από της ομάδας ελέγχου της οποίας η αντίστοιχη τιμή ήταν 0,63 (\pm 0,16) mm (Διάγραμμα 3, $p=0,017$ για τη σύγκριση ασθενών με μάρτυρες).

Ο διαφορετικός επιπολασμός του καπνίσματος στις δύο ομάδες δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με το κατά πόσο το αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα είναι αποτέλεσμα (και) της ίδιας της νόσου, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες που σχετίζονται με την αθηροσκλήρυνση. Για να απαντηθεί το ερώτημα αυτό, σχηματίστηκε ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης στο οποίο ως ανεξάρτητες μεταβλητές επιλέχθηκαν το κάπνισμα, το IMT, τα τριγλυκερίδια και η ApoE. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης, όπως φαίνονται στον Πίνακα 32, έδειξαν ότι μόνο το κάπνισμα (και οριακά τα χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων), αλλά όχι το αυξημένο IMT σχετιζόνταν ανεξάρτητα με την ύπαρξη της σπονδυλαρθρίτιδας.

Πίνακας 31. Δημογραφικά, σωματομετρικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, καθώς και η μέση τιμή του IMT των καρωτίδων ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα και υγιών ατόμων και τα αποτελέσματα της σύγκρισης των δύο ομάδων			
	<i>Ασθενείς</i>	<i>Ομάδα ελέγχου</i>	<i>p</i>
N	49	49	
ΑΣ, N	21	-	
ΨΑ, N	27	-	
Άρρενες, %	71,4	69,4	1,0
Ηλικία*, <i>έτη</i>	45,5 (12,4)	45,6 (12,6)	0,974
Χρήση καπνού, %	69,4	26,5	<0,001
BMI*, <i>kg/m²</i>	27,3 (4,2)	28,6 (4,3)	0,183
WHR*	0,931 (0,088)	0,916 (0,09)	0,457
Χοληστερόλη*, <i>mg/dL</i>	207,7 (37,7)	216,8 (37)	0,234
Τριγλυκερίδια*, <i>mg/dL</i>	103 (49,9)	131,1 (60,2)	0,012
HDL*, <i>mg/dL</i>	55,5 (16,7)	55,8 (10,4)	0,911
LDL*, <i>mg/dL</i>	131,5 (32,2)	134,7 (31)	0,62
Χοληστερόλη/HDL*	3,984 (1,109)	3,966 (0,823)	0,928
ApoAI*, <i>mg/dL</i>	147,6 (30,9)	152,7 (15,7)	0,401
ApoB*, <i>mg/dL</i>	89,4 (21,8)	87,3 (21,1)	0,736
ApoE*, <i>mg/L</i>	39,8 (18,6)	45,8 (16,8)	0,087
Lp(a)†, <i>mg/dL</i>	6,6 (<2,44-45,8)	6,9 (<2,44-89,4)	0,661
ApoB/ApoAI*	0,631 (0,201)	0,575 (0,147)	0,519
IMT*, <i>cm</i>	0,071 (0,018)	0,063 (0,016)	0,017
<i>*Οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπική απόκλιση), † Η τιμή είναι διάμεσος (εύρος)</i>			



Διάγραμμα 3. Διαγραμματική απεικόνιση της κατανομής των τιμών του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT) σε 49 ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα και ισάριθμους μάρτυρες. Οι οριζόντιες γραμμές υποδεικνύουν τη θέση του μέσου όρου.

Πίνακας 32. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης

Μοντέλο		Συντελεστές*				p
		Μη τυποποιημένοι συντελεστές		Τυποποιημένοι συντελεστές		
		B	Τυπικό σφάλμα	Beta	t	
1	(Σταθερά)	0,696	0,235		2,955	0,005
	Κάπνισμα	0,252	0,105	0,293	2,408	0,019
	Τριγλυκερίδια	-0,002	0,001	-0,280	-1,919	0,060
	ΑpoE	0,000	0,003	0,015	0,103	0,918
	IMT	2,349	2,719	0,105	0,864	0,391

* Εξαρτημένη μεταβλητή: Ασθενής/μάρτυρας

II. Προοπτική μελέτη κοόρτης

Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την είσοδο

Προκειμένου να διερευνηθεί αν οι παρατηρηθείσες διαφορές στο λιπιδικό προφίλ των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα είναι αποτέλεσμα της νόσου και όχι δευτερογενών παραγόντων εξαιτίας της νόσου (π.χ. φαρμακευτική θεραπεία), σχηματίστηκε μια κοόρτη ασθενών στους οποίους η διάγνωση της σπονδυλαρθρίτιδας γινόταν για πρώτη φορά. Οι ασθενείς αυτοί, τα χαρακτηριστικά των οποίων φαίνονται στον Πίνακα 33, προσήλθαν στο Νοσοκομείο λόγω συμπτωμάτων ενεργού σπονδυλαρθρίτιδας, όπως φαίνεται τόσο από τους υψηλούς βιοχημικούς δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP, ινωδογόνο), όσο και από τους σύνθετους κλινικοεργαστηριακούς δείκτες ενεργότητας (BASDAI, DAS28, PASI) και λειτουργικότητας (BASFI). Αν και η διάγνωση της νόσου γινόταν για πρώτη φορά, τα συμπτώματα, ενδεχομένως σε μικρότερη ένταση, προϋπήρχαν πολλές φορές επί μακρόν (εύρος αναφερόμενης διάρκειας συμπτωμάτων από μερικούς μήνες μέχρι 45 έτη) και η μόνη θεραπεία που λάμβαναν ήταν τα ΜΣΑΦ. Η διάγνωση που τέθηκε τελικά στους ασθενείς αυτούς ήταν ΨΑ σε 24 ασθενείς, ΑΣ σε 14 ασθενείς, μη-ακτινολογική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα σε 2 ασθενείς και αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα σε 1 ασθενή. Σε μια ασθενή με ΑΣ συνυπήρχε ελκώδης κολίτιδα, αλλά ταξινομήθηκε στους ασθενείς με ΑΣ, διότι πληρούσε τα κριτήρια της Νέας Υόρκης του 1984 [18].

Οι ασθενείς αυτοί συγκρίθηκαν όσον αφορά τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου με ισάριθμους προφανώς υγιείς μάρτυρες παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης φαίνονται στους Πίνακες 33 και 34. Όπως προκύπτει, οι ασθενείς ήταν στατιστικώς συχνότερα καπνιστές από τους μάρτυρες, αλλά είχαν παρόμοιο BMI και WHR.

Πίνακας 33. Δημογραφικά και σωματομετρικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς με πρόσφατης διάγνωσης ενεργό σπονδυλαρθρίτιδα και ισάριθμους υγιείς μάρτυρες, καθώς και κλινικοεργαστηριακοί δείκτες της νόσου στους ασθενείς			
	<i>Ασθενείς</i>	<i>Ομάδα ελέγχου</i>	<i>p‡</i>
N	41	41	
ΑΣ, N	14	-	
ΨΑ, N	24	-	
Άλλες μορφές, N	3	-	-
Άρρενες, %	70,7	70,7	1,0
Ηλικία*, <i>έτη</i>	46,7 (15)	44,7 (14.8)	0,594
Χρήση καπνού, %	68,3	34,1	0,002
BMI*, <i>kg/m²</i>	26,4 (4,3)	28,1 (4,2)	0,073
WHR*	0,922 (0,115)	0,901 (0,093)	0,367
Διάρκεια συμπτωμάτων*, <i>έτη</i>	8,6 (10,5)	-	-
Διάρκεια συμπτωμάτων†, <i>έτη</i>	3 (<1-45)	-	-
BASDAI*	4,4 (2,1)	-	-
BASFI*	3,7 (2,3)	-	-
PASI*	3,8 (5,6)	-	-
DAS28*	4,4 (0,9)	-	-
ΤΚΕ*, <i>mm/h</i>	34,5 (19,6)	-	-
CRP*, <i>mg/L</i>	23,4 (28,8)	-	-
Ινωδογόνο*, <i>mg/dL</i>	515,3 (132,4)	-	-

‡ Για σύγκριση ασθενών με την ομάδα ελέγχου, *Οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπική απόκλιση), † Η τιμή είναι διάμεσος (εύρος)

Πίνακας 34. Βιοχημικές παράμετροι σε ασθενείς με πρόσφατης διάγνωσης ενεργό σπονδυλαρθρίτιδα και σύγκριση με τα αντίστοιχα μεγέθη της ομάδας ελέγχου			
	<i>Ασθενείς</i>	<i>Ομάδα ελέγχου</i>	<i>p</i>
N	41	41	
Χοληστερόλη*, <i>mg/dL</i>	202 (38,7)	225,4 (28,2)	0,003
Τριγλυκερίδια*, <i>mg/dL</i>	112,4 (58,4)	140,7 (75)	0,081
HDL*, <i>mg/dL</i>	50,6 (17,8)	59,7 (13,2)	<0,001
LDL*, <i>mg/dL</i>	129 (32,2)	134,1 (31,6)	0,179
Χοληστερόλη/HDL*	4,258 (1,109)	3,924 (0,85)	0,131
ApoAI*, <i>mg/dL</i>	133,2 (23,2)	162,7 (22,9)	<0,001
ApoB*, <i>mg/dL</i>	89,7 (19)	84,9 (18,7)	0,35
ApoE*, <i>mg/L</i>	37 (11,5)	44,7 (12,4)	0,031
Lp(a)†, <i>mg/dL</i>	6,5 (<2,44-72,9)	6,9 (<2,44-73,2)	0,89
ApoB/ApoAI*	0,691 (0,181)	0,527 (0,127)	0,001
Ουρικό*, <i>mg/dL</i>	5,3 (1,4)	5,3 (1,4)	0,994
<i>*Οι τιμές είναι μέσοι όροι (τυπική απόκλιση), † Η τιμή είναι διάμεσος (έγρος)</i>			

Αναφορικά με το λιπιδικό προφίλ, οι ασθενείς με ενεργό σπονδυλαρθρίτιδα είχαν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, στατιστικώς χαμηλότερη τιμή ολικής χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης και ApoAI, ενώ τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, LDL και ApoB δε διέφεραν σημαντικά μεταξύ των 2 ομάδων. Αυτό είχε τελικά ως συνέπεια, οι ασθενείς να έχουν στατιστικά υψηλότερο αθηρωματικό δείκτη ApoB/ApoAI σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αν και ο δείκτης ολική χοληστερόλη/HDL, μολονότι αριθμητικά αυξημένος στους ασθενείς δεν ήταν και στατιστικώς σημαντικά αυξημένος.

Ακολούθως, σχηματίστηκε ένα μοντέλο γραμμικής παλινδρόμησης, ώστε μέσω πολυπαραγοντικής ανάλυσης να διαπιστωθεί, αν κάποιοι από τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη της σπονδυλαρθρίτιδας. Στο μοντέλο αυτό, ως ανεξάρτητες μεταβλητές εισήχθησαν το κάπνισμα, η ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, η HDL, η ApoAI, η ApoE και ο λόγος ApoB/ApoAI και ως εξαρτημένη μεταβλητή η ύπαρξη ή όχι σπονδυλαρθρίτιδας (Πίνακας 35). Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι οι μόνες μεταβλητές που σχετίζονταν ανεξάρτητα με τη νόσο ήταν τα χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και ο υψηλότερος δείκτης ApoB/ApoAI.

Πίνακας 35. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης γραμμικής παλινδρόμησης σε ασθενείς με ενεργό, χωρίς θεραπεία, σπονδυλαρθρίτιδα

Μοντέλο		Συντελεστές*		t	p
		Μη τυποποιημένοι συντελεστές	Τυποποιημένοι συντελεστές		
	B	Τυπικό σφάλμα	Beta		
1	(Σταθερά)	0,354	0,674	0,526	0,602
	Κάπνισμα	0,212	0,119	0,218	1,783
	Χοληστερόλη	-0,007	0,003	-0,522	-2,103
	Τριγλυκερίδια	0,000	0,002	-0,101	-0,525
	HDL	0,000	0,007	0,007	0,035
	ApoAI	0,003	0,005	0,169	0,573
	ApoE	0,001	0,008	0,031	0,148
	ApoB/ApoA1	1,897	0,677	0,724	2,801

* Εξαρτημένη μεταβλητή: Ασθενής/μάρτυρας

Μεταβολές στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου κατά την παρακολούθηση

Από τους 41 ασθενείς που εντάχθηκαν στην κούρτη, οι 39 χρειάστηκε να λάβουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία με DMARDs ή/και αντι-TNFα βιολογικούς παράγοντες με ή χωρίς γλυκοκορτικοειδή σε χαμηλές δόσεις και ετέθησαν σε μακροχρόνια παρακολούθηση. Κατά την παρακολούθηση αυτή καταγράφηκαν οι βιοχημικοί δείκτες φλεγμονής, οι κλινικοεργαστηριακοί δείκτες ενεργότητας της νόσου και λειτουργικότητας, καθώς και οι δείκτες θρέψης και το λιπιδικό προφίλ κατά το χρόνο εισόδου στην κούρτη (T0) και κατά τον 6^ο και 12^ο μήνα από την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (T6 και T12 αντίστοιχα).

Από αυτούς τους 39 ασθενείς, επαρκή δεδομένα για τα στιγμιότυπα T6 ή/και T12 συλλέχθηκαν για 28 ασθενείς, οι οποίοι και τελικά περιλήφθηκαν στην ανάλυση. Οι υπόλοιποι 11 ασθενείς είτε δεν επανήλθαν στο ιατρείο είτε δεν κατέστη δυνατή η συλλογή των δεδομένων σε καμιά από τις προβλεπόμενες χρονικές στιγμές. Η θεραπεία που έλαβαν οι 28 αυτοί ασθενείς φαίνεται στον Πίνακα 36.

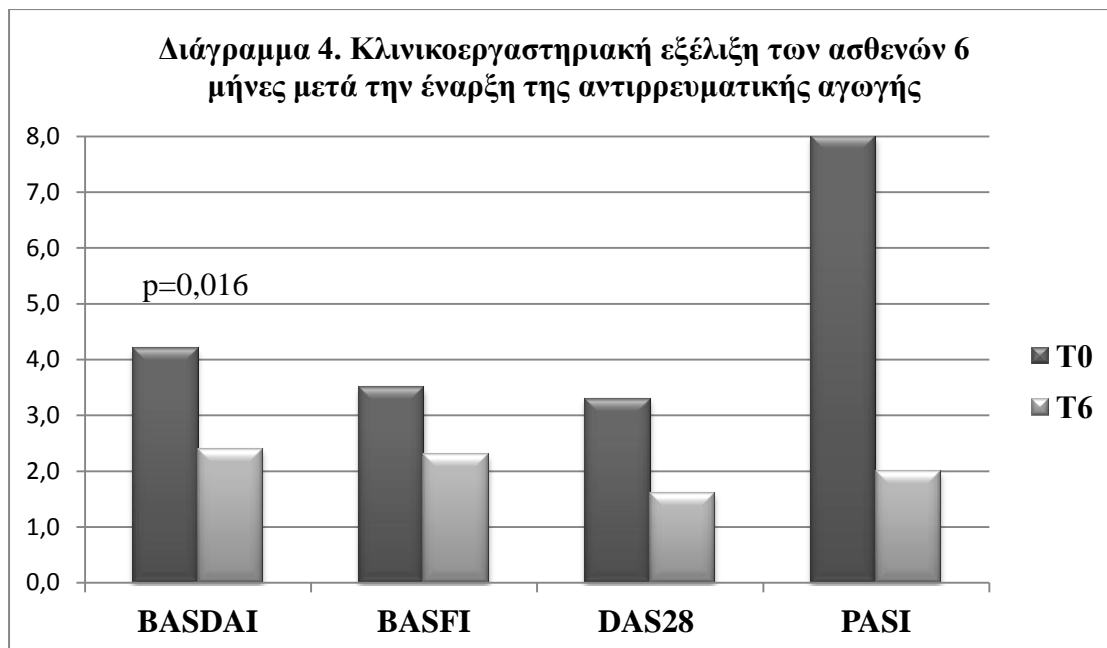
Πίνακας 36. Το είδος της θεραπείας που έλαβαν οι 28 ασθενείς που περιλήφθηκαν στην ανάλυση	
<i>Είδος θεραπείας</i>	<i>Πλήθος ασθενών</i>
Αντι-TNFα μονοθεραπεία	16
Αντι-TNFα+DMARD	10
	<i>Συγχορηγούμενο DMARD</i> <i>MTX: 8, LFN: 1, LFN+CsA: 1</i>
DMARD μόνο	2
	<i>MTX: 1, CsA: 1</i>
Γλυκοκορτικοειδή*	3
<i>*Τα γλυκοκορτικοειδή χορηγήθηκαν σε δόσεις $\leq 7,5$mg πρεδνιζόνης ημερησίως σε συνδυασμό με αντι-TNFα σε 3 ασθενείς εκ των οποίων ο ένας λάμβανε επιπλέον MTX και ο άλλος LFN</i>	

Η εξέλιξη των κλινικών και εργαστηριακών μεταβλητών μελετήθηκε με σύγκριση κατά ζεύγη των τιμών στα στιγμιότυπα T6 ή T12 με τις τιμές κατά τη στιγμή T0 (Πίνακες 37-40).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 37 και το Διάγραμμα 4, έξι μήνες θεραπείας είχαν ως συνέπεια μια στατιστικώς σημαντική πτώση του BASDAI, καθώς και των δεικτών φλεγμονής. Οι δείκτες BASFI, DAS28, PASI, επίσης παρουσίασαν μια αριθμητική βελτίωση, η οποία, ωστόσο δεν έφτασε τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας, για τους δύο τελευταίους πιθανότατα ως αποτέλεσμα του μικρού μεγέθους του δείγματος. Από την άλλη, όπως προκύπτει από τον Πίνακα 38, μετά 6 μήνες θεραπείας δεν υπήρξε καμιά στατιστικώς σημαντική μεταβολή στους δείκτες θρέψης. Μεταξύ των βιοχημικών παραμέτρων, τα επίπεδα AroB έδειξαν μια στατιστικώς σημαντική πτώση στους 6 μήνες, ενώ παράλληλα, η AroAI παρουσίασε μια οριακά σημαντική αύξηση, δύο μεταβολές που σε συνδυασμό παρήγαγαν μια οριακά σημαντική πτώση του δείκτη AroB/AroAI (Πίνακας 38, Διάγραμμα 5).

Από την άλλη, 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας όλοι οι δείκτες φλεγμονής, ενεργότητας νόσου και λειτουργικότητας παρουσίαζαν μια στατιστικώς σημαντική βελτίωση (Πίνακας 39). Ωστόσο, η σύγκριση των δεικτών θρέψης, καθώς και των βιοχημικών παραμέτρων δεν έδειξε καμιά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις προ τις θεραπείας τιμές και αυτές μετά 12 μήνες θεραπείας (Πίνακας 40).

Πίνακας 37. Δείκτες ενεργότητας της νόσου και λειτουργικότητας πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας			
	<i>T0</i>	<i>T6</i>	<i>p</i> [‡]
BASDAI	4,2	2,4	0,016
BASFI	3,5	2,3	0,058
DAS28	3,3	1,61	0,390
PASI	8,0	2,0	0,159
TKE, mm/h	33,0	19,7	0,024
CRP, mg/L	28,2	16,7	0,014
Ινωδογόνο, mg/dL	472,4	364,9	0,011
<i>Οι τιμές είναι μέσοι όροι</i>			
<i>[‡] p για σύγκριση κατά ζεύγη των τιμών κατά το χρόνο T0 και T6 (N=20)</i>			

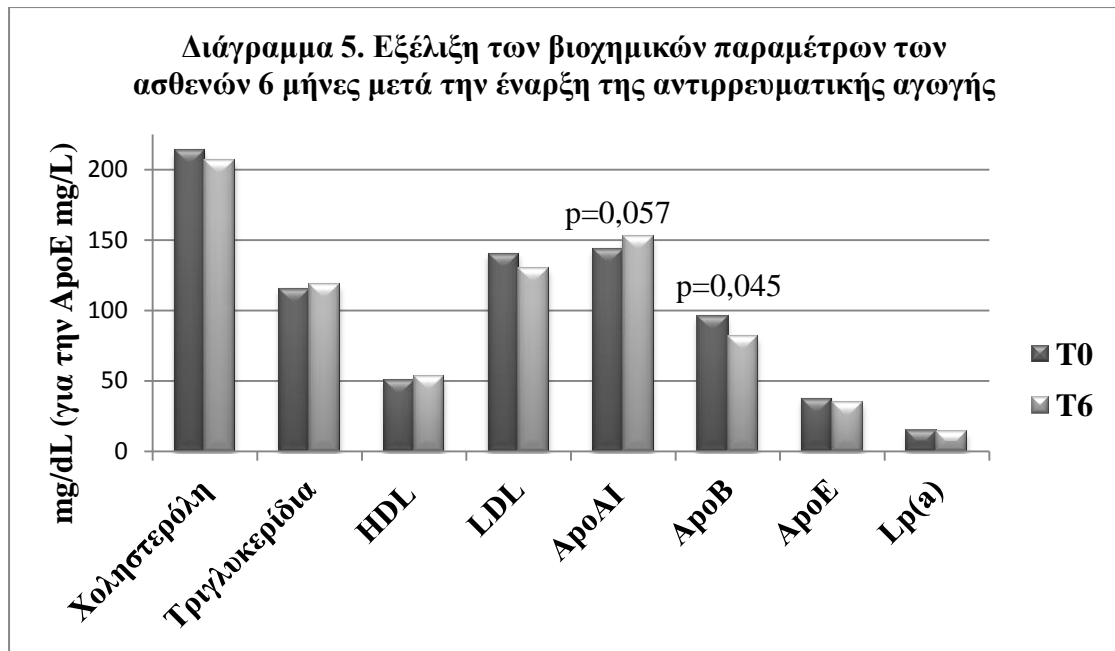


Πίνακας 38. Δείκτες θρέψης και βιοχημικές παράμετροι ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας

	<i>T0</i>	<i>T6</i>	<i>p</i> [‡]
BMI, <i>kg/m</i> ²	26,6	27,2	0,135
WHR	0,954	0,962	0,536
Χοληστερόλη, <i>mg/dL</i>	213,7	206,5	0,338
Τριγλυκερίδια, <i>mg/dL</i>	115,1	118,1	0,865
HDL, <i>mg/dL</i>	50,4	53,1	0,214
LDL, <i>mg/dL</i>	140,3	129,8	0,124
Χοληστερόλη/HDL	4,373	4,061	0,120
Ουρικό, <i>mg/dL</i>	6,1	6,0	0,874
ΑποAI, <i>mg/dL</i>	143,6	152,2	0,057
ΑποB, <i>mg/dL</i>	95,5	81,5	0,045
ΑποE, <i>mg/L</i>	37,3	34,7	0,540
Lp(a), <i>mg/dL</i>	15,0	14,2	0,788
ΑποB/ΑποAI	0,644	0,549	0,061

Οι τιμές είναι μέσοι όροι

[‡] *p για σύγκριση κατά ζεύγη των τιμών κατά το χρόνο T0 και T6 (N=20)*



Πίνακας 39. Δείκτες ενεργότητας της νόσου και λειτουργικότητας πριν και 12 μήνες μετά την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας

	<i>T0</i>	<i>T12</i>	<i>p</i> ‡
BASDAI	4,2	2,2	0,002
BASFI	3,2	1,7	0,005
DAS28	3,82	1,83	0,039
PASI	7,3	2,6	0,046
TKE, mm/h	27,8	16,2	0,017
CRP, mg/L	19,1	5,1	0,001
Ινωδογόνο, mg/dL	516,3	347,8	0,000

Οι τιμές είναι μέσοι όροι

‡ p για σύγκριση κατά ζεύγη των τιμών κατά το χρόνο T0 και T12 (N=22)

Πίνακας 40. Δείκτες θρέψης και βιοχημικές παράμετροι ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα πριν και 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας			
	<i>T0</i>	<i>T12</i>	<i>p</i> [‡]
BMI, <i>kg/m</i> ²	28,5	29,2	0,144
WHR	0,909	0,925	0,435
Χοληστερόλη, <i>mg/dL</i>	208,4	199,5	0,287
Τριγλυκερίδια, <i>mg/dL</i>	114,9	106,8	0,642
HDL, <i>mg/dL</i>	49,5	52,1	0,271
LDL, <i>mg/dL</i>	135,9	126,1	0,169
Χοληστερόλη/HDL	4,326	4,020	0,119
Ουρικό, <i>mg/dL</i>	5,7	5,8	0,649
ΑποAI, <i>mg/dL</i>	138,3	144,2	0,188
ΑποB, <i>mg/dL</i>	93,6	86,3	0,205
ΑποE, <i>mg/L</i>	38,7	37,2	0,626
Lp(a) , <i>mg/dL</i>	13,7	17,6	0,442
ΑποB/ΑποAI	0,693	0,628	0,108
<i>Οι τιμές είναι μέσοι όροι</i>			
<i>‡ p για σύγκριση κατά ζεύγη των τιμών κατά το χρόνο T0 και T12 (N=22)</i>			

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όπως έχει αναπτυχθεί στο Γενικό Μέρος της παρούσας, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα και ιδίως με τις δύο συχνότερες μορφές της, την ΑΣ και την ΨΑ, παρουσιάζουν μια αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια. Οι αιτίες γι' αυτό θα μπορούσαν να αναζητηθούν σε πολλά επίπεδα:

1. Οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα φέρουν σε μεγαλύτερη συχνότητα τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.
2. Η ίδια η σπονδυλαρθρίτιδα διαταράσσει τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.
3. Η ίδια η σπονδυλαρθρίτιδα ενισχύει την αθηροσκληρυντική διαδικασία δρώντας ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου.

Στη μελέτη αυτή εξετάσαμε τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου σε ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Στη συνέχεια έγινε προσπάθεια να διαπιστωθεί αν η φλεγμονή που οφείλεται στη σπονδυλαρθρίτιδα καθεαυτή διαταράσσει τους παράγοντες αυτούς. Ακόμη, ερευνήσαμε τους πάσχοντες από σπονδυλαρθρίτιδα για ενδείξεις πρώιμης αθηροσκλήρυνσης και κατά πόσο αυτή ενδεχομένως είναι ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες κινδύνου. Τέλος, στα πλαίσια μιας προοπτικής μελέτης κοόρτης προσπαθήσαμε να δούμε αν σε ασθενείς με ενεργό, χωρίς θεραπεία σπονδυλαρθρίτιδα, υπάρχει διαταραχή των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και αν αυτή η διαταραχή αποκαθίσταται με την επιτυχή φαρμακευτική θεραπεία.

Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα

Κάπνισμα

Όσον αφορά τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου το εύρημα που ξεχωρίζει είναι η μεγαλύτερη συχνότητα του καπνίσματος μεταξύ των ασθενών (68,7%) παρά μεταξύ των μαρτύρων (17,3%). Πράγματι, το κάπνισμα δεν αποτέλεσε κριτήριο αποκλεισμού για την παρούσα μελέτη κυρίως λόγω του διαφανόμενου υψηλού επιπολασμού του μεταξύ των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα, γεγονός που θα οδηγούσε στη δραματική σμίκρυνση του δείγματος των ασθενών που

θα ήταν τελικά επιλέξιμοι. Η διαφορά όμως με την ομάδα ελέγχου θα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή, διότι μπορεί να αντικατοπτρίζει κατά ένα μέρος την παρείσφρηση μεροληψίας κατά τη συγκρότηση της ομάδας ελέγχου. Έτσι, στα πλαίσια της συγκρότησης μιας ομάδας ατόμων ελεύθερων από παθήσεις, όπως η υπέρταση ή η γνωστή καρδιαγγειακή νόσος, στην εμφάνιση των οποίων είναι γνωστό ότι συμβάλλει σημαντικά το κάπνισμα, ενδεχομένως προκλήθηκε μια υποεκπροσώπηση των καπνιστών εντός της ομάδας.

Πράγματι, με βάση 2 δημοσιευμένες μελέτες, ο επιπολασμός της καπνιστικής συνήθειας (οποτεδήποτε στη ζωή) μεταξύ των Ελλήνων κυμάνθηκε μεταξύ 40% και 42% [315], αισθητά υψηλότερα από το ποσοστό της ομάδας ελέγχου, αλλά και αισθητά χαμηλότερα από το ποσοστό της ομάδας των ασθενών. Θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί, βέβαια, ότι ο υψηλός επιπολασμός του καπνίσματος μεταξύ των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα οφείλεται στην αριθμητική υπεροχή των ανδρών εντός της ομάδας (75%), δεδομένου μάλιστα ότι οι άνδρες παραδοσιακά στη χώρα μας είναι συχνότερα καπνιστές από τις γυναίκες [316]. Έτσι, ανάμεσα στους άνδρες ασθενείς της μελέτης καπνιστές ήταν το 78,6% τη στιγμή που περίπου το 55% των Ελλήνων ανδρών αναφέρονται ως καπνιστές. Επιπρόσθετα, η καπνιστική συνήθεια δεν ήταν σπάνια ούτε μεταξύ των γυναικών ασθενών οι οποίες ήταν καπνίστριες σε ποσοστό 39,5%, μια τιμή παρόμοια με τα ποσοστά που αναφέρονται για τις Ελληνίδες (38-39%) [316].

Από την άλλη, η σχέση σπονδυλαρθρίτιδας και καπνίσματος μπορεί να μην περιορίζεται απλώς σε μεθοδολογικά αίτια. Ορισμένες μελέτες σε ασθενείς με ΑΣ έχουν δείξει ότι το κάπνισμα συνδέεται με υψηλότερη ενεργότητα της νόσου, διαταραγμένη λειτουργικότητα και μεγαλύτερη ακτινολογική βλάβη [317,318]. Μάλιστα, δύο νεότερες μελέτες σε ασθενείς με πρόσφατης έναρξης αξονική σπονδυλαρθρίτιδα (ανεξάρτητα από την εκπλήρωση ή όχι των κριτηρίων της Νέας Υόρκης του 1984) έχουν επίσης δείξει ότι το κάπνισμα σχετίζεται με υψηλότερη ενεργότητα νόσου, πτωχότερη λειτουργικότητα, πλουσιότερη φλεγμονή στην απεικόνιση με MRI, καθώς και χειρότερη και ταχύτερα εξελισσόμενη ακτινολογική βλάβη [319,320].

Η σχέση καπνίσματος και ΨΑ έχει υπάρξει αμφιλεγόμενη. Έτσι, ενώ σε δύο μελέτες δε διαπιστώθηκε κάποια σχέση μεταξύ καπνίσματος και εκδήλωσης ΨΑ σε

ασθενείς με ψωρίαση [321,322] σε μια τρίτη μελέτη ανευρέθηκε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ καπνίσματος και εκδήλωσης ΨΑ σε ψωριασικούς ασθενείς, τουλάχιστον αυτούς που δεν έφεραν το αντιγόνο HLA Cw6 [323]. Αντίθετα, σε μια μεγάλη προοπτική επιδημιολογική μελέτη που περιέλαβε 94874 γυναίκες διαπιστώθηκε ότι οι καπνίστριες διέτρεχαν στατιστικά μεγαλύτερο κίνδυνο εκδήλωσης ΨΑ είτε είχαν είτε δεν είχαν ψωρίαση. Ο κίνδυνος, μάλιστα, αυξανόταν με την έκθεση στον καπνό και αφορούσε ιδιαίτερα τους πιο σοβαρούς φαινοτύπους της ΨΑ [324].

Με βάση, επομένως, τα παραπάνω δεδομένα είναι πιθανό ότι ο μεγάλος επιπολασμός του καπνίσματος μεταξύ των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα στην παρούσα μελέτη δεν αντικατοπτρίζει (μόνο) συστηματικό σφάλμα. Πρόκειται για ασθενείς που παρακολουθούνται σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο και άρα είναι πιθανότερο να πάσχουν από σοβαρότερες μορφές της νόσου από ότι ασθενείς που αντιμετωπίζονται σε ιδιωτικά ιατρεία ή παραμένουν αδιάγνωστοι. Άλλωστε, η σοβαρότητα της πάθησής τους φαίνεται και από τα υψηλά ποσοστά χρήσης αντι-TNFα παραγόντων, οι οποίοι αποτελούν φάρμακα δεύτερης ή τρίτης γραμμής. Αν, επομένως, το κάπνισμα σχετίζεται με σοβαρότερη νόσο, είτε πρόκειται για ΑΣ είτε για ΨΑ, τότε με βάση το προφίλ των ασθενών αυτής της μελέτης, είναι πιθανότερο ότι αυτοί είναι πράγματι και συχνότερα καπνιστές από το αναμενόμενο. Αυτή φαίνεται, άλλωστε, πως είναι και η ερμηνεία της πολυπαραγοντικής ανάλυσης η οποία έδειξε μια ανεξάρτητη συσχέτιση του καπνίσματος με την ύπαρξη της σπονδυλαρθρίτιδας.

Παχυσαρκία

Σχετικά με την παχυσαρκία, φαίνεται ότι ο μέσος όρος του BMI των ασθενών (27kg/m^2) βρίσκεται πάνω από τα όρια του φυσιολογικού (25kg/m^2). Ωστόσο δεν υπάρχει καμιά στατιστική διαφορά σε σχέση με το BMI της ομάδας ελέγχου ($27,1\text{ kg/m}^2$), γεγονός που μάλλον αντικατοπτρίζει το γενικότερο πρόβλημα της παχυσαρκίας που μαστίζει τον ελληνικό πληθυσμό. Παράλληλα, οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα έχουν στατιστικώς αυξημένο WHR, το οποίο, προφανώς, οφείλεται στο αυξημένο WHR που εντοπίζεται στη μεμονωμένη ανάλυση της υποομάδας με ΨΑ. Αντίθετα, στην υποομάδα με ΑΣ η διαφορά του WHR μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.

Σε μια ανάλογη μελέτη των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με ΨΑ έχει διαπιστωθεί επίσης ότι οι ασθενείς ήταν συχνότερα παχύσαρκοι από ότι η ομάδα των υγιών μαρτύρων [300]. Άλλωστε, φαίνεται ότι η ΨΑ παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση σε άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος. Αυτό προκύπτει από δύο πρόσφατες μεγάλες μελέτες κοόρτης, οι οποίες έδειξαν μια γραμμική αύξηση της εμφάνισης ΨΑ με την αύξηση του BMI τόσο μεταξύ ασθενών που έχουν ήδη ψωρίαση, όσο και μεταξύ του πληθυσμού χωρίς ψωρίαση [325,326]. Ειδικά όσον αφορά το WHR, η μια από τις μελέτες [326] έδειξε μια σημαντικά αυξημένη επίπτωση ΨΑ σε άτομα με $WHR > 0,8$, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ψωρίασης. Επομένως, η συχνότερη ύπαρξη κεντρικής παχυσαρκίας στην ομάδα των ασθενών με ΨΑ στην παρούσα μελέτη έρχεται σε συμφωνία με δεδομένα από άλλους πληθυσμούς. Ωστόσο, παραμένει ασαφές αν η παχυσαρκία ευθύνεται για την εμφάνιση ΨΑ ή το αντίθετο ή ακόμη και αν οι δύο καταστάσεις αποτελούν συνέπεια ενός κοινού γενετικού ή/και περιβαλλοντικού υποβάθρου. Είναι, όμως σαφές ότι η κεντρική παχυσαρκία, η οποία αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και ένα από τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου, απαντά συχνότερα στους ασθενείς με ΨΑ.

Αρτηριακή πίεση

Παρότι σχεδόν το 25% των ασθενών είχαν διαγνωσμένη αρτηριακή υπέρταση, οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης δεν έδειξαν υψηλότερες τιμές σε σχέση με τους μάρτυρες. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης έγιναν, ενώ οι ασθενείς με υπέρταση λάμβαναν κανονικά την αντιυπερτασική αγωγή τους. Μάλιστα, στους ασθενείς με ΑΣ τόσο η συστολική όσο και η πίεση παλμού ήταν ελαφρώς χαμηλότερες σε σχέση με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Μια μετα-ανάλυση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΑΣ, επίσης, δεν έδειξε διαφορά στα επίπεδα αρτηριακής πίεσης των ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [290]. Από την άλλη, ο Tam και συν. σε μια ανάλυση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΨΑ διαπίστωσε υψηλότερες τιμές αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς σε σχέση με την ομάδα των υγιών μαρτύρων. Στη μελέτη αυτή, όμως, ενώ σχεδόν το 50% των ασθενών είχαν διαγνωσμένη υπέρταση, μόνο οι μισοί από αυτούς λάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα [300]. Αντίθετα, στο δικό μας Ρευματολογικό κέντρο η παρακολούθηση των ασθενών περιλάμβανε επιπλέον τακτικό έλεγχο και των υπόλοιπων συστημάτων

και θεραπεία των συννοσηροτήτων. Έτσι, τα παραπάνω αποτελέσματα πιθανότατα αντανακλούν το γεγονός ότι οι περισσότεροι από τους πάσχοντες από υπέρταση είχαν διαγνωσθεί και λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή.

Λιπίδια και λιποπρωτεΐνες

Η σύγκριση του λιπιδικού προφίλ ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα και υγιών ατόμων ανέδειξε ενδιαφέροντα ευρήματα, τόσο στο σύνολο των ασθενών, όσο και στις επιμέρους υποομάδες (ΑΣ και ΨΑ). Στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα ως σύνολο διαπιστώθηκαν χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, HDL χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, αλλά όχι και LDL χοληστερόλης. Αυτό συνολικά είχε ως συνέπεια ο αθηρωματικός δείκτης (ολική χοληστερόλη/HDL) να είναι στατιστικώς σημαντικά αυξημένος και άρα οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα να διατρέχουν σοβαρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Στο επίπεδο των απολιποπρωτεϊνών τα ευρήματα ήταν μεικτά. Ενώ τα επίπεδα ApoAI ήταν συγκρίσιμα μεταξύ ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα και ομάδας ελέγχου, οι πρώτοι είχαν χαμηλότερα επίπεδα ApoB, και μικρότερο δείκτη ApoB/ApoAI, γεγονός που πιθανότατα έχει καρδιοπροστατευτική δράση. Από την άλλη, τα επίπεδα Lp(a) και ApoE βρέθηκαν επίσης χαμηλότερα στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα. Οι υψηλές τιμές Lp(a) (συνήθως ορίζονται ως μεγαλύτερες από 30 mg/dL) θεωρούνται ένας ανεξάρτητος παράγων καρδιαγγειακού κινδύνου [327] και επομένως το γεγονός ότι τα επίπεδά της ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα είναι ευνοϊκό αναφορικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Όσον αφορά την ApoE, αυτή είναι μια απολιποπρωτεΐνη που βρίσκεται στα υπολείμματα χυλομικρών και στα σωματίδια VLDL (Very Low Density Lipoprotein, λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας), IDL (Intermediate Density Lipoprotein, λιποπρωτεΐνη ενδιάμεσης πυκνότητας) και HDL και παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό και την κάθαρση σωματιδίων πλούσιων σε τριγλυκερίδια μέσω της αλληλεπίδρασής της με μέλη της οικογένειας των υποδοχέων της LDL. Η συσχέτιση ApoE και αθηροσκλήρυνσης μέχρι στιγμής είναι περισσότερο ποιοτική παρά ποσοτική. Το γονίδιο της ApoE στον άνθρωπο είναι πολυμορφικό με 3 κύριες ισομορφές: *APOE2*, *APOE3* και *APOE4*. Η ApoE3 είναι το φυσιολογικό μόριο, ενώ η μορφή ApoE4 έχει συσχετισθεί με τη νόσο Alzheimer. Η μορφή ApoE2 έχει χαμηλότερη συγγένεια με τον υποδοχέα της LDL και επομένως παρουσία του τα

υπολείμματα χυλομικρών και οι VLDL καθαρίζονται βραδύτερα. Ο γονότυπος E2/E2 έχει συσχέτιση με την οικογενή δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία (ή υπερλιπιδαιμία τύπου III κατά Frederickson), η οποία χαρακτηρίζεται από υπερχοληστερολαιμία, υπετριγλυκεριδαιμία, ξανθώματα και προδιάθεση για αθηροσκλήρυνση [328]. Στην παρούσα μελέτη ο έλεγχος της ApoE περιορίστηκε στο ποσοτικό επίπεδο, ενώ η γονοτυπική σύσταση των συμμετεχόντων δεν ήταν δυνατό να διερευνηθεί. Επομένως, αν και τα χαμηλότερα επίπεδα ApoE είναι ένα στατιστικώς σημαντικό εύρημα στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα, η σημασία του ευρήματος αυτού αναφορικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Στην υποομάδα της ΑΣ η σύγκριση των λιπιδικών παραμέτρων μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου έδειξε παρόμοια αποτελέσματα. Οι ασθενείς με ΑΣ είχαν χαμηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων και HDL και οριακά αυξημένο δείκτη ολική χοληστερόλη/HDL. Ωστόσο, είχαν και χαμηλότερα επίπεδα ApoB, ApoE και Lp(a), καθώς και χαμηλότερο δείκτη ApoB/ApoAI. Επομένως, το λιπιδικό προφίλ των ασθενών με ΑΣ είχε στοιχεία τόσο προ-αθηρογόνα όσο και αθηροπροστατευτικά. Τα ευρήματα αυτά είναι σε συμφωνία με τα αντίστοιχα ευρήματα μιας μετα-ανάλυσης του Mathieu πάνω στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΑΣ. Στη μετα-ανάλυση αυτή, οι ασθενείς με ΑΣ είχαν χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και HDL, ενώ ο αθηρωματικός δείκτης (ολική χοληστερόλη/HDL) δεν ήταν στατιστικά διαφορετικός, αν και αριθμητικά ήταν αυξημένος στους ασθενείς με ΑΣ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [290]. Ωστόσο, αυτή η μετα-ανάλυση δεν περιείχε δεδομένα για τα επίπεδα λιποπρωτεϊνών, ώστε να αντιπαραβληθούν με τα δικά μας. Άλλωστε τα στοιχεία για τις απολιποπρωτεΐνες στην ΑΣ γενικότερα στη βιβλιογραφία είναι πτωχά [329].

Αντίθετα, στην υποομάδα της ΨΑ οι ασθενείς είχαν ένα πιο ξεκάθαρα προ-αθηρογόνο λιπιδικό προφίλ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου: χαμηλότερη HDL, χαμηλότερη ApoAI και αυξημένο τον αθηρωματικό δείκτη ολική χοληστερόλη/HDL. Η πτώση της HDL στους ασθενείς με ΨΑ είναι το εύρημα στο οποίο συμφωνούν οι περισσότεροι ερευνητές, αν και γενικά οι δημοσιεύσεις αναφορικά με τα επίπεδα λιπιδίων στη νόσο αυτή δείχνουν συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα (Πίνακας 14, σελ. 61). Από την άλλη, στο επίπεδο των απολιποπρωτεϊνών, ενώ στην παρούσα μελέτη βρέθηκαν χαμηλότερα επίπεδα ApoAI στους ασθενείς με ΨΑ, ο Tam και συν. ανέφερε υψηλότερα επίπεδα ApoAI και ApoB, καθώς και ελαφρώς αυξημένο λόγο

ΑροΒ/ΑροΑΙ [300], και ο Jones *και συν.* ανέφερε παρόμοια επίπεδα ΑροΑΙ, ΑροΒ και του λόγου τους [297].

Συνοψίζοντας, το πιο χαρακτηριστικό εύρημα της παρούσας μελέτης αναφορικά με το λιπιδικό προφίλ των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα είναι η πτώση της αθηροπροστατευτικής HDL με ανάλογη δυσμενή επίδραση στο δείκτη ολική χοληστερόλη/HDL. Η ανεξάρτητη συσχέτιση χαμηλής HDL και σπονδυλαρθρίτιδας επιβεβαιώθηκε, άλλωστε, και στην πολυπαραγοντική ανάλυση, στην οποία διαπιστώθηκε ότι μόνο το κάπνισμα και τα χαμηλά επίπεδα HDL σχετίζονταν με την ύπαρξη σπονδυλαρθρίτιδας πέρα από την επίδραση άλλων παραγόντων. Βέβαια, όταν το μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης εφαρμόστηκε ξεχωριστά στις υποομάδες με ΑΣ και ΨΑ, μια τέτοια ανεξάρτητη σχέση HDL και νόσου δεν έφτασε το όριο της στατιστικής σημαντικότητας.

Ουρικό οξύ

Τα επίπεδα ουρικού οξέος βρέθηκαν υψηλότερα στην ομάδα με ΨΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αυτό είναι αναμενόμενο, δεδομένου ότι η ΨΑ καθεαυτή αποτελεί ένα από τα αίτια υπερουριχαιμίας [330]. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια αναδεικνύεται ο ρόλος της υπερουριχαιμίας ως παράγον κινδύνου για ανάπτυξη υπέρτασης στο γενικό πληθυσμό, αλλά και ως παράγον καρδιαγγειακού κινδύνου γενικότερα [331–335]. Άλλωστε στη μελέτη του Gonzalez- Gay *και συν.* σε 52 ασθενείς με ΨΑ διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με υπερουριχαιμία είχαν και στατιστικώς αυξημένο IMT των καρωτίδων σε σχέση με αυτούς χωρίς υπερουριχαιμία, ενώ επίσης παρατηρήθηκε και μια θετική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ουρικού οξέος και υποκλινικής αθηρωμάτωσης, όπως αυτή εκφράζεται μέσω του IMT [336].

Μεταβολικό σύνδρομο

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου υπολογίστηκε σε 14-22% των ασθενών με ΑΣ, ανάλογα με το σύστημα κριτηρίων (αναθεωρημένα NCEP:ATP III ή IDF, Πίνακας 10, σελ. 46). Τα αντίστοιχα ποσοστά για τους ασθενείς με ΨΑ κυμαίνονταν στα επίπεδα 39-44% και ήταν σημαντικά υψηλότερα από ότι στην υποομάδα με ΑΣ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι τιμές αυτές αποτελούν εκ των πραγμάτων μια υποεκτίμηση του πραγματικού επιπολασμού του μεταβολικού

συνδρόμου, δεδομένου ότι οι ασθενείς με διαγνωσμένο σακχαρώδη διαβήτη είχαν εξαρχής αποκλειστεί από τη μελέτη. Επίσης, στα κριτήρια δεν ελήφθη υπόψη η χρήση στατίνης από τους ασθενείς. Παρόλα αυτά οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα είχαν στατιστικά υψηλότερο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η αύξηση αυτή προφανώς οφείλεται στον αυξημένο επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου στους ασθενείς με ΨΑ. Πράγματι, οι ασθενείς με ΨΑ είχαν συχνότερα μεταβολικό σύνδρομο, τόσο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, όσο και σε σχέση με τους ασθενείς με ΑΣ. Επειδή, μάλιστα, κανείς από την ομάδα ελέγχου δε λάμβανε αντιυπερτασικά, σε αντίθεση με το 30% των ασθενών με ΨΑ, οι τελευταίοι ταξινομήθηκαν για το μεταβολικό σύνδρομο και με τα δύο συστήματα κριτηρίων, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων. Παρόλα αυτά, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου εξακολουθούσε να είναι στατιστικά μεγαλύτερος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου με βάση και τα δύο συστήματα κριτηρίων.

Ενδεικτικά, σε ένα δείγμα 4153 Ελλήνων του γενικού πληθυσμού με μέση ηλικία (\pm ΤΑ) τα $47,3\pm 18,4$ έτη ο τυποποιημένος για την ηλικία επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου με βάση τα αρχικά κριτήρια NCEP:ATP III (τα οποία, όμως, ήταν λιγότερο ευαίσθητα, διότι είχαν ως όριο της διαταραχής ανοχής γλυκόζης τα 110 mg/dL [153]) ήταν 23,6%. Ποσοστά μεταβολικού συνδρόμου πάνω από 40% εντοπίζονταν μόνο στις ηλικιακές ομάδες από 60 ετών και άνω [337]. Στη μελέτη αυτή η αναλογία αρρένων προς θήλειες ήταν περίπου 1:1, αν και βέβαια δεν υπήρχε διαφορά στον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ των δύο φύλων, όπως άλλωστε δεν υπήρχε και στους ασθενείς με ΨΑ στην παρούσα μελέτη. Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι Έλληνες ασθενείς με ΨΑ έχουν συχνότερα τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, σε σχέση με τους ασθενείς με ΑΣ και πιθανόν και σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, κάτι το οποίο έχει ήδη αναφερθεί και από άλλους ερευνητές [292].

Συσχέτιση φλεγμονής και παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου

Αν και κατά μέσο όρο οι ασθενείς είχαν χαμηλή ως μέτρια ενεργότητα νόσου (μέση τιμή BASDAI στους ασθενείς με ΑΣ 2,4, μέση τιμή DAS28 στους ασθενείς με ΨΑ 3,3), υπήρχε μια ευρεία ποικιλότητα της ενεργότητας της νόσου μέσα σε κάθε υποομάδα. Χαρακτηριστικά, όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 1 (σελ. 74) που

απεικονίζει τις τιμές CRP των ασθενών με ΑΣ, σχεδόν οι μισοί ασθενείς είχαν CRP πάνω από τα θεωρούμενα ως ανώτερα φυσιολογικά 6 mg/L και, αν και η μέση τιμή CRP της υποομάδας ήταν 10 mg/L, οι τιμές της κυμαίνονταν από 0,2 ως 65,5 mg/L. Αυτό σημαίνει ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών ήταν εκτεθειμένοι σε επίπεδα φλεγμονής πολύ υψηλά από άποψης καρδιαγγειακού κινδύνου, για τον οποίον ακόμη και τιμές CRP 3-6 mg/L θεωρούνται επιβαρυντικές. Με βάση τις παρατηρήσεις αυτές αναζητήσαμε συσχετίσεις ανάμεσα στους διάφορους κλινικοεργαστηριακούς δείκτες της νόσου και παραμέτρους του λιπιδικού προφίλ.

Η ανάλυση συσχέτισης ανέδειξε ενδιαφέροντα ευρήματα. Το πλέον χαρακτηριστικό ήταν μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες φλεγμονής και τα επίπεδα της HDL, καθώς και την κύρια απολιποπρωτεΐνη που περιέχεται στην HDL, την ApoAI. Στην ΑΣ η συσχέτιση αυτή αφορούσε μόνο τη CRP από την πλευρά των δεικτών φλεγμονής. Ωστόσο στην ΨΑ υπήρχε στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ όλων των βιοχημικών δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP και ινωδογόνου) από τη μια και των HDL και ApoAI από την άλλη. Μάλιστα ενώ οι δείκτες φλεγμονής δεν επηρέαζαν τα επίπεδα LDL ή ApoB σε καμιά από τις υποομάδες των ασθενών, ειδικά στην ΨΑ η σχέση εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής με την HDL και την ApoAI ήταν τόσο ισχυρή που επηρέαζε και τους αθηρωματικούς δείκτες. Πράγματι, στην ΨΑ τόσο η ΤΚΕ, όσο και η CRP και το ινωδογόνο είχαν μια σημαντική θετική συσχέτιση με τους λόγους ολική χοληστερόλη/HDL και ApoB/ApoAI. Επίσης, ο κλινικοεργαστηριακός δείκτης ενεργότητας DAS28 (στον υπολογισμό του οποίου περιλαμβάνεται και η ΤΚΕ) έδειξε στους ασθενείς με ΨΑ ανάλογες συσχετίσεις με τις λιπιδικές παραμέτρους, όπως και η ΤΚΕ. Από την άλλη, όμως, κανένας από τους καθαρά κλινικούς δείκτες νόσου (BASDAI, PASI, BASFI) δεν παρουσίασε κάποια στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με παραμέτρους του λιπιδικού προφίλ.

Η σχέση αυτή μεταξύ φλεγμονής και λιπιδίων, ειδικά της HDL και της ApoAI, σε ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα έρχεται σε συμφωνία και με άλλους συγγραφείς [300], αλλά και με γενικότερες παρατηρήσεις της επίδρασης της λοίμωξης και της φλεγμονής στα επίπεδα των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών στον άνθρωπο [338]. Ειδικά στο πεδίο των αυτοάνοσων νοσημάτων, ανάλογη πτώση στα επίπεδα της HDL ή και της ApoAI έχουν αναφερθεί σε νοσήματα, όπως η ΡΑ, ο ΣΕΛ και το συστηματικό σκληρόδερμα [233,339,340]. Αν και σε συγχρονικές μελέτες,

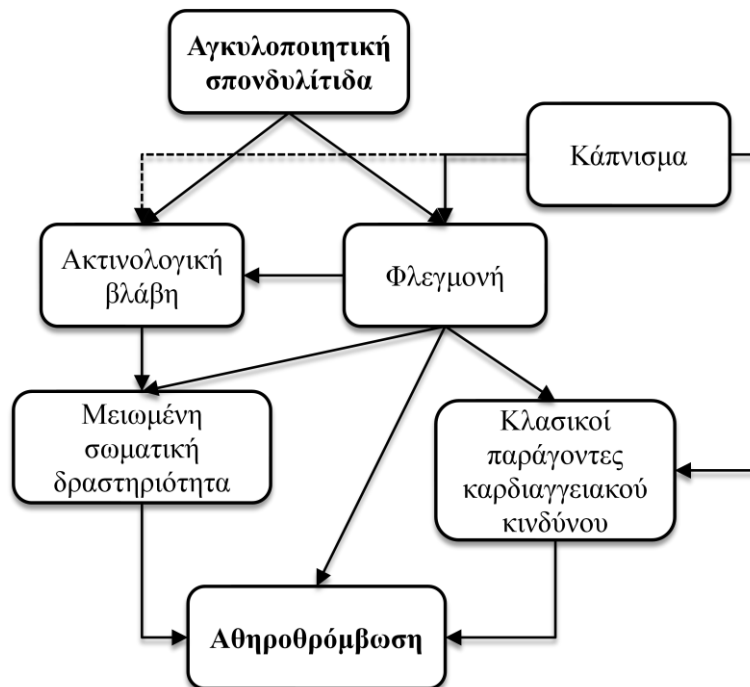
όπως η παρούσα, δεν είναι δυνατό να αποδειχθεί αν η φλεγμονή αυτή καθεαυτή προκαλεί τη δυσλιπιδαιμία, τα ευρήματά μας κατά κάποιον τρόπο επιβεβαιώνουν ότι το δυσμενές λιπιδαιμικό προφίλ που παρατηρείται σε συνθήκες χρόνιας φλεγμονής εμφανίζεται και στα πλαίσια μιας ακόμη κατηγορίας χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, των σπονδυλαρθριτίδων.

Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι σε ασθενείς με ΨΑ υπήρχε μια θετική σχέση μεταξύ εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής και παχυσαρκίας (βάσει του BMI), καθώς και κοιλιακής παχυσαρκίας (βάσει του WHR), μια παρατήρηση που έχει αναφερθεί και από τον Tam και συν. [300]. Επίσης διαπιστώθηκε μια θετική συσχέτιση μεταξύ CRP και πίεσης παλμού. Η πίεση παλμού εξαρτάται από 2 κυρίως παράγοντες: από την καρδιακή εξώθηση και την αλληλεπίδρασή της με τις ελαστικές ιδιότητες των μεγάλων αρτηριών, καθώς και από την ανάκλαση του σφυγμικού κύματος στην περιφέρεια. Η αύξηση της πίεσης παλμού σε άτομα μέσης ή τρίτης ηλικίας, συνεπώς, είναι πρωταρχικά αποτέλεσμα της ακαμψίας των μεγάλων αρτηριών και της συνακόλουθης αύξησης του πλάτους του ανακλώμενου κύματος. Μέσα από τη μελέτη Framingham έχειδειχθεί ότι η αυξημένη πίεση παλμού μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο μελλοντικής στεφανιαίας νόσου, ακόμη και σε άτομα με φυσιολογική ή υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση [341]. Συμπερασματικά, αν και δεν μπορεί να διακριθεί από το σχεδιασμό της μελέτης αν η φλεγμονή προκαλεί την παχυσαρκία και την αύξηση της πίεσης παλμού ή το αντίστροφο, η παρατηρούμενη στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ τους συνηγορεί υπέρ της αναγκαιότητας αντιμετώπισης όλων των μερών της συσχέτισης αυτής: και της πρόληψης/αντιμετώπισης της παχυσαρκίας και της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, αλλά και της καταστολής της ψωριασικής φλεγμονής.

Υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα

Η μελέτη της υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης μέσω μέτρησης του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων έδειξε ότι οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα έχουν πιο προχωρημένη αθηροσκληρυντική διαδικασία σε σχέση με υγιή άτομα παρόμοιας ηλικίας και φύλου, εύρημα που είναι σε συμφωνία με πλείστες μελέτες τόσο στην ΑΣ, όσο και την ΨΑ (Πίνακες 15 και 16, σελ. 63-64). Ωστόσο, οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα είχαν, εκτός από την κύρια νόσο, και μεγαλύτερο επιπολασμό του καπνίσματος. Έτσι, στην πολυπαραγοντική ανάλυση

παλινδρόμησης μόνο το κάπνισμα τελικά παρέμεινε ως μεταβλητή που εξακολουθούσε να σχετίζεται ανεξάρτητα με τη σπονδυλαρθρίτιδα, ενώ η διαφορά στο IMT έπαυε να είναι στατιστικώς σημαντική. Όπως τονίστηκε παραπάνω, οι καπνιστές πιθανόν υπερεκπροσωπούνται μεταξύ των ασθενών με ΑΣ ή ΨΑ. Αν και δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι το κάπνισμα σχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με τις σπονδυλαρθρίτιδες, όπως έχει αναφερθεί για τη ΡΑ [342], φαίνεται ότι είναι ένας παράγων ο οποίος είτε άμεσα είτε έμμεσα προκαλεί πρόσθετη καρδιαγγειακή επιβάρυνση στους ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα, ιδίως σε αυτούς με ΑΣ (Εικόνα 21).



Εικόνα 21. Η πολύπλοκη σχέση καπνίσματος, ΑΣ και καρδιαγγειακής νόσου. Σε ασθενείς με ΑΣ, το κάπνισμα φαίνεται ότι σχετίζεται με ενεργότερη νόσο, αλλά και ταχύτερη ακτινολογική πρόοδο, καταστάσεις που αναπόφευκτα συνδέονται με εντονότερη συστηματική φλεγμονή και μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Από την άλλη, το κάπνισμα αποτελεί το ίδιο παράγοντα κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο. Η τελική συνισταμένη όλων αυτών είναι μια βαρύτερη καρδιαγγειακή επιβάρυνση των ασθενών με ΑΣ, χωρίς να είναι δυνατό μέχρι στιγμής η επιβάρυνση αυτή να επιμεριστεί ποσοτικά σε καθέναν από τους προαναφερθέντες εμπλεκόμενους παράγοντες.

Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ενεργό σπονδυλαρθρίτιδα και επιδράσεις της θεραπείας

Τέλος, στην προοπτική μελέτη κοόρτης πολλά από τα ευρήματα του συγχρονικού τμήματος επιβεβαιώθηκαν εκ νέου. Πράγματι, και σε αυτήν την ομάδα οι καπνιστές υπερείχαν μεταξύ των ασθενών έναντι της ομάδας ελέγχου. Επίσης, τα επίπεδα ολικής χοληστερόλης, HDL, ApoAI και ApoE ήταν χαμηλότερα στους ασθενείς από ότι στην ομάδα ελέγχου, ενώ ο δείκτης ApoB/ApoAI ήταν υψηλότερος. Παραπέρα, στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης φάνηκε ότι ο αυξημένος λόγος ApoB/ApoAI σχετίζεται ανεξάρτητα με τη σπονδυλαρθρίτιδα, όπως και τα χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης. Αντίθετα, το κάπνισμα έπαυε να σχετίζεται ανεξάρτητα με την ύπαρξη σπονδυλαρθρίτιδας.

Το αν η πτώση της ApoAI έχει τις ίδιες ή διαφορετικές επιπτώσεις στον καρδιαγγειακό κίνδυνο με την πτώση της HDL σε ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα δεν έχει διευκρινιστεί. Ωστόσο, σε άλλες παθήσεις, όπως στο ΣΕΛ, μέρος του προαθηρογόνου λιπιδικού προφίλ οφείλεται στην αλλοίωση της σύστασης της HDL μέσω της απώλειας της περιεχόμενης σε αυτήν ApoAI και άλλων συστατικών της που συμβάλλουν στην αθηροπροστατευτική της δράση. Το καθαρό αποτέλεσμα είναι ότι μέσα στη συνολική μάζα της μετρούμενης HDL (η οποία μπορεί να βρίσκεται και εντός των φυσιολογικών επιπέδων) περιλαμβάνονται και σωματίδια HDL αλλοιωμένης σύστασης με προαθηρογόνες και όχι πλέον αθηροπροστατευτικές ιδιότητες η παρουσία των οποίων έχει συσχετισθεί με την καρδιαγγειακή νόσο [343]. Υπό το πρίσμα αυτό είναι πιθανόν ότι η απλή μέτρηση της HDL, ειδικά σε ασθενείς με ενεργό φλεγμονή, όπως οι ασθενείς της παρούσας κοόρτης κατά την εκκίνηση της παρακολούθησής τους, ενδεχομένως υπερεκτιμά το καθαρό αθηροπροστατευτικό δυναμικό του ασθενούς. Αντίθετα, η μέτρηση της ApoAI ίσως είναι ένας καλύτερος δείκτης του αθηροπροστατευτικού κλάσματος της HDL. Από την άλλη έχει υποστηριχθεί ότι η μέτρηση της ApoB αποτελεί επίσης καλύτερο προγνωστικό δείκτη του καρδιαγγειακού κινδύνου από ότι η μέτρηση της LDL χοληστερόλης [233,344]. Στο πνεύμα αυτό λοιπόν φαίνεται ότι τα επίπεδα των απολιποπρωτεϊνών και ιδίως ο λόγος ApoB/ApoAI είναι ίσως πιο ευαίσθητοι δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με τα απλά επίπεδα των λιπιδίων [233]. Το γεγονός, επομένως, ότι σε ασθενείς με ενεργό σπονδυλαρθρίτιδα ο αυξημένος λόγος ApoB/ApoAI σχετίζεται ανεξάρτητα με τη νόσο είναι μια ισχυρή ένδειξη ότι οι ασθενείς αυτοί διατρέχουν

μακροχρονίως αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με άτομα χωρίς σπονδυλαρθρίτιδα.

Το δεύτερο συμπέρασμα από την προοπτική μελέτη της κοόρτης ήταν ότι η θεραπεία της νόσου με συνθετικά ή/και βιολογικά DMARDs επέφερε μια στατιστικώς σημαντική βελτίωση όλων των εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής και των κλινικοεργαστηριακών δεικτών ενεργότητας νόσου και λειτουργικότητας, αν όχι στους 6 μήνες, οπωσδήποτε στους 12 μήνες, κάτι αναμενόμενο με βάση και τις κλινικές μελέτες των φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν. Ωστόσο σε μεταβολικό επίπεδο, η θεραπεία δεν είχε καμιά επίδραση στους δείκτες παχυσαρκίας ούτε και στα επίπεδα λιπιδίων τόσο στους 6, όσο και στους 12 μήνες. Η μόνη τροποποίηση που παρατηρήθηκε αφορούσε στα επίπεδα της ApoB τα οποία μειώθηκαν στατιστικώς σημαντικά στους 6 μήνες, γεγονός που σε συνδυασμό με μια οριακά σημαντική αύξηση της ApoAI είχε ως συνέπεια μια επίσης οριακά σημαντική πτώση του λόγου ApoB/ApoAI. Ωστόσο, οι μεταβολές αυτές δε διατηρήθηκαν μέχρι τους 12 μήνες.

Η αβληχρή αυτή επίδραση της θεραπείας στα επίπεδα λιπιδίων των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα, η πλειοψηφία των οποίων έλαβε αντι-TNFα παράγοντες, παρά τη βελτίωση των κλινικοεργαστηριακών δεικτών φλεγμονής δεν είναι αναπάντεχη. Σε παλιότερη προοπτική μελέτη από το κέντρο μας είχε διαπιστωθεί ότι η θεραπεία με infliximab 32 ασθενών με ΑΣ για 6 μήνες είχε ως συνέπεια μια μικρή αύξηση της ολικής χοληστερόλης χωρίς όμως στατιστικώς σημαντική επίδραση στα επίπεδα HDL και LDL ή στο λόγο ολική χοληστερόλη/HDL [345]. Σε άλλη μελέτη 34 ασθενών με ΑΣ, η χορήγηση αντι-TNFα αγωγής για 14 εβδομάδες, παρότι συνδέθηκε με αύξηση της ολικής χοληστερόλης και της HDL, δεν είχε καμιά επίδραση στα τριγλυκερίδια, την LDL και κυρίως το λόγο ολικής χοληστερόλης/HDL [346]. Από την άλλη, ο van Eijk και συν. ανέφεραν ότι η θεραπεία με etanercept 92 ασθενών με ΑΣ για 3 μήνες είχε ως συνέπεια την αύξηση της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της HDL και της ApoAI και πτώση του λόγου ApoB/ApoAI, ενώ ο δείκτης ολική χοληστερόλη/HDL παρέμεινε αμετάβλητος, ευρήματα που είναι γενικά σε συμφωνία και με τα δικά μας. Επίσης, οι ίδιοι ερευνητές ανέφεραν ότι η θεραπεία των ασθενών με ΑΣ είχε ως συνέπεια και την τροποποίηση της σύστασης της HDL χοληστερόλης με μείωση του περιεχόμενου σε αυτήν αμυλοειδούς Α του ορού (Serum amyloid A, SAA) και άρα ενδεχόμενη βελτίωση των αθηροπροστατευτικών της ιδιοτήτων [329].

Σε γενικές γραμμές, οι επιδράσεις των αντι-TNFα παραγόντων στο λιπιδικό προφίλ ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα έχουν ερευνηθεί σε μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών και με μικρή σχετικά διάρκεια και τα αποτελέσματα τους ήταν σε κάποιο βαθμό αντικρουόμενα [347], ώστε να είναι δύσκολο να εξαγάγει κανείς βάσιμα συμπεράσματα. Ωστόσο, μεγαλύτερες και περισσότερες μελέτες της επίδρασης των αντι-TNFα παραγόντων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο γενικότερα και στο λιπιδικό προφίλ ειδικότερα έχουν διενεργηθεί στη PA. Με βάση τόσο παρατηρήσεις πάνω σε αρχαία συστηματικής καταγραφής (registries) με μεγάλο αριθμό ασθενών, όσο και μια πρόσφατη μετα-ανάλυση φαίνεται πλέον ότι η αντι-TNFα θεραπεία μειώνει την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με PA [225,226]. Εντούτοις, σε μια μετα-ανάλυση πάνω στη μακροχρόνια (στους 6-12 μήνες) επίδραση της αντι-TNFα θεραπείας στο λιπιδικό προφίλ ασθενών με PA φάνηκε ότι αυτού του είδους η θεραπεία ασκεί περιορισμένες επιδράσεις στα λιπίδια του ορού, οι οποίες συνίστανται κυρίως σε αύξηση της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της HDL και σε μείωση του λόγου ApoB/ApoA. Αν και η αύξηση της HDL γενικά βελτιώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών, το μικρό της μέγεθος και η απουσία επίδρασης στα επίπεδα LDL, όπως διαπιστώθηκαν μέσα από αυτήν τη μετα-ανάλυση, δημιουργεί αμφιβολίες κατά πόσο η αντι-TNFα θεραπεία ασκεί τις καρδιοπροστατευτικές της ιδιότητες μέσω τροποποίησης των επιπέδων των λιπιδίων [228]. Ίσως η δράση αυτή να μεσολαβείται (και) από την καταστολή της φλεγμονής, τη μείωση της χρήσης των γλυκοκορτικοειδών, τη βελτίωση της φυσικής δραστηριότητας ή άλλους παράγοντες οι οποίοι, βεβαίως, χρήζουν διερεύνησης.

Παρόμοια με την εμπειρία στη PA, λοιπόν, τόσο τα δικά μας αποτελέσματα, όσο και αυτά άλλων μελετών πάνω στην επίδραση της αντι-TNFα θεραπείας στο λιπιδικό προφίλ των ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα δείχνουν ότι οι αντι-TNFα παράγοντες ασκούν μια μάλλον δευτερεύουσα επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Επιπλέον, δεδομένα για την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα υπό αντι-TNFα αγωγή, ώστε να ολοκληρωθεί η εικόνα, δεν υπάρχουν. Στηριζόμενοι, ωστόσο, στις αναλογίες με τη PA, μια υπόθεση η οποία θα άξιζε να διερευνηθεί σε επόμενες μελέτες, που θα περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών και μακρό χρόνο παρακολούθησης, είναι κατά πόσο η θεραπεία των σπονδυλαρθριτίδων με συνθετικά ή/και βιολογικά DMARDs επιφέρει μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων λαμβάνοντας υπόψη τις επιδράσεις της φαρμακευτικής

αγωγής τόσο στη φλεγμονή, όσο και τα λιπίδια και τους υπόλοιπους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Καταληκτικά σχόλια

Περιορισμοί της παρούσας μελέτης ήταν ο συγχρονικός σχεδιασμός ο οποίος δεν επιτρέπει την αιτιολογική προσέγγιση των συμπερασμάτων που προκύπτουν από τη στατιστική επεξεργασία. Ένα δεύτερο μειονέκτημα είναι ο μικρός αριθμός ασθενών που περιλήφθηκαν στην προοπτική μελέτη κοόρτης. Ωστόσο, στο συγκεκριμένο χρονικό διάστημα που έγινε η ένταξη των ασθενών στη μελέτη και με δεδομένη την μικρή επίπτωση των νοσημάτων και το μέγεθος του πληθυσμού της περιοχής της Ηπείρου, από όπου προέρχονται οι περισσότεροι από τους ασθενείς, οι δυνατότητες για ένταξη περισσότερων ασθενών ήταν αρκετά περιορισμένες. Τέλος, η μικρή διάρκεια παρακολούθησης δεν επέτρεψε τη μέτρηση της επίπτωσης των νέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, κάτι που θα έδινε αμεσότερες πληροφορίες σχετικά με το αν οι σπονδυλαρθρίτιδες προδιαθέτουν σε καρδιαγγειακή νόσο.

Συμπερασματικά μέσα από τη μελέτη ενός ευμεγέθους δείγματος μη-διαβητικών ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα οι οποίοι παρακολουθούνται με ενιαίο τρόπο σε ένα συγκεκριμένο κέντρο διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν υψηλότερο επιπολασμό κλασικών και μη παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου σε σχέση με υγιείς μάρτυρες: κάπνισμα, αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και ειδικά στους ασθενείς με ΨΑ κοιλιακή παχυσαρκία, υπερουριχαιμία και υψηλό επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου. Επίσης, οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα έχουν ενδείξεις πιο προχωρημένης υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης σε σχέση με άτομα παρόμοιας ηλικίας και φύλου. Το αθηρογόνο λιπιδικό προφίλ φαίνεται ότι συσχετίζεται με την ένταση της φλεγμονώδους διεργασίας και, μάλιστα, σε ασθενείς με ενεργό νόσο η συσχέτιση αυτή φαίνεται ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες. Η θεραπεία των ασθενών μειώνει τους δείκτες φλεγμονής και ενεργότητας και αποκαθιστά τη λειτουργικότητα των ασθενών, ωστόσο ασκεί περιορισμένες και ενδεχομένως παροδικές επιδράσεις στα επίπεδα των λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα έχουν υψηλό επιπολασμό του καπνίσματος, υψηλότερο ενδεχομένως από το γενικό πληθυσμό.
2. Οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα έχουν μεγαλύτερο επιπολασμό κοιλιακής παχυσαρκίας.
3. Τόσο οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα, όσο και ξεχωριστά αυτοί με αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα χαρακτηρίζονται από ένα αθηρογόνο λιπιδικό προφίλ. Το κύριο χαρακτηριστικό αυτού του προφίλ είναι τα χαμηλότερα επίπεδα της αθηροπροστατευτικής HDL.
4. Οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα έχουν υψηλό επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου, ο οποίος στη δική μας ομάδα φτάνει τουλάχιστον το 39%.
5. Οι εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής σχετίζονται αντίστροφα με τα επίπεδα των αθηροπροστατευτικών HDL και ApoAI, και ειδικά στους ασθενείς με ΨΑ σχετίζονται θετικά με τους αθηρωματικούς δείκτες και τους δείκτες παχυσαρκίας.
6. Οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα έχουν μεγαλύτερο πάχος έσω και μέσου χιτώνα των καρωτίδων από ότι υγιείς μάρτυρες, αν και αυτό πιθανόν εξηγείται από τη μεγαλύτερη συχνότητα του καπνίσματος στους ασθενείς.
7. Η θεραπεία των σπονδυλαρθριτίδων με συνθετικά ή/και βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα βραχυ- και μεσοπρόθεσμα ασκεί ήπιες και κατά τα φαινόμενα παροδικές επιδράσεις στο λιπιδικό προφίλ των ασθενών, παρά την κλινικοεργαστηριακή βελτίωση της νόσου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι σπονδυλαρθρίτιδες, με κύριους εκπροσώπους την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) και την ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ), είναι μια ομάδα ιδιοπαθών φλεγμονωδών νοσημάτων που προσβάλλουν το σκελετό, καθώς και εξωσκελετικά όργανα και ιστούς. Η σκελετική προσβολή ακολουθεί δύο πρότυπα τα οποία μπορεί και να συνυπάρχουν: αξονική προσβολή που αφορά τη σπονδυλική στήλη και περιφερική προσβολή η οποία τυπικά έχει τη μορφή της ασύμμετρης ολιγοαρθρίτιδας των κάτω άκρων. Εξωσκελετικές εκδηλώσεις αποτελούν η εμφάνιση δερματικών εξανθημάτων, όπως η ψωρίαση, φλεγμονής των βλεννογόνων, όπως η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα, του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα) και της καρδιάς (αορτίτιδα, διαταραχές καρδιακής αγωγιμότητας).

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες πληθαίνουν οι αναφορές ότι οι σπονδυλαρθρίτιδες και ιδίως η ΑΣ και η ΨΑ χαρακτηρίζονται από καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα δυσανάλογα αυξημένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Αν και η αιτία γι' αυτό παραμένει ασαφής πιθανολογείται ότι η συστηματική φλεγμονή ενισχύει την αθηροσκληρυντική διαδικασία τόσο άμεσα, επιδρώντας στην αθηρωματική φλεγμονή καθεαυτή, όσο και έμμεσα διαταράσσοντας τους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Πράγματι, πλήθος μελετών έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ΑΣ ή ΨΑ έχουν περισσότερο «αθηρογόνο» λιπιδικό προφίλ. Παράλληλα, πολλοί ερευνητές, χρησιμοποιώντας ποικίλους δείκτες υποκλινικής αθηρωμάτωσης, μεταξύ των οποίων ξεχωρίζει η μέτρηση του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα (ΙΜΤ) των καρωτίδων, έδειξαν ότι οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα έχουν πιο προχωρημένες μορφολογικές ή/και λειτουργικές αγγειακές βλάβες οι οποίες αποδίδονται σε αθηροσκλήρυνση.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να ερευνήσουμε τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε Έλληνες ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα. Στη μελέτη περιλήφθηκαν μη διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια της ESSG για τη σπονδυλαρθρίτιδα, καθώς και προφανώς υγιή άτομα του γενικού πληθυσμού αντίστοιχης ηλικίας και φύλου ως ομάδα ελέγχου. Και στις δυο ομάδες εκτιμήθηκαν επιδημιολογικοί και σωματομετρικοί παράγοντες κινδύνου (κάπνισμα, παχυσαρκία, οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου) και μετρήθηκαν τα επίπεδα λιπιδίων (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL), απολιποπρωτεϊνών [ApoAI,

ApoB, ApoE και Lp(a)] και ουρικού ορού, ενώ στους ασθενείς καταγράφηκαν επιπλέον οι εργαστηριακοί δείκτες φλεγμονής (TKE, CRP και ινωδογόνο) και οι σύνθετοι κλινικοεργαστηριακοί δείκτες ενεργότητας (BASDAI, DAS28, PASI) και λειτουργικότητας (BASFI). Επιπρόσθετα, ασθενείς και μάρτυρες υποβλήθηκαν σε υπέρηχο καρωτίδων για εκτίμηση του πάχους του IMT ως μέτρου υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης. Τέλος, μια ομάδα ασθενών με ενεργό σπονδυλαρθρίτιδα για την οποία δε λάμβαναν άλλη αγωγή πέραν των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων παρακολούθηθηκαν προοπτικά επί 1 έτος από την έναρξη της θεραπείας με συνθετικά ή/και βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση της θεραπείας στους προαναφερθέντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Εκατόν πενήντα ασθενείς, καθώς και ισάριθμοι μάρτυρες περιλήφθηκαν στη μελέτη. Ανάμεσα στους ασθενείς, οι 73 είχαν ΑΣ, οι 71 ΨΑ, 2 αδιαφοροποίητη σπονδυλαρθρίτιδα, 3 μη-ακτινολογική αξονική σπονδυλαρθρίτιδα και ένας νεανική ΑΣ. Τόσο οι ασθενείς με ΑΣ, όσο και αυτοί με ΨΑ ήταν συχνότερα καπνιστές, ενώ οι ασθενείς με ΨΑ είχαν επιπρόσθετα υψηλότερο δείκτη κοιλιακής παχυσαρκίας σε σχέση με τους μάρτυρες. Όσον αφορά το λιπιδικό προφίλ, οι ασθενείς με ΑΣ είχαν στατιστικώς χαμηλότερα επίπεδα HDL, τριγλυκεριδίων, ApoB, ApoE και Lp(a), χαμηλότερο δείκτη ApoB/ApoAI και οριακά υψηλότερο αθηρωματικό δείκτη (ολική χοληστερόλη/HDL, $p=0,059$). Οι ασθενείς με ΨΑ είχαν στατιστικώς χαμηλότερα επίπεδα HDL, ApoAI, υψηλότερο λόγο ολικής χοληστερόλης/HDL, καθώς και υψηλότερα επίπεδα ουρικού. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης, ωστόσο, μόνο το κάπνισμα και τα χαμηλά επίπεδα HDL συσχετιζόνταν ανεξάρτητα με τη σπονδυλαρθρίτιδα. Τέλος 13,7% των ασθενών με ΑΣ πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια NCEP:ATP III για το μεταβολικό σύνδρομο έναντι 9,5% της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου ($p=0,451$). Αντίθετα ο επιπλασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν σημαντικά υψηλότερος στους ασθενείς με ΨΑ (39,4%) σε σχέση με τους μάρτυρες (15,7%, $p=0,005$).

Στις αναλύσεις συσχέτισης βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές αντίστροφες συσχετίσεις ανάμεσα στους βιοχημικούς δείκτες φλεγμονής και τα επίπεδα HDL και ApoAI τόσο στους ασθενείς με ΑΣ, όσο και σε αυτούς με ΨΑ. Επίσης, στους ασθενείς με ΨΑ διαπιστώθηκαν σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις ανάμεσα στο δείκτη DAS28 και την HDL και την ApoAI. Τέλος, στην ομάδα με ΨΑ επιπρόσθετες

θετικές συσχετίσεις προέκυψαν μεταξύ των δεικτών φλεγμονής και των αθηρωματικών δεικτών, καθώς και των δεικτών παχυσαρκίας.

Στη σύγκριση του IMT των κρωτίδων, οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα είχαν στατιστικώς μεγαλύτερες τιμές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (IMT ασθενών 0,71 mm, μαρτύρων 0,63 mm, $p=0,017$). Ωστόσο, στην πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης, μόνο το κάπνισμα αποδείχθηκε ότι σχετιζόταν ανεξάρτητα με την ύπαρξη σπονδυλαρθρίτιδας ($p=0,019$), ενώ η διαφορά στο IMT έπαυε να είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0,391$).

Τέλος, κατά την προοπτική παρακολούθηση ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδα για 1 έτος μετά την έναρξη της θεραπείας διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση των εργαστηριακών δεικτών φλεγμονής και των κλινικοεργαστηριακών δεικτών ενεργότητας και λειτουργικότητας. Στους 6 μήνες αυτό συνοδεύθηκε από μια επίσης σημαντική πτώση της ApoB, ενώ τα επίπεδα ApoAI και ο λόγος ApoB/ApoAI αυξήθηκαν και μειώθηκαν αντίστοιχα, αγγίζοντας τα όρια της στατιστικής σημαντικότητας ($p=0,057$ και $p=0,061$). Ωστόσο, ανάμεσα στην έναρξη και τους 12 μήνες δεν παρατηρήθηκε καμιά στατιστικώς σημαντική μεταβολή στο λιπιδικό προφίλ.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ΑΣ και ιδίως με ΨΑ εμφανίζουν αυξημένη καρδιαγγειακή επιβάρυνση η οποία συνίσταται τόσο στον υψηλότερο επιπολασμό του καπνίσματος και της κοιλιακής παχυσαρκίας, όσο και στη διαταραχή των λιπιδικών παραμέτρων. Κάποιες από τις διαταραχές των λιπιδίων σχετίζονται με τη φλεγμονώδη διεργασία. Οι ασθενείς με σπονδυλαρθρίτιδα έχουν αυξημένο πάχος IMT σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, αν και ενδεχομένως γι' αυτό δεν ευθύνεται η νόσος, αλλά άλλοι αθηρογόνοι παράγοντες (κάπνισμα). Τέλος, η ανοσοτροποποιητική θεραπεία επιφέρει περιορισμένες και πρόσκαιρες μεταβολές στο λιπιδικό προφίλ, παρά την κλινικοεργαστηριακή βελτίωση της νόσου.



UNIVERSITY OF IOANNINA

MEDICAL SCHOOL

DEPARTMENT OF MEDICINE

DIVISION OF RHEUMATOLOGY

Director: Alexandros A. Drosos, MD, FACR

Professor of Medicine/Rheumatology

**CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH
SPONDYLOARTHROPATHIES**

CHARALAMPOS PAPAGORAS, MD

Rheumatologist

IOANNINA 2013

SUMMARY

The spondyloarthritides, the most prevalent between them being ankylosing spondylitis (AS) and psoriatic arthritis (PsA), are a group of idiopathic inflammatory diseases, which affect the skeleton, as well as extra-skeletal organs and tissues. The skeletal involvement presents with two patterns that may overlap: axial involvement, which affects the spine, and peripheral involvement, which typically takes the form of asymmetric oligoarthritis of the lower limbs. Extra-skeletal features comprise skin rashes, such as psoriasis, inflammation of mucosal membranes, such as Crohn's disease and ulcerative colitis, of the eyes (uveitis) or the heart (aortitis, conduction disturbances).

In the past two decades accumulating evidence suggests that the spondyloarthritides, particularly AS and PsA, are associated with an increased cardiovascular morbidity and mortality compared to the general population. Although the reason for this has not yet been elucidated, it has been hypothesized that systemic inflammation enhances the atherosclerotic process both directly by interfering with the atheromatous inflammation per se, as well as indirectly through affecting classical cardiovascular risk factors. Indeed, plenty of studies have shown that AS or PsA patients carry a more "atherogenic" lipid profile. At the same time, several investigators, by employing a wide variety of surrogate markers of atherosclerosis, carotid intima media thickness (IMT) measurement being the most notable, have shown that spondyloarthritis patients have more advanced structural and/or functional vascular impairments attributable to atherosclerosis.

Our aim was to investigate the cardiovascular risk profile of Greek patients with spondyloarthritis. For this study non-diabetic patients fulfilling the ESSG criteria for spondyloarthritis were compared to age- and sex-matched apparently healthy subjects from the general population. In both groups epidemiologic and anthropometric cardiovascular risk factors (smoking, obesity, family history of premature ischemic heart disease) were recorded, while levels of serum lipids (cholesterol, triglycerides, HDL, LDL), apolipoproteins [ApoAI, ApoB, ApoE, Lp(a)] and urate were also measured. In the patient group, biochemical markers of inflammation (ESR, CRP, plasma fibrinogen), as well as composite measures of disease activity (BASDAI, DAS28, PASI) and function were additionally recorded.

Furthermore, patients and controls underwent carotid ultrasound examination for the assessment of the IMT as a measure of subclinical atherosclerosis. Finally, a group of patients with active disease who received no treatment other than non-steroidal anti-inflammatory drugs were followed prospectively for one year after initiation of therapy with synthetic and/or biological disease-modifying anti-rheumatic drugs for the evaluation of the effects of treatment on cardiovascular risk factors.

One hundred and fifty patients and 150 controls were recruited. Among patients 73 had AS, 71 had PsA, 2 undifferentiated spondyloarthritis, 3 patients had non-radiographic axial spondyloarthritis and a single patient had juvenile AS. Both AS and PsA patients were more often smokers, while PsA patients had a higher index of abdominal obesity compared to controls. As regards the lipid profile, AS patients had statistically lower levels of HDL, triglycerides, ApoB, ApoE, Lp(a), a lower ApoB/ApoAI ratio and a borderline higher total cholesterol/HDL ratio ($p=0.059$). PsA patients had statistically lower levels of HDL and ApoAI, a higher total cholesterol/HDL ratio, as well as higher urate levels. In multivariate regression analysis, however, only smoking and low HDL levels remained significantly associated with the presence of spondyloarthritis. Additionally, 13.7% of AS patients fulfilled the revised NCEP:ATP III criteria for the metabolic syndrome compared to 9.5% of the control group ($p=0.451$). In contrast, the prevalence of the metabolic syndrome among the PsA patients (39.4%) was significantly higher compared to controls (15.7%, $p=0.005$)

In correlation analyses, several statistically significant inverse associations emerged between biochemical inflammatory markers and HDL and ApoAI levels both in AS and PsA patients. Moreover in PsA, significant inverse correlations were observed between DAS28 and HDL and ApoAI. Finally, in the PsA group some positive correlations were additionally noted between inflammatory markers and the atherogenic indices, as well as measures of obesity.

As regards the IMT comparison, spondyloarthritis patients had statistically higher levels compared to the control group (patients' IMT 0.71 mm, controls' IMT 0.63 mm, $p=0.017$). However, in multivariate regression analysis, it was only smoking that remained significantly associated with the presence of spondyloarthritis ($p=0.019$), while the difference in IMT ceased to be significant ($p=0.391$).

Finally, in the 1-year prospective follow up of patients after treatment initiation, a statistically significant improvement of the laboratory markers of inflammation, as well as of the composite measures of disease activity and patient function were observed. At 6 months, this was accompanied by a significant decline in ApoB levels, whereas the ApoAI levels and the ApoB/ApoAI ratio showed a borderline significant rise and fall respectively ($p=0.057$ and $p=0.061$). However, between baseline and 12 months no significant alteration in lipid profile could be detected.

In conclusion, AS and particularly PsA patients carry an increased cardiovascular risk which derives from the higher prevalence of smoking, abdominal obesity and the impairment of serum lipid parameters. Some of the lipid abnormalities are related to the inflammatory process. Spondyloarthritis patients have an increased carotid IMT compared to healthy controls, although risk factors (smoking) other than the disease may account for this. Finally, immunomodulating treatment confers subtle and temporary alterations to the lipid profile, despite the improvement of the disease in both clinical and laboratory terms.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Papagoras C, Drosos AA. Seronegative spondyloarthropathies: Evolving concepts regarding diagnosis and treatment. *J Spine* 2011;**1**:1–4.
- 2 Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1974;**17**:193–205.
- 3 Rothschild BM, Woods RJ. Symmetrical erosive disease in Archaic Indians: the origin of rheumatoid arthritis in the New World? *Semin Arthritis Rheum* 1990;**19**:278–84.
- 4 Dastugue J. Les maladies de nos ancêtres. *Recherche (La) Paris* 1982;**136**:980–8.
- 5 O’Connell D. Ankylosing spondylitis; the literature up to the close of the nineteenth century. *Ann Rheum Dis* 1956;**15**:119–23.
- 6 Kellgren JH, Jeffrey MR BJ. The Epidemiology of Chronic Rheumatism. Vol. I. Oxford, Blackwell Scientific Publications. 1963. 326–7.
- 7 Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;**3**:55–78.
- 8 Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, *et al.* ARA nomenclature and classification of arthritis rheumatism (Tentative). *Arthritis Rheum* 1964;**7**:93–7.
- 9 Moll JM, Haslock I, Macrae IF, *et al.* Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter’s disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1974;**53**:343–64.
- 10 Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:845–51.
- 11 Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, *et al.* The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998;**27 Suppl 1**:S18–24.
- 12 Baraliakos X, Braun J. Spondyloarthritides. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;**25**:825–42.
- 13 Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, *et al.* How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis* 2004;**63**:535–43.
- 14 Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991;**34**:1218–27.
- 15 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, *et al.* The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral

- spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:25–31.
- 16 Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990;**57**:85–9.
 - 17 Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:777–83.
 - 18 Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984;**27**:361–8.
 - 19 Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;**64 Suppl 2**:ii3–8.
 - 20 Taylor W, Gladman D, Helliwell P, *et al.* Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:2665–73.
 - 21 Coates LC, Conaghan PG, Emery P, *et al.* Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2012;**64**:3150–5.
 - 22 Rudwaleit M, Khan M a, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1000–8.
 - 23 Holden W, Orchard T, Wordsworth P. Enteropathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;**29**:513–30, viii.
 - 24 Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, *et al.* On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3. *J Rheumatol* 2000;**27**:2185–92.
 - 25 Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;**25**:347–57.
 - 26 Cruzat V, Cuchacovich R, Espinoza LR. Undifferentiated spondyloarthritis: recent clinical and therapeutic advances. *Curr Rheumatol Rep* 2010;**12**:311–7.
 - 27 Petty RE, Southwood TR, Manners P, *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;**31**:390–2.
 - 28 Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol* 2010;**6**:477–85.

- 29 Martini A. It is time to rethink juvenile idiopathic arthritis classification and nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1437-9.
- 30 Reveille JD, Witter JP, Weisman MH. The prevalence of axial spondyloarthritis in the United States: Estimates from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey, 2009-10. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;**64**:905–10.
- 31 Zochling J, Smith EUR. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;**24**:747–56.
- 32 Mathieu A, Cauli A, Fiorillo MT, *et al.* HLA-B27 and ankylosing spondylitis geographic distribution as the result of a genetic selection induced by malaria endemic? A review supporting the hypothesis. *Autoimmun Rev* 2008;**7**:398–403.
- 33 Chatzikyriakidou A, Voulgari PV, Drosos AA. What is the role of HLA-B27 in spondyloarthropathies? *Autoimmun Rev* 2011;**10**:464–8.
- 34 Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari P V, *et al.* Epidemiology of ankylosing spondylitis in Northwest Greece, 1983-2002. *Rheumatology (Oxford)* 2004;**43**:615–8.
- 35 Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, *et al.* Seronegative spondyloarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. The ESORDIG study. *Clin Rheumatol* 2005;**24**:583–9.
- 36 Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, *et al.* Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2003;**23**:61–6.
- 37 West HF. The aetiology of ankylosing Spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1949;**8**:143–8.
- 38 Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review. *Arthritis Rheum* 2008;**59**:449–54.
- 39 Will R, Edmunds L, Elswood J, *et al.* Is there sexual inequality in ankylosing spondylitis? A study of 498 women and 1202 men. *J Rheumatol* 1990;**17**:1649–52.
- 40 Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol* 1993;**20**:1900–4.
- 41 Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, *et al.* The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009;**60**:717–27.

- 42 Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, *et al.* Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1369–74.
- 43 Poddubnyy D, Brandt H, Vahldiek J, *et al.* The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:1998–2001.
- 44 Kiltz U, Baraliakos X, Karakostas P, *et al.* Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;**64**:1415–22.
- 45 Haroon M, Kirby B, Fitzgerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis* 2012 Jun 23. [Epub ahead of print].
- 46 Alamanos Y, Papadopoulos NG, Voulgari PV, *et al.* Epidemiology of psoriatic arthritis in northwest Greece, 1982-2001. *J Rheumatol* 2003;**30**:2641–4.
- 47 Alamanos Y, Voulgari P V, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2008;**35**:1354–8.
- 48 Palazzi C, Lubrano E, D'Angelo S, *et al.* Beyond early diagnosis: occult psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;**37**:1556–8.
- 49 Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;**42**:387–91.
- 50 Rudwaleit M, Baeten D. Ankylosing spondylitis and bowel disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;**20**:451–71.
- 51 Van Praet L, Van den Bosch FE, Jacques P, *et al.* Microscopic gut inflammation in axial spondyloarthritis: a multiparametric predictive model. *Ann Rheum Dis* 2012 Nov 8. [Epub ahead of print].
- 52 Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med* 2002;**136**:896–907.
- 53 Reveille JD. The genetic basis of spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70** **Suppl 1**:i44–50.
- 54 Fiorillo MT, Rückert C, Hülsmeier M, *et al.* Allele-dependent similarity between viral and self-peptide presentation by HLA-B27 subtypes. *J Biol Chem* 2005;**280**:2962–71.
- 55 Ramos M, Alvarez I, Sesma L, *et al.* Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *J Biol Chem* 2002;**277**:37573–81.

- 56 D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, *et al.* Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol* 1995;**25**:3199–201.
- 57 Ren EC, Koh WH, Sim D, *et al.* Possible protective role of HLA-B*2706 for ankylosing spondylitis. *Tissue antigens* 1997;**49**:67–9.
- 58 Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, *et al.* Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3586–95.
- 59 Mear JP, Schreiber KL, Münz C, *et al.* Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999;**163**:6665–70.
- 60 Colbert RA, DeLay ML, Layh-Schmitt G, *et al.* HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol* 2009;**649**:217–34.
- 61 Penttinen MA, Heiskanen KM, Mohapatra R, *et al.* Enhanced intracellular replication of Salmonella enteritidis in HLA-B27-expressing human monocytic cells: dependency on glutamic acid at position 45 in the B pocket of HLA-B27. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:2255–63.
- 62 Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, *et al.* Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001;**60**:36–42.
- 63 Lee YH, Choi SJ, Ji JD, *et al.* Associations between ERAP1 polymorphisms and ankylosing spondylitis susceptibility: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2011;**60**:999–1003.
- 64 Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, *et al.* Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007;**39**:1329–37.
- 65 Evans DM, Spencer CCA, Pointon JJ, *et al.* Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet* 2011;**43**:761–7.
- 66 Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, *et al.* Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol* 2004;**138**:83–93.
- 67 Mody GM, Parke FA, Reveille JD. Articular manifestations of human immunodeficiency virus infection. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;**17**:265–87.

- 68 Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, *et al.* The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med* 1994;**180**:2359–64.
- 69 Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, *et al.* Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human beta2 microglobulin transgenic rats. *J Clin Invest* 1996;**98**:945–53.
- 70 Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin Microbiol Rev* 2004;**17**:348–69.
- 71 Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;**24**:737–51, viii.
- 72 Smith JA, Märker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;**20**:571–91.
- 73 D’Agostino MA, Olivieri I. Enthesitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;**20**:473–86.
- 74 Benjamin M, McGonagle D. The anatomical basis for disease localisation in seronegative spondyloarthropathy at entheses and related sites. *J Anat* 2001;**199**:503–26.
- 75 Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic changes at “synovio-enthesal complexes” suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:3601–9.
- 76 McGonagle D, Stockwin L, Isaacs J, *et al.* An enthesitis based model for the pathogenesis of spondyloarthropathy. Additive effects of microbial adjuvant and biomechanical factors at disease sites. *J Rheumatol* 2001;**28**:2155–9.
- 77 McGonagle D, Lories RJU, Tan AL, *et al.* The concept of a “synovio-enthesal complex” and its implications for understanding joint inflammation and damage in psoriatic arthritis and beyond. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:2482–91.
- 78 Duarte GV, Faillace C, Freire de Carvalho J. Psoriatic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012;**26**:147–56.
- 79 Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;**361**:496–509.
- 80 Mann EA, Saeed SA. Gastrointestinal infection as a trigger for inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;**28**:24–9.
- 81 Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;**140**:1704–12.

- 82 Van Damme N, Elewaut D, Baeten D, *et al.* Gut mucosal T cell lines from ankylosing spondylitis patients are enriched with alphaEbeta7 integrin. *Clin Exp Rheumatol* 2001;**19**:681–7.
- 83 May E, Märker-Hermann E, Wittig BM, *et al.* Identical T-cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 2000;**119**:1745–55.
- 84 Salmi M, Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J Immunol* 2001;**166**:4650–7.
- 85 Syrbe U, Scheer R, Wu P, *et al.* Differential synovial Th1 cell reactivity towards Escherichia coli antigens in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:1573–6.
- 86 McGonagle D, Ash Z, Dickie L, *et al.* The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70 Suppl 1**:i71–6.
- 87 Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;**16**:338–43.
- 88 Fitzgerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther* 2009;**11**:214.
- 89 Muche B, Bollow M, François RJ, *et al.* Anatomic structures involved in early- and late-stage sacroiliitis in spondylarthritis: a detailed analysis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1374–84.
- 90 Hermann KG, Baraliakos X, van der Heijde DM, *et al.* Descriptions of spinal MRI lesions and definition of a positive MRI of the spine in axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI study group. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:1278–88.
- 91 Althoff CE, Sieper J, Song IH, *et al.* Active inflammation and structural change in early active axial spondyloarthritis as detected by whole-body MRI. *Ann Rheum Dis* 2012 Jun 26. [Epub ahead of print].
- 92 François RJ, Gardner DL, Degraeve EJ, *et al.* Histopathologic evidence that sacroiliitis in ankylosing spondylitis is not merely enthesitis. *Arthritis Rheum* 2000;**43**:2011–24.
- 93 Braun J, Bollow M, Neure L, *et al.* Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;**38**:499–505.
- 94 Braun J, Landewé R, Hermann K-GA, *et al.* Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-

- controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:1646–52.
- 95 Van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, *et al.* Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:1324–31.
- 96 Van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, *et al.* Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:3063–70.
- 97 Van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, *et al.* Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. *Arthritis Res Ther* 2009;**11**:R127.
- 98 Braun J, van der Heijde D, Hermann K-G, *et al.* The effect of anti-tumor necrosis factor therapy with two different doses of golimumab on radiographic progression in definite ankylosing spondylitis: 4-year results. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:S160.
- 99 Baraliakos X, Haibel H, Listing J, *et al.* Radiographic progression in ankylosing spondylitis – results after up to 8 years of infliximab treatment. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:S208.
- 100 Chiochanwisawakit P, Lambert RGW, Conner-Spady B, *et al.* Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:2215–25.
- 101 Van der Heijde D, Machado P, Braun J, *et al.* MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:369–73.
- 102 Maksymowych WP, Morency N, Conner-Spady B, *et al.* Suppression of inflammation and effects on new bone formation in ankylosing spondylitis: evidence for a window of opportunity in disease modification. *Ann Rheum Dis* 2013;**72**:23-8.
- 103 Maksymowych WP, Elewaut D, Schett G. Motion for debate: The development of ankylosis in ankylosing spondylitis is largely dependent on inflammation. *Arthritis Rheum* 2012;**64**:1713–9.
- 104 Van Kuijk AWR, Tak PP. Synovitis in psoriatic arthritis: immunohistochemistry, comparisons with rheumatoid arthritis, and effects of therapy. *Curr Rheumatol Rep* 2011;**13**:353–9.
- 105 Boyle DL, Kavanaugh A. The pathobiology of psoriatic synovium. *Curr Opin Rheumatol* 2008;**20**:404–7.

- 106 Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, *et al.* A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:122–7.
- 107 Reece RJ, Canete JD, Parsons WJ, *et al.* Distinct vascular patterns of early synovitis in psoriatic, reactive, and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;**42**:1481–4.
- 108 Kruithof E, Baeten D, De Rycke L, *et al.* Synovial histopathology of psoriatic arthritis, both oligo- and polyarticular, resembles spondyloarthropathy more than it does rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;**7**:R569–80.
- 109 Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis--cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002;**20(6 Suppl 28)**:S11–5.
- 110 Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:955–9.
- 111 Bergfeldt L, Insulander P, Lindblom D, *et al.* HLA-B27: an important genetic risk factor for lone aortic regurgitation and severe conduction system abnormalities. *Am J Med* 1988;**85**:12–8.
- 112 Wakefield D, Chang JH, Amjadi S, *et al.* What is new HLA-B27 acute anterior uveitis? *Ocul Immunol Inflamm* 2011;**19**:139–44.
- 113 Kezic JM, Glant TT, Rosenbaum JT, *et al.* Neutralization of IL-17 ameliorates uveitis but damages photoreceptors in a murine model of spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther* 2012;**14**:R18.
- 114 Calin A, Porta J, Fries JF, *et al.* Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA* 1977;**237**:2613–4.
- 115 Sieper J, van der Heijde D, Landewé R, *et al.* New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:784–8.
- 116 Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, *et al.* Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002;**61 Suppl 3**:iii8–18.
- 117 Van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:2136–46.
- 118 Van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, *et al.* Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:1218–21.

- 119 Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci* 1998;**316**:234–8.
- 120 Wilson FC, Icen M, Crowson CS, *et al.* Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009;**61**:233–9.
- 121 Hannu T, Nieminen M, Swan H, *et al.* Cardiac findings of reactive arthritis: an observational echocardiographic study. *Rheumatol Int* 2002;**21**:169–72.
- 122 Tillett W, de-Vries C, McHugh NJ. Work disability in psoriatic arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012;**51**:275–83.
- 123 Boonen A, van der Linden SM. The burden of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl* 2006;**78**:4–11.
- 124 Boonen A, Chorus A, Miedema H, *et al.* Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2001;**60**:1033–9.
- 125 Boonen A. Socioeconomic consequences of ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2002;**20(6 Suppl 28)**:S23–6.
- 126 Resnick D. Radiology of seronegative spondyloarthropathies. *Clin Orthop Relat Res* 1979 Sep;(143):38–45.
- 127 Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann K-GA, *et al.* Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1520–7.
- 128 D’Agostino MA. Role of ultrasound in the diagnostic work-up of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;**24**:375–9.
- 129 Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, *et al.* 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:896–904.
- 130 Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, *et al.* European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:4–12.
- 131 Ritchlin CT, Kavanaugh a, Gladman DD, *et al.* Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1387–94.
- 132 Brakenhoff LKPM, van der Heijde DM, Hommes DW, *et al.* The joint-gut axis in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2010;**4**:257–68.
- 133 Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, *et al.* A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and

- meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:319–26.
- 134 Braun J, Brandt J, Listing J, *et al.* Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;**359**:1187–93.
- 135 Brandt J, Khariouzov A, Listing J, *et al.* Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2003;**48**:1667–75.
- 136 Inman RD, Davis JC, van der Heijde D, *et al.* Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Arthritis Rheum* 2008;**58**:3402–12.
- 137 Antoni CE, Kavanaugh A, Kirkham B, *et al.* Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;**52**:1227–36.
- 138 Mease PJ, Goffe BS, Metz J, *et al.* Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;**356**:385–90.
- 139 Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, *et al.* Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;**52**:3279–89.
- 140 Kavanaugh A, McInnes I, Mease P, *et al.* Golimumab, a new human tumor necrosis factor alpha antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis: Twenty-four-week efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2009;**60**:976–86.
- 141 Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2012 Jul 7. [Epub ahead of print].
- 142 Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, *et al.* 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis care & research* 2011;**63**:465–82.
- 143 Guignard S, Gossec L, Salliot C, *et al.* Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:1631–4.

- 144 Wendling D, Paccou J, Berthelot J-M, *et al.* New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2011;**41**:503–10.
- 145 Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthritis, with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol* 2004;**31**:1973–80.
- 146 Carter JD, Espinoza LR, Inman RD, *et al.* Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum* 2010;**62**:1298–307.
- 147 Van den Bosch F, Cryssen BV, Mielants H. Clinical assessment in the spondyloarthropathies, including psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;**18**:354–8.
- 148 Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;**63 Suppl 11**:S47-58.
- 149 Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, *et al.* Heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;**121**:e46–e215.
- 150 Maniadakis N, Kourlaba G, Cokkinos DV, *et al.* The economic burden of atherothrombosis in Greece: results from the THESIS study. *Eur J Health Econ* 2012 Jul 10. [Epub ahead of print].
- 151 Rodriguez RD, Schocken DD. Update on sick sinus syndrome, a cardiac disorder of aging. *Geriatrics* 1990;**45**:26–30, 33–6.
- 152 Strydom HC, Chandler AB, Dinsmore RE, *et al.* A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;**92**:1355–74.
- 153 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**:2486–97.

- 154 Sparagon B, Friedman M, Breall WS, *et al.* Type A behavior and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2001;**156**:145–9.
- 155 Dent THS. Predicting the risk of coronary heart disease. II: the role of novel molecular biomarkers and genetics in estimating risk, and the future of risk prediction. *Atherosclerosis* 2010;**213**:352–62.
- 156 Vallance P. Importance of asymmetrical dimethylarginine in cardiovascular risk. *Lancet* 2001;**358**:2096–7.
- 157 Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, *et al.* C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study. *Thromb Haemost* 2006;**95**:511–8.
- 158 Libby P. The Pathogenesis, Prevention and Treatment of Atherosclerosis. In: *Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw-Hill. 2008. 1501–9.*
- 159 Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;**340**:115–26.
- 160 Skåln K, Gustafsson M, Rydberg EK, *et al.* Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002;**417**:750–4.
- 161 Kadl A, Huber J, Gruber F, *et al.* Analysis of inflammatory gene induction by oxidized phospholipids in vivo by quantitative real-time RT-PCR in comparison with effects of LPS. *Vascul Pharmacol* 2002;**38**:219–27.
- 162 Reddy ST, Grijalva V, Ng C, *et al.* Identification of genes induced by oxidized phospholipids in human aortic endothelial cells. *Vascul Pharmacol* 2002;**38**:211–8.
- 163 Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;**14**:421–30.
- 164 Dai G, Kaazempur-Mofrad MR, Natarajan S, *et al.* Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;**101**:14871–6.
- 165 Massberg S, Brand K, Grüner S, *et al.* A critical role of platelet adhesion in the initiation of atherosclerotic lesion formation. *J Exp Med* 2002;**196**:887–96.
- 166 Eriksson EE, Xie X, Werr J, *et al.* Importance of primary capture and L-selectin-dependent secondary capture in leukocyte accumulation in inflammation and atherosclerosis in vivo. *J Exp Med* 2001;**194**:205–18.

- 167 Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991;**251**:788–91.
- 168 Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX3CR1^{-/-} mice reveals a role for fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest* 2003;**111**:333–40.
- 169 Boring L, Gosling J, Cleary M, *et al.* Decreased lesion formation in CCR2^{-/-} mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature* 1998;**394**:894–7.
- 170 Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, *et al.* Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:8264–8.
- 171 Peiser L, Mukhopadhyay S, Gordon S. Scavenger receptors in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2002;**14**:123–8.
- 172 Miller YI, Chang M-K, Binder CJ, *et al.* Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003;**14**:437–45.
- 173 Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, *et al.* PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell* 1998;**93**:241–52.
- 174 Edfeldt K, Swedenborg J, Hansson GK, *et al.* Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002;**105**:1158–61.
- 175 Bae YS, Lee JH, Choi SH, *et al.* Macrophages generate reactive oxygen species in response to minimally oxidized low-density lipoprotein: toll-like receptor 4- and spleen tyrosine kinase-dependent activation of NADPH oxidase 2. *Circ Res* 2009;**104**:210–8, 21p following 218.
- 176 Miller YI, Viriyakosol S, Worrall DS, *et al.* Toll-like receptor 4-dependent and -independent cytokine secretion induced by minimally oxidized low-density lipoprotein in macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;**25**:1213–9.
- 177 Ley K, Miller YI, Hedrick CC. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;**31**:1506–16.
- 178 Stemme S, Holm J, Hansson GK. T lymphocytes in human atherosclerotic plaques are memory cells expressing CD45RO and the integrin VLA-1. *Arterioscler Thromb* 1992;**12**:206–11.
- 179 Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;**21**:1876–90.
- 180 Stemme S, Faber B, Holm J, *et al.* T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;**92**:3893–7.

- 181 De Boer OJ, van der Wal AC, Houtkamp MA, *et al.* Unstable atherosclerotic plaques contain T-cells that respond to *Chlamydia pneumoniae*. *Cardiovasc Res* 2000;**48**:402–8.
- 182 Epstein SE, Zhou YF, Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms. *Circulation* 1999;**100**:e20–8.
- 183 Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**:1547–59.
- 184 Uyemura K, Demer LL, Castle SC, *et al.* Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996;**97**:2130–8.
- 185 Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;**352**:1685–95.
- 186 Orr AW, Hastings NE, Blackman BR, *et al.* Complex regulation and function of the inflammatory smooth muscle cell phenotype in atherosclerosis. *J Vasc Res* 2010;**47**:168–80.
- 187 Doran AC, Meller N, McNamara CA. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;**28**:812–9.
- 188 Jonasson L, Holm J, Skalli O, *et al.* Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;**6**:131–8.
- 189 Tedgui A, Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. *Physiol Rev* 2006;**86**:515–81.
- 190 Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006;**99**:1044–59.
- 191 Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology. *Circulation* 1992;**85**:I19–24.
- 192 Geng Y-J, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;**22**:1370–80.
- 193 Schwartz SM, Virmani R, Rosenfeld ME. The good smooth muscle cells in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000;**2**:422–9.
- 194 Casas JP, Shah T, Hingorani AD, *et al.* C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008;**264**:295–314.
- 195 Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, *et al.* C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;**350**:1387–97.

- 196 Buckley DI, Fu R, Freeman M, *et al.* C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analyses for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009;**151**:483–95.
- 197 Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, *et al.* Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;**107**:499–511.
- 198 Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, *et al.* C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999;**100**:96–102.
- 199 Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, *et al.* Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;**359**:1897–908.
- 200 Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, *et al.* Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002;**105**:2019–23.
- 201 Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosín-Sales J, *et al.* C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2004;**25**:401–8.
- 202 Abd TT, Eapen DJ, Bajpai A, *et al.* The role of C-reactive protein as a risk predictor of coronary atherosclerosis: implications from the JUPITER trial. *Curr Atheroscler Rep* 2011;**13**:154–61.
- 203 Nordestgaard BG, Zacho J. Lipids, atherosclerosis and CVD risk: is CRP an innocent bystander? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;**19**:521–4.
- 204 Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, *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.
- 205 Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;**23**:469–80.
- 206 Chan JCN, Cheung JCK, Stehouwer CDA, *et al.* The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the Metabolic Syndrome--an analysis by structural equation modelling. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;**26**:994–1008.
- 207 Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm* 2010;**2010**.pii:289645.
- 208 Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, *et al.* Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med* 2011;**9**:48.

- 209 Reaven GM. Relationships among insulin resistance, type 2 diabetes, essential hypertension, and cardiovascular disease: similarities and differences. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;**13**:238–43.
- 210 Calabrò P, Golia E, Maddaloni V, *et al.* Adipose tissue-mediated inflammation: the missing link between obesity and cardiovascular disease? *Intern Emerg Med* 2009;**4**:25–34.
- 211 McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;**365**:2205–19.
- 212 Gualtierotti R, Biggioggero M, Penatti AE, *et al.* Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010;**10**:3–7.
- 213 Nikpour M, Urowitz MB, Gladman DD. Epidemiology of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2009;**11**:248–54.
- 214 Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, *et al.* Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;**145**:408–15.
- 215 Wajed J, Ahmad Y, Durrington PN, *et al.* Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus--proposed guidelines for risk factor management. *Rheumatology (Oxford)* 2004;**43**:7–12.
- 216 Van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, *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.
- 217 Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, *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.
- 218 Sokka T, Abelson B, Pincus T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol* 2008;**26**(5 Suppl 51):S35–61.
- 219 Peters MJL, Symmons DPM, McCarey D, *et al.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:325–31.
- 220 Sattar N, McCarey DW, Capell H, *et al.* Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;**108**:2957–63.
- 221 Naranjo A, Sokka T, Descalzo M a, *et al.* Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther* 2008;**10**:R30.

- 222 Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, *et al.* Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;**359**:1173–7.
- 223 Westlake SL, Colebatch AN, Baird J, *et al.* The effect of methotrexate on cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2010;**49**:295–307.
- 224 Jacobsson LTH, Turesson C, Gülfe A, *et al.* Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;**32**:1213–8.
- 225 Barnabe C, Martin B-J, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor α therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;**63**:522–9.
- 226 Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, *et al.* Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:576–82.
- 227 Dixon WG, Watson KD, Lunt M, *et al.* Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:2905–12.
- 228 Daien CI, Duny Y, Barnetche T, *et al.* Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:862–8.
- 229 Metsios GS, Stavropoulos-Kalinoglou A, Panoulas VF, *et al.* Association of physical inactivity with increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;**16**:188–94.
- 230 Toms TE, Panoulas VF, Douglas KMJ, *et al.* Statin use in rheumatoid arthritis in relation to actual cardiovascular risk: evidence for substantial undertreatment of lipid-associated cardiovascular risk? *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:683–8.
- 231 Panoulas VF, Douglas KMJ, Milionis HJ, *et al.* Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;**46**:1477–82.
- 232 Khovidhunkit W, Kim M-S, Memon RA, *et al.* Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res* 2004;**45**:1169–96.
- 233 Toms TE, Panoulas VF, Kitas GD. Dyslipidaemia in rheumatological autoimmune diseases. *Open Cardiovasc Med J* 2011;**5**:64–75.
- 234 Georgiadis AN, Voulgari P V, Argyropoulou MI, *et al.* Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 2008;**38**:13–9.

- 235 Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, *et al.* HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;**21**:481–8.
- 236 Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, *et al.* Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;**10**:213.
- 237 Isik A, Koca SS, Ustundag B, *et al.* Paraoxonase and arylesterase levels in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007;**26**:342–8.
- 238 Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, *et al.* Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:1157–62.
- 239 Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;**43**:1271–8.
- 240 Wasko MC, Kay J, Hsia EC, *et al.* Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;**63**:512–21.
- 241 Derdemezis CS, Voulgari P V, Drosos AA, *et al.* Obesity, adipose tissue and rheumatoid arthritis: coincidence or more complex relationship? *Clin Exp Rheumatol* 2011;**29**:712–27.
- 242 Neumann E, Frommer KW, Vasile M, *et al.* Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? *Arthritis Rheum* 2011;**63**:1159–69.
- 243 Gori AM, Corsi AM, Fedi S, *et al.* A proinflammatory state is associated with hyperhomocysteinemia in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2005;**82**:335–41.
- 244 Rho YH, Chung CP, Oeser A, *et al.* Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;**61**:1580–5.
- 245 Libby P. Role of inflammation in atherosclerosis associated with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2008;**121**(10 Suppl 1):S21–31.
- 246 Van Zonneveld AJ, de Boer HC, van der Veer EP, *et al.* Inflammation, vascular injury and repair in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;**69** Suppl 1:i57–60.
- 247 Grignani G, Maiolo A. Cytokines and hemostasis. *Haematologica* 2000;**85**:967–72.
- 248 Brown WM, Doll R. Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1965;**2**:1327–32.

- 249 Smith PG, Doll R, Radford EP. Cancer mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *Br J Radiol* 1977;**50**:728–34.
- 250 Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Engl J Med* 1977;**297**:572–6.
- 251 Kaprove RE, Little AH, Graham DC, *et al.* Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum* 1980;**23**:57–61.
- 252 Khan MA, Khan MK, Kushner I. Survival among patients with ankylosing spondylitis: a life-table analysis. *J Rheumatol* 1981;**8**:86–90.
- 253 Smith PG, Doll R. Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with x rays. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;**284**:449–60.
- 254 Darby SC, Doll R, Gill SK, *et al.* Long term mortality after a single treatment course with X-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* 1987;**55**:179–90.
- 255 Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;**52**:174–6.
- 256 Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005;**53**:850–5.
- 257 Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:1921–5.
- 258 Han C, Robinson DW, Hackett MV, *et al.* Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;**33**:2167–72.
- 259 Szabo SM, Levy AR, Rao SR, *et al.* Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:3294–304.
- 260 Sukenik S, Pras A, Buskila D, *et al.* Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1987;**6**:588–92.
- 261 Peters MJL, Visman I, Nielen MMJ, *et al.* Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:579–81.
- 262 Bremander A, Petersson IF, Bergman S, *et al.* Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;**63**:550–6.
- 263 Hollan I, Saatvedt K, Almdahl SM, *et al.* Spondyloarthritis: a strong predictor of early coronary artery bypass grafting. *Scand J Rheumatol* 2008;**37**:18–22.

- 264 Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, *et al.* The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;**143**:1493–9.
- 265 Mallbris L, Akre O, Granath F, *et al.* Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;**19**:225–30.
- 266 Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, *et al.* Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;**296**:1735–41.
- 267 Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, *et al.* The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol* 2000;**27**:1247–50.
- 268 Wong K, Gladman DD, Husted J, *et al.* Mortality studies in psoriatic arthritis: results from a single outpatient clinic. I. Causes and risk of death. *Arthritis Rheum* 1997;**40**:1868–72.
- 269 Ali Y, Tom BDM, Schentag CT, *et al.* Improved survival in psoriatic arthritis with calendar time. *Arthritis Rheum* 2007;**56**:2708–14.
- 270 Buckley C, Cavill C, Taylor G, *et al.* Mortality in psoriatic arthritis - a single-center study from the UK. *J Rheumatol* 2010;**37**:2141–4.
- 271 Gladman DD, Ang M, Su L, *et al.* Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:1131–5.
- 272 Jamnitski A, Visman IM, Peters MJL, *et al.* Prevalence of cardiovascular diseases in psoriatic arthritis resembles that of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;**70**:875–6.
- 273 Ahlehoff O, Gislason GH, Charlot M, *et al.* Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2011;**270**:147–57.
- 274 Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, *et al.* Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;**63**:1729–35.
- 275 Divecha H, Sattar N, Rumley A, *et al.* Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with non-inflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci (Lond)* 2005;**109**:171–6.
- 276 Sari I, Okan T, Akar S, *et al.* Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;**45**:283–6.
- 277 Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, *et al.* High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007;**26**:710–4.

- 278 Okan T, Sari I, Akar S, *et al.* Ventricular diastolic function of ankylosing spondylitis patients by using conventional pulsed wave Doppler, myocardial performance index and tissue Doppler imaging. *Echocardiography* 2008;**25**:47–56.
- 279 Mathieu S, Joly H, Baron G, *et al.* Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;**47**:1203–7.
- 280 Choe J-Y, Lee M-Y, Rheem I, *et al.* No differences of carotid intima-media thickness between young patients with ankylosing spondylitis and healthy controls. *Joint Bone Spine* 2008;**75**:548–53.
- 281 Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, *et al.* Impaired coronary microvascular and left ventricular diastolic functions in patients with ankylosing spondylitis. *Atherosclerosis* 2008;**196**:306–12.
- 282 Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Miranda-Filloo JA, *et al.* The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)* 2009;**88**:358–65.
- 283 Sari I, Kebapcilar L, Alacacioglu A, *et al.* Increased levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in patients with ankylosing spondylitis. *Intern Med* 2009;**48**:1363–8.
- 284 Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, *et al.* High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNFalpha treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol* 2009;**27**:292–8.
- 285 Peters MJL, van Eijk IC, Smulders YM, *et al.* Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010;**37**:161–6.
- 286 Erre GL, Sanna P, Zinellu A, *et al.* Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels and atherosclerotic disease in ankylosing spondylitis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2011;**30**:21–7.
- 287 Cece H, Yazgan P, Karakas E, *et al.* Carotid intima-media thickness and paraoxonase activity in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Invest Med* 2011;**34**:E225.
- 288 Bodnár N, Kerekes G, Seres I, *et al.* Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011;**38**:723–9.
- 289 Hamdi W, Chelli Bouaziz M, Zouch I, *et al.* Assessment of preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2012;**39**:322–6.

- 290 Mathieu S, Gossec L, Dougados M, *et al.* Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;**63**:557–63.
- 291 Van Halm VP, van Denderen JC, Peters MJL, *et al.* Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;**65**:1473–7.
- 292 Mok CC, Ko GTC, Ho LY, *et al.* Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;**63**:195–202.
- 293 Gonzalez-Lopez L, Sanchez-Hernandez JD, Aguilar-Chavez EAG, *et al.* Hyperhomocysteinemia in ankylosing spondylitis: prevalence and association with clinical variables. *Rheumatol Int* 2008;**28**:1223–8.
- 294 Başkan BM, Sivas F, Aktekin LA, *et al.* Serum homocysteine level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009;**29**:1435–9.
- 295 Kemény-Beke Á, Gesztelyi R, Bodnár N, *et al.* Increased production of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in ankylosing spondylitis: association with other clinical and laboratory parameters. *Joint Bone Spine* 2011;**78**:184–7.
- 296 Sandoo A, Dimitroulas T, Veldhuijzen van Zanten JJCS, *et al.* Lack of association between asymmetric dimethylarginine and in vivo microvascular and macrovascular endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;**30**:388–96.
- 297 Jones SM, Harris CP, Lloyd J, *et al.* Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis* 2000;**59**:904–9.
- 298 Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, *et al.* Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;**36**:203–9.
- 299 Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, *et al.* High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;**57**:1074–80.
- 300 Tam L-S, Tomlinson B, Chu TT-W, *et al.* Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;**47**:718–23.
- 301 Eder L, Zisman D, Barzilai M, *et al.* Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2008;**35**:877–82.
- 302 Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sitia S, *et al.* Coronary flow reserve and asymmetric dimethylarginine levels: new measurements for identifying subclinical

- atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2011;**38**:1661–4.
- 303 Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, *et al.* Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord* 2010;**8**:331–4.
- 304 O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, *et al.* Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;**340**:14–22.
- 305 Van Eijk IC, Peters MJL, Serné EH, *et al.* Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**:362–6.
- 306 Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Filloo JA, *et al.* Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;**57**:287–93.
- 307 Contessa C, Ramonda R, Lo Nigro A, *et al.* [Subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis: a case-control study. Preliminary data]. *Reumatismo* 2009;**61**:298–305.
- 308 Tam L-S, Shang Q, Li EK, *et al.* Subclinical carotid atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;**59**:1322–31.
- 309 Di Minno MND, Iervolino S, Peluso R, *et al.* Carotid intima-media thickness in psoriatic arthritis: differences between tumor necrosis factor- α blockers and traditional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;**31**:705–12.
- 310 Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, *et al.* A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;**21**:2286–91.
- 311 Prevoo ML, van ’t Hof MA, Kuper HH, *et al.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;**38**:44–8.
- 312 Calin A, Garrett S, Whitelock H, *et al.* A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994;**21**:2281–5.
- 313 Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;**157**:238–44.

- 314 Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;**18**:499–502.
- 315 Bogdanovica I, Godfrey F, McNeill A, *et al.* Smoking prevalence in the European Union: a comparison of national and transnational prevalence survey methods and results. *Tob control* 2011;**20**:e4.
- 316 Vardavas CI, Kafatos AG. Smoking policy and prevalence in Greece: an overview. *Eur J Public Health* 2007;**17**:211–3.
- 317 Kaan U, Ferda O. Evaluation of clinical activity and functional impairment in smokers with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2005;**25**:357–60.
- 318 Ward MM, Hendrey MR, Malley JD, *et al.* Clinical and immunogenetic prognostic factors for radiographic severity in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;**61**:859–66.
- 319 Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, *et al.* Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2012;**64**:1388–98.
- 320 Chung HY, Machado P, van der Heijde D, *et al.* Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:809–16.
- 321 Tey HL, Ee HL, Tan ASL, *et al.* Risk factors associated with having psoriatic arthritis in patients with cutaneous psoriasis. *J Dermatol* 2010;**37**:426–30.
- 322 Pattison E, Harrison BJ, Griffiths CEM, *et al.* Environmental risk factors for the development of psoriatic arthritis: results from a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2008;**67**:672–6.
- 323 Eder L, Shanmugarajah S, Thavaneswaran A, *et al.* The association between smoking and the development of psoriatic arthritis among psoriasis patients. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:219–24.
- 324 Li W, Han J, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:804–8.
- 325 Love TJ, Zhu Y, Zhang Y, *et al.* Obesity and the risk of psoriatic arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:1273–7.
- 326 Li W, Han J, Qureshi AA. Obesity and risk of incident psoriatic arthritis in US women. *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:1267–72.

- 327 Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, *et al.* Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA* 2009;**302**:412–23.
- 328 Hauser PS, Narayanaswami V, Ryan RO. Apolipoprotein E: from lipid transport to neurobiology. *Prog Lipid Res* 2011;**50**:62–74.
- 329 Van Eijk IC, de Vries MK, Levels JHM, *et al.* Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;**60**:1324–30.
- 330 Lambert JR, Wright V. Serum uric acid levels in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977;**36**:264–7.
- 331 Strasak A, Ruttmann E, Brant L, *et al.* Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83,683 Austrian men. *Clin Chem* 2008;**54**:273–84.
- 332 Strasak AM, Kelleher CC, Brant LJ, *et al.* Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28,613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol* 2008;**125**:232–9.
- 333 Gaffo AL, Jacobs DR, Sijtsma F, *et al.* Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Ann Rheum Dis* 2012 Sep 14. [Epub ahead of print].
- 334 Kuo C-F, See L-C, Yu K-H, *et al.* Significance of serum uric acid levels on the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)* 2012; **52**:127-34.
- 335 Kawai T, Ohishi M, Takeya Y, *et al.* Serum uric acid is an independent risk factor for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res* 2012;**35**:1087-92.
- 336 Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, *et al.* Asymptomatic hyperuricemia and serum uric acid concentration correlate with subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthritis Rheum* 2009;**39**:157–62.
- 337 Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, *et al.* The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicentre Study. *Diabetes Obes Metab* 2005;**7**:397–405.
- 338 Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, *et al.* Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000;**181** Suppl **3**:S462–72.

- 339 Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis--the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol* 2005;**32**:2311–6.
- 340 Tsifetaki N, Georgiadis AN, Alamanos Y, *et al.* Subclinical atherosclerosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol* 2010;**39**:326–9.
- 341 Franklin SS, Khan SA, Wong ND, *et al.* Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart Disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999;**100**:354–60.
- 342 Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, *et al.* A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:38–46.
- 343 McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, *et al.* Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;**54**:2541–9.
- 344 Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, *et al.* Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem* 2009;**55**:407–19.
- 345 Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD, *et al.* Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;**33**:921–3.
- 346 Mathieu S, Dubost J-J, Tournadre A, *et al.* Effects of 14 weeks of TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2010;**77**:50–2.
- 347 Channual J, Wu JJ, Dann FJ. Effects of tumor necrosis factor-alpha blockade on metabolic syndrome components in psoriasis and psoriatic arthritis and additional lessons learned from rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2009;**22**:61–73.