



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ**

**ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ, ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ  
ΝΟΣΟΥ ΑΝΤΙΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ  
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

**ΠΑΠΑΜΙΧΑΗΛ Β. ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

ΕΙΔΙΚΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ**

**ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ, ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ  
ΝΟΣΟΥ ΑΝΤΙΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ  
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ  
ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

**ΠΑΠΑΜΙΧΑΗΛ Β. ΓΕΩΡΓΙΟΣ**

ΕΙΔΙΚΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2022**



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα.

Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2

(Νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)





Ημερομηνία αίτησης του κ. Παπαμιχαήλ Γεώργιου: 01-04-2016

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 788<sup>ο</sup>/31-05-2016

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπουσα:

Βούλγαρη Παρασκευή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ρευματολογίας με έμφαση στην Ανοσολογία

Μέλη:

Μηλιώνης Χαράλαμπος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

Ξύδης Βασίλειος, Λέκτορας Ακτινολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 17-06-2016

«Η επίδραση των νεότερων βιολογικών τροποποιητικών της νόσου αντιρευματικών φαρμάκων (DMARDs) στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα»

**ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ 1009<sup>ο</sup>/08-06-2022**

1. Βούλγαρη Παρασκευή, Καθηγήτρια Ρευματολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Μηλιώνης Χαράλαμπος, Καθηγητής Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Ξύδης Βασίλειος, Ειδικός Καθηγητής Ακτινολογίας με έμφαση στη Νευροακτινολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Τσιάρα Σταυρούλα, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Νάκα Αικατερίνη, Καθηγήτρια Καρδιολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Σιώμου Αικατερίνη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδιατρική Νεφρολογία του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Ζήκου Αναστασία, Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 29-06-2022

Ιωάννινα 4-11-2022

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

Σπυρίδων Κοντσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας





*Στη σύζυγό μου, την κόρη μας και  
τους γονείς μου*



## Πρόλογος

Η σημερινή θεωρία και πράξη ενσωματώνει γνώσεις που αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια αιώνων, ενώ πράγματι πολλές από τις απόψεις και μερικές αρχαίες μορφές ιατρικής επιβιώνουν έως τις μέρες μας, ιδιαίτερως σε πρωτόγονες κοινωνίες. Παρά τα επιτεύγματα του 20<sup>ου</sup> αιώνα, η άσκηση της ορθόδοξης ιατρικής τον 21<sup>ο</sup> αιώνα παραμένει εν πολλοίς θέμα παρατήρησης, κρίσης και πείρας. Η γνώση των πεπλανημένων αντιλήψεων του παρελθόντος κρίνεται σκόπιμη και αναγκαία, διότι έτσι θα αποφευχθεί η «αλαζονεία» του σύγχρονου ιατρού, ως απότοκο της υπερεκτίμησης των δυνατοτήτων του. Αυτό δεν ισχύει μόνο για τον κλινικό αλλά πολύ περισσότερο για τον ερευνητή, ο οποίος «αποποιείται» την κληρονομιά του William Harvey, αρχίζει από μια ασαφή και ατελή σειρά ευρημάτων και επιχειρεί την κατασκευή ενός οικοδομήματος γνώσεων βασισμένο στην αριστοτελική λογική και την ισχύ των επιχειρημάτων, αγνοώντας τα έξωθεν δεδομένα και προωθώντας επισφαλείς νέες μεθόδους και ιδέες. Με αυτόν τον τρόπο διαπράττει θεμελιώδες σφάλμα και στρέφει τον χρόνο πίσω, αποτελώντας τροχοπέδη του φρενήρους ρυθμού ανάπτυξης του ιατρικού τομέα.

Σημαντικό επίτευγμα των σύγχρονων επιστημών αποτελεί και η αποκρυπτογράφηση και η προσπάθεια ενδεδειγμένης ανάλυσης ενός πολυδαίδαλου συστήματος του ανθρώπινου οργανισμού, του ανοσοποιητικού συστήματος. Το εν λόγω σύστημα, διάχυτα κατανεμημένο στο σώμα μας, αποτελεί τον κύριο «ενορχηστρωτή» της φυσικής μας άμυνας, άρτια εκπαιδευμένο στη διάκριση ιδίων στοιχείων και «παρείσακτων» εισβολέων. Καθοριστικό στοιχείο επίτευξης της αποστολής του αποτελεί η ικανότητά μας να παράγουμε περισσότερα από  $10^8$  διαφορετικά αντισώματα και περισσότερους από  $10^{12}$  αντιγονικούς υποδοχείς T- λεμφοκυττάρων. Η παρουσία αυτής της αξιοσημείωτης ποικιλίας αμυντικών μορίων αποτελεί σαφή πρόκληση για τον ερευνητή.

Ακόμα πιο αξιόλογη καθίσταται αυτή η πρόκληση, στις περιπτώσεις αποτυχίας καταστολής της ανοσοαπόκρισης έναντι αυτοαντιγόνων, της απορρύθμισης δηλαδή αυτού του λεπτεπίλεπτου συστήματος που στην κλινική της έκφανση ταυτίζεται με την εκδήλωση αυτοανόσων νοσημάτων.

Σε αυτό το φάσμα των αυτοανόσων διαταραχών συγκαταλέγεται και η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ). Πρόκειται για μία συστηματική φλεγμονώδη νόσο άγνωστης αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων. Η ιατρική έρευνα επικεντρώνεται στην κατά το δυνατό πληρέστερη προσέγγιση της παθοφυσιολογίας της νόσου με κύρια επιδίωξη τη στοχευμένη θεραπεία. Η εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων στη

θεραπευτική «φαρέτρα» με την επίτευξη αναστολής του TNF-α προσέφεραν σημαντική πρόοδο στη θεραπεία των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων κι έθεσαν τις βάσεις για στοχευμένη θεραπεία. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με PA είναι υψηλότερος από αυτόν του γενικού πληθυσμού και αποδίδεται εν μέρει στη συστηματική χρόνια φλεγμονή που αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου. Μέγιστη πρόκληση για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης του καρδιαγγειακού κινδύνου στη PA αποτελούν η ανεύρεση βελτιωμένων μεθόδων πρόληψής του και ο καθορισμός των παραγόντων-στόχων για τη μείωσή του. Νεότερα δεδομένα σχετικά με την επίδραση των διαθέσιμων θεραπευτικών παρεμβάσεων στη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, επιχειρούν να απαντήσουν ερωτήματα σχετικά με τη συμβολή των βιολογικών παραγόντων στην επιβίωση των ασθενών και την ποιότητα ζωής τους.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, επιδιώξαμε να μελετήσουμε στον ελληνικό πληθυσμό, την επίδραση της βιολογικής θεραπείας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο ασθενών με PA.

Θα ήθελα ολόψυχα να ευχαριστήσω όλους εκείνους που βοήθησαν στην ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής μου.

Η εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν ένα μεγάλο και διδακτικό ταξίδι που δε θα μπορούσε να έχει ξεκινήσει, ούτε να ολοκληρωθεί δίχως την εμπιστοσύνη και την καθοδήγηση της Καθηγήτριας Παρασκευής Β. Βούλγαρη. Θα ήθελα να την ευχαριστήσω θερμά για την ανάθεση της διατριβής και την ουσιαστική συμβολή της στην εκπόνησή της.

Ευχαριστώ επίσης τους Καθηγητές κ. Αλέξανδρο Α. Δρόσο, Καθηγητή Παθολογίας/Ρευματολογίας και κ. Χαράλαμπο Μηλιώνη Καθηγητή Παθολογίας για τις χρήσιμες συμβουλές τους στον σχεδιασμό και στην πραγματοποίηση της μελέτης.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στον ρευματολόγο κ. Αθανάσιο Ν. Γεωργιάδη για την πολύτιμη βοήθεια και συνεργασία κατά τη διάρκεια συλλογής των δειγμάτων των ασθενών.

Ευχαριστώ επίσης τον Λέκτορα Ακτινολογίας κ. Βασίλειο Ξύδη για την πραγματοποίηση της υπερηχογραφικής μελέτης των ασθενών.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τον Καθηγητή Χημείας κ Αλέξανδρο Δ. Τσελέπη και τον κ. Τέλλη Κωνσταντίνο για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν αλλά και για τον υπολογισμό του τίτλου των αυτοαντισωμάτων έναντι της οξειδωμένης LDL (anti-oxLDL).

Ευχαριστώ ακόμη τη ρευματολόγο κα Μαρκατσέλη Θεοδώρα για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης.

Τέλος, ευχαριστώ τους ασθενείς που πρόθυμα συγκατατέθηκαν να συμμετέχουν στη μελέτη αυτή και να υποβληθούν στον εκτενή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος .....	13
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	18
Ορισμός ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	20
Διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμησης ρευματοειδούς αρθρίτιδας .....	20
Επιδημιολογικά στοιχεία .....	21
Αιτιοπαθογένεια .....	22
Α. Γενετικοί παράγοντες.....	22
Β. Επιγενετικοί παράγοντες .....	23
Γ. Ο ρόλος των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος .....	25
Δ. Αγγειογένεση και προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων .... <b>Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.</b>	
Ε. Ο ρόλος των κυτοκινών στην αρθρίτιδα .....	33
ΣΤ. Αντίδραση των ιστών και αναδιαμόρφωση θεμέλιας ουσίας .....	34
Ζ. Το αρθρικό υγρό.....	36
Η. Πρόσθετοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές.....	37
Κλινικές εκδηλώσεις στο ερειστικό σύστημα .....	41
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις στη ρευματοειδή αρθρίτιδα .....	43
Διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες .....	47
Δείκτες παρακολούθησης.....	48
Απεικονιστικές εξετάσεις.....	49
I. Απλές ακτινογραφίες.....	49
II. Υπερηχογραφία .....	50
III. Αξονική τομογραφία.....	51
IV. Μαγνητική τομογραφία.....	51
Διαθέσιμοι θεραπευτικοί παράγοντες .....	53
A. ΜΣΑΦ και κορτικοστεροειδή .....	53
B. Αναλγητικά οπιοειδή.....	53
Γ. Τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs).....	54
Δ. Νεότερα φάρμακα .....	55
E. Βιολογικοί παράγοντες.....	55
Θεραπευτική προσέγγιση.....	57



Φλεγμονή και αθηρωμάτωση.....	65
Ρευματοειδής αρθρίτιδα και λιπίδια.....	69
Βιολογικοί παράγοντες και καρδιαγγειακός κίνδυνος.....	72
Η στεφανιαία νόσος στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.....	73
I. Παράγοντες κινδύνου.....	75
II. Κλινικές εκδηλώσεις.....	77
Πρόληψη και διαχείριση της στεφανιαίας νόσου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.....	78
I. Εκτίμηση κινδύνου.....	78
II. Γενικά μέτρα πρόληψης.....	79
III. Μείωση λιπιδίων με στατίνες.....	80
IV. DMARDs για τον έλεγχο της φλεγμονής.....	82
V. Πρόγνωση.....	83
Μηχανισμοί των φαρμάκων που μειώνουν τα λιπίδια σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.....	84
Διαχείριση καρδιαγγειακού κινδύνου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.....	88
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	89
Σκοπός της μελέτης.....	91
Ασθενείς και μέθοδοι.....	92
Στατιστική ανάλυση.....	99
Αποτελέσματα.....	100
Συζήτηση.....	113
Συμπεράσματα.....	120
Περίληψη.....	121
Summary.....	124
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	127

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

### Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη περιγραφή της ΡΑ, τη σύγχρονη εποχή, πραγματοποιήθηκε από τον Γάλλο ιατρό Jacob Landré-Beauvais περί το 1800μ.χ. Περιέγραψε έναν τύπο αρθρίτιδας με μεγαλύτερη επίπτωση στις γυναίκες και στα κατώτερα κοινωνικά στρώματα και την ονόμασε «πρωτοπαθή ασθενική ποδάγρα», κατανοώντας τις διαφορές από τις μέχρι τότε περιγραφείσες μορφές αρθριτίδων<sup>1,2</sup>. Σημαντική ωστόσο ήταν και η συνεισφορά του Άγγλου ιατρού Alfred Garrod, που στα τέλη του 19<sup>ου</sup> αιώνα μ.Χ ανακάλυψε την περίσσεια του ουρικού οξέος στο αίμα ασθενών με ουρική αρθρίτιδα, καθιστώντας σαφή την ύπαρξη μιας ξεχωριστής οντότητας που δε συνοδευόταν από υπερουριχαιμία και την ονόμασε «ρευματική ποδάγρα». Ο υιός του, Archibald Garrod το 1890, επινόησε τον όρο «ρευματοειδής αρθρίτιδα»<sup>3-6</sup>.

Αν και η διατριβή του Landré-Beauvais θεωρείται η πρώτη αποδεκτή ιατρική έκθεση της ΡΑ, ορισμένοι ερευνητές αναφέρουν ότι και παλαιότερες περιγραφές είναι διαθέσιμες σε αρχαία κείμενα. Ο Έλληνας φιλόσοφος Ιπποκράτης έγραψε:

*Στην αρθρίτιδα που εμφανίζεται γενικά περί την ηλικία των τριάντα πέντε ετών δεν παρεμβάλλεται συχνά μεγάλο διάστημα μεταξύ της προσβολής των χεριών και των ποδιών. Και τα δύο γίνονται παρόμοια στη φύση, λεπτά, λιπόσαρκα ... Ως επί το πλείστον, η αρθρίτιδά τους «περνά από τα πόδια στα χέρια», ύστερα στους αγκώνες, τα γόνατα και την άρθρωση του ισχίου. Είναι απίστευτο πόσο γρήγορα εξαπλώνεται το «κακό».*

Φαίνεται πολύ πιθανό, στο συγκεκριμένο χωρίο, ο Ιπποκράτης να περιγράφει έναν ασθενή με ΡΑ. Παρόμοιες περιγραφές μπορούν να βρεθούν στα γραπτά του Έλληνα ιατρού Αρεταίου, του Καίσαρα, του Σκριβώνιου, του Βυζαντινού ιατρού Σορανού, του συμβούλου του αυτοκράτορα Κωνσταντίνου ΙΧ Μιχαήλ Ψελλού, και διαφόρων άλλων αρχαίων ιατρών<sup>3,6,7,8</sup>.

Την περίοδο της Αναγέννησης, ο Peter Paul Ruben στο περίφημο έργο του «οι τρεις χάριτες» απεικονίζει τη δεξιά άκρα χείρα μίας εξ αυτών με σημαντική

δυσμορφία, πράγμα που παρά την ένσταση πολλών ίσως να αποτελεί μια πρώιμη περιγραφή της νόσου, πολύ πριν την αναφορά του Landré-Beauvais<sup>9</sup>.

Εκτός από τις αναλύσεις ιστορικών ιατρικών κειμένων και έργων ζωγραφικής, οι μεταθανάτιες έρευνες παρέχουν έναν τρόπο συγκέντρωσης επιστημονικών δεδομένων σχετικά με τον επιπολασμό μιας ασθένειας. Η έλλειψη ευρέως αποδεκτών αρχαίων ιατρικών κειμένων σχετικά με τη ΡΑ ανάγκασε τους ερευνητές να στραφούν σε μελέτες παλαιοπαθολογίας.

Δύο μελέτες παλαιοπαθολογίας, που διεξήχθησαν ανεξάρτητα από τον καθηγητή Flinders Petrie και τον Sir Armand Ruffer στα τέλη του 19ου και στις αρχές του 20ού αιώνα αντίστοιχα, αφορούν σε ανθρώπινους σκελετούς από την Αίγυπτο που φέρουν βλάβες παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στη ΡΑ<sup>10-15</sup>. Ο Ruffer έλαβε δείγματα σκελετών από επτά διαφορετικές περιοχές ταφής στην Αίγυπτο με προέλευση αιγυπτιακή αλλά και ελληνική. Οι έρευνες του καθηγητή Petrie, παρόμοιας προσέγγισης, βρήκαν συγκρίσιμα αποτελέσματα.

## Ορισμός ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Η ΡΑ είναι μία συστηματική φλεγμονώδης νόσος άγνωστης αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων. Η χρόνια φλεγμονώδης διεργασία, οδηγεί σε υπερπλασία του αρθρικού υμένα και καταστροφή του χόνδρου, οστού και συνδέσμων ενώ πολυάριθμες εξωαρθρικές εκδηλώσεις αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών<sup>16,17</sup>.

### Διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμησης ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Τα κριτήρια ταξινόμησης ACR (American College of Rheumatology) / EULAR (European League Against Rheumatism) PA 2010 (**Πίνακας 1**)<sup>18</sup> προορίζονται για εφαρμογή σε ασθενείς που παρουσιάζουν οίδημα τουλάχιστον μιας άρθρωσης κατά την κλινική εξέταση, για την οποία μια εναλλακτική διάγνωση δε θα «δικαιολογούσε» καλύτερα την υμενίτιδα. Βέβαιη, ωστόσο, θεωρείται η διάγνωση όταν το score των ανωτέρω κριτηρίων είναι  $\geq 6$ . Τα κριτήρια παρουσιάζουν 82% ευαισθησία και 61% ειδικότητα.

Επειδή η παρουσία μιας οστικής διάβρωσης, δηλώνει ότι έχει ήδη συμβεί δομική βλάβη, ασθενείς στους οποίους υπάρχει ήδη χαρακτηριστική διάβρωση που απαντάται στη ΡΑ, εμφανής σε απλές ακτινογραφίες, ταξινομούνται ως ΡΑ χωρίς εφαρμογή του συστήματος βαθμολογίας. Σε ασθενείς με μακροχρόνια νόσο, δεν απαιτείται να έχουν σημεία ενεργού φλεγμονής των αρθρώσεων για να τεθεί η διάγνωση της ΡΑ<sup>18</sup>.

Domain	Category	Point score
A	Joint involvement (0-5 points) <sup>a</sup>	
	1 large joint	0
	2-10 large joints	1
	1-3 small joints (large joints not counted)	2
	4-10 small joints (large joints not counted)	3
	>10 joints including at least one small joint	5
B	Serology (at least one test needed for classification; 0-3 points) <sup>b</sup>	
	Negative RF and negative ACPA	0
	Low positive RF or low positive ACPA	2
	High positive RF or high positive ACPA	3
C	Acute-phase reactants (at least one test needed for classification; 0-1 point) <sup>c</sup>	
	Normal CRP and normal ESR	0
	Abnormal CRP or abnormal ESR	1
D	Duration of symptoms <sup>d</sup>	
	<6 weeks	0
	≥ 6 weeks	1

The points from each of domains A through D are added and the sum is considered to be the total score. A total score of  $\geq 6$  is needed to classify a patient as having definite RA. <sup>a</sup>Joint involvement refers to any swollen or tender joint on examination, which may be confirmed by imaging evidence of synovitis. DIP joints, first CMC joints and first MTP joints are excluded from assessment. Large joints refers to shoulders, elbows, hips, knees and ankles. Small joints refers to MCP joints, PIP joints, second through fifth MTP joints, thumb IP joints and wrists. <sup>b</sup>Negative means less than or equal to the upper limit of normal (ULN); low positive means  $>ULN$ ; high positive means  $>3 \times ULN$ . <sup>c</sup>Normal and abnormal are determined by local laboratory standards. <sup>d</sup>Duration of symptoms as per patient's self-report. Table adapted from Ref. [5] with permission of John Wiley and Sons Ltd.

### Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια ταξινόμησης της ΡΑ

Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62: 256981.

### Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΡΑ εκτιμάται σε 0,24% βάσει μελέτης του GBD (Global burden of disease) 2010<sup>19</sup>. Ο επιπολασμός της ΡΑ στις Ηνωμένες Πολιτείες και στις χώρες της βόρειας Ευρώπης είναι συνήθως υψηλότερος, μεταξύ 0,5 και 1% <sup>20,21</sup>. Η ετήσια επίπτωσή της, στις Ηνωμένες Πολιτείες και τις χώρες της Βόρειας Ευρώπης εκτιμάται ότι είναι περίπου 40 ανά 100.000 άτομα <sup>21,22</sup>. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες της ΡΑ έχουν διεξαχθεί σε πληθυσμούς των Ηνωμένων Πολιτειών ή της Βόρειας Ευρώπης. Ως αποτέλεσμα, οι επιδημιολογικές εκτιμήσεις και ο προσδιορισμός των παραγόντων κινδύνου προέρχονται σε μεγάλο βαθμό από αυτούς τους πληθυσμούς. Ο επιπολασμός της ΡΑ είναι πολύ μεγαλύτερος σε ορισμένους πληθυσμούς, όπως στους Pima Native American, όπου τα ποσοστά είναι έως και 10 φορές υψηλότερα <sup>23</sup>. Η επίπτωση και ο επιπολασμός της νόσου είναι διπλάσια στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΡΑ σε όλη τη διάρκεια ζωής είναι 3,6% για τις γυναίκες και 1,7% για τους άνδρες <sup>24</sup>.

Σε πρόσφατη μελέτη, στόχος ήταν η σύγκριση της επίπτωσης της ΡΑ αλλά και του ορολογικού προφίλ των ασθενών από το 2005 έως το 2014 με τα χρονικά διαστήματα 1995-2004 και 1985-1994. Η κοόρτη επίπτωσης 2005-2014 περιελάμβανε 427 ασθενείς με μέση ηλικία 55,4 έτη, 68% ήταν γυναίκες, 51%

είχαν θετικό ρευματοειδή παράγοντα (RF) και 50% είχαν θετικά αντισώματα έναντι κιτρολινοποιημένων πρωτεϊνών (ACPAs). Η συνολική επίπτωση της ΡΑ προσαρμοσμένη στην ηλικία και το φύλο το 2005-2014 ήταν 41/100.000 πληθυσμού. Ενώ αυτές οι εκτιμήσεις ήταν παρόμοιες με τη δεκαετία 1995-2004, σημειώθηκε μείωση της συχνότητας εμφάνισης RF-θετικής ΡΑ το 2005-2014 σε σύγκριση με τις προηγούμενες δύο δεκαετίες ( $p=0,004$ ), με αντίστοιχη αύξηση στις RF-αρνητικές περιπτώσεις ( $p<0,001$ ). Η μεταβολή περιβαλλοντικών παραγόντων και έξεων, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία και άλλοι, μπορεί να συνέβαλε σε αυτή την τροποποίηση του ορολογικού προφίλ, κάτι που απαιτεί περαιτέρω έρευνα<sup>25</sup>.

## Αιτιοπαθογένεια

Η παθογένεση της ΡΑ είναι πολύπλοκη, με πολλαπλούς γενετικούς, περιβαλλοντικούς, ανοσολογικούς και άλλους παράγοντες να ενοχοποιούνται για τη νόσο. Η σημασία των διαφόρων υποκείμενων παραγόντων μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της νόσου και μπορεί να διαφέρει μεταξύ ασθενών και ομάδων ασθενών. Η βασική υπόθεση είναι ότι ένα υψηλού κινδύνου γενετικό υπόστρωμα σε συνδυασμό με επιγενετικές αλλαγές αλληλεπιδρά με περιβαλλοντικούς παράγοντες δημιουργώντας νεοεπιτόπους και πυροδοτεί έναν καταρράκτη γεγονότων που επάγουν την υμενίτιδα και τη χρόνια καταστροφική αρθρίτιδα.

### Α. Γενετικοί παράγοντες

Τα γονίδια κινδύνου γενικά, εμπλέκονται στην ανοσοαπόκριση, και τη φλεγμονή. Το ποσοστό συμφωνίας σε πανομοιότυπους διδύμους είναι 12 έως 15%, ενώ οι συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με ΡΑ έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο. Τα υπεύθυνα γονίδια είναι του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας κατηγορίας II (MHC), κυρίως τα HLA-DR<sup>26</sup>. Ωστόσο, υπάρχουν πλέον περισσότεροι από 100 διαφορετικοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τη ΡΑ. Τα περισσότερα από αυτά, μεμονωμένα έχουν μάλλον περιορισμένη επίδραση, με λόγο αναλογιών (OR) 1,05 έως 1,2.

## B. Επιγενετικοί παράγοντες

Επιγενετικές αλλαγές που έχουν περιγραφεί στη PA είναι η μεθυλίωση DNA, η τροποποίηση ιστονών και η έκφραση microRNAs.

### I. Μεθυλίωση DNA

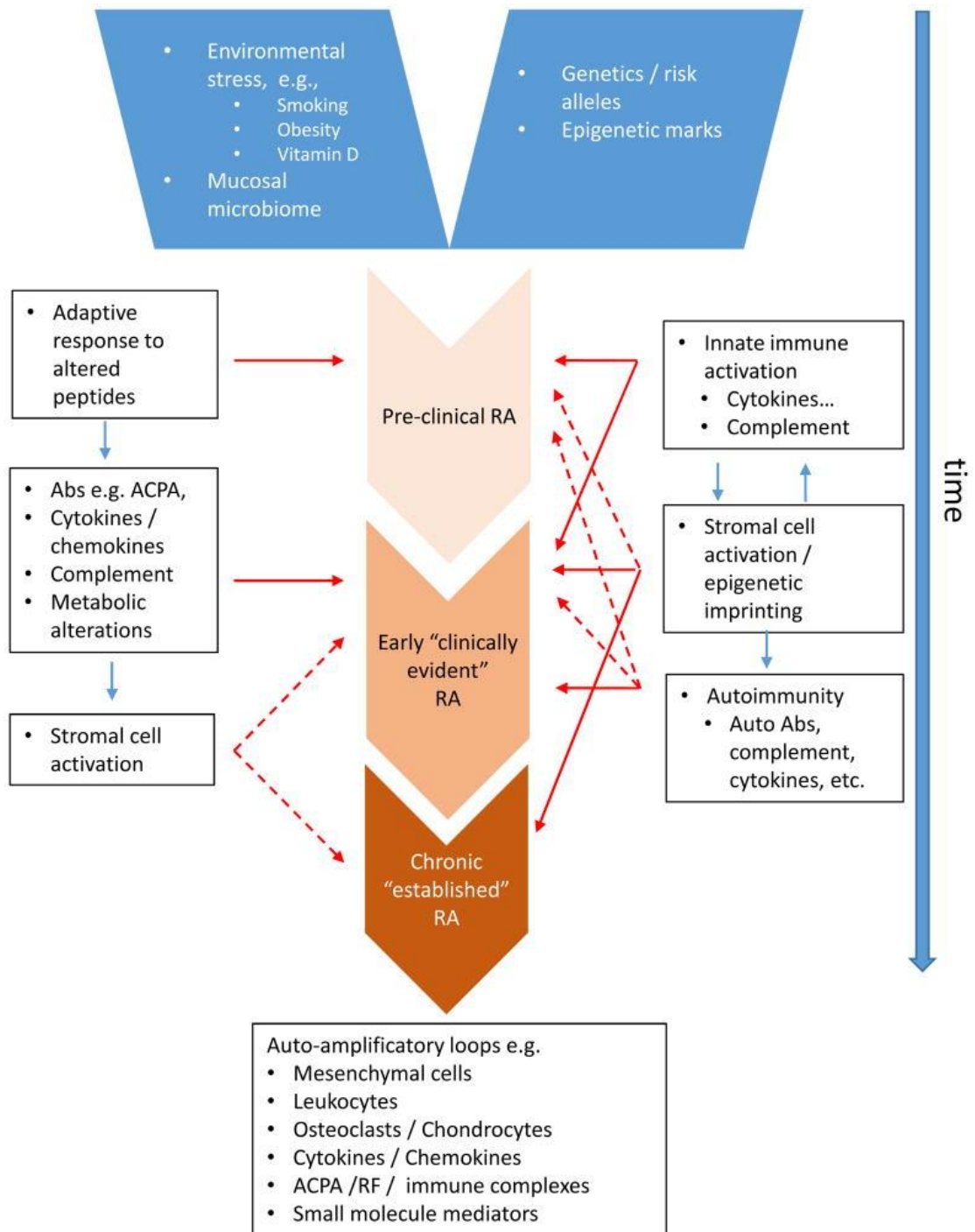
Η μεθυλίωση του DNA είναι ένας βασικός επιγενετικός μηχανισμός που σιωπά την έκφραση του γονιδίου όταν οι περιοχές των υποκινητών μεθυλιώνονται και μια ποικιλία μελετών έχουν δείξει μη φυσιολογική μεθυλίωση DNA σε μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών με PA καθώς και σε κύτταρα αρθρικού θυλάκου.

### II. Τροποποίηση ιστονών

Η τροποποίηση ιστονών είναι επίσης σημαντικό επιγενετικό στοιχείο που μπορεί να επηρεάσει τη δομή της χρωματίνης, αυξάνοντας έτσι ή καταστέλλοντας τη μεταγραφή γονιδίων.

### III. Έκφραση microRNAs

Τα microRNAs δυσλειτουργούν στη PA και επηρεάζουν τον κυτταρικό κύκλο και την έκφραση κυτταροκινών π.χ η υπερέκφραση mir203 αυξάνει την έκφραση IL-6 και μεταλλοπρωτεϊνών (**εικόνα 1**)<sup>27</sup>.



**Εικόνα 1.** Depicting the sequence of events leading to the development of clinically detectable rheumatoid arthritis – at least two potential models are depicted. In model A, a pre-RA phase comprises early generation of autoantibodies (ACPAs) that can bind post-translationally modified self-proteins, particularly via citrullination. This is followed by amplification of the range of specificities of ACPA and by the elaboration of cytokines and chemokines, complement, and metabolic disturbance in the months prior to clinical development of disease. A transition event that requires a ‘second hit’, as yet poorly understood permits the development of synovitis. The latter is characterized by frank inflammation, stromal compartment changes and tissue modification leading to articular damage. In model B, which is not mutually exclusive, there is an early interaction between innate immune activation and stromal factors that lead to stromal cell alteration, including epigenetic modifications that initiate a cycle of inflammatory stromal mediated damage. Autoimmunity can arise as a result of these interactions that in turn can contribute directly or in an amplification loop to disease perpetuation.

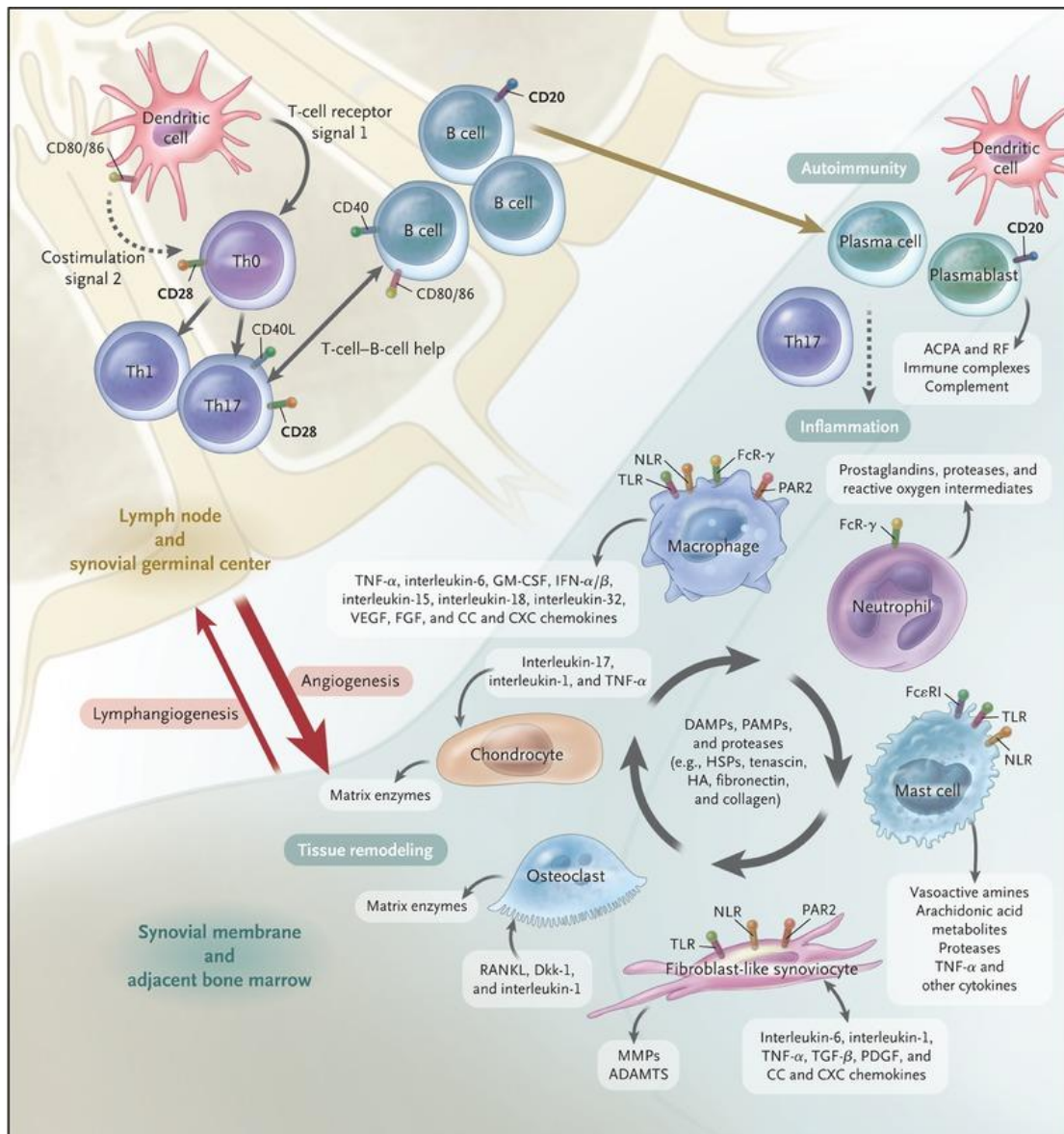


## Γ. Ο ρόλος των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος

### I. T-λεμφοκύτταρα

Τα T-λεμφοκύτταρα παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανοσοαπόκριση στη ΡΑ και τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα που εμπλέκονται στην προώθηση μιας προσαρμοστικής (καθοδηγούμενης από αντιγόνο) ανοσοαπόκρισης είναι ένα σημαντικό στοιχείο του φλεγμονώδους αρθρικού ιστού. Τα T-κύτταρα αποτελούν περίπου το 50% ή περισσότερο των κυττάρων στους αρθρικούς υμένες των ασθενών. Τα περισσότερα από αυτά είναι CD4 + κύτταρα μνήμης και μόνο 5% ή λιγότερα είναι B λεμφοκύτταρα ή πλασματοκύτταρα. Τα αρθρικά T-λεμφοκύτταρα εμφανίζουν υψηλά επίπεδα HLA –DR αντιγόνων (**εικόνα 2**)<sup>28</sup>. Φαίνεται να υπάρχει υπεροχή των βοηθητικών T-κυττάρων Th1 και Th17, με ανεπάρκεια Th2 και ρυθμιστικών κυττάρων T (Tregs).

Η ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας είναι πιθανότατα η πρώτη διαδικασία στη ΡΑ, ακολουθούμενη από κιτρουλινοποίηση ή καρβαμυλίωση εξωκυττάρων πρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας και ενεργοποίηση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs) με αυτοαντιγόνα που εν συνεχεία μεταναστεύουν σε κεντρικά λεμφοειδή όργανα. Μόλις φτάσουν εκεί, τα APCs παρουσιάζουν μια σειρά αντιγόνων σε T-κύτταρα, τα οποία μπορούν να ενεργοποιήσουν τα B-κύτταρα ή / και να μεταναστεύσουν πίσω στον αρθρικό θύλακο. Η ανάλυση της δομής του «κοινού επιτόπου» (SE-Shared Epitope) στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή της β-αλυσίδας μορίων HLA-DRB, που εκφράζονται σε μακροφάγα και B-κύτταρα, ρίχνει φως στα αρχικά αντιγόνα που είναι πιθανό να είναι υπεύθυνα για τη ΡΑ<sup>29-31</sup>. Αυτά τα "αρθριτογόνα" αντιγόνα μπορεί να φέρουν αρνητικό φορτίο<sup>32</sup>. Επιπλέον, τα κιτρουλινοποιημένα πεπτίδια δεσμεύονται πιο έντονα σε αλληλόμορφα που σχετίζονται με ΡΑ από ό,τι τα υπόλοιπα πεπτίδια και παρουσιάζονται περισσότερο στα T- κύτταρα<sup>33</sup>. Η επιλεκτική δέσμευση τροποποιημένων αντιγόνων υποδηλώνει ότι η κιτρουλινοποίηση δημιουργεί επιτόπους αναγνωρισμένους από T κύτταρα που δε «διαγράφηκαν» κατά την ανάπτυξη.



**Εικόνα 2. Adaptive and Innate Immune Processes within the Joint in Rheumatoid Arthritis.**

The costimulation-dependent interactions among dendritic cells, T cells, and B cells are shown as occurring primarily in the lymph node; these events generate an autoimmune response to citrulline-containing self-proteins. In the synovial membrane and adjacent bone marrow, adaptive and innate immune pathways integrate to promote tissue remodeling and damage. Positive feedback loops mediated by the interactions shown among leukocytes, synovial fibroblasts, chondrocytes, and osteoclasts, together with the molecular products of damage, drive the chronic phase in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. ADAMTS denotes a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin-1-like domains, DAMP damage-associated molecular pattern, Dkk-1 dickkopf-1, FcR Fc receptor, FcεRI high-affinity IgE receptor, FGF fibroblast growth factor, GM-CSF granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, HA hyaluronan, HSP heat-shock protein, IFN-α/β interferon-α/β, MMP matrix metalloproteinase, NLR nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor, PAMP pathogen-associated molecular pattern, PAR2 protease-activated receptor 2, PDGF platelet-derived growth factor, RANKL receptor activator of nuclear factor κB ligand, TGF-β transforming growth factor β, Th0 type 0 helper T cell, Th1 type 1 helper T cell, Th17 type 17 helper T cell, TLR toll-like receptor, TNF-α tumor necrosis factor α, and VEGF vascular endothelial growth factor.

Είναι απίθανο να υπάρχει ένα μόνο αντιγόνο. Αντίθετα, ένα ευρύ φάσμα ειδικών για την άρθρωση φυσικών ή τροποποιημένων αντιγόνων, όπως κολλαγόνο τύπου II, ή μη ειδικών κιτρουλινοποιημένων και καρβαμυλιωμένων αντιγόνων φαίνεται να εμπλέκεται<sup>34</sup>. Αυτά τα αντιγόνα που αναγνωρίζονται από τα T- κύτταρα μπορεί να συμβάλλουν στη φλεγμονώδη απόκριση, είτε μέσω της επόμενης γενιάς αυτοαντισωμάτων από B κύτταρα είτε μέσω της ενεργοποίησης υποομάδων βοηθητικών T-κυττάρων, όπως των Th17. Παραδείγματα κιτρουλινοποιημένων πρωτεϊνών περιλαμβάνουν το ινωδογόνο, τη βιμεντίνη, την ενολάση και το κολλαγόνο.

Τα αντιγόνα έναρξης πιθανώς ποικίλουν από ασθενή σε ασθενή, ίσως από άρθρωση σε άρθρωση, και από πρώιμη σε όψιμη ασθένεια στον ίδιο ασθενή. Αυτή η υπόθεση έχει μεγάλη σημασία στην αναζήτηση παθογόνων T-κυττάρων και στην πιθανότητα ότι μία και μόνο θεραπευτική προσέγγιση για την ανοχή των λεμφοκυττάρων μπορεί να μην είναι αποτελεσματική σε όλους τους ασθενείς.

#### Κιτρουλινοποιημένες πρωτεΐνες και πεπτιδία

Οι κιτρουλινοποιημένες πρωτεΐνες είναι σημαντικές στην παθογένεση της PA. Τα ACPAs είναι σχετικά ειδικά για αυτήν<sup>35</sup>. Η κιτρουλινοποίηση των καταλοίπων αργινίνης καταλύεται από τη πεπτιδυλ αργινίνη δεϊμινάση (PAD) σε πρωτεΐνες όπως ενολάση, βιμεντίνη, ινώδες, ινωδογόνο και πολλές άλλες πρωτεΐνες<sup>36-39</sup>. Ωστόσο, έχουν βρεθεί κιτρουλινοποιημένες πρωτεΐνες και σε άλλες μορφές αρθρίτιδας και σε άλλους ιστούς ασθενών με PA π.χ. τους πνεύμονες ασθενών με διάμεση πνευμονίτιδα, τον εγκέφαλο σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας και στον φυσιολογικό εγκέφαλο<sup>40,41</sup>.

Συγκρίσεις της συχνότητας του SE στα αλληλόμορφα HLA-DRB1 σε υγιείς πληθυσμούς και σε ασθενείς με PA έχουν δείξει ότι ο SE σχετίζεται μόνο με ACPA(+) νόσο<sup>42</sup>. Έχει παρατηρηθεί ισχυρή σχέση μεταξύ του καπνίσματος, ενός γνωστού παράγοντα κινδύνου για PA και της παρουσίας HLA-DRB1 \* 0404 ή άλλων αλληλόμορφων HLA που περιλαμβάνουν τον SE για ασθενείς με PA που έχουν ACPA. Αυτό καταδικνύει μια σχέση μεταξύ αυτών των παραγόντων κινδύνου και είναι πιθανό οι κιτρουλινοποιημένες πρωτεΐνες που προκαλούνται από το κάπνισμα να αποτελούν σύνδεσμο στη διαδικασία, πιθανώς ως νεοαντιγόνα<sup>43,44</sup>. Μια επιδημιολογική μελέτη έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης PA αυξάνεται 20 φορές σε εκείνους που έχουν τον συνδυασμό δύο αλληλομόρφων με τον SE, έχουν υπάρξει καπνιστές και είναι ACPA(+). Στη συνέχεια, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι τα αντισώματα IgA και IgG ACPAs μπορεί να υπάρχουν στα πτύελα των ασθενών με PA καθώς και των συγγενών πρώτου βαθμού<sup>45</sup>.

### Καρβαμυλίωση

Πολλοί μηχανισμοί, εκτός από την κιτρολινοποίηση πρωτεϊνών, μπορούν να δημιουργήσουν νεοεπιτόπους που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Αντισώματα που αναγνωρίζουν καρβαμυλιωμένες πρωτεΐνες έχουν επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με ΡΑ. Σε αντίθεση με την κιτρολινοποίηση, στην οποία η αργινίνη μετατρέπεται σε κιτρολίνη, η καρβαμυλίωση των πρωτεϊνών εμφανίζεται ως μετα-μεταφραστική μη ενζυματική διεργασία κατά την οποία η λυσίνη μετατρέπεται σε ομοκιτρολίνη. Σε μια μελέτη, το 30% των ACPA-αρνητικών ασθενών είχαν ανιχνεύσιμα επίπεδα αντισωμάτων κατά των καρβαμυλιωμένων πρωτεϊνών<sup>46</sup>. Όπως τα ACPAs, αυτά τα αντισώματα μπορούν επίσης να προηγηθούν της ανάπτυξης κλινικής νόσου<sup>47</sup>.

### Ανοσοσφαιρίνη G

Αντισώματα έναντι IgG, που ονομάζονται ρευματοειδείς παράγοντες (RF), έχουν από καιρό μελετηθεί στην παθογένεση της ΡΑ. Τα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα από ασθενείς με ΡΑ αναγνωρίζουν τροποποιημένη IgG in vitro και εκκρίνουν ιντερλευκίνη (IL) 2<sup>48</sup>. Τα προϊόντα ενεργού οξυγόνου και οξειδίου του αζώτου (NO) που εκκρίνονται από φλεγμονώδη κύτταρα δημιουργούν ομοιοπολικά «συσσωματώματα» IgG με βιολογικές ιδιότητες πραγματικών ανοσοσυμπλεγμάτων<sup>49</sup>.

### Αντιγόνο χόνδρου-Γλυκοπρωτεΐνη 39

Πρόκειται για γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται τόσο από αρθρικά κύτταρα όσο και από χονδροκύτταρα, επιλεκτικά, σε σημεία φλεγμονής και τραυματισμού ιστών. Πεπτιδία που προέρχονται από αυτήν την πρωτεΐνη (επίτοποι T-κυττάρων της gp39), διέγειραν T-κύτταρα από ανθρώπους που έφεραν αλληλόμορφα HLA-DR4<sup>50</sup>. Οι κυτοκίνες που παράγονται στη συνέχεια από αυτά τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα θα μπορούσαν να μετέχουν στη χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία.

### Άλλες λειτουργίες T-κυττάρων

Άλλες δράσεις των κυττάρων T αφορούν την παραγωγή κυτοκινών, οι οποίες διαφέρουν ανάλογα με την κατάσταση διαφοροποίησής τους. Για παράδειγμα, τα κύτταρα Th1 εκκρίνουν ιντερφερόνη γάμμα (IFN-γ), η οποία είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση μονοκυττάρων φαγοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων μακροφάγων, και για την ενίσχυση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας. Οι βασικές κυτοκίνες των κυττάρων Th1 περιλαμβάνουν τις IL-17A, IL-17F, IL-21 και IL-22, οι οποίες σχετίζονται με την ενεργοποίηση κυττάρων, επάγουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και χυμοκίνες και συντελούν στη διαφοροποίηση των B-κυττάρων και κυττάρων φυσικών φονέων (NK)<sup>51</sup>.

## II. Ο ρόλος των Β-κυττάρων

Περιλαμβάνει αρχικά την παραγωγή αντισωμάτων όπως RF και ACPA. Η παρουσία RF και ACPA έχει προγνωστική αξία. Ασθενείς με συμμετρική πολυαρθρίτιδα που έχουν θετικό RF και / ή ACPA, σε σύγκριση με εκείνους με "οροαρνητική" ΡΑ, είναι πιθανό να έχουν περισσότερες διαβρώσεις των οστών και των αρθρώσεων, και περισσότερες εξωαρθρικές εκδηλώσεις<sup>52</sup>.

### Ενεργοποίηση Β-κυττάρων

Η παρουσία κυτοκινών θα μπορούσε να συμβάλλει στην ενεργοποίηση Β-κυττάρων προκαλώντας τον πολλαπλασιασμό τους και την παραγωγή αντισωμάτων απουσία ειδικού αντιγόνου<sup>53,54</sup>. Τα επίπεδα IL-10 είναι αυξημένα στη ΡΑ. Η IL-10 παράγεται πιθανώς στον αρθρικό υμένα από μακροφάγα και θεωρείται ένα προϊόν του κυττάρου Th2 το οποίο, σε συνδυασμό με την IL-4, μπορεί να καταστείλει τη φλεγμονώδη αρθρίτιδα. Αποτελεί επίσης έναν ισχυρό παράγοντα διέγερσης κυττάρων Β. Άλλες κυτοκίνες, όπως η IL-6, ο BLyS - Β Lymphocyte Stimulator (διεγέρτης λεμφοκυττάρων Β, επίσης γνωστός ως BAFF, παράγοντας ενεργοποίησης κυττάρων Β) υπάρχουν στον αρθρικό θύλακο ασθενών και μπορούν να επηρεάσουν τη διαφοροποίηση και την ενεργοποίηση του Β-κυττάρου<sup>55</sup>.

### Β-κύτταρα και αντισώματα

Η παραγωγή των RF προκύπτει εν μέρει από μια απόκριση εξαρτώμενη από Τ κύτταρα. Δεδομένου ότι ενεργοποιημένα Τ κύτταρα έναντι αυτόλογου IgG δεν έχουν ταυτοποιηθεί σε ασθενείς με ΡΑ, είναι πιθανό αυτά τα Τ κύτταρα να αντιδρούν σε άλλα αντιγόνα, και στη συνέχεια να αλληλεπιδρούν με συγκεκριμένα πρόδρομα Β λεμφοκύτταρα που διεγείρονται για πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση σε κύτταρα που εκκρίνουν αντισώματα. Η παραγωγή ACPA από Β κύτταρα ξεκινά νωρίς στη διαδικασία της νόσου. Τα ACPA, υπάρχουν στα πρώτα στάδια της νόσου σχεδόν στο 70% των ασθενών<sup>56</sup>.

### Άλλες λειτουργίες Β-κυττάρων

Τα κύτταρα Β παράγουν όχι μόνο παθογόνα αυτοαντισώματα, αλλά επίσης συμβάλλουν σημαντικά στη ρύθμιση της φλεγμονής, ως APCs και απελευθερώνοντας προφλεγμονώδεις κυτοκίνες που ρυθμίζουν την επέκταση και διαφοροποίηση των Τ-κυττάρων και την ενεργοποίηση του μακροφάγου. Αρκετές μελέτες έχουν επίσης περιγράψει τον ρόλο Β-κυττάρων στην ομοίωση των οστών<sup>57</sup>.

### Ρευματοειδής παράγοντας και ανοσολογικά συμπλέγματα

Ένας άλλος παράγοντας που ενισχύει το φλεγμονώδες δυναμικό του RF είναι η τάση του IgG RF να αυτοσυνδέεται σε μεγάλα συμπλέγματα. Αυτά τα σύμπλοκα μπορούν να βρεθούν σε όλους τους ιστούς και να συντελέσουν στη συγκέντρωση πρόσθετων μορίων εντός αυτής της δομής. Για παράδειγμα, στην επιφάνεια του αρθρικού χόνδρου υπάρχουν συμπλέγματα RF-IgG, αντισώματα έναντι φυσικού και μετουσιωμένου κολλαγόνου χόνδρου τύπου II και ενεργοποιημένα συστατικά του συμπληρώματος<sup>58</sup>. Η καταστροφή του χόνδρου διευκολύνεται από την πρωτεολυτική αποικοδόμηση των συστατικών της θεμέλιας ουσίας από ένζυμα όπως η ελαστάση των ουδετεροφίλων<sup>59</sup>. Επιπλέον, ανοσοσυμπλέγματα που απομονώνονται από αρθρικό υγρό μπορούν να διεγείρουν την παραγωγή παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) από μονοκύτταρα / μακροφάγα<sup>60</sup>.

### Κλινική επίδραση της μείωσης των B-λεμφοκυττάρων

Πρόσθετη βεβαιότητα για τον ρόλο των B-λεμφοκυττάρων στην παθογένεση της ΡΑ προέρχεται από ευεργετικά αποτελέσματα στη φλεγμονή των αρθρώσεων που παρατηρούνται σε κλινικές δοκιμές μείωσης των B-λεμφοκυττάρων. Μελέτες βιοψίας αρθρώσεων πριν και μετά τη θεραπεία με Rituximab (χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του μορίου CD20 των B-λεμφοκυττάρων) δείχνουν ότι τα B-κύτταρα CD20<sup>+</sup> μειώνονται λιγότερο αποτελεσματικά στις αρθρώσεις από ό,τι στο αίμα<sup>61</sup>. Ο μηχανισμός οφέλους είναι αβέβαιος, ωστόσο, αυτή η θεραπεία είναι πιο αποτελεσματική σε ασθενείς με θετικό RF και / ή ACPA. Είναι πιθανό ότι το όφελος της περιφερικής εξάλειψης των B-κυττάρων σχετίζεται με άλλες λειτουργίες των B-κυττάρων όπως η αντιγονοπαρουσίαση.

### III. Ο ρόλος των μακροφάγων

Αποτελούν σημαντική πηγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και χυμοκινών, όπως του TNF, ενεργοποιούν τα κύτταρα του αρθρικού θύλακου, και εκκρίνουν διάφορους μεσολαβητές πόνου. Στη ΡΑ, η εισροή μονοκυττάρων αίματος στην προσβληθείσα άρθρωση, αυξάνει τον αριθμό τους, μετατρέπονται σε έναν προφλεγμονώδη φαινότυπο (polarization) και εκκρίνουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως TNF, IL-6, IL -1b και παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF). Αυτή η ενεργοποίηση των μακροφάγων προκαλείται από υποξία ιστού, ACPAs και μεσολαβητές από άλλα κύτταρα, όπως κύτταρα T και B. Τέλος, η ακτινολογική εξέλιξη συσχετίζεται με τη διήθηση των μακροφάγων.

#### Κυτοκίνες και χυμοκίνες

Ο προσβεβλημένος από ΡΑ αρθρικός θύλακος χαρακτηρίζεται από την έκφραση κυτοκινών και χυμοκινών συμπεριλαμβανομένων των TNF, IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, IL-15, IL-10, GM-CSF, M-CSF και TGF (transforming growth factor). Οι περισσότερες παράγονται από μακροφάγα<sup>62</sup>. Για παράδειγμα, μελέτες έδειξαν ότι τα μακροφάγα είναι τα κύρια κύτταρα που παράγουν TNF και η σημασία τους αποδεικνύεται από τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των αναστολέων TNF σε αυτήν την ασθένεια.

#### Δ. Αγγειογένεση και προσέλκυση φλεγμονωδών κυττάρων

Ένα από τα πρώτα ιστοπαθολογικά ευρήματα στη ΡΑ είναι η δημιουργία νέων αιμοφόρων αγγείων στον αρθρικό θύλακο. Αυτό συνοδεύεται από τη διαπίδυση υγρού και τη μετανάστευση των λεμφοκυττάρων στον αρθρικό υμένα και των πολυμορφοπυρήνων στο αρθρικό υγρό. Ακόμα και τα πολλαπλά νεόπλαστα τριχοειδή αγγεία ανεπαρκούν για τη θρέψη του συνόλου των κυττάρων που «συνωστίζονται» εκεί, με αποτέλεσμα την τοπική υποξία. Η μέση μερική πίεση του οξυγόνου στο αρθρικό υγρό είναι συνήθως 30 mmHg και περιστασιακά είναι μικρότερη από 15 mmHg<sup>63-65</sup>. Η αγγειογενής απόκριση είναι ακριβής, αναπαραγωγίμη και απαιτεί μια σειρά παραγόντων αγγειογένεσης<sup>66</sup>. Η σχετική υποξία του αρθρικού θύλακου σχετίζεται με αυξημένη παραγωγή του παράγοντα μεταγραφής που επάγεται στην υποξία (HIF-1). Αυτός, ενεργοποιεί τη μεταγραφή γονιδίων που είναι θεμελιωδώς σημαντικά για την αγγειογένεση, συμπεριλαμβανομένων αυτών των γονιδίων για αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και τον υποδοχέα VEGF<sup>67</sup>. Μία από τις βασικές προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, ο TNF, μπορεί επίσης να διεγείρει έμμεσα την αγγειογένεση.

### Κυτταρική μετανάστευση

Καθώς αναπτύσσονται τα νέα αγγεία, οι κυτοκίνες σε απόκριση της κινητήριας δύναμης του TNF (συμπεριλαμβανομένων της IL 1, IL-6, της IFN-γ) ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και παράγουν μόρια προσκόλλησης, όπως μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης 1 (ICAM-1), μόριο προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων 1 (VCAM-1), P-σελεκτίνη και E-σελεκτίνη<sup>68,69</sup>. Αυτά τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης διευκολύνουν τη διαπίδυση και την εξαγγείωση των φλεγμονωδών κυττάρων στον αρθρικό υμένα.



## E. Ο ρόλος των κυτοκινών στην αρθρίτιδα

Ένα δίκτυο κυτοκινών έχει κεντρικό ρόλο στην αρθρίτιδα, συμπεριλαμβανομένων των GM-CSF, IL-2, IL-15, IL-13, IL-17, IL-18, IFN- $\gamma$ , TNF και TGF:

- **TNF**

Ο TNF προκαλεί παραγωγή GM-CSF από APCs, ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων, αυξάνει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των B-κυττάρων, προκαλεί έκφραση μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο αλλά και κολλαγενάσης, στρομελυσίνης ( μεταλλοπρωτεϊνάση-3) και προσταγλανδινών από τα αρθρικά κύτταρα<sup>70</sup>.

- **Μέλη της οικογένειας IL-1 (IL-1, IL-18 και IL-33)**

Η IL-1 είναι μια σημαντική κυτοκίνη που αρχικά ορίστηκε από την ικανότητά της να προκαλεί πυρετό, αλλά εμπλέκεται σχεδόν σε κάθε φάση ανοσολογικών αποκρίσεων<sup>71</sup>. Εκτός από τη ρύθμιση της έμφυτης ανοσίας και της διαφοροποίησης των T-κυττάρων, παίζει επίσης βασικό ρόλο στη ρύθμιση της θεμέλιας ουσίας ως ισχυρός επαγωγέας των μεταλλοπρωτεϊνών της. Οι IL-18 και IL-33 είναι μέλη της οικογένειας IL-1 και μπορούν να διατηρήσουν τον φαινότυπο Th1 που σχετίζεται με την RA. Η IL-18 οδηγεί στην τοπική παραγωγή TNF και IL-1 $\beta$ , μέσω της ενεργοποίησης των μονοκυττάρων<sup>72,73</sup>. Η IL-33, ένα άλλο μέλος της οικογένειας IL-1, ενεργεί ως "alarmin", η οποία είναι μια κατηγορία φλεγμονωδών μεσολαβητών που προειδοποιούν τα κύτταρα για βλάβη στους ιστούς. Ο αποκλεισμός αυτής της κυτοκίνης είναι αποτελεσματικός σε ζωικά μοντέλα αρθρίτιδας<sup>74</sup>.

- **GM-CSF**

Ο GM-CSF, που παράγεται από μακροφάγα της άρθρωσης, ίσως επαρκεί για να ενεργοποιήσει την έκφραση μορίων HLA-DR σε APCs<sup>75</sup>. Οι κλινικές δοκιμές επιβεβαίωσαν ότι ο αποκλεισμός του GM-CSF με μονοκλωνικά αντισώματα μειώνει τη σοβαρότητα της νόσου<sup>76</sup>. Ο M-CSF παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των οστεοκλαστών.

- **TGF- $\beta$**

Ως μέλος της οικογένειας των αυξητικών παραγόντων, αυτή η κυτοκίνη αναστέλλει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των T-κυττάρων, ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των B-κυττάρων, αναστέλλει τη σύνθεση των μεταλλοπρωτεϊνών (εκτός από την ενεργοποίηση της σύνθεσης της IL-1 $\beta$  από τα χονδροκύτταρα), προστατεύει

τον αρθρικό χόνδρο από την επίδραση της IL-1, αναστέλλει την έκκριση TNF από μακροφάγα και επιταχύνει την επιδιόρθωση βλαβών<sup>77</sup>.

### Σηματοδότηση κυτοκινών

Υπάρχουν αρκετοί, καλά περιγραφόμενοι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην ενεργοποίηση του υποδοχέα κυτοκινών και κατ' επέκταση των κυττάρων. Πολλές (αλλά όχι όλες) από τις κυτοκίνες που εμπλέκονται στη PA, σηματοδοτούνται μέσω των Janus κινασών (JAKs). Το σύστημα περιλαμβάνει τέσσερις ισομορφές (JAK1, JAK2, JAK3 και τυροσίνη κινάση 2 [Tyk2]), οι οποίες στη συνέχεια φωσφορυλιώνουν τους μετατροπείς σήματος των ενεργοποιητών μεταγραφής (STATs)<sup>78</sup>. Οι JAKs έχουν στοχευτεί επιτυχώς ως θεραπευτικές παρεμβάσεις στη PA.

### ΣΤ. Αντίδραση των ιστών και αναδιαμόρφωση θεμέλιας ουσίας

Η σχετική συμβολή των υμενοκυττάρων που μοιάζουν με ινοβλάστες (FLS-fibroblast-like synovialocytes), στην παθογένεση της PA είναι σαφώς καθορισμένη<sup>79</sup>. Τα δεδομένα από ένα ζωικό μοντέλο δείχνουν ότι ο αρθρικός θύλακος δε λειτουργεί ως ένας αθώος «παρευρισκόμενος» στην αρθρίτιδα, αλλά ρυθμίζει την είσοδο και τη συμπεριφορά των φλεγμονωδών κυττάρων. Μια μεμβρανική πρωτεΐνη γνωστή ως καντχερίνη-11 φαίνεται να παίζει κρίσιμο ρόλο στην προώθηση της συσσώρευσης FLS, της μετανάστευσης μακροφάγων και της μετανάστευσης FLS μέσω του αρθρικού χόνδρου<sup>80,81</sup>.

Η επίδραση πολλαπλών κυτοκινών, που επάγονται μέσω παραγόντων μεταγραφής όπως ο πυρηνικός παράγοντας kappa B (NF-kB) και η ενεργοποιημένη από μιτογόνους παράγοντες πρωτεϊνική κινάση (MAP κινάση ή MAPK), οδηγούν ενδεχομένως σε πιο επιθετική συμπεριφορά τα κύτταρα αρθρικού θύλακου. Οι καταρράκτες MAPK εμπλέκονται σε φλεγμονή και καταστροφή ιστών στη PA<sup>82-85</sup>. Ειδικότερα, η κινάση JNK (jun n-terminal kinase) είναι μια κρίσιμη οδός MAPK για την επαγόμενη από IL-1 γονιδιακή έκφραση κολλαγενάσης. Τα υμενοκύτταρα έχουν ισχυρή ικανότητα εισβολής στον συνδετικό ιστό του χόνδρου και του τένοντα, διεγείρουν τη διαφοροποίηση και ενεργοποίηση των οστεοκλαστών και μπορούν να μεταναστεύσουν από άρθρωση σε άρθρωση σε προκλινικά μοντέλα<sup>86,87</sup>. Σε αντίθεση με τους αρθρικούς ινοβλάστες από υγιή άτομα, τα FLS από ασθενείς με PA, όταν μεταφέρονται σε ποντίκια με ανοσοανεπάρκεια, εισβάλλουν και καταστρέφουν τον χόνδρο και τα οστά. Όταν τα FLS καλλιεργούνται σε αρθρικό χόνδρο, παράγουν μεταλλοπρωτεϊνάση (MMP) 13 (κολλαγενάση 3) και αυτό αποτελεί μηχανισμό με τον οποίο, ο pannus (καταστροφικός ιστός) προσκολλάται και εισβάλλει στον χόνδρο<sup>88</sup>. Όπως με πολλά άλλα βιολογικά συστήματα, υπάρχει ένας καταρράκτης MMPs. Για παράδειγμα, η κολλαγενάση-1 (MMP-1) απελευθερώνεται από κύτταρα ως προένζυμο. Στη

συνέχεια, η MMP-3 (στρομελυσίνη), η οποία μπορεί να αποικοδομήσει προϊόντα αποικοδόμησης κολλαγόνου, συμπεριλαμβανομένου του κολλαγόνου τύπου IV (βασική μεμβράνη), ενεργοποιεί την προκολλαγενάση στην κολλαγενάση, συχνά σε συνεργασία με την πλασμίνη<sup>89</sup>.

Περαιτέρω μελέτες έχουν περιγράψει υποπληθυσμούς ινοβλαστών στον αρθρικό θύλακο που φέρονται ως υπεύθυνοι για τη μεσολάβηση φλεγμονής ή βλάβης ιστού στην αρθρίτιδα<sup>90</sup>.

## I. Καταστροφή χόνδρου

Ο χόνδρος μπορεί να υποστεί βλάβη από άμεση εισβολή από τα FLS. Χρησιμοποιώντας ηλεκτρονική μικροσκοπία, μια άμορφη ζώνη 0,5 έως 1,0 μm διακρίνεται μεταξύ των κυτταρικών διεργασιών και του σχετικά ανέπαφου χόνδρου, υποδεικνύοντας ότι οι πρωτεάσες που απελευθερώνονται από τα κύτταρα προκαλούν την αποικοδόμηση των γλυκοζαμινογλυκανών και του κολλαγόνου<sup>91</sup>. Οι πρωτεογλυκάνες (θειική χονδροϊτίνη, θειική κερατάνη, κ.λπ.) αποικοδομούνται νωρίς στη φλεγμονώδη διαδικασία από MMPs<sup>92</sup>. Τα χονδροκύτταρα μπορούν να παράγουν πρωτεάσες που μπορούν να αποικοδομήσουν τον χόνδρο ενδογενώς, επιπλέον των εξωγενών καταστρεπτικών επιδράσεων του rapnus και των πρωτεασών που παράγονται από ουδετερόφιλα στο αρθρικό υγρό.

## II. Διάβρωση των οστών

Η διάβρωση του χόνδρου συμβαίνει ταυτόχρονα με την κυτταρική καταστροφή του υποκείμενου οστού. Χαρακτηριστική είναι η προοδευτική καταστροφή των οστών και των αρθρώσεων με συνοδό απουσία οποιουδήποτε σημείου αποκατάστασης των οστών<sup>93,94</sup>. Σε περιοχές ενεργού PA, η τοπική απορρόφηση των οστών υπερτερεί του σχηματισμού αυτών. Αυτό το μοτίβο έρχεται σε αντίθεση με αυτό που παρατηρείται σε άλλες μορφές καταστροφικής αρθρίτιδας (π.χ. αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και ψωριασική αρθρίτιδα), τα οποία χαρακτηρίζονται από νέο σχηματισμό οστών, ακόμη και όταν βρίσκεται εν εξελίξει η καταστροφή των αρθρώσεων<sup>95</sup>.

Οι οστεοκλάστες που ενεργοποιούνται από κυτοκίνες, όπως τον RANKL και τις καθεψίνες B, K και L, αυξάνουν την καταστροφική ικανότητα των MMPs επί των οστών. Ο ρόλος των ανοσοκυττάρων στην ενεργοποίηση των οστεοκλαστών αναγνωρίζεται πλέον ευρέως. Τα ενεργοποιημένα T-κύτταρα και τα στρωματικά κύτταρα του μυελού των οστών παράγουν RANKL, το οποίο είναι απαραίτητο για τη διαφοροποίηση, την ενεργοποίηση και την επιβίωση των οστεοκλαστών<sup>96</sup>. Η μετανάστευση των μονοκυττάρων ενισχύεται επίσης από το RANKL, κάτι που θα μπορούσε να ευνοήσει τη συσσώρευση πρόδρομων οστεοκλαστών στον αρθρικό θύλακο<sup>97</sup>. Η οστεοπροτεγερίνη (OPG), ένας διαλυτός υποδοχέας, ρυθμίζει τη δράση του

RANKL δεσμευόμενη σε αυτό. Ένα αντι-RANKL αντίσωμα, το denosumab, το οποίο είναι δραστικό στην οστεοπόρωση, μειώνει τη διάβρωση των οστών στη PA, αλλά δεν έχει καμία επίδραση στα κλινικά σημεία και συμπτώματα ή στη βλάβη του χόνδρου των ασθενών<sup>98</sup>.

## Z. Το αρθρικό υγρό

Τα χαρακτηριστικά του αρθρικού υγρού είναι πολύ διαφορετικά από αυτά του αρθρικού θυλάκου και αντιπροσωπεύουν ένα σύνθετο μείγμα λιπαντικών παραγόντων, μεσολαβητών αρθρικού ιστού και συστατικών του ορού<sup>99</sup>. Ωστόσο, συστατικά του αρθρικού υγρού μπορούν να συμβάλουν στην τοπική φλεγμονώδη διαδικασία. Ως παράδειγμα των διαφορών μεταξύ αρθρικού θυλάκου και αρθρικού υγρού, τα ουδετερόφιλα σπάνια παρατηρούνται στον πρώτο σε ασθενείς με PA αλλά είναι άφθονα σε συλλογές αρθρικού υγρού. Τα πολυμορφοπύρηνα προσελκύονται στην άρθρωση, διεισδύουν μέσω αρθρικών αιμοφόρων αγγείων και μετακινούνται γρήγορα στον χώρο της άρθρωσης. Στη συνέχεια, τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν το περιεχόμενο των κοκκίων τους στο αρθρικό υγρό, που περιέχουν μια ποικιλία ενζύμων όπως μυελοϋπεροξειδάση, ελαστάση και κολλαγενάση<sup>100</sup>. Αυτά τα προϊόντα μπορούν να ενισχύσουν τη φλεγμονή στον παρακείμενο αρθρικό θύλακο. Επιπλέον, δεδομένου ότι το λευκοτριένιο B4 (LTB4) και ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) συγκαταλέγονται μεταξύ των πιο ισχυρών χημειοτακτικών που είναι γνωστά, τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα είναι σε θέση να προσελκύουν επιπρόσθετα ουδετερόφιλα με αυτοκρινή τρόπο<sup>101</sup>. Τα ενεργοποιημένα λευκοκύτταρα παράγουν επίσης ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Το πιο τοξικό, το ιόν υδροξυλίου, είναι πολύ βραχύβιο. Τα ιόντα σιδήρου, άφθονα στον αρθρικό θύλακο λόγω των μικροαιμορραγιών, βοηθούν στην κατάλυση του σχηματισμού ιόντων υδροξυλίου και ενισχύουν τη σύνθεση MMP<sup>102</sup>. Το αρθρικό υγρό στη PA παρουσιάζει χαμηλή μερική πίεση οξυγόνου. Η υποξία είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην επιδείνωση της φλεγμονώδους βλάβης, μέσω αυξημένης παραγωγής εικοσανοειδών που προέρχονται από κυκλοοξυγενάση (COX) 2, αυξημένη παραγωγή MMPs<sup>103</sup> και επαγωγή γονιδίων που ρυθμίζονται από τον προαναφερθέντα HIF-1α<sup>104</sup>.

## Η. Πρόσθετοι φλεγμονώδεις μεσολαβητές

Πρόσθετοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του συμπληρώματος, των μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος (AA), των μεταβολικών αλλαγών και του μικροβιώματος, μπορούν να συμβάλλουν στην παθογένεση της ΡΑ.

### I. Ενεργοποίηση συμπληρώματος και ανοσοσυμπλέγματα

Η ενεργοποίηση συμπληρώματος και οι αλληλεπιδράσεις του με ανοσοσυμπλέγματα είναι σημαντικές στη ΡΑ, ειδικά στις αρθρικές συλλογές και στην επιφάνεια του χόνδρου. Θα μπορούσαν επίσης να διαδραματίσουν ρόλο στην έναρξη της ΡΑ μέσω της σύνδεσης συμπληρώματος με ACPAs στον ιστό. Η σημασία τους υποδηλώνεται από διάφορες παρατηρήσεις και από χαρακτηριστικά της βιολογίας συμπληρώματος<sup>105</sup>:

- Τα συστατικά ενεργοποιημένου συμπληρώματος έχουν εγγενή φλεγμονώδη δράση.
- Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος υποδηλώνει συχνά την παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων επαρκούς μεγέθους για ανεξάρτητη ενεργοποίηση ολόκληρου του συστήματος. Τα ανοσοσυμπλέγματα μπορούν επίσης να δημιουργήσουν δευτερεύουσες αποκρίσεις αντισωμάτων έναντι εξαρτημένων από Τ-κύτταρα αντιγόνων και να ενεργοποιήσουν Β-κύτταρα μνήμης και πλασματοκύτταρα.
- Σε ποντίκια με ανεπάρκεια συμπληρώματος η ΡΑ είτε προλαμβάνεται, είτε εμφανίζεται με μικρότερη σοβαρότητα<sup>106</sup>.
- Οι πρωτεΐνες συμπληρώματος συχνά εξαντλούνται στο αρθρικό υγρό, γεγονός που υποδηλώνει τοπική κατανάλωση συμπληρώματος. Ειδικοί υποδοχείς για το τμήμα Fc της Ig (π.χ. Fcγ-RI, Fcγ-RII και Fcγ-RIII) βρίσκονται στα περισσότερα φλεγμονώδη κύτταρα. Αυτοί οι υποδοχείς βοηθούν στην απομάκρυνση των ανοσοσυμπλεγμάτων από το πλάσμα αφού τα ανοσοσυμπλέγματα έχουν συνδεθεί με το συμπλήρωμα. Το C3a είναι προϊόν ενεργοποίησης C3, το οποίο αυξάνει τη διαπερατότητα των τριχοειδών. Το C3a απενεργοποιείται από ένα ένζυμο που διασπά το τελικό του κατάλοιπο αργινίνης (C3adesArg). Τα επίπεδα των C3a και C3adesArg είναι αυξημένα στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ και συσχετίζονται με τα επίπεδα της C-αντιδραστικής πρωτεΐνης (CRP), της ταχύτητας καθίζησης ερυθροκυττάρων (ΤΚΕ) και των δεικτών ενεργότητας της νόσου<sup>107</sup>. Η ενεργοποίηση συμπληρώματος που προκαλείται από τη CRP μπορεί να μειωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με infliximab<sup>108</sup>.

## II. Παράγοντες πήξης και ινωδόλυση

Εκτός του ότι χρησιμεύει ως ο τελικός ενεργοποιητής του σχηματισμού θρόμβων μέσω της διάσπασης του ινωδογόνου σε ινώδες, η θρομβίνη είναι μιτογόνος για τα αρθρικά κύτταρα, έχει αγγειογόνες ιδιότητες<sup>109</sup>, ενισχύει τα μόρια ενδοθηλιακής προσκόλλησης και προάγει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων<sup>110</sup>. Οι πρωτεάσες σερίνης που είναι μεσολαβητές της ινωδόλυσης, συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιητών πλασμινογόνου και της πλασμίνης, μπορούν επίσης να συμβάλλουν στην αποδόμηση του χόνδρου. Ο ενεργοποιητής πλασμινογόνου υπάρχει στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ<sup>111,112</sup>. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή πλασμίνης η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση αρθρικών MMPs.

### *Ανακεφαλαιώνοντας την παθογένεια της νόσου...*

Η έναρξη της PA προκύπτει από ένα συνδυασμό προκαθορισμένων (γενετικών) και τυχαίων περιβαλλοντικών συμβάντων (εικόνα 3)<sup>27</sup>.

Ο πιο πιθανός μηχανισμός για το περιβαλλοντικό σκέλος είναι η επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας. Υπάρχει μια τάση ανάπτυξης ανοσολογικής απάντησης στους νεοεπιτόπους που προκύπτουν από την τροποποίηση των πρωτεϊνών, όπως η κιτρολινοποίηση, αποτέλεσμα συνήθως του καπνίσματος. Αυτό οδηγεί στην παραγωγή αντισωμάτων ACPAs που θα μπορούσαν να προκαλέσουν φλεγμονή με τη σύνδεση συμπληρώματος στους ιστούς. Όπως τα αντισώματα, τα επίπεδα πολλών κυτοκινών αυξάνονται σταδιακά πριν εμφανιστούν τα συμπτώματα της PA.

Μόλις αρχίζει η αυτοάνοση διαδικασία, ο αρθρικός υμένας στη PA οργανώνεται σε έναν δυναμικό ιστό που μπορεί να διαβρώσει τον χόνδρο και τα οστά. Η ενεργοποίηση της έμφυτης ανοσίας είναι πιθανώς η πρώτη διαδικασία στη PA, ακολουθούμενη από κιτρολινοποίηση, ενεργοποίηση APCs είτε με φυσικές είτε τροποποιημένες πρωτεΐνες στην άρθρωση και εν συνεχεία μετανάστευση σε κεντρικά λεμφοειδή όργανα. Μόλις φτάσουν εκεί, τα APCs παρουσιάζουν μια σειρά αντιγόνων σε κύτταρα T, τα οποία μπορούν στη συνέχεια να ενεργοποιήσουν τα κύτταρα B ή και να μεταναστεύσουν πίσω στον αρθρικό θύλακο. Είναι απίθανο να υπάρχει ένα μόνο αντιγόνο, αντίθετα, είναι υπεύθυνο ένα ευρύ φάσμα αντιγόνων όπως κολλαγόνο τύπου II ή μη ειδικά κιτρολινοποιημένα αντιγόνα.

Μία από τις πρώτες ιστοπαθολογικές αποκρίσεις στη PA είναι η αγγειογένεση, η οποία διευκολύνει τη μετάβαση και των δύο λεμφοκυττάρων στον αρθρικό υμένα και των πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων στο αρθρικό υγρό. Καθώς αναπτύσσονται τα νέα αγγεία, οι κυτοκίνες που παράγονται σε απόκριση του TNF ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα (EC) για να παράγουν μόρια προσκόλλησης, τα οποία επιταχύνουν τη συσσώρευση λευκοκυττάρων.

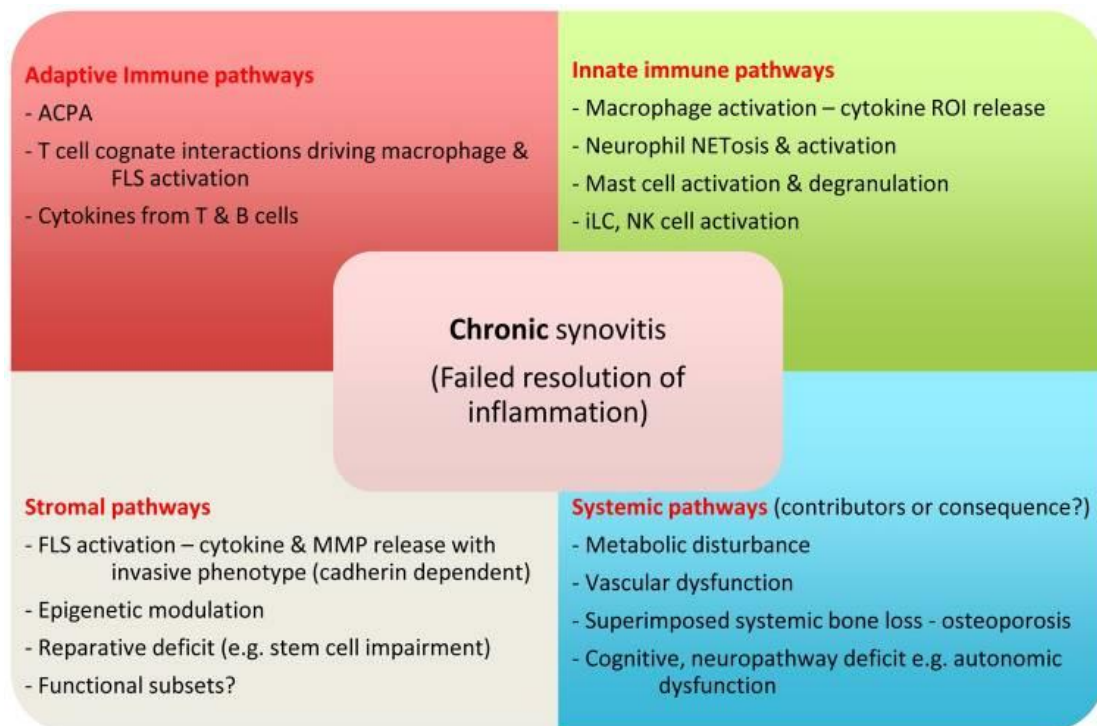
Η αυτοκρινής και παρακρινής επικοινωνία μέσω της συμμετοχής ενός δικτύου προφλεγμονωδών κυτοκινών παίζει βασικό ρόλο στην έναρξη και διαίωνιση της PA και προκαλεί τα κύτταρα αρθρικού θύλακου να υιοθετήσουν έναν «μετασχηματισμένο φαινότυπο». Τα φλεγμονώδη κύτταρα προσελκύονται μέσω TNF, IL-1, IL-6, IL 17A, IL-18, VEGF, IL-33, HMGB1(High Mobility Group Box1) και χυμοκινών. Η παραμονή στον αρθρικό θύλακο διευκολύνεται από την αναστολή της απόπτωσης και άλλων έμφυτων μηχανισμών ανοσίας από IFN-α και IFN-β, IL-15 και TNF. Τα T-κύτταρα οργανώνονται και ενεργοποιούνται παρουσία IL-23, IL-27, IL-12, IL-15, IL-18 και χυμοκινών.

Ταυτόχρονα, το υπερπλαστικό/ καταστρεπτικό στοιχείο της αρθρίτιδας δημιουργείται από TNF, IL-17 και πρωτεΐνες των οστών.

Τα μακροφάγα συμβάλλουν στην παθογένεση της ΡΑ. Η κατανόηση του τί οδηγεί στους φαινοτύπους και την πόλωση των μακροφάγων θα μπορούσε να βοηθήσει στη δημιουργία νέων θεραπειών.

Η Cadherin-11, μεσολαβεί στην οργάνωση και την εισβολή FLS στον αρθρικό ιστό. Η καταστροφή του χόνδρου, των οστών και των τενόντων προκαλείται σε μεγάλο βαθμό από MMPs και κολλαγενάσες.

Ο ρόλος των Β-κυττάρων διαφαίνεται και από τη θεραπευτική δράση των βιολογικών παραγόντων που στοχεύουν Β-κύτταρα. Ο μηχανισμός δράσης για τα Β-κύτταρα είναι αβέβαιος, αλλά θα μπορούσε να περιλαμβάνει είτε παραγωγή παθογόνων αντισωμάτων, έκκριση κυτοκινών ή αντιγονοπαρουσίαση.



**Εικόνα 3.** Mechanisms that drive the chronicity of RA. Distinct pathways combine to mediate failed resolution of disease – these include adaptive, innate and stromal components with additional impact of the systemic features of disease. The latter may be both consequence of the chronic inflammation or could promote the chronicity e.g. via creation of pro-inflammatory lipid profiles, promotion of bone remodeling and secondary osteoarthritis.



## Κλινικές εκδηλώσεις στο ερειστικό σύστημα

Η νόσος χαρακτηρίζεται από οίδημα των αρθρώσεων με άλγος αιφνίδιο ή προοδευτικό σε διάστημα ημερών ή εβδομάδων. Παρουσιάζεται συνήθως ως οξεία πολυαρθρική μορφή, ενώ σπανιότερα ξεκινά ως μονοαρθρίτιδα<sup>113</sup>. Χαρακτηριστικά, προσβάλλονται συμμετρικά οι μικρές αρθρώσεις των χεριών στην έναρξη της νόσου. Η φλεγμονή του αρθρικού υμένα παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις αλλά η χρονιότητα της ασθένειας οδηγεί σε μη αναστέψιμη καταστροφή της άρθρωσης με απώλεια αρθρικού χόνδρου και διάβρωση του οστού.

Χαρακτηριστική είναι και η πρωινή δυσκαμψία σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ενεργό ΡΑ, η οποία ξεπερνά συνήθως τη μία ώρα. Πιθανολογείται πως υπαίτια για την παραπάνω δυσκαμψία είναι η ακινητοποίηση του ασθενούς στη διάρκεια του ύπνου και η δράση των προφλεγμονωδών κυτοκινών που ανευρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα τις πρώτες πρωινές ώρες.

Η ΡΑ προσβάλλει τις περισσότερες διαρθρώσεις αλλά συχνότερα προσβάλλονται οι πηχεοκαρπικές, μετακαρποφαλαγγικές, εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές, αγκώνες, ώμοι, ποδοκνημικές, γόνατα, μεταταρσοφαλαγγικές. Από τη σπονδυλική στήλη, προσβάλλεται η αυχενική μοίρα<sup>114</sup>.

### I. Προσβολή περιφερικών αρθρώσεων

Σταθερό εύρημα είναι η συμμετρική προσβολή των καρπών, μετακαρποφαλαγγικών και των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων. Το διάχυτο οίδημα των άκρων χειρών υποδηλώνει πρώιμη και οξεία έναρξη της ΡΑ. Στη χρόνια ΡΑ παρατηρείται ωλένια απόκλιση των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων που συνοδεύεται από κερκιδική απόκλιση των καρπών<sup>115</sup>.

Επιπρόσθετα, παρατηρούνται παραμορφώσεις δίκην «λαιμού κύκνου» με σύγκαμψη των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων, υπερέκταση των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων και σύγκαμψη των άπω φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων. Άλλες παραμορφώσεις είναι αυτές δίκην «κουμπότρυπας» με κάμψη των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων και υπερέκταση των άπω φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων. Εκτός της αρθρίτιδας είναι δυνατή και η παγίδευση περιφερικών νεύρων στα πλαίσια της φλεγμονής όπως του μέσου νεύρου (σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα) αλλά σπανιότερα παρατηρούνται και παραισθήσεις του ωλένιου νεύρου που πορεύεται στο χώρο του Guyon<sup>116</sup>.

Άλλες αρθρώσεις που προσβάλλονται είναι οι αγκώνες, με αποτέλεσμα την ελάττωση της έκτασης της άρθρωσης και την παραμόρφωσή τους νωρίς στη ΡΑ. Οι ώμοι και τα ισχία προσβάλλονται σπάνια στην πρώιμη ΡΑ. Τα γόνατα προσβάλλονται συχνότερα και είναι εύκολα αντιληπτή κλινικά η συλλογή φλεγμονώδους υγρού που μπορεί να φθάσει στον ιγνυακό βόθρο (κύστη Baker)<sup>117</sup>. Πολύ συχνή στην πρώιμη ΡΑ είναι η προσβολή των ποδοκνημικών, των μεταταρσοφαλαγγικών, ενώ σπανιότερα προσβάλλονται η αστραγαλοσκαφοειδής και οι εγγύς αρθρώσεις. Η κροταφογναθική και οι κρικοαρυταινοειδείς αρθρώσεις μπορεί επίσης να προσβληθούν, όπως και οι αρθρώσεις των οσταρίων του ωτός με συνέπεια τη σταδιακή απώλεια ακοής.

## II. Προσβολή του αξονικού σκελετού

Η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης προσβάλλεται συχνά. Εμφανίζεται δυσκαμψία, έντονο άλγος και τέλος απώλεια κινητικότητας. Προσβάλλεται κυρίως ο εγκάρσιος σύνδεσμος του Α1 σπονδύλου και προκαλεί αστάθεια της οδοντοειδούς αποφύσεως του Α2 σπονδύλου<sup>118</sup>. Αποτέλεσμα της εν λόγω αστάθειας είναι η πρόκληση ατλαντοαξονικού υπερξερθρήματος όταν το διάστημα μεταξύ των δύο σπονδύλων (του οδόντος και του τόξου του άτλαντα) είναι άνω των 3 mm. Έτσι, ο οδόντας εισέρχεται στο ινιακό τρήμα και προκαλεί εγκολεασμό της βασικής αρτηρίας και του νωτιαίου μυελού με αποτέλεσμα την εμφάνιση μυελοπάθειας, συγκοπτικών επεισοδίων, ακόμα και αιφνιδίου θανάτου<sup>119</sup>. Λιγότερο συχνά είναι τα υπαξονικά υπερξερθρήματα.

## Εξωαρθρικές εκδηλώσεις στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Παρόλο που η ΡΑ προσβάλλει τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων, πολλά όργανα εμπλέκονται, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο των αρθρώσεων. Καθίσταται σαφέστερο ότι οι ίδιες κυτοκίνες που οδηγούν στην παθολογία των αρθρώσεων είναι επίσης υπεύθυνες για τη δημιουργία παθολογίας σε εξωαρθρικούς ιστούς.

Συμμετοχή οργάνων εμφανίζεται σε περίπου 40% των ασθενών σε όλη τη διάρκεια της νόσου. Υπάρχουν κάποιες περιορισμένες ενδείξεις ότι μερικά από αυτά, όπως τα ρευματοειδή οζίδια και η αγγειίτιδα, ενδέχεται να μειώνονται σε συχνότητα από τα μέσα της δεκαετίας του 1990<sup>120,121</sup>.

Οι παράγοντες κινδύνου για συστηματική, εξωαρθρική νόσο περιλαμβάνουν την ηλικία, την παρουσία RF ή αντιπυρηνικών αντισωμάτων, την ύπαρξη (HLA)-DRB1 αλληλομόρφων, την πρώιμη αναπηρία και το κάπνισμα<sup>122,123</sup>. Οι ασθενείς με σοβαρή εξωαρθρική ΡΑ συχνά παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα RF κατά την εμφάνιση συστηματικών εκδηλώσεων και είναι πιο πιθανό να έχουν κυκλοφορούντα ACPAs<sup>124</sup>.

Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις είναι δείκτης σοβαρότητας της νόσου και σχετίζονται με αυξημένη συνολική νοσηρότητα και πρόωρη θνησιμότητα<sup>125,126</sup>.

### A. Συστηματικά συμπτώματα

Περιλαμβάνουν γενικευμένο πόνο, δυσκαμψία πυρετό, απώλεια βάρους και κόπωση<sup>127-129</sup>. Αυτά τα συμπτώματα προηγούνται μερικές φορές της έναρξης αρθρικής νόσου για αρκετούς μήνες. Το σωματικό βάρος μπορεί να μειωθεί με την πάροδο του χρόνου, ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με αυξημένους φλεγμονώδεις δείκτες, διαβρωτική νόσο οστών και υψηλότερο αρχικό δείκτη μάζας σώματος<sup>130</sup>. Οι διαταραχές του συναισθήματος είναι συχνές. Μια μετα-ανάλυση του 2013 ανέφερε 17% επιπολασμό μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και 39% κατάθλιψης χρησιμοποιώντας το Ερωτηματολόγιο Υγείας Ασθενών (PHQ-9)<sup>131</sup>.

### B. Δερματικές εκδηλώσεις

Η πιο συχνή από τις δερματικές εκδηλώσεις της ΡΑ είναι τα ρευματοειδή οζίδια<sup>132</sup>. Ψηλαφητά οζίδια υπάρχουν στο 20 έως 35% των ασθενών με ΡΑ κατά τη διάρκεια της νόσου τους. Ο RF υπάρχει σχεδόν πάντα σε ασθενείς με οζίδια. Είναι κοινά σε σημεία πίεσης όπως το ωλέκραιο αλλά μπορεί να εμφανίζονται και σε όργανα (π.χ. στους πνεύμονες).

## I. Έλκη του δέρματος

Οι ελκώδεις βλάβες μπορεί να προκύψουν από φλεβική στάση, περιφερική αρτηριοπάθεια, διήθηση από ουδετερόφιλα και / ή αγγειίτιδα<sup>133</sup>. Τα χρόνια έλκη σε ασθενείς με ΡΑ είναι συχνά πολυπαραγοντικά και μπορεί να απαιτούν επιθετική ανοσοκαταστολή για επούλωση. Μία μελέτη διαπίστωσε ότι τα έλκη ήταν σχετικά κοινά σε ασθενείς με ΡΑ, εμφανίστηκαν με συχνότητα 1 ανά 100 ασθενείς, ετησίως μετά τη διάγνωση της ΡΑ<sup>134</sup>. Συνήθως χρειάζονται ένα μήνα για να επουλωθούν, αλλά όταν σχετίζονται με αγγειίτιδα μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της αναγκαιότητας ακρωτηριασμού και σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρης θνησιμότητας.

## II. Ουδετεροφιλική δερμάτωση

Οι δερματικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με την διήθηση ουδετεροφίλων είναι ασυνήθιστες και περιλαμβάνουν το σύνδρομο Sweet, το γαγγραινώδες πυόδερμα και τη ρευματοειδή ουδετεροφιλική δερματίτιδα.

## III. Φάρμακα

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΡΑ μπορούν να προκαλέσουν αλλαγές στο δέρμα, όπως ατροφία και εκχυμώσεις (γλυκοκορτικοειδή).

## IV. Άλλες σπάνιες δερματικές εκδηλώσεις

Περιλαμβάνουν το επίμονο επηρμένο ερύθημα (*elevatum diutinum*), γραμμοειδείς ή δακτυλιοειδείς βλάβες, κνίδωση και βλατίδες που μπορεί να έχουν διάφορες ιστολογικές εικόνες, που κυμαίνονται από οίδημα, αγγειίτιδα ή κοκκιωματώδη φλεγμονή. Το φαινόμενο Raynaud είναι σχετικά συχνό επηρεάζοντας σχεδόν το ένα τέταρτο των ασθενών σε μία μελέτη<sup>135</sup>.

## Γ. Πνευμονική προσβολή

Αφορά προσβολή υπεζωκότα όπως πλευρίτιδα και υπεζωκοτική συλλογή αλλά και του παρεγχύματος όπως διάμεση ίνωση, ρευματοειδή οζίδια, αποφρακτική βρογχιολίτιδα και κρυπτογενή οργανούμενη πνευμονία. Πνευμονική νόσος, που προκαλείται από φάρμακα ή άλλους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΡΑ μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα άμεσης πνευμονικής τοξικότητας (π.χ. σπάνια μεθοτρεξάτη, αντι-TNF παράγοντες) ή ως αποτέλεσμα επιπλοκών της ανοσοκαταστολής. Σε συνδυασμό με αυξημένο κίνδυνο φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ο κίνδυνος πνευμονικής εμβολής μπορεί επίσης να αυξηθεί σε ασθενείς με ΡΑ<sup>136</sup>.

## **Δ. I. Περικαρδίτιδα**

Κατά τη διάρκεια της νόσου, λιγότερο από το 10% των ασθενών έχουν κλινικό επεισόδιο περικαρδίτιδας, αν και έως και 30% έχουν υπερηχοκαρδιογραφικά στοιχεία περικαρδιακής συλλογής άνευ κλινικής σημασίας<sup>137</sup>. Η περιοριστική περικαρδίτιδα με επιπωματισμό είναι ασυνήθιστη και αποτελεί διαγνωστική πρόκληση. Οι περισσότεροι ασθενείς με συμπτωματική περικαρδίτιδα έχουν θετικό RF στον ορό.

## **II. Μυοκαρδίτιδα**

Η μυοκαρδίτιδα, η οποία μπορεί να είναι κοκκιωματώδης ή διάμεση, είναι σπάνια σε PA και συνήθως σχετίζεται με ενεργό αρθρική νόσο<sup>138</sup>. Η κοκκιωματώδης μυοκαρδίτιδα έχει υψηλότερη ειδικότητα για PA, ενώ η διάμεση μορφή είναι λιγότερο συχνή από ό,τι στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο. Η άμεση κοκκιωμάτωση του ενδοκαρδίου μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια μιτροειδούς, ενώ του συστήματος αγωγής κολποκοιλιακό αποκλεισμό<sup>139</sup>.

## **III. Καρδιακή ανεπάρκεια**

Η συχνότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με PA είναι διπλάσια από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Όπως συμβαίνει με τη στεφανιαία νόσο, ο αυξημένος κίνδυνος καρδιακής ανεπάρκειας δεν εξηγείται πλήρως από άλλους κλασικούς παράγοντες κινδύνου.

## **IV. Κολπική μαρμαρυγή**

Σε μια εθνική μελέτη κοόρτης στη Δανία, στην οποία συμμετείχαν 18.247 ασθενείς και παρακολούθηθηκαν για 4,8 έτη, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση του κινδύνου (40%) κολπικής μαρμαρυγής ασθενών με PA, σε σύγκριση με άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου του γενικού πληθυσμού<sup>140</sup>. Οι σχετικοί κίνδυνοι τόσο της κολπικής μαρμαρυγής όσο και του εγκεφαλικού επεισοδίου αυξήθηκαν σε μεγαλύτερο βαθμό σε νεότερους ασθενείς, ενώ οι απόλυτες διαφορές στον κίνδυνο ήταν υψηλότερες σε ηλικιωμένους ασθενείς.

## **Ε. Ρευματοειδή οζίδια**

Αναπτύσσονται στο περικάρδιο, το μυοκάρδιο και τις βαλβιδικές δομές<sup>141</sup>. Τα συμπτώματα που σχετίζονται με την παρουσία οζιδίων είναι σπάνια, αλλά μπορεί να εμφανιστεί συγκοπή ή θάνατος λόγω αποκλεισμού στο σύστημα αγωγής<sup>142</sup>. Εγκεφαλικό επεισόδιο ή άλλες εκδηλώσεις αρτηριακής εμβολής, καθώς και βαλβιδική ανεπάρκεια, μπορεί να προκύψουν από οζίδια σε καρδιακή βαλβίδα<sup>143-145</sup>.

## ΣΤ. Νεφρική προσβολή

Οι άμεσες επιδράσεις στους νεφρούς είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν την εστιακή σπειραματονεφρίτιδα, συνήθως μεσαγγειοϋπερπλαστικού τύπου χωρίς ταχεία έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και την μεμβρανώδη νεφροπάθεια<sup>146,147</sup>. Πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη ΡΑ, συμπεριλαμβανομένων των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) και της κυκλοσπορίνης, μπορούν να προκαλέσουν νεφρική νόσο. Υπάρχουν σπάνιες αναφορές εμφάνισης σπειραματονεφρίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς του TNF<sup>148</sup>.

Μια μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν υψηλότερη επίπτωση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας (GFR <60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>) σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν ΡΑ. Αυτό σχετίστηκε με καρδιαγγειακές παθήσεις, δυσλιπιδαιμία, αυξημένη ΤΚΕ κατά το πρώτο έτος της ΡΑ και χρήση ΜΣΑΦ<sup>149</sup>.

Επιπλέον, οι ασθενείς με μακροχρόνια φλεγμονώδη νόσο είναι δυνατό να αναπτύξουν ΑΑ (δευτεροπαθής) αμυλοείδωση, αν και η δευτεροπαθής αμυλοείδωση είναι πλέον σπάνια στη ΡΑ λόγω αποτελεσματικότερων μέσων ελέγχου της φλεγμονής. Ο έλεγχος της φλεγμονώδους διαδικασίας οδηγεί σε μείωση τόσο της πρωτεϊνουρίας όσο και των εναποθέσεων στους ιστούς<sup>150,151</sup>.

## Ζ. Σύνδρομο Sjögren

Πρόκειται για τη δευτεροπαθή μορφή του συνδρόμου που σχετίζεται με τη ΡΑ. Τα συμπτώματα της οφθαλμικής και / ή στοματικής ξηρότητας είναι τα χαρακτηριστικά αυτής της διαταραχής<sup>152</sup>.

## Η. Προσβολή νευρικού συστήματος

Ένα σύνολο νευρολογικών ανωμαλιών μπορεί να σχετίζεται με τη ΡΑ, που αφορά τόσο το περιφερικό όσο και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα είναι η πιο κοινή νευρολογική εκδήλωση και μπορεί επίσης να εμφανιστεί συμπιεστική μυελοπάθεια ή ριζοπάθεια. Ασθενείς με αστάθεια της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, συνήθως στην άρθρωση των Α1 και Α2, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μυελοπάθειας και απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή. Ασθενείς με αγγειίτιδα μπορεί να παρουσιάσουν πολλαπλή μονονευρίτιδα ενώ γενικά οι ασθενείς με ΡΑ μπορεί να εμφανίσουν συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια<sup>153</sup>.

## Θ. Προσβολή του οφθαλμού

Η επισκληρίτιδα και η σκληρίτιδα εμφανίζονται σε λιγότερο από το 5% των ασθενών. Η ραγοειδίτιδα, συμπεριλαμβανομένης της ιρίτιδας, μπορεί επίσης να εμφανιστεί. Η σκληρίτιδα και η περιφερική ελκώδης κερατίτιδα με τήξη του κερατοειδούς αποτελούν τις πιο σοβαρές εκδηλώσεις<sup>154</sup>.

### I. Αιματολογικές διαταραχές

Η αναιμία εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς με ενεργό PA. Η ουδετεροπενία, η οποία εμφανίζεται στο σύνδρομο Felty μπορεί να απαιτεί θεραπευτικές παρεμβάσεις, ενώ η αντιδραστική θρομβοκυττάρωση και η ηωσινοφιλία γενικά είναι ανάλογες με την ενεργότητα της νόσου και δεν απαιτούν θεραπεία. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήπια, νορμοκυτταρική, υπόχρωμη αναιμία που σχετίζεται με τη ΤΚΕ και τη γενικότερη ενεργότητα της νόσου (αναιμία χρονίας νόσου). Οι ασθενείς με σύνδρομο Felty έχουν θετικό RF και ουδετεροπενία. Πολλοί έχουν σχετική αναιμία ή θρομβοπενία, διογκωμένο σπλήνα και σπάνια, έλκη των ποδιών.

### Σύνδρομο μεγάλου κοκκώδους λεμφοκυττάρου (LGL) ή «σύνδρομο ψευδο-Felty»

Πρέπει να διακρίνεται από το σύνδρομο Felty. Οι ασθενείς με σύνδρομο LGL έχουν πολλά κυκλοφορούντα LGL, ουδετεροπενία, σπληνομεγαλία και συχνές λοιμώξεις<sup>155</sup>.

Επιπλέον, ο κίνδυνος λεμφώματος αυξάνεται σε ασθενείς με PA, τόσο σε ασθενείς που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη όσο και σε ασθενείς με ενεργό νόσο που δεν έχουν λάβει μεθοτρεξάτη ή άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Η μακροχρόνια, ενεργός νόσος είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για λέμφωμα στους ασθενείς αυτούς.

## Διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες

Μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφοροι βιοδείκτες για την ταυτοποίηση ατόμων που είναι επιρρεπή στη νόσο και εκείνων με προκλινική PA πριν την έναρξη των συμπτωμάτων. Η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων όπως ο RF και τα ACPAs αποτελούν μέρος των διαγνωστικών κριτηρίων της EULAR<sup>156</sup> και μπορούν να καθοδηγήσουν την επιλογή θεραπείας με στόχο την πρόληψη ή την επιβράδυνση της ανάπτυξης της συμπτωματικής νόσου<sup>157</sup>. Οι υψηλοί τίτλοι RF συσχετίζονται με τον κίνδυνο ανάπτυξης PA, ο οποίος μπορεί να αυξηθεί έως και 26 φορές όταν ο RF είναι > 100 IU / ml, και η παρουσία του ισοτύπου της ανοσοσφαιρίνης A (IgA) σχετίζεται με εξωαρθρικές εκδηλώσεις<sup>158</sup>. Οι ασθενείς με RF αναπτύσσουν συνήθως περισσότερο

επιθετική ασθένεια . Ωστόσο, η παρουσία RF μόνο δεν είναι αρκετή για διάγνωση<sup>159</sup> καθώς το 15% του υγιούς πληθυσμού μπορεί να έχει χαμηλούς τίτλους και αυτό το ποσοστό αυξάνεται με την ηλικία<sup>160</sup>.

Επιπλέον, ο RF βρίσκεται επίσης σε ασθενείς με άλλες αυτοάνοσες ή λοιμώδεις ασθένειες<sup>160,161</sup>. Τα ACPAs αναπτύσσονται προτού παρατηρηθούν τα κλινικά συμπτώματα, και οι ασθενείς χωρίζονται σε ACPA-θετικούς και ACPA-αρνητικούς<sup>162,163</sup> με χαρακτηριστικά παρόμοια κατά τη διάρκεια των πρώιμων σταδίων της νόσου. Ωστόσο, με την πάροδο του χρόνου, αυτοί που είναι στην ομάδα ACPA-θετικών αναπτύσσουν περισσότερες οστικές διαβρώσεις και παρουσιάζουν πιο σοβαρή εξέλιξη της νόσου. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, ιδίως το κάπνισμα, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης ACPAs και η παρουσία ACPAs αυξάνει τον κίνδυνο καρδιακής νόσου<sup>164,165</sup>.

## Δείκτες παρακολούθησης

Βιοδείκτες, όπως η ΤΚΕ και CRP παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη νόσο, αλλά δεν είναι επαρκώς προγνωστικοί μόνοι τους και χρησιμοποιούνται για λήψη αποφάσεων σχετικά με τη θεραπεία<sup>166</sup>. Οι συστάσεις “treat to target” περιλαμβάνουν τρία score για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου<sup>167</sup>:

- ✓ DAS28 (Disease Activity Score)
- ✓ SDAI (Simplified Disease Activity Index)
- ✓ CDAI (Clinical Disease Activity Index)

Ωστόσο, καθώς αυτά τα σκορ έχουν το μειονέκτημα του στοιχείου της υποκειμενικότητας ορισμένων από τα κριτήριά τους, έχει προταθεί ένα τεστ ενεργότητας που περιλαμβάνει πολλαπλούς βιοδείκτες για τη βελτίωση της παρακολούθησης, με την ήπια, μέτρια και σοβαρή ενεργότητα της νόσου να εκφράζεται με σκορ 1-28, 29–43 και  $\geq 44$ , αντίστοιχα<sup>168</sup>.

Έχει επίσης αναφερθεί ότι το μικροβίωμα παίζει σημαντικό ρόλο σε ρευματικές ασθένειες όπως η ΡΑ, και ο προσδιορισμός του μέσω νέων μεθόδων αλληλούχισης μπορεί να συμβάλλει σε μια νέα, πολλά υποσχόμενη κατηγορία βιοδεικτών. Μεταξύ των miRNAs, το miR-146a εκφράζεται από ενεργοποιημένα Τ-κύτταρα (στα οποία καταστέλλει την απόπτωση και την παραγωγή IL-2) και η έκφρασή του στον αρθρικό υμένα συσχετίζεται με αυξημένη ενεργότητα της νόσου. Ένας άλλος υποψήφιος βιοδείκτης miRNA είναι το miR155, το οποίο επάγει την ανάπτυξη κυττάρων Th1 και Th17, και του οποίου η έκφραση αυξάνεται στα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος ασθενών με ΡΑ<sup>169</sup>.



Η αξιολόγηση της ενεργότητας της νόσου καθίσταται ένα σημαντικό μέρος της κλινικής έρευνας. Μέθοδοι μέτρησης της ενεργότητας της νόσου έχουν οριστεί και επικυρωθεί για χρήση στην έρευνα και την κλινική πρακτική. Ωστόσο, αυτές οι μέθοδοι είναι ατελείς και δεν υπάρχει «χρυσός κανόνας» για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου.

Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε ακατάλληλη χρήση πολύ δαπανηρών θεραπειών ή αντίθετα, στην έλλειψη αναγνώρισης της υποκλινικής νόσου. Διάφορα εργαλεία μπορούν να διευκολύνουν τον ποσοτικό προσδιορισμό της ενεργότητας της νόσου συνεισφέροντας σημαντικά στην κλινική αξιολόγηση, μείωση του κόστους και βελτίωση των αποτελεσμάτων.

Η μαγνητική τομογραφία (MRI) και ο υπέρηχος (US) καθίστανται όλο και περισσότερο διαθέσιμα για ερευνητικούς και κλινικούς σκοπούς, σε γιατρούς και ερευνητές αλλά οι τελευταίοι πρέπει να κατανοήσουν τα πιθανά οφέλη και τους περιορισμούς αυτών των εργαλείων.

## ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

### I. Απλές ακτινογραφίες

Η αναλογική ή ψηφιακή ακτινογραφία είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος απεικόνισης για ασθενείς με PA. Το χαμηλό κόστος και η ευρεία διαθεσιμότητα την καθιστούν εξέταση εκλογής όχι μόνο για διάγνωση αλλά και για παρακολούθηση. Δείχνει τις οστικές αλλαγές της εγκατεστημένης νόσου, όπως στένωση του μεσάρθριου χώρου και οστικές διαβρώσεις. Ωστόσο, έχει χαμηλή ευαισθησία στην ανάδειξη της πάχυνσης του αρθρικού θυλάκου στα αρχικά στάδια της νόσου.

Η πάχυνση των μαλακών μορίων που παρατηρείται στις ακτινογραφίες οφείλεται σε ένα συνδυασμό πάχυνσης του αρθρικού υμένα, τενοντοθυλακίτιδας και αρθρικής συλλογής. Σε μικρές αρθρώσεις, φαίνεται ως εστιακή διόγκωση των περιαρθρικών μαλακών ιστών και αύξηση της πυκνότητάς τους. Η διεύρυνση του μεσάρθριου διαστήματος είναι η πιο πρώιμη ακτινογραφική ανωμαλία και είναι παροδική. Αποδίδεται στην πάχυνση του αρθρικού θυλάκου και την ύπαρξη συλλογής<sup>170</sup>.

Οι διαβρώσεις είναι το σήμα κατατεθέν της PA και ενδέχεται να μην εμφανίζονται στα αρχικά στάδια της νόσου. Η επίπτωσή τους αυξάνεται με τη διάρκεια της νόσου έτσι ώστε μετά από 10 χρόνια έναρξης των συμπτωμάτων να παρατηρούνται διαβρώσεις στο 90-95% των ασθενών<sup>171</sup>. Η εμφάνιση διαβρώσεων σηματοδοτεί την ύπαρξη μη αναστρέψιμων βλαβών των αρθρώσεων<sup>172,173</sup>.

Σε προχωρημένες περιπτώσεις, μπορεί να υπάρξει «συνοστέωση» των εμπλεκόμενων αρθρώσεων και είναι σχετικά ασυνήθιστη εκτός των αρθρώσεων του καρπού<sup>174</sup>. Οι παραμορφώσεις, η έντονη καταστροφή των αρθρώσεων και τα κατάγματα στρες είναι άλλες όψιμες επιπτώσεις της ΡΑ.

## II. Υπερηχογραφία

Η υπερηχογραφία είναι ευρέως διαθέσιμη, σχετικά φθηνή και δεν συνεπάγεται έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Οι υπέρηχοι είναι σημαντικοί όχι μόνο στην ανίχνευση αλλαγών στις αρθρώσεις αλλά και στην παρακολούθηση αυτών σε ασθενείς υπό αγωγή με διάφορα DMARDS (Disease Modifying antirheumatic drugs).

Οι αλλοιώσεις της ΡΑ περιγράφηκαν για πρώτη φορά σε κλίμακα του γκρι και έγχρωμο Doppler το 1978 και το 1994, αντίστοιχα<sup>175,176</sup>. Η διαθεσιμότητα γραμμικών ηχοβολέων υψηλής ανάλυσης και υψηλής συχνότητας (έως 18 MHz) διευκόλυνε την ανίχνευση της πάχυνσης του αρθρικού υμένα, συλλογής ή των επιφανειακών διαβρώσεων. Επιπλέον, οι μικρότεροι ηχοβολείς (hockey stick probes) έχουν απλοποιήσει την υπερηχογραφική αξιολόγηση των μικρών αρθρώσεων του χεριού και των ποδιών. Ωστόσο, η υπερηχογραφία είναι χρονοβόρα και τα ευρήματα εξαρτώνται από τον χειριστή.

Η πάχυνση του αρθρικού υμένα φαίνεται ως μη συμπίεσιμη, υποηχοϊκή περιοχή μαλακών μορίων, η οποία μπορεί να εμφανίζεται υπερηχοϊκή σε χρόνια ασθένεια, ενώ η αρθρική συλλογή είναι συμπίεσιμη και υποηχοϊκή. Ο αρθρικός υμένας παρουσιάζεται με αυξημένη αιματική ροή σε έγχρωμο Doppler στην ενεργό φλεγμονώδη φάση. Παρόμοια, υποηχοϊκή εμφάνιση στο περίβλημα του τένοντα παρατηρείται και στην περίπτωση της τενοντοθυλακίτιδας. Οι διαβρώσεις απεικονίζονται ως ασυνέχεια του φλοιώδους οστού που απεικονίζεται σε δύο επίπεδα. Ο υπέρηχος έχει υψηλή ευαισθησία (79%) και ειδικότητα 97%, σε σύγκριση με το 32% και το 98% της ακτινογραφίας στον εντοπισμό αλλοιώσεων της ΡΑ στις μεταταρσοφαλαγγικές αρθρώσεις<sup>177</sup>. Οι υπέρηχοι είναι επίσης ιδιαίτερα χρήσιμοι για τις μεγάλες αρθρώσεις, όπως ο ώμος, όταν οι ακτινογραφίες είναι φυσιολογικές<sup>178</sup>. Τέλος, ο συνδυασμός της απλής ακτινογραφίας και της υπερηχογραφίας μπορεί να συμβάλει στη διάκριση μεταξύ φλεγμονώδους και μη φλεγμονώδους αρθρίτιδας (διαφοροποίηση μεταξύ ΡΑ, οστεοαρθρίτιδας και φυσιολογικών αρθρώσεων)<sup>179</sup>.

### III. Αξονική τομογραφία

Ο κύριος ρόλος της έγκειται στην εκτίμηση της προσβολής της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, ειδικά των ατλαντοαξονικών υπεξαρθημάτων<sup>180</sup>. Είναι επίσης ένα πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της προσβολής του πνευμονικού παρεγχύματος.

### IV. Μαγνητική τομογραφία

Η MRI έχει αποδειχθεί ότι είναι η πιο ευαίσθητη από όλες τις διαθέσιμες μεθόδους για την έγκαιρη διάγνωση της νόσου. Η εξαιρετική της αντίθεση στους μαλακούς ιστούς, οι πολυεπίπεδες δυνατότητες της και η χρήση γαδολινίου επιτρέπουν τη διαφοροποίηση της αρθρίτιδας από τη συλλογή ή την τενοντοθυλακίτιδα, καθώς και τη διάγνωση οστικού οιδήματος.

Οι διαβρώσεις αντιπροσωπεύουν μη αναστρέψιμη οστική βλάβη και η MRI είναι πιο ευαίσθητη στην ανίχνευση διαβρώσεων στο χέρι και τον καρπό στην πρώιμη PA από ό,τι οι υπέρηχοι και η ακτινογραφία. Η παρουσία διαβρώσεων στην MRI έχει επίσης προγνωστική σημασία, καθώς συσχετίζεται με μια κακή μακροπρόθεσμη έκβαση<sup>181,182</sup>. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς που δεν έχουν διαβρώσεις κατά την έναρξη της MRI δεν παρουσιάζουν καμία διάβρωση σε μια διετή παρακολούθηση<sup>183</sup>.

Η τενοντοθυλακίτιδα είναι επίσης ένα πρώιμο χαρακτηριστικό της PA, με πολλούς ασθενείς να εμφανίζουν μια μεμονωμένη προσβολή τένοντα. Η MRI δείχνει αύξηση υγρού και πάχυνση του ελύτρου του τένοντα με ενίσχυση της αντίθεσης. Πρέπει να διαφοροποιείται από το φυσιολογικό υγρό του ελύτρου του τένοντα, πάχους μικρότερου από 1 mm ή μικρότερου από τη διάμετρο του αντίστοιχου τένοντα<sup>184,185</sup>.

Επί του παρόντος, η MRI παίζει ρόλο στη βελτίωση της διαγνωστικής προσέγγισης, στην πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου σε οριστική PA, στην ανίχνευση επίμονης φλεγμονής, στη ρύθμιση της κλινικής ύφεσης και στην πρόβλεψη της απόκρισης στη θεραπεία. Δεδομένου ότι αποτελεί χρυσό κανόνα για την ανίχνευση οστικού οιδήματος, συνιστάται να χρησιμοποιείται για ανεξάρτητη πρόβλεψη επακόλουθης βλάβης των οστών. Η συγκριτική μελέτη και η χρησιμότητα των διαθέσιμων απεικονιστικών μεθόδων στη διάγνωση και παρακολούθηση της PA φαίνονται στον **πίνακα 2**<sup>186</sup>.

RA features	Radiography	Grey scale ultrasound	Doppler (color/power)	Bone scan	CT	MRI
<b>Early changes</b>						
Synovial thickening	-	++	+++	-	+	+++
Effusion	+	++	++	-	+	+++
Synovial vascularity	-	-	+++	-	-	+++
Bone marrow oedema	-	-	-	+	-	+++
Tenosynovitis	-	++	+++	-	-	+++
Joint space widening	+	-	-	-	+++	+
<b>Late changes</b>						
Osteopenia	++	-	-	-	++	-
Erosions	+	++	+	+	+++	+++
Bony ankyloses	++	+	-	-	+++	+
Alignment deformity	+++	-	-	-	+++	+
Stress fractures	++	+	-	+++	++	+++

RA – Rheumatoid Arthritis; CT – Computed Tomography; MRI – Magnetic Resonance Imaging; ‘-’ – not useful; ‘+’ – limited utility; ‘++’ – definitely useful; ‘+++’ – modality of choice.

**Πίνακας 2. Η χρησιμότητα των διαθέσιμων απεικονιστικών μεθόδων στην ανάδειξη διαφόρων βλαβών της ΡΑ.**

Surabhi Vyas, Ashu Seith Bhalla, Piyush Ranjan, et al. Rheumatoid Arthritis Revisited – Advanced Imaging Review. Pol J Radiol. 2016; 81: 629–635.

## Διαθέσιμοι θεραπευτικοί παράγοντες

### A. ΜΣΑΦ και κορτικοστεροειδή

Ο γενικός στόχος της θεραπείας πρώτης γραμμής είναι η ανακούφιση του πόνου και η μείωση της φλεγμονής. Τα φάρμακα, που θεωρούνται ταχείας δράσης, είναι τα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένου του ακετυλοσαλικυλικού οξέως, της ναπροξένης, της ιβουπροφαίνης και ετοδολάκης. Η ασπιρίνη είναι ένα αποτελεσματικό αντιφλεγμονώδες όταν χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις, λόγω της αναστολής των προσταγλανδινών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ασπιρίνης σε υψηλές δόσεις περιλαμβάνουν εμβοές, απώλεια ακοής και γαστρική δυσανεξία. Υπάρχουν άλλα ΜΣΑΦ που είναι νεότερα από την ασπιρίνη και εξίσου αποτελεσματικά. Επιπλέον, αυτά τα φάρμακα απαιτούν λιγότερες δόσεις την ημέρα. Τα ΜΣΑΦ λειτουργούν αναστέλλοντας την κυκλοοξυγενάση για την αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών, προστακυκλίνης και θρομβοξανών. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η ναυτία, το κοιλιακό άλγος, τα γαστρικά έλκη και η γαστρεντερική αιμορραγία. Αυτά τα συμπτώματα μπορούν να μειωθούν εάν ληφθούν με τροφή, αντιόξινα, αναστολείς αντλίας πρωτονίων ή μισοπροστόλη. Ένα ακόμη νεότερο ΜΣΑΦ που ονομάζεται celecoxib είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας Cox-2 που έχει μικρότερο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό<sup>187</sup>.

Τα κορτικοστεροειδή (GC) έχουν πιο ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση από τα ΜΣΑΦ, αλλά μεγαλύτερες παρενέργειες. Για αυτόν τον λόγο, χρησιμοποιούνται συνήθως σε χαμηλές δόσεις, με τροποποίηση της δόσης κατά τη διάρκεια εξάρσεων της ΡΑ. Οι ενδοαρθρικές ενέσεις κορτικοστεροειδών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τα τοπικά συμπτώματα φλεγμονής<sup>188</sup>. Τα GC λειτουργούν αποτρέποντας την απελευθέρωση φωσφολιπιδίων και μειώνοντας τις δράσεις των ηωσινοφίλων, μειώνοντας έτσι τη φλεγμονή. Οι ανεπιθύμητες ενέργειές τους περιλαμβάνουν οστεοπόρωση, αύξηση βάρους, διαβήτη και ανοσοκαταστολή. Οι παρενέργειες μπορούν να αποφευχθούν με τη σταδιακή μείωση των δόσεων καθώς βελτιώνεται η κατάσταση του ασθενούς<sup>189</sup>.

### B. Αναλγητικά οπιοειδή

Οι Whittle et al.<sup>190</sup> αντιμετώπισαν το ζήτημα της χρήσης αναλγητικών οπιοειδών σε ασθενείς με άλγος σε έδαφος ΡΑ. Από τα συμπεράσματά τους, οπιοειδή όπως η κωδεΐνη, η δεξτροπροποξυφαΐνη και η τραμαδόλη μπορεί να διαδραματίσουν αποτελεσματικό ρόλο στη βραχυπρόθεσμη αντιμετώπιση του

πόνου που προκαλείται από τη ΡΑ, αλλά οι παρενέργειες υπερτερούν του οφέλους<sup>191</sup>.

## Γ. Τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs)

Ο γενικός στόχος της θεραπείας δεύτερης γραμμής είναι η προώθηση της ύφεσης επιβραδύνοντας ή σταματώντας την πρόοδο της καταστροφής και της παραμόρφωσης των αρθρώσεων. Τα φάρμακα αυτά θεωρούνται βραδείας δράσης επειδή χρειάζονται από εβδομάδες έως μήνες για να είναι αποτελεσματικά. Τα DMARDs μπορούν επίσης να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος που μπορεί να σχετίζεται με τη ΡΑ<sup>192</sup>.

I. Η μεθοτρεξάτη (MTX) αποτελεί ανάλογο του φυλλικού οξέος που αναστέλλει ανταγωνιστικά τη σύνδεση του διϋδροφυλλικού οξέος (FH2) στο ένζυμο που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή του FH2 σε φολινικό οξύ (FH4). Χωρίς FH4, ο μεταβολισμός της πουρίνης και της πυριμιδίνης παρεμποδίζεται και η σύνθεση αμινοξέων και πολυαμίνης αναστέλλεται. Η MTX είναι ένα ανοσοκατασταλτικό φάρμακο που απαιτεί τακτικές εξετάσεις αίματος λόγω των παρενεργειών του, κυρίως της ηπατοτοξικότητας και της καταστολής του μυελού των οστών. Η συμπλήρωση φυλλικού οξέος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο παρενεργειών. Είναι αποτελεσματικό DMARD, έχει χαμηλότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από άλλα DMARDs, οι δόσεις ρυθμίζονται βάσει του σωματικού βάρους και μπορούν να προσαρμοστούν ανάλογα με τις ανάγκες<sup>193</sup>.

II. Η υδροξυχλωροκίνη (HCQ) είναι ένα ανθελονοσιακό φάρμακο και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μακροχρόνια θεραπεία της ΡΑ, συνήθως σε συνδυασμό με άλλα DMARDs όπως η MTX. Αυτό το φάρμακο μειώνει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών που προέρχονται από μονοκύτταρα. Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν οι διαρροϊκές κενώσεις, η ναυτία, το κοιλιακό άλγος, τα κνησμώδη εξανθήματα, η κεφαλαλγία και σπανιότερα οι σπασμοί. Οι οφθαλμοί, ειδικότερα, μπορεί να επηρεαστούν όταν το φάρμακο λαμβάνεται σε υψηλές δόσεις. Οι ασθενείς που λαμβάνουν υδροξυχλωροκίνη απαιτούν τακτική παρακολούθηση από οφθαλμίατρο λόγω της πιθανότητας εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας ή σπανιότερα εκφύλισης ωχράς κηλίδας<sup>194</sup>.

III. Η σουλφασαλαζίνη είναι ένα DMARD που χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία της νόσου του ευερέθιστου εντέρου. Σε συνδυασμό με στεροειδή, αυτό το DMARD μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ΡΑ όταν άλλα συνθετικά DMARDs δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Ο μηχανισμός δράσης αυτού του φαρμάκου στη θεραπεία της ΡΑ δεν έχει προσδιοριστεί. Θεωρείται ότι η σουλφαπυριδίνη, ο ενεργός μεταβολίτης του φαρμάκου,

μπορεί να μειώσει την έκκριση IL-8 και τη χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων (MCP). Οι παρενέργειες του φαρμάκου αφορούν στο γαστρεντερικό και το κεντρικό νευρικό σύστημα ενώ δύναται να προκαλέσει και εξάνθημα<sup>195</sup>.

IV. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα όπως η αζαθειοπρίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η κυκλοσπορίνη αλλά συνήθως προορίζονται για ασθενείς με πολύ επιθετική ΡΑ ή επιπλοκές της νόσου<sup>196,197</sup>.

#### Δ. Νεότερα φάρμακα

Η λεφλουνομίδη (LFN) είναι ένα από του στόματος φάρμακο που μετατρέπεται σε μαλονονιτριλαμίδη, η οποία αναστέλλει αναστρέψιμα την διϋδροροτική δεϋδρογενάση, ένζυμο σημαντικό για τη de novo παραγωγή της μονοφωσφορικής ουριδίνης του ριβονουκλεοτιδίου της πυριμιδίνης. Ανακουφίζει από τα συμπτώματα και επιβραδύνει την εξέλιξη της ΡΑ. Συνιστάται να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με MTX αλλά μπορεί να αποτελεί μονοθεραπεία εάν οι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται στη MTX. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την αύξηση των ηπατικών ενζύμων, υπέρταση, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, λευκοπενία, διάμεση πνευμονοπάθεια, νευροπάθεια, εξάνθημα και μυελοκαταστολή<sup>198,199</sup>.

#### Ε. Βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες, γνωστοί και ως βιολογικά DMARDs (bDMARDs), είναι αποτελεσματικοί στην καθυστέρηση της εξέλιξης, της καταστροφής των αρθρώσεων που προκαλούνται από τη νόσο. Θεωρούνται ότι είναι μια πιο «άμεση, καθορισμένη και στοχευμένη» μέθοδος θεραπείας. Ωστόσο, ελλοχεύει ο αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων, κοινών και ειδικών λοιμώξεων όπως η φυματίωση<sup>200</sup>. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί είναι νευρολογικές εκδηλώσεις όπως απομυελινωτικά σύνδρομα και το λέμφωμα<sup>201-203</sup>.

Βιολογικοί παράγοντες όπως το etanercept (ETC), το infliximab (INX), το adalimumab (ADM), το golimumab (GO) και το certolizumab pegol είναι αναστολείς του TNF που εμποδίζουν την κινητοποίηση των κυττάρων που προκαλούν φλεγμονή. Τα φάρμακα αυτά, τείνουν να είναι ακριβότερα από τα συνθετικά DMARDs. Χρησιμοποιούνται συχνά σε συνδυασμό με αυτά, ειδικά με MTX. Οι αναστολείς του TNF αντενδείκνυνται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή απομυελινωτική ασθένεια. Κάθε φάρμακο έχει διαφορετικό τρόπο χορήγησης<sup>204-206</sup>.

Το anakinra είναι ένα φάρμακο που εγχέεται υποδορίως καθημερινά. Είναι ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με άλλα συνθετικά DMARDs ή ως μονοθεραπεία, αλλά λόγω του χαμηλού ποσοστού ανταπόκρισης σε σύγκριση με άλλα φάρμακα, δε χρησιμοποιείται τόσο συχνά<sup>207,208</sup>. Το rituximab (RIX) είναι χρήσιμο στη ΡΑ επειδή εξαλείφει τα περιφερικά Β-κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη φλεγμονή και την παραγωγή αντισωμάτων. Συνήθως χρησιμοποιείται στη θεραπεία λεμφωμάτων, ωστόσο αυτό το φάρμακο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιπτώσεις που οι αναστολείς του TNF έχουν αποτύχει. Επιπλέον, το RIX έχει δείξει οφέλη στη θεραπεία επιπλοκών της ΡΑ, όπως η αγγειίτιδα και η κρουσφαιριναιμία. Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση σε 2 δόσεις, με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων, κάθε 6 μήνες<sup>209,210</sup>. Το abatacept (ABC) είναι ένα βιολογικό φάρμακο που δρα αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων. Αυτό χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση μία φορά το μήνα ή υποδορίως μία φορά την εβδομάδα. Χρησιμοποιείται σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε αποτελεσματική θεραπεία με κλασικά DMARDs<sup>211</sup>.

Το Tocilizumab (TCZ) δρα αναστέλλοντας τον υποδοχέα της IL-6. Χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης με μηνιαία σχήματα ή υποδόρια σε εβδομαδιαία σχήματα<sup>212</sup>.

## ΣΤ. Αναστολείς κινασών

Αρκετές τυχαioποιημένες κλινικές δοκιμές (RCT) έχουν δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα των αναστολέων των JAK κινασών, συμπεριλαμβανομένων των baricitinib, tofacitinib και upadacitinib στη ΡΑ. Το Tofacitinib λαμβάνεται από το στόμα δύο φορές την ημέρα, μόνο του ή σε συνδυασμό με MTX. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά. Επιπλέον, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το baricitinib 4 mg μία φορά την ημέρα και το upadacitinib 15 mg μία φορά την ημέρα, φαίνεται να σχετίζονται με σημαντική κλινική βελτίωση σε σύγκριση με το ADM σε ασθενείς με ΡΑ μετά από αποτυχία της θεραπείας με MTX. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σημαντικά αλλά δεν είναι σαφές εάν το baricitinib ή το upadacitinib είναι ανώτερα από άλλα bDMARDs<sup>213,214</sup>.



## Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπεία με DMARDs θα πρέπει να ξεκινήσει μόλις γίνει η διάγνωση. Αυτή η σύσταση παρέμεινε αμετάβλητη σε σύγκριση με το 2013 και είναι ένας από τους βασικούς άξονες οποιασδήποτε θεραπευτικής προσέγγισης στη ΡΑ. Υπονοεί (i) την ανάγκη να καθοριστεί η διάγνωση όσο το δυνατόν νωρίτερα, όπως αντικατοπτρίζεται επίσης στα κριτήρια ταξινόμησης ACR-EULAR του 2010<sup>18</sup> και (ii) το πλεονέκτημα της έγκαιρης έναρξης της θεραπείας με DMARD, η οποία επιτρέπει την πρόληψη βλάβης σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Όλα τα DMARDs επιτρέπουν ένα καλύτερο μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα όταν χορηγούνται πρώιμα. Επίσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι οποιαδήποτε χρόνια αρθρίτιδα, απαιτεί κατάλληλη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με DMARDs, επειδή συνήθως δεν υποχωρεί αυτόματα.

Η θεραπεία πρέπει να στοχεύει στην επίτευξη ενός στόχου, της παρατεταμένης ύφεσης ή της χαμηλής ενεργότητας της νόσου. Δεδομένου ότι η κλινική ύφεση ή η χαμηλή ενεργότητα της νόσου αναφέρονται ως οι μοναδικοί θεραπευτικοί στόχοι, κάθε κατάσταση υψηλότερης ενεργότητας της νόσου πρέπει να θεωρηθεί ανεπαρκής έλεγχος της νόσου, επιβάλλοντας έτσι την ανάγκη για μια εναλλακτική θεραπευτική προσέγγιση. Υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι οι περισσότεροι ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν σημαντική βελτίωση εντός 3 μηνών ή δεν επιτυγχάνουν τον στόχο της θεραπείας εντός 6 μηνών, δεν θα φτάσουν στη συνέχεια στην επιθυμητή κατάσταση. Οι εξαιρέσεις αφορούν τους ασθενείς των οποίων η ενεργότητα της νόσου έχει μειωθεί σε επίπεδο κοντά στον στόχο θεραπείας.

Όσον αφορά την ύφεση, EULAR και ACR συμφώνησαν σε ορισμό αυτής, βάσει δεικτών, όπως SDAI και CDAI. Και οι δύο συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με την απουσία υποκλινικής φλεγμονής αρθρικού υμένα από MRI και υπερηχογραφία και απουσία πρόκλησης βλάβης στις αρθρώσεις. Επιπλέον, πρόσφατες κλινικές δοκιμές που συνέκριναν τη στόχευση της υπερηχογραφικής ύφεσης με τη στόχευση της κλινικής ύφεσης ή τη χαμηλή ενεργότητα της νόσου έδειξαν ότι ο στόχος της ύφεσης απεικονιστικά δεν είχε πλεονεκτήματα έναντι του κλινικού στόχου, αλλά είχε οικονομικά μειονεκτήματα<sup>215</sup>. Η ενεργότητα νόσου πρέπει επίσης να καθοριστεί και να εκτιμηθεί σωστά. Οι δείκτες που λαμβάνουν υπόψη τους τη CRP ή την ΤΚΕ (π.χ. DAS 28) ενδέχεται να μην παρέχουν αρκετά αξιόπιστα αποτελέσματα όταν χρησιμοποιούνται με παράγοντες που παρεμβαίνουν στην απόκριση οξείας φάσης, όπως παράγοντες κατά των κυτταροκινών ή Jak-αναστολείς.

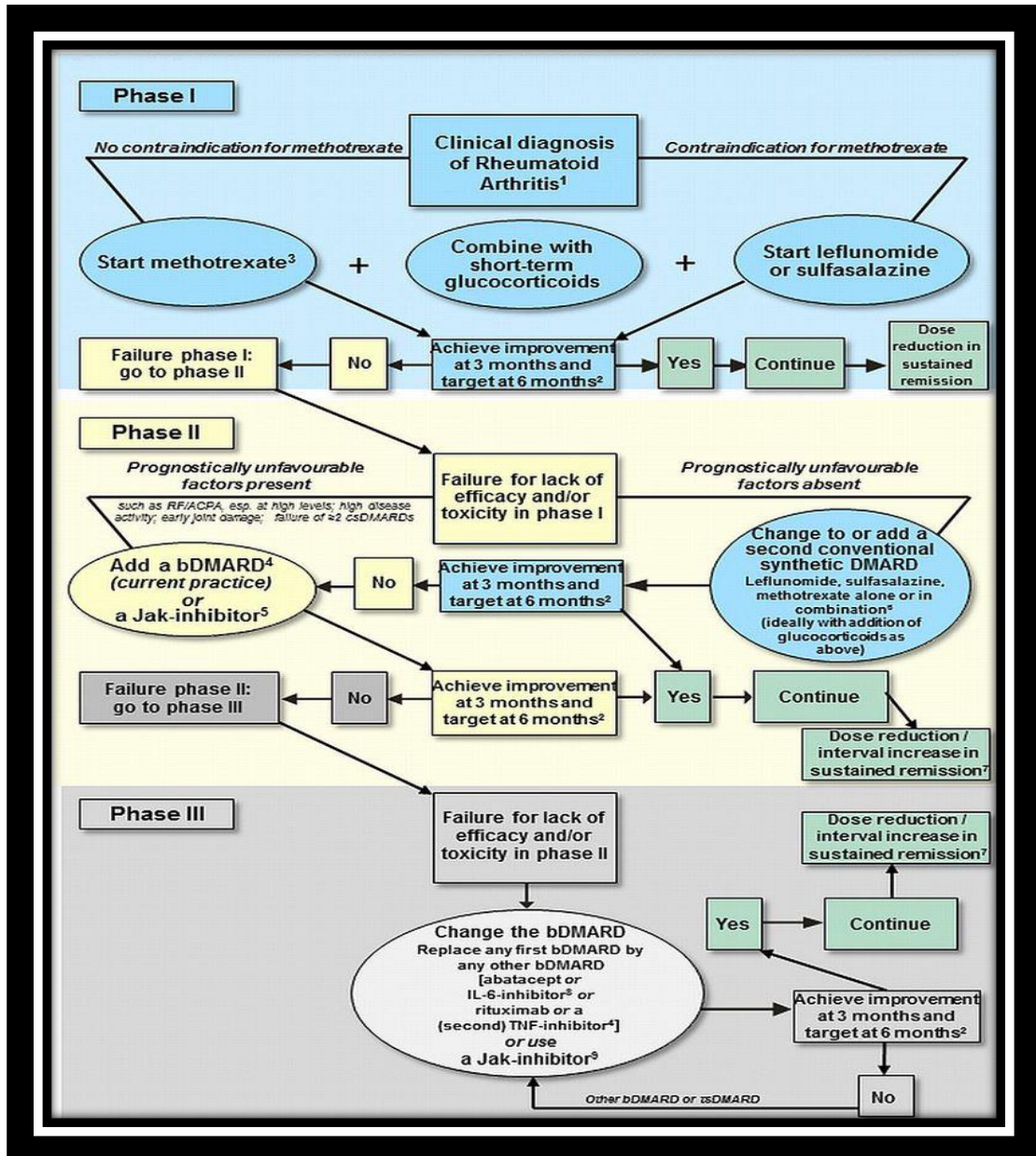
Η παρακολούθηση πρέπει να είναι συχνή σε ενεργό νόσο (κάθε 1-3 μήνες). Εάν δεν υπάρχει βελτίωση το πολύ 3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας ή ο στόχος δεν έχει επιτευχθεί έως 6 μήνες, η θεραπεία πρέπει να προσαρμοστεί. Αυτή η σύσταση σχετικά με το treat-to-target είναι αμετάβλητη στη διατύπωση από το 2013. Η συχνότητα των εξετάσεων παρακολούθησης θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με το επίπεδο ενεργότητας της νόσου, δηλαδή πιο συχνά, όπως μηνιαία, όταν οι ασθενείς έχουν υψηλή ενεργότητα της νόσου και λιγότερο συχνά, κάθε 3-4 μήνες όταν ο στόχος θεραπείας έχει επιτευχθεί και διατηρηθεί. Η προσαρμογή της θεραπείας περιλαμβάνει τη βελτιστοποίηση της δόσης MTX (ή άλλου csDMARD) ή της οδού χορήγησης, ή ενδοαρθρικές ενέσεις γλυκοκορτικοειδών παρουσία μίας ή λίγων ενεργών αρθρώσεων, και αφορά την αλλαγή φαρμάκων μόνο εάν δεν αποδώσουν αυτές οι αλλαγές. Επιπλέον, σε έναν ασθενή, ο στόχος της θεραπείας μπορεί να μην έχει επιτευχθεί πλήρως στους 6 μήνες, αλλά εάν η ενεργότητα της νόσου πλησιάζει τον στόχο, μπορεί να συνεχίσει τη θεραπεία για μερικές ακόμη εβδομάδες.

Η MTX πρέπει να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας. Με βάση την αποτελεσματικότητά της, την ασφάλεια, τη δυνατότητα εξατομίκευσης της δόσης, την οδό χορήγησης καθώς και το σχετικά χαμηλό κόστος, συνεχίζει να είναι το «πρώτο» φάρμακο για ασθενείς με PA τόσο ως μονοθεραπεία καθώς και σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Επιπλέον, φαίνεται να μειώνει τις συννοσηρότητες και τη θνησιμότητα στη PA. Σε κλινικές δοκιμές των bDMARDs σε ασθενείς με πρώιμη αρθρίτιδα, η μονοθεραπεία με MTX έχει συσχετιστεί με ποσοστά ανταπόκρισης 25% όσον αφορά το σκορ ενεργότητας της νόσου ACR70 εντός 6 μηνών, παρόλο που δεν είχε συνδυαστεί με de νονο γλυκοκορτικοειδή σε αυτές τις δοκιμές. Η MTX πρέπει να τιτλοποιηθεί γρήγορα, συνήθως σε 25mg/εβδομάδα, από του στόματος ή υποδορίως, με συμπλήρωση φυλλικού οξέος, και η μέγιστη δόση MTX, εάν είναι ανεκτή, θα πρέπει να διατηρηθεί για περίπου 8-12 εβδομάδες για να κριθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία. Πράγματι, όταν η MTX αυξάνεται ταχέως στα 25 mg/εβδομάδα, το ποσοστό ανταπόκρισης μπορεί να είναι ακόμη υψηλότερο. Φυσικά, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι αντενδείξεις και η πιθανότητα πρόωρης τοξικότητας.

Σε ασθενείς με αντενδείξεις για MTX (ή πρώιμη δυσανεξία), η LFN θα πρέπει να θεωρείται φάρμακο πρώτης γραμμής. Η LFN (δόση 20 mg/ημέρα) θεωρείται η καλύτερη εναλλακτική λύση. Παλαιότερες δοκιμές έχουν προτείνει παρόμοια αποτελεσματικότητα για τη LFN και τη σουλφασαλαζίνη σε σύγκριση με τη MTX, αν και η MTX χορηγήθηκε σε πολύ χαμηλότερες δόσεις από ό, τι συνιστάται σήμερα. Η σουλφασαλαζίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν η MTX και η LFN δεν είναι ανεκτές ή αποτύχουν. Μεταξύ όλων των παραπάνω παραγόντων, μόνο η σουλφασαλαζίνη έχει αποδεκτό προφίλ ασφαλείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σε ορισμένες χώρες, ο

παρεντερικός χρυσός εξακολουθεί να χρησιμοποιείται και, ενώ η κλινική αποτελεσματικότητα είναι αδιαμφισβήτητη, υπάρχουν αντιπαραθέσεις σχετικά με την ασφάλειά του. Σε άλλες χώρες, τα άλατα χρυσού δεν είναι πλέον διαθέσιμα. Αντίθετα, η χρήση ανθελονοσιακών, όπως η HCQ και η χλωροκίνη, εξακολουθεί να είναι σημαντική, ειδικά σε συνδυαστική θεραπεία ή ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με πολύ ήπια νόσο, ιδιαίτερα στην Κίνα. Είναι ενδιαφέρον ότι τα ανθελονοσιακά μπορεί να έχουν σημαντικές θετικές επιδράσεις στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης και μπορεί να μειώσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στη PA.

Η βραχυπρόθεσμη χορήγηση GC είναι δόκιμη κατά την έναρξη ή την αλλαγή csDMARDs (conventional-synthetic DMARDs), σε διαφορετικές δοσολογίες και οδούς χορήγησης, αλλά θα πρέπει να μειώνεται όσο πιο γρήγορα γίνεται και είναι κλινικά εφικτό. Η προστιθέμενη αποτελεσματικότητα των GC όταν συνδυάζονται με csDMARDs είναι γνωστή. Πράγματι, μέχρι στιγμής όλες οι δοκιμές που συγκρίνουν GC plus csDMARD με bDMARDs και csDMARD αποκάλυψαν παρόμοια αποτελεσματικότητα. Όλα τα μέλη της ομάδας εργασίας συμφώνησαν ότι οι υψηλές δόσεις GC δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για μεγάλες περιόδους. Κατέστη επίσης σαφές ότι «χαμηλή δόση» (που σημαίνει ημερήσια δόση 7,5 mg ή λιγότερο πρεδνιζόνη ανά ημέρα), ενώ προτιμάται από ορισμένα μέλη της ομάδας εργασίας, δεν αντιστοιχεί στα κλασικά δοσολογικά σχήματα GC. Πράγματι, πρόσφατες κλινικές δοκιμές αποκάλυψαν την αποτελεσματικότητα της βραχυπρόθεσμης χορήγησης GC, αλλά σε δόσεις > 7,5 mg / ημέρα, δηλαδή από το στόμα σε δόση έναρξης 30 mg, ως εφάπαξ ενδομυϊκή ένεση μεθυλπρεδνιζολόνης 125mg ή ως εφάπαξ ώση 250 mg μεθυλπρεδνιζολόνης. Η χορήγηση GC θα πρέπει να εξετάζεται με την έναρξη csDMARD, είτε ως μέρος μιας πρώτης θεραπείας με csDMARD κατά τη στιγμή της διάγνωσης είτε στη συνέχεια εάν μια αρχική στρατηγική έχει αποτύχει. Τα GC συνήθως δεν απαιτούνται ως θεραπεία γεφύρωσης όταν χρησιμοποιούνται bDMARDs ή tsDMARDs (targeted synthetic DMARDs), καθώς αυτά συνήθως έχουν ταχεία έναρξη δράσης και οι κίνδυνοι λοίμωξης μπορεί να ενισχυθούν. Έτσι, είναι σημαντικό να επαναλάβουμε ότι η ομάδα εργασίας συνιστά τη χρήση GC σε συνδυασμό με csDMARDs κυρίως ως θεραπεία γεφύρωσης έως ότου το csDMARD φτάσει στο μέγιστο του αποτέλεσμα (**εικόνα 4**)<sup>215</sup>.



ACPA, anticitrullinated protein antibody; ACR, American College of Rheumatology; bDMARD, biological DMARD; bsDMARD, biosimilar DMARDs; csDMARDs, conventional synthetic DMARDs; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IL, interleukin; MTX, methotrexate; RF, rheumatoid factor; TNF, tumour necrosis factor; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs.

**Εικόνα 4. Αλγόριθμος διαχείρισης της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σύμφωνα με τις συστάσεις EULAR 2016**

EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update

Ann Rheum Dis . 2017 Jun;76(6):960-977. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.Epub 2017 Mar 6

Τα GC πρέπει να μειωθούν σταδιακά συνήθως εντός 3 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Η μακροχρόνια χρήση GC, ειδικά σε δόσεις άνω των 5 mg / ημέρα, πρέπει να αποφεύγεται λόγω των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζονται σε συστηματικές ανασκοπήσεις. Υπάρχουν στοιχεία για αυξημένη συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε δόση πάνω από το κατώφλι των 7,5 mg/ημέρα.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι η χορήγηση GC ως μοναδική θεραπευτική αλλαγή σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αγωγή με csDMARD δεν παρέχει καλή αποτελεσματικότητα και σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, εάν τα GC δε μειωθούν εντός του χρονικού πλαισίου που αναφέρεται παραπάνω, η θεραπεία με DMARD είναι μάλλον ανεπιτυχής. Τέλος, η ενδοαρθρική εφαρμογή GC ενδείκνυται σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως μια υπολειμματική φλεγμονή σε μια μεμονωμένη άρθρωση.

Εάν ο στόχος θεραπείας δεν επιτευχθεί με το πρώτο csDMARD, ελλείψει κακών προγνωστικών παραγόντων, θα πρέπει να συζητηθούν και άλλα csDMARDs. Οι συνδυασμοί csDMARDs δεν συνιστώνται πλέον ως στρατηγική αρχικής θεραπείας.

Η ομάδα εργασίας τόνισε επίσης ότι η πρώιμη δυσανεξία για ένα csDMARD δεν πρέπει να θεωρηθεί ως αποτυχία θεραπείας, η οποία συνεπάγεται την άμεση μετάβαση στην επόμενη φάση του αλγορίθμου, αλλά μάλλον απαιτεί την επαναφορά ενός άλλου csDMARD (αντικατάσταση).

Εάν ο στόχος θεραπείας δεν επιτευχθεί με csDMARD, όταν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες, θα πρέπει να εξεταστεί η προσθήκη bDMARD ή tsDMARD. Τα bDMARDs που διατίθενται σήμερα περιλαμβάνουν μια σειρά αναστολέων TNF, το ABC (αναστολέας συνδιέγερσης), το TCZ (ένας αποκλειστής υποδοχέα IL-6, αλλά και άλλοι αναστολείς υποδοχέων IL-6 όπως το sarilumab). Άλλοι IL-6 αναστολείς, όπως το clazakizumab ή το sirukumab πρόκειται να κυκλοφορήσουν στο άμεσο μέλλον. Το RIX, παράγοντας κατά των B-κυττάρων, χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία της PA.

Αυτή η σύσταση επεκτάθηκε επίσης για να συμπεριλάβει tsDMARDs, δηλαδή τον αναστολέα Jak tofacitinib και άλλους αναστολείς Jak, όπως το baricitinib. Το 2013, τα tsDMARD προτάθηκαν για χρήση μετά την αποτυχία ενός bDMARD. Έκτοτε, έχουν δημοσιευτεί περισσότερα δεδομένα σχετικά με το tofacitinib, όσον αφορά την μακροπρόθεσμη του ασφάλεια, και νέα δεδομένα για το baricitinib. Τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το baricitinib μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικό από έναν αναστολέα TNF<sup>214</sup>. Το Tofacitinib έχει εγκριθεί σε πολλές χώρες, όπως στις ΗΠΑ, τη Λατινική Αμερική και την Ασία, καθώς και σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες. Στη χώρα μας, κυκλοφορεί κι ο εκλεκτικός JAK αναστολέας upadacitinib.

Η σύσταση για τη χρήση αυτών των παραγόντων σε ασθενείς που έχουν κακούς προγνωστικούς παράγοντες δε βασίζεται σε βέβαια στοιχεία στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, στις περισσότερες δοκιμές των bDMARDs και tsDMARDs, τα υπάρχοντα κριτήρια ένταξης, όπως υψηλή ενεργότητα νόσου, παρουσία αυτοαντισωμάτων και προϋπάρχουσα βλάβη στις αρθρώσεις, οδήγησαν στην ένταξη ασθενών με κακούς προγνωστικούς παράγοντες. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επίσημες δοκιμές που να συγκρίνουν τη χρήση οποιουδήποτε από αυτούς τους παράγοντες σε ασθενείς με ή χωρίς κακούς προγνωστικούς δείκτες. Από την άλλη πλευρά, αρκετές post hoc αναλύσεις αποκάλυψαν την αξία της χρήσης αναστολέων TNF σε ασθενείς με κακούς προγνωστικούς δείκτες. Όλα τα εγκεκριμένα βιομοειδή bDMARDs μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς κάποια ιεραρχική τοποθέτηση και έχουν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με τα αντίστοιχα boDMARDs (biological originator DMARDs). Πολλά βιομοειδή bDMARDs που στοχεύουν τον TNF έχουν εγκριθεί στην Ευρώπη και μερικά στις ΗΠΑ. Μεταξύ των bDMARDs, δεν υπάρχει διαφορά στα αποτελέσματα, ανεξάρτητα από τον στόχο τους. Το RIX έχει εγκριθεί για χρήση μετά την αποτυχία των αναστολέων TNF. Υπάρχουν αρκετά στοιχεία για την αποτελεσματικότητά του σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει bDMARD σε πρώιμη PA. Συνεπώς, χρησιμοποιείται συχνά μετά από μη ανταπόκριση σε csDMARDs, ειδικά όταν υπάρχουν συγκεκριμένες αντενδείξεις για άλλους βιολογικούς παράγοντες, όπως λέμφωμα ή απομυελινωτικές διαταραχές.

Η ειδική ομάδα συζήτησε επίσης εάν πρέπει να επανεξεταστεί η χρήση του bDMARD ως θεραπεία πρώτης γραμμής, όπως στις αρχικές συστάσεις του 2010. Τέτοια χρήση έχει δοκιμαστεί σε μεγάλο αριθμό τυχαιοποιημένων δοκιμών και έχει σταθερά αποδειχθεί ότι είναι στατιστικά ανώτερη από τη μονοθεραπεία με MTX. Είναι σημαντικό, ωστόσο, ότι καμία από τις αντίστοιχες δοκιμές φάσης III δε χρησιμοποίησε συνδυασμό με de novo GC στο σκέλος μονοθεραπείας με MTX. Οι λίγες μελέτες που συνέκριναν τα bDMARDs πρώτης γραμμής συν MTX με GC συν MTX (ή με ένα συνδυασμό csDMARDs) δεν έδειξαν ένα σαφές κλινικό πλεονέκτημα της πρώιμης θεραπείας με bDMARD<sup>215</sup>. Επίσης, «ενσωματωμένοι» στους ανταποκρινόμενους στην αρχική θεραπεία με bDMARDs + MTX είναι το 20% έως 25% των καλά ανταποκρινόμενων ακόμα και σε μονοθεραπεία με MTX. Τέλος, αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε MTX αλλά στη συνέχεια έλαβαν bDMARD ανταποκρίθηκαν σε παρόμοιο βαθμό με εκείνους που είχαν ξεκινήσει με bDMARD και MTX.

Τα bDMARDs και tsDMARDs θα πρέπει να συνδυάζονται με ένα csDMARD. Σε ασθενείς που δεν μπορεί να συγχρηγηθεί csDMARD, οι αναστολείς της IL-6 και τα tsDMARD μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία έναντι άλλων bDMARDs. Όλα τα bDMARDs έχουν ανώτερη αποτελεσματικότητα όταν συνδυάζονται με MTX παρά ως μονοθεραπεία. Σε σύγκριση με την

ενημέρωση του 2013, περισσότερα στοιχεία έχουν πλέον συγκεντρωθεί υπέρ του συνδυασμού, ακόμη και για το TCZ. Επίσης, για το baricitinib, η συνδυαστική θεραπεία έχει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από τη μονοθεραπεία.

Η ομάδα εργασίας κατά πλειοψηφία 96% θεώρησε ότι τα bDMARDs (και tsDMARDs) πρέπει να προστίθενται στην αγωγή σε συνδυασμό με csDMARDs, όπως MTX ή λεφλουνομίδη, αφήνοντας την επιλογή μονοθεραπείας για ορισμένα μόνο φάρμακα, σε περίπτωση δυσανεξίας ή αντενδείξεων σε όλα τα csDMARDs.

Εάν ένα bDMARD ή tsDMARD έχει αποτύχει, θα πρέπει να εξεταστεί η θεραπεία με άλλο bDMARD ή tsDMARD. Εάν μία θεραπεία με αναστολέα TNF έχει αποτύχει, οι ασθενείς μπορούν να λάβουν άλλο αναστολέα TNF ή παράγοντα με άλλο τρόπο δράσης. Πράγματι, σε μια δοκιμή που δημοσιεύθηκε μετά την επεξεργασία αυτών των συστάσεων, ακόμη και οι μη ανταποκρινόμενοι αρχικά σε έναν αναστολέα TNF αποδείχθηκε ότι είχαν κάποια ανταπόκριση σε έναν άλλο αντί-TNF. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι επί του παρόντος δεν είναι γνωστό εάν ένας αναστολέας Jak είναι αποτελεσματικός όταν ένας άλλος έχει αποτύχει ούτε ότι ένας δεύτερος αναστολέας υποδοχέα IL-6 είναι αποτελεσματικός εάν το TCZ έχει αποτύχει, αυτό εξακολουθεί να αποτελεί μέρος της ερευνητικής ατζέντας. Δεν έχουμε επίσης μελέτες που να ερευνούν εάν οι αναστολείς TNF είναι αποτελεσματικοί και ασφαλείς μετά την αποτυχία των bDMARDs με άλλους τρόπους δράσης, καθώς και μελέτες που να ερευνούν την εναλλαγή μεταξύ αυτών των ίδιων βιολογικών παραγόντων με διαφορετικούς τρόπους δράσης.

Η ομάδα εργασίας ήταν επίσης σαφής σχετικά με τις συστάσεις της ότι οποιοδήποτε bDMARD, συμπεριλαμβανομένου άλλου αναστολέα TNF, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εάν ένας αναστολέας TNF είχε προηγουμένως αποτύχει. Επομένως, σε αυτήν την περίπτωση συνιστώνται φάρμακα με τον ίδιο ή με άλλο τρόπο δράσης. Αυτό βασίστηκε στα δεδομένα των κλινικών δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων των μετα-αναλύσεων και σε αρκετές νέες προοπτικές μελέτες που έδειξαν ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ αυτών των δύο προσεγγίσεων. Εάν ένας δεύτερος αναστολέας TNF αποτύχει, οι ασθενείς θα πρέπει να λάβουν έναν παράγοντα με άλλο τρόπο δράσης.

Εάν ένας ασθενής βρίσκεται σε μόνιμη ύφεση με δόση συντήρησης GC, μπορεί κανείς να εξετάσει το ενδεχόμενο μείωσης των bDMARDs, ειδικά εάν αυτή η θεραπεία συνδυάζεται με ένα csDMARD. Δεν έχουν δημοσιευτεί νέα δεδομένα που να αμφισβητούν αυτό το συμπέρασμα. Η μείωση εδώ σημαίνει μείωση της δόσης ή αύξηση του διαστήματος μεταξύ των δόσεων. Δε συνεπάγεται απαραίτητα διακοπή ενός bDMARD, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της νόσου στην πλειονότητα των ασθενών. Ωστόσο, ακόμη και αν η θεραπεία σταματήσει και οι ασθενείς βρεθούν σε έξαρση, η

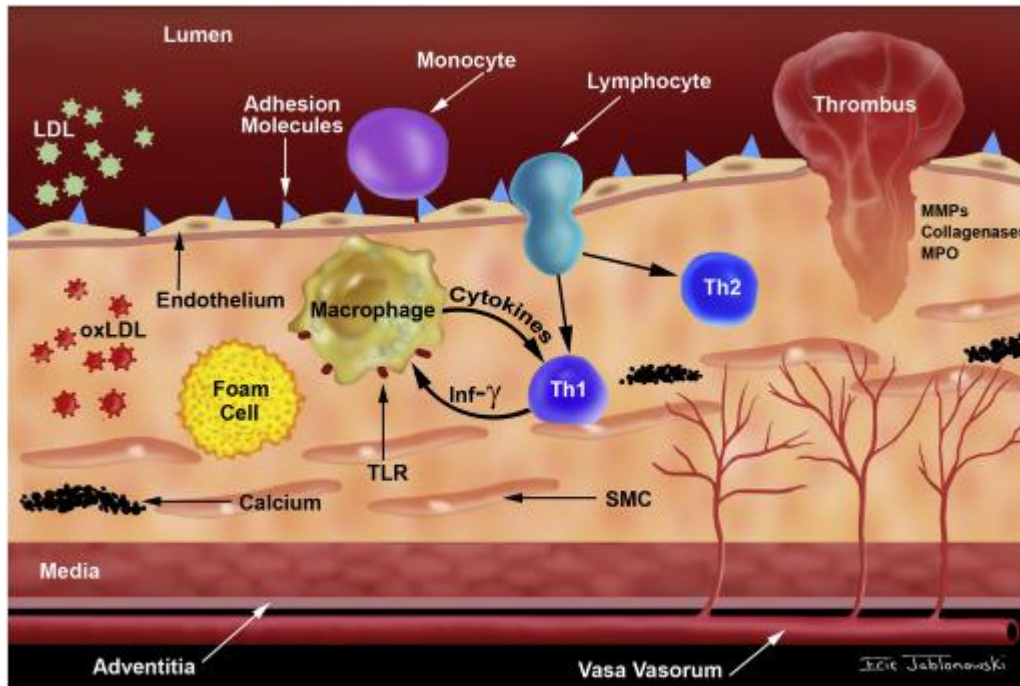
πλειονότητα αυτών (> 80%) θα ανακτήσει το προηγούμενο καλό επίπεδο με την επανέναρξη της θεραπείας (αλλά μερικοί δεν το κατορθώνουν), και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται αναλόγως. Υπάρχουν ορισμένοι προγνωστικοί παράγοντες στους οποίους η τροποποίηση αυτή της αγωγής θα ήταν πιθανότατα επιτυχής και αυτοί σχετίζονται κυρίως με την πρώιμη ΡΑ και τη διάρκεια της ύφεσης<sup>215</sup>.



## Φλεγμονή και αθηρωμάτωση

Οι κύριες αλλοιώσεις στην αθηροσκλήρωση χαρακτηρίζονται από εναπόθεση λιπιδίων σε τμήματα αρτηρίας που συνοδεύονται από υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, με αποτέλεσμα το σχηματισμό αθηροσκληρωτικής πλάκας. Η αθηροσκλήρωση θεωρείται χρόνια φλεγμονώδης νόσος<sup>216</sup>, καθώς η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας<sup>217</sup>. Λειτουργεί ως κοινή βάση για τις φυσιολογικές και παθολογικές αλλαγές σε όλη την έναρξη και ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Η ρήξη μίας αθηροσκληρωτικής πλάκας, η συσσώρευση αιμοπεταλίων και η θρόμβωση προκαλούν στένωση ή απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων, οδηγώντας σε οξύ καρδιαγγειακό σύμβαμα<sup>218,219</sup>.

Η φλεγμονή έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Στην αρχική φάση, παρατηρείται τραυματισμός του ενδοθηλίου, ακολουθεί ανώμαλος μεταβολισμός των λιπιδίων και αιμοδυναμική διαταραχή. Η αθηρογόνοια διαδικασία θεωρείται ότι συνοδεύεται από φλεγμονώδεις μεταβολές που προκαλούνται από τη ροή στα ECs<sup>220</sup>. Καθώς ενεργοποιούνται τα ECs, εκφράζουν MCP, IL-8, μόριο ICAM-1, μόριο VCAM-1, E-σελεκτίνη, P-σελεκτίνη, και άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες, που προσελκύουν λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα που συνδέονται με το ενδοθήλιο και διεισδύουν στο αρτηριακό τοίχωμα<sup>221</sup>. Πολλά κύτταρα και κυτοκίνες εμπλέκονται σε αυτήν τη διαδικασία όπως μακροφάγα, λεμφοκύτταρα (T και B), δένδριτικά κύτταρα (DCs), ECs, λείες μυϊκές ίνες των αγγείων και TNF- $\alpha$ <sup>222</sup>. Ένας μεγάλος αριθμός λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) τροποποιείται σε οξειδωμένη LDL (oxLDL) και συσσωρεύεται στο αγγειακό τοίχωμα συμβάλλοντας στην ανάπτυξη της αθηροσκληρωτικής πλάκας. Τα μονοκύτταρα διαφοροποιούνται σε μακροφάγα που πέπτουν την oxLDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (**εικόνα 5**)<sup>223</sup>.



Inf-γ; interferon gamma; MMPs: matrix metalloproteinases; MPO: myeloperoxidase; SMC: smooth muscle cells; Th1: lymphocyte T-helper 1; Th12: lymphocyte T-helper 2; TLR: toll like receptor

### Εικόνα 5. Η φλεγμονώδης διεργασία κατά το σχηματισμό αθηρωματικών αλλοιώσεων

Raggi P, Alexopoulos N, McLean D, Lerakis S. Assessment of risk in the asymptomatic patient. In: Non-invasive cardiovascular imaging. A multimodality approach. (Editor: Garcia MJ. Lippincott, Williams&Williams, 2011)

Τα προφλεγμονώδη μονοκύτταρα που εκφράζουν υψηλά επίπεδα Ly6C (Lymphocyte antigen 6 complex) παρουσιάζουν έναν τροπισμό για τις αθηροσκληρωτικές πλάκες και προσκολλώνται σε ECs που διεγείρονται από κυτοκίνες *in vitro*<sup>224</sup>. Άλλοι τύποι ανοσοκυττάρων, όπως DCs, T κύτταρα, B-κύτταρα και ουδετερόφιλα συμμετέχουν επίσης στη φλεγμονή εντός της πλάκας. Τα μυελοειδή κύτταρα έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον για αλλαγή της απόκρισης της έμφυτης ανοσίας. Μελέτες σε κονίκλους έδειξαν επίσης στοιχεία για πολλαπλασιασμό μυελοειδών κυττάρων σε αθηροσκληρωτικές βλάβες<sup>225</sup>.

Στα τελικά στάδια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, ένας μεγάλος αριθμός μακροφάγων και άλλων φλεγμονωδών κυτοκινών διεισδύουν στο τοίχωμα του αγγείου, εκκρίνουν MMPs και αποικοδομούν ίνες κολλαγόνου στην εξωκυττάρια θεμέλια ουσία της πλάκας, με αποτέλεσμα τη ρήξη αυτής, την αιμορραγία και θρόμβωση<sup>226,227</sup>. Τα ιστιοκύτταρα συμβάλλουν στο προφλεγμονώδες περιβάλλον<sup>228</sup>. Κατά την ενεργοποίησή τους, αυτά τα κύτταρα απελευθερώνουν ένα πλήθος μεσολαβητών και ενζύμων, τα οποία επηρεάζουν σημαντικά τη διεργασία της αθηρωμάτωσης.

Η συντονισμένη δράση όλων των προφλεγμονωδών σημάτων που λειτουργούν στην πλάκα όχι μόνο ενισχύει τη φλεγμονή, αλλά επίσης εμποδίζει την ανανέωση των δομικών στοιχείων που συμβάλλουν στη

μηχανική σταθερότητα του ιστού που φλεγμαίνει<sup>229</sup>. Μια ποικιλία προφλεγμονωδών αγγελιαφόρων απελευθερώνονται από ανοσοποιητικά και αγγειακά ECs, ενεργοποιώντας κυτοκίνες, χυμοκίνες, βιοδραστικές ενώσεις λιπιδίων και μόρια προσκόλλησης που διατηρούν και ενισχύουν την τοπική φλεγμονή και την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών.

Η CRP παράγεται κυρίως υπό την επίδραση IL-6, IL-1β και TNFα στο ήπαρ. Όταν ο ιστός έχει υποστεί βλάβη, ενεργοποιείται το σύστημα φλεγμονώδους απόκρισης. Μακροφάγα συσσωρεύονται στον κατεστραμμένο ιστό και απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες IL-6 και TNF-α, που διεγείρουν το ήπαρ να συνθέσει μεγάλες ποσότητες CRP. Άλλοι ιστοί, όπως ο λιπώδης ιστός μπορούν να συνθέσουν CRP υπό προφλεγμονώδη ερεθίσματα<sup>230</sup>. Η CRP μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει σε βλάβη των ECs των αγγείων, αναστέλλοντας την ανακατασκευή και τον πολλαπλασιασμό τους. Η φυσική μορφή της CRP είναι πενταμερής (pCRP), η οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία μετά από φλεγμονώδη ερεθίσματα<sup>231</sup>. Ως μη διαλυτό μονομερές η CRP (mCRP), εμπλέκεται στην έμφυτη ανοσία, ενεργοποιώντας τον καταρράκτη συμπληρώματος, την αγγειογένεση και τη θρόμβωση<sup>232-234</sup>. Τα επίπεδα της μπορούν συχνά να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την παρακολούθηση ασθενών με αθηροσκλήρωση<sup>235</sup>. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η CRP συνδέεται με την LDL-C και υπάρχει σε αθηροσκληρωτικές πλάκες. Δεν ανευρίσκεται στο υγιές αγγειακό τοίχωμα αλλά καθίσταται ανιχνεύσιμη στα αρχικά στάδια της αθηρογένεσης και συσσωρεύεται κατά την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης<sup>236</sup>. Θεωρείται προγνωστικός παράγοντας για καρδιαγγειακά επεισόδια και στο γενικό πληθυσμό τα επίπεδα CRP είναι σε θέση να προβλέψουν ανεξάρτητα τον κίνδυνο θνησιμότητας αλλά και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα<sup>237,238</sup>.

Η IL-6 είναι μια πλειοτροπική κυτοκίνη και χρησιμεύει για τη ρύθμιση της απόκρισης της οξείας φάσης και της χρόνιας φλεγμονής<sup>239</sup>. Τα επίπεδα της σε δείγματα αίματος ασθενών με στεφανιαία νόσο, βρέθηκαν υψηλότερα απ' ό,τι σε υγιή άτομα. Όσο πιο σοβαρή είναι η ασθένεια, τόσο υψηλότερος είναι αυτός ο φλεγμονώδης δείκτης<sup>240</sup>. Τα επίπεδά της αυξήθηκαν σημαντικά σε περιπτώσεις ρήξης πλάκας<sup>241</sup>. Η γενετική ανεπάρκειά της φαίνεται να ενισχύει τον σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών<sup>242</sup>.

Τα μόρια προσκόλλησης είναι πρωτεΐνες που μεσολαβούν στην επικοινωνία και προσκόλληση μεταξύ των κυττάρων και μεταξύ εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και κυττάρων. Συμμετέχουν στην αναγνώριση κυττάρων, την ενεργοποίηση, τη μεταγωγή σήματος, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και τη μετανάστευση μέσω αλληλεπιδράσεων με αντίστοιχους συνδέτες. Μεσολαβούν επίσης στη φλεγμονή ενός ιστού, στις ανοσοαποκρίσεις ενώ συμμετέχουν και ρυθμίζουν τη θρόμβωση. Τα μόρια προσκόλλησης παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών

πλακών<sup>243</sup>. Αυτά που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση είναι η οικογένεια σελεκτινών, η υπεροικογένεια ανοσοσφαιρίνης (IgSF) και η οικογένεια ιντεγκρινών.

Οι MMPs εκκρίνονται από διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων. Θεωρείται ότι μεσολαβούν στην εξέλιξη των αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων<sup>244</sup>. Οι MMP-9 και MMP-2 είναι μέλη της οικογένειας MMPs που σχετίζονται στενά με τη σταθερότητα των αθηροσκληρωτικών πλακών. Η MMP-9, επίσης γνωστή ως ζελατινάση Β, παράγεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα και λείες μυϊκές ίνες των αγγείων. Παίζει επίσης κρίσιμο ρόλο στην πρόοδο της αθηροσκλήρωσης. Έτσι, η απώλεια MMP-9 μείωσε το αθηροσκληρωτικό φορτίο σε όλη την αορτή και εξασθένησε τη διήθηση από μακροφάγα και την εναπόθεση κολλαγόνου<sup>245</sup>. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα MMP-9 σε ασταθείς πλάκες αθηροσκλήρωσης ήταν υψηλότερα απ' ό,τι στις σταθερές πλάκες και τους φυσιολογικούς μάρτυρες<sup>246</sup>.

Η MMP-2 είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την αγγειακή αναδιαμόρφωση και είναι ένα από τα βασικά ένζυμα που εμπλέκονται στον μηχανισμό αποδόμησης. Όταν το ενδοθήλιο καταστρέφεται, τα μονοκύτταρα / μακροφάγα και τα ECs εκκρίνουν MMP-2 που προωθεί την αποικοδόμηση της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών ινών μετά τον σχηματισμό πλάκας<sup>247</sup>. Στο αρχικό στάδιο της αθηροσκλήρωσης, ο ρόλος της MMP-2 έγκειται στην αποδυνάμωση της βασικής μεμβράνης του ενδοθηλίου και την περαιτέρω προώθηση της LDL-C στον έσω χιτώνα του αγγείου. Η ανεπάρκεια της MMP-2 μειώνει τον σχηματισμό αθηροσκληρωτικών πλακών σε ποντίκια με έλλειψη απολιποπρωτεΐνης E<sup>248,249</sup>.

## Ρευματοειδής αρθρίτιδα και λιπίδια

Στο γενικό πληθυσμό, έχει μελετηθεί σε βάθος η επίδραση του λιπιδαιμικού προφίλ στην εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου (CVD), ωστόσο είναι επισφαλές τα δεδομένα των μελετών αυτών να γενικευθούν και να ληφθούν υπόψη για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΡΑ χωρίς να συνεκτιμηθούν η επίδραση των θεραπευτικών παρεμβάσεων και η χρόνια φλεγμονή.

Η χοληστερόλη χρησιμοποιείται στη σύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών και πληθώρας ορμονών, κυρίως ορμονών του φύλου. Η απολιποπρωτεΐνη-B (ApoB), ως το κύριο πρωτεϊνικό σωματίδιο των λιποπρωτεϊνών, η λιποπρωτεΐνη (a) (Lp (a)), η λιποπρωτεΐνη μέσης πυκνότητας (IDL), η λιποπρωτεΐνη πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL) και η LDL-C, είναι υπεύθυνες για την έναρξη και πρόοδο της αθηροσκλήρωσης. Τα υψηλά επίπεδα λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ApoB, κυρίως LDL-C, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής CVD. Η LDL-C είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες κινδύνου για CVD. Ως εκ τούτου, είναι ένας σημαντικός θεραπευτικός στόχος τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της CVD σύμφωνα με τις παγκόσμιες οδηγίες δυσλιπιδαιμίας. Αντίθετα, έχει αποδειχθεί ότι η HDL-C διαθέτει αντιφλεγμονώδεις, αντιθρομβωτικές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η απολιποπρωτεΐνη A1 (ApoA1), η κύρια πρωτεΐνη της HDL-C, παράγεται ως επί το πλείστον στο λεπτό έντερο και το ήπαρ. Ο ρόλος της HDL-C είναι η πρόσληψη της χοληστερόλης που απελευθερώνεται στο πλάσμα από κύτταρα που αποπίπτουν και τμήματα μεμβρανών που υφίστανται αναδιοργάνωση και η επιστροφή της στο ήπαρ. Ο προστατευτικός ρόλος της HDL-C έγκειται στη μείωση των επιπέδων ελεύθερης χοληστερόλης στο πλάσμα και στην αποικοδόμηση των οξειδωμένων λιπαρών οξέων που ευθύνονται για τη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας<sup>250</sup>.

Σε ασθενείς με ΡΑ, η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των λιπιδίων και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι ασθενέστερη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Παρατηρείται μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ ολικής χοληστερόλης (TC), επιπέδων LDL-C και καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τάση την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ακόμα και σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα LDL-C σε έδαφος ενεργού φλεγμονής (lipid paradox in rheumatoid arthritis)<sup>251</sup>. Στην ενεργό φάση της νόσου, πιθανολογείται αυξημένος καταβολισμός των εστέρων χοληστερόλης με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της LDL-C αλλά και της HDL-C. Δεν έχει τεκμηριωθεί μειωμένη σύνθεση χοληστερόλης στο στάδιο αυτό. Η χορήγηση tofacitinib φαίνεται να παρεμβαίνει και να

καταστέλλει την ανωτέρω διεργασία καταβολισμού των λιπιδίων<sup>252,253</sup>. Ο περιορισμός της φλεγμονής μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής επάγει την αύξηση των επιπέδων των TC, LDL-C και HDL-C με τιμές λιπιδίων που τείνουν να ομαλοποιηθούν ή και να υπερβούν τις φυσιολογικές τιμές και βελτίωση του λόγου TC/HDL-C<sup>254-257</sup>. Ωστόσο, η επίδραση του κάθε φαρμάκου επί του λιπιδαιμικού προφίλ είναι διαφορετική και η περιορισμένη σειρά τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σχετικά με αυτό το θέμα, δυσχεραίνει την αξιολόγηση αυτής της επίδρασης.

Είναι αξιοσημείωτα τα αποτελέσματα της μελέτης TEAR (treatment of early aggressive rheumatoid arthritis). Σε αυτή την προοπτική μελέτη παρατήρησης διάρκειας 2 ετών, αξιολογήθηκαν οι μεταβολές των λιπιδίων και των δεικτών φλεγμονής σε ασθενείς με PA που τυχαιοποιήθηκαν σε 2 ομάδες: Αρχικά αυτοί που ελάμβαναν μονοθεραπεία με MTX έναντι αυτών που ελάμβαναν ETC και εν συνεχεία αυτοί που ελάμβαναν μονοθεραπεία με MTX έναντι αυτών που ελάμβαναν τριπλό θεραπευτικό σχήμα με MTX, σουλφασαλαζίνη και HCQ<sup>258</sup>. Η μελέτη αυτή ανέδειξε συνεχή αύξηση των TC, LDL-C και HDL-C με ταυτόχρονη μείωση του DAS28 score, της TKE και CRP στους πρώτους 6 μήνες και μια μεταγενέστερη μείωση λιπιδίων σε όλες τις ομάδες των ασθενών. Κατέδειξε ακόμα ότι η σοβαρότητα της συστηματικής φλεγμονής ήταν αντιστρόφως ανάλογη των επιπέδων των λιπιδίων<sup>259</sup>. Το τριπλό θεραπευτικό σχήμα σχετίστηκε με χαμηλότερη LDL-C και λόγο TC/HDL-C καθώς και με υψηλότερη τιμή HDL-C, πιθανότατα λόγω της παρουσίας της HCQ<sup>260</sup>. Η χορήγηση αντι-TNF σχετίστηκε με ελαφρώς υψηλότερη πιθανότητα υπερλιπιδαιμίας (HR 1.41, 95% CI 0.99-2.00) σε σχέση με τη MTX. Ωστόσο, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε μη στατιστικά σημαντική αύξηση της υπερλιπιδαιμίας με τη χορήγηση INX, ADM ή GO για 12-24 εβδομάδες (OR 1.54, 95%CI 0.9-2.66)<sup>253</sup>. Σε κάποιες μεμονωμένες μελέτες διατυπώνεται η άποψη της αύξησης των επιπέδων της HDL-C με τη χορήγηση των ADM και ETC<sup>254,261</sup>.

Μια προοπτική μελέτη κοόρτης ασθενών που ελάμβαναν συνθετικά DMARDS ή αντι-TNF ή συνδιασμό αυτών ανέδειξε βελτίωση της HDL-cholesterol efflux capacity (cec), δηλαδή αποκάλυψε και ποιοτικές επιδράσεις επί των λιπιδίων<sup>262</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη της Νορβηγίας τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς που ελάμβαναν MTX έναντι αυτών που ελάμβαναν MTX και ADM και προτάθηκαν πιθανές αντι-αθηρωματικές ιδιότητες για αυτά τα φάρμακα όπως βελτίωση της HDL-cec με τη χορήγηση MTX και επίδραση στη πρόσληψη χοληστερόλης από τα μακροφάγα με τη χορήγηση ADM<sup>261</sup>.

Ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών αναφέρει αύξηση των επιπέδων της TC και LDL-C με τη χορήγηση ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-6<sup>250,253,263</sup>. Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης RCT (MEASURE) στην οποία τυχαιοποιήθηκαν δύο ομάδες (η μία ελάμβανε MTX και TCZ και η άλλη MTX

και placebo) ανέδειξε υψηλότερες τιμές TC, LDL-C και τριγλυκεριδίων (TGs) στο πρώτο έτος θεραπείας για την ομάδα του TCZ. Ωστόσο, παρά τις ποσοτικές διαταραχές των λιπιδίων έχει προταθεί πως το TCZ ενέχεται και σε ποιοτικές τροποποιήσεις της σύνθεσης των λιπιδίων όπως μείωση των αθηρογόνων μορίων του αμυλοειδούς A και της Lp(a)<sup>264</sup>. Ίδια αποτελέσματα παρουσίασε και η μελέτη ADACTA που συνέκρινε τη χρήση ADM και TCZ<sup>257</sup>. Οι τροποποιήσεις επί των λιπιδίων ήταν παρόμοιες στους ανταποκριθέντες και μη ανταποκριθέντες ασθενείς στη θεραπεία κάτι που συνηγορεί υπέρ της πιθανής μη συμμετοχής της ανταπόκρισης στη θεραπεία στους μηχανισμούς πρόκλησης των αλλαγών αυτών στα λιπίδια.

Τα δεδομένα για τις επιδράσεις των RIX και ABC επί των λιπιδίων είναι περιορισμένα. Στη διάρκεια του προηγούμενου έτους δύο μικρές μελέτες αναφέρουν αύξηση της TC και HDL-C με τη χορήγηση RIX. Στη μία εκ των δύο μελετών, η αύξηση αυτή παρατηρήθηκε μόνο στους ανταποκριθέντες στη θεραπεία, ενώ στην άλλη οι τιμές λιπιδίων άρχισαν να αποκλίνουν από τις φυσιολογικές μετά το πρώτο έτος θεραπείας<sup>255,256</sup>.

Η επίδραση των λιπιδίων στην εκδήλωση CVD σε έδαφος PA αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερου ενδιαφέροντος και συνεχούς έρευνας. Σε μια αναδρομική μελέτη ανάλυσης δεδομένων από RCT με 3.986 ασθενείς με PA (οι οποίοι ελάμβαναν TCZ ως μονοθεραπεία ή συνδυασμό TCZ και csDMARD) μόνο ο οριακός λόγος TC/HDL-C και οι μεταβολές των δεικτών φλεγμονής φαίνεται να ενοχοποιούνται για μείζον καρδιαγγειακό σύμβαμα σε διάρκεια παρακολούθησης 3.5 ετών<sup>263</sup>. Σε μία πρόσφατη μελέτη των Η.Π.Α, εκτιμήθηκε η εκδήλωση καρδιαγγειακού συμβάματος βάσει των επιπέδων των λιπιδίων ανάμεσα σε ασθενείς με PA και υγιείς μάρτυρες. Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε μια μη γραμμική σχέση μεταξύ LDL-C, HDL-C, και καρδιαγγειακών συμβαμάτων τόσο στην ομάδα των ασθενών όσο και στους μάρτυρες. Το γεγονός αυτό, επιβεβαιώνει προηγούμενες υποθέσεις σχετικά με την ύπαρξη αλληλεπιδράσεων μεταξύ των λιπιδίων και της φλεγμονής στην εκδήλωση CVD στους ασθενείς με PA<sup>265</sup>. Η φλεγμονή φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και ο ρόλος των ποσοτικών και ποιοτικών μεταβολών των λιπιδίων απαιτεί μια σειρά μελετών για να αποσαφηνιστεί. Μελέτες που στοχεύουν την ανάδειξη της σχέσης των λιπιδίων, της φλεγμονής και της συνοδού συνεισφορά τους στον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς με PA βρίσκονται εν εξελίξει στις Η.Π.Α<sup>266</sup>.

## Βιολογικοί παράγοντες και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η εισαγωγή των βιολογικών παραγόντων στη θεραπευτική «φαρέτρα» με την επίτευξη αναστολής του TNF-α προσέφεραν σημαντική πρόοδο στη θεραπεία των χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων κι έθεσαν τις βάσεις για στοχευμένη θεραπεία. Σε σύγκριση με τα παραδοσιακά DMARDs, οι αναστολείς του TNF-α εμφανίζονται με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, και αυτό διότι επιτυγχάνουν ταχύτερη έναρξη δράσης, καθώς και μεγαλύτερη αναστολή της ανάπτυξης δομικών βλαβών.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, των δεδομένων ομάδων παρατήρησης, κατέληξε στο αποτέλεσμα της συνολική μείωσης κατά 54% του κινδύνου όλων των περιστατικών καρδιαγγειακής νόσου (CVD) σε χρήστες αντι-TNF σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν csDMARDs. Παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου CVD σε ασθενείς που παρουσιάζουν καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με αντι-TNF<sup>267,268</sup>. Επιπλέον, η μεγαλύτερη διάρκεια της θεραπείας φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο. Μια πρόσφατη μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο, έδειξε ότι οι ασθενείς με PA που έλαβαν για πρώτη φορά τα εν λόγω φάρμακα είχαν 40% μείωση των ποσοστών εμφράγματος μυοκαρδίου σε σύγκριση με τους λαμβάνοντες csDMARDs. Είναι ενδιαφέρον, ότι σε παρόμοιες αναλύσεις, τα ποσοστά εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν ίδια στους λαμβάνοντες αντι-TNF σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν csDMARDs (HR 0,99, 95% CI 0,54, 1,81)<sup>269,270</sup>.

Οι αναφορές σχετικά με τη σχέση μεταξύ της θεραπείας με αντι-TNF και της καρδιακής ανεπάρκειας είναι αμφιλεγόμενες. Μετά την εύρεση αυξημένων επιπέδων TNF σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, διεξήχθησαν μελέτες με χρήση αυτών ως θεραπεία για καρδιακή ανεπάρκεια. Καμία δεν απέδειξε όφελος και μία ανέφερε χειρότερα αποτελέσματα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αντι-TNF<sup>271,272</sup>. Κατά συνέπεια, άρχισαν να αντενδείκνυνται αυτά τα φάρμακα σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια. Μια πρώιμη μελέτη σε ασθενείς με PA ανέφερε μείωση της επίπτωσης της καρδιακής ανεπάρκειας στους χρήστες αντι-TNF, αλλά αργότερα νεότερα δεδομένα έδειξαν στατιστικά μη σημαντική διαφορά<sup>273,274</sup>.

Τα δεδομένα είναι περιορισμένα όσον αφορά τη σχέση μεταξύ των μη αντι-TNF bDMARDs και CVD. Η μεγαλύτερη μελέτη μέχρι σήμερα, στις Η.Π.Α., με περισσότερους από 47.000 ασθενείς φανερώνει ότι τα ποσοστά CVD ήταν υψηλότερα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αντι-TNF σε σύγκριση με το ABC (HR 1.28, 95% CI 1.04 έως 1.56)<sup>275</sup>. Μερικές μικρές πιλοτικές μελέτες έχουν δείξει ωφέλιμες επιδράσεις του RIX στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τα λιπιδαιμικά προφίλ, ενώ αντίθετα τα μειωμένα επίπεδα κυκλοφορούντων IgG που σχετίζονται με μακροχρόνια θεραπεία με RIX



μπορεί να προσδώσουν ένα προαθηρογόνο αποτέλεσμα<sup>276-278</sup>. Υπάρχουν ιδιαίτερες ανησυχίες σχετικά με τα ποσοστά CVD σε ασθενείς που λαμβάνουν TCZ, καθώς ο αποκλεισμός της IL-6 σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης<sup>263</sup>. Μια πολύ μικρή μελέτη από τη Νορβηγία αναγνώρισε βελτιώσεις στην ταχύτητα παλμικού κύματος (υπερηχογραφικός δείκτης αθηρωμάτωσης) σε 36 ασθενείς που έλαβαν RIX και TCZ σε διάστημα 12 μηνών και καμία μεταβολή σε ασθενείς που έλαβαν ABC<sup>255</sup>. Ωστόσο, δεδομένου του μικρού αριθμού των ασθενών και της περιορισμένης παρακολούθησης, είναι δύσκολο να εξαχθούν ισχυρά συμπεράσματα από αυτά τα δεδομένα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.

## Η στεφανιαία νόσος στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Ο επιπολασμός της αθηροσκληρωτικής στεφανιαίας νόσου (CAD) αυξάνεται σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα ή ο συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος. Παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος πρόωρου θανάτου σε ασθενείς με PA. Αυτό οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στη CVD, ιδιαίτερα CAD.

Η αναφερόμενη επίπτωση και επιπολασμός της CAD σε ασθενείς με PA ποικίλλει ανάλογα με τις εκδηλώσεις της νόσου, τον πληθυσμό που αξιολογήθηκε ή / και τις μεθόδους διαλογής και διάγνωσης που χρησιμοποιήθηκαν<sup>279-285</sup>. Μια μετα-ανάλυση 24 μελετών παρατήρησης που περιελάμβαναν 111.758 ασθενείς κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας από CAD ήταν 59% υψηλότερος σε ασθενείς με PA από ό,τι στον γενικό πληθυσμό<sup>286</sup>. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με την εμφάνιση συμπτωμάτων, προτού οι ασθενείς να πληρούν τα επίσημα κριτήρια ταξινόμησης για τη διάγνωση της PA<sup>287-289</sup>.

Σε ασθενείς με PA, η χρόνια φλεγμονή μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης, ίσως μέσω των επιδράσεων των κυτοκινών. Μη φυσιολογικές λειτουργίες των T-λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων και των δενδριτικών κυττάρων, ανοσοσυμπλέγματα, ανωμαλίες πήξης, οξειδωτικό στρες ή συνδυασμός αυτών των παραγόντων είναι δυνατόν να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία. Μερικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν<sup>290-296</sup>:

- Αλλαγές στο ενδοθήλιο λόγω κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων και κυτοκινών
- Υπερπηκτική κατάσταση λόγω αυξημένων επιπέδων ινωδογόνου, παράγοντα von Willebrand, αναστολέα του ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 ή / και άλλων παραγόντων οξείας φάσης

• Άμεση αγγειακή βλάβη, με εξάντληση των κυκλοφορούντων προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>293,297,298</sup>

• Φλεγμονή στον αρθρικό υμένα, η οποία συμβαίνει επίσης στο αγγειακό τοίχωμα<sup>299</sup>, με την ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ των ασθενών με θετικά ACPAs<sup>300</sup>. Μη φυσιολογικές, ανοσολογικές αποκρίσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν T-κύτταρα και δένδριτικά κύτταρα, έχουν περιγραφεί για την αθηροσκληρωτική πλάκα<sup>301,302</sup>.

Η φλεγμονή μπορεί να επιδεινώσει την αντίσταση στην ινσουλίνη και να μειώσει τη λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων<sup>303,304</sup>. Αυτές οι μεταβολικές αλλαγές συμβάλλουν στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση και στην υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικών καρδιακών παθήσεων που χαρακτηρίζουν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Ο συνδυασμός της κοιλιακής παχυσαρκίας, της υπεργλυκαιμίας, της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης (αναφέρεται διαφορετικά ως μεταβολικό σύνδρομο, σύνδρομο X) σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης CAD και καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με PA. Αυτό ανεδείχθη σε μια μελέτη 88 ασθενών με πρώιμη PA, 66 ασθενών με μακροχρόνια PA και 85 μάρτυρες<sup>305,306</sup>. Το μεταβολικό σύνδρομο υπήρχε στο 31% των ασθενών με πρώιμη PA, στο 42% αυτών με μακροχρόνια PA και στο 11% των μαρτύρων. Επιπλέον, τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν υψηλότερα score όσον αφορά την ασβεστοποίηση στεφανιαίων αγγείων όπως αυτή ανιχνεύθηκε με τη βοήθεια υπολογιστικής τομογραφίας (CT).

Σε μια μελέτη από την British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR), τα ποσοστά του εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) εξετάστηκαν σε 8670 ασθενείς που έλαβαν αναστολείς TNF και συγκρίθηκαν με το ποσοστό του MI μεταξύ 2170 ασθενών με ενεργό νόσο που έλαβαν csDMARDs<sup>307</sup>. Παρατηρήθηκαν τα ακόλουθα ευρήματα:

- Δεν υπήρξε μείωση του MI στην κοόρτη των αναστολέων TNF: λόγος συχνότητας εμφάνισης 1,44 (95% CI 0,56-3,67).
- Στο υποσύνολο των ασθενών που έλαβαν αναστολείς TNF και ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εντός έξι μηνών σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανταποκρίθηκαν, τα ποσοστά MI ήταν χαμηλότερα στους ανταποκριθέντες σε σύγκριση με τους μη ανταποκριθέντες

Είναι διαθέσιμα μακροπρόθεσμα δεδομένα παρακολούθησης από τη BSRBR για τη PA, στην οποία παρατηρήθηκε ότι ο μειωμένος κίνδυνος MI μεταξύ των ασθενών με αναστολείς TNF παραμένει και σε εκείνους που λαμβάνουν μη βιολογικά DMARDs (λόγος κινδύνου [HR] 0,61, 95% CI 0,41-0,89)<sup>308</sup>.

Συνολικά, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών συνάδουν με την αντίληψη ότι η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στο MI μεταξύ των ασθενών με PA, μια άποψη που υποστηρίζεται επίσης από μια μελέτη που συνέκρινε την παθολογία της στεφανιαίας αρτηρίας μεταξύ 41 νεκρών ασθενών με PA και 82 ατόμων ομάδας ελέγχου. Λιγότερη αθηροσκλήρωση υπήρχε σε άτομα με PA, αλλά παρατηρήθηκε περισσότερη φλεγμονή και παρουσία ασταθούς πλάκας σε εκείνους με PA έναντι των μαρτύρων<sup>309</sup>.

Η συνεχιζόμενη, επίμονη ενεργότητα της νόσου μπορεί να είναι απαραίτητη για την πρόκληση επιτάχυνσης της αθηροσκλήρωσης. Σε μια μελέτη στη Βόρεια Σουηδία στην οποία συμμετείχαν 79 ασθενείς με πολύ πρώιμη PA και 44 μάρτυρες, η πρόωρη εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης αξιολογήθηκε με μέτρηση της εξαρτώμενης από την ενδοθηλιακή διαστολή ροής διαμέτρου και του πάχους του ενδοθηλίου<sup>310</sup>. Δεν υπήρχαν σημεία αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα PA σε σύγκριση με τους μάρτυρες, αν και οι δείκτες ορού που υποδηλώνουν ενδοθηλιακή ενεργοποίηση ήταν σημαντικά αυξημένοι στους ασθενείς.

Τα αυτοαντισώματα έναντι της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (anti-oxLDL) έχουν επίσης προταθεί ως παράγοντας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο που παρατηρείται στη PA, αλλά η συνολική κλινική τους επίδραση παραμένει αβέβαιη<sup>311</sup>.

Η στεφανιαία αρτηρίτιδα είναι μια σπάνια επιπλοκή της ρευματοειδούς αγγειίτιδας και είναι απίθανο να είναι αιτία MI απουσία άλλης εμπλοκής οργάνων.

## I. Παράγοντες κινδύνου

Οι «παραδοσιακοί» παράγοντες κινδύνου για CAD στον γενικό πληθυσμό περιλαμβάνουν την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα, τον σακχαρώδη διαβήτη, την ηλικία και τη δυσλιπιδαιμία. Μία μελέτη δείχνει ότι, με εξαίρεση το κάπνισμα, αυτοί οι παράγοντες κινδύνου δεν απαντώνται με μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες με PA από ό,τι σε γυναίκες χωρίς PA. Αυτό, αποδείχθηκε καλύτερα σε μια μελέτη στην οποία συγκρίθηκαν οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις σε γυναίκες με και χωρίς PA<sup>312</sup>. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων για διαβήτη, υπέρταση, κάπνισμα ή δυσλιπιδαιμία.

Σε μελέτες που περιελάμβαναν άνδρες και γυναίκες, έχουν αναφερθεί διαφορές στον επιπολασμό της υπέρτασης, του διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας μεταξύ ατόμων με PA και του γενικού πληθυσμού, αν και τα στοιχεία είναι αντικρουόμενα<sup>313</sup>. Άλλες μελέτες σημείωσαν αυξημένο επιπολασμό των παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με PA, ιδιαίτερα σε

ασθενείς με μακροχρόνια νόσο<sup>306,314</sup>. Αυτά τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου παίζουν ρόλο, αλλά μπορούν να εξηγήσουν μόνο ένα μικρό μέρος του αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας στη PA.

Η άσκηση, ακόμη και μέτριου βαθμού έχει προστατευτική δράση έναντι της στεφανιαίας νόσου και θνησιμότητας όλων των αιτιών. Για διάφορους λόγους, πολλοί ασθενείς με PA ασκούνται λιγότερο από το απαιτούμενο, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο καρδιακών παθήσεων. Για παράδειγμα, μια μελέτη 298 Σουηδών ασθενών παρατήρησε ότι στο 47% η σωματική δραστηριότητα δεν ήταν σύμφωνη με τις συστάσεις για τη δημόσια υγεία<sup>315</sup>.

Οι αυξημένοι δείκτες συστηματικής φλεγμονής σχετίζονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο CAD. Ο πιο μελετημένος δείκτης στον γενικό πληθυσμό και σε αυτούς με PA είναι η CRP. Σε μια μελέτη, για παράδειγμα, τα επίπεδα CRP ήταν σημαντικά υψηλότερα σε γυναίκες με PA και καρδιακές παθήσεις σε σύγκριση με εκείνες με καρδιακές παθήσεις, αλλά χωρίς PA (μέσο επίπεδο CRP 0,87 έναντι 0,34 mg / dL, αντίστοιχα)<sup>312</sup>.

Υπάρχουν πολλοί άλλοι παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης στον γενικό πληθυσμό. Μερικά από αυτά έχουν επίσης αξιολογηθεί σε ασθενείς με PA.

- Οι ασθενείς με PA φαίνεται να έχουν σημαντικά μεγαλύτερο φορτίο αθηροσκληρωτικών καρωτιδικών πλακών, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία γενικευμένης αθηροσκλήρωσης. Ο επιπολασμός των καρωτιδικών πλακών όπως ανιχνεύεται υπερηχογραφικά συσχετίζεται με τη διάρκεια της PA<sup>281,316</sup>.
- Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα σχετικά με την αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (cIMT) σε ασθενείς με PA<sup>283,316,317</sup>.
- Η ασβεστοποίηση της στεφανιαίας αρτηρίας που εκτιμάται με τη βοήθεια CT, ένα εύρημα που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κλινικής στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, είναι πιο συχνή σε ασθενείς με εγκατεστημένη PA από ό,τι σε ασθενείς με πρώιμη PA ή υγιείς μάρτυρες<sup>306,318,319</sup>.
- Η χρήση GC σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με PA, με τη χρήση υψηλότερων δόσεων να σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο<sup>320,321</sup>. Αυτή η επίδραση φαίνεται να είναι πιο έντονη στους ασθενείς που έχουν θετικό RF. Σε μια μελέτη 603 ασθενών με θετικό RF που ελάμβαναν GC ο κίνδυνος για καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν μεγαλύτερος από εκείνους τους ασθενείς που ήταν οροαρνητικοί<sup>322</sup>. Μερικοί προτείνουν ότι η χορήγηση GC αυξάνει τον κίνδυνο CAD μέσω των επιδράσεών της στα επίπεδα λιποπρωτεϊνών.

• Η λειτουργία της HDL-C ως αντιαθηρογόνο σωματίδιο επηρεάζεται ή μεταβάλλεται. Μία μορφή χοληστερόλης HDL-C που δεν είναι προστατευτική έναντι καρδιαγγειακών παθήσεων μπορεί να βρεθεί σε ορισμένους ασθενείς με PA. Η HDL-C με προφλεγμονώδη δράση *in vitro* βρίσκεται σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο και αυξημένα επίπεδα HDL-C και αυξάνεται σε ασθενείς με PA σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Σε μια μελέτη παρατήρησης, αυτή η μορφή HDL-C συσχετίστηκε σημαντικά με ενεργό νόσο<sup>323,324</sup>. Επιπλέον, η ικανότητα της HDL-C να εξάγει χοληστερόλη από αθηροσκληρωτικές πλάκες είναι μειωμένη σε ασθενείς με ενεργό PA και βελτιώνεται όταν μειώνεται η φλεγμονή<sup>325,326</sup>.

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις αλληλεπίδρασης μεταξύ κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και του επιπέδου φλεγμονής στη PA. Σε μια διαχρονική μελέτη 487 ασθενών, ένα υποσύνολο ασθενών παρουσίασε ταχεία πρόοδο του cIMT, για μια περίοδο τριών ετών<sup>327</sup>. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι προγνωστικοί παράγοντες για ταχεία πρόοδο του cIMT περιελάμβαναν τόσο τους συνήθεις παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όσο και την τιμή της ΤΚΕ. Σε μια ξεχωριστή μελέτη, εκτιμήθηκε ότι το 30% των καρδιαγγειακών συμβάντων στη PA οφείλονταν στην ενεργότητα της νόσου και την παρουσία θετικού RF<sup>328</sup>.

## II. Κλινικές εκδηλώσεις

Οι κλινικές εκδηλώσεις συμπτωματικής CAD σε ασθενείς με PA είναι συνήθως παρόμοιες με εκείνες ασθενών χωρίς PA. Ωστόσο, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με PA έχουν κλινικά σιωπηλή CAD από ό,τι άτομα παρόμοιων δημογραφικών στοιχείων του γενικού πληθυσμού<sup>287</sup>.

Οι ασθενείς με PA ενδέχεται να παρουσιάσουν πιο σοβαρά οξεία στεφανιαία σύνδρομα σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς PA. Σε μια σουηδική μελέτη κοόρτης στην οποία συμμετείχαν 1135 ασθενείς με PA και οξεία στεφανιαία σύνδρομα που εντοπίστηκαν σε μια εθνική βάση δεδομένων, οι ασθενείς με PA παρουσίαζαν συχνότερα αιφνίδιο καρδιακό θάνατο, MI, υψηλότερα επίπεδα τροπονίνης και υψηλότερη συχνότητα επιπλοκών κατά τη διάρκεια νοσηλείας, σε σύγκριση με τους ασθενείς του γενικού πληθυσμού<sup>329</sup>.

Είναι αβέβαιο γιατί οι ασθενείς με PA και CAD είναι λιγότερο πιθανό να αναφέρουν πόνο στο θώρακα πριν ή κατά τη διάρκεια καρδιαγγειακού συμβάντος. Πιθανές εξηγήσεις είναι ότι οι ασθενείς με ενεργό αρθρίτιδα έχουν μειωμένη κινητικότητα, επομένως είναι λιγότερο πιθανή η πρόκληση στηθαγχικού άλγους. Επίσης η χρήση ΜΣΑΦ, GC ή DMARDs μεταβάλλει την αντίληψη του πόνου.

## Πρόληψη και διαχείριση της στεφανιαίας νόσου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Τα βασικά στοιχεία για την πρόληψη και τη διαχείριση της CAD σε ασθενείς με PA είναι η επιθετική ρύθμιση των κλασικών παραγόντων κινδύνου και η βελτιστοποίηση της αντιφλεγμονώδους και ανοσοτροποποιητικής θεραπείας για την επίτευξη αποτελεσματικού ελέγχου της νόσου.

Αυτή η προσέγγιση συνάδει με τις συστάσεις της EULAR<sup>330</sup>. Η πρόληψη (είτε πρωτογενής είτε δευτερογενής) και η θεραπεία της CAD είναι γενικά παρόμοια σε ασθενείς με ή χωρίς PA, αλλά επηρεάζονται από παράγοντες που σχετίζονται με τη PA και παρόμοιες διαταραχές. Έχουν καταβληθεί σημαντικές προσπάθειες για την ποσοτικοποίηση της αύξησης του κινδύνου σε ασθενείς με PA, η οποία προκύπτει από πολλαπλούς αλληλεπιδρώντες παράγοντες. Ορισμένα ζητήματα ιδιαίτερης ανησυχίας στη PA που ενδέχεται να επηρεάσουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων περιλαμβάνουν:

- Επιδράσεις της συστηματικής φλεγμονής στη CAD
- Ζητήματα που σχετίζονται με την ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης χαμηλής δόσης με ΜΣΑΦ
- Οφέλη και ανεπιθύμητες ενέργειες των GC και άλλων θεραπειών της PA, συμπεριλαμβανομένων μη βιολογικών και βιολογικών DMARDs

### I. Εκτίμηση κινδύνου

Χρησιμοποιούμε επικυρωμένα μοντέλα καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το μοντέλο κινδύνου Framingham και το 2013 American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) μοντέλο υπολογισμού CVD, αν και είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτά τα μοντέλα υποεκτιμούν τον κίνδυνο στη PA<sup>331,332</sup>. Το Qrisk2, ένα μοντέλο υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου του γενικού πληθυσμού που εφαρμόστηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο<sup>333</sup>, βρέθηκε να υπερεκτιμά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε μια ομάδα ασθενών με PA<sup>334</sup>.

Μία μέθοδος υπολογισμού κινδύνου σε ασθενείς με PA έχει προταθεί και από την ομάδα της EULAR, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που πληρούν τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα τρία κριτήρια: θετικό RF και / ή ACPA, διάρκεια νόσου μεγαλύτερη από 10 έτη και παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων της νόσου. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ομάδα πρότεινε τον πολλαπλασιασμό του εκτιμώμενου κινδύνου από τα συνήθη μοντέλα (Systematic Coronary Risk Evaluation –SCORE που χρησιμοποιείται συχνά

στην Ευρώπη ή το μοντέλο κινδύνου Framingham που χρησιμοποιείται συχνά στις Ηνωμένες Πολιτείες), με συντελεστή 1,5<sup>330</sup>.

Μια άλλη μέθοδος που αναπτύχθηκε για την εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου ειδικά για ασθενείς με PA είναι η διευρυμένη βαθμολογία πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου για PA (ERS-RA). Η βαθμολογία περιλαμβάνει τέσσερις μεταβλητές που συνέβαλαν, μαζί με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, στην ακριβέστερη εκτίμηση κινδύνου σε σύγκριση με τη χρήση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου μόνο<sup>335</sup>. Σε αυτά περιλαμβάνονται η ενεργότητα της νόσου (Clinical Disease Activity Index >10 versus ≤10) , η αναπηρία (modified Health Assessment Questionnaire disability index >0.5 versus ≤0.5), η καθημερινή χρήση πρεδνιζόνης και η διάρκεια της νόσου (≥10 έναντι <10 ετών ). Τα δεδομένα επιβεβαιώνουν και ενισχύουν τη σημασία της συνεκτίμησης συγκεκριμένων κλινικών παραγόντων εκτός από τον κλασικό κίνδυνο κατά την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στη PA. Η απόδοση του ERS-RA είναι παρόμοια με τον κίνδυνο ACC / AHA x 1,5 στην πρόβλεψη κινδύνου. Ωστόσο, και τα δύο μοντέλα φαίνεται να υποεκτιμούν τον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με PA<sup>336</sup>.

## II. Γενικά μέτρα πρόληψης

Συνιστάται μια στρατηγική πρόληψης σε ασθενείς με PA που είναι ανάλογη με αυτήν του γενικού πληθυσμού για τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων και καρδιαγγειακών θανάτων, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες ειδικών<sup>330</sup>. Αυτό περιλαμβάνει τον εντοπισμό τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου για στεφανιαία νόσο και παρεμβάσεις όπως:

- Διακοπή καπνίσματος
- Μείωση λιπιδίων
- Υγιεινή διατροφή
- Μέτρια άσκηση
- Έλεγχο βάρους
- Έλεγχο της αρτηριακής πίεσης

### Έλεγχος αρτηριακής πίεσης

Η αρτηριακή πίεση σε ασθενείς με PA μπορεί να αυξηθεί σε μέτριο βαθμό με πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται, συμπεριλαμβανομένων των ΜΣΑΦ, των γλυκοκορτικοειδών και της λεφλουνομίδης<sup>337,338</sup>. Έτσι, η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης πριν και μετά την έναρξη τέτοιων φαρμάκων, με έναρξη ή ρύθμιση της ανθυπερτασικής θεραπείας κρίνεται

αναγκαία για τη διατήρηση του βέλτιστου ελέγχου της αρτηριακής πίεσης. Η έγκαιρη έναρξη των DMARDs στους περισσότερους ασθενείς δύναται να περιορίσει την τακτική χρήση ΜΣΑΦ και να μειώσει την ανάγκη για GC.

## Άσκηση

Μπορεί να είναι δύσκολο ή αδύνατο για ασθενείς με PA και ενεργό αρθρίτιδα στις αρθρώσεις των κάτω άκρων να εκτελέσουν το επιθυμητό επίπεδο αερόβιας άσκησης. Τα προγράμματα άσκησης πρέπει να καθοδηγούνται από έναν φυσιοθεραπευτή και να είναι προσαρμοσμένα στη σοβαρότητα της νόσου και στο προηγούμενο επίπεδο δραστηριότητας κάθε ασθενούς.

## III. Μείωση λιπιδίων με στατίνες

Η πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη της CVD με στατίνη προβλέπεται σε ασθενείς με PA ακολουθώντας παρόμοιες οδηγίες με αυτές των ασθενών χωρίς PA. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι επαρκή, για να δικαιολογήσουν τη χρήση στατινών σε ασθενείς των οποίων η μόνη ένδειξη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η παρουσία PA. Η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με τον κίνδυνο CVD βάσει των επιπέδων λιπιδίων στη PA περιπλέκεται από τη διαπίστωση ότι υψηλότερα επίπεδα φλεγμονής σε ασθενείς με PA έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερα επίπεδα λιπιδίων. Η κατάσταση των λιπιδίων σε ασθενείς με PA ελέγχεται συχνά μη ευνοϊκή λόγω φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των TCZ, INX, MTX και RIX<sup>339</sup>.

Δεδομένου του χαμηλού ποσοστού σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, της υπολιπιδαιμικής και αντιφλεγμονώδους δράσης τους<sup>340</sup>, φαίνεται λογικό να υπάρχει χαμηλότερο όριο για έναρξη στατινών σε ασθενείς με ενεργό PA. Ωστόσο, παρά αυτά τα πιθανά οφέλη, η χρήση τους δεν πρέπει να θεωρείται υποκατάστατο άλλων παρεμβάσεων για μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ή υποκατάστατο χορήγησης DMARDs<sup>341</sup>.

Παρά την αναγνώρισή της ως αναδυόμενου παράγοντα κινδύνου για CAD, η PA δεν αποτελεί ένδειξη κατηγορίας I για τη μείωση των λιπιδίων ως πρωταρχική στρατηγική πρόληψης για CVD στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ορισμένοι ειδικοί έχουν προτείνει ότι η διάγνωση της PA μπορεί να συνιστά κίνδυνο ισοδύναμο με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ότι οι ασθενείς με PA θα πρέπει να τίθενται τακτικά σε υπολιπιδαιμική αγωγή<sup>341,342</sup>. Αυτό το ζήτημα παραμένει αμφιλεγόμενο, καθώς οι στατίνες δε στερούνται παρενεργειών και η επίδρασή τους στην επιβράδυνση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης στη PA δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Παρά την έλλειψη αναγνώρισης της PA ως επίσημου παράγοντα κινδύνου για CAD, η μείωση των λιπιδίων με στατίνη μπορεί να είναι μια αποτελεσματική στρατηγική πρωτογενούς πρόληψης για CVD σε επιλεγμένους ασθενείς στον γενικό πληθυσμό,



συμπεριλαμβανομένων υγιών ατόμων με φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων και αυξημένη CRP.

Η χρήση στατίνης (ατορβαστατίνη) για την πρωτογενή πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων στη PA έχει αξιολογηθεί σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 3002 ασθενείς (με νόσο >10 χρόνια ή άνω των 50 ετών) χωρίς γνωστή CVD<sup>343</sup>. Στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ατορβαστατίνη (40 mg ημερησίως) δεν επετεύχθη στατιστικά σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (λόγος κινδύνου [HR] 0,66, 95% CI 0,39-1,11) και η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα (διάμεση παρακολούθηση 2,5 ετών) λόγω χαμηλότερου από τον αναμενόμενο αριθμό καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ωστόσο, παρά την ανακρίβεια αυτής της εκτίμησης, ο βαθμός μείωσης του κινδύνου με στατίνη ήταν συγκρίσιμος με αυτόν σε δοκιμές που είχαν πραγματοποιηθεί προηγουμένως σε άτομα χωρίς PA<sup>344</sup>. Τα δεδομένα ασφάλειας ήταν καθησυχαστικά για τη χρήση στατινών σε ασθενείς με PA υπό θεραπεία με DMARDs. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών σε άτομα που ελάμβαναν στατίνες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, τα επίπεδα LDL-C ήταν 29,8 mg / dL χαμηλότερα σε ασθενείς που ελάμβαναν ατορβαστατίνη<sup>345</sup>.

Μια μελέτη κοόρτης με βάση τον πληθυσμό των ασθενών με PA που έλαβαν θεραπεία με DMARDs διαπίστωσε ότι η θνησιμότητα όλων των αιτιών μειώθηκε κατά 21% σε ασθενείς που έλαβαν στατίνες σε σύγκριση με παρόμοιους ασθενείς που δεν είχαν αυτούς τους παράγοντες (HR 0,79, 95% CI 0,68-0,91 απόλυτος κίνδυνος θνησιμότητας 32,6 έναντι 42,6 / 1000 ανθρωποέτη)<sup>345</sup>. Αυτά τα οφέλη ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν σε τυχαιοποιημένες δοκιμές στον γενικό πληθυσμό. Μια άλλη μελέτη που έδειξε όφελος για καρδιαγγειακές παθήσεις σε ασθενείς με PA, διαπίστωσε ότι η εντατική θεραπεία με στατίνη (με ροσουβαστατίνη) προκάλεσε μείωση της αθηρωματικής πλάκας της καρωτίδας και των επιπέδων LDL-C<sup>346</sup>.

Στην RCT TRACE RA που περιγράφηκε παραπάνω, τα άτομα που έλαβαν ατορβαστατίνη είχαν χαμηλότερα επίπεδα CRP σε σύγκριση με εκείνα που έλαβαν εικονικό φάρμακο (μέση τιμή CRP 2,59 έναντι 3,60 mg / L)<sup>343</sup>. Μια RCT που περιελάμβανε 116 ασθενείς εξέτασε τη μείωση των λιπιδίων και την αντιφλεγμονώδη αποτελεσματικότητα της ατορβαστατίνης σε ασθενείς με ενεργό PA και διαπίστωσε επίσης μια στατιστικά σημαντική αλλά μέτρια μείωση της CRP<sup>340</sup>. Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για τον έλεγχο των επιδράσεων των στατινών σε ασθενείς με PA. Αυτές οι δοκιμές θα πρέπει να εξετάσουν τη σχέση μεταξύ της ενεργότητας της νόσου, των επιπέδων των λιπιδίων, της φλεγμονής και του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>347</sup>.

#### IV. DMARDs για τον έλεγχο της φλεγμονής

Ο αποτελεσματικός έλεγχος της ενεργότητας της νόσου φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο CVD. Σε μια προοπτική μελέτη, τα δεδομένα παρατήρησης υποδηλώνουν ότι ο αυστηρός έλεγχος της φλεγμονής στη PA με χορήγηση θεραπειών που μειώνει αποτελεσματικά την αρθρική φλεγμονή μπορεί να επηρεάσει ευνοϊκά ορισμένους παράγοντες κινδύνου CVD και να μειώσει την ανάπτυξη και την εξέλιξη της<sup>348</sup>.

Αυτά τα δεδομένα είναι ισχυρότερα για τη θεραπεία με MTX ή αναστολείς TNF<sup>330</sup>. Επιπλέον, περιορισμένα δεδομένα παρατήρησης υποδηλώνουν ότι τα bDMARDs και η MTX σχετίζονται με συγκρίσιμο κίνδυνο νοσηλείας για καρδιαγγειακά συμβάντα σε ηλικιωμένους ασθενείς με PA<sup>349</sup>.

Ένας από τους μηχανισμούς που μπορεί να συμβάλει στη μείωση του κινδύνου είναι η μειωμένη αθηρογόνος δράση των λιπιδίων που σχετίζεται με τη μείωση της φλεγμονής<sup>350</sup>. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της χρόνιας φλεγμονής και του μεταβολισμού των λιπιδίων είναι πολύπλοκη και όχι πλήρως κατανοητή. Σε ασθενείς με PA και μετρίως ελεγχόμενη ενεργότητα της νόσου, τα επίπεδα της TC και LDL-C μπορεί να είναι χαμηλότερα από ό,τι σε υγιή άτομα<sup>347,351</sup>. Επίσης, βιολογικοί παράγοντες που στοχεύουν προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως TNF-α και IL-6, και οι JAK αναστολείς, οι οποίοι μπορούν να καταστέλλουν τη φλεγμονή, φαίνεται, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως να αυξάνουν τα επίπεδα των λιπιδίων<sup>352-354</sup>. Επιπλέον, ορισμένοι παράγοντες, όπως το TCZ, μπορούν ουσιαστικά να αυξήσουν την TC, τα TGs, την HDL-C και την LDL-C<sup>355</sup>. Σε μια προοπτική αξιολόγηση 20 ασθενών με ενεργό PA που έλαβαν TCZ, οι προαθηρογόνες μεταβολές στο προφίλ των λιπιδίων δε σχετίζονταν με αλλαγές στην ενεργότητα της νόσου<sup>356</sup>. Η μακροπρόθεσμη επίδραση στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα είναι άγνωστη. Οι ασθενείς με μη ευνοϊκό προφίλ λιπιδίων θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με στατίνη σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες.

Παραδείγματα βελτιωμένων καρδιαγγειακών αποτελεσμάτων σε άτομα υπό θεραπεία με DMARDs περιλαμβάνουν:

- MTX - Η μετα-ανάλυση του 2011 και του 2015 διαπίστωσε ότι η χρήση MTX συσχετίστηκε με μείωση κατά 21% έως 28% σε όλα τα συμβάντα CVD<sup>357,358</sup>, η οποία ήρθε να προστεθεί σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2010 με παρόμοια ευρήματα μιας προστατευτικής επίδρασης της MTX στον κίνδυνο CVD<sup>359</sup>. Παρατηρήθηκαν ευνοϊκές επιδράσεις της θεραπείας με MTX στους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου σε μια μελέτη που παρακολούθησε 40 ασθενείς με πρώιμη PA (διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους) που έλαβαν MTX και πρεδνιζόνη για ένα έτος<sup>360</sup>. Μετρήθηκαν τα επίπεδα των λιπιδίων και προσδιορίστηκε υπερηχογραφικά ο cIMT (carotid intima-media thickness) ως δείκτης της αθηροσκλήρωσης. Μετά το έτος θεραπείας, ο cIMT μειώθηκε, σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς, αν και τα επίπεδα αίματος LDL-

C αυξήθηκαν. Αυτά τα ευρήματα μπορούν να εξηγηθούν εν μέρει με in vitro δεδομένα, τα οποία υποδηλώνουν ότι η MTX μπορεί να περιορίσει την μετατροπή αφρωδών κυττάρων σε μονοκύτταρα και μακροφάγα<sup>361</sup>.

Μια μελέτη κοόρτης 1240 ασθενών με PA σε ένα κλινικό κέντρο στη Βόρεια Αμερική επιχείρησε να ερευνήσει το ενδεχόμενο οφέλους επιβίωσης μεταξύ εκείνων που έλαβαν MTX<sup>362</sup>. Μετά την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, ο κίνδυνος θανάτου λόγω CVD αποδείχθηκε σημαντικά χαμηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν MTX σε σύγκριση με εκείνους που δεν έλαβαν (HR 0,3, 95% CI 0,2-0,7).

- Αναστολείς TNF-α - Μια μετα-ανάλυση του 2015 διαπίστωσε ότι οι αναστολείς TNF-α συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο όλων των συμβάντων CVD (λόγος κινδύνου [RR] 0,70, 95% CI 0,54-0,90), συμπεριλαμβανομένου του MI (RR 0,59, 95% CI 0,36-0,97) και του εγκεφαλικού επεισοδίου (RR 0,57, 95% CI 0,35-0,92)<sup>357</sup>. Για παράδειγμα, μία μελέτη που περιελήφθηκε στη μετα-ανάλυση του 2015 παρατήρησε ευεργετικές επιδράσεις των TNF-α αναστολέων στον κίνδυνο CVD. Σε αυτήν την αναδρομική μελέτη 983 Σουηδών ασθενών με PA, εκείνοι που έλαβαν αναστολέα TNF συγκρίθηκαν με ασθενείς με PA που δεν έλαβαν θεραπεία με ένα από αυτά τα φάρμακα<sup>363</sup>. Τα ποσοστά εμφάνισης νέων καρδιαγγειακών επεισοδίων για ασθενείς που έλαβαν αναστολείς TNF-α συγκριτικά με αυτούς χωρίς θεραπεία ήταν 1,4 και 3,5 ανά 100 ανθρωποέτη, αντίστοιχα (RR 0,46, 95% CI 0,25-0,85).

Το καρδιαγγειακό όφελος των αναστολέων TNF μπορεί να περιορίζεται σε ασθενείς με PA των οποίων η αρθρίτιδα ανταποκρίνεται σε αυτούς τους παράγοντες. Αυτό φάνηκε σε μια μελέτη που χρησιμοποίησε δεδομένα 10.840 ασθενών με PA<sup>364</sup>. Τα ποσοστά MI εκτιμήθηκαν σε 8670 ασθενείς που έλαβαν αναστολείς TNF-α και 2170 ασθενείς που έλαβαν μη βιολογικά DMARDs. Συνολικά, και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοια ποσοστά εμφάνισης MI. Ωστόσο, οι ασθενείς των οποίων η ενεργότητα της νόσου μειώθηκε με θεραπεία αναστολέα TNF-α εντός των πρώτων έξι μηνών της θεραπείας είχαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο MI σε σύγκριση με εκείνους που συνέχισαν να έχουν ενεργό νόσο.

## V. Πρόγνωση

Η CVD συμβάλλει σημαντικά στον αυξημένο κίνδυνο πρόωρου θανάτου σε ασθενείς με PA. Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα μπορεί να είναι πιο σοβαρά σε ασθενείς με PA απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, οι ασθενείς με PA και οξέα στεφανιαία σύνδρομα έχουν αυξημένη βραχυπρόθεσμη θνησιμότητα σε σύγκριση με μάρτυρες από τον γενικό πληθυσμό που εμφανίζουν συμβάντα παρόμοιου τύπου και σοβαρότητας, ακόμη και μετά από προσαρμογή για προηγούμενες συννοσηρότητες, δημογραφικά στοιχεία, μορφωτικό επίπεδο και τύπο οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (λόγος κινδύνου

επτά ημερών [HR] 1,44, 95% CI 1,14-1,82, 30 ημερών HR 1,36, 95% CI 1,13-1,64)<sup>365</sup>.

## Μηχανισμοί των φαρμάκων που μειώνουν τα λιπίδια σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο

Η μείωση των λιπιδίων με στατίνες σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία έχει αποδεδειγμένο όφελος επιβίωσης τόσο για την πρωτογενή πρόληψη (δηλαδή, σε ασθενείς χωρίς κλινικές ενδείξεις CAD) όσο και για τη δευτερογενή πρόληψη (δηλαδή, σε ασθενείς με εγκατεστημένη CAD). Οι στατίνες μπορεί επίσης να είναι ευεργετικές σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι μηχανισμοί με τους οποίους καθίσταται ευεργετική η θεραπεία μείωσης των λιπιδίων (ιδιαίτερα με στατίνες), δεν εξηγούνται πλήρως από τη συγκέντρωση της LDL-C στον ορό κατά την έναρξη ή μετά τη θεραπεία<sup>366-371</sup>. Αν και οι στατίνες προκαλούν πιθανώς υποστροφή της αθηροσκλήρωσης, μια βελτίωση της έκβασης μπορεί να αποδειχθεί ήδη από έξι μήνες<sup>372,373</sup>. Μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων ενηλίκων με πρώτη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου διαπίστωσε ότι η χρήση στατινών συσχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα εμφάνισης αυτής ως MI και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αυτής ως σταθερή στηθάγχη<sup>374</sup>. Αυτές οι παρατηρήσεις υποδηλώνουν έναν μηχανισμό οφέλους με τις στατίνες που μπορεί να περιλαμβάνουν ακόμα και ασταθείς στεφανιαίες βλάβες.

Μεταξύ των μηχανισμών που μπορεί να εμπλέκονται είναι η σταθεροποίηση της πλάκας, η μείωση της φλεγμονής, η αναστολή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και η μειωμένη θρομβογένεση<sup>375,376</sup>.

Η υποστροφή των αθηροσκληρωτικών βλαβών μπορεί να συμβεί με τη μείωση των λιπιδίων, χωρίς αλλαγή στο πάχος του αγγειακού τοιχώματος και μπορεί να είναι κλινικά σημαντική<sup>377</sup>. Ένας περιορισμός στις αρτηριογραφικές μελέτες είναι η σχετική έλλειψη ευαισθησίας στις μορφολογικές μεταβολές του αθηρώματος, οι οποίες μπορούν να χαρακτηριστούν καλύτερα από την ενδοστεφανιαία υπερηχογραφία (ICUS)<sup>378</sup> ή από μικρές αλλαγές, οι οποίες μπορεί να είναι ανιχνεύσιμες με άλλες τεχνικές όπως την υπερηχογραφία για τη μέτρηση του cIMT<sup>379</sup>, την υπολογιστική τομογραφία δέσμης ηλεκτρονίων για την ανίχνευση ασβεστοποίησης της στεφανιαίας αρτηρίας<sup>380</sup> ή την MRI<sup>377</sup>.

Το όφελος της μείωσης των λιπιδίων αποδεικνύεται από την παρατήρηση ότι σε διάφορες μελέτες, η αγγειογραφία των στεφανιαίων έχει δείξει αυξήσεις στη διάμετρο του αυλού στα δύο και τέσσερα χρόνια ή μικρότερο βαθμό εξέλιξης της στένωσης σε τρία χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με στατίνη<sup>381,382</sup>.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τον ακριβή χρόνο υποχώρησης της αθηροσκλήρωσης, ιδιαίτερα της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, μετά τη θεραπεία με στατίνη. Αυτό το ζήτημα αντιμετωπίστηκε με χρήση μαγνητικής τομογραφίας υψηλής ανάλυσης για την αξιολόγηση αθηρωματικής πλάκας αορτής και καρωτίδας. Δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στους έξι μήνες<sup>377</sup>, αλλά σημειώθηκε προοδευτική υποχώρηση στους 12 και 24 μήνες<sup>383</sup>. Η πρώτη αλλαγή, που παρατηρήθηκε στους 12 μήνες, ήταν η μείωση του μεγέθους της πλάκας ακολουθούμενη από αύξηση της περιοχής του αυλού λόγω της αρτηριακής αναδιαμόρφωσης<sup>383</sup>.

Η ρήξη της πλάκας της στεφανιαίας αρτηρίας αποτελεί το κύριο συμβάν στους περισσότερους ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Επιπλέον, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι πολλοί από αυτούς τους ασθενείς έχουν πολλαπλές ασταθείς πλάκες σε διαφορετικές στεφανιαίες αρτηρίες, γεγονός που υποδηλώνει εκτεταμένη φλεγμονή στην στεφανιαία κυκλοφορία.

Ζωικά μοντέλα και μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι η θεραπεία με στατίνη μπορεί να μειώσει το ρυθμό ανάπτυξης της πλάκας και να σταθεροποιήσει τις αθηροσκληρωτικές πλάκες που έχουν ραγεί καθώς και αυτές που είναι ευάλωτες σε ρήξη<sup>378,384-386</sup>. Μία μελέτη 131 ασθενών αξιολόγησε το αποτέλεσμα δωδεκάμηνης θεραπείας με ατορβαστατίνη χρησιμοποιώντας ICUS<sup>378</sup>. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η ατορβαστατίνη μείωσε την πρόοδο του μέσου όγκου ή πάχους πλάκας (1,2 έναντι 9,6 mm<sup>3</sup> για το εικονικό φάρμακο) και αύξησε την ηχογένεια της πλάκας, υποδηλώνοντας μια αλλαγή στη σύνθεσή της (από πλούσια σε λιπίδια, σε πλούσια σε ινωτικά και ασβεστοποιημένα στοιχεία) που αντιστοιχεί σε αυξημένη σταθερότητα πλάκας και μειωμένη τάση για ρήξη.

Μια ποικιλία παραγόντων μπορεί να συμβάλει στην παθογένεση της ρήξης της πλάκας και στην πρόκληση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων<sup>387,388</sup>. Ένα σημαντικό αποτέλεσμα της θεραπείας με στατίνη μπορεί να είναι η διατήρηση της ακεραιότητας της ινώδους κάψας της πλάκας, προστατεύοντας την έτσι από επικείμενη ρήξη. Αυτό υποβοηθείται από την αναστολή του πολλαπλασιασμού των μακροφάγων, τη μειωμένη έκφραση MMPs και του ιστικού παράγοντα (που προάγει το σχηματισμό θρόμβου) από μακροφάγα, και από την αύξηση του ιστικού αναστολέα της MMP-1<sup>385,389,390</sup>.

Ο τρόπος με τον οποίο οι στατίνες μπορεί να επηρεάσουν τη φλεγμονώδη απόκριση δεν είναι καλά κατανοητός. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι η εξασθένιση της προσκόλλησης των φλεγμονωδών κυττάρων με αναστολή της κύριας βήτα-2 ιντεγκρίνης, LFA-1 (leukocyte function antigen-1)<sup>391,392</sup>. Ωστόσο, η πραβαστατίνη έχει αντιφλεγμονώδη δράση αλλά δεν επηρεάζει αυτήν την ιντεγκρίνη<sup>391</sup>. Άλλοι συνεισφέροντες παράγοντες μπορεί να περιλαμβάνουν μειωμένη λιπιδίωση ενδοκυττάρων πρωτεϊνών και μειωμένη έκφραση μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας τάξης II σε

αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, σε απόκριση στην ιντερφερόνη, μειώνοντας την επακόλουθη ενεργοποίηση Τ-λεμφοκυττάρων<sup>392,393</sup>. Η πτώση της CRP που προκαλείται από στατίνες ίσως εν μέρει να οφείλεται σε μειωμένη έκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών από τα μονοκύτταρα που διεγείρουν την απελευθέρωση πρωτεϊνών οξείας φάσης<sup>394</sup>.

Αναστροφή της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας - Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι ένα συχνό εύρημα σε στεφανιαίες αρτηρίες με αθηροσκλήρωση, ένα χαρακτηριστικό της οποίας είναι η επαγωγή αγγειοσυστολής από την ακετυλοχολίνη παρά την αναμενόμενη, αγγειοδιαστολή που προκαλείται από το μονοξείδιο του αζώτου<sup>395-397</sup>. Ο φυσιολογικός αρτηριακός τόνος του λείου μυός προκύπτει από ισορροπία αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσταλτικών (π.χ. ενδοθηλίνης) επιδράσεων, με την αγγειοδιαστολή να κυριαρχεί στην κατάσταση ηρεμίας. Οι περισσότερες<sup>395-398</sup>, αλλά όχι όλες<sup>399</sup> οι μελέτες, έχουν δείξει ότι η αγγειοσυστολή που σχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μπορεί να ελαττωθεί ή να καταργηθεί ύστερα από θεραπεία με στατίνη, μια επίδραση που μπορεί να βελτιώσει τη συνολική ικανότητα αγγειοδιαστολής και το απόθεμα ροής αίματος του μυοκαρδίου εντός έξι εβδομάδων<sup>400-404</sup>.

Μειωμένη θρομβογένεση - Ο σχηματισμός θρόμβου στο σημείο της ρήξης της πλάκας φαίνεται να αντιπροσωπεύει τα περισσότερα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Η μείωση των λιπιδίων, ιδιαίτερα με τη θεραπεία με στατίνη, έχει ποικίλα αποτελέσματα που μπορεί να μειώσουν τον σχηματισμό θρόμβων<sup>405</sup>. Αυτά περιλαμβάνουν:

- Μειωμένη έκφραση του ιστικού παράγοντα σε ενδοθηλιακά κύτταρα και από μακροφάγα στην αθηροσκληρωτική πλάκα<sup>389,406</sup>.
- Μειωμένη ενεργοποίηση προθρομβίνης και παραγωγή θρομβίνης<sup>407,408</sup>.
- Βελτιωμένο ινωδολυτικό προφίλ<sup>409</sup>.
- Μειωμένη ενεργοποίηση αιμοπεταλίων<sup>410-412</sup>, πιθανώς εν μέρει από αντιοξειδωτική δράση<sup>412</sup>.

Αυτές οι αλλαγές είτε είναι ανεξάρτητες, είτε εξηγούνται εν μέρει από τη μείωση της χοληστερόλης<sup>409,412</sup>.

Μείωση των κοιλιακών αρρυθμιών - Μια κύρια αιτία καρδιακής θνησιμότητας σε ασθενείς με CAD είναι ο αιφνίδιος θάνατος, ο οποίος οφείλεται κυρίως σε απειλητική για τη ζωή κοιλιακή ταχυαρρυθμία. Η μείωση των λιπιδίων σε ασθενείς με CAD μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρδιακού θανάτου και, σε μελέτες ασθενών με εμφυτεύσιμο απινιδωτή, μείωσε τη συχνότητα εμφάνισης, απειλητικής για τη ζωή κοιλιακής αρρυθμίας (ασταθή κοιλιακή ταχυκαρδία ή κοιλιακή μαρμαρυγή)<sup>413,414</sup>.

Η θεραπεία με στατίνη έχει μια ποικιλία άλλων επιδράσεων που μπορεί να συμβάλουν στη βελτίωση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς με CAD:

- Μειωμένη προσκόλληση μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο<sup>415</sup>. Η προσέλκυση μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα είναι σημαντική για την έναρξη και την πρόοδο μιας αθηροσκληρωτικής βλάβης.
- Μειωμένη οξειδωτική τροποποίηση της LDL-C, η οποία θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης<sup>416,417</sup>.
- Αυξημένη κινητοποίηση και διαφοροποίηση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων, γεγονός που υποδηλώνει πιθανό ρόλο στο σχηματισμό νέων αγγείων<sup>418,419</sup>.
- Υπάρχει κάποια μεταβλητότητα μεταξύ των στατινών και φιβρατών στο ινωδογόνο πλάσματος και το ιξώδες, τα οποία μπορεί να είναι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Αρκετές μικρές μελέτες διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα ινωδογόνου στο πλάσμα αυξάνονται με την ατορβαστατίνη και τη λοβαστατίνη, μπορεί να αυξηθούν ή να μειωθούν με την πραβαστατίνη και γενικά είναι αμετάβλητα με τη σιμβαστατίνη ή τη φλουβαστατίνη<sup>409,420,421</sup>. Παρόμοια ποικιλία παρουσιάζεται και με τις φιμπράτες. Το ινωδογόνο στο πλάσμα τείνει να αυξάνεται με τη γεμφιβροζίλη και να μειώνεται με τη φαινοφιμπράτη<sup>422</sup>.

Τα κατώτατα όρια για την έναρξη φαρμακευτικής αγωγής και των στόχων της θεραπείας, δεν έχουν ορισθεί σαφώς<sup>330</sup>. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να εικάζουν, ότι τα όρια αυτά πρέπει να διαφέρουν από το γενικό πληθυσμό. Απουσιάζουν οι συστάσεις για τη συχνότητα εκτίμησης των λιπιδίων σε ασθενείς με PA που λαμβάνουν αγωγή. Περιλαμβάνονται μόνο για τα tofacitinib και TCZ. Παραμένει ασαφές εάν η αξιολόγηση της σύνθεσης και λειτουργίας των λιπιδίων έχει πρόσθετη αξία για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στη PA, εκτός του ποσοτικού προσδιορισμού των λιπιδίων<sup>423</sup>.

Συνοψίζοντας, η υπερλιπιδαιμία αποτελεί τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στη PA και συνεπώς έναν ελκυστικό στόχο στην προσπάθεια διαχείρισης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Η φαρμακευτική αγωγή οδηγεί σε μείωση της φλεγμονής και επάγει ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές στα λιπίδια αν και έχουν προταθεί ορισμένες άμεσες επιδράσεις του φαρμάκου επί των λιπιδίων. Εν τούτοις, τα προκύπτοντα καρδιαγγειακά οφέλη και η σχετική επίδραση των μεταβολών των λιπιδίων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο στη PA δεν είναι πλήρως κατανοητά. Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας στη PA εξελίσσονται, αλλά υπάρχει αβεβαιότητα όσον αφορά τη συχνότητα εκτίμησης των λιπιδίων και τους στόχους της θεραπείας.

## Διαχείριση καρδιαγγειακού κινδύνου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η ολοκληρωμένη διαχείριση του καρδιαγγειακού κινδύνου περιλαμβάνει τρεις βασικούς άξονες. Πρώτον, είναι απαραίτητος ο έλεγχος της ενεργότητας της νόσου με τη χορήγηση ειδικής φαρμακευτικής αγωγής. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR 2017 προτείνεται η κατά το δυνατό μικρότερη δόση συντήρησης με κορτικοειδή ώστε ο ασθενής να μην υποτροπιάζει, με ταυτόχρονο όφελος τη μείωση της πιθανότητας CVD<sup>330</sup>. Δεύτερον, είναι επιτακτική η ανάγκη εξατομίκευσης του υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου λαμβάνοντας υπόψη τη γενετική προδιάθεση, τα φάρμακα, τα χαρακτηριστικά της νόσου αλλά και τους «κλασικούς» παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, τα λιπίδια, την αρτηριακή υπέρταση και τις τιμές σακχάρου. Η EULAR προτείνει την αξιολόγηση αυτή τουλάχιστον μία φορά κάθε 5 έτη με ταυτόχρονες οδηγίες για αλλαγή του τρόπου ζωής (φυσική άσκηση, σύσταση για διακοπή καπνίσματος) και ιδιαίτερα όταν πραγματοποιείται τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής (για παράδειγμα αλλαγή βιολογικού παράγοντα)<sup>424</sup>. Τέλος, δεδομένου ότι το 75% των επισκέψεων των ασθενών με PA αφορά ρευματολογικές κλινικές, είναι απαραίτητη η ευαισθητοποίηση των ρευματολόγων στη γενικότερη ανίχνευση άλλων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη CVD<sup>425</sup>.

Οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν βασικούς «πυλώνες» της σύγχρονης θεραπείας των αυτοάνοσων νοσημάτων κι ο κατάλογος τους συνεχώς αυξάνεται. Βελτιώνουν τη λειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου (αντι-TNFα) αλλά και το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών, ύστερα από μια πρόσκαιρη αύξηση των τιμών των λιπιδίων τους πρώτους μήνες θεραπείας. Στο σημείο αυτό υπεισέρχεται επίσης κι ο ρόλος των ποιοτικών επιδράσεων επί των λιπιδίων που είναι καθοριστικός στη διαδικασία της αρτηριοσκλήρυνσης. Είναι σκόπιμη η μελέτη των επιδράσεων για κάθε κατηγορία φαρμάκων όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η σύγκρισή τους είναι σχετικά επισφαλής δεδομένου του μικρού αριθμού μελετών και του περιορισμένου αριθμού ασθενών που μετέχουν σε αυτές. Τέλος, είναι απαραίτητη η συνειδητοποίηση από πλευράς των κλινικών ιατρών πως η αντιμετώπιση του κινδύνου αυτού στη PA οφείλει να είναι πολύπλευρη και να περιλαμβάνει έναν ολοκληρωμένο μηχανισμό έναντι του πολύπλοκου συνδυασμού των κοινών αλλά και των σχετιζομένων ειδικά με τη νόσο παραγόντων για την εμφάνιση CVD.



## ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

---

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΤΕΡΩΝ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ,  
ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΑΝΤΙΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ  
ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ  
ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

Μελέτη παρατήρησης με προοπτικό σχεδιασμό

## Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η παρακολούθηση Ελλήνων ασθενών με ΡΑ, οι οποίοι τίθενται σε θεραπεία με νεότερους βιολογικούς παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή επικεντρώνεται στην καταγραφή της επίδρασης των φαρμάκων αυτών στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Για τον ανωτέρω λόγο, πραγματοποιήθηκε εκτενής έλεγχος του φλεγμονώδους φορτίου και της ενεργότητας της νόσου, του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών, υπολογισμός του τίτλου των αυτοαντισωμάτων έναντι της oxLDL και τέλος έλεγχος της παρουσίας αθηρωμάτωσης μέσω υπερηχοτομογραφίας των κοινών καρωτίδων.

Μέσω αυτής της μελέτης, επιχειρείται για πρώτη φορά στον ελληνικό πληθυσμό η ανωτέρω καταγραφή και μάλιστα σε ένα αυστηρώς ορισμένο και αντιπροσωπευτικό δείγμα ασθενών.

## Ασθενείς και μέθοδοι

### Ασθενείς

Η μελέτη διενεργήθηκε στα εξωτερικά ιατρεία της ρευματολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ). Συμπεριελήφθησαν ασθενείς με ΡΑ που παρακολουθούνταν από τον Μάιο του 2016 έως και τον Οκτώβριο του 2021. Συμμετείχαν επίσης ασθενείς που παρακολουθούνταν από ιδιώτες ρευματολόγους της πόλης των Ιωαννίνων. Στην πλειονότητά τους ήταν κάτοικοι της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια κατάταξης των ACR/EULAR 2010 (πίνακας 3) για τη νόσο<sup>18</sup>.

Τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη παρουσιάζονται στον **πίνακα 3**.

---

#### Κριτήρια εισόδου στη μελέτη

---

- Πλήρωση κριτηρίων ACR/EULAR 2010 για την κατάταξη της ΡΑ
- Ηλικία 18-65 ετών
- Ασθενείς χωρίς προηγούμενη λήψη βιολογικού παράγοντα
- Λήψη φαρμακευτικής αγωγής βάσει θεραπευτικού πρωτοκόλλου
- Ενυπόγραφη συγκατάθεση ασθενούς για συμμετοχή στη μελέτη

---

#### Πίνακας 3

---

Κριτήρια αποκλεισμού για τη μελέτη θεωρήθηκαν αυτά που παρουσιάζονται στον **πίνακα 4**.

---

#### **Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη**

---

- Ηλικία άνω των 65 ετών
- Ιστορικό καπνίσματος
- Εγκατεστημένη στεφανιαία νόσος ή θετικό οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου
- Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας ή βαλβιδοπαθειών
- Νεοπλασία
- Χρόνια νεφρική νόσος
- Γνωστή ηπατοπάθεια ή μεταβολικό σύνδρομο
- Παχυσαρκία (Body Mass Index-BMI>30)
- Ενδοκρινολογικές διαταραχές (σακχαρώδης διαβήτης, υποθυρεοειδισμός)
- Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, β-αποκλειστών ή θυροξίνης

---

#### **Πίνακας 4**

Εισήχθησαν συνολικά 70 ασθενείς που πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια. Συμπεριελήφθησαν επίσης 31 υγιείς εθελοντές που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου πριν την έναρξη bDMARD.

## Μέθοδοι

Κατά την είσοδό τους στη μελέτη, σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε:

- ✓ Καταγραφή δημογραφικών δεδομένων
- ✓ Φυσική εξέταση-εκτίμηση βαρύτητας της νόσου
- ✓ Πλήρης εργαστηριακός έλεγχος
- ✓ Μέτρηση τίτλου αυτοαντισωμάτων έναντι oxLDL (anti-oxLDL)
- ✓ Απεικονιστικός έλεγχος-υπέρηχος κοινών καρωτίδων

Οι ασθενείς ελάμβαναν ήδη MTX ή LFN και πρεδνιζόνη σε σταθερές δόσεις σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ξεκίνησαν τη λήψη βιολογικού παράγοντα ύστερα από αποτυχία κλινικοεργαστηριακής βελτίωσης με λήψη csDMARDs.

Ορίσθηκαν συνολικά 3 επισκέψεις, η πρώτη προ της έναρξης βιολογικού παράγοντα, η δεύτερη 3 μήνες μετά και η τελευταία 6 μήνες μετά.

### I. Καταγραφή δημογραφικών δεδομένων

Στην καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων περιλαμβάνονταν η ηλικία, το φύλο και η διάρκεια νόσου.

### II. Φυσική εξέταση

Πραγματοποιήθηκε πλήρης φυσική εξέταση ανά σύστημα. Κατά την κλινική εξέταση, δόθηκε ιδιαίτερη βαρύτητα στην αναζήτηση σημείων καρδιαγγειακής νόσου, όπως φυσημάτων, οιδημάτων κάτω άκρων, ενώ γινόταν και ψηλάφηση περιφερικών σφύξεων, μέτρηση συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε καθιστή θέση και μέτρηση παλμών. Επίσης υπολογίστηκε το BMI μετρώντας ύψος και βάρος.

Από το μυοσκελετικό σύστημα, εκτιμήθηκε η πρωινή δυσκαμψία, ο αριθμός επώδυνων στη ψηλάφηση αρθρώσεων (Tender Joint Count) και των οιδηματωδών αντίστοιχα αρθρώσεων (Swollen Joint Count) όπως αυτές προσδιορίζονται κατά την επισκόπηση και ψηλάφηση. Επειδή, στην καθημερινή κλινική πράξη, η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου μέσω μεμονωμένων παραμέτρων έχει οδηγήσει σε μεθοδολογικά προβλήματα, αναπτύχθηκαν αρκετοί δείκτες που λαμβάνουν υπόψη περισσότερες της μίας παραμέτρους. Μία παράμετρος είναι και ο δείκτης ενεργότητας της νόσου (disease activity score) DAS, ο οποίος περιλαμβάνει δύο κλινικές κι αντικειμενικές ταυτόχρονα παραμέτρους, το συνολικό αριθμό των επώδυνων και οιδηματωδών αρθρώσεων και μια εργαστηριακή παράμετρο (CRP στην παρούσα μελέτη). Για πρακτικούς λόγους, επικράτησε η τροποποιημένη μέθοδος με τον έλεγχο των 28 αρθρώσεων, η οποία υπολογίζεται με μαθηματικό τύπο. Οι αρθρώσεις που υπολογίζονται για το DAS-28 score είναι

οι 10 εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές των άνω άκρων, οι 10 μετακαρποφαλαγγικές, οι 2 πηχεοκαρπικές, οι 2 ώμοι, οι 2 αγκώνες και τα 2 γόνατα. Έτσι η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έγινε με τον υπολογισμό του DAS-28.

Αναζητήθηκαν επίσης εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου, καθώς όταν αυτές εντοπίζονται, θεωρούνται δείκτης βαρύτητας της νόσου. Οι ασθενείς δηλαδή ελέγχθηκαν σε κάθε επίσκεψη για την παρουσία υποδορίων ρευματικών οζιδίων, αναιμίας χρόνιας νόσου, δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjogren, πνευμονικής προσβολής, περιφερικής νευροπάθειας, κ.λ.π.

Η ύπαρξη της αναιμίας χρόνιας νόσου ελέγχθηκε με τον προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης, του μέσου όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων και της φερριτίνης ορού. Το δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren ελέγχθηκε σε ασθενείς με αναφερόμενη συμπτωματολογία ξηρότητας βλεννογόνων στόματος ή επιπεφυκότων.

### **III. Εργαστηριακός έλεγχος**

Προσδιορίστηκαν:

#### **A) Γενική αίματος**

Καθορίστηκαν ο αιματοκρίτης, η αιμοσφαιρίνη, ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο μέσος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ο τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων και ο αριθμός των αιμοπεταλίων. Η ΤΚΕ υπολογίστηκε σε mm/ώρα σύμφωνα με την τροποποιημένη μέθοδο Westergren.

#### **B) Βιοχημικός έλεγχος**

- i. Κατά τον έλεγχο αυτό μετρήθηκαν οι τιμές στον ορό της γλυκόζης, ουρίας, κρεατινίνης, ασπαραγινικής αμινοτρανσφεράσης, αλανικής αμινοτρανσφεράσης, γ-γλουταμινικής τρανσφεράσης, αλκαλικής φωσφατάσης, γαλακτικής δεϋδρογενάσης, κινάσης της κρεατίνης, ολικής και άμεσης χολερυθρίνης, ηλεκτρολυτών, φερριτίνης και θυρεοειδοτρόπου ορμόνης.
- ii. Τα επίπεδα των λιπιδίων μετρήθηκαν στον ορό των ασθενών μετά από 12ωρη νηστεία, κατά την αρχική εκτίμηση, 3 μήνες και 6 μήνες μετά την έναρξη του βιολογικού παράγοντα. Μετρήθηκαν τα επίπεδα HDL-C, TC και TG με τον αναλυτή κλινικής χημείας Beckman Coulter AU5800. Τα επίπεδα της LDL-C στον ορό προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο του Friedewald. Για τα επίπεδα της ApoA1, ApoB, Lp(α) και CRP χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της νεφελομετρίας (νεφελόμετρο BN Prospec). Η ΤΚΕ προσδιορίστηκε μέσω αυτόματου αναλυτή Alifax (Italy).

- iii. Τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων έναντι της οξειδωμένης LDL (anti-oxLDL) εκτιμήθηκαν πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη bDMARD.

### **Προσδιορισμός του τίτλου των anti-oxLDL - Μέθοδος σάντουιτς**

Ο ορός επώαστηκε σε πλακίδια ELISA που περιείχαν ακινητοποιημένο το αντιγόνο που στην προκειμένη περίπτωση ήταν η oxLDL. Το αντίσωμα που δε δεσμεύτηκε απομακρύνθηκε με πολλαπλές εκπλύσεις. Στη συνέχεια έγινε επώαση με πολυκλωνικό anti-IgG αντίσωμα, το οποίο ήταν συζευγμένο με υπεροξειδάση άγριου ραπτανιού έναντι του anti-oxLDL αντισώματος. Η περίσσεια του δευτερογενούς αντισώματος απομακρύνθηκε με διαδοχικές εκπλύσεις και στο πλακίδιο ELISA παρέμεινε ακινητοποιημένο το σύμπλοκο του αντιγόνου με τα αντισώματα. Ακολούθησε η ανάπτυξη χρώματος με την προσθήκη υπεροξειδίου του υδρογόνου και χρωμοφόρου (ο-φαινολυδοιαμίνη). Η αντίδραση παραγωγής χρώματος σταμάτησε με την προσθήκη υδροχλωρικού οξέος και η ένταση χρώματος μετρήθηκε στα 492nm (**εικόνα 6**).

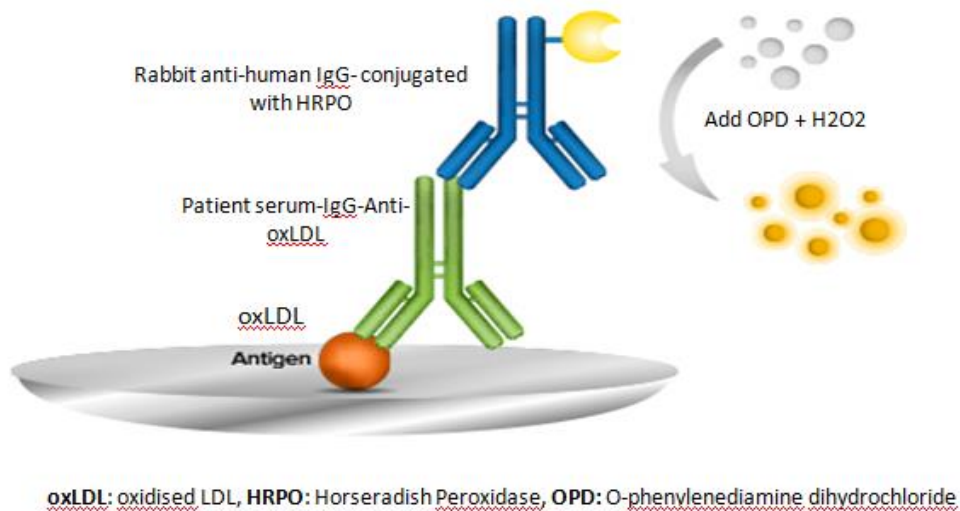
### **Πειραματική διαδικασία**

1. Η ακινητοποίηση του αντιγόνου στο πλακίδιο ELISA γίνεται με την προσθήκη αυτού σε συγκέντρωση 10μg/ml αντιδραστηρίου έκλυσης (50μl/θέση) σε κάθε θέση του πλακιδίου. Στη συνέχεια ακολουθεί επώαση του πλακιδίου στους 4°C για 24h.
2. Το πλακίδιο ELISA εκπλύνεται δύο φορές με το αντιδραστήριο έκλυσης με τη βοήθεια χειροκίνητου πλυστικού μηχανήματος. Η έκλυση διενεργείται ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια του αντιγόνου που δεν έχει δεσμευτεί σε κάθε θέση του πλακιδίου ELISA.
3. Σε κάθε θέση του πλακιδίου ELISA προστίθενται 100μl διαλύματος 1% ζελατίνης για τη δέσμευση της επιφάνειας κάθε θέσης του πλακιδίου η οποία δεν έχει καταληφθεί από το αντιγόνο. Ακολουθεί επώαση για 60min σε θερμοκρασία δωματίου.
4. Ακολουθούν δύο εκπλύσεις με το αντιδραστήριο έκλυσης και απόχυση του υπερκείμενου όπως αναφέρεται παραπάνω, ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια της ζελατίνης.
5. Προστίθενται 50μl του ορού, αραιωμένου 1/50 (v/v) στο διάλυμα 1 % ζελατίνης. Γίνεται επώαση για 60min σε θερμοκρασία δωματίου.
6. Ακολουθούν πέντε εκπλύσεις με το αντιδραστήριο έκλυσης και απόχυση του υπερκείμενου με τέτοιο τρόπο ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια του ορού.
7. Προστίθενται 50μl του δευτερογενούς IgG αντισώματος συζευγμένου με την υπεροξειδάση αγριοραπτανιού. Η επώαση γίνεται για 60min σε θερμοκρασία δωματίου.



8. Ακολουθούν πέντε εκπλύσεις με το αντιδραστήριο έκπλυσης και απόχυση του υπερκείμενου με τέτοιο τρόπο ώστε να απομακρυνθεί η περίσσεια του δευτερογενούς αντισώματος.
9. Στη συνέχεια 50μl από το αντιδραστήριο ανάπτυξης χρώματος προστίθενται σε κάθε θέση του πλακιδίου ELISA. Ακολουθεί επώαση για 4 min σε θερμοκρασία δωματίου.

Η διακοπή της αντίδρασης γίνεται με την προσθήκη HCl σε κάθε θέση του πλακιδίου με τέτοιο τρόπο ώστε για κάθε δείγμα ο χρόνος ανάπτυξης χρώματος να είναι 4 min ακριβώς. Μετράται η απορρόφηση στα 492 nm σε φωτόμετρο microELISA.



Εικόνα 6. Υπολογισμός anti-oxLDL με τη μέθοδο ELISA Sandwich

### Αντιδραστήρια-όργανα που χρησιμοποιήθηκαν:

- Κιτρικό οξύ (M.B.:192.13 g/mol, Merck)
- Κιτρικό νάτριο (M.B.:294.10 g/mol, Merck)
- Πλακίδια ELISA 96 θέσεων (Corning Costar)
- Ζελατίνη (Sigma)
- 30% υπεροξειδίου του υδρογόνου (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Merck)
- Ταμπλέτες ο-φαινυλενοδιαμίνης (o-phenylenediamine dihydrochloride (OPD), Sigma)
- Δευτερογενές αντίσωμα (Rabbit anti-human IgG) επισημασμένο με υπεροξειδάση αγριοραπτανιού (Dako)
- Μετρητής microELISA (SpectraMAX 190, Molecular Devices)

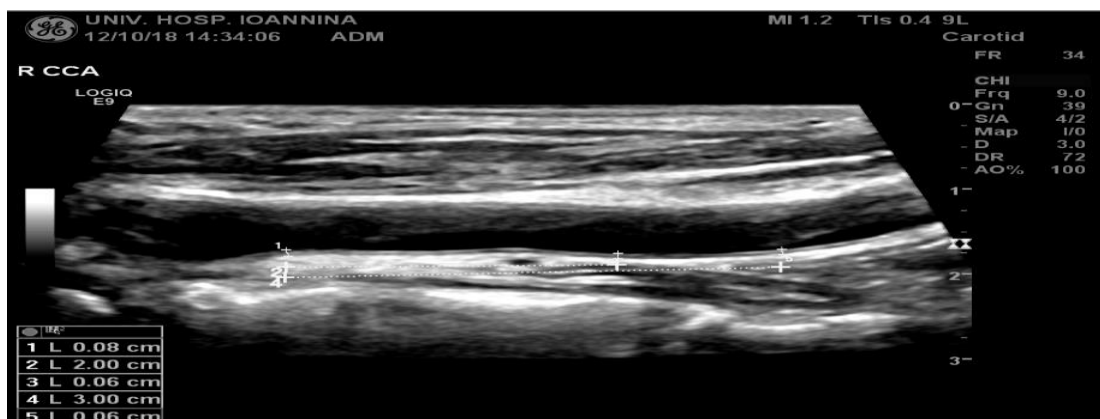
## Γ) Ανοσολογικός έλεγχος

Διενεργήθηκε επίσης ανοσολογικός έλεγχος που περιελάμβανε τον προσδιορισμό RF-IgM με συγκολλητινοαντίδραση σε υπόστρωμα latex (cromatest reagent, Linear Chemicals). Η δοκιμασία βασίζεται στην εξέταση εναιωρήματος σωματιδίων latex, επικαλυμμένων με ανθρώπινη γ-σφαιρίνη έναντι διαφόρων ορών αίματος. Η παρουσία ή η απουσία ορατής συγκόλλησης είναι ενδεικτική της παρουσίας ή απουσίας RF στο εξετασθέν δείγμα.

Πραγματοποιήθηκε επίσης προσδιορισμός των ACPA μέσω ELISA (Aeskulisa, Aescu.diagnostics). Τα διαλυμένα 1:101 δείγματα ορού επωάζονται στις μικροπλάκες, οι οποίες είναι επικαλυμμένες με το ειδικό αντιγόνο. Κατά τη διάρκεια της επώασης συνδέονται τα ειδικά αντισώματα από τον ορό των ασθενών, εάν αυτά υπάρχουν, με το αντιγόνο που βρίσκεται στην πλάκα, τα μη συνδεδεμένα στοιχεία του ορού απομακρύνονται στο επόμενο βήμα πλύσης. Έπειτα προστίθενται αντι-ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες, οι οποίες είναι συζευγμένες με υπεροξειδάση από ραφανίδα. Κατά τη διάρκεια μίας επώασης, το σύζευγμα (συζευγμένες ανοσοσφαιρίνες) συνδέεται με το σύμπλοκο αντιγόνου-αντισώματος που σχηματίστηκε πριν, οι μη συζευγμένες ανοσοσφαιρίνες απομακρύνονται στο επόμενο βήμα πλύσης. Η διαπίστωση των συνδεδεμένων αντισωμάτων πραγματοποιείται με ενζυματική χρωστική αντίδραση (μπλε) του υποστρώματος, η οποία αναστέλλεται με διαλυμένο οξύ (αλλαγή χρώσης σε κίτρινο). Ο βαθμός σχηματισμού χρώματος από το χρωμογόνο εξαρτάται από την ποσότητα συζεύγματος που βρίσκεται συνδεδεμένη με το σύμπλοκο αντιγόνου-αντισώματος και έτσι είναι ανάλογος προς την αρχική συγκέντρωση των αντίστοιχων αντισωμάτων στο δείγμα του ασθενούς.

#### iv. Απεικονιστικός έλεγχος

Ο δείκτης cIMT αποτελεί μια έμμεση υπερηχογραφική εκτίμηση του βαθμού αθηρωμάτωσης. Οι κοινές καρωτίδες αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας υπερηχογράφημα B-mode (logia 9) με ηχοβολέα συχνότητας 10 MHz. Ο ακτινολόγος της τρέχουσας μελέτης δε γνώριζε τη βασική νόσο, ούτε τη βαρύτητα αυτής. Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε ύπτια θέση με τον τράχηλο σε έκταση. Η μέτρηση του cIMT πραγματοποιούνταν σε 3 σημεία, πάντα στο ίδιο αρτηριακό τοίχωμα, αρχικά πλησίον του καρωτιδικού διχασμού και στη συνέχεια σε απόσταση 2cm και 3 cm από αυτόν αντίστοιχα . Οι τιμές cIMT καταγράφηκαν στα προαναφερθέντα τρία σημεία κάθε πλευράς και υπολογίστηκε ο μέσος όρος cIMT. Οι εικόνες ελήφθησαν σε επιμήκεις και αξονικές προβολές. Στην επιμήκη προβολή, η ηχητική δέσμη τοποθετήθηκε κάθετα στο αρτηριακό τοίχωμα με αποτέλεσμα την εμφάνιση 2 παράλληλων ηχογενών γραμμών (**εικόνα 7**). Ο cIMT αναφέρεται ως η απόσταση μεταξύ αυτών των 2 γραμμών. Οι τιμές εκφράστηκαν σε mm.



Εικόνα 7. Υπερηχογραφική εκτίμηση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων-Μέτρηση cIMT

#### Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας SPSS Statistics, έκδοση 21.0. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας το τεστ chi-square για τις κατηγορικές μεταβλητές και το t-test ή το τεστ Mann-Whitney U για συνεχείς μεταβλητές. Οι αλλαγές στο χρόνο αναλύθηκαν με τη δοκιμασία paired t-test ή το Wilcoxon signed ranks test. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05.

## Αποτελέσματα

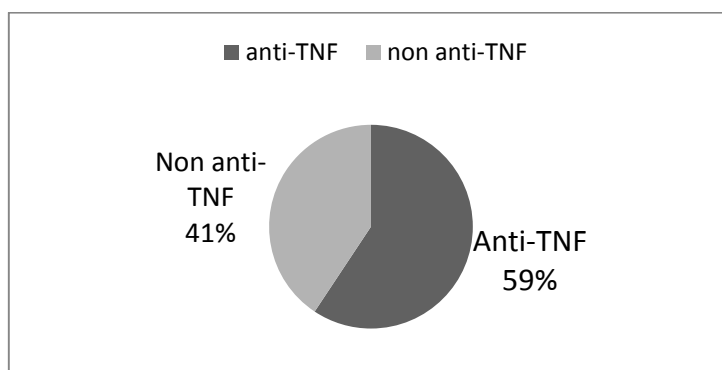
Τα στοιχεία της μελέτης συλλέχθηκαν σε διάστημα 5,5 ετών, από το Μάιο του 2016 έως τον Οκτώβριο του 2021. Στο διάστημα αυτό διαγνώστηκαν, παρακολουθήθηκαν και μελετήθηκαν 70 ασθενείς με ΡΑ και με μέση διάρκεια νόσου 2,6 έτη.

### α. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και ομάδας ελέγχου

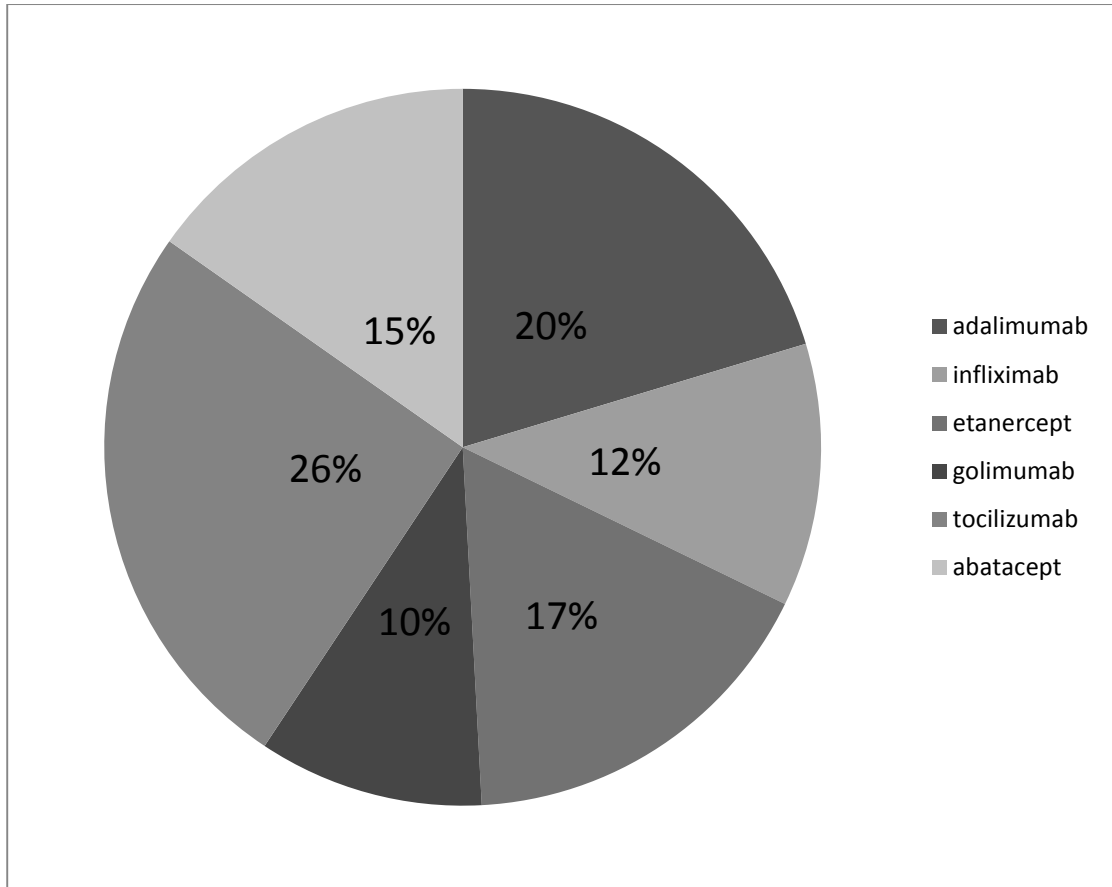
Εισήχθησαν συνολικά 70 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου του **Πίνακα 3**. Ωστόσο από αυτούς, 59 κατόρθωσαν να παραμείνουν έως το τέλος της μελέτης καθώς 3 δεν προσήλθαν στους προγραμματισμένους επανελέγχους, 3 ασθενείς ετέθησαν σε υπολιπιδαιμική αγωγή λόγω ιδιαίτερως αυξημένων τιμών λιπιδίων, ένας διαγνώστηκε με σακχαρώδη διαβήτη, 2 με υποθυρεοειδισμό ενώ 2 ανέφεραν πρόσφατη έναρξη καπνίσματος. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν διαπιστώθηκε οξύ καρδιαγγειακό σύμβαμα ή θάνατος ασθενούς. Από τους παραπάνω ασθενείς, 43 (72.9%) ήταν γυναίκες και 16 (27.1%) άνδρες, ενώ στην ομάδα ελέγχου 24 (77.4%) ήταν γυναίκες και 7 (22.6%) άνδρες.

### β. Θεραπευτικό πρωτόκολλο

Όλοι οι ασθενείς μετά την πρώτη επίσκεψη ακολούθησαν φαρμακευτική αγωγή που περιελάμβανε χαμηλή δόση πρεδνιζόνης (<5mg/day), MTX ή LFN σε σταθερές δόσεις (csDMARDs που ελάμβαναν ήδη) και προσετέθη στην αγωγή τους bDMARD, αντι-TNF ή μη αντι-TNF. Δε χρησιμοποιήθηκαν βιοομοειδή φάρμακα και οι συμμετέχοντες στη μελέτη ανέχθηκαν καλώς την αγωγή. Τα bDMARDs που έλαβαν οι ασθενείς παρουσιάζονται στα **κυκλικά διαγράμματα 1 και 2**.



**Κυκλικό διάγραμμα 1.** Anti-TNF έλαβε το 59% των ασθενών



**Κυκλικό διάγραμμα 2.** bDMARDs που έλαβαν οι ασθενείς

### γ.1. Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης

Κατά την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς με PA είχαν ενεργό νόσο που εκφράζονταν ως υψηλό DAS-28 score, αυξημένες τιμές CRP και ΤΚΕ. Οι εξωαρθρικές τους εκδηλώσεις παρουσιάζονται στον **πίνακα 5**.

ΕΞΩΑΡΘΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	N(%)
Ρευματοειδή οζίδια	10 (16.9)
Αναιμία χρόνιας νόσου	9 (15.2)
Δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren	3 (5.0)
Διάμεση πνευμονική νόσος	5 (8.4)
Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα	2 (3.4)
Φαινόμενο Raynaud	2 (3.4)

**Πίνακας 5.** Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις των ασθενών

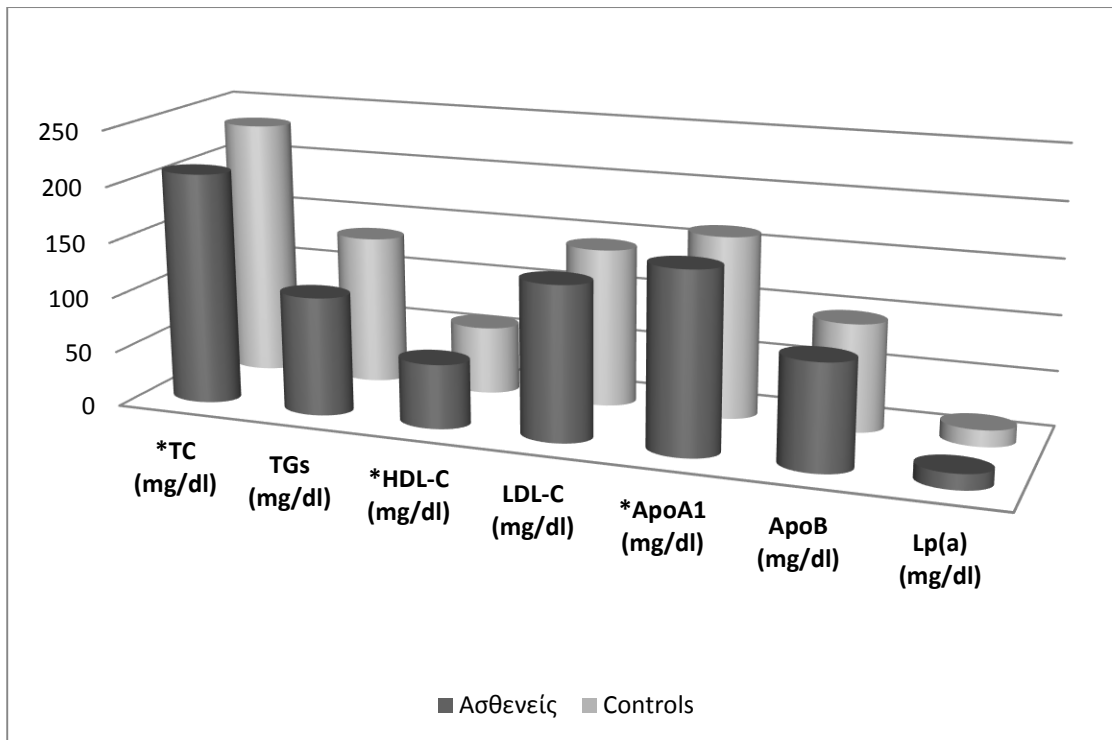
Χαρακτηρίζονταν επίσης από χαμηλά επίπεδα TC και HDL-C, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (**διάγραμμα 3**). Επιπλέον, οι ασθενείς με PA παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέτρηση cIMT σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (υψηλότερες τιμές cIMT στην ομάδα των ασθενών-**διάγραμμα 4**). Τα χαρακτηριστικά των ασθενών και των ατόμων της ομάδας ελέγχου καθώς και η σύγκριση των δύο ομάδων παρουσιάζονται στον **πίνακα 6**.

**Πίνακας 6.** Σύγκριση χαρακτηριστικών και κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων, ασθενών και υγιών μαρτύρων κατά την έναρξη της μελέτης

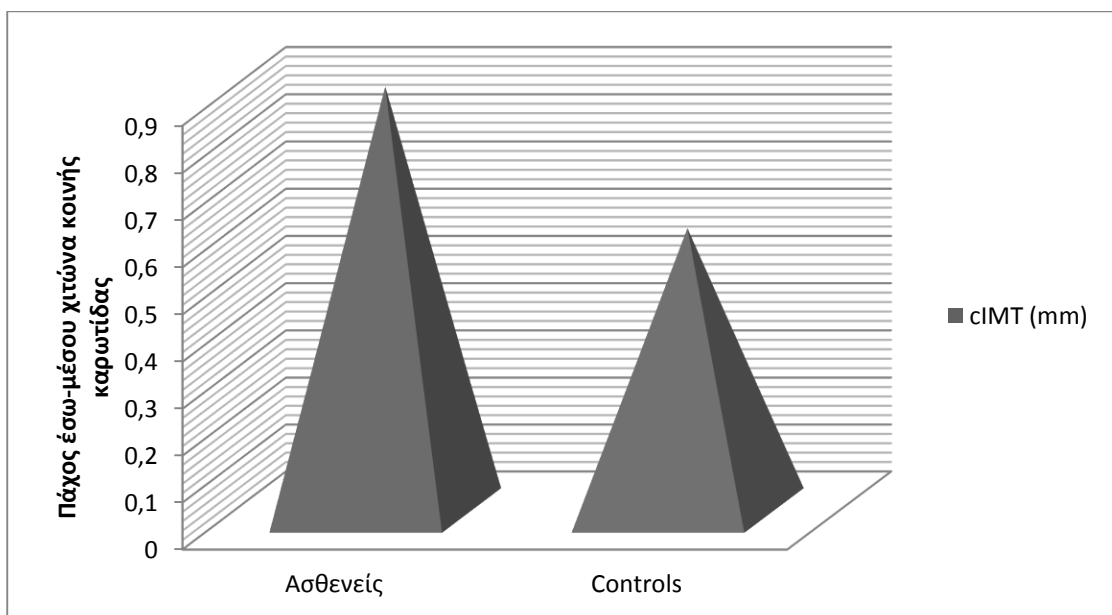
Characteristics	Group of RA patients (n=59)	Controls (n=31)	p-value
Gender F/M (n)	43/16	24/7	0.2
Age (years)	53.9 ± 14.2	52.5±10.3	0.2
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 ± 3.1	24.8 ± 2.8	0.18
Disease duration (years)	2.8 ± 1.2		
TJC (0-28)	7±2		
SJC (0-28)	5±3		
DAS-28 score	3.99(3.18-4.57)		
VAS pain, mm	46.6 ± 16.6		
RF (+), n (%)	32 (65.3%)		
ACPA (+), n (%)	29 (59.2%)		
Extraarticular manifestations n (%)	12 (24.4%)		
MTX use, n (%)	50 (84.6%)		
LFN use, n (%)	9 (15.2%)		
PDN use, n (%)	59 (100%)		
PDN dose, mg/day	3.5±1.2		
CRP (mg/L)	9 (7-14)	2 (1-4)	<b>0.04</b>
ESR (mm/hr)	21 (12-36)	8 (6-12)	<b>0.03</b>
TC (mg/dl)	210 ± 59	233 ± 44	<b>0.004</b>
TGs (mg/dl)	115 (91-158)	135 ± 62	0.16
HDL-C (mg/dl)	56 ± 15	61 ± 14	<b>0.002</b>
LDL-C (mg/dl)	137 ± 39	143 ± 37	0.06
ApoA1 (mg/dl)	159 ± 31	164.2±29	0.053
ApoB (mg/dl)	95.6 ± 23.8	97.1 ± 24.1	0.21
Lp(a) (mg/dl)	13 (4.3-26.6)	15.3 (6-29)	0.29
cIMT (mm)	0.9 (0.8-1)	0.6 (0.5-0.7)	<b>0.001</b>

Η σύγκριση των μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων έγινε εφαρμόζοντας chi-square test, independent sample t-test ή Mann-Whitney U test κατά περίπτωση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως mean ± SD ή median (IQR).

ACPA + : positivity for anti-citrullinated protein/peptide antibodies, ApoA1: apolipoprotein A1, ApoB: apolipoprotein B, BMI: body mass index, cIMT: carotid artery intima-media thickness, CRP: C-reactive protein, DAS28: disease activity score 28 joint, , ESR: erythrocyte sedimentation rate, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, LFN: leflunomide, Lp(a): lipoprotein (a), MTX: methotrexate, PDN: prednisone, RF+ : rheumatoid factor positivity, SJC: swollen joint count, TC: total cholesterol, TGs: triglycerides, TJC: tender joint count, VAS: visual analogue scale (range 0-100mm)



**Διάγραμμα 3.** Σύγκριση του μέσου όρου των λιπιδαιμικών παραμέτρων μεταξύ ασθενών και μαρτύρων, κατά την έναρξη της μελέτης (είναι εμφανές ότι καταγράφονται υψηλότερες τιμές για την ομάδα των μαρτύρων). Με αστερίσκο σημειώνεται η παράμετρος για την οποία παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά



**Διάγραμμα 4.** Σύγκριση του μέσου όρου του cIMT μεταξύ ασθενών και μαρτύρων



## γ.2. Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των ασθενών 3 μήνες μετά την έναρξη βιολογικού παράγοντα

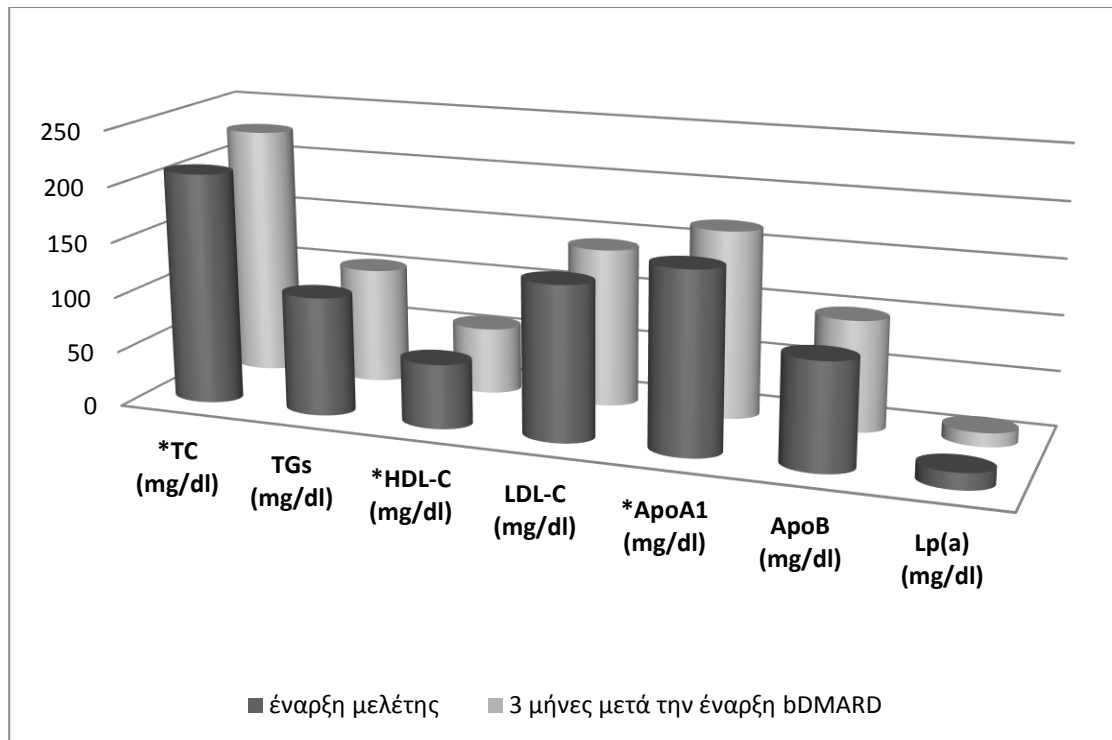
Από τους 59 ασθενείς, οι 35 έλαβαν αντι-TNF και οι υπόλοιποι μη αντι-TNF. Κατά την επανεκτίμηση των ασθενών 3 μήνες μετά την έναρξη βιολογικού παράγοντα παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του DAS-28 score και των δεικτών φλεγμονής, συνοδευόμενη από αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ. Πιο συγκεκριμένα, σημειώθηκε στατιστικά σημαντική αύξηση των επιπέδων TC, HDL-C και ApoA1 (**διάγραμμα 5**). Οι μεταβολές αυτές των παραμέτρων συνοψίζονται στον **Πίνακα 7**.

**Πίνακας 7.** Οι μεταβολές των λιπιδίων και των δεικτών φλεγμονής 3 μήνες μετά την έναρξη bDMARD

Parameters	Baseline	3-months	p-value
DAS-28 score	3.99 (3.18-4.57)	3.05(2.34-3.41)	<b>0.001</b>
CRP (mg/L)	9 (7-14)	8 (5-11)	0.244
ESR (mm/hr)	21 (12-36)	16 (10-34)	0.076
TC (mg/dl)	210 ± 59	229 ± 45	<b>0.037</b>
TGs (mg/dl)	115 (91-158)	111 (87-129)	0.629
HDL-C (mg/dl)	56 ± 15	62 ± 15	<b>0.045</b>
LDL-C (mg/dl)	137 ± 39	141 ± 34	0.906
Lp(a) (mg/dl)	13 (4.3-26.6)	12.5 (5.1- 25.4)	0.302
ApoA1 (mg/dl)	159 ± 31	171 ± 29.3	<b>0.007</b>
ApoB (mg/dl)	95.6 ± 23.8	99.2 ± 24.9	0.916
Anti-TNF, n (%)	35(59.3%)	35(59.3%)	
Non anti-TNF,n (%)	24(40.7%)	24(40.7%)	

Η σύγκριση των μεταβλητών στο χρόνο έγινε εφαρμόζοντας Paired sample t-test ή Wilcoxon signed rank test κατά περίπτωση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως mean ± SD ή median (IQR).

ApoA1: apolipoprotein A1, ApoB: apolipoprotein B, bDMARDs: biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, CRP: C-reactive protein, DAS28: disease activity score 28 joints, ESR: erythrocyte sedimentation rate, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, Lp(a): lipoprotein (a), TC: total cholesterol, TGs: triglycerides, TNF: tumor necrosis factor



**Διάγραμμα 5.** Σύγκριση του μέσου όρου των λιπιδαιμικών παραμέτρων των ασθενών πριν και 3 μήνες μετά την έναρξη bDMARD. Με αστερίσκο σημειώνεται η παράμετρος για την οποία παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά

### γ.3. Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των ασθενών 6 μήνες μετά την έναρξη βιολογικού παράγοντα

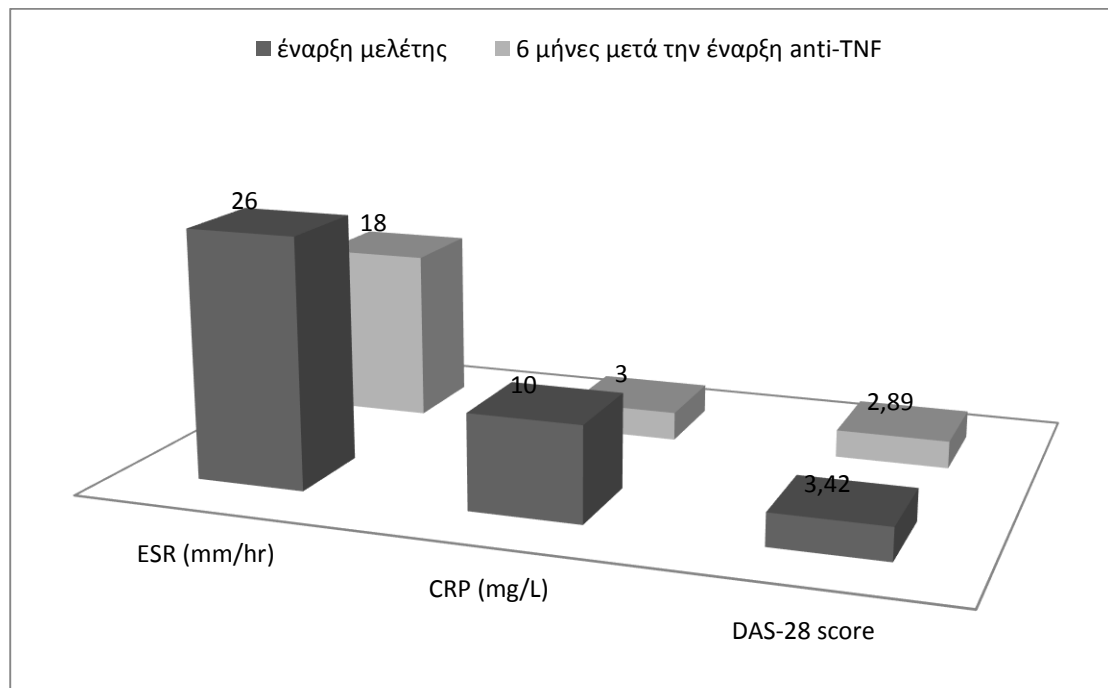
Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αντι-TNF παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, του DAS28, των δεικτών φλεγμονής ΤΚΕ και CRP (**διάγραμμα 6**). Σχετικά με το λιπιδαιμικό προφίλ, παρέμεινε η στατιστικά σημαντική αύξηση της HDL και ApoA1 (**διάγραμμα 7**) σε συνδυασμό με στατιστικά σημαντική μείωση του τίτλου των anti-oxLDL (**διάγραμμα 8**). Αξιοσημείωτη ήταν επίσης και η στατιστικά σημαντική μείωση του cIMT (**διάγραμμα 9**), (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά και η επίδραση των anti-TNF παραγόντων στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ύστερα από 6 μήνες θεραπείας

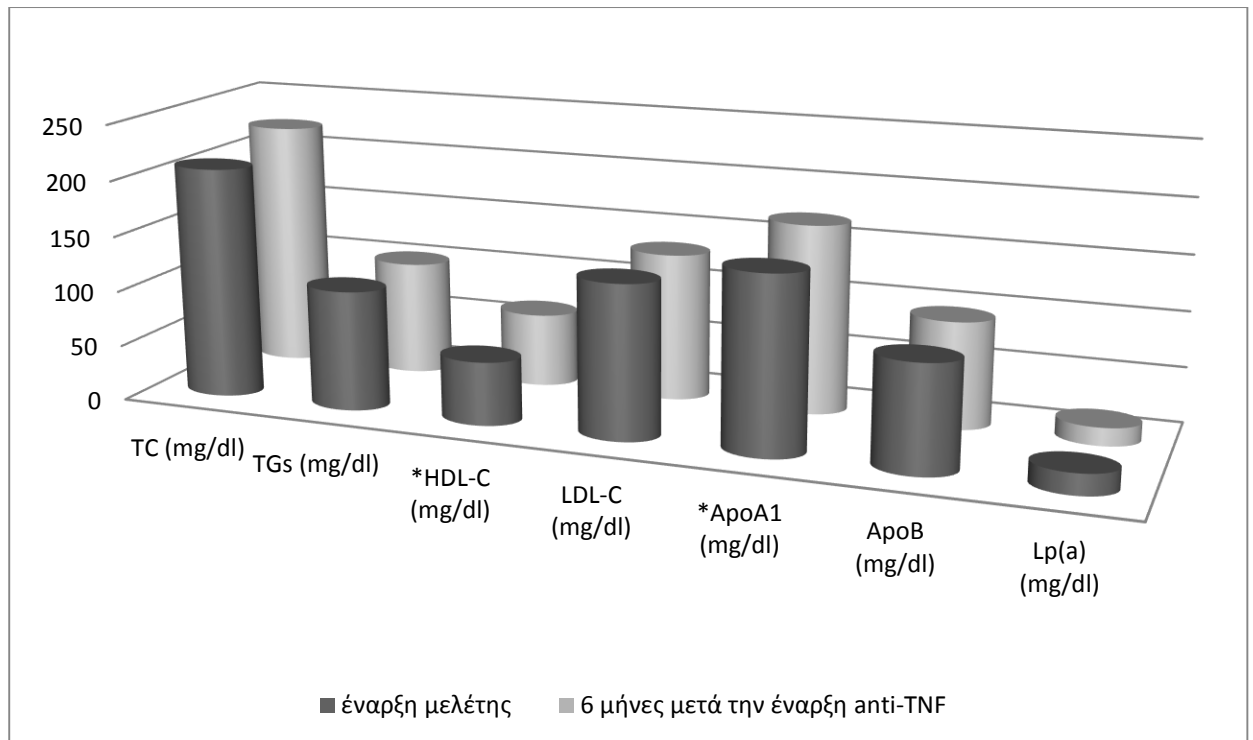
Parameters	Baseline	6-months	p-value
Gender ( F/M)	26/9	26/9	
Age (years)	55.3±14.8		
DAS-28 score	3.42(2.89-3.86)	2.89(2.28-3.31)	<b>0.001</b>
CRP (mg/L)	10 (8-16)	3 (2-5)	<b>0.018</b>
ESR (mm/hr)	26 (15-43)	18(8-29)	<b>0.001</b>
TC (mg/dl)	208 ± 62	223 ± 49	0.138
TGs (mg/dl)	108 (90-149)	103 (85-139)	0.561
HDL-C (mg/dl)	57 ± 15	66 ± 17	<b>0.001</b>
LDL-C (mg/dl)	138 ± 41	133 ± 36	0.329
Lp(a) (mg/dl)	18.8 (7-27)	16.2 (7- 29)	0.627
ApoA1 (mg/dl)	158 ± 31	170 ± 30.1	<b>0.001</b>
Anti-oxLDL	0.197 ± 0.054	0.145±0.045	<b>0.001</b>
cIMT (mm)	0.9 (0.8-1.2)	0.8 (0.6-0.9)	<b>0.002</b>

Η σύγκριση των μεταβλητών στο χρόνο έγινε εφαρμόζοντας Paired sample t-test ή Wilcoxon signed rank test κατά περίπτωση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως mean ± SD ή median (IQR).

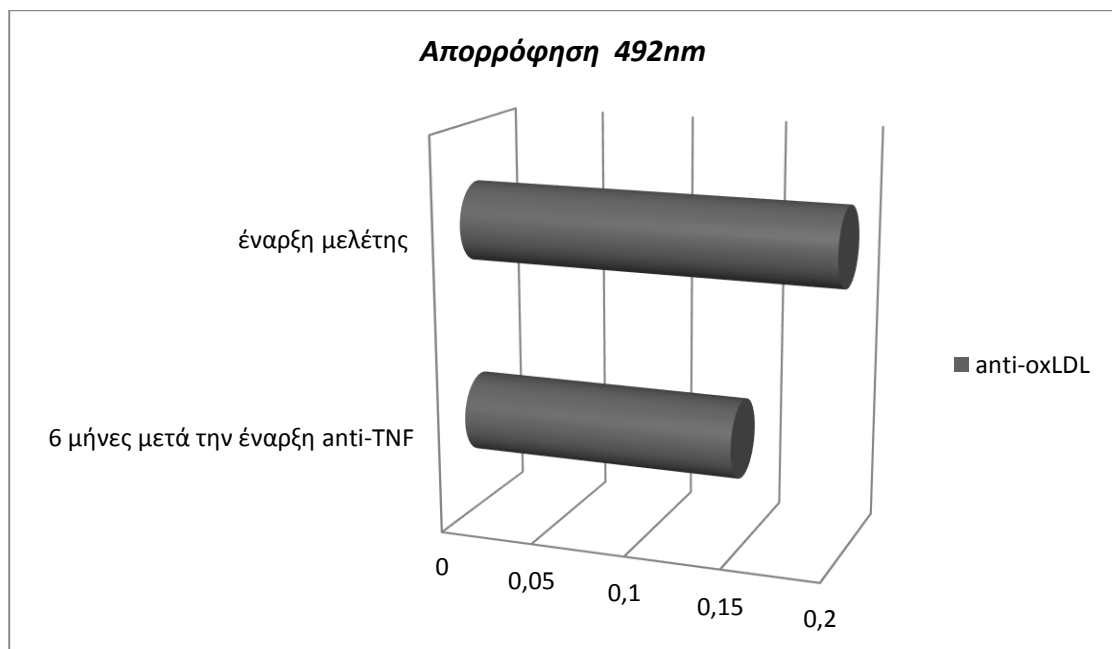
Anti-oxLDL: Autoantibodies against oxidised LDL, ApoA1: apolipoprotein A1, ApoB: apolipoprotein B, bDMARDs: biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, cIMT: carotid intima-media thickness, CRP: C-reactive protein, DAS28: disease activity score 28 joints, ESR: erythrocyte sedimentation rate, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, Lp(a): lipoprotein (a), TC: total cholesterol, TGs: triglycerides, TNF: tumor necrosis factor



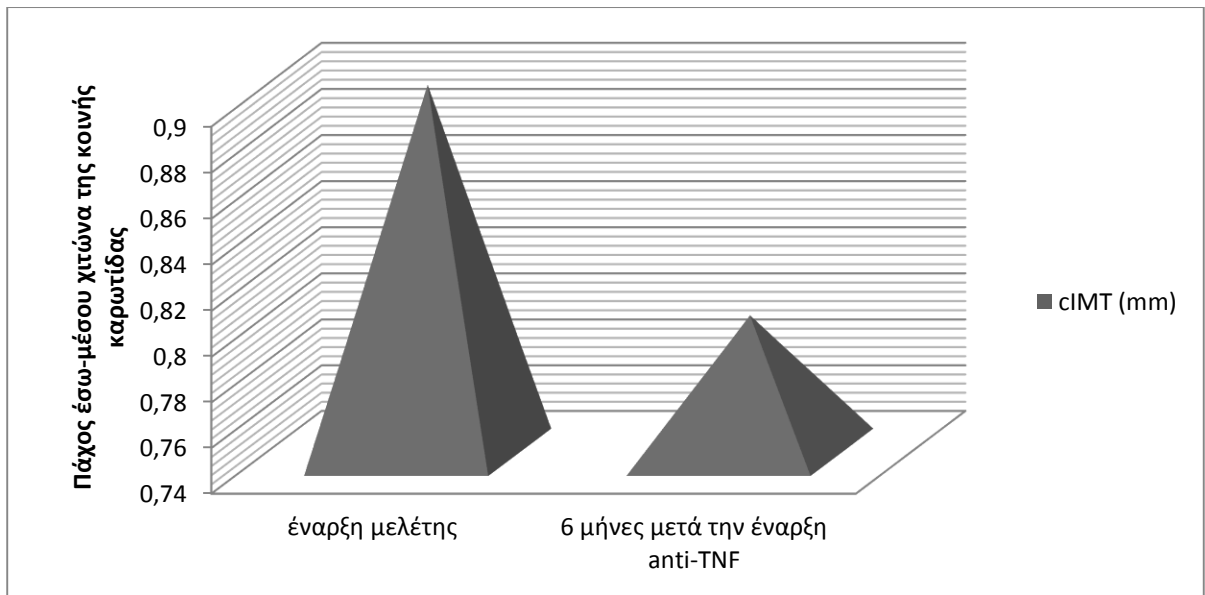
**Διάγραμμα 6.** Η πτώση των δεικτών φλεγμονής και του δείκτη ενεργότητας της νόσου στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν anti-TNF



**Διάγραμμα 7.** Σύγκριση του μέσου όρου των λιπιδαιμικών παραμέτρων των ασθενών πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη anti-TNF. Με αστερίσκο σημειώνεται η παράμετρος για την οποία παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά



**Διάγραμμα 8.** Αποτελέσματα της μέτρησης του τίτλου των αυτοαντισωμάτων έναντι της oxLDL μέσω απορρόφησης στα 492nm με χρήση φωτόμετρου microELISA, πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη anti-TNF



**Διάγραμμα 9.** Σύγκριση του μέσου όρου του CIMT πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη anti-TNF

Στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν μη αντι-TNF παρατηρήθηκαν ίδιες στατιστικά σημαντικές μεταβολές των επιμέρους παραμέτρων (**Πίνακας 9**).

**Πίνακας 9.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά και η επίδραση των μη anti-TNF παραγόντων στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ύστερα από 6 μήνες θεραπείας

Parameters	Baseline	6-months	p-value
Gender ( F/M)	17/7	17/7	
Age (years)	51.8±14.9		
DAS-28 score	3.42(2.79-3.74)	2.88(2.38-3.06)	<b>0.001</b>
CRP (mg/L)	4 (2-9)	2 (2-3)	<b>0.001</b>
ESR (mm/hr)	20 (10-26)	6 (4-11)	<b>0.001</b>
TC (mg/dl)	214 ± 56	232 ± 38	0.077
TGs (mg/dl)	123(98-216)	119 (89-199)	0.548
HDL-C (mg/dl)	58 ± 16	70 ± 17	<b>0.001</b>
LDL-C (mg/dl)	136 ± 38	134 ± 36	0.588
Lp(a) (mg/dl)	7.5 (3.32-14)	6.35 (4- 12)	<b>0.004</b>
ApoA1 (mg/dl)	161 ± 33	177 ± 40	<b>0.011</b>
ApoB (mg/dl)	95.8 ± 26.8	91.8 ± 23.5	0.238
Anti-oxLDL	0.188 ± 0.050	0.142±0.046	<b>0.001</b>
cIMT (mm)	0.9 (0.8-1)	0.7 (0.6-0.8)	<b>0.001</b>
Non anti-TNF,n(%)	24(40.7%)	24(40.7%)	

Η σύγκριση των μεταβλητών στο χρόνο έγινε εφαρμόζοντας Paired sample t-test ή Wilcoxon signed rank test κατά περίπτωση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως mean ± SD ή median (IQR).

Anti-oxLDL: Autoantibodies against oxidised LDL, ApoA1: apolipoprotein A1, ApoB: apolipoprotein B, bDMARDs: biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, cIMT: carotid intima-media thickness, CRP: C-reactive protein, DAS28: disease activity score 28 joints, ESR: erythrocyte sedimentation rate, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, Lp(a): lipoprotein (a), TC: total cholesterol, TGs: triglycerides, TNF: tumor necrosis factor

Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε συγκριτική ανάλυση των παραμέτρων μεταξύ της ομάδας που έλαβε αντι-TNF και της ομάδας των ασθενών που έλαβαν μη αντι-TNF στην αρχή της μελέτης. Βάσει των αποτελεσμάτων του Πίνακα 10, οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά στα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους, ωστόσο η Lp(a) ήταν υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν αντι-TNF.

**Πίνακας 10.** Σύγκριση των παραμέτρων των δύο ομάδων, κατά τη χρονική στιγμή της έναρξης της μελέτης

Parameters	non anti-TNF	anti-TNF	p-value
Gender ( F/M)	17/7	26/9	0.775
Age (years)	51.8±14.9	55.3±14.8	0.390
DAS-28 score	3.42(2.79-3.74)	3.42(2.89-3.86)	0.456
CRP (mg/L)	4 (2-9)	10 (8-16)	0.994
ESR (mm/hr)	20 (10-26)	26 (15-43)	0.061
TC (mg/dl)	214 ± 56	208 ± 62	0.734
TGs (mg/dl)	123(98-216)	108 (90-149)	0.287
HDL-C (mg/dl)	58 ± 16	57 ± 15	0.541
LDL-C (mg/dl)	136 ± 38	138 ± 41	0.860
Lp(a) (mg/dl)	7.5 (3.32-14)	18.8 (7-27)	0.026
ApoA1 (mg/dl)	161 ± 33	158 ± 31	0.720
ApoB (mg/dl)	95.8 ± 26.8	95.9 ± 22.9	0.988
cIMT (mm)	0.9 (0.8-1)	0.9 (0.8-1.2)	0.842
Anti-oxLDL	0.188±0.050	0.197±0.054	0.490

Η σύγκριση των μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων έγινε εφαρμόζοντας chi-square test, independent sample t-test ή Mann-Whitney U test κατά περίπτωση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως mean ± SD ή median (IQR).

Anti-oxLDL: Autoantibodies against oxidised LDL, ApoA1: apolipoprotein A1, ApoB: apolipoprotein B, bDMARDs: biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, cIMT: carotid intima-media thickness, CRP: C-reactive protein, DAS28: disease activity score 28 joints, ESR: erythrocyte sedimentation rate, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, Lp(a): lipoprotein (a), TC: total cholesterol, TGs: triglycerides, TNF: tumor necrosis factor

Τέλος, η σύγκριση της μεταβολής των παραμέτρων μεταξύ αντι-TNF και μη αντι-TNF ομάδας δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά (πλην της τιμής της Lp(a) που διέφερε και προ της έναρξης bDMARD) ύστερα από χρονικό διάστημα 6 μηνών (Πίνακας 11).

**Πίνακας 11.** Σύγκριση της μεταβολής των παραμέτρων των δύο ομάδων, 6 μήνες μετά την έναρξη bDMARD

Parameters	non anti-TNF	anti-TNF	p-value
ΔCRP (mg/L)	-1(-4.75-0)	-1(-3-0)	0.364
ΔESR (mm/hr)	-11[(-16.5-(-6))]	-8[(-20-(-2))]	0.396
ΔTC (mg/dl)	17.9 ± 47.4	14.4 ± 56.1	0.717
ΔTGs (mg/dl)	-2[(-33.7)-17.2]	1[(-31)-21]	0.744
ΔHDL-C (mg/dl)	11.6 ± 8.2	10.6 ± 8.8	0.496
ΔLDL-C (mg/dl)	-2.8 ± 24.8	-5 ± 29.7	0.746
ΔLp(a) (mg/dl)	-1.3[(-4.9)-0]	0.5[(-3.8)-4.2]	0.027
ΔApoA1 (mg/dl)	15.9 ± 28.3	11.9 ± 17.1	0.169
ΔApoB (mg/dl)	-3.9 ± 16	0.17 ± 18.9	0.354
ΔcIMT (mm)	-0.2(-0.3-(-0.1))	-0.2(-0.3-(-0.1))	0.948
ΔAnti-oxLDL	-0.045±0.040	-0.051±0.043	0.410

Η σύγκριση της μεταβολής των παραμέτρων μεταξύ των δύο ομάδων πραγματοποιήθηκε εφαρμόζοντας Mann-Whitney U test. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως mean ± SD ή median (IQR).

Anti-oxLDL: Autoantibodies against oxidised LDL, ApoA1: apolipoprotein A1, ApoB: apolipoprotein B, bDMARDs: biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs, cIMT: carotid intima-media thickness, CRP: C-reactive protein, DAS28: disease activity score 28 joints, ESR: erythrocyte sedimentation rate, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, Lp(a): lipoprotein (a), TC: total cholesterol, TGs: triglycerides, TNF: tumor necrosis factor



## Συζήτηση

Ο στόχος μας ήταν να διερευνήσουμε την επίδραση των bDMARDs στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με PA που έλαβαν θεραπεία με csDMARDs. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, αυτοί οι ασθενείς εμφάνιζαν αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ που χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα HDL-C και αθηροσκλήρωση που εκφράζεται με αυξημένη τιμή cIMT. Μετά την έναρξη της βιολογικής θεραπείας, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων HDL-C, και ApoA1 σε συνδυασμό με μειωμένες τιμές cIMT και του τίτλου των anti-oxLDL. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν anti-TNF και μη anti-TNF όσον αφορά τις αλλαγές στα λιπίδια και τις τιμές cIMT.

Η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και η θνησιμότητα είναι αυξημένες σε ασθενείς με PA με ενεργό νόσο χωρίς θεραπεία. Μια μετα-ανάλυση αποκάλυψε ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών και θνησιμότητας είναι περίπου 50% υψηλότερος στους ασθενείς με PA σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>426</sup>. Ωστόσο, αυτός ο κίνδυνος δεν εξηγείται πλήρως από κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, την υπέρταση και τον σακχαρώδη διαβήτη<sup>427</sup>. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που ευθύνονται για αυτή την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ PA και CVD απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Η φλεγμονή, ο βασικός σύνδεσμος μεταξύ της PA και της CVD, παίζει σημαντικό ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης<sup>428</sup>.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι γίνονται απαραίτητες για την απεικόνιση των αθηροσκληρωτικών βλαβών και την εκτίμηση του κινδύνου CVD<sup>429</sup>. Μορφολογικές αλλοιώσεις στην αθηροσκληρωτική διαδικασία μπορούν να απεικονιστούν κατάλληλα μέσω του υπερήχου των καρωτίδων και να ποσοτικοποιηθούν χρησιμοποιώντας τον cIMT. Αρκετές μελέτες αποκάλυψαν υψηλό επιπολασμό αυξημένου cIMT και καρωτιδικής πλάκας σε ασθενείς με PA<sup>430-432</sup>. Η υψηλότερη αντίχνευση πλάκας στον καρωτιδικό βολβό είναι συνέπεια της τυρβώδους ροής του αίματος και της μειωμένης διατμητικής τάσης, η οποία προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία<sup>433-434</sup>. Μελέτες έχουν επίσης δείξει την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ αυτών των βιοδεικτών της καρωτιδικής αθηροσκλήρωσης και των δεικτών φλεγμονής, όπως της ΤΚΕ και της CRP<sup>435-438</sup>.

Στη μελέτη μας, μειωμένα επίπεδα TC και HDL-C με αυξημένα επίπεδα cIMT παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με PA σε σύγκριση με τους controls. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την υπόθεση του «παραδόξου των λιπιδίων» και της επιταχυνόμενης αθηροσκλήρωσης που εμφανίζεται σε ασθενείς με

PA<sup>216,439</sup>. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην υψηλή ενεργότητα της νόσου σε αυτούς τους ασθενείς παρά τη θεραπεία με csDMARDs. Πράγματι, μελέτες έχουν δείξει ότι η δυσλιπιδαιμία και η πρώιμη αθηροσκλήρωση είναι χαρακτηριστικά γνωρίσματα των ασθενών με PA που έχουν διαγνωσθεί πρόσφατα, τα οποία εμφανίζονται βελτιωμένα μετά την πρώιμη παρέμβαση. Δεδομένου ότι η αύξηση του cIMT είναι μια χρόνια διαδικασία, είναι δύσκολο να εξηγηθεί γιατί ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών μας με PA με διάρκεια νόσου μικρότερη από 4 χρόνια είχαν μη φυσιολογικές τιμές cIMT<sup>360,440,441</sup>. Δεδομένου ότι δεν είχαν άλλους παράγοντες κινδύνου (γενετικούς παράγοντες, κάπνισμα, σακχαρώδη διαβήτη), υποθέτουμε ότι η ανεξέλεγκτη φλεγμονώδης διεργασία της PA μπορεί να υπήρχε πολλά χρόνια πριν από τη διάγνωση. Μια άλλη εξήγηση είναι ότι εφόσον αυτοί οι ασθενείς με PA ελάμβαναν csDMARDs, η ενεργότητα της νόσου ήταν ικανή να προκαλέσει αθηροσκλήρωση. Μια άλλη σημαντική παρατήρηση ήταν ότι βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση τόσο των τιμών των δεικτών cIMT όσο και των δεικτών φλεγμονής ακόμη και από τους πρώτους έξι μήνες της βιολογικής θεραπείας. Αυτό επιβεβαιώνει την άμεση αποτελεσματικότητα των bDMARDs, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με csDMARDs χωρίς να επιτύχουν κλινική ύφεση.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ενεργό PA έχουν χαμηλότερα επίπεδα TC και LDL-C από τον γενικό πληθυσμό<sup>351,442</sup>. Μια μελέτη των Charles-Schoeman et al. έχει δείξει υψηλότερο καταβολικό ρυθμό εστέρων χοληστερόλης αλλά όχι αύξηση στη σύνθεση χοληστερόλης σε ασθενείς με ενεργό PA σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές, υπογραμμίζοντας τον ρόλο της αυξημένης κάθαρσης της χοληστερόλης ως δυνητικού μηχανισμού μείωσης των επιπέδων LDL-C και HDL-C<sup>252</sup>. Πιθανή εναλλακτική εξήγηση για τα χαμηλά επίπεδα της HDL-C στη φάση της ενεργού φλεγμονής παρέχει η πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρα χοληστερόλης (CETP-cholesterol ester transfer protein). Κατέχει κεντρικό ρόλο στο μεταβολισμό της HDL-C και στη ρύθμιση των επιπέδων της στον ορό. Ανταλλάσσει εστέρες χοληστερόλης με τριγλυκερίδια μεταξύ HDL-C και λιποπρωτεϊνών που περιέχουν ApoB. Έχει αποδειχθεί πως στη φάση της ενεργού φλεγμονής, παρατηρείται αυξημένη δραστηριότητα της CETP, γεγονός που επάγει τη μείωση HDL-C, ενώ με τον περιορισμό της φλεγμονής ύστερα από χορήγηση csDMARD, μειώνεται η δραστηριότητά της, κάτι που επιτρέπει την άνοδο της HDL-C. Είναι πολύ πιθανό, ο ίδιος μηχανισμός να ενεργοποιείται και κατά τη χορήγηση bDMARD<sup>440</sup>. Επιπλέον, αυξανόμενα στοιχεία υποστηρίζουν ότι η καταστολή της φλεγμονής μετά την έναρξη των DMARDs σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα TC, LDL-C και HDL-C με τιμές που τείνουν να ομαλοποιηθούν ή και να υπερβούν τις φυσιολογικές τιμές<sup>254-257</sup>. Στη μελέτη μας, κατά την έναρξη, οι ασθενείς εμφανίστηκαν με χαμηλότερα επίπεδα TC και HDL-C από ό,τι οι controls. Ωστόσο, ο cIMT ήταν σημαντικά αυξημένος στην ομάδα των

ασθενών. Αυτή η παρατήρηση δείχνει ότι η φλεγμονώδης διαδικασία είναι ένας κύριος συμπαράγοντας για την αθηροσκλήρωση.

Παρατηρήσαμε επίσης ότι η αύξηση των επιπέδων HDL-C και ApoA1 ήταν στατιστικά σημαντική μετά τους πρώτους τρεις μήνες της βιολογικής θεραπείας και αυτό το αποτέλεσμα παρέμεινε σταθερό μετά από παρακολούθηση έξι μηνών. Αρκετές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην εξέταση άλλων παραγόντων κινδύνου για CVD και ιδιαίτερα της λειτουργίας της HDL-C. Η αύξηση της TC και της LDL-C μετά την καταστολή της φλεγμονής συνοδεύτηκε επίσης από αυξήσεις της HDL-C, η οποία θεωρείται προστατευτική έναντι της CVD<sup>263,258</sup>. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι αντι-αθηρογόνες ιδιότητες της HDL-C βελτιώνονται όταν η φλεγμονή μειώνεται<sup>262,323,350</sup>. Οι ποσοτικές αλλά και οι ποιοτικές αλλαγές των λιπιδίων είναι σημαντικές κατά την αξιολόγηση της αθηροσκληρωτικής διεργασίας. Τα σωματίδια HDL-C περιέχουν μεταξύ άλλων ApoA1, της οποίας ο κύριος ρόλος είναι να αποτρέψει την οξείδωση της LDL-C και κατά συνέπεια να αναστέλλει ένα από τα πρώιμα στάδια της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας<sup>323</sup>. Αυτή η σχέση μεταξύ HDL-C, ApoA1 και αθηροσκλήρωσης καθιστά την ApoA1 έναν έμμεσο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη μας, η θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες οδήγησε σε μια πιο «ευνοϊκή» τροποποίηση της HDL-C, όπως αυτή εκφράζεται μέσω της ApoA1 αύξησης. Έτσι, τα αυξημένα επίπεδα HDL-C μετά τη θεραπεία ενισχύουν επίσης την υπόθεση ότι η πρώιμη έναρξη των bDMARDs συμβάλλει σε πιο ευνοϊκά αποτελέσματα όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

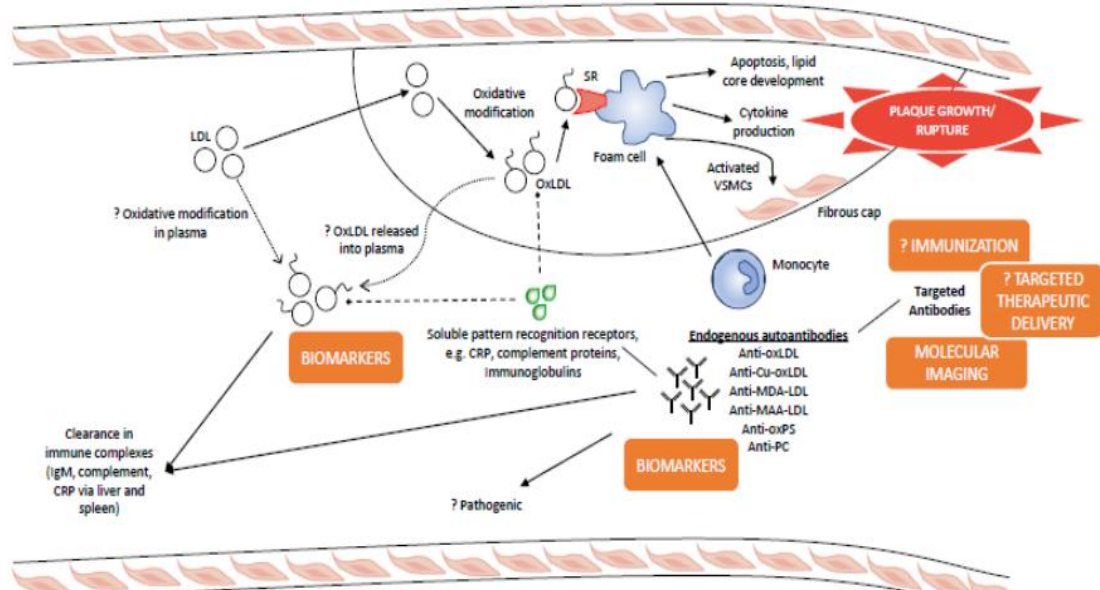
Η oxLDL παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης. Έχει την ικανότητα να ενεργοποιεί τα ECs ως αρχικό βήμα στη διαδικασία της αθηροσκληρωτικής νόσου<sup>443,444</sup>. Αυξημένη οξείδωση λιπιδίων έχει περιγραφεί κατά τη διάρκεια φλεγμονής<sup>445,446</sup>. Αρκετοί μηχανισμοί έχουν συσχετιστεί με αυξημένη oxLDL κατά την απόκριση οξείας φάσης. Η παραοξονάση 1 (PON1), ένα ένζυμο που σχετίζεται με την HDL-C, προστατεύει την LDL-C από το οξειδωτικό στρες καταστρέφοντας τα βιολογικώς ενεργά φωσφολιπίδια και έχει αναφερθεί μειωμένη δραστηριότητα PON1 κατά τη διάρκεια της φλεγμονής<sup>447</sup>. Ένας περαιτέρω μηχανισμός που προτείνεται είναι μια πιθανή αύξηση της σερουλοπλασμίνης κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, η οποία έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την οξείδωση της LDL-C<sup>448</sup>. Επίσης, η τρανσφερρίνη, μια πρωτεΐνη δέσμευσης μετάλλων που σχετίζεται με την HDL-C, μειώνεται κατά την απόκριση οξείας φάσης και η λιγότερη τρανσφερρίνη μειώνει την ικανότητά της HDL-C να προστατεύει από την οξείδωση της LDL-C *in vitro*<sup>449</sup>.

Η oxLDL έχει ανιχνευθεί στον αρθρικό υμένα και στο αρθρικό υγρό ασθενών με PA<sup>450,451</sup>. Επίσης, έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με PA κι ενεργό νόσο είχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα oxLDL στον ορό συγκριτικά με ασθενείς χωρίς ενεργό νόσο<sup>452</sup>. Μερικές μελέτες έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα

που αμφισβητούν τον παθογόνο ρόλο της oxLDL στην ανάπτυξη CVD σε αυτούς τους ασθενείς<sup>453</sup>, οι περισσότερες ωστόσο επιβεβαίωσαν ότι η oxLDL αυξάνεται στη PA<sup>454</sup>. Πράγματι, η σχέση της oxLDL με την παρουσία ή όχι αθηροσκλήρωσης έχει αξιολογηθεί και έχει αποδειχθεί θετική συσχέτιση των επιπέδων της με τον cIMT<sup>455,456</sup>. Λιγότερα είναι γνωστά για την επίδραση της θεραπείας στα επίπεδα oxLDL.

Τα anti-oxLDL σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση στον γενικό πληθυσμό και έχουν αναφερθεί σε αρκετά αυτοάνοσα νοσήματα. Σε μια μελέτη μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις τους στον ορό 140 ασθενών με PA. Η ανάλυση ανέδειξε θετική συσχέτιση με την CRP και αρνητική συσχέτιση με την HDL-C. Βρέθηκε επίσης ανεξάρτητη θετική συσχέτιση με τον cIMT<sup>457</sup>. Σε άλλη μελέτη, ο τίτλος τους ανευρέθη υψηλός σε ασθενείς με πρώιμη PA και παρατηρήθηκε υποχώρηση αυτού ύστερα από τη χορήγηση csDMARD και τον επακόλουθο έλεγχο του βαθμού φλεγμονής<sup>458</sup>. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα anti-oxLDL μετέχουν στην παθογένεια της αρτηριοσκλήρυνσης δεν είναι βέβαιος. Μία λογική θεωρία είναι ότι η πτώση του τίτλου τους αντικατοπτρίζει τη μείωση του υποστρώματος τους, δηλαδή της oxLDL που διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην όλη αθηρογόνο διεργασία. Ωστόσο, υπάρχει άλλη θεωρία που τοποθετεί την oxLDL ανάμεσα στους πιο ισχυρούς δυνητικά επιτόπους.

Ο όρος oxLDL είναι γενικός και καλύπτει ένα σύνολο ετερογενών οξειδωτικών αλλαγών στα επιμέρους τμήματα της LDL-C και στην ApoB. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν αναδιοργάνωση του φωσφολιπιδικού κελύφους με έκθεση φωσφορυλοχολίνης (PC) και σύνδεση αλδεϋδών, όπως η μηλονοδιαλδεϋδη (MDA), στην ApoB. Τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια που προέρχονται από την oxLDL και την LDL-C μπορούν να διεγείρουν τη φλεγμονώδη ενεργοποίηση των μακροφάγων, των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και άλλων κυττάρων στην περιοχή, ενεργώντας ως DAMPs (Damage-associated molecular patterns). Τα DAMPs είναι ενδογενή μόρια που απελευθερώνονται από κύτταρα που καταστρέφονται ή αποπίπτουν και ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα. Επιπλέον, τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια δημιουργούν ειδικούς για την οξείδωση επιτόπους (OSEs-oxidation-specific epitopes) που αναγνωρίζονται από τη CRP, τις πρωτεΐνες του συμπληρώματος και τα έμφυτα «φυσικά» αντισώματα IgM. Άλλοι αναγνωρισμένοι OSEs περιλαμβάνουν τη μηλονοδιαλδεϋδη-ακεταλδεϋδη (MAA)-LDL, την oxLDL από χαλκό (Cu-oxLDL), την οξειδωμένη φωσφατιδυλοσερίνη (oxPS) και PC (εικόνα 8)<sup>459</sup>.



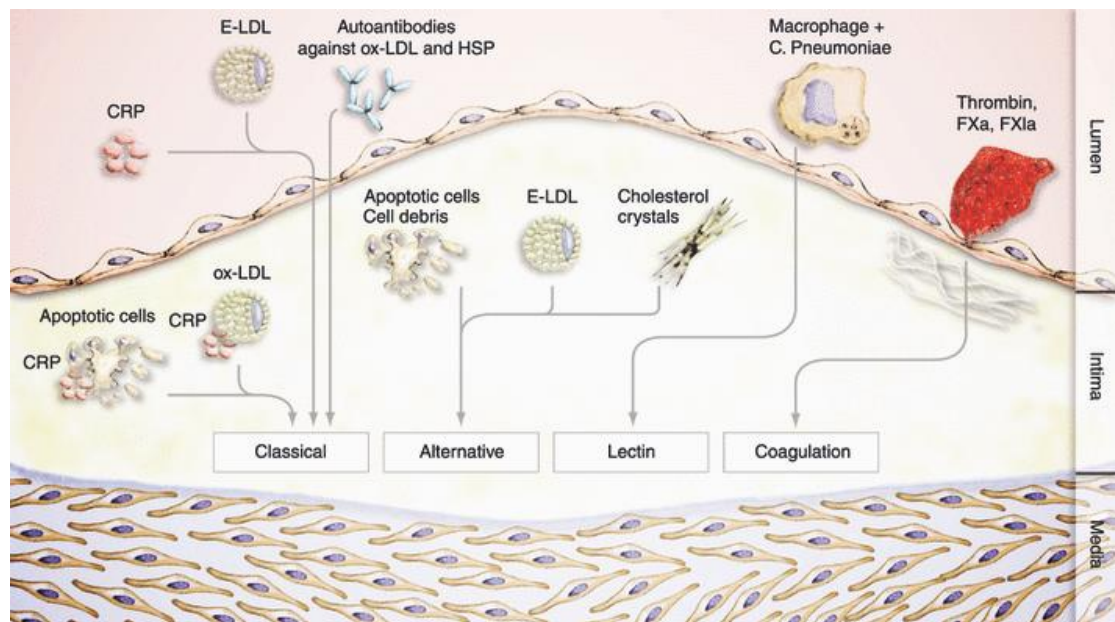
LDL, low-density lipoprotein; oxLDL, oxidized low-density lipoprotein; SR, scavenger receptor; CRP, C-reactive protein; VSMCs, vascular smooth muscle cells; IgM, immunoglobulin M; anti-Cu-oxLDL, anti-copper-oxLDL; anti-MDA-LDL, anti-malondialdehyde-LDL; anti-MAA-LDL, anti-malondialdehyde-acetaldehyde-LDL; anti-oxPS, anti-oxidised phosphatidylserine; anti-PC, anti-phosphorylcholine.

**Εικόνα 8.** Σχηματική αναπαράσταση του ρόλου της oxLDL και των anti-oxLDL στην αρτηριοσκλήρυνση

Adam Hartley, Dorian Haskard, Ramzi Khamis. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy. *Trends Cardiovasc Med.* 2019 Jan;29(1):22-26

Τα φυσικά αντισώματα IgM τείνουν να προκαλούν διασταυρούμενες αντιδράσεις, αναγνωρίζοντας κοινούς επιτόπους σε νουκλεϊκά οξέα, πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού, νεκρά κύτταρα και μικροσωματίδια. Αν και αρχικά «ενθαρρύνουν» την κάθαρση της oxLDL, η υπερενεργοποίηση της χυμικής ανοσίας δύναται να οδηγήσει στην ανάπτυξη αυτοάνοσης απόκρισης που περιλαμβάνει εκτροπή της κατηγορίας ανοσοσφαιρίνης (π.χ. σε IgG) και ανάπτυξη παθογόνου απόκρισης T-λεμφοκυττάρων έναντι oxLDL<sup>460,461</sup>. Σύγχρονες μελέτες που συσχετίζουν τα anti-oxLDL με CVD συμφωνούν ως επί το πλείστον ότι τα αντισώματα IgM δε συνδέονται με καρδιαγγειακά συμβάντα. Για παράδειγμα, τα υψηλά επίπεδα IgM anti-oxPS έδειξαν καρδιαγγειακή προστασία στους 60χρονους Σουηδούς<sup>462</sup>. Ωστόσο, οι επιπτώσεις των υψηλών επιπέδων των IgG anti-oxLDL απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Μια πρόσφατη ανάλυση από μεγάλη προοπτική μελέτη (Dallas Heart Study) ανέφερε ότι τα επίπεδα IgM anti-MDA-LDL μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας, ενώ τα επίπεδα αντισωμάτων IgG anti-MDA-LDL τείνουν να αυξάνονται με την ηλικία και να προβλέπουν καρδιαγγειακά συμβάντα<sup>463</sup>. Τέλος, το γεγονός ότι τα anti-oxLDL ανήκουν σε μεγάλο βαθμό στις υποκατηγορίες IgG1 και IgG3 είναι ένας ισχυρός δείκτης του προφλεγμονώδους δυναμικού τους. Τέτοια αντισώματα ενεργοποιούν το σύστημα του συμπληρώματος μέσω της κλασικής οδού και προάγουν τη φαγοκυττάρωση από κύτταρα που εκφράζουν υποδοχείς Fcγ (**εικόνα 9**)<sup>464, 465</sup>.





CRP, C-reactive protein; E-LDL, enzymatically modified low density lipoprotein; ox-LDL, oxidized low density lipoprotein; HSP, heat shock protein; C. pneumoniae, Chlamydia pneumoniae; FXa, factor Xa; FXIa, factor XIa.

**Εικόνα 9.** Τα anti-oxLDL ενεργοποιούν την κλασική οδό του συμπληρώματος, ενισχύοντας τη φαγοκυττάρωση

Speidl W. S. , kastl S.P., Huber K. ,wojta J. Complement in atherosclerosis: friend or foe? Journal of thrombosis and haemostasis 2010

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική πτώση του τίτλου των anti-oxLDL, 6 μήνες μετά την έναρξη bDMARD. Η πτώση αυτή δε διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αντι-TNF και αυτών που έλαβαν μη αντι-TNF.

Η συγκριτική επίδραση των διαφόρων αντιρευματικών σχημάτων στο λιπιδαιμικό προφίλ είναι αβέβαιη και απουσιάζουν μεγάλες, καλά σχεδιασμένες RCT. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των RCTs των αλλαγών του λιπιδαιμικού προφίλ σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονώδη αρθρίτιδα δεν έδειξε καμία αλλαγή στην LDL-C ή HDL-C, με θεραπεία με αντι-TNF, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης infliximab, adalimumab ή golimumab για 12-24 εβδομάδες<sup>253,466-469</sup>. Πιο πρόσφατες μελέτες δε δείχνουν σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της non HDL-C με θεραπεία με anti-TNF<sup>254,470</sup> αν και έχει σημειωθεί αύξηση της HDL-C με adalimumab και etanercept από ορισμένες μελέτες<sup>254,261</sup>. Στην παρούσα μελέτη, οι λαμβάνοντες αντι-TNF και μη αντι-TNF δεν είχαν καμία διαφορά στους δείκτες φλεγμονής, το προφίλ λιπιδίων και το δείκτη cIMT κατά την έναρξη. Μετά από παρακολούθηση 6 μηνών, οι δύο κατηγορίες βιολογικών παραγόντων είχαν παρόμοια επίδραση στους δείκτες φλεγμονής, στα λιπίδια και στο cIMT, τονίζοντας τη σημασία της μείωσης της φλεγμονής ανεξάρτητα

από τον μηχανισμό δράσης του bDMARD με απώτερο στόχο τον περιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου. Όπως προαναφέρθηκε, η χορήγηση TCZ συνδέεται με αύξηση της χοληστερόλης<sup>263</sup>, ωστόσο στη μελέτη μας δεν παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση των λιπιδαιμικών παραμέτρων στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν μη αντι-TNF, πιθανώς λόγω του μικρού δείγματος ασθενών που συμμετείχαν σε αυτήν.

Η μελέτη μας συγκρίνει την επίδραση μεταξύ αντι-TNF και μη αντι-TNF παραγόντων στις παραμέτρους καρδιαγγειακού κινδύνου στη PA, ένα πεδίο έρευνας που απαιτεί περαιτέρω έλεγχο. Ένας περιορισμός της μελέτης μας είναι ότι η στατιστική ισχύς είναι χαμηλή λόγω του σχετικά μικρού αριθμού ασθενών. Αν και τα πολύ αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού που εφαρμόστηκαν στη μελέτη μας ήταν υπεύθυνα για αυτό το μικρό μέγεθος δείγματος, εξασφάλισαν την επιλογή μιας πολύ αντιπροσωπευτικής ομάδας ασθενών με PA για ένταξη.

Τα ευρήματά μας παρέχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς με PA με ενεργό νόσο είχαν αθηρογόνο προφίλ και αθηροσκλήρωση ακόμη και υπό csDMARDs. Ωστόσο, εμφανίστηκαν βελτιωμένοι μετά από βιολογική θεραπεία. Τα αυξημένα επίπεδα HDL-C και ApoA1 σε συνδυασμό με μειωμένους δείκτες φλεγμονής και τιμές cIMT αντικατοπτρίζουν μειωμένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η υπερλιπιδαιμία ως τροποποιήσιμος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελεί ελκυστικό στόχο για τη διαχείριση καρδιαγγειακού κινδύνου στη PA. Η έγκαιρη παρέμβαση και ο έλεγχος της δραστηριότητας της νόσου χρησιμοποιώντας bDMARDs μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών εκδηλώσεων σε ασθενείς με PA.

## Συμπεράσματα

- Οι ασθενείς με PA είναι πιθανό να παρουσιάζουν εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης ακόμα και αν βρίσκονται υπό θεραπεία με csDMARDs.
- Εμφανίζουν χαμηλότερα επίπεδα TC και HDL-C σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό πριν τη χορήγηση bDMARD, γεγονός που σχετίζεται με υψηλή ενεργότητα της νόσου.
- Μετά την έναρξη bDMARD και χωρίς την προσθήκη υπολιπιδαιμικής αγωγής, παρατηρείται ένα ευνοϊκότερο λιπιδαιμικό προφίλ που περιλαμβάνει αύξηση της HDL-C και ApoA1 με ταυτόχρονη μείωση του cIMT, που αποτελεί δείκτη αθηρωμάτωσης.
- Ο τίτλος των anti-oxLDL μειώνεται με την έναρξη bDMARD, αποκαλύπτοντας μια πρόσθετη ιδιότητα της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων όσον αφορά στην επίδρασή της επί της ποιοτικής σύνθεσης των λιπιδίων. Η oxLDL αντικατοπτρίζει το «αθηρογόνο φορτίο» και η μείωσή της συνεπάγεται καταστολή της αρτηριοσκληρυντικής διαδικασίας.
- Μετά από παρακολούθηση 6 μηνών, οι δύο κατηγορίες βιολογικών παραγόντων (αντι-TNF και μη αντι-TNF) είχαν παρόμοια επίδραση στους δείκτες φλεγμονής, στα λιπίδια και στο cIMT, τονίζοντας τη σημασία της μείωσης της φλεγμονής ανεξάρτητα από τον μηχανισμό δράσης του bDMARD με απώτερο στόχο τον περιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου.
- Τέλος, η ανοσοπαρέμβαση και ο έλεγχος της ενεργότητας της νόσου μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.



## Περίληψη

Η πρώτη περιγραφή της ΡΑ, τη σύγχρονη εποχή, πραγματοποιήθηκε από τον Γάλλο ιατρό Jacob Landré-Beauvais περί το 1800μ.χ. Πρόκειται για μία συστηματική φλεγμονώδη νόσο άγνωστης αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων. Η χρόνια φλεγμονώδης διεργασία, οδηγεί σε υπερπλασία του αρθρικού υμένα και καταστροφή του χόνδρου, οστού και συνδέσμων ενώ πολυάριθμες εξωαρθρικές εκδηλώσεις αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών. Η επίπτωση και ο επιπολασμός της νόσου είναι διπλάσια στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες.

Η παθογένεση της ΡΑ είναι πολύπλοκη, με πολλαπλούς γενετικούς, περιβαλλοντικούς, ανοσολογικούς και άλλους παράγοντες να ενοχοποιούνται για τη νόσο. Η βασική υπόθεση είναι ότι ένα υψηλού κινδύνου γενετικό υπόστρωμα σε συνδυασμό με επιγενετικές αλλαγές αλληλεπιδρά με περιβαλλοντικούς παράγοντες δημιουργώντας νεοεπιτόπους και πυροδοτεί έναν καταρράκτη γεγονότων που επάγουν την υμενίτιδα και τη χρόνια καταστροφική αρθρίτιδα.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από οίδημα των αρθρώσεων με άλγος αιφνίδιο ή προοδευτικό σε διάστημα ημερών ή εβδομάδων. Παρουσιάζεται συνήθως ως οξεία πολυαρθρική μορφή, ενώ σπανιότερα ξεκινά ως μονοαρθρίτιδα. Η φλεγμονή του αρθρικού υμένα παρουσιάζει εξάρσεις και υφέσεις αλλά η χρονιότητα της ασθένειας οδηγεί σε μη αναστέψιμη καταστροφή της άρθρωσης με απώλεια αρθρικού χόνδρου και διάβρωση του οστού. Παρόλο που η ΡΑ προσβάλλει τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων, πολλά όργανα εμπλέκονται, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο των αρθρώσεων. Καθίσταται σαφέστερο ότι οι ίδιες κυτοκίνες που οδηγούν στην παθολογία των αρθρώσεων είναι επίσης υπεύθυνες για τη δημιουργία παθολογίας σε εξωαρθρικούς ιστούς.

Η MTX αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας. Σε ασθενείς με αντενδείξεις για MTX (ή πρώιμη δυσανεξία), η LFN θα πρέπει να θεωρείται φάρμακο πρώτης γραμμής. Εάν ο στόχος θεραπείας δεν επιτευχθεί με csDMARD, όταν υπάρχουν κακοί προγνωστικοί παράγοντες, θα πρέπει να εξεταστεί η προσθήκη bDMARD ή tsDMARD.

Η φλεγμονή έχει αποδειχθεί ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας. Στον γενικό πληθυσμό, έχει μελετηθεί σε βάθος η επίδραση του λιπιδαιμικού προφίλ στην εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου, ωστόσο είναι επισφαλές τα δεδομένα των μελετών αυτών να γενικευθούν και να ληφθούν υπόψη για την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με PA χωρίς να συνεκτιμηθούν η επίδραση των θεραπευτικών παρεμβάσεων και η χρόνια φλεγμονή.

Σε ασθενείς με PA, η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των λιπιδίων και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι ασθενέστερη συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Παρατηρείται μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ TC, επιπέδων LDL-C και καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τάση την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ακόμα και σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα LDL-C σε έδαφος ενεργού φλεγμονής (lipid paradox in rheumatoid arthritis). Στην ενεργό φάση της νόσου, πιθανολογείται αυξημένος καταβολισμός των εστέρων χοληστερόλης με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της LDL-C αλλά και της HDL-C. Ο περιορισμός της φλεγμονής μετά την έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής επάγει την αύξηση των επιπέδων των TC, LDL-C και HDL-C με τιμές λιπιδίων που τείνουν να ομαλοποιηθούν ή και να υπερβούν τις φυσιολογικές τιμές.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη Ελλήνων ασθενών με PA, οι οποίοι τίθενται σε θεραπεία με νεότερους βιολογικούς παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη αυτή επικεντρώνεται στην καταγραφή της επίδρασης των φαρμάκων αυτών στους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

Η μελέτη διενεργήθηκε στα εξωτερικά ιατρεία της ρευματολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ). Συμπεριελήφθησαν ασθενείς με PA που παρακολουθούνταν από το Μάιο του 2016 έως και τον Οκτώβριο του 2021. Στην πλειονότητά τους ήταν κάτοικοι της Βορειοδυτικής Ελλάδας. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια κατάταξης των ACR/EULAR 2010 για τη νόσο. Εισήχθησαν συνολικά 70 ασθενείς που πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια. Συμπεριελήφθησαν επίσης 31 υγιείς εθελοντές που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου πριν την έναρξη bDMARD. Κατά την είσοδό τους στη μελέτη, σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε: καταγραφή δημογραφικών δεδομένων, φυσική εξέταση-εκτίμηση βαρύτητας της νόσου, πλήρης εργαστηριακός έλεγχος, απεικονιστικός έλεγχος-υπέρηχος κοινών καρωτίδων.

Οι ασθενείς ελάμβαναν ήδη MTX ή LFN και πρεδνιζόνη σε σταθερές δόσεις σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Ξεκίνησαν τη λήψη βιολογικού παράγοντα ύστερα από αποτυχία κλινικοεργαστηριακής βελτίωσης με συνδυασμό τουλάχιστον δύο csDMARDs.

Μετρήθηκαν τα επίπεδα των λιπιδίων στον ορό των ασθενών κατά την αρχική εκτίμηση, 3 μήνες και 6 μήνες μετά την έναρξη του βιολογικού παράγοντα. Μετρήθηκαν τα επίπεδα HDL-C, TC, TG, LDL-C, ApoA1, ApoB, Lp(α), CRP, TKE. Τα επίπεδα των anti-oxLDL και ο cIMT εκτιμήθηκαν πριν και 6 μήνες μετά την έναρξη bDMARD.

Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με PA είναι πιθανό να παρουσιάζουν εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης ακόμα και αν βρίσκονται υπό θεραπεία με csDMARDs. Η σύγκριση με υγιείς μάρτυρες αποκάλυψε υψηλότερα επίπεδα cIMT και χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και HDL-C χοληστερόλης για την ομάδα των ασθενών, πριν τη χορήγηση bDMARD, γεγονός που σχετίζεται με υψηλή ενεργότητα της νόσου.

Μετά την έναρξη bDMARD και χωρίς την προσθήκη υπολιπιδαιμικής αγωγής, παρατηρείται ένα ευνοϊκότερο λιπιδαιμικό προφίλ που περιλαμβάνει αύξηση της HDL-C και ApoA1 με ταυτόχρονη μείωση του cIMT, που αποτελεί δείκτη αθηρωμάτωσης. Επίσης, μειώθηκε ο τίτλος των anti-oxLDL.

Μετά από παρακολούθηση 6 μηνών, οι δύο κατηγορίες βιολογικών παραγόντων (αντι-TNF και non αντι-TNF) είχαν παρόμοια επίδραση στους δείκτες φλεγμονής, στα λιπίδια και στο cIMT.

Εν κατακλείδι, η υπερλιπιδαιμία ως τροποποιήσιμος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου αποτελεί ελκυστικό στόχο για τη διαχείριση καρδιαγγειακού κινδύνου στη PA. Η έγκαιρη παρέμβαση και ο έλεγχος της ενεργότητας της νόσου χρησιμοποιώντας bDMARDs μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αθηροσκλήρωσης και καρδιαγγειακών εκδηλώσεων σε ασθενείς με PA.

## Summary

### **TITLE: THE EFFECTS OF BIOLOGICAL AGENTS ON CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY**

**PhD Candidate: PAPAMICHAIL GEORGIOS, MD**

The first description of RA, in modern times, was made by the French physician Jacob Landré-Beauvais around 1800 AD. It is a systemic inflammatory disease of unknown etiology that mainly affects the synovium. The chronic inflammatory process leads to hyperplasia of the synovium and destruction of cartilage, bone and ligaments, while numerous extra-articular manifestations increase the morbidity and mortality of patients. The incidence and prevalence of the disease is twice as high in women as in men.

Multiple genetic, environmental, immune, and other factors are involved in the pathogenesis of the disease. The main hypothesis is that a high-risk genetic background combined with epigenetic changes interacts with environmental factors to create new epitopes and trigger a cascade of events that induce synovitis and chronic catastrophic arthritis.

The disease is characterized by swelling of the joints with sudden or progressive pain over days or weeks. It is usually appeared as an acute polyarthritis, while less commonly it starts as a monoarthritis. Inflammation of the synovial membrane presents remissions and relapses but the chronicity of the disease leads to irreversible joint destruction with loss of articular cartilage and bone erosion.

MTX is the cornerstone of treatment. In patients with contraindications for MTX (or early intolerance), LFN should be considered as a first-line therapy. If the goal of treatment is not achieved with csDMARD, when there are poor prognostic factors, the addition of bDMARD or tsDMARD should be considered.

Inflammation plays an important role in the onset and progression of the atherosclerotic process. In the general population, the effect of the lipid profile on the occurrence of cardiovascular disease has been studied in depth, however, it is difficult to generalize the data of these studies and assess the cardiovascular risk in patients with RA without taking into consideration the effect of therapies and chronic inflammation.

In patients with RA, the correlation between lipid levels and cardiovascular events is weaker compared to the general population. There is a non-linear correlation between TC, LDL-C levels and cardiovascular events with a tendency to increase cardiovascular risk even in patients with low levels of

LDL-C in the setting of active inflammation (lipid paradox in rheumatoid arthritis). In the active phase of the disease, increased catabolism of cholesterol esters is possible, resulting in a decrease in LDL-C and HDL-C levels. Reducing inflammation after starting medication induces an increase in TC, LDL-C, and HDL-C levels with lipid values that tend to normalize or even exceed normal values.

The purpose of this study is to evaluate the effect of bDMARDs on risk factors for cardiovascular disease in Greek RA patients using markers of the presence of subclinical atherosclerotic disease.

The study was performed in the outpatient clinics of the rheumatology clinic of the University General Hospital of Ioannina. Patients with RA who were monitored from May 2016 until October 2021 were included. Most of them were residents of Northwestern Greece. All patients met the ACR / EULAR 2010 classification criteria for the disease. Informed consent was obtained from both patients and controls and the study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee.

A total of 70 patients who met the above criteria were admitted. Thirty one healthy volunteers who were used as a control group before starting bDMARD were also included. Upon admission to the study, all patients underwent: demographic data recording, physical examination-assessment of disease activity, complete laboratory test, imaging test-ultrasound of common carotid arteries.

Patients were already receiving MTX or LFN and prednisone at constant doses throughout the study. They started taking a biological agent after a failure of clinical and laboratory improvement with a combination of at least two csDMARDs.

Serum lipid levels of patients were measured at baseline, 3 months and 6 months after the initiation of the biological agent. The levels of HDL-C, TC, TG, LDL-C, ApoA1, ApoB, Lp(a), CRP, ESR were measured. Levels of anti-oxLDL and cIMT were assessed before and 6 months after the administration of a bDMARD.

In this study it was observed that patients with RA are more likely to develop atherosclerosis even if they are under therapy with csDMARDs. Comparison with healthy controls revealed higher levels of cIMT and lower levels of TC and HDL-C for the group of patients, which is associated with high disease activity.

After initiation of a bDMARD and without hypolipidemic therapy, a more favorable lipid profile was observed, involving an increase in HDL-C and ApoA1 levels with a concomitant decrease in cIMT, which constitutes an index of subclinical atherosclerosis. The titer of anti-oxLDL was also reduced. After 6 months of follow-up, the two categories of biological agents (anti-TNF and non anti-TNF) had a similar effect on inflammatory markers, lipids and cIMT.

In conclusion, hyperlipidemia as a modifiable cardiovascular risk factor is an attractive target for cardiovascular risk management in RA. Early intervention and control of disease activity using bDMARDs can reduce the risk of atherosclerosis and cardiovascular events.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Landré-Beauvais AJ. The First Description of Rheumatoid Arthritis. Unabridged Text of the Doctoral Dissertation Presented in 1800. *Joint Bone Spine* 2001;68:130–142.
2. Tsoucalas G, Sgantzos M. Primary Asthenic Gout by Augustin-Jacob Landre-Beauvais in 1800: Is this the first description of Rheumatoid Arthritis? *Mediterr J Rheumatol* 2017;28(4):223-226.
3. Copeman WSC. A Short History of Gout. Berkeley and Los Angeles: University of California Press; 1964.
4. Storey GD. Alfred Baring Garrod (1819–1907). *Rheumatology* 2001;40:1189–1190.
5. Garrod AB. Treatise on Nature of Gout and Rheumatic Gout. London: Walton and Maberly; 1859.
6. Garrod AE. A Treatise on Rheumatism and Rheumatoid Arthritis. London: Charles Griffin and Company; 1890.
7. Caughey DE. The Arthritis of Constantine IX. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1974;33: 77–80
8. Soranus of Ephesus: On Acute Diseases and on Chronic Diseases, translated into Latin by Caelius Aurelianus . English translation by IE Drabkin. Chicago: University of Chicago Press; 1950.
9. Appelboom T. Hypothesis: Rubens - One of the First Victims of an Epidemic of Rheumatoid Arthritis that started in the 16th-17th century? *Rheumatology* 2004;44:681–683.
10. Bridges PS. Prehistoric Arthritis in the Americas. *Annual Review of Anthropology* 1922; 21:67–91.
11. Barr J. An Address on Rheumatoid Arthritis. *The British Medical Journal* 1913:733–735.
12. Ruffer A. Arthritis Deformans and Spondylitis in Ancient Egypt. *J. Pathology* 1918;22:152–196.
13. Karsh RS, McCarthy JD. Archaeology and Arthritis. *Archives of Internal Medicine* 1960;105:640–644.
14. May WP. Rheumatoid Arthritis (Osteitis Deformans) Affecting Bones 5,500 Years Old. *The British Medical Journal* 1897;2(1927):1631–1632.
15. Domen RE. Paleopathological Evidence of Rheumatoid Arthritis. *JAMA* 1981;246(17):1899.
16. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet Lond. Engl* 2016;388:2023–2038.
17. Littlejohn E.A., Monrad S. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim. Care: Clin. Off. Pr.* 2018; 45:237–255.
18. Daniel Aletaha et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative
19. Cross M, Smith E, Hoy D, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1316.

20. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1576.
21. Hunter TM, Boytsov NN, Zhang X, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. *Rheumatol Int* 2017; 37:1551.
22. Eriksson JK, Neovius M, Ernestam S, et al. Incidence of rheumatoid arthritis in Sweden: a nationwide population-based assessment of incidence, its determinants, and treatment penetration. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:870.
23. Del Puente A, Knowler WC, Pettitt DJ, Bennett PH. High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 1170.
24. Crowson CS, Matteson EL, Myasoedova E, et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2011; 63:633.
25. Myasoedova E, Davis J, Matteson EL, Crowson CS. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985-2014. *Ann Rheum Dis* 2020;79(4):440-444.
26. Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 2014; 506:376.
27. Gary Firestein, Iain B McInnes. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* 2017; 46(2): 183–196.
28. Iain B. McInnes, Georg Schett. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011;365(23):2205-19.
29. de Vries N, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB. Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67-74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum* 2002; 46:921.
30. du Montcel ST, Michou L, Petit-Teixeira E, et al. New classification of HLA-DRB1 alleles supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2005; 52:1063.
31. Michou L, Croiseau P, Petit-Teixeira E, et al. Validation of the reshaped shared epitope HLA-DRB1 classification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R79.
32. Woulfe SL, Bono CP, Zacheis ML, et al. Negatively charged residues interacting with the p4 pocket confer binding specificity to DRB1\*0401. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1744.
33. Hill JA, Southwood S, Sette A, et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1\*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 2003; 171:538.
34. Snir O, Widhe M, Hermansson M, et al. Antibodies to several citrullinated antigens are enriched in the joints of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2010; 62:44.
35. De Rycke L, Peene I, Hoffman IE, et al. Rheumatoid factor and anticitrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: diagnostic value, associations with



- radiological progression rate, and extra-articular manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1587.
36. Masson-Bessière C, Sebbag M, Girbal-Neuhauser E, et al. The major synovial targets of the rheumatoid arthritis-specific antifilaggrin autoantibodies are deiminated forms of the alpha- and beta-chains of fibrin. *J Immunol* 2001; 166:4177.
  37. De Rycke L, Nicholas AP, Cantaert T, et al. Synovial intracellular citrullinated proteins colocalizing with peptidyl arginine deiminase as pathophysiologically relevant antigenic determinants of rheumatoid arthritis-specific humoral autoimmunity. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2323.
  38. Takizawa Y, Suzuki A, Sawada T, et al. Citrullinated fibrinogen detected as a soluble citrullinated autoantigen in rheumatoid arthritis synovial fluids. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1013.
  39. Kinloch A, Lundberg K, Wait R, et al. Synovial fluid is a site of citrullination of autoantigens in inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2287.
  40. Cantaert T, De Rycke L, Bongartz T, et al. Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis: crucial...but not sufficient! *Arthritis Rheum* 2006; 54:3381.
  41. Bongartz T, Cantaert T, Atkins SR, et al. Citrullination in extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46:70.
  42. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3433.
  43. 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.
  44. Linn-Rasker SP, van der Helm-van Mil AH, van Gaalen FA, et al. Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:366.
  45. Demoruelle MK, Harrall KK, Ho L, et al. Anti-Citrullinated Protein Antibodies Are Associated With Neutrophil Extracellular Traps in the Sputum in Relatives of Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:1165.
  46. Shi J, Knevel R, Suwannalai P, et al. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:17372.
  47. Stoop JN, Liu BS, Shi J, et al. Antibodies specific for carbamylated proteins precede the onset of clinical symptoms in mice with collagen induced arthritis. *PLoS One* 2014; 9:e102163.
  48. Grinnell S, Yoshida K, Jasin HE. Responses of lymphocytes of patients with rheumatoid arthritis to IgG modified by oxygen radicals or peroxy nitrite. *Arthritis Rheum* 2005; 52:80.
  49. Uesugi M, Hayashi T, Jasin HE. Covalent cross-linking of immune complexes by oxygen radicals and nitrite. *J Immunol* 1998; 161:1422.
  50. Cope AP, Patel SD, Hall F, et al. T cell responses to a human cartilage autoantigen in the context of rheumatoid arthritis-associated and nonassociated HLA-DR4 alleles. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1497.

51. Luckheeram RV, Zhou R, Verma AD, Xia B. CD4<sup>+</sup>T cells: differentiation and functions. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012:925135.
52. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, et al. Clinical significance of rheumatoid factors in early rheumatoid arthritis: results of a follow up study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1029.
53. Cush JJ, Splawski JB, Thomas R, et al. Elevated interleukin-10 levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:96.
54. He X, Goronzy JJ, Weyand CM. The repertoire of rheumatoid factor-producing B cells in normal subjects and patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36:1061.
55. Moura RA, Cascão R, Perpétuo I, et al. Cytokine pattern in very early rheumatoid arthritis favours B-cell activation and survival. *Rheumatology* 2011; 50:278.
56. Kroot EJ, de Jong BA, van Leeuwen MA, et al. The prognostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1831.
57. Marston B, Palanichamy A, Anolik JH. B cells in the pathogenesis and treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:307.
58. Jasin HE. Autoantibody specificities of immune complexes sequestered in articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1985; 28:241.
59. Jasin HE, Taurog JD. Mechanisms of disruption of the articular cartilage surface in inflammation. Neutrophil elastase increases availability of collagen type II epitopes for binding with antibody on the surface of articular cartilage. *J Clin Invest* 1991; 87:1531.
60. Mathsson L, Lampa J, Mullazehi M, Rönnelid J. Immune complexes from rheumatoid arthritis synovial fluid induce FcγRIIIa dependent and rheumatoid factor correlated production of tumour necrosis factor-α by peripheral blood mononuclear cells. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R64.
61. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee SJ, et al. Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (ARISE trial). 1: clinical and synovial biomarker results. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:402.
62. Chen Z, Bozec A, Ramming A, Schett G. Anti-inflammatory and immune-regulatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019; 15:9.
63. Colville-Nash PR, Scott DL. Angiogenesis and rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:919.
64. Firestein GS. Starving the synovium: angiogenesis and inflammation in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1999; 103:3.
65. Szekanecz Z, Besenyei T, Szentpétery A, Koch AE. Angiogenesis and vasculogenesis in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:299.
66. Folkman J, D'Amore PA. Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 1996; 87:1153.
67. Distler JH, Wenger RH, Gassmann M, et al. Physiologic responses to hypoxia and implications for hypoxia-inducible factors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:10.

68. Gerritsen ME, Kelley KA, Ligon G, et al. Regulation of the expression of intercellular adhesion molecule 1 in cultured human endothelial cells derived from rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 1993; 36:593.
69. Lally F, Smith E, Filer A, et al. A novel mechanism of neutrophil recruitment in a coculture model of the rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3460.
70. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011; 117:3720.
71. Dayer JM. Interleukin-18, rheumatoid arthritis, and tissue destruction. *J Clin Invest* 1999; 104:1337.
72. Dai SM, Matsuno H, Nakamura H, et al. Interleukin-18 enhances monocyte tumor necrosis factor alpha and interleukin-1beta production induced by direct contact with T lymphocytes: implications in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:432.
73. Xu D, Jiang HR, Li Y, et al. IL-33 exacerbates autoantibody-induced arthritis. *J Immunol* 2010; 184:2620.
74. Alvaro-Gracia JM, Zvaifler NJ, Firestein GS. Cytokines in chronic inflammatory arthritis. IV. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor-mediated induction of class II MHC antigen on human monocytes: a possible role in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1989; 170:865.
75. Burmester GR, Weinblatt ME, McInnes IB, et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1445.
76. Behrens F, Tak PP, stergaard M, et al. MOR103, a human monoclonal antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, in the treatment of patients with moderate rheumatoid arthritis: results of a phase Ib/IIa randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1058.
77. Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta). *Growth Factors* 1993; 8:1.
78. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015; 66:311.
79. Lipsky PE. Why does rheumatoid arthritis involve the joints? *N Engl J Med* 2007; 356:2419.
80. Lee DM, Kiener HP, Agarwal SK, et al. Cadherin-11 in synovial lining formation and pathology in arthritis. *Science* 2007; 315:1006.
81. Kiener HP, Niederreiter B, Lee DM, et al. Cadherin 11 promotes invasive behavior of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1305.
82. Joosten LA, Lubberts E, Durez P, et al. Role of interleukin-4 and interleukin-10 in murine collagen-induced arthritis. Protective effect of interleukin-4 and interleukin-10 treatment on cartilage destruction. *Arthritis Rheum* 1997; 40:249.
83. Handel ML, McMorro LB, Gravalles EM. Nuclear factor-kappa B in rheumatoid synovium. Localization of p50 and p65. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1762.
84. Marok R, Winyard PG, Coumbe A, et al. Activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB in human inflamed synovial tissue. *Arthritis Rheum* 1996; 39:583.
85. Korb A, Tohidast-Akrad M, Cetin E, et al. Differential tissue expression and activation of p38 MAPK alpha, beta, gamma, and delta isoforms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2745.

86. Gravallesse EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000; 43:250.
87. Shigeyama Y, Pap T, Kunzler P, et al. Expression of osteoclast differentiation factor in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2523.
88. Wernicke D, Schulze-Westhoff C, Bräuer R, et al. Stimulation of collagenase 3 expression in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis by contact with a three-dimensional collagen matrix or with normal cartilage when coimplanted in NOD/SCID mice. *Arthritis Rheum* 2002; 46:64.
89. Okada Y, Nagase H, Harris ED Jr. A metalloproteinase from human rheumatoid synovial fibroblasts that digests connective tissue matrix components. Purification and characterization. *J Biol Chem* 1986; 261:14245.
90. Croft AP, Campos J, Jansen K, et al. Distinct fibroblast subsets drive inflammation and damage in arthritis. *Nature* 2019; 570:246.
91. Marone G. Mast cells in rheumatic disorders: mastermind or workhorse? *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:245.
92. Jain A, Nanchahal J, Troeberg L, et al. Production of cytokines, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 by tenosynovium demonstrates its potential for tendon destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1754.
93. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423:356.
94. Walsh NC, Crotti TN, Goldring SR, Gravallesse EM. Rheumatic diseases: the effects of inflammation on bone. *Immunol Rev* 2005; 208:228.
95. Diarra D, Stolina M, Polzer K, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med* 2007; 13:156.
96. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292:490.
97. Mosheimer BA, Kaneider NC, Feistritz C, et al. Expression and function of RANK in human monocyte chemotaxis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2309.
98. Deodhar A, Dore RK, Mandel D, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:569.
99. Hui AY, McCarty WJ, Masuda K, et al. A systems biology approach to synovial joint lubrication in health, injury, and disease. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 2012; 4:15.
100. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990; 144:3347.
101. von Hundelshausen P, Petersen F, Brandt E. Platelet-derived chemokines in vascular biology. *Thromb Haemost* 2007; 97:704.
102. Konttinen YT, Ainola M, Valleala H, et al. Analysis of 16 different matrix metalloproteinases (MMP-1 to MMP-20) in the synovial membrane: different profiles in trauma and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:691.
103. Demasi M, Cleland LG, Cook-Johnson RJ, James MJ. Effects of hypoxia on the expression and activity of cyclooxygenase 2 in fibroblast-like synoviocytes: interactions with monocyte-derived soluble mediators. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2441.

104. Muz B, Khan MN, Kiriakidis S, Paleolog EM. Hypoxia. The role of hypoxia and HIF-dependent signalling events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:201.
105. Holers VM. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol* 2014; 32:433.
106. Kyburz D, Corr M. The KRN mouse model of inflammatory arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 2003; 25:79.
107. Winchester RJ, Agnello V, Kunkel HG. Gamma globulin complexes in synovial fluids of patients with rheumatoid arthritis. Partial characterization and relationship to lowered complement levels. *Clin Exp Immunol* 1970; 6:689.
108. Familian A, Voskuyl AE, van Mierlo GJ, et al. Infliximab treatment reduces complement activation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1003.
109. Carney DH, Mann R, Redin WR, et al. Enhancement of incisional wound healing and neovascularization in normal rats by thrombin and synthetic thrombin receptor-activating peptides. *J Clin Invest* 1992; 89:1469.
110. Grober JS, Bowen BL, Ebling H, et al. Monocyte-endothelial adhesion in chronic rheumatoid arthritis. In situ detection of selectin and integrin-dependent interactions. *J Clin Invest* 1993; 91:2609.
111. Cloutier N, Tan S, Boudreau LH, et al. The exposure of autoantigens by microparticles underlies the formation of potent inflammatory components: the microparticle-associated immune complexes. *EMBO Mol Med* 2013; 5:235.
112. Kikuchi H, Tanaka S, Matsuo O. Plasminogen activator in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1987; 14:439.
113. Fleming A, Benn RT, Corbett M, et al. Early rheumatoid disease: patterns of joint involvement. *Ann Rheum Dis* 1976;35:361.
114. Arvidson NG, Gudbjorsson B, Elfman L, Ryden AC, Totterman TH, Hallgren R. Circadian rhythm of serum interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53:521-524.
115. Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg* 1975; 57A:930-934.
116. Chang LW, Gowans JDC, Granger CV, et al. Entrapment neuropathy of the posterior interosseous nerve. *Arthritis Rheum* 1972; 15:350-352.
117. Gerber NJ, Dixon ASTJ. Synovial cysts and juxta articular bone cysts. *Semin Arthritis Rheum* 1972; 3:323-348.
118. Neva M, Myllykangas-Luosujarvi R, Kautiainen H, et al. Mortality associated with cervical spine disorders: a population-based study of 1666 patients with rheumatoid arthritis who died in Finland in 1989. *Rheumatology* 2001; 40:123-127.
119. Zikou AK, Argyropoulou MI, Alamanos Y et al. Magnetic resonance imaging findings of the cervical spine in patients with rheumatoid arthritis. A cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23(5):665-670
120. Myasoedova E, Crowson CS, Turesson C, et al. Incidence of extraarticular rheumatoid arthritis in Olmsted County, Minnesota, in 1995-2007 versus 1985-1994: a population-based study. *J Rheumatol* 2011; 38:983.

121. Chandrashekhara S, Shobha V, Dharmanand BG, et al. Reduced incidence of extra-articular manifestations of RA through effective disease control: Karnataka Rheumatoid Arthritis Comorbidity (KRAC) study. *Int J Rheum Dis* 2017; 20:1694.
122. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, et al. Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2776.
123. Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, et al. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7:R1386.
124. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, et al. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:59.
125. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, et al. Occurrence of extraarticular disease manifestations is associated with excess mortality in a community based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:62.
126. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. *Arthritis Rheum* 2003; 48:54.
127. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation - a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:254.
128. Stebbings S, Treharne GJ. Fatigue in rheumatic disease: An overview. *Int J Clin Rheumatol* 2010; 5:487.
129. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van de Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:1128.
130. Baker JF, Cannon GW, Ibrahim S, et al. Predictors of longterm changes in body mass index in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2015; 42:920.
131. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* 2013; 52:2136.
132. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53:191.
133. Oien RF, Håkansson A, Hansen BU. Leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis--a prospective study of aetiology, wound healing and pain reduction after pinch grafting. *Rheumatology* 2001; 40:816.
134. Jebakumar AJ, Udayakumar PD, Crowson CS, et al. Occurrence and effect of lower extremity ulcer in rheumatoid arthritis -- a population-based Study. *J Rheumatol* 2014; 41:437.
135. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013; 65:1600.
136. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 Suppl 1:i61.
137. Sigal LH, Friedman HD. Rheumatoid pancarditis in a patient with well controlled rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16:368.
138. Slack JD, Waller B. Acute congestive heart failure due to the arteritis of rheumatoid arthritis: early diagnosis by endomyocardial biopsy: a case report. *Angiology* 1986; 37:477.

139. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93:198.
140. Guedes C, Bianchi-Fior P, Cormier B, et al. Cardiac manifestations of rheumatoid arthritis: a case-control transesophageal echocardiography study in 30 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 45:129.
141. Wisłowska M, Sypuła S, Kowalik I. Echocardiographic findings and 24-h electrocardiographic Holter monitoring in patients with nodular and non-nodular rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1999; 18:163.
142. Chatzis A, Giannopoulos N, Baharakakis S, et al. Unusual cause of a stroke in a patient with seronegative rheumatoid arthritis. *Cardiovasc Surg* 1999; 7:659.
143. Mounet FS, Soula P, Concina P, Cerene A. A rare case of embolizing cardiac tumor: rheumatoid nodule of the mitral valve. *J Heart Valve Dis* 1997; 6:77.
144. Kang H, Baron M. Embolic complications of a mitral valve rheumatoid nodule. *J Rheumatol* 2004; 31:1001.
145. Del Rincón I, Haas RW, Pogosan S, Escalante A. Lower limb arterial incompressibility and obstruction in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:425.
146. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, et al. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:242.
147. Nakano M, Ueno M, Nishi S, et al. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998; 50:154.
148. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1400.
149. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:206.
150. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 1991; 70:246.
151. Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1987; 46:757.
152. Yang H, Bian S, Chen H et al. Clinical characteristics and risk factors for overlapping rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *Sci Rep.* 2018; 8(1):6180.
153. Bougea A, Anagnostou E, Konstantinos G, et al. A systematic review of peripheral and central nervous system involvement of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, primary sjogren's syndrome and associated immunological profiles *Int J Chronic Dis* 2015;2015:910352.
154. Kötter I, Stübiger N, Deuter C. Ocular involvement in rheumatoid arthritis, connective tissue diseases and vasculitis. *Z Rheumatol* 2017 Oct; 76(8):673-681.
155. Aslam F, Cheema RS, Feinstein M, et al. Neutropaenia and splenomegaly without rheumatoid arthritis: Think rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep* 2018;2018:bcr2018225359.
156. Aletaha D, Neogi T, Silman, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580-8.

157. Robinson WH, Lindstrom TM, Cheung RK, et al. Mechanistic biomarkers for clinical decision making in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9: 267-76.
158. Jónsson T, Arinbjarnarson S, Thorsteinnsson J, et al. Raised IgA rheumatoid factor (RF) but not IgM RF or IgG RF is associated with extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1995; 24 (6): 372-5.
159. Castro C, Gourley M. Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 238-S47.
160. Wolfe F, Cathey MA, Roberts FK. The latex test revisited. Rheumatoid factor testing in 8,287 rheumatic disease patients. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 951-60.
161. Nielen MM, van Schaardenburg D, Reesink HW, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 380-6.
162. Bos WH, Wolbink GJ, Boers M, et al. Arthritis development in patients with arthralgia is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 490-4.
163. Matuszewska A, Madej M, Wiland P. Immunological markers of rheumatoid arthritis. *Postepy Hig Med Dosw* 2016; 70: 251-7.
164. Szodoray P, Szabó Z, Kapitány A, et al. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2010; 9 (3): 140-3.
165. Pedersen M, Jacobsen S, Klarlund M, et al. Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R133.
166. Sokka T, Pincus T. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35%–45% of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. *J Rheumatol* 2009; 36: 1387-90.
167. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75 (1): 3-15.
168. Centola M, Cavet G, Shen Y, Ramanujan S, et al. Development of a multi-biomarker disease activity test for rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2013; 8 (4): e60635.
169. Robinson WH, Mao R. Biomarkers to guide clinical therapeutics in rheumatology? *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28: 168-75
170. Renner WR, Weinstein AS. Early changes of rheumatoid arthritis in the hand and wrist. *Radiol Clin North Am.* 1988; 26:1185–93.
171. Renton P. Diseases of joints. In: Sutton D, editor. *Textbook of Radiology and Imaging*. 7th ed. Vol. 2. Churchill Livingstone; 2002. pp. 1201–45.
172. Sharp JT, Van Der Heijde D, Boers M, et al. Subcommittee on Healing of Erosions of the OMERACT Imaging Committee. Repair of erosions in rheumatoid arthritis does occur. Results from 2 studies by the OMERACT Subcommittee on Healing of Erosions. *J Rheumatol.* 2003;30(5):1102–7.
173. Ideguchi H, Ohno S, Hattori H, et al. Bone erosions in rheumatoid arthritis can be repaired through reduction in disease activity with conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):R76.



174. Greenspan A. Inflammatory arthritides. In: Greenspan A, editor. *Orthopaedic Radiology: A practical Approach*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. pp. 453–78.
175. Cooperberg P, Tsang I, Truelove L, et al. Gray scale ultrasound in the evaluation of rheumatoid arthritis of the knee. *Radiology* 1978;126:759–63.
176. Newman J, Adler R, Bude R, et al. Detection of soft-tissue hyperemia: Value of power Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 1994;163:385–89.
177. Szkudlarek M, Narvestad E, Klarlund M, et al. Ultrasonography of the metatarsophalangeal joints in rheumatoid arthritis: Comparison with magnetic resonance imaging, conventional radiography, and clinical examination. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2103–12.
178. Hermann K-G, Backhaus M, Schneider U, et al. Rheumatoid arthritis of the shoulder joint: Comparison of conventional radiography, ultrasound, and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:3338–49.
179. Kunkel GA, Cannon GW, Clegg DO. Combined structural and synovial assessment for improved ultrasound discrimination of rheumatoid, osteoarthritic, and normal joints: A pilot study. *Open Rheumatol J*. 2012; 16:199–206.
180. Stach CM, Bauerle M, Engbrecht M, et al. Periarticular bone structure in rheumatoid arthritis patients and healthy individuals assessed by high-resolution computed tomography. *Arthritis Rheum* 2010;62:330–39.
181. Guermazi A, Taouli B, Lynch JA, et al. Imaging of bone erosion in rheumatoid arthritis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2004; 8(4):269–85.
182. Farrant JM, Grainger AJ, O'Connor PJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis. Part II. Erosions. *Skeletal Radiol* 2007;36:381–89.
183. McQueen FM, Stewart N, Crabbe J, et al. Magnetic resonance imaging of the wrist in early rheumatoid arthritis reveals progression of erosions despite clinical improvement. *Ann Rheum Dis*. 1999; 58(3):156–63.
184. Rubens DJ, Blebea JS, Totterman SM, et al. Rheumatoid arthritis: evaluation of wrist extensor tendons with clinical examination versus MR imaging – a preliminary report. *Radiology* 1993;187(3):831–38.
185. Valeri G, Ferrara C, Ercolani P, et al. Tendon involvement in rheumatoid arthritis of the wrist: MRI findings. *Skeletal Radiol* 2001;30(3):138–43.
186. Surabhi Vyas, Ashu Seith Bhalla, Piyush Ranjan, et al. Rheumatoid Arthritis Revisited – Advanced Imaging Review. *Pol J Radiol*. 2016;81: 629–635.
187. Ong CK, Lirk P, Tan CH, et al. An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Med Res* 2007;5(1):19–34.
188. Combe B, Landewe R, Daien CI, et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):948–59.
189. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 ;9(1):30.
190. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, et al. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology* 2012;51(8):1416–25.

191. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, et al. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *J Rheumatol Suppl* 2012;90(0):21–7.
192. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(6):964–75.
193. Tian H, Cronstein BN. Understanding the mechanisms of action of methotrexate: implications for the treatment of rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65(3):168–73.
194. Silva JC, Mariz HA, Rocha LF, et al. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics (São Paulo)* 2013;68(6):766–71.
195. Volin MV, Harlow LA, Woods JM, et al. Treatment with sulfasalazine or sulfapyridine, but not 5-aminosalicylic acid, inhibits basic fibroblast growth factor-induced endothelial cell chemotaxis. *Arthritis Rheum* 1999; 42(9):1927–35.
196. Sailaja AK. An overall review on rheumatoid arthritis. *Journal of Current Pharma Research* 2014;4:1138–43.
197. Kumar P, Banik S. Pharmacotherapy options in rheumatoid arthritis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2013; 6:35–43.
198. Fox RI, Herrmann ML, Frangou CG, et al. How does leflunomide modulate the immune response in rheumatoid arthritis? *BioDrugs* 1999; 12(4):301–15.
199. Gibofsky A. Combination therapy for rheumatoid arthritis in the era of biologicals. *HSS J.* 2006; 2(1):30–41.
200. Dobler CC. Biologic Agents and Tuberculosis. *Microbiol Spectr* 2016 Dec; 4(6). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0026-2016.
201. Rein P, Mueller RB. Treatment with Biologicals in Rheumatoid Arthritis: an Overview. *Rheumatol Ther* 2017;4(2):247–61.
202. den Broeder AA, van Herwaarden N, van den Bemt BJ. Therapeutic drug monitoring of biologicals in rheumatoid arthritis: a disconnect between beliefs and facts. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(3):266–75.
203. Tovey MG, Lallemand C. Immunogenicity and other problems associated with the use of biopharmaceuticals. *Ther Adv Drug Saf* 2011; 2(3):113–28.
204. Gay RD, Clarke AW, Elgundi Z, et al. Anti-TNF $\alpha$  domain antibody construct CEP-37247: full antibody functionality at half the size. *MAbs* 2010; 2(6):625–38.
205. Lis K, Kuzawińska O, Bałkowiec-Iskra E. Tumor necrosis factor inhibitors - state of knowledge. *Arch Med Sci* 2014; 10(6):1175–85.
206. Perpétuo IP, Caetano-Lopes J, Rodrigues AM, et al. Effect of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy on Osteoclasts Precursors in Rheumatoid Arthritis. *BioMed Res Int* 2017;2017:2690402.
207. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. *Circ Res.* 2015; 116(7):1254–68.
208. Curtis JR, Singh JA. Use of biologics in rheumatoid arthritis: current and emerging paradigms of care. *Clin Ther* 2011;33(6):679–707.
209. Mok CC. Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis: an update. *Drug Des Devel Ther* 2013;8:87–100.

210. Emer JJ, Claire W. Rituximab: a review of dermatological applications. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009;2(5):29–37.
211. Rosman Z, Shoenfeld Y, Zandman-Goddard G. Biologic therapy for autoimmune diseases: an update. *BMC Med* 2013;11(1):88.
212. Gómez-Gómez GJ, Masedo Á, Yela C, et al. Current stage in inflammatory bowel disease: what is next? *World J Gastroenterol* 2015; 21(40):11282–303.
213. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, et al. The mechanism of action of tofacitinib - an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34(2):318–28.
214. Chenghua Weng, Leixi Xue, Qing Wang, et al. Comparative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021; 13:1759720X21999564.
215. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-977.
216. Ross R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340:115–126.
217. Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473 :317–325.
218. Kanter J.E., Kramer F., Barnhart S., et al. Diabetes promotes an inflammatory macrophage phenotype and atherosclerosis through acyl-CoA synthetase 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012; 109:E715–E724.
219. Li J.J., Chen J.L. Inflammation may be a bridge connecting hypertension and atherosclerosis. *Med. Hypotheses* 2005; 64:925–929.
220. Tabas I., Garcia-Cardena G., Owens G.K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J. Cell Biol* 2015;209:13–22.
221. Chistiakov D.A., Melnichenko A.A., Grechko A.V., et al. Potential of anti-inflammatory agents for treatment of atherosclerosis. *Exp. Mol. Pathol* 2018; 104:114–124.
222. Ranjit N., Diez-Roux A.V., Shea S., et al. Psychosocial factors and inflammation in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Arch. Intern. Med* 2007; 167:174–181.
223. Raggi P, Alexopoulos N, McLean D, et al. Assessment of risk in the asymptomatic patient. In: *Non-invasive cardiovascular imaging. A multimodality approach.*
224. Swirski F.K., Nahrendorf M., Libby P. Mechanisms of Myeloid Cell Modulation of Atherosclerosis. *Microbiol Spectr* 2016; 4
225. Rosenfeld M.E., Ross R. Macrophage and smooth muscle cell proliferation in atherosclerotic lesions of WHHL and comparably hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Arteriosclerosis* 1990; 10:680–687.
226. Liu Y., Yu H., Zhang Y., et al. TLRs are important inflammatory factors in atherosclerosis and may be a therapeutic target. *Med Hypotheses* 2008;70:314–316.
227. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104:365–372.
228. Kaartinen M., Penttila A., Kovanen P.T. Mast cells of two types differing in neutral protease composition in the human aortic intima. Demonstration of tryptase- and

- tryptase/chymase-containing mast cells in normal intimas, fatty streaks, and the shoulder region of atheromas. *Arterioscler. Thromb. J. Vasc. Biol* 1994; 14:966–972.
- 229.Hansson G.K., Libby P., Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J. Intern. Med* 2015; 278:483–493.
- 230.Calabro P., Chang D.W., Willerson J.T., et al. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: Linking obesity to vascular inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2005; 46:1112–1113.
- 231.Pepys M.B., Hirschfield G.M. C-reactive protein: A critical update. *J. Clin. Investig* 2003; 111:1805–1812.
- 232.Hakobyan S., Harris C.L., van den Berg C.W., et al. Complement factor H binds to denatured rather than to native pentameric C-reactive protein. *J. Biol. Chem* 2008; 283:30451–30460.
- 233.Pena E., de la Torre R., Arderiu G., et al mCRP triggers angiogenesis by inducing F3 transcription and TF signalling in microvascular endothelial cells. *Thromb. Haemost* 2017; 117:357–370.
- 234.Molins B., Pena E., Vilahur G, et al. C-reactive protein isoforms differ in their effects on thrombus growth. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol* 2008; 28:2239–2246.
- 235.Chang M.K., Binder C.J., Torzewski M., et al. C-reactive protein binds to both oxidized LDL and apoptotic cells through recognition of a common ligand: Phosphorylcholine of oxidized phospholipids. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99:13043–13048.
- 236.Badimon L., Pena E., Arderiu G., et al. Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front. Immunol* 2018; 9:430.
- 237.Factors C.E.R., Kaptoge S., di Angelantonio E., et al. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction. *N. Engl. J. Med* 2012; 367:1310–1320.
- 238.Li Y., Zhong X., Cheng G., et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2017; 259:75–82.
- 239.Jones S.A. Directing transition from innate to acquired immunity: Defining a role for IL-6. *J. Immunol* 2005; 175:3463–3468.
- 240.Aker S., Bantis C., Reis P., et al. Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and mortality in dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant* 2009; 24:2847–2851.
- 241.Held C., White H.D., Stewart R.A.H., et al. Inflammatory Biomarkers Interleukin-6 and C-Reactive Protein and Outcomes in Stable Coronary Heart Disease: Experiences from the STABILITY (Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Initiation of Darapladib Therapy) Trial. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6:e005077.
- 242.Madan M., Bishayi B., Hoge M., et al. Atheroprotective role of interleukin-6 in diet-and/or pathogen-associated atherosclerosis using an ApoE heterozygote murine model. *Atherosclerosis* 2008; 197:504–514.
- 243.Price D.T., Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am. J. Med.* 1999; 107:85–97.
- 244.Johnson J.L. Matrix metalloproteinases: Influence on smooth muscle cells and atherosclerotic plaque stability. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther* 2007; 5:265–282.
- 245.Luttun A., Lutgens E., Manderveld A., et al. Loss of matrix metalloproteinase-9 or matrix metalloproteinase-12 protects apolipoprotein E-deficient mice against

- atherosclerotic media destruction but differentially affects plaque growth. *Circulation* 2004; 109:1408–1414.
- 246.Rasic S., Rebic D., Hasic S., et al. Influence of Malondialdehyde and Matrix Metalloproteinase-9 on Progression of Carotid Atherosclerosis in Chronic Renal Disease with Cardiometabolic Syndrome. *Mediat. Inflamm* 2015; 2015:614357.
- 247.Kuwahara S., Fukuoka M., Koan Y., et al. Subdural hyperintense band on diffusion-weighted imaging of chronic subdural hematoma indicates bleeding from the outer membrane. *Neurol. Med. Chir* 2005; 45:125–131.
- 248.Johnson J.L., Baker A.H., Oka K. et al. Suppression of atherosclerotic plaque progression and instability by tissue inhibitor of metalloproteinase-2: Involvement of macrophage migration and apoptosis. *Circulation* 2006; 113:2435–2444.
- 249.Kuzuya M., Nakamura K., Sasaki T., et al. Effect of MMP-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol* 2006; 26:1120–1125.
- 250.Nima R., Sakineh S., Meysam Z., et al. Effects of vitamin D supplementation on apolipoprotein A1 and B100 levels in adults: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *J Cardiovasc Thorac Res* 2021; 13(3): 190–197.
- 251.Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al. Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:482-487.
- 252.Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:616-625.
- 253.Souto A, Salgado E, Maneiro JR, et al. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:117-127
- 254.Chen DY, Chen YM, Hsieh TY, et al. Significant effects of biologic therapy on lipid profiles and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:52.
- 255.Provan SA, Berg IJ, Hammer HB, et al. The impact of newer biological disease modifying anti-rheumatic drugs on cardiovascular risk factors: a 12-month longitudinal study in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab, abatacept and tocilizumab. *PLoS One* 2015; 10:e0130709.
- 256.Novikova DS, Popkova TV, Lukina GV, et al. The effects of rituximab on lipids, arterial stiffness and carotid intima-media thickness in rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci* 2016; 31:202-207.
- 257.Gabay C, McInnes IB, Kavanaugh A, et al. Comparison of lipid and lipid-associated cardiovascular risk marker changes after treatment with tocilizumab or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1806-1812.
- 258.Charles-Schoeman C, Wang X, Lee YY, et al. Association of triple therapy with improvement in cholesterol profiles over two-Year followup in the treatment of early aggressive rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:577-586.
- 259.Johnsson H, Panarelli M, Cameron A, et al. Analysis and modelling of cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol changes across the range of C-reactive protein

- levels in clinical practice as an aid to better understanding of inflammation-lipid interactions. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1495-1499.
260. Kerr G, Aujero M, Richards J, et al. Associations of hydroxychloroquine use with lipid profiles in rheumatoid arthritis: pharmacologic implications. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66:1619-1626.
261. Ronda N, Greco D, Adorni MP, et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:1155-1164.
262. Liao KP, Playford MP, Frits M, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4:e001588
263. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:372-380.
264. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:694-702.
265. Lipids, Inflammation, and CV Risk in RA. Clinical Trials gov Identifier: NCT02714881 2016.
266. Early Rheumatoid Arthritis COR Intervention (ERACORI). Clinical Trials gov Identifier: NCT02246257 2014.
267. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor alpha therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:522-9.
268. 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.
269. Low A, Hyrich K, Lunt M, et al. Incidence and severity of myocardial infarction in subjects receiving anti-tumour necrosis factor drugs for rheumatoid arthritis: results from linking the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis and Myocardial Ischaemia National Audit Project. *Rheumatology* 2014; 53(suppl 1):i34-5.
270. Low AS, Lunt M, Mercer LK, et al. Association between ischemic stroke and tumor necrosis factor inhibitor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2016 ; 68:1337-45.
271. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL) *Circulation* 2004; 109:1594-602.
272. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107:3133-40.

273. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116:305-11.
274. Curtis JR, Kramer JM, Martin C, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:1688-93.
275. Zhang J, Xie F, Yun H, et al. Comparative effects of biologics on cardiovascular risk among older patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1813-8.
276. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR, et al. Short-term improvement of endothelial function in rituximab-treated rheumatoid arthritis patients refractory to tumor necrosis factor alpha blocker therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1821-4.
277. Kerekes G, Soltesz P, Der H, et al. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009; 28:705-10.
278. Van Vollenhoven R, Emery P, Clifton O Bingham 3rd, et al. Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann Rheum Dis* 2013;72(9):1496-502.
279. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:952.
280. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2737.
281. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107:1303.
282. Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93 :198.
283. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Testa A, et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:407.
284. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1608.
285. Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2612.
286. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59:1690.
287. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:402.
288. Kremers HM, Crowson CS, Therneau TM, et al. High ten-year risk of cardiovascular disease in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2268.

289. Holmqvist ME, Wedrén S, Jacobsson LT, et al. No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis: results from two Swedish population-based rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2861.
290. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46:862.
291. Wållberg-Jonsson S, Cvetkovic JT, Sundqvist KG, et al. Activation of the immune system and inflammatory activity in relation to markers of atherothrombotic disease and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29:875.
292. Wållberg-Jonsson S, Cederfelt M, Rantapää Dahlqvist S. Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8 year followup study. *J Rheumatol* 2000; 27:71.
293. Grisar J, Aletaha D, Steiner CW, et al. Depletion of endothelial progenitor cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2005; 111:204.
294. Park YB, Choi HK, Kim MY, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 2002; 113:188.
295. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Inflammatory mediators and premature coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1580.
296. Rho YH, Chung CP, Oeser A, et al. Interaction between oxidative stress and high-density lipoprotein cholesterol is associated with severity of coronary artery calcification in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:1473.
297. Yiu KH, Wang S, Mok MY, et al. Role of circulating endothelial progenitor cells in patients with rheumatoid arthritis with coronary calcification. *J Rheumatol* 2010; 37:529.
298. Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. Coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis: could endothelial progenitor cells be the missing link? *J Rheumatol* 2010; 37:479.
299. Mäki-Petäjä KM, Elkhawad M, Cheriyan J, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy reduces aortic inflammation and stiffness in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2012; 126:2473.
300. Geraldino-Pardilla L, Zartoshti A, Bag Ozbek A, et al. Arterial Inflammation Detected With 18 F-Fluorodeoxyglucose-Positron Emission Tomography in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70:30.
301. Niessner A, Sato K, Chaikof EL, et al. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon-alpha. *Circulation* 2006; 114:2482.
302. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101:2883.
303. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2765.
304. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Inflammation-associated insulin resistance: differential effects in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus define potential mechanisms. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2105.
305. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196:756.



306. Chung CP, Oeser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3045.
307. 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.
308. Low AS, Symmons DP, Lunt M, et al. Relationship between exposure to tumour necrosis factor inhibitor therapy and incidence and severity of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:654.
309. Aubry MC, Maradit-Kremers H, Reinalda MS, et al. Differences in atherosclerotic coronary heart disease between subjects with and without rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34:937.
310. Södergren A, Karp K, Boman K, et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R158.
311. Peters MJ, van Halm VP, Nurmohamed MT, et al. Relations between autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein, inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35:1495.
312. Solomon DH, Curhan GC, Rimm EB, et al. Cardiovascular risk factors in women with and without rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3444.
313. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, et al. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2011; 78:179.
314. Chung CP, Oeser A, Avalos I, et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:R186.
315. Eurenius E, Stenström CH. Physical activity, physical fitness, and general health perception among individuals with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53:48.
316. Roman MJ, Moeller E, Davis A, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006; 144:249.
317. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1833.
318. Kao AH, Wasko MC, Krishnaswami S, et al. C-reactive protein and coronary artery calcium in asymptomatic women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2008; 102:755.
319. Kao AH, Krishnaswami S, Cunningham A, et al. Subclinical coronary artery calcification and relationship to disease duration in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35:61.
320. del Rincón I, Batafarano DF, Restrepo JF, et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:264.

321. Aviña-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA, et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52:68.
322. Davis JM 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:820.
323. 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.
324. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:2870.
325. 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.
326. Liao KP, Playford MP, Frits M, et al. The association between reduction in inflammation and changes in lipoprotein levels and HDL cholesterol efflux capacity in rheumatoid arthritis. *J Am Heart Assoc* 2015 ; 4.
327. del Rincón I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1118.
328. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:48.
329. Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J* 2015; 36:3413.
330. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:17.
331. Crowson CS, Matteson EL, Roger VL, et al. Usefulness of risk scores to estimate the risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Am J Cardiol* 2012; 110 :420.
332. Kawai VK, Chung CP, Solus JF, et al. The ability of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cardiovascular risk score to identify rheumatoid arthritis patients with high coronary artery calcification scores. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:381.
333. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336:1475.
334. Arts EE, Popa C, Den Broeder AA, et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:668.
335. Solomon DH, Greenberg J, Curtis JR, et al. Derivation and internal validation of an expanded cardiovascular risk prediction score for rheumatoid arthritis: a Consortium

- of Rheumatology Researchers of North America Registry Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:1995.
336. Wahlin B, Innala L, Magnusson S, et al. Performance of the Expanded Cardiovascular Risk Prediction Score for Rheumatoid Arthritis Is Not Superior to the ACC/AHA Risk Calculator. *J Rheumatol* 2019; 46:130.
337. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group. *Lancet* 1999; 353:259.
338. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999; 159:2542.
339. Jaggal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol* 2018; 2:10.
340. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363:2015.
341. Ridker PM, Solomon DH. Should patients with rheumatoid arthritis receive statin therapy? *Arthritis Rheum* 2009; 60:1205.
342. Peters MJ, van Halm VP, Voskuyl AE, et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1571.
343. Kitas GD, Nightingale P, Armitage J, et al. A Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Atorvastatin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:1437.
344. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670.
345. Schoenfeld SR, Lu L, Rai SK, et al. Statin use and mortality in rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:1315.
346. Rollefstad S, Ikdahl E, Hisdal J, et al. Rosuvastatin-Induced Carotid Plaque Regression in Patients With Inflammatory Joint Diseases: The Rosuvastatin in Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis and Other Inflammatory Joint Diseases Study. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:1718.
347. Choy E, Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:460.
348. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin? *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44:1473.
349. Solomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3790.

350. Ormseth MJ, Yancey PG, Solus JF, et al. Effect of Drug Therapy on Net Cholesterol Efflux Capacity of High-Density Lipoprotein-Enriched Serum in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:2099.
351. Liao KP, Cai T, Gainer VS, et al. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:2046.
352. Navarro-Millán I, Charles-Schoeman C, Yang S, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1430.
353. Charles-Schoeman C, Fleischmann R, Davignon J, et al. Potential mechanisms leading to the abnormal lipid profile in patients with rheumatoid arthritis versus healthy volunteers and reversal by tofacitinib. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:616.
354. Rao VU, Pavlov A, Klearman M, et al. An evaluation of risk factors for major adverse cardiovascular events during tocilizumab therapy. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67:372.
355. McInnes IB, Thompson L, Giles JT, et al. Effect of interleukin-6 receptor blockade on surrogates of vascular risk in rheumatoid arthritis: MEASURE, a randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:694.
356. Strang AC, Bisoendial RJ, Kootte RS, et al. Pro-atherogenic lipid changes and decreased hepatic LDL receptor expression by tocilizumab in rheumatoid arthritis. *Atherosclerosis* 2013; 229:174.
357. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:480.
358. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M, et al. Systematic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2011; 108:1362.
359. 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.
360. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:13.
361. Reiss AB, Carsons SE, Anwar K, et al. Atheroprotective effects of methotrexate on reverse cholesterol transport proteins and foam cell transformation in human THP-1 monocyte/macrophages. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3675.
362. Choi HK, Hernán MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:1173.
363. Jacobsson LT, 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.
364. 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.
365. Mantel Å, Holmqvist M, Jernberg T, et al. Rheumatoid arthritis is associated with a more severe presentation of acute coronary syndrome and worse short-term outcome. *Eur Heart J* 2015; 36:3413.
366. Thompson GR, Hollyer J, Waters DD. Percentage change rather than plasma level of LDL-cholesterol determines therapeutic response in coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1995; 6:386.
367. Sacks FM, Gibson CM, Rosner B, et al. The influence of pretreatment low density lipoprotein cholesterol concentrations on the effect of hypocholesterolemic therapy on coronary atherosclerosis in angiographic trials. Harvard Atherosclerosis Reversibility Project Research Group. *Am J Cardiol* 1995; 76:78C.
368. Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91:2528.
369. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345:1274.
370. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97:1440.
371. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109:III39.
372. Effects of pravastatin in patients with serum total cholesterol levels from 5.2 to 7.8 mmol/liter (200 to 300 mg/dl) plus two additional atherosclerotic risk factors. The Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients. *Am J Cardiol* 1993; 72:1031.
373. Furberg CD, Byington RP, Crouse JR, et al. Pravastatin, lipids, and major coronary events. *Am J Cardiol* 1994; 73:1133.
374. Go AS, Iribarren C, Chandra M, et al. Statin and beta-blocker therapy and the initial presentation of coronary heart disease. *Ann Intern Med* 2006; 144:229.
375. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1.
376. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101:207.
377. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001; 104:249.
378. Scharl M, Bocksch W, Koschyk DH, et al. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:387.
379. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357:577.

380. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, et al. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339:1972.
381. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). *Lancet* 1994; 344:633.
382. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583.
383. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002; 106:2884.
384. Williams JK, Sukhova GK, Herrington DM, Libby P. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:684.
385. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103:926.
386. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation* 2002; 105:2000.
387. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844.
388. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657.
389. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001; 103:276.
390. Bellosta S, Via D, Canavesi M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:1671.
391. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001; 7:687.
392. Frenette PS. Locking a leukocyte integrin with statins. *N Engl J Med* 2001; 345:1419.
393. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000; 6:1399.
394. Ferro D, Parrotto S, Basili S, et al. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:427.
395. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994; 89:2519.
396. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332:488.

397. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332:481.
398. Tsunekawa T, Hayashi T, Kano H, et al. Cerivastatin, a hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, improves endothelial function in elderly diabetic patients within 3 days. *Circulation* 2001; 104:376.
399. Vita JA, Yeung AC, Winniford M, et al. Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102:846.
400. Yokoyama I, Momomura S, Ohtake T, et al. Improvement of impaired myocardial vasodilatation due to diffuse coronary atherosclerosis in hypercholesterolemics after lipid-lowering therapy. *Circulation* 1999; 100:117.
401. Lefer AM, Campbell B, Shin YK, et al. Simvastatin preserves the ischemic-reperfused myocardium in normocholesterolemic rat hearts. *Circulation* 1999; 100:178.
402. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99:3227.
403. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M, et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 2005; 111:2356.
404. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, et al. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation* 2009; 119:131.
405. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279:1643.
406. Eto M, Kozai T, Cosentino F, et al. Statin prevents tissue factor expression in human endothelial cells: role of Rho/Rho-kinase and Akt pathways. *Circulation* 2002; 105:1756.
407. Undas A, Brummel KE, Musial J, et al. Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. *Circulation* 2001; 103:2248.
408. Szczeklik A, Musial J, Undas A, et al. Inhibition of thrombin generation by simvastatin and lack of additive effects of aspirin in patients with marked hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1286.
409. Dangas G, Badimon JJ, Smith DA, et al. Pravastatin therapy in hyperlipidemia: effects on thrombus formation and the systemic hemostatic profile. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1294.
410. Lacoste L, Lam JY, Hung J, et al. Hyperlipidemia and coronary disease. Correction of the increased thrombogenic potential with cholesterol reduction. *Circulation* 1995; 92:3172.
411. Mayer J, Eller T, Brauer P, et al. Effects of long-term treatment with lovastatin on the clotting system and blood platelets. *Ann Hematol* 1992; 64:196.
412. Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, et al. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2. *Circulation* 2012; 126:92.

413. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, et al. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:81.
414. De Sutter J, Tavernier R, De Buyzere M, et al. Lipid lowering drugs and recurrences of life-threatening ventricular arrhythmias in high-risk patients. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:766.
415. Weber C, Erl W, Weber KS, et al. HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1212.
416. Hussein O, Schlezinger S, Rosenblat M, et al. Reduced susceptibility of low density lipoprotein (LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypocholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997; 128:11.
417. Girona J, La Ville AE, Solà R, et al. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999; 83:846.
418. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI 3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001; 108:391.
419. Llevadot J, Murasawa S, Kureishi Y, et al. HMG-CoA reductase inhibitor mobilizes bone marrow--derived endothelial progenitor cells. *J Clin Invest* 2001; 108:399.
420. Rosenson RS, Tangney CC. Beneficial effects of statins. *Lancet* 1996; 348:1583.
421. Marais AD, Firth JC, Bateman ME, et al. Atorvastatin: an effective lipid-modifying agent in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1527.
422. Durrington PN, Mackness MI, Bhatnagar D, et al. Effects of two different fibric acid derivatives on lipoproteins, cholesteryl ester transfer, fibrinogen, plasminogen activator inhibitor and paraoxonase activity in type IIb hyperlipoproteinaemia. *Atherosclerosis* 1998; 138:217.
423. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – full report. *J Clin Lipidol* 2015; 9:129 – 169.
424. Chodara A, Wattiaux A, Bartels CH. Managing cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis: clinical updates and three strategic approaches. *Rheumatol* 2017;19(4):16.
425. Chappert SM, Rechtsteiner EA. Ambulatory medical care utilization estimates for 2007. *Vital Health Stat.* 2011; 13(169):1–38.
426. Avina-Zubieta J.A, Thomas J, Sadatsafavi M, Lehman A.J, Lacaille D. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies *Ann Rheum Dis*, 71 (2012), pp. 1524-1529
427. Gonzalez A, Maradit K.H, Crowson C.S, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*, 67 (2008), pp. 64-69.
428. Gabriel S.E, Crowson C.S. Risk factors for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis *Curr Opin Rheumatol*, 24 (2012), pp. 171-176.



429. Fent GJ, Greenwood JP, Plein S, Buch MH. (2017) The role of non-invasive cardiovascular imaging in the assessment of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: where we are and where we need to be. *Ann Rheum Dis* 76(7):1169.
430. Carotti M, Salaffi F, Mangiacotti M, Cerioni A, Giuseppetti G, Grassi W (2007) Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: the role of high-resolution B mode ultrasound in the measurement of the arterial intima-media thickness. *Reumatismo* 59:38–49
431. Kobayashi H, Giles JT, Polak JF, et al. Increased prevalence of carotid artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis is artery-specific. *J Rheumatol* 37(4):730–739
432. Schott LL, Kao AH, Cunningham A, et al. Do carotid artery diameters manifest early evidence of atherosclerosis in women with rheumatoid arthritis? *J Womens Health* (2002) 18(1):21–29.
433. Lind L, Gigante B, Borne Y, et al. The plasma protein profile and cardiovascular risk differ between intima-media thickness of the common carotid artery and the bulb: a meta-analysis and a longitudinal evaluation. *Atherosclerosis* 295:25–30.
434. Gregg S, Li TY, Hetu M-F, Pang SC, Ewart P, Johri AM (2018) Relationship between carotid artery atherosclerosis and bulb geometry. *Int J Cardiovasc Imaging* 34(7):1081–1090
435. del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'leary DH, Escalante A (2003) Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheumatol* 48(7):1833–1840
436. Pope JE, Nevskaya T, Barra L, Parraga G (2016) Carotid artery atherosclerosis in patients with active rheumatoid arthritis: predictors of plaque occurrence and progression over 24 weeks. *Open Rheumatol J* 10:49
437. Kassem E, Ghonimy R, Adel M, El-Sharnoby G (2011) Non traditional risk factors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Egypt Rheumatol* 33(3):113–119
438. Del Rincon I, Polak JF, O'Leary DH, et al. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors predict rapid progression of atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 74(6):1118–1123
439. Venetsanopoulou AI, Pelechas E, Voulgari P.V, Drosos AA. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int.* 2020; 40(8):1181-1191.
440. Georgiadis A.N, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD, Drosos AA. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment--a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(3):R82.
441. Filippatos TD, Derdemesis CS, Voulgari PV, et al. Effects of 12 months of treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs on low and high density lipoprotein subclass distribution in patients with early rheumatoid arthritis: a pilot study. *Scandinavian journal*
442. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Fitz-Gibbon PD, Therneau TM, Gabriel SE. Total cholesterol and LDL levels decrease before rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1310 –1314

443. Björkbacka H, Fredrikson GN, Nilsson J. Emerging biomarkers and intervention targets for immune-modulation of atherosclerosis - a review of the experimental evidence. *Atherosclerosis*. 2013;227:9–17.
444. Delporte C, Van Antwerpen P, Vanhamme L, Roumeguère T, Zouaoui Boudjeltia K. Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase in inflammatory pathways and clinical studies. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:971579.
445. Mayr M, Kiechl S, Tsimikas S, Miller E, Sheldon J, Willeit J, Witztum JL, Xu Q. Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies, chronic infections, and carotid atherosclerosis in a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2436–2443.
446. Peters MJ, van Halm VP, Nurmohamed MT, Damoiseaux J, Tervaert JW, Twisk JW, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Relations between autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein, inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:1495–1499.
447. Fuhrman B. Regulation of hepatic paraoxonase-1 expression. *J Lipids*. 2012;2012:684010.
448. Makedou KG, Mikhailidis DP, Makedou A, Iliadis S, Kourtis A, Vavatsi-Christaki N, Papageorgiou GE. Lipid profile, low-density lipoprotein oxidation and ceruloplasmin in the progeny of families with a positive history of cardiovascular diseases and/or hyperlipidemia. *Angiology*. 2009;60:455–461.
449. Balagopalakrishna C, Paka L, Pillarisetti S, Goldberg IJ. Lipolysis-induced iron release from diferric transferrin: Possible role of lipoprotein lipase in LDL oxidation. *J Lipid Res*. 1999;40:1347–1356.
450. Winyard PG, Tatzber F, Esterbauer H, Kus ML, Blake DR, Morris CJ. Presence of foam cells containing oxidised low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:677–680.
451. Dai L, Lamb DJ, Leake DS, Kus ML, Jones HW, Morris CJ, Winyard PG. Evidence for oxidised low density lipoprotein in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *Free Radic Res*. 2000;32:479–486.
452. Kim SH, Lee CK, Lee EY, Park SY, Cho YS, Yoo B, Moon HB. Serum oxidized low-density lipoproteins in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2004;24:230–233.
453. Vuilleumier N, Bratt J, Alizadeh R, Jogestrand T, Hafström I, Frostegård J. Anti-apoA-1 IgG and oxidized LDL are raised in rheumatoid arthritis (RA): potential associations with cardiovascular disease and RA disease activity. *Scand J Rheumatol*. 2010;39:447–453.
454. Ajeganova S, de Faire U, Jogestrand T, Frostegård J, Hafström I. Carotid atherosclerosis, disease measures, oxidized low-density lipoproteins, and atheroprotective natural antibodies for cardiovascular disease in early rheumatoid arthritis -- an inception cohort study. *J Rheumatol*. 2012;39:1146–1154.
455. Profumo E, Di Franco M, Buttari B, Masella R, Filesi C, Tosti ME, Scivo R, Scarno A, Spadaro A, Saso L, et al. Biomarkers of subclinical atherosclerosis in patients with autoimmune disorders. *Mediators Inflamm*. 2012;2012:503942.
456. Ahmed HM, Youssef M, Mosaad YM. Antibodies against oxidized low-density lipoprotein are associated with subclinical atherosclerosis in recent-onset rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2010;29:1237–1243.

457. Mike J L Peters et al . Relations between autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein, inflammation, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35(8):1495-9.
458. Lourida ES , Georgiadis AN, Papavasiliou EC et al. Patients with early rheumatoid arthritis exhibit elevated autoantibody titers against mildly oxidized low-density lipoprotein and exhibit decreased activity of the lipoprotein-associated phospholipase A2. *Arthritis Res Ther* 2007; 9(1):R19.
459. Adam Hartley, Dorian Haskard, Ramzi Khamis. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy. *Trends Cardiovasc Med.* 2019 Jan;29(1):22-26.
460. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(12):2311-6.
461. Tsiantoulas D, Diehl CJ, Witztum JL, Binder CJ. B cells and humoral immunity in atherosclerosis. *Circ Res.* 2014;114(11):1743-56.
462. Frostegard J, Su J, Sing S, Hua X, Vikstrom M, Leander K, et al. IgM antibodies to oxidized phosphatidylserine as protection markers in cardiovascular disease among 60-year olds. *PLoS One.* 2017;12(4):e0171195.
463. Prasad A, Clopton P, Ayers C, Khera A, de Lemos JA, Witztum JL, et al. Relationship of Autoantibodies to MDA-LDL and ApoB-Immune Complexes to Sex, Ethnicity, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(6):1213-21.
464. Saad AF, Virella G, Chassereau C, Boackle RJ, Lopes-Virella MF. OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages. *Journal of lipid research* 2006; 35(8):1495-9.
465. Speidl W.S, Kastl SP, Huber K, Wojta J. Complement in atherosclerosis: friend or foe? *Journal of thrombosis and haemostasis* 2010.
466. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(5):765-6.
467. Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. *J Rheumatol.* Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. 2006;33(5):921-3.
468. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, Tselepis AD, Drosos AA, Kiortsis DN. Effects of a 6-month infliximab treatment on plasma levels of leptin and adiponectin in patients with rheumatoid arthritis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009 ;23(5):595-600.
469. Derdemezis CS, Voulgari PV, Drosos AA, Kiortsis DN. Obesity, adipose tissue and rheumatoid arthritis: coincidence or more complex relationship? *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(4):712-27.
470. Deodhar A, Bitman B, Yang Y, Collier DH. The effect of etanercept on traditional metabolic risk factors for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2016; 35:3045 – 3052.22.