



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ  
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ  
Διευθυντής: Καθηγητής Α.Α. Δρόσος**

**ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΪΜΗ  
ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

**ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ Ν. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ  
ΙΑΤΡΟΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2006**



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000200283



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Νόμος 5343, άρθρο 202, §2).



**Αίτηση εκπόνησης της Διδακτορικής Διατριβής: 22-5-2001**

**Ορισμός Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: συν.αρ.447<sup>α</sup>/14-6-2001**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

1. Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας, Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, επιβλέπων
2. Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, μέλος
3. Τσελέπης Δ. Αλέξανδρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χημείας, Τμήματος Χημείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, μέλος

**Ορισμός θέματος: 26-6-2001**

**Ορισμός Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής: συν.αρ.580<sup>α</sup>/2-5-2006**

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Δρόσος Αλέξανδρος, Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων, επιβλέπων
2. Ελισάφ Μωυσής, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων, μέλος
3. Σιαμόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων, μέλος
4. Αργυροπούλου Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων, μέλος
5. Τσελέπης Αλέξανδρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Χημείας, Τμήματος Χημείας, Παν/μίου Ιωαννίνων, μέλος
6. Αλαμάνος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων, μέλος
7. Κιόρτσος Δημήτριος, Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας, Ιατρικής Σχολής, Παν/μίου Ιωαννίνων, μέλος

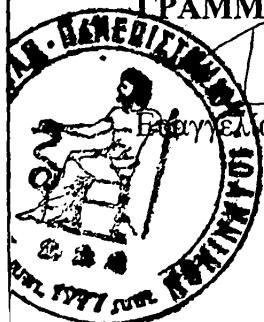
**Κατάθεση Διδακτορικής Διατριβής: 7-6-2006**

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

**Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: ΑΡΙΣΤΑ**

**ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**



Επαγγελία Τσαγγαλά



*[Faint, illegible handwriting covering the majority of the page]*

*Λους γονείς μου, τη σύζυγό μου και  
τα παιδιά μας Νικόλαο και Βασιλική*



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

---

Η εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής με θέμα «Δυσλιπιδαιμία σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα» ήταν για μένα μία εξαιρετικά ενδιαφέρουσα και πολύτιμη εμπειρία. Μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ αναλυτικά με τη δυσλιπιδαιμία και την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

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

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Παθολογίας/Ρευματολογίας κ. Αλέξανδρο Α. Δρόσο για την ανάθεση της διατριβής, την αμέριστη συμπαράστασή του κατά τη διάρκεια εκπόνησής αλλά και την πολύτιμη κριτική του στην τελική διαμόρφωσή της.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω θερμά τον Αναπληρωτή Καθηγητή Χημείας κ. Αλέξανδρο Δ. Τσελέπη για το αμέριστο ενδιαφέρον και τις πολύτιμες συμβουλές του στο σχεδιασμό και στην πραγματοποίηση της μελέτης. Θα ήθελα επίσης να τον ευχαριστήσω για την κριτική ανάλυση των αποτελεσμάτων της.

Ευχαριστώ επίσης τους Καθηγητές κ. Ελισάφ Μωυσή Καθηγητή Παθολογίας και τον κ. Σιαμόπουλο Κωνσταντίνο Καθηγητή Παθολογίας/Νεφρολογίας, για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν, μέσα από την πολύχρονη εμπειρία τους στο αντικείμενο της δυσλιπιδαιμίας.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω επίσης στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας κα. Μαρία Ι. Αργυροπούλου. Με τις πολύτιμες συμβουλές της με βοήθησε στην πραγματοποίηση της υπερηχογραφικής μελέτης της πάχυνσης του τοιχώματος των καρωτίδων, συμβάλλοντας ουσιαστικά στην εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας κ. Δημήτριο Κιόρτση για την αμέριστη συμπαράστασή του κατά τη διάρκεια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τον Επίκουρο Καθηγητή Υγιεινής και Επιδημιολογίας κ. Ιωάννη Αλαμάνο η βοήθεια του οποίου στη στατιστική επεξεργασία και ανάλυση των αποτελεσμάτων ήταν πολύτιμη.

Ευχαριστώ ιδιαίτερα τις συνεργάτιδες του Χημικού τμήματος κυρίες Ευαγγελία Λουρίδα και Ελένη Παπαβασιλείου, για την πολύτιμη συνεργασία στην ανάλυση και εκτέλεση των εργαστηριακών εξετάσεων των ασθενών.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τους ασθενείς που πρόθυμα συμμετείχαν στη μελέτη αυτή και με υπομονή δέχθηκαν να υποβληθούν σε εξετάσεις.

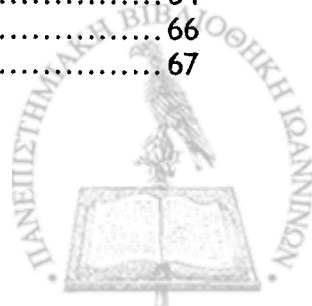
Τέλος, θερμά ευχαριστώ την κα. Ελένη Χόρτη που επιμελήθηκε άψογα την εμφάνιση του κειμένου.



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

## I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Πρώιμη ρευματοειδής αρθρίτιδα .....	1
Ορισμός .....	1
Ιστορική ανασκόπηση της RA .....	2
Ταξινόμηση της RA .....	2
Επιδημιολογία της RA .....	5
1. Γεωγραφική κατανομή (επιπολασμός και επίπτωση) .....	5
2. Ηλικία και φύλο .....	6
Πορεία της RA στο χρόνο .....	7
Νοσηρότητα και θνησιμότητα .....	8
Αιτιολογία της RA .....	9
1. Γενετικοί παράγοντες .....	10
2. Ορμονικοί παράγοντες .....	11
3. Περιβαλλοντικοί και άλλοι παράγοντες .....	13
Παθογένεια της RA .....	14
1. Φάση έναρξης .....	15
2. Πρώιμη φάση φλεγμονής .....	15
3. Μη αναστρέψιμη βλάβη του αρθρικού χόνδρου .....	16
Επισκόπηση γεγονότων στην παθογένεια της RA .....	17
1. Αυτοαντισώματα στη RA .....	17
2. Κυτταροκίνες στη RA .....	19
3. Ιστική καταστροφή στη RA .....	24
Κλινικές εκδηλώσεις .....	27
1. Αρθρικές εκδηλώσεις .....	27
2. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις .....	34
Καρδιαγγειακή νόσος και RA .....	37
Αθηροσκλήρυνση .....	38
Ταξινόμηση αθηρωματικών βλαβών .....	43
Εξέλιξη της αθηρωμάτωσης .....	47
Ανοσολογική απόκριση και αθηρωμάτωση .....	50
Συστηματική φλεγμονή και αθηρωμάτωση .....	52
Αθηρωμάτωση και RA .....	54
Πάχυνση του ενδοθηλιακού τοιχώματος των αγγείων και RA .....	59
Διαταραχή των λιπιδίων στη RA .....	60
Φαρμακευτική αντιμετώπιση στη RA .....	62
1. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) .....	62
2. Κορτικοστεροειδή .....	63
3. Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs) .....	64
4. Συνδυασμός θεραπείας με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα .....	66
5. Βιολογικοί παράγοντες .....	67



## II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Το αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ είναι ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των ασθενών με ΠΡΑ - επίδραση της πρώιμης θεραπείας προοπτική ελεγχόμενη μελέτη.....	71
Σκοπός της μελέτης.....	71
Ασθενείς και μέθοδοι .....	73
1. Ασθενείς.....	73
2. Μέθοδοι .....	75
3. Στατιστική ανάλυση .....	83
Αποτελέσματα .....	85
Λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΠΡΑ - επίδραση της θεραπείας.....	87
Συζήτηση .....	91
Υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα .....	99
Σκοπός της μελέτης .....	99
Ασθενείς και μέθοδοι .....	99
Στατιστική ανάλυση .....	101
Αποτελέσματα .....	101
Μέτρηση της πάχυνσης των κοινών καρωτίδων (IMTs) στους ασθενείς με ΠΡΑ - επίδραση της θεραπείας .....	101
Συζήτηση .....	106
Συμπεράσματα .....	111
Περίληψη .....	113
Summary .....	117
Βιβλιογραφία .....	121





## ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

---

ACR	Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας
ALP	Αλκαλική φωσφατάση
ALT	Αλανική αμινοτρανσφεράση
APC	Αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα
APF	Περιπυρηνικά αντισώματα
AST	Ασπαραγινική αμινοτρανσφεράση
CCP	κυκλικά κιτρουλινικά πεπτίδια
CETP	Πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης
COX	Κυκλοοξυγενάση
CRP	C αντιδρώσα πρωτεΐνη
CSA	Κυκλοσπορίνη
DAS	Δείκτης ενεργότητας της νόσου
DAS-28	Δείκτης ενεργότητας της νόσου σε 28 αρθρώσεις
DMARDs	Τροποποιητικά φάρμακα της νόσου
GH	Κατάσταση της υγείας του ασθενή
GM-CSF	Granulocyte monocyte colony stimulating factor
Hb	Αιμοσφαιρίνη
HCQ	Υδροξυχλωροκίνη
HDL	Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
hsCRP	Υψηλής ευαισθησίας CRP
Ht	Αιματοκρίτης
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
IL	Ιντερλευκίνη



IMT	Πάχυνση του έσω - μέσου τοιχώματος
INF-γ	Ιντερφερόνη γ
LDH	Γαλακτική δευδρογενάση
LDL	Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
LIF	Leukemia inhibitory factor
Lp(a)	Λιποπρωτεΐνη α
LPC	Λυσοφωσφατιδυλχολίνης
MCP-1	Χημειοτακτική πρωτεΐνη μονοκυττάρων - 1
MCV	Μέσος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων
MM-LDL	Ελάχιστα τροποποιημένη LDL
MTX	Μεθοτρεξάτη
NSAIDs	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα
oxLDL	Οξειδωμένη LDL
PAI-1	Αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου -1
PLT	Αιμοπετάλια
RA	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
RF	Ρευματοειδής παράγοντας
SAA	Αμυλοειδές του ορού
SJC	Αριθμός των οίδηματωδών αρθρώσεων
SR-A	Υποδοχείς εκκαθαριστές
SSZ	Σουλφασαλαζίνη
TC	Ολική χοληστερόλη
TG	Τριγλυκερίδια
TGFB	Μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας Β



TJC	Αριθμός των επώδυνων αρθρώσεων
TNF-α	Παράγοντας νέκρωσης όγκων
tPA	Ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου
VAS	Οπτική αναλογική κλίμακα
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VLDL	Πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη
vWF	Παράγοντας von Willebrand
WBC	Αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων
Αpo E	Απολιποπρωτεΐνη E
ΑpoB	Απολιποπρωτεΐνη B
ΑΚΑ	Αντικερατινικά αντισώματα
ΑΝΑ	Αντιπυρηνικά αντισώματα
ΑΡΕ	Αμερικάνικη ρευματολογική εταιρία
ΑΦΑ	Αντιφιλαγκρινικά αντισώματα
γ-GT	γ-γλουταμινική τρανσφεράση
ΕΝΑ	Αντισώματα έναντι εκχυλίσματος πυρήνα
ΠΡΑ	Πρώιμη ρευματοειδής αρθρίτιδα
ΣΕΛ	Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
ΤΚΕ	Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών



# ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ

## ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



## ΠΡΩΙΜΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

---

### Ορισμός

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία συστηματική νόσος, που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα. Είναι αυτοάνοση διαταραχή, αποτέλεσμα πολυπαραγοντικής αλληλεπίδρασης κυρίως γενετικής, περιβαλλοντικής και ορμονικής<sup>1, 2</sup>. Το κύριο όργανο στόχος της νόσου είναι ο αρθρικός υμένας των διαρθρώσεων ο οποίος, φλεγμαίνει, διαβρώνει τον αρθρικό χόνδρο και το υποχόνδριο οστό και τελικά καταλήγει σε καταστροφή της άρθρωσης. Σε κλινικές μελέτες ως πρώιμη ΡΑ (ΠΡΑ) ορίζεται η νόσος διάρκειας κάτω του ενός έτους. Στην πράξη όμως δεν υπάρχει σαφές διαχωριστικό σημείο μεταξύ ΠΡΑ και εγκατεστημένης ΡΑ. Δίστανται οι απόψεις εάν το σημείο έναρξης της νόσου πρέπει να είναι το πρώτο σύμπτωμα, ή όταν η νόσος έχει πλέον εκδηλωθεί. Για πρακτικούς λόγους οι περισσότεροι ερευνητές, θεωρούν ως έναρξη της ΠΡΑ το διαρκή πόνο και όχι τα μεμονωμένα επεισόδια.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από πορεία εξάρσεων και υφέσεων καταλήγοντας σε σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα. Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου είναι πολυάριθμες, τα αίτια θανάτου είναι πολλαπλά, αλλά η πιο συχνή αιτία είναι τα καρδιαγγειακά συμβάματα.



## Ιστορική ανασκόπηση της ΡΑ

Μελετητές της ιστορίας της ιατρικής, διαφωνούν σχετικά με την πρώτη αναφορά εμφάνισης της ΡΑ. Ο sir Alfred Garrod, γενετιστής και κλινικός ιατρός, για πρώτη φορά εισήγαγε στην ιατρική ορολογία την ονομασία «ρευματοειδής αρθρίτιδα» το 1876<sup>3</sup>. Περιγραφές ενδεικτικές της ΡΑ απαντώνται σε ιατρικά συγγράμματα όπως αυτό του Sydenham και άλλων ερευνητών στις αρχές του 16<sup>ου</sup> αιώνα<sup>4, 5</sup>. Μελέτες σκελετών σε Ινδιάνους της Αμερικής, χρονολογούνται στη νεοπαλαιολιθική εποχή και δείχνουν ότι η ΡΑ μπορεί να υπήρχε από τόσο παλιά<sup>6, 7</sup>. Σε ιστορικές αναφορές, του Ιπποκράτη το 460 π.χ. περιγράφεται περιστατικό 35χρονου ασθενή με προσβολή των αρθρώσεων των χεριών και των ποδιών με απώλεια της «σάρκας»<sup>3</sup>. Ο Γαληνός, αναφέρεται σε γενικευμένη αρθρίτιδα με παραμορφώσεις, που δηλώνει τη ΡΑ και την ονομάζει «ρευματισμό»<sup>4</sup>.

Επιπρόσθετα, σε μη ιατρικές πηγές πριν τον 11<sup>ο</sup> αιώνα περιγράφονται περιστατικά αρθρίτιδας με στοιχεία ΡΑ. Για παράδειγμα, ο Αυτοκράτορας Κωνσταντίνος ΙΧ, που πέθανε το 1055, υπέφερε από ΡΑ<sup>3</sup>. Άλλες περιγραφές ενδεικτικές της ΡΑ απαντώνται σε ιατρικά συγγράμματα του Sydenham το 1676<sup>5, 8</sup> και του Musgrave το 1703<sup>8</sup>.

## Ταξινόμηση της ΡΑ

Όπως σε όλες τις μορφές φλεγμονώδους αρθρίτιδας, έτσι και στη ΡΑ η διάγνωση της νόσου στηρίζεται κυρίως στην κλινική εικόνα των ασθενών. Δεν υπάρχει παθογνωμονική εκδήλωση της νόσου ή ειδική διαγνωστική εξέταση. Για το λόγο αυτό θεσπίστηκαν κριτήρια που διαφοροποιούν τη μια από την άλλη φλεγμονώδη μορφή αρθρίτιδας.



Τη δεκαετία του 1950 και 1960, οι αρχικές προσπάθειες ανάπτυξης κριτηρίων βασίσθηκαν στη γενική παραδοχή ομάδας ειδικών<sup>9</sup>. Τα κριτήρια της Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρείας (ΑΡΕ) για τη νόσο αναπτύχθηκαν αρχικά το 1956 και αναθεωρήθηκαν το 1958<sup>10</sup>. Αργότερα το 1987 η ΑΡΕ που μετονομάσθηκε σε Αμερικάνικο Κολέγιο Ρευματολογίας (American College of Rheumatology ή ΑCR) θέσπισε τα αναθεωρημένα κριτήρια τα οποία μειώθηκαν από 11 σε 7<sup>11</sup>, και έγιναν περισσότερο κατάλληλα για πληθυσμιακές μελέτες. Στον **πίνακα 1** παρουσιάζονται τα αναθεωρημένα κριτήρια του 1987 για την ταξινόμηση της ΡΑ<sup>12</sup>. Στη μελέτη του Hakala<sup>13</sup> τα αναθεωρημένα κριτήρια ταξινόμησης ΡΑ βρέθηκε να έχουν ποσοστό ευαισθησίας 71%, ειδικότητα 95% με θετική προγνωστική αξία 98% και αρνητική προγνωστική αξία 48%. Νεώτερη μελέτη του Gabriel, έδειξε ευαισθησία 89%, ειδικότητα 74%, θετική προγνωστική αξία 57% και αρνητική προγνωστική αξία 94%<sup>14</sup>.

Τα κλασικά κριτήρια ταξινόμησης της ΡΑ δεν είναι τόσο ακριβή για την ταξινόμηση της ΠΡΑ. Το 1990 το μητρώο καταγραφής αρθρίτιδας του Norfolk (NOAR), εφάρμοσε τα κριτήρια του ΑCR σε 500.000 νέες περιπτώσεις φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Μόνο το 38% των περιπτώσεων ταξινομήθηκαν ως ΡΑ σύμφωνα με τα κριτήρια του ΑCR, στην πρώτη κλινική εξέταση<sup>15</sup>. Μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης το ποσοστό ανήλθε στο 66%<sup>15</sup>. Αυτό αποδεικνύει ότι η πρόωμη φλεγμονώδης πολυαρθρίτιδα είναι στην πραγματικότητα «αδιαφοροποίητη» κατά την έναρξη της και για αρκετό χρονικό διάστημα<sup>16-18</sup>.



### **Πίνακας 1: Κριτήρια ταξινόμησης της ΡΑ**

Κριτήρια	Ορισμοί
1. Πρωινή δυσκαμψία	Πρωινή δυσκαμψία των αρθρώσεων διάρκειας > 1 ώρας
2. Αρθρίτιδα τριών ή περισσοτέρων αρθρικών περιοχών	Διόγκωση μαλακών μορίων ή ύδραρθρος συγχρόνως σε τρεις τουλάχιστον περιοχές παρατηρούμενα από ιατρό
3. Αρθρίτιδα άκρων χειρών	Διόγκωση μιας τουλάχιστον αρθρικής περιοχής δηλαδή του καρπού, μετακαρποφαλαγγικών ή των εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικών αρθρώσεων
4. Συμμετρική αρθρίτιδα	Σύγχρονη προσβολή των ίδιων αρθρικών περιοχών και στις δύο πλευρές του σώματος
5. Ρευματοειδή οζίδια	Υποδόρια οζίδια, παρατηρούμενα από ιατρό, πάνω στις οστικές προεξοχές σε εκτατικές επιφάνειες ή σε παρααρθρικές περιοχές
6. Ρευματοειδής παράγοντας στον ορό του αίματος	Ανεύρεση παθολογικών επιπέδων ρευματοειδούς παράγοντα με οιαδήποτε μέθοδο
7. Ακτινολογικές αλλοιώσεις	Ακτινολογικές αλλοιώσεις, τυπικές ΡΑ (διαβρώσεις ή περιαρθρική οστεοπόρωση), στις οπισθοπρόσθιες ακτινογραφίες άκρων χειρών και καρπών

Η διάγνωση της ΡΑ απαιτεί την παρουσία 4 από τα 7 κριτήρια. ΜΚΦ = Μετακαρποφαλαγγικές, ΕΦΦ = Εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές αρθρώσεις





Τα κριτήρια της ΠΡΑ πρέπει να είναι ικανά να διαχωρίζουν άλλες μορφές αρθρίτιδας, όπως για παράδειγμα μεταλοιδώδεις αρθρίτιδες, αρθρίτιδες που συνοδεύονται με ψωρίαση, ή άλλες παρόμοιες αρθρίτιδες. Τα κριτήρια κατάταξης της ΡΑ ίσως δεν είναι δόκιμο να χρησιμοποιούνται στην ΠΡΑ, αλλά οι περισσότερες μελέτες τα χρησιμοποιούν για λόγους ομοιομορφίας<sup>19</sup>.

## **Επιδημιολογία της ΡΑ**

### **1. Γεωγραφική κατανομή (επιπολασμός και επίπτωση)**

Αρκετές μελέτες των τελευταίων δεκαετιών, αναφέρονται στον επιπολασμό και την επίπτωση της ΡΑ, με διακύμανση εμφάνισης της νόσου σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Στην πλειοψηφία των επιδημιολογικών μελετών που διεξήχθη σε περιοχές της βόρειας Ευρώπης και βόρειας Αμερικής, ο επιπολασμός εκτιμάται σε 0,5-1,1%<sup>20-27</sup>. Μελέτες από χώρες της νότιας Ευρώπης αναφέρουν ποσοστό της τάξεως του 0,3-0,7%<sup>28-32</sup>. Μελέτες αναπτυσσόμενων χωρών αναφέρουν παρόμοια ποσοστά 0,1-0,5%<sup>21, 33-35</sup>. Ο υψηλότερος επιπολασμός της ΡΑ έχει βρεθεί σε αυτόχθονες πληθυσμούς της Αμερικής και χαμηλότερα ποσοστά έχουν αναφερθεί σε μερικούς Αφρικανικούς πληθυσμούς<sup>21, 36, 37</sup>.

Η ετήσια επίπτωση της ΡΑ εκτιμάται σε 20-50 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα σε περιοχές της βόρειας Ευρώπης και Αμερικής<sup>22, 23, 27, 38-39</sup>. Στη Βορειοδυτική Ελλάδα βρέθηκε χαμηλή επίπτωση της νόσου 0,15-0,36 περιπτώσεις ανά 1.000 κατοίκους<sup>28</sup> (**πίνακας 2**).

Διάφοροι παράγοντες προτάθηκαν για να εξηγήσουν την ανόμοια γεωγραφική κατανομή εμφάνισης της ΡΑ όπως, περιβαλλοντικοί, γενετικοί και άλλοι παράγοντες. Για παράδειγμα, η επίδραση



του καιρού, το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, οι διατροφικές συνήθειες και το stress, μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο, χωρίς αυτό να έχει τεκμηριωθεί<sup>40</sup>.

**Πίνακας 2.** Ποσοστά επίπτωσης και επιπολασμού της ΡΑ (περιστατικά ανά 100 κατοίκους)

Πληθυσμός	Ποσοστά επιπολασμού	Ποσοστά επίπτωσης
<b>Βόρεια Αμερική</b>		
• ΗΠΑ (γενικός πληθυσμός)	0,9-1,1	0,02-0,07
• ΗΠΑ (αυτόχθονες Αμερικανοί)	5,3-6,0	0,09-0,89
<b>Βόρεια Ευρώπη</b>		
• Αγγλία	0,8-1,10	0,02-0,04
• Φινλανδία	0,8	0,03-0,04
• Σουηδία	0,5-0,9	
• Νορβηγία	0,4-0,5	0,02-0,03
• Ολλανδία	0,9	0,05
• Δανία	0,9	
• Ιρλανδία	0,5	
<b>Νότια Ευρώπη</b>		
• Ισπανία	0,5	
• Γαλλία	0,6	0,01
• Ιταλία	0,3	
• Ελλάδα	0,3-0,7	0,02
• Βουλγαρία	0,9	
• Γιουγκοσλαβία	0,2	

## 2. Ηλικία και φύλο

Οι διαταραχές που αφορούν τις αρθρώσεις, αφορούν το 60-80% του πληθυσμού των γυναικών σε σχέση με τους άνδρες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες<sup>41</sup>. Στη ΡΑ, φαίνεται ότι η κορύφωσή της τοποθετείται μεταξύ της 4ης και 6ης δεκαετίας της ζωής και οι γυναίκες



προσβάλλονται 2 έως 4 φορές συχνότερα απ' τους άνδρες, με περισσότερο σοβαρή νόσο<sup>40-42</sup>. Με την πρόοδο της ηλικίας η διάκριση μεταξύ των φύλων μειώνεται αλλά δεν εξαφανίζεται τελείως. Οι λόγοι της υψηλότερης επίπτωσης της ΡΑ στις γυναίκες δεν έχει διευκρινιστεί έως σήμερα. Εκτιμάται ότι ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης της ΡΑ συνοδεύεται με τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης<sup>43-45</sup> και αυξημένα επίπεδα προλακτίνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού<sup>46,47</sup>.

### **Πορεία της ΡΑ στο χρόνο**

Είναι θέμα αμφιλεγόμενο εάν υπάρχει μείωση της επίπτωσης της ΡΑ<sup>48, 49</sup>. Μελέτες αναφέρουν πτωτική τάση τις τελευταίες δεκαετίες σε αρκετές χώρες (π.χ Φινλανδία, Ουαλία, ΗΠΑ και Ιαπωνία) και σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες όπως οι Ινδιάνοι Pima της Arizona<sup>38, 50-53</sup>. Η πτωτική τάση αφορά περισσότερο τις γυναίκες, ίσως ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικών παραγόντων ή της διαδεδομένης λήψης αντισυλληπτικών, η χρήση των οποίων συσχετίζεται αρνητικά με την ανάπτυξη της ΡΑ<sup>48, 53, 54</sup>.

Επιπρόσθετα, προτάθηκε η άποψη ότι η πτωτική τάση της επίπτωσης στη ΡΑ, είναι φαινομενική και οφείλεται στην εφαρμογή αυστηρότερων διαγνωστικών κριτηρίων<sup>38, 50</sup>. Σε αντίθεση, σε άλλες μελέτες δεν παρατηρείται αλλαγή στην επίπτωση της ΡΑ, ίσως λόγω διαφορετικού τρόπου στη μεθοδολογία των μελετών<sup>55, 56</sup>. Παρόλο που η επίπτωση της ΡΑ «ίσως» να μειώνεται κατά τη διάρκεια του χρόνου, η βαρύτητα της δεν μεταβάλλεται μα αποτέλεσμα η νοσηρότητα και η θνησιμότητα να παραμένει σε υψηλά επίπεδα.



## Νοσηρότητα και θνησιμότητα

Η ΡΑ συνοδεύεται με σοβαρό αρθρικό πόνο και αρθρική καταστροφή. Η σοβαρότητα της ΡΑ σχετίζεται με το φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια και την ενεργότητα της νόσου, την αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ), και την παρουσία του ρευματοειδή παράγοντα (RF)<sup>57-59</sup>.

Επιπρόσθετα, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου είναι παράγοντας αυξημένης νοσηρότητας<sup>59</sup>. Για παράδειγμα, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη και τα στεροειδή προκαλούν διαταραχές απ' το γαστρεντερικό (έλκος, διάτρηση, αιμορραγία) ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς, οστεοπορωτικά κατάγματα, καταρράκτη, εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, μυοπάθεια καθώς και άλλες διαταραχές (υπέρταση, έκπτωση νεφρικής λειτουργίας)<sup>60-63</sup>.

Ο πόνος και η δυσκαμψία, είναι οι σημαντικότερες παράμετροι εμφάνισης ψυχικών νοσημάτων (κατάθλιψη) στους ασθενείς με χρόνια αλλά και ΠΡΑ<sup>64-66</sup>. Ένας ακόμη παράγοντας αυξημένης νοσηρότητας, είναι η έντονη καταβολή και η κακή θρέψη που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς, είτε λόγω της προβληματικής σίτισης ή λόγω των συστηματικών επιδράσεων μερικών προφλεγμονωδών κυτταροκινών<sup>67-69</sup>.

Η μεθοτρεξάτη (MTX) και άλλα ανοσοκατασταλτικά αυξάνουν τον κίνδυνο λοιμώξεων από κοινά μικρόβια ή και ευκαιριακούς μικροοργανισμούς στους ασθενείς με ΡΑ<sup>70</sup>. Τέλος, στους ασθενείς με ΡΑ αναφέρεται αυξημένη επίπτωση αιματολογικών κακοηθειών (λεμφώματα, λευχαιμίες, πολλαπλούν μυέλωμα)<sup>71</sup>.



Αν και η PA έχει αναγνωρισθεί ως πάθηση χρόνια, επώδυνη, προκαλώντας ανικανότητα και αναπηρία, δεν επιφέρει το θάνατο άμεσα, όμως μελέτες των τελευταίων δεκαετιών δείχνουν αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Αρκετές μελέτες την προηγούμενη δεκαετία διαπίστωσαν αυξημένη θνησιμότητα στους ασθενείς με PA και έδειξαν ότι ασθενείς με βαριά μορφή νόσου πέθαιναν 10-15 χρόνια νωρίτερα από το αναμενόμενο. Τα αίτια θανάτου, που ήταν δυσανάλογα αυξημένα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό στις ΗΠΑ, ήταν λοιμώξεις, πνευμονικές και νεφρικές νόσοι, λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα, αιμορραγία γαστρεντερικού και καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>70-76</sup>. Υψηλότερη θνησιμότητα έχει βρεθεί σε άτομα με συμμετρική πολυαρθρίτιδα, θετικό RF, λειτουργική απώλεια και χαμηλότερα επίπεδα εκπαίδευσης<sup>58, 59, 70, 76, 77</sup>. Γενικά η νόσος μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης από 3 έως 10 χρόνια σε άντρες και γυναίκες<sup>78</sup>. Νεώτερες μελέτες αποδεικνύουν ότι υπάρχει αυξημένη θνητότητα λόγω καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών παθήσεων<sup>71-74</sup>. Τέλος η ηλικία και το φύλο, η χρόνια έναρξη της PA, συνεισφέρουν στην εκδήλωση καρδιαγγειακών παθήσεων και το θάνατο<sup>75</sup>.

### **Αιτιολογία της PA**

Η αιτιολογία της PA είναι περίπλοκη και εμπλέκονται, γενετικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η αλληλεπίδραση των παραγόντων αυτών, καθορίζει αν ένα άτομο θα νοσήσει ή όχι. Για πολλά αυτοάνοσα νοσήματα το γενετικό τους υπόστρωμα έχει διευκρινισθεί. Φαίνεται όμως ότι, σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις εμπλέκονται παραπάνω από ένα γονίδιο και επιπλέον οι πολυμορφισμοί



των γονιδίων που σχετίζονται με τα αυτοάνοσα νοσήματα υπάρχουν και σε σημαντικό αριθμό υγιών ατόμων.

Αντίστοιχα μια πλειάδα περιβαλλοντικών παραγόντων έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση αυτοανόσων νοσημάτων, ιοί, μικρόβια, κάπνισμα, οργανικοί διαλύτες και άλλα. Αν και έχουν τεκμηριωθεί συσχετίσεις, σε ορισμένες περιπτώσεις φαίνεται ότι αυτές δεν είναι κατά κανόνα ισχυρές.

### **1. Γενετικοί παράγοντες**

Η μελέτη των γενετικών παραγόντων, που ευθύνονται για την εκδήλωση της ΡΑ είναι σχετικά πρόσφατη. Τις τελευταίες 2 δεκαετίες ανακαλύφθηκε η συσχέτιση της ΡΑ με τα γονίδια HLA-Dw4 και HLA-DR4 σε Καυκάσιους ασθενείς<sup>79, 80</sup>. Νεώτερες μελέτες επιβεβαίωσαν τη συσχέτιση αυτή<sup>81</sup>. Στην Ελλάδα, παρόμοιες μελέτες δείχνουν μικρότερη συσχέτιση της ΡΑ με τα HLA-DR1 και HLA-DR4 αντιγόνα<sup>82</sup>.

Άτομα με το συνδυασμό των αλληλίων DRB1\*0401 και DRB1\*0404 έχουν 60 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΡΑ. Έχει βρεθεί ότι άτομα με ΡΑ φέρουν ένα κοινό επίτοπο στην τρίτη υπερμεταβλητή περιοχή των αλυσίδων HLA-DRB, ο οποίος είναι γνωστός ως «κοινός ρευματοειδής επίτοπος». Ωστόσο η επίτοπος αυτός συνεισφέρει στην γενετική προδιάθεση σε ορισμένες φυλετικές ομάδες όπως οι Βορειοευρωπαίοι ή οι Εβραίοι του Ισραήλ ενώ σε άλλες, όπως οι Αφρο-Αμερικάνοι δεν φαίνεται να αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ΡΑ<sup>83-86</sup>.

Με βάση τη συχνότητα συμμετοχής των διαφόρων αλληλίων που κωδικοποιούν για τον ρευματοειδή επίτοπο, στους Καυκάσιους πληθυσμούς, εκτιμήθηκε η αναλογία κινδύνου για την εμφάνιση της



ΡΑ. Κυμαίνεται λοιπόν από 1:580 για ένα άτομο χωρίς τον επίτοπο (σε κανένα αλληλίο) έως 1:35 για ένα άτομο που έχει τον επίτοπο κωδικοποιημένο απ' το HLA-Dw4 (0401) γονίδιο<sup>87</sup>.

Παρόλα τα παραπάνω ευρήματα σχετικά πρόσφατα δημοσιεύθηκε μια επιδημιολογική μελέτη διδύμων από τη Δανία τα ευρήματα της οποίας υποστηρίζουν ότι το γενετικό υπόστρωμα έχει ελάσσονα ρόλο στην εμφάνιση της ΡΑ. Η μελέτη αυτή πυροδότησε πολλές συζητήσεις και θεωρήθηκε ότι τα αποτελέσματά της οφείλονταν σε έλλειψη στατιστικής ισχύος και στην χρήση διαφορετικών ορισμών για τις διάφορες καταστάσεις. Αυτό με τη σειρά του υπογραμμίζει ότι στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων επιδημιολογικών μελετών πρέπει πάντα να λαμβάνουμε υπόψη την ερευνητική μεθοδολογία<sup>88</sup>.

## **2.-Ορμονικοί παράγοντες**

Η ΡΑ, όπως και άλλα ρευματικά νοσήματα συνοδεύονται από μεταβολές στην απάντηση του ανοσολογικού συστήματος, και συναντώνται συχνότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Αυτό οδήγησε τους ερευνητές στη σκέψη ότι οι ορμόνες μπορεί να παίζουν ρόλο στην επίπτωση και επιδεκτικότητα ανάπτυξης της ΡΑ.

Ο Garrod και ο Hench και νεώτεροι μελετητές, παρατήρησαν ύφεση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που πιθανά οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή από τον πλακούντα μιας αντιφλεγμονώδους-ανοσοτροποποιητικής ουσίας, της γλυκοπρωτεΐνης σχετιζόμενης με την κύηση (pregnancy-associated glycoprotein ή PAG)<sup>89-93</sup>.



Ένας επιπρόσθετος παράγοντας ύφεσης της νόσου κατά τη διάρκεια της κύησης είναι τα χαμηλά επίπεδα γαλακτόζης στον ορό της εγκύου, σε αντίθεση με τα υψηλά επίπεδα κατά την έξαρση της νόσου<sup>93, 94</sup>.

Τέλος, έχει προταθεί ότι η παρατηρούμενη ύφεση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οφείλεται στη μητρική ανοσολογική απάντηση έναντι των πατρικών HLA αντιγόνων και παίζει κάποιο ρόλο στην ύφεση της νόσου στην εγκυμοσύνη<sup>95, 97</sup>.

Τα παραπάνω τονίζουν ότι η ύφεση που παρατηρείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι αποτέλεσμα παροδικής δράσης ορμονικών και μη παραγόντων. Οι παραπάνω αλλαγές είναι όμως παροδικές και αντιστρέφονται ή επανέρχονται στο φυσιολογικό με αποτέλεσμα την έξαρση της νόσου μετά τον τοκετό.

Εξετάζεται επίσης ο προστατευτικός και ρυθμιστικός ρόλος των απ' το στόμα λαμβανόμενων αντισυλληπτικών. Σε δυο ανεξάρτητες μελέτες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ και τη Μ. Βρετανία, υποστηρίχθηκε ο προστατευτικός ρόλος των αντισυλληπτικών στη ΡΑ<sup>98</sup>. Σε μεταανάλυση του Spector και Hochberg διαπιστώθηκε ότι τα αντισυλληπτικά από του στόματος μπορεί να καθυστερήσουν την έναρξη της ΡΑ, παρά να προστατεύσουν απ' την εμφάνισή της<sup>99</sup>.

Επιπρόσθετα, η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα, είναι γνωστό ότι σε πολλές μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συσχετίζεται με την εμφάνιση συστηματικού ερυθματώδη λύκου (ΣΕΛ) ή με έξαρση του<sup>100</sup>. Σε αντίθεση με τη ΡΑ που παρατηρείται, ελάττωση στην απώλεια οστικής μάζας, χωρίς να επιδεινώνεται η νόσος<sup>101</sup>. Νεώτερες μελέτες δείχνουν ελάττωση του κινδύνου





εμφάνισης της ΡΑ, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα<sup>102</sup>.

Τέλος, και στα δυο φύλα παρατηρούνται χαμηλές συγκεντρώσεις ανδρογόνων, οι οποίες σχετίζονται με μικρή ανοσοτροποποιητική δράση στη ΡΑ<sup>103-105</sup>.

### **3. Περιβαλλοντικοί και άλλοι παράγοντες**

Όπως προαναφέρθηκε το γενετικό υπόστρωμα φαίνεται να ευθύνεται για ένα ποσοστό της πιθανότητας ανάπτυξης της νόσου. Το κυριότερο επιδημιολογικό εργαλείο για την αποκάλυψη της συσχέτισης περιβαλλοντικών παραγόντων και της ΡΑ είναι οι πληθυσμιακές μελέτες ασθενών-μαρτύρων<sup>106, 107</sup>. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν μελετηθεί περισσότερο σαν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου είναι το κάπνισμα, η εξωγενής χορήγηση ορμονών, διάφορα φάρμακα, οι βαφές μαλλιών, η υπεριώδης ακτινοβολία και η επαγγελματική έκθεση σε σκόνη αλάτων πυριτίου, οργανικούς διαλύτες και παρασιτοκτόνα<sup>108</sup>.

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι καπνιστές εμφανίζουν τη νόσο σε μικρότερη ηλικία από τους πρώην και τους μη καπνιστές, παρουσιάζουν περισσότερο ενεργή και καταστροφική νόσο σε σχέση με τους μη καπνιστές παρά την πρώιμη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής<sup>109, 110</sup>.

Μεταξύ των υποψηφίων παραγόντων πρόκλησης αυτοανόσων νοσημάτων έχουν προβληθεί οι λοιμώξεις αλλά και οι εμβολιασμοί. Έχουν προταθεί διάφοροι λοιμώδεις παράγοντες ως αιτία της ΡΑ, ρετροϊοί όπως ο ιός HTLV-1 (human T cell leukemia virus type-1), ο ιός Epstein-Barr, ερπητοϊοί, ο ιός της ερυθράς και ο παρβοϊός B-19



(parvovirus B-19) και μικρόβια όπως το μυκόπλασμα και το μυκοβακτηρίδιο<sup>111-113</sup>.

Όσον αφορά τις λοιμώξεις, αν και υπάρχει μεγάλος όγκος δεδομένων που υποστηρίζουν τη συμμετοχή των λοιμώξεων στην παθογένεση της ΡΑ, αιτιολογική συσχέτιση με λοιμώδεις παράγοντες έχει αποδειχθεί σε λίγα αυτοάνοσα νοσήματα<sup>114</sup>.

Τέλος, θα πρέπει να τονισθεί ότι τα δεδομένα για το ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων στην πρόκληση της ΡΑ υπάρχουν, αλλά δεν φαίνονται ιδιαίτερα ισχυρά. Κατά την ερμηνεία όμως των δεδομένων αυτών, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η δυσκολία της εκτίμησης και ποσοτικοποίησης στην έκθεση στους διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

### **Παθογένεια της ΡΑ**

Η επίδραση των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στο ανοσολογικό σύστημα, προκαλεί την έναρξη χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας με αποτέλεσμα την εγκατάσταση της νόσου και καταστροφή στα όργανα στόχους.

Το κύριο καταστροφικό στοιχείο της φλεγμονής είναι ο «ραηνυς» φλεγμονώδης ιστός, που εισβάλλει στις αρθρώσεις των καρπών, γονάτων, ώμων, ποδοκνημικών, κ.α.<sup>115</sup>.

Η παθογένεια της ΡΑ μπορεί να ταξινομηθεί σε τέσσερις φάσεις: 1) τη φάση έναρξης της φλεγμονής (χωρίς κλινικές εκδηλώσεις), 2) την πρώιμη φάση φλεγμονής (με κλινικές εκδηλώσεις), χωρίς να είναι απαραίτητη η εκδήλωση της ΡΑ, 3) τη καταστροφική φάση, που συνοδεύεται από διαβρώσεις και πρόοδο της νόσου και



4) τη φάση διαιώνισης της νόσου, που χαρακτηρίζεται από μη αναστρέψιμη καταστροφή στις αρθρώσεις<sup>116, 117</sup>.

### **1. Φάση έναρξης**

Στο έναυσμα έναρξης και διαιώνισης της φλεγμονής συμμετέχουν «άγνωστα» μέχρι στιγμής αντιγόνα. Έως σήμερα δεν έχουν αναγνωρισθεί τα αντιγόνα αυτά. Πιθανολογούνται, ρετροϊοί, υπεραντιγόνα, το μυκόπλασμα, άλλα εξωγενή αντιγόνα ή αυτοαντιγόνα<sup>118-120</sup>.

Τα ξένα αντιγόνα πέπτονται από τα μακροφάγα ή τα δενδριτικά κύτταρα και παρουσιάζονται στα T λεμφοκύτταρα της περιφέρειας<sup>121</sup>. Αν και, η ανοσολογική αναγνώριση και αντιγονοπαρουσίαση συμβαίνει στα πρώιμα στάδια της νόσου, οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν κανένα σύμπτωμα<sup>122</sup>.

### **2. Πρώιμη φάση της φλεγμονής**

Μετά τον αντιγονικό ερεθισμό, τα T λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν από την περιφέρεια, μέσω του ενδοθηλιακού τοιχώματος των αγγείων και συσσωρεύονται στον αρθρικό υμένα, διαφοροποιούνται και προκαλούν μη ειδική διέγερση των B κυττάρων με αποτέλεσμα την παραγωγή ανοσοσφαιρινών, RF και κυκλικών κίτρουλινικών πεπτιδίων (CCP) . Τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα παράγουν κυτταροκίνες, όπως η ιντερφερόνη γ (INF-γ) και στη συνέχεια παρατηρείται διέγερση και χημειοταξία των μονοκυττάρων/μακροφάγων στον αρθρικό υμένα πριν την εκδήλωση της μακροσκοπικής φλεγμονής<sup>123</sup>. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις μεσολαβητές φλεγμονής στον αρθρικό υμένα



(ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και τον παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α)). Αυτές οι κυτταροκίνες διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και προκαλούν την έκλυση προσκολλητικών μορίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Με αυτό τον τρόπο αυξάνουν την δια-ενδοθηλιακή μετανάστευση λεμφοκυττάρων και μακροφάγων<sup>124</sup>. Επιπρόσθετα, εμφανίζεται νεοαγγειογένεση που τροφοδοτεί τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα στο σχηματισμό του «pannus»<sup>124</sup>. Στη φάση αυτή εμφανίζονται τα συμπτώματα. Η συλλογή αρθρικού υγρού στην αρθρική κοιλότητα προκαλεί οίδημα και πρωινή δυσκαμψία.

Η συνεχιζόμενη παραγωγή κυτταροκινών οδηγεί σε περαιτέρω ενεργοποίηση του ανοσολογικού συστήματος, συσσώρευση αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και ενεργοποίηση των CD4<sup>+</sup> T βοηθητικών λεμφοκυττάρων<sup>125</sup>.

### **3. Μη αναστρέψιμη βλάβη του αρθρικού χόνδρου**

Η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου σχετίζεται με την υπερέκφραση του περιβάλλοντος των κυτταροκινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής<sup>122</sup>. Η IL-1 και ο TNF-α θεωρούνται κυτταροκίνες καταστροφής του αρθρικού χόνδρου, διότι τα ένζυμα που παράγονται από την αποδόμηση του αρθρικού χόνδρου συνδέονται με την έκκριση αυτών των κυτταροκινών<sup>126</sup>. Επιπρόσθετα, η ισορροπία μεταξύ των προστατευτικών-καταστροφικών κυτταροκινών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία της άρθρωσης<sup>126</sup>.

Σε αυτό το στάδιο της νόσου, τα υμενοκύτταρα πολλαπλασιάζονται και ενεργοποιούνται. Τα ουδετερόφιλα αθροίζο-



νται στην αρθρική κοιλότητα, απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα, κυτταροκίνες και ρίζες οξυγόνου<sup>125</sup>. Οι ενεργοποιημένοι νέοι T κυτταρικοί κλώνοι, προκαλούν φλεγμονώδη απάντηση και καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υποκείμενου οστού, με αποτέλεσμα τη διαιώνιση της φλεγμονώδους καταστροφικής διεργασίας (**Σχήμα 1**).

Όπως φαίνεται στο **σχήμα 1**, τα ξένα αντιγόνα πέπτονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APC) (μακροφάγα ή δενδριτικά κύτταρα) και παρουσιάζονται στα T λεμφοκύτταρα τα οποία διαφοροποιούνται και προκαλούν μη ειδική διέγερση των B λεμφοκυττάρων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μεγάλη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, TNFα). Με την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών εγκαθίσταται ένας φαύλος κύκλος περαιτέρω διαιώνισης της φλεγμονής με την ενεργοποίηση άλλων συστημάτων της φλεγμονής. Εμφανίζεται νεοαγγειογένεση η οποία τροφοδοτεί τα πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα στο σχηματισμό του «ραηνιού» και καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υποκείμενου οστού.

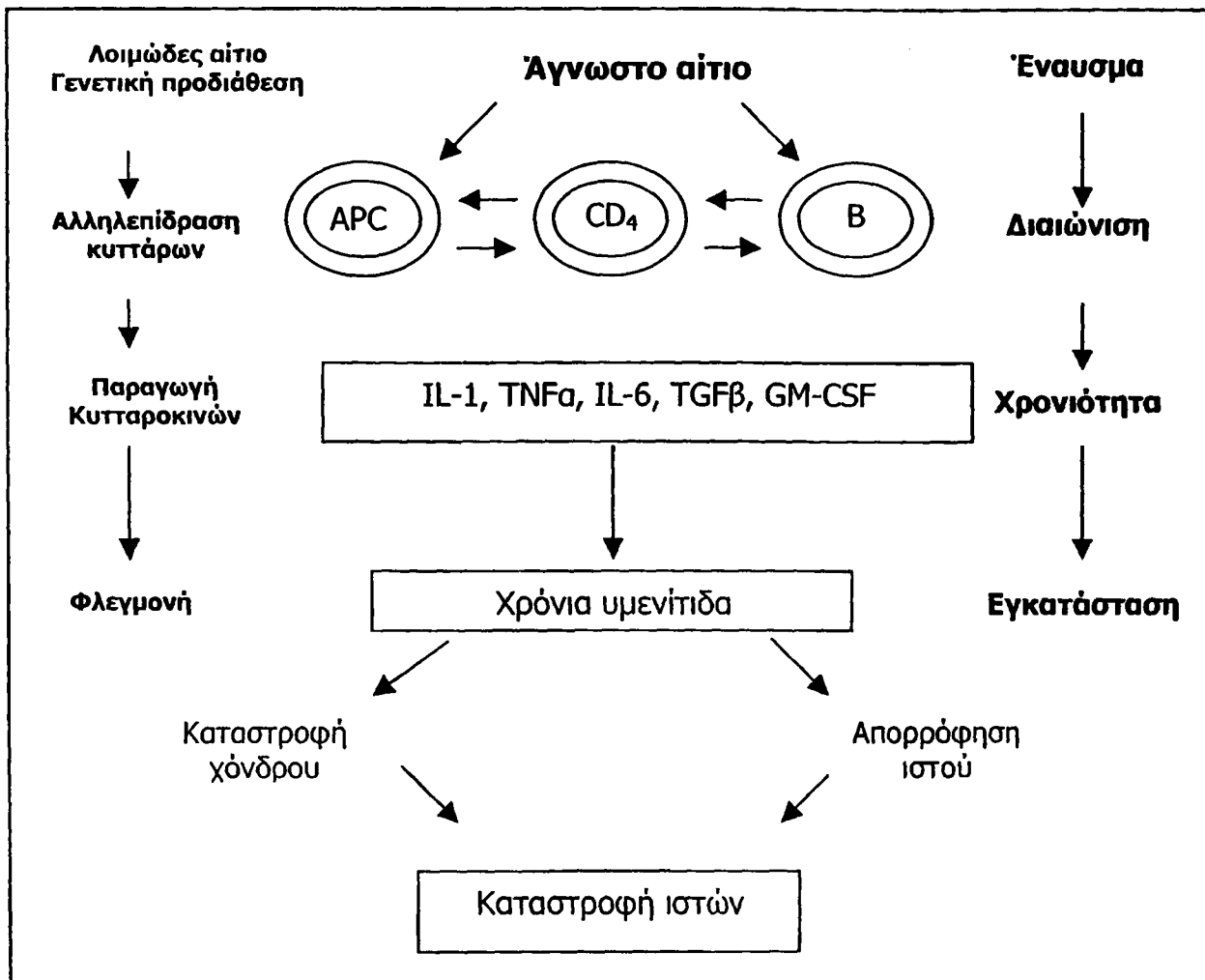
## **Επισκόπηση των γεγονότων στην παθογένεια της ΡΑ**

### **1. Αυτοαντισώματα στη ΡΑ**

Λίγα στοιχεία υπάρχουν σήμερα που αφορούν τη δραστηριότητα των αυτοδραστικών T κυττάρων στη ΡΑ, όμως πολλά αυτοαντισώματα, παράγονται από τα B κύτταρα. Η πιο συχνή ανοσολογική διαταραχή στη ΡΑ είναι η παρουσία του RF. Συνήθως είναι IgM αντίσωμα που αντιδρά έναντι του Fc τμήματος της ανοσοσφαιρίνης IgG και συναντάται σε ποσοστό 70-80% των ασθενών με ΡΑ. Χαρα-



κτηριστικά της ΡΑ είναι τα περιπυρηνικά (ΑΡΡ) και τα αντικερατινικά αντισώματα (ΑΚΑ)<sup>127, 128</sup>. Αναγνωρίζουν τμήματα αλληλοεπικαλυπτόμενων επίτοπων της επιδερμικής φιλαγκρίνης και μετονομάσθηκαν αντιφιλαγκρινικά αντισώματα (ΑΦΑ)<sup>129</sup>. Πρόσφατα οι επίτοποι στόχοι των ΑΦΑ, αναγνωρίσθηκαν ως κιτρουλινικά πεπτιδία<sup>130</sup>.



**Σχήμα 1.** Υπόθεση παθογένειας της ΡΑ

Σε μια προσπάθεια ανακάλυψης νέων διαγνωστικών εργαλείων στη διάγνωση της ΡΑ, μετρήθηκαν αντισώματα με τη μέθοδο (ELISA) κατά φιλαγκρινικών κιτρουλινικών πεπτιδίων (αντι-κυκλικά



κιτρουλινικά πεπτιδικά αντισώματα, anti-CCP), με ποσοστά ευαισθησίας 70% και ειδικότητας 96%<sup>130, 131</sup>. Επιπρόσθετα, η παρουσία των ΑΦΑ ή και του RF, φαίνεται ότι είναι δείκτες πρώιμης εμφάνισης της ΡΑ και προηγούνται πολλά χρόνια από τη διάγνωση<sup>132</sup>. Άλλα αυτοαντισώματα που ανιχνεύονται στη ΡΑ είναι τα anti-RA33, που συνδέονται με την Α2-πρωτεΐνη του ριβονουκλεοπρωτεϊνικού συμπλέγματος του κυτταρικού πυρήνα<sup>133</sup>, τα anti-ρ68 αντισώματα, που συνδέονται με επίτοπους πρωτεϊνών του θερμικού stress<sup>134</sup>, και τέλος τα anti-Sa αντισώματα με αδιευκρίνιστο στόχο<sup>135</sup>.

## **2. Κυτταροκίνες στη ΡΑ**

Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες μικρού μοριακού βάρους και ο ρόλος τους είναι η μεταφορά του σήματος «συνομιλία» μεταξύ των κυττάρων. Η δράση τους είναι αυτοκρινής, παρακρινής και ενδοκρινής. Η μεταφορά του σήματος πραγματοποιείται με εκλεκτικούς υποδοχείς επιφανείας, που αποτελούνται από τρία τμήματα, το εξωκυττάριο (τμήμα πρόσδεσης), το διαμεμβρανικό και το ενδοκυττάριο (τμήμα μετάδοσης του σήματος)<sup>136</sup>.

Ο ρόλος τους είναι σημαντικός στην επαγωγή και διαίωνιση της φλεγμονής του αρθρικού υμένα, όπως επίσης στην ιστική καταστροφή και την εμφάνιση των εξωαρθρικών εκδηλώσεων της ΡΑ. Πολλές από τις κυτταροκίνες παρουσιάζουν πλεονάζουσες λειτουργίες και πολλές από αυτές εμφανίζουν όμοιες λειτουργίες και ιδιότητες με άλλες κυτταροκίνες. Ταξινομούνται με δύο τρόπους: α) με ιεραρχική ταξινόμηση ανάλογα με τις λειτουργίες που επιτελούν και β) σε προ-φλεγμονώδεις, αντι-φλεγμονώδεις και ρυθμιστικές<sup>137</sup> (Πίνακας 3).



**Πίνακας 3. Κυτταροκίνες στη ΡΑ**

Κυτταροκίνες	Κύτταρα που τις παράγουν στη ΡΑ	Αρθρικός υμένας
<b>Προ-φλεγμονώδεις</b>		
TNF-α	Μακροφάγα	+
INF-γ	T κύτταρα	+
GM-CSF	Μακροφάγα	+
LT	T κύτταρα	+/-
IL-1α και IL-1β	Μακροφάγα	+
IL-2	T κύτταρα	+/-
IL-6	FLS, Μακροφάγα	+
IL-12	Μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα	+
IL-15	FLS, Μακροφάγα	+
IL-17	CD4 <sup>+</sup> T κύτταρα	+
IL18	Μακροφάγα	+
<b>Αντι-φλεγμονώδεις</b>		
INF-β	FLS	?
IL-4	Th <sub>2</sub> κύτταρα	-
IL-11	FLS	+/-
IL-13	Th <sub>2</sub> κύτταρα	+
IL-10	Th <sub>2</sub> κύτταρα, μακροφάγα, B κύτταρα	+
<b>Ρυθμιστικές</b>		
TGF-β	Μακροφάγα	+

### 1. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Ανάλογα με τον τύπο κυτταροκίνης που παράγεται, η απάντηση του T βοηθητικού κυττάρου ταξινομείται σε Th<sub>1</sub> (IFN-γ) ή Th<sub>2</sub> (IL-4 και IL-13) ανοσολογική απάντηση. Η IFN-γ είναι κεντρική κυτταροκίνη που ελέγχει την παραγωγή των μονοκινών (TNF-α και IL-1β) και μεταλοπρωτεασών από τα μακροφάγα του αρθρικού υμένα και τους ινοβλάστες<sup>138</sup>. Ιδιαίτερα σημαντικές είναι η IL-1, ο TNFα, η IL-6, ο μεταμορφωτικός αυξητικός παράγοντας β (TGFβ), ο granulocyte





monocyte colony stimulating factor GM-CSF και ο παράγοντας αναστολής της λευχαιμίας (leukemia inhibitory factor ή LIF).

Η IL-1 και ο TNFα παράγονται από τον φλεγμένοντα αρθρικό υμένα και εντοπίζονται ανοσοιστοχημικά κυρίως στα μακροφάγα<sup>139, 140</sup>. Η συνεργική τους δράση αφορά διάφορες *in vivo* και *in vitro* βιολογικές λειτουργίες. Ο TNFα θεωρείται η σημαντικότερη από τις κυτταροκίνες η οποία συμβάλλει στην έναρξη της φλεγμονής τοπικά και συστηματικά, ενώ η IL-1 συμμετέχει κυρίως στην τοπική καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υποχόνδριου οστού<sup>141-143</sup>. Ο TNFα αυξάνει την δραστηριότητα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και προάγει την καταστροφική διεργασία στην άρθρωση<sup>144</sup> ενώ μέσω της αυξημένης απελευθέρωσης του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών από τα κύτταρα του αρθρικού υμένα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>145</sup> πιθανόν αυξάνει την νεοαγγειογένεση, ένα σημαντικό πρώιμο στοιχείο για τον σχηματισμό του «pannus»<sup>146</sup>.

Η *in vitro* εξουδετέρωση του TNFα από anti-TNFα με μονοκλωνικά αντισώματα έχει ως αποτέλεσμα την έκδηλη ελάττωση της έκφρασης των προφλεγμονοδών κυτταροκινών IL-1, IL-6, IL-8 και GMCSF σε καλλιέργειες κυττάρων του αρθρικού υμένα<sup>147</sup>. Ο TNFα αυξάνει την έκφραση των προσκολλητικών μορίων ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) στους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα αυξάνοντας έτσι την προσκόλληση μονοκυττάρων σ' αυτά<sup>148, 149</sup>.

Τα αυξημένα επίπεδα TNFα στο αρθρικό υγρό και τη συστηματική κυκλοφορία σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου<sup>150</sup>. Τέλος ο



TNFα είναι υπεύθυνος για πολλές απ' τις συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου όπως κακουχία, κόπωση, πυρετός και αναιμία<sup>151-153</sup>.

Σε *in vitro* μελέτες η IL-1 διεγείρει την παραγωγή μεταλοπρωτεασών για την αποδόμηση του χόνδρου και εμποδίζει τη διαδικασία επανόρθωσης<sup>154, 155</sup>. Επιπρόσθετα, εμποδίζει την αποπτωτική διεργασία, συνεισφέρει στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του αρθρικού υμένα και τελικά στη δημιουργία του «pannus»<sup>156</sup>. Τα αυξημένα επίπεδα IL-1 στον ορό, επίσης σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου<sup>155</sup>.

Μια άλλη επίσης σημαντική κυτταροκίνη είναι η IL-6, η οποία παράγεται από τα υμενοκύτταρα και εν μέρει από τα μακροφάγα<sup>157</sup>. Είναι ιδιαίτερα αυξημένη κυρίως στο αρθρικό υγρό κατά την πρώιμη και οξεία φάση της ΡΑ<sup>158</sup>. Η IL-6 και ο διαλυτός υποδοχέας της σχετίζεται με την αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα<sup>159</sup>. Επιπρόσθετα ο TNFα και η IL-1 προάγουν τη σύνθεση και την παραγωγή της IL-6<sup>160</sup>.

Η IL-17, παράγεται από τα CD4<sup>+</sup> T λεμφοκύτταρα. Παράγεται κατά την πρώιμη φάση της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων και διαμέσου της αλληλεπίδρασης με μακροφάγα, χονδροκύτταρα και ινοβλάστες του αρθρικού υμένα, προκαλεί την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών όπως η IL-1, η IL-6 και ο TNFα. Πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι αποκλεισμός της IL-17, προκαλεί σημαντική υποστροφή της φλεγμονής και της αρθρικής βλάβης<sup>161</sup>.

## 2. Αντιφλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Η IL-4 είναι κύρια αντιφλεγμονώδης κυτταροκίνη και παράγεται από τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα, NK



κύτταρα και βασεόφιλα. Κύρια λειτουργία της είναι η Th<sub>2</sub> ανοσολογική απάντηση, και πιστεύεται ότι δρα προστατευτικά στην άρθρωση<sup>162</sup>. Σε πειραματικά μοντέλα η IL-4 καθυστερεί την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων της ΡΑ και προλαμβάνει την καταστροφή της άρθρωσης και του οστού<sup>163</sup>. Σε ασθενείς με ΡΑ η Th<sub>2</sub> ανοσολογική απάντηση της IL-4 εμποδίζει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον αρθρικό υμένα<sup>164</sup>. Επιπρόσθετα εμποδίζει την παραγωγή της IL-1, IL-6, TNFα και IL-8 και επιδρά στους μηχανισμούς αποδόμησης του αρθρικού χόνδρου *in vitro*<sup>165</sup>. Τέλος, καταστέλλει την απορρόφηση του οστού με καταστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας<sup>166</sup>.

Η IL-13 είναι κυτταροκίνη που μοιάζει στη λειτουργία και τη βιολογική της δράση με την IL-4. Εντοπίζεται στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ και η ανασυνδιασμένη της μορφή ελαττώνει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μακροφάγα<sup>167</sup>.

Η IL-10 είναι κυτταροκίνη με πολλαπλές λειτουργίες και παράγεται από τα Β λεμφοκύτταρα, Τ λεμφοκύτταρα, μαστοκύτταρα, μονοκύτταρα, κερατινοκύτταρα και διάφορα καρκινικά κύτταρα. Σε ασθενείς με ΡΑ η IL-10, καταστέλλει την παραγωγή των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ενισχύει την παραγωγή των αντιφλεγμονωδών μορίων IL-1ra και TNFR (p55 και p75). Επίσης αναστέλλει την παραγωγή συνδιεγερτικών μορίων (CD80, CD86), την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου από τα μακροφάγα, όπως επίσης και των προσταγλανδινών<sup>168</sup>. Αναστέλλει επίσης την καταστροφή του χόνδρου που προκαλείται από ενεργοποιημένα μονοκύτταρα σε ασθενείς με ΡΑ. Αν και η IL-10 ανευρίσκεται στο αρθρικό υγρό ασθε-



νών με PA, η ποσότητά της δεν επαρκεί για την καταστολή της φλεγμονής<sup>169</sup>.

### *3. Ρυθμιστικές κυτταροκίνες*

Ο TGF-β παίζει ρυθμιστικό ρόλο στην φλεγμονή, στις άνοσες απαντήσεις και στην επιδιορθωτική διεργασία των ιστών. Αν και απομονώθηκε αρχικά από τα αιμοπετάλια, είναι παρών σε λεμφοκύτταρα και μακροφάγα<sup>170</sup>. Μελέτες σε πειραματικά μοντέλα έδειξαν ότι μπορεί να προκαλέσει έναρξη της φλεγμονής ή καταστολή της οξείας ή χρόνιας φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Επιπρόσθετα, ο TGF-β διεγείρει την οστική απορρόφηση και επηρεάζει τη δράση της IL-1, τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την παραγωγή μεταλοπρωτεασών και μακροφάγων<sup>171-173</sup>. Από την άλλη μεριά, ο TGF-β επάγει στο αρθρικό υγρό την έκφραση του Fc-γRIII υποδοχέα των μακροφάγων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ριζών οξυγόνου και την καταστροφή του κολλαγόνου<sup>170</sup>. Τέλος, προάγει την υπερπλασία των ινοβλαστών και την αγγειογένεση<sup>174</sup>.

### **3. Ιστική καταστροφή στη PA**

Τα δραστικά είδη οξυγόνου ως μεσολαβητές της φλεγμονής και ιστικής καταστροφής στη PA παράγονται από ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και ενδοθηλιακά κύτταρα στη φλεγμίνουσα άρθρωση<sup>175-177</sup>. Οι ρίζες υδροξυλίου, HOCl και H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ευθύνονται για την αποδόμηση των πρωτεοκλυκανών του χόνδρου και την αναστολή σύνθεσής τους<sup>178, 179</sup>. Επιπρόσθετα, η παραγωγή τους ενισχύεται μέσω κυτταροκινών όπως ο TNFα<sup>180</sup>.



Σημαντικό ρόλο στην ιστική καταστροφή στη ΡΑ παίζουν οι μεταλοπρωτεάσες (κολλαγενάση και στρομελυσίνη) που παράγονται από λευκοκύτταρα, χονδροκύτταρα και ινοβλάστες μέσω της δράσης IL-1, TNF $\alpha$  και των δραστικών ειδών οξυγόνου<sup>181, 182</sup>. Αυξημένα επίπεδα των μεταλοπρωτεασών στο αρθρικό υγρό και ορό των ασθενών με ΡΑ συσχετίζονται με την σοβαρότητα των βλαβών<sup>183</sup>. Στη ΡΑ διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ των μεταλοπρωτεασών και των αναστολέων αυτών, προς όφελος των πρώτων και ενισχύεται απ' τον TNF $\alpha$ <sup>184</sup>.

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και τα δραστικά είδη οξυγόνου επάγουν και διατηρούν τη χρόνια φλεγμονώδη διεργασία στις αρθρώσεις καθώς και την ιστική καταστροφή. Είναι επίσης υπεύθυνες για την εμφάνιση των συστηματικών εκδηλώσεων στη ΡΑ.

Όπως αναφέρθηκε το αποτέλεσμα της επίδρασης ποικίλων παραγόντων (περιβαλλοντικών, ορμονικών) σε ένα γενετικά προδιαθετιμένο άτομο να αναπτύξει ΡΑ είναι η χρόνια φλεγμονή κύρια στις αρθρώσεις. Η απελευθέρωση μεσολαβητών φλεγμονής μετά από κάποιο ερέθισμα ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα ή/και τα ενδοθηλιακά κύτταρα και ακολουθεί προσκόλληση ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο και απελευθέρωση των κυτταροτοξικών προϊόντων τους (π.χ. οξειδωτικές ουσίες, πρωτεάσες). Το ενδοθήλιο καταστρέφεται με αποτέλεσμα οίδημα, αιμορραγία, θρόμβωση. Επίσης η περαιτέρω προσκόλληση και συσσώρευση των ουδετερόφιλων οδηγεί σε απόφραξη της μικροκυκλοφορίας και ισχαιμία.

Έτσι, στην ΠΡΑ η ιστολογική αλλοίωση σε βιοψία αρθρικού υμένα εντοπίζεται σε περιτριχοειδικές θέσεις κάτω από το επιθηλιακό



στρώμα των κυττάρων του αρθρικού υμένα όπου παρατηρείται βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων της μικροκυκλοφορίας<sup>185</sup>. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εμφανίζονται οίδηματώδη με κενά μεταξύ τους και ο αυλός των αγγείων είναι αποφραγμένος με αιμοπετάλια, λευκοκύτταρα και θρόμβους ινικής. Επιπρόσθετα, παρατηρείται εξίδρωση πλάσματος με αποτέλεσμα οίδημα στο χώρο κάτω από τα κύτταρα του αρθρικού υμένα και υγρό στην αρθρική κοιλότητα. Τα επιφανειακά κύτταρα του αρθρικού υμένα ενεργοποιούνται και παρατηρείται χημειοταξία κυττάρων φλεγμονής στην άρθρωση. Αρχικά μεταναστεύουν τα ουδετερόφιλα στον χώρο παρακείμενα των τριχοειδών και εμφανίζεται είσοδος CD4<sup>+</sup> λεμφοκυττάρων στον αρθρικό υμένα<sup>186</sup>. Η μετανάστευση των λεμφοκυττάρων αυξάνει την έκφραση από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών των προσκολλητικών μορίων όπως του ICAM-1 για την προσέλκυση των κυττάρων, διευκολύνεται η προσκόλληση στο ενδοθήλιο και η μετανάστευση<sup>187</sup>. Η έκφραση των προσκολλητικών μορίων ενισχύεται από την έκκριση των κυτταροκινών όπως η IL-1, ο TNFα και η INFγ<sup>185</sup>.

Τα T λεμφοκύτταρα που εισβάλλουν στον αρθρικό υμένα από την κυκλοφορία είναι CD4<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup> και CD29, μνημονικά λεμφοκύτταρα. Είναι Th<sub>1</sub> κύτταρα (υπερτερεί δηλαδή η Th<sub>1</sub> απάντηση έναντι της Th<sub>2</sub>) και προάγουν την παραγωγή αντισωμάτων απ' τα B κύτταρα<sup>185, 188, 189</sup>.

Στο χρόνιο στάδιο της ΡΑ, ο αρθρικός υμένας εμφανίζεται υπερτροφικός και οίδηματώδης με λαχνωτές προσεκβολές προς την αρθρική κοιλότητα<sup>190</sup>. Το επιφανειακό στρώμα κυττάρων του αρθρικού υμένα αυξάνει σε πάχος 5-10 κυτταρικά στρώματα που αποτελείται κυρίως από κύτταρα που θυμίζουν μακροφάγα και κύτ-



ταρα που μοιάζουν με ινοβλάστες. Στο στρώμα κάτω από την επιφάνεια αθροίζονται κύτταρα που συσσωρεύονται γύρω από τα αγγεία κυρίως CD4<sup>+</sup> T λεμφοκύτταρα, B λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και πλασματοκύτταρα που παράγουν RFs. Τα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα που παρατηρούνται στον αρθρικό υμένα, εμφανίζονται σε σχηματισμούς σαν κοκκίωμα. Επιπρόσθετα η νεοαγγειογένεση είναι κυρίαρχο εύρημα στη χρόνια φάση της ΡΑ<sup>190-192</sup>.

Ο υπερπλαστικός αρθρικός υμένας «pannus» που διηθεί την περιοχή μεταξύ χόνδρου και οστού είναι μοναδικός και χαρακτηριστικός της ΡΑ. Αποτελείται από μακροφάγα, ινοβλάστες και είναι πλούσια σε αγγεία (νεοαγγείωση). Η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του παρακείμενου οστού ακολουθείται από διάταση ή/και ρήξη του αρθρικού θυλάκου και το υποχόνδριο οστό χάνεται σταδιακά μέσω αυξημένης οστεοκλαστικής δραστηριότητας.

• Το αποτέλεσμα της παραπάνω διεργασίας είναι συνεχής πόνος, προοδευτική παραμόρφωση και ανικανότητα.

## **Κλινικές εκδηλώσεις**

Η ΡΑ προσβάλλει κυρίως τις διαρθρώσεις αλλά χαρακτηρίζεται και από πολυάριθμες συστηματικές εξωαρθρικές εκδηλώσεις.

### **1. Αρθρικές εκδηλώσεις**

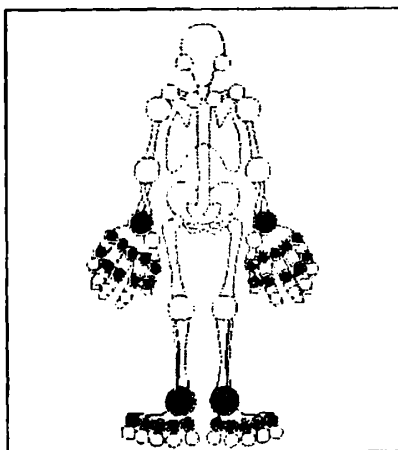
Η νόσος χαρακτηρίζεται από οίδημα των αρθρώσεων με πόνο προοδευτικής ή αιφνίδιας έναρξης σε μικρό διάστημα ημερών ή εβδομάδων. Εμφανίζεται συνήθως ως οξεία πολυαρθρική μορφή, ενώ σπανιότερα ξεκινά σαν μονοαρθρίτιδα<sup>193</sup>. Χαρακτηριστικά προσβάλλονται συμμετρικά οι μικρές αρθρώσεις των χεριών στην



έναρξη της νόσου. Η φλεγμονή του αρθρικού υμένα μπορεί να παρουσιάζει υφέσεις και εξάρσεις αλλά η χρονιότητα της νόσου οδηγεί σε μη αναστρέψιμη καταστροφή της άρθρωσης με απώλεια του αρθρικού χόνδρου και διάβρωση του περιαρθρικού οστού.

Επιπρόσθετα, χαρακτηριστική είναι η πρωινή δυσκαμψία σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ενεργό ΡΑ, η οποία ξεπερνά τη μια ώρα<sup>194</sup>. Η πρωινή δυσκαμψία ίσως είναι αποτέλεσμα της ακινητοποίησης του ασθενούς στη διάρκεια του ύπνου και της δράσης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών που ανευρίσκονται σε αυξημένα επίπεδα τις πρώτες πρωινές ώρες<sup>194</sup>.

Η ΡΑ προσβάλλει τις περισσότερες διαρθρώσεις αλλά συχνότερα προσβάλλονται οι πηχεοκαρπικές, μετακαρποφαλαγγικές, εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές, αγκώνες, ώμοι, ποδοκνημικές, γόνατα μεταταρσοφαλαγγικές και σπάνια παρατηρείται συλλογή υγρού στις «βαθιά» εντοπισμένες αρθρώσεις όπως τα ισχία. Από τη σπονδυλική στήλη συχνότερη είναι η προσβολή της αυχενικής μοίρας<sup>194</sup> (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Προσβολή των αρθρώσεων στη ΡΑ

Η οξεία αρθρίτιδα προκαλεί ελάττωση της ενεργητικής και παθητικής κίνησης με αποτέλεσμα τη μείωση της κινητικότητας του ασθενούς. Η χρόνια αρθρίτιδα προκαλεί, μακροχρόνια ακινητοποι-

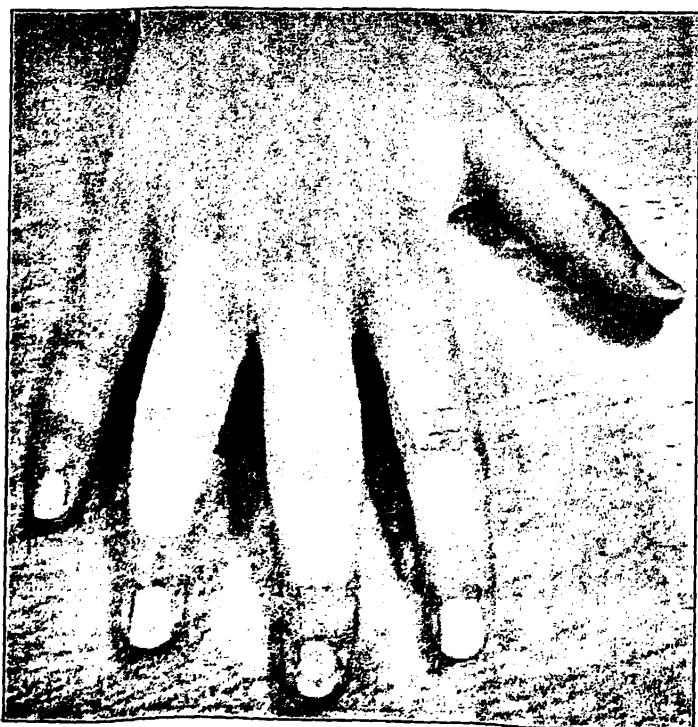


ηση η οποία με τη σειρά της, οδηγεί σε απώλεια των αρθρώσεων λόγω βράχυνσης των τενόντων, σύσπασης των μυών και σύσπασης της αρθρικής κάψας. Αποτέλεσμα αυτού είναι η αστάθεια της άρθρωσης και η δημιουργία υπερξarthρημάτων<sup>194</sup>.

Συχνότερα προσβάλλονται οι καρποί, μετακαρποφαλλαγγικές και εγγύς φαλλαγοφαλλαγγικές αρθρώσεις. Ακολουθούν οι μεταρσοφαλλαγγικές και οι ποδοκνημικές αρθρώσεις και οι υπόλοιπες διαρθρώσεις όπως: γόνατα, ισχία, αγκώνες, ώμοι και άλλες.

#### α. Προσβολή περιφερικών αρθρώσεων

Σταθερό εύρημα είναι η συμμετρική προσβολή των καρπών, μετακαρποφαλλαγγικών και οι εγγύς φαλλαγοφαλλαγγικών αρθρώσεων. Το διάχυτο οίδημα των άκρων χεριών υποδηλώνει πρώιμη και οξεία έναρξη της ΡΑ (**Εικόνα 2**). Στη χρόνια ΡΑ παρατηρείται ωλένια απόκλιση των μετακαρποφαλλαγγικών αρθρώσεων που συνοδεύεται από κερκιδική απόκλιση των καρπών<sup>195</sup>.



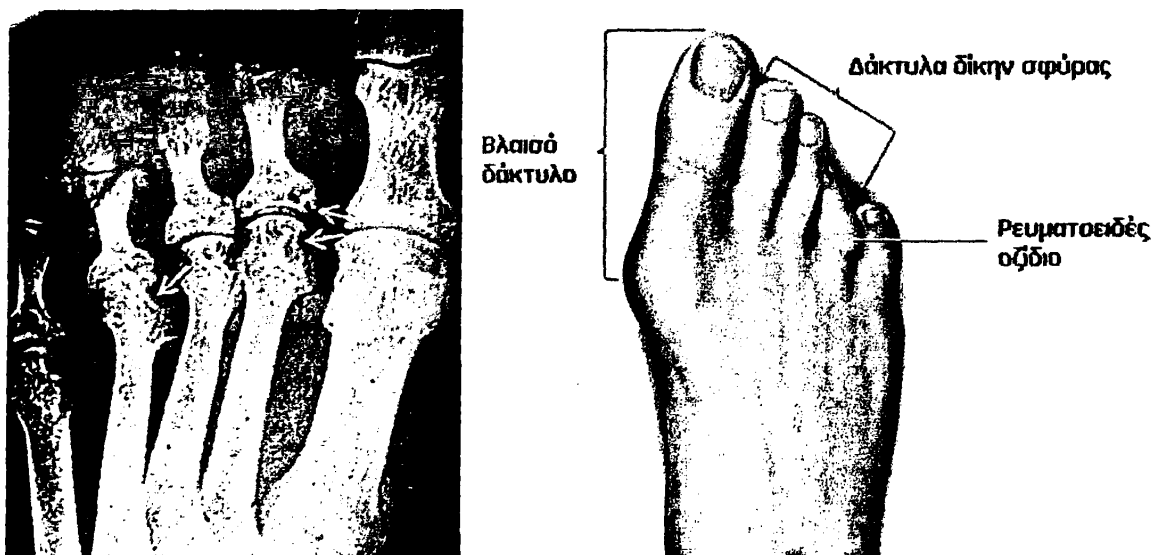
**Εικόνα 2.** Διάχυτο οίδημα των άκρων χεριών στην πρώιμη και οξεία έναρξη της ΡΑ

Επιπρόσθετα, στη χρόνια ΡΑ παρατηρούνται παραμορφώσεις δίκην «λαιμού κύκνου» με σύσπαση των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων, υπερέκταση των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων και σύσπαση των άπω φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων. Άλλες παραμορφώσεις είναι το σημείο της «κουμπότρυπας» με σύσπαση των εγγύς φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων και υπερέκταση των άπω φαλαγγοφαλαγγικών αρθρώσεων (Εικόνα 3). Εκτός από την αρθρίτιδα μπορεί να παρατηρηθεί στην ΕΡΑ συμπίεση και παγίδευση περιφερικών νεύρων στην περιοχή της φλεγμονής. Συχνά προσβάλλεται ο καρπιαίος σωλήνας με παγίδευση του μέσου νεύρου ενώ, σπανιότερα παρατηρούνται παραισθήσεις του ωλένιου νεύρου που πορεύεται στο χώρο του Guyon<sup>196</sup>.

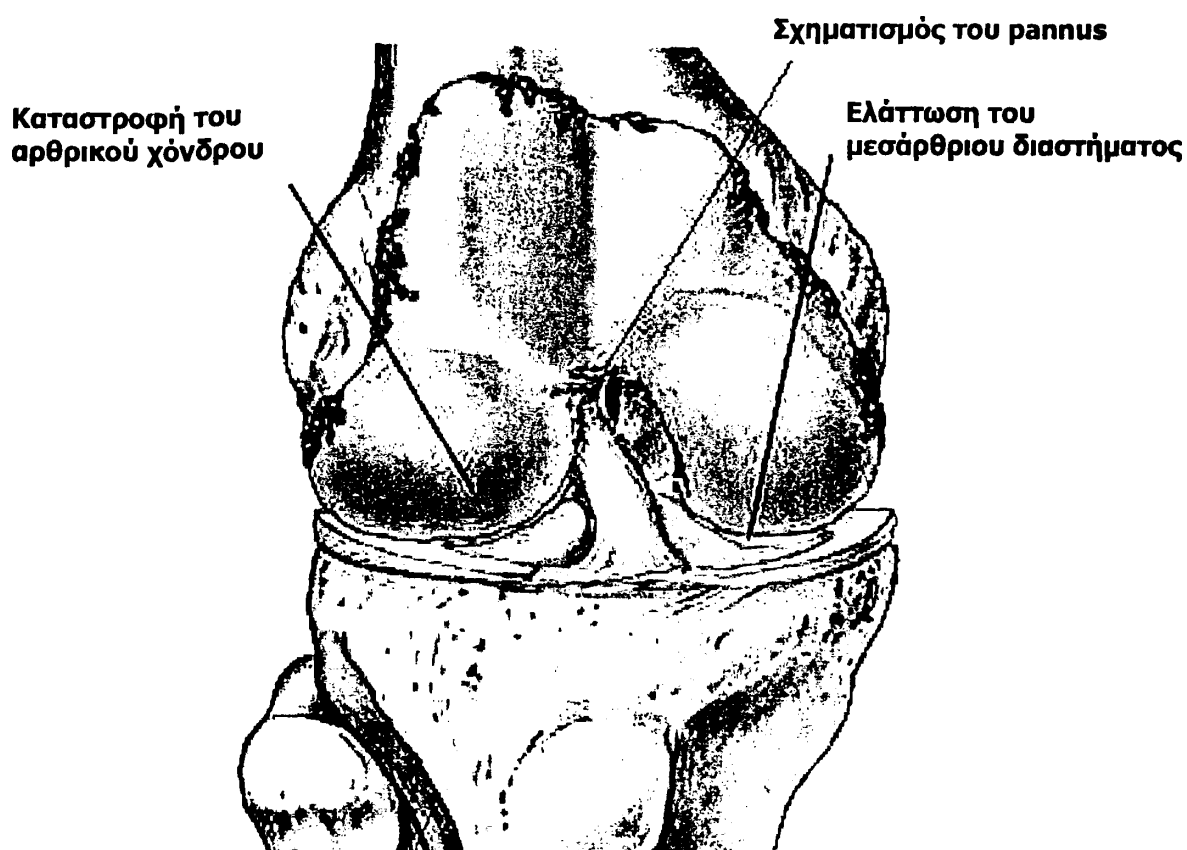


**Εικόνα 3.** Χρόνια ΡΑ, με υμενίτιδα, πάχυνση και υπεξαρθρήματα των αρθρώσεων και ωλένια απόκλιση των μετακαρποφαλαγγικών αρθρώσεων

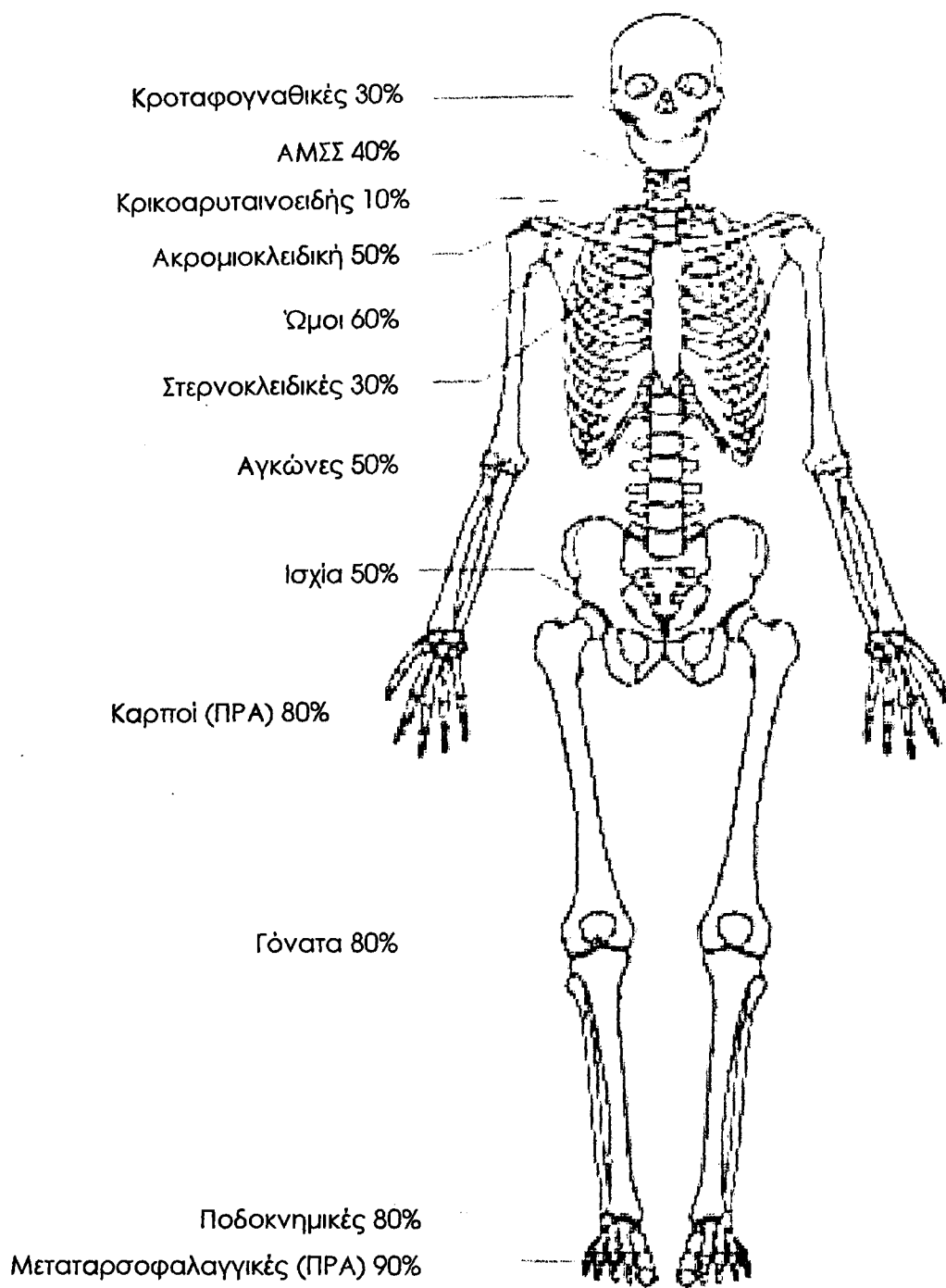
Άλλες αρθρώσεις που προσβάλλονται είναι οι αγκώνες, με αποτέλεσμα την ελάττωση της έκτασης της άρθρωσης και την παραμόρφωση τους νωρίς στη ΡΑ. Οι ώμοι και τα ισχία προσβάλλονται σπάνια στην ΠΡΑ. Τα γόνατα προσβάλλονται συχνά στην ΠΡΑ και η είναι εύκολα αντιληπτή κλινικά η συλλογή φλεγμονώδους αρθρικού υγρού που μπορεί να ραγεί και να προκαλέσει κήλη προς τον ιγνυακό βόθρο (κύστη Baker)<sup>197</sup>. Πολύ συχνή στην ΠΡΑ είναι η προσβολή των ποδοκνημικών των μεταταρσοφαλαγγικών, ενώ σπανιότερα προσβάλλονται η αστραγαλοσκαφοειδής και οι εγγύς αρθρώσεις. Η κροταφογναθική και η κρικοαρτενοειδής άρθρωση μπορεί επίσης να προσβληθούν, όπως και οι αρθρώσεις των οστέριων του αυτιού με αποτέλεσμα την σταδιακή απώλεια της ακοής (Εικόνες 4, 5, 6).



**Εικόνα 4.** Στην ακτινογραφία του άκρου ποδός παρατηρούμε διαβρώσεις στις κεφαλές των μεταταρσίων (βέλη), ενώ η προσβολή του μεγάλου δακτύλου οδηγεί σε βλαιοσό μέγα δάκτυλο και η προσβολή των μεταταρσοφαλαγγικών προκαλεί την παραμόρφωση δίκην σφύρας.



**Εικόνα 5.** Προσβολή του γονάτου. Στην ΠΡΑ εμφανίζεται οίδημα της άρθρωσης και σταδιακή καταστροφή της με το σχηματισμό του rannus, ελάττωση του μεσάρθριου διαστήματος και καταστροφή του αρθρικού χόνδρου



**Εικόνα 6.** Σχηματική προσβολή των συχνότερα προσβεβλημένων αρθρώσεων στην ΠΡΑ και την εγκατεστημένη ΡΑ

## β. Προσβολή του αξονικού σκελετού

Η αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης προσβάλλεται συχνά στη ΡΑ. Εμφανίζεται με δυσκαμψία του αυχένα, έντονο πόνο και τέλος απώλεια κινητικότητας. Κυρίως προσβάλλεται ο εγκάρσιος σύνδεσμος του Α1 σπονδύλου και προκαλεί αστάθεια της οδοντοειδούς απόφυσης του Α2 σπονδύλου<sup>198</sup>. Αποτέλεσμα της αστάθειας είναι η δημιουργία ατλαντοαξονικού υπεξερθρήματος όταν το διάστημα μεταξύ των δύο σπονδύλων (του οδόντα και του τόξου του άτλαντα) είναι  $\geq$  των 3 mm. Αποτέλεσμα αυτού είναι η απώλεια του ελεύθερου χώρου και 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 αιφνίδιου θανάτου<sup>199</sup>. Συχνά είναι επίσης τα υπεξερθρήματα και σε άλλα σημεία της αυχενικής μοίρας, που πλησιάζει το 30% των ασθενών (Εικόνα 7).



**Εικόνα 7.** Αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης. Ατλαντοαξονικό υπεξερθρήματος όταν το διάστημα μεταξύ των δύο σπονδύλων, του οδόντα (Ο) και του πρόσθιου τόξου του άτλαντα (Α). Υποαξονικά υπεξερθρήματα στα κατώτερα σπονδυλικά σώματα (βέλη).

## 2. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Η ΡΑ είναι μια συστηματική νόσος που εκτός από τις αρθρικές εκδηλώσεις, πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν προσβολή και άλλων

οργάνων και συστημάτων με συνοδά γενικά συμπτώματα όπως πυρετός, κούραση, απώλεια βάρους, καταβολή. Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις αφορούν κυρίως τους ασθενείς με θετικό RF και έξαρση της νόσου. Συνήθως προσβάλλονται το δέρμα, οι πνεύμονες, η καρδιά, τα μάτια, το νευρικό και μυϊκό σύστημα, οι νεφροί και το αιμοποιητικό σύστημα. Τα παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα που συνοδεύουν τη συστηματική ΡΑ είναι συνήθως αυξημένη ΤΚΕ, αυξημένη C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), αναιμία, θρομβοκυττάρωση, επηρεασμός της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας (**Πίνακας 4**).

#### **Πίνακας 4. Εξωαρθρικές εκδηλώσεις ΡΑ**

##### **Προσβολή δέρματος**

- Υποδόρια ρευματοειδή οζίδια
- Φαινόμενο Raynaud
- Πορφύρα
- Νεκρωτική αγγειίτιδα

##### **Προσβολή πνευμόνων**

- Πλευρίτιδα
- Αποφρακτική βρογχιολίτιδα
- Ρευματοειδής πνεύμονας
- Σύνδρομο Carlan
- Διάμεση πνευμονική νόσος

##### **Προσβολή καρδιάς**

- Περικαρδίτιδα
- Μυοκαρδίτιδα
- Ενδοκαρδίτιδα
- Διαταραχές αγωγιμότητας
- Αγγειίτιδα στεφανιαίων
- Αορτίτιδα

##### **Προσβολή οφθαλμών**

- Ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα\*
- Σκληρίτιδα
- Επισκληρίτιδα
- Χοριοειδίτιδα
- Διαπιτραίνουσα σκληρομαλάκυνση

##### **Προσβολή νευρικού συστήματος**

- Αστάθεια ΑΜΣΣ
- Παγίδευση περιφερικών νεύρων
- Πολλαπλή μονονευρίτιδα
- Αγγειίτιδα ΚΝΣ

##### **Προσβολή νεφρών**

- Εστιακή και τμηματική ΣΝ
- Διάμεση νεφρίτιδα
- Μembranώδης ΣΝ
- (παρενέργεια: χρυσού-Δ-πενικιλλαμίνης)

\*Ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα, με ξηροστομία ή υποτροπιάζουσα διόγκωση παρωτίδων προσδιορίζουν το δευτεροπαθές σύνδρομο Sjögren. ΑΜΣΣ = αυχενική μοίρα σπονδυλικής στήλης, ΚΝΣ = κεντρικό νευρικό σύστημα, ΣΝ = σπειραματονεφρίτιδα.



## ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

---

Η σχέση μεταξύ φλεγμονής των αρθρώσεων και καρδιακής νόσου προτάθηκε για πρώτη φορά το 1836 από τον Bouillard. Παρόλα αυτά, οι πρώτοι που ανέφεραν ευρήματα αθηρωματικών βλαβών που απαντούν σε τυπική «ρευματοειδή καρδιακή νόσο» ήταν οι Baggenstoss και Rosenberg το 1943. Για περισσότερο από 20 χρόνια, η πρώιμη καρδιακή νόσος θεωρείται ο κύριος λόγος νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με ΡΑ. Συγκεκριμένα, η θνησιμότητα λόγω καρδιαγγειακής νόσου αποτελεί το 50% των θανάτων στη ΡΑ<sup>70, 74</sup>. Τα αυξημένα συμβάματα καρδιαγγειακής νόσου στη ΡΑ, φέρνουν στην επιφάνεια ερωτήσεις σχετικά με τους μηχανισμούς της αθηροσκλήρυνσης η οποία θεωρείται ως μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος.

Τόσο η κυτταρική όσο και η χυμική απάντηση του ανοσολογικού συστήματος πιθανώς να συνεισφέρουν στην αθηροσκλήρυνση που παρατηρείται στη ΡΑ. Φαίνεται ότι η ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων, κυρίως μακροφάγων και σιτευτικών κυττάρων, τα οποία απελευθερώνουν ένζυμα που καταλύουν την αποδόμηση του κολλαγόνου σε αθηροσκληρυντικές πλάκες, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αποσταθεροποίηση της πλάκας<sup>200</sup>. Η αποδόμηση του κολλαγόνου σχετίζεται επίσης με την παθογένεια της ΡΑ.

Τα CD4+ T λεμφοκύτταρα και οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο TNFα, η IL-1 και η IL-6 προάγουν αθηρωματικές βλάβες





και θεωρούνται επίσης παράγοντες κλειδιά στην παθοφυσιολογία της ΡΑ<sup>201</sup>. Ο TNFα, η IL-1 και η IL-6 είναι κυτταροκίνες που ρυθμίζουν τα προσκολλητικά μόρια τα οποία είναι σημαντικά για τη μετανάστευση φλεγμονωδών κυττάρων στις προσβεβλημένες αρθρώσεις της ΡΑ. Ο TNFα ανευρίσκεται στο αρθρικό υγρό, στον ορό του αίματος, καθώς και στον αρθρικό υμένα και προάγει την αποδόμηση του χόνδρου και των οστών από τα κύτταρα του φλεγμονώδους αρθρικού υμένα. Η συγκέντρωση του στο αρτηριακό τοίχωμα είναι 200 φορές περισσότερη σε σύγκριση με δείγματα του ορού. Κατά συνέπεια, είναι μια κυτταροκίνη που συμμετέχει ενεργά στη φλεγμονώδη διεργασία της αθηροσκλήρυνσης<sup>201</sup>. Τόσο ο TNFα όσο και η IL-1 ενεργοποιούν μεταγραφικά γονίδια των ενδοθηλιακών κυττάρων οδηγώντας στη ρύθμιση κυτταρικών μορίων προσκόλλησης όπως ο ICAM-1 και η E-σελεκτίνη. Ο ICAM-1 και η E-σελεκτίνη, που εκφράζονται στο αρθρικό ενδοθήλιο διαμεσολαβούν στη μετανάστευση των T λεμφοκυττάρων στις πάσχουσες αρθρώσεις, συμμετέχοντας σε ένα σημαντικό βήμα για την ανάπτυξη της ΡΑ<sup>202, 203</sup>. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αυτά τα μόρια προσκόλλησης έχουν ως κύριο ρόλο τη στρατολόγηση των T λεμφοκυττάρων και των μονοκυττάρων/μακροφάγων στα σημεία βλάβης του αγγείου, συμβάλλοντας στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας<sup>204</sup>.

### **Αθηροσκλήρυνση**

Η επιπλεγμένη αθηρωμάτωση είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου στο δυτικό κόσμο<sup>205</sup>. Η αθηροσκλήρυνση αποτελεί ασθένεια του έσω χιτώνα των αρτηριών. Πρόκειται για μία τοπικά (σε όλον τον έσω χιτώνα κατά μήκος της αρτηρίας) εντοπισμένη διεργασία και όχι



για μία διάχυτη νόσο. Είναι μια χρόνια φλεγμονή η οποία είναι το αποτέλεσμα των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών, που προέρχονται από τα μονοκύτταρα μακροφάγα, των CD4+ T λεμφοκυττάρων και των φυσικών κυτταρικών στοιχείων του αρτηριακού τοιχώματος<sup>203</sup>. Αυτή η φλεγμονώδης διεργασία, μπορεί τελικά να οδηγήσει στην ανάπτυξη πολύπλοκων βλαβών οι οποίες διεισδύουν στον αρτηριακό αυλό.

Μεταξύ των πολλών γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου που έχουν αναγνωριστεί από επιδημιολογικές μελέτες, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης του ορού ευθύνονται για την ανάπτυξη αθηροσκλήρυνσης σε ανθρώπους αλλά και σε πειραματόζωα<sup>206, 207</sup>. Φορείς της χοληστερόλης είναι διάφορα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια τα οποία επιτελούν τις πολύπλοκες φυσιολογικές διαδικασίες μεταφοράς των ενδογενώς παραγόμενων λιπιδίων καθώς και των λιπιδίων των τροφών. Τα χυλομικρά αποτελούν τα πρωταρχικά μέσα μεταφοράς των λιπιδίων των τροφών ενώ η πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (VLDL), η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) αποτελούν φορείς των ενδογενών λιπιδίων. Σωματίδια VLDL, πλούσια σε τριγλυκερίδια, που περιέχουν την απολιποπρωτεΐνη B 100 (apo-B 100) και την απολιποπρωτεΐνη E (apo-E) συντίθενται στο ήπαρ. Ο ρόλος τους είναι η μεταφορά των λιπαρών οξέων στο λιπώδη ιστό και τους μύες. Μετά την απόθεση των τριγλυκεριδίων στους περιφερικούς ιστούς ένα μέρος των υπολειμμάτων VLDL μεταβολίζονται σε σωματίδια LDL με περαιτέρω απομάκρυνση των τριγλυκεριδίων του πυρήνα και την αποδέσμευση των απολιποπρωτεϊνών εκτός της apo-B-100. Στους ανθρώπους ο κύριος φορέας της



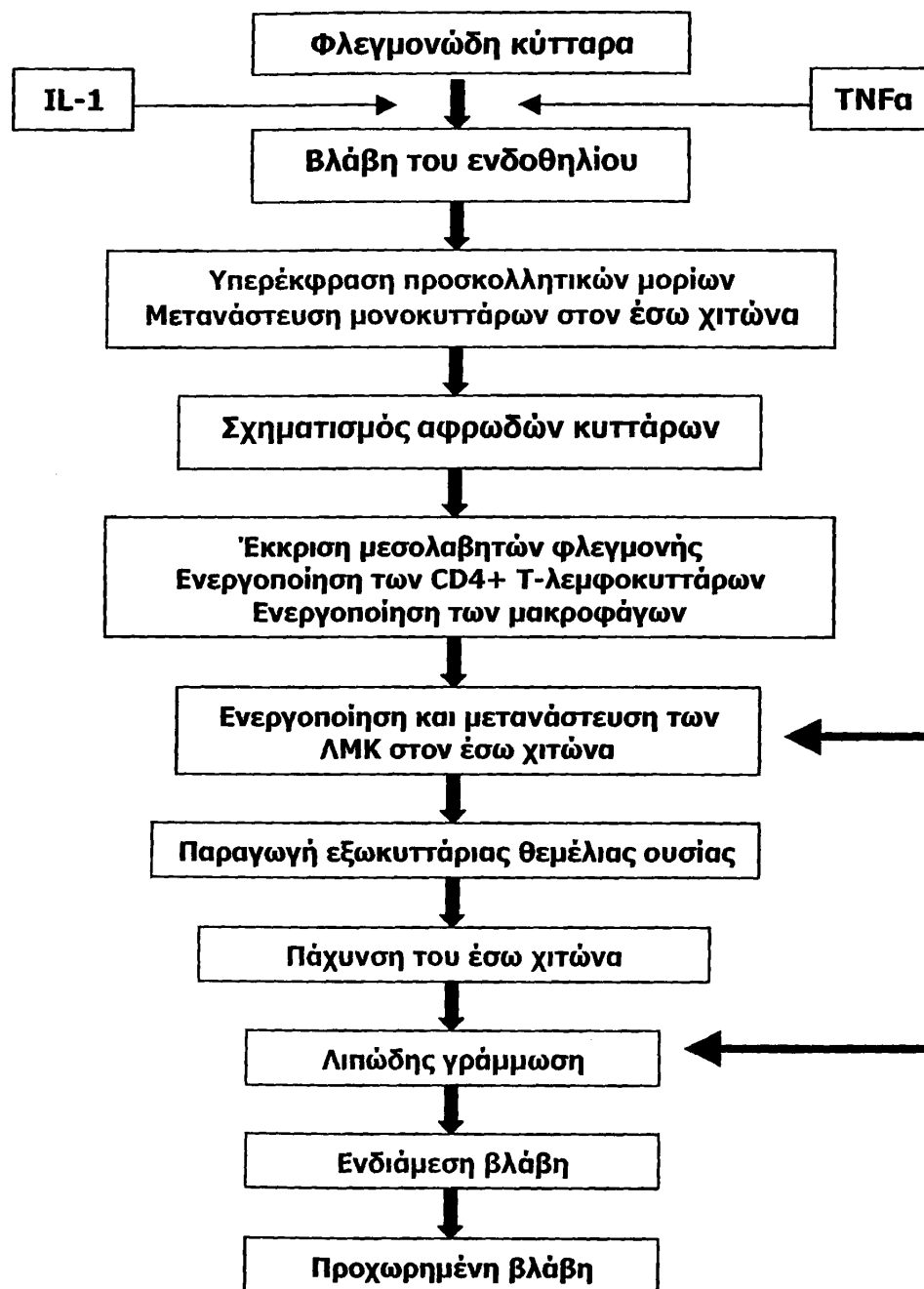
χοληστερόλης είναι η LDL. Παρατηρείται όμως το παράδοξο ότι ενώ η LDL αποτελεί το βασικό φορέα της χοληστερόλης στους περιφερικούς ιστούς, αυξημένα επίπεδα της LDL-χοληστερόλης συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο.

Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί για την ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης. Η θεωρία της υπόθεσης του «οργανωμένου θρόμβου» (the organized-thrombus hypothesis) προτάθηκε από τον Rokitanisky το δέκατο ένατο αιώνα και αποτελεί μια από τις πρώτες θεωρίες της αθηρωμάτωσης. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, θρομβογόνοι παράγοντες μπορεί να διαδραματίζουν ρόλο στην αθηρωμάτωση. Θεωρήθηκε ότι η εναπόθεση αιμοπεταλίων ή ινικής αποτελούν το αρχικό γεγονός στην ανάπτυξη της αθηρωματικής νόσου. Πιο πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η θρόμβωση περιπλέκει τις αρχικές βλάβες και προκαλεί τη επακόλουθη στένωση του αυλού<sup>205</sup>.

Ο Virchow και οι συνεργάτες του αρχικά πρότειναν την υπόθεση της «απόκρισης στη βλάβη» (response to injury hypothesis). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή το ενδοθήλιο, το οποίο είναι κάτι παραπάνω από ένα ημιδιαπερατό φράγμα μεταξύ του αυλού και των στιβάδων του τοιχώματος, αποτελεί ενεργό ρυθμιστή για πολλές αγγειακές λειτουργίες και κεντρικό στοιχείο στο σχηματισμό της πλάκας. Μετά την ενεργοποίησή τους, τα ενδοθηλιακά κύτταρα μεταβάλλουν το μεταβολισμό των λιπιδίων, εκκρίνοντας ένα μεγάλο αριθμό βιολογικά δραστικών μορίων τα οποία επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των λείων μυϊκών κυττάρων έλκοντας λευκοκύτταρα, αιμοπετάλια, μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα. Η προσκόλληση των μακροφάγων και T λεμφοκυττάρων, ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων λιπιδίων και η διείσδυσή τους στον έσω χιτώνα, σε συνδυασμό



με τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων από το μέσο χιτώνα, οδηγούν στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας (Σχήμα 2). Ο συνδυασμός της συσσώρευσης των λιπιδίων και της παραγωγής του κολλαγόνου οδηγεί στο σχηματισμό πολύπλοκων αθηρωματικών πλακών<sup>208, 209</sup>.



Σχήμα 2. Έναρξη και σχηματισμός της αθηρωματικής πλάκας.

Τα φλεγμονώδη κύτταρα (μονοκύτταρα, Τ λεμφοκύτταρα) οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και οι ιντερλευκίνες, παίζουν βασικό ρόλο την έναρξη της βλάβης και την πρόοδο στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Η επαναλαμβανόμενη βλάβη του ενδοθηλίου και η επακόλουθη πάχυνση του έσω χιτώνα του οδηγεί την αρχική αθηρωματική βλάβη στο σχηματισμό λιπώδους γράμμωσης και τελικά σε ενδιάμεση και προχωρημένη βλάβη του αγγειακού τοιχώματος.

Στη συνέχεια, μια άλλη θεωρία συμπλήρωσε την θεωρία της «απάντησης στη βλάβη». Η υπόθεση «athero-ELAM» (endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment in atherogenesis) εστιάζει στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου ως την πρωταρχική διαταραχή που προκαλεί αλληλεπιδράσεις των ενδοθηλιακών κυττάρων με συστατικά του αίματος. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις υπεύθυνες για τη δημιουργία αθηρωμάτωσης είναι η αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και η επακόλουθη οξειδωτική τροποποίηση πρωτεϊνών του πλάσματος, η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ θρομβωτικών και αντιθρομβωτικών μηχανισμών και η αναστολή της εξαρτούμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής<sup>209</sup>.

Η υπόθεση της «μονοκλωνικής ανάπτυξης των κυττάρων» προτάθηκε από τον Benditt το 1973. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία τα στοιχεία που προέρχονται από λεία μυϊκά κύτταρα στην αθηρωματική πλάκα έχουν μονοκλωνική προέλευση. Κατά συνέπεια οι αθηρωματικές βλάβες θεωρείται ότι είναι ανάλογες με τις νεοπλαστικές μεταβολές του αγγειακού τοιχώματος<sup>210</sup>.

Η θεωρία της «τροποποίησης των λιποπρωτεϊνών» τονίζει τον καθοριστικό ρόλο των χημικά τροποποιημένων λιποπρωτεϊνών



(κύρια της οξειδωμένης LDL) στην εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Η φυσική LDL συσσωρεύεται στον έσω χιτώνα και οξειδώνεται, με αποτέλεσμα να δρα ως χημειοτακτικός παράγοντας για τα λευκά αιμοσφαίρια και τα ΛΜΚ και να συμμετέχει στη δημιουργία των αφρωδών κυττάρων<sup>211</sup>.

Τέλος, η υπόθεση «της λοίμωξης-φλεγμονής» (the infection-inflammation hypothesis) στηρίχτηκε στην παρατήρηση ότι μια φλεγμονώδης-επιδιορθωτική αντίδραση μπορεί να προκαλέσει μια αθηροσκληρυντική βλάβη<sup>212</sup>.

### **Ταξινόμηση αθηρωματικών βλαβών**

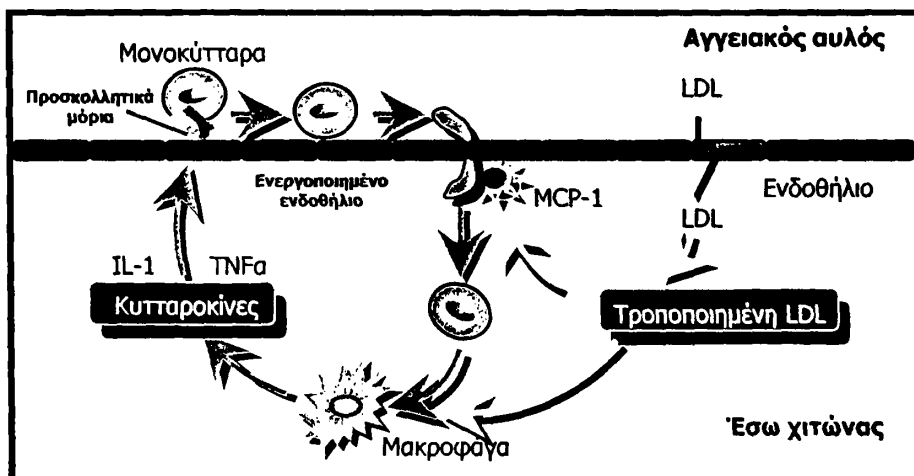
Η αθηροσκλήρυνση είναι πολυεστιακή και πολυπαραγοντική νόσος. Οι παράγοντες κινδύνου, δρουν σε συγκεκριμένο γενετικό υπόστρωμα. Νεκροτομικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αθηρωμάτωση ξεκινά από τη νεανική ηλικία, εξελίσσεται αργά και μπορεί να παραμένει ασυμπτωματική για πολλά χρόνια<sup>213</sup>.

Η πρώτη αλλαγή που παρατηρείται στο αρτηριακό τοίχωμα είναι η συσσώρευση λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων και των συσσωματωμάτων τους στον έσω χιτώνα σε σημεία τα οποία εμφανίζουν προδιάθεση στη βλάβη. Σε διάστημα λίγων ημερών ή ακόμη και εβδομάδων παρατηρείται η προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο. Μελέτες έχουν δείξει ότι μόλις προσκολληθούν στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα μονοκύτταρα εισέρχονται στον έσω χιτώνα περνώντας από τους συνδέσμους των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>214</sup>. Ερευνητές έχουν προσδιορίσει ένα πλήθος από κυτταροκίνες οι οποίες είναι ικανές να στρατολογήσουν λευκοκύτταρα στον αρτηριακό έσω χιτώνα. Για παράδειγμα, η χημειοτακτική πρωτεΐνη



μονοκυττάρων-1 (MCP-1) προκαλεί τη στρατολόγηση μονοκυττάρων τα οποία συσσωρεύονται στο νεοσυντιθέμενο αθήρωμα<sup>215</sup>. Μετά την εγκατάστασή τους στον έσω χιτώνα, τα μονοκύτταρα πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται αποκτώντας μορφολογικά χαρακτηριστικά μακροφάγων (**Εικόνα 8**).

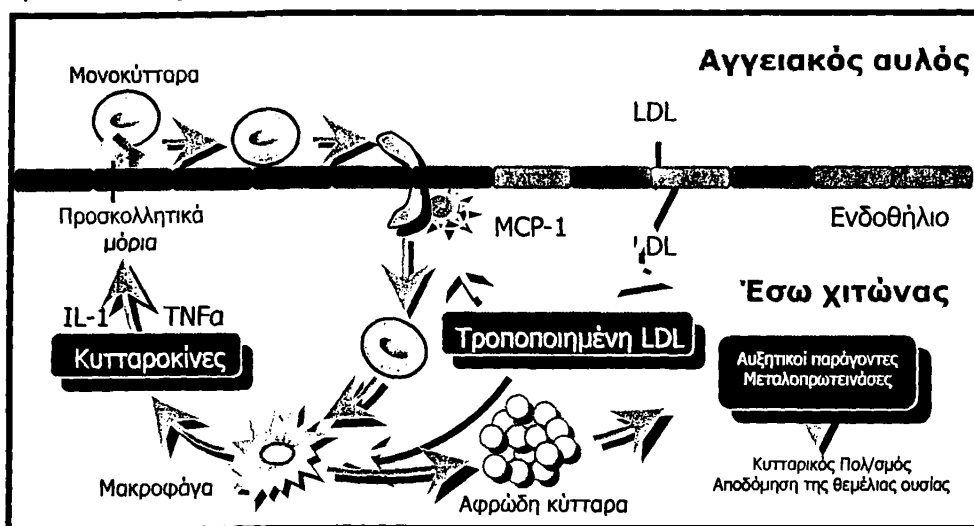
Η τροποποιημένη LDL προάγει τη διαφοροποίηση των μακροφάγων τα οποία απελευθερώνουν ποικιλία κυτταροκινών, που με τη σειρά τους ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα και εκφράζουν στην επιφάνειά τους προσκολλητικά μόρια στα οποία προσδένουν τα μονοκύτταρα. Με την έκκριση της MCP-1 τα μονοκύτταρα εισχωρούν στην υπενδοθηλιακό χώρο και διαφοροποιούνται σε μακροφάγα.



**Εικόνα 8.** Προσκόλληση των μονοκυττάρων και είσοδος στον έσω χιτώνα

Τα μονοκύτταρα εκφράζουν στην επιφάνειά τους μεγάλο αριθμό υποδοχέων εκκαθαριστών (SR-A) και CD36, προσλαμβάνουν τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες και σχηματίζουν αφρώδη κύτταρα<sup>216</sup>. Η στρατολόγηση των μονοκυττάρων και η επακόλουθη πρόσληψη της LDL-χοληστερόλης είναι τα κύρια κυτταρικά γεγονότα

που συμβάλλουν στο σχηματισμό των λιπωδών γραμμώσεων<sup>217</sup> (Εικόνα 9). Με την πάροδο του χρόνου τα αφρώδη κύτταρα πεθαίνουν συνεισφέροντας με αυτό τον τρόπο το λιπαρό περιεχόμενό τους στο νεκρωτικό πυρήνα της βλάβης.



**Εικόνα 9.** Τροποποίηση της LDL-χοληστερόλης και σχηματισμός των αφρωδών κυττάρων

Τα μακροφάγα πέπτουν την LDL χοληστερόλη και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, απελευθερώνουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες που οδηγούν σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Επιπρόσθετα, η υπερπαραγωγή μεταλοπρωτεασών οδηγεί σε αποδόμηση της θεμέλιας ουσίας.

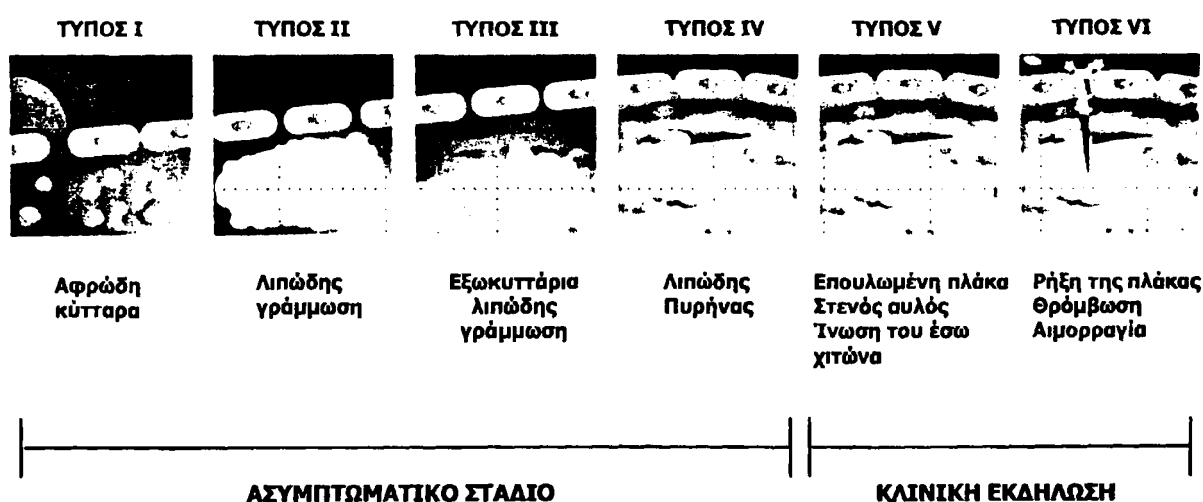
Η πιο πρόσφατη ταξινόμηση των αθηρωματικών βλαβών περιλαμβάνει έξι τύπους βλαβών αυξανόμενης σοβαρότητας κατά την πρόοδο της νόσου (Εικόνα 10). Οι τύποι I και II ορίζονται ως «πρώιμες» βλάβες, οι τύποι IV έως VI ορίζονται ως «ώριμες» βλάβες ενώ οι βλάβες τύπου III αποτελούν τη μεταβατική κατάσταση και είναι γνωστές ως «ενδιάμεσες» βλάβες. Στις τύπου I ή «πρώιμες» βλάβες παρατηρείται το φαινόμενο συσσώρευσης αφρωδών κυττάρων. Αυτές οι βλάβες μπορεί να είναι παρούσες ακόμη και σε βρέφη





ηλικίας μόλις μερικών μηνών και ανιχνεύονται κυρίως σε σημεία όπου αργότερα πιο πολύπλοκες βλάβες μπορούν να αναπτυχθούν. Οι βλάβες αυτές με την πάροδο του χρόνου, μεγαλώνουν σε μέγεθος με αποτέλεσμα τις ορατές πλέον λιπώδεις γραμμώσεις (τύπος II). Οι τύπου II βλάβες μπορούν να διαχωριστούν σε δύο υποομάδες, τις «επιρρεπείς» στην εξέλιξη (progression-prone) βλάβες τύπου IIa και τις «ανθεκτικές» στην εξέλιξη (progression-resistant) βλάβες τύπου IIb. Στον τύπο III που καλείται και «ενδιάμεση» ή «μεταβατική» βλάβη ή «προαθήρωμα», παρατηρείται αύξηση του αριθμού των αφρωδών κυττάρων και εξωκυττάρια εναπόθεση λίπους.

Η εξωκυττάρια εναπόθεση λίπους οδηγεί σε αντικατάσταση των πρωτεογλυκανών της εσωκυττάριας ουσίας, πιέζοντας με αυτό τον τρόπο τα λεία μυϊκά κύτταρα και διαταράσσοντας τη δομική συνέχειά τους. Παρόλα αυτά δεν παρατηρείται ο σχηματισμός πλήρους λιπώδους πυρήνα. Δεν εξελίσσονται όλες οι βλάβες τύπου III σε πιο προχωρημένα στάδια.



Εικόνα 10. Ταξινόμηση αθηροσκληρυντικών βλαβών

Ως αντίδραση σε τέτοιες βλάβες, το αγγείο αναδιαμορφώνεται (αγγειακή αναδιαμόρφωση-remodeling) με αποτέλεσμα την αύξηση της εξωτερικής διαμέτρου του αγγείου και διατήρηση της εσωτερικής διαμέτρου.

Η περαιτέρω εξέλιξη ορισμένων από τις βλάβες τύπου III, οδηγούν στον τύπο IV ή «αθήρωμα», στο οποίο η εξωκυττάρια συγκέντρωση λιπιδίων είναι πλέον σημαντική και σχηματίζει τον λιπώδη πυρήνα στον έσω χιτώνα των αρτηριών. Στο λιπώδη πυρήνα παρατηρείται επιπλέον η ανάπτυξη ινώδους ιστού. Ο τύπος V χαρακτηρίζεται επίσης από σημαντική εναπόθεση ινώδους ιστού, η οποία σχηματίζει το ινώδες περίβλημα και διαχωρίζει το λιπώδη πυρήνα από το ενδοθήλιο. Οι τύπου VI βλάβες γνωστές και ως «επιπλεγμένες βλάβες» περιλαμβάνουν πλάκες με μορφολογικά χαρακτηριστικά τύπου IV ή V με εξελκώσεις (τύπος VIa), μικρορήξεις (τύπος VIb) ή θρομβώσεις (τύπος VIc) και οδηγούν στην κλινική εκδήλωση της αθηρωμάτωσης.

### **Εξέλιξη της αθηρωμάτωσης**

Οι αθηρωματικές βλάβες ξεκινούν με το σχηματισμό λιπιδίων γραμμώσεων. Η στρατολόγηση των μακροφάγων και η συνεπακόλουθη πρόσληψη της LDL χοληστερόλης είναι τα κύρια κυτταρικά γεγονότα που συνεισφέρουν στο σχηματισμό της λιπώδους γραμμώσεως. Πολλά είναι τα στοιχεία που υποστηρίζουν ότι η οξειδωτική τροποποίηση τόσο των λιπιδίων όσο και της apo-B-100 της LDL καθοδηγούν τον αρχικό σχηματισμό των λιπιδίων γραμμώσεων<sup>218</sup>. Ενώ η LDL προστατεύεται από την οξείδωση στο πλάσμα, όταν παγιδεύεται στον υπενδοθηλιακό χώρο υπόκειται σε πλήθος από



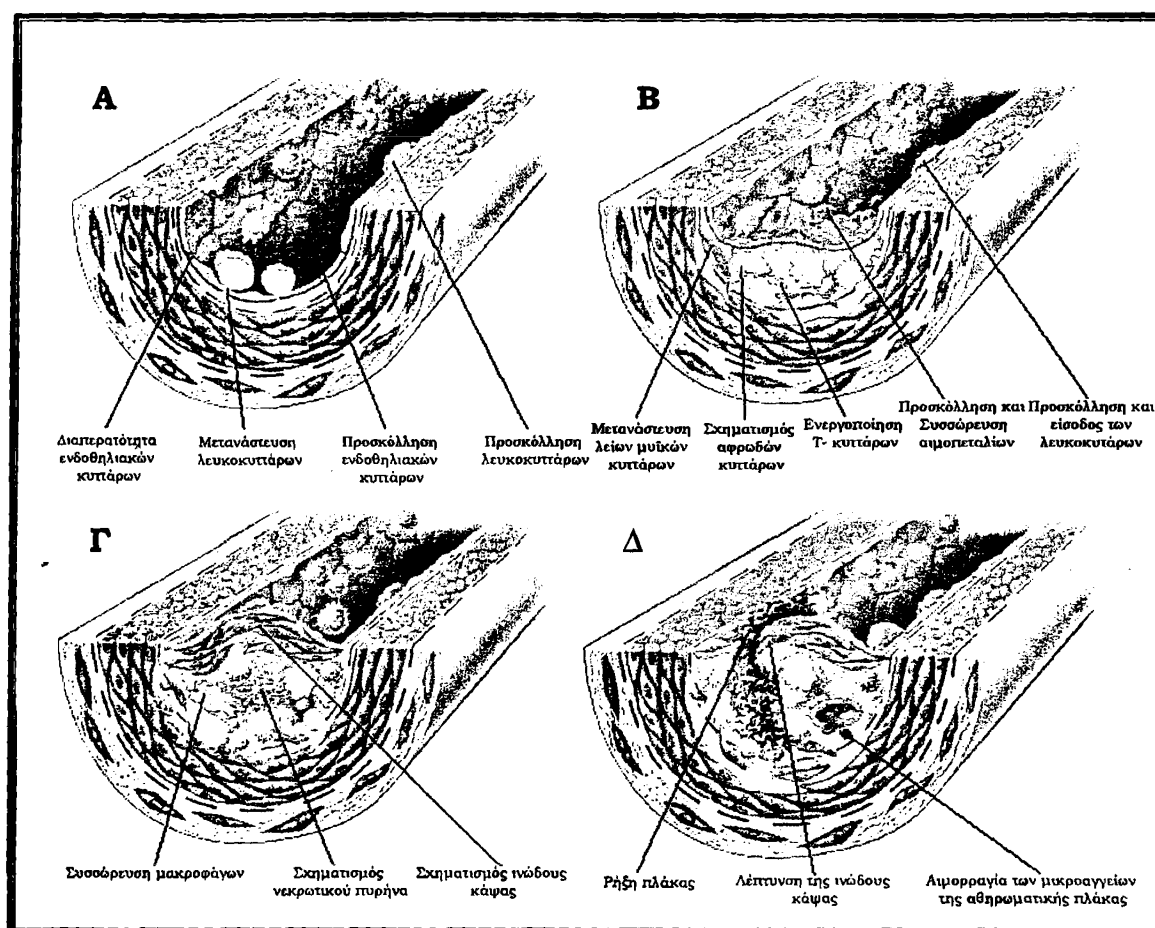
ενζυμικές και μη ενζυμικές τροποποιήσεις. Πλήθος από προφλεγμονώδεις και προαθηρογόνες ιδιότητες έχουν αποδοθεί στην ελάχιστα τροποποιημένη LDL (MM-LDL), στην οξειδωμένη LDL (oxLDL) καθώς και στα συστατικά τους<sup>219</sup>.

Αν και αρχικά η στρατολόγηση των μονοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα και η συνεπακόλουθη διαφοροποίησή τους σε μακροφάγα μπορεί να διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο απομακρύνοντας τα κυτταροτοξικά και προφλεγμονώδη oxLDL σωματίδια ή τα αποπτωτικά κύτταρα, η προοδευτική συσσώρευση των μακροφάγων και η πρόσληψη της oxLDL τελικά οδηγεί στην ανάπτυξη αθηρωματικών βλαβών<sup>219</sup>. Η στρατολόγηση των μονοκυττάρων σε σημεία μεγάλων αρτηριών που είναι επιρρεπή σε βλάβες ρυθμίζεται από κυτταρικά μόρια προσκόλλησης τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων σε απόκριση στο φλεγμονώδες ερέθισμα. Ένα από τα πολλά μόρια προσκόλλησης που εμπλέκονται στην προσκόλληση των μονοκυττάρων είναι το μόριο προσκόλλησης 1 αγγειακών κυττάρων (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1). Η E- και P- σελεκτίνη φαίνεται ότι διαδραματίζουν ρόλο στην είσοδο των μονοκυττάρων<sup>220</sup> (**Εικόνα 9**). Η μετάναστευση των μονοκυττάρων στο αρτηριακό τοίχωμα εν μέρει διεγείρεται από την oxLDL η οποία μπορεί άμεσα να έλκει μονοκύτταρα και να επάγει την έκκριση χημειοτακτικών μορίων από ενδοθηλιακά κύτταρα.

Ο σχηματισμός αφρωδών κυττάρων τα οποία περιέχουν μεγάλα ποσά εστέρων χοληστερόλης αποτελεί ένδειξη τόσο αρχικών όσο και προχωρημένων αθηρωματικών βλαβών (**Εικόνα 11**). Η συσσώρευση της χοληστερόλης σ' αυτά τα κύτταρα πιστεύεται ότι



διαμεσολαβείται κυρίως από την πρόσληψη των τροποποιημένων μορφών LDL από τους υποδοχείς εκκαθαριστές των μακροφάγων. Η χοληστερόλη της oxLDL η οποία εισέρχεται στα μακροφάγα διαμέσου των SR-A αποτελείται από ελεύθερη χοληστερόλη καθώς επίσης και από εστέρες χοληστερόλης οι οποίοι υδρολύονται στα λυσοσωμάτα<sup>221</sup>.



**Εικόνα 11.** Σχηματισμός αθηρωματικής πλάκας. **A:** Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου κατά την έναρξη της αθηρωματικής διαδικασίας. **B:** Σχηματισμός λιπώδων γραμμώσεων. **Γ:** Σχηματισμός περιπλεγμένων βλαβών. **Δ:** Ασταθής ινώδης πλάκα

Η μετάβαση από τη λιπώδη γράμμωση σε πιο προχωρημένη βλάβη χαρακτηρίζεται από τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων από τη μεσαία στιβάδα του αρτηριακού τοιχώματος στον

έσω χιτώννα ή στον υπενδοθηλιακό χώρο. Τα λεία μυϊκά κύτταρα του έσω χιτώννα με τη σειρά τους πολλαπλασιάζονται, προσλαμβάνουν τροποποιημένες λιποπρωτεΐνες συμβάλλοντας στο σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. Έχουν επίσης την ικανότητα να συνθέτουν πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας συμβάλλοντας στην ανάπτυξη της ινώδους κάψας. Αυτή η φάση ανάπτυξης της βλάβης επηρεάζεται από αλληλεπιδράσεις μεταξύ μονοκυττάρων / μακροφάγων και CD4<sup>+</sup> T λεμφοκυττάρων οι οποίες οδηγούν σε πλήθος χυμικών και κυτταρικών απαντήσεων και στην απόκτηση χαρακτηριστικών χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης<sup>222</sup>.

### **Ανοσολογική απόκριση και αθηρωμάτωση**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αθηρογένεση θεωρείται μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος<sup>222</sup>. Η φλεγμονή είναι μια διαδικασία κατά την οποία τα λευκοκύτταρα του αίματος αφήνουν τον αγγειακό χώρο και εισέρχονται σε διάφορα σημεία στους ιστούς σε απόκριση σε κάποιο παθογόνο αίτιο. Στη φυσική ανοσία εμπλέκονται διάφοροι τύποι κυττάρων κυρίως τα μονοπύρρηνα φαγοκύτταρα. Τα μακροφάγα εκφράζουν υποδοχείς, όπως οι Toll-like (TLRs) υποδοχείς καθώς και διάφοροι υποδοχείς καθαριστές (SR-A), οι οποίοι αναγνωρίζουν διάφορα αντιγόνα που προσβάλλουν τον οργανισμό. Οι TLRs διεγείρουν την παραγωγή κυτταροκινών οι οποίες ενισχύουν την τοπική φλεγμονή<sup>223</sup>.

Στην επίκτητη ανοσία εμπλέκονται υποδοχείς που αναγνωρίζουν αντιγόνα όπως είναι οι υποδοχείς των T λεμφοκυττάρων και ανοσοσφαιρίνες που αναγνωρίζουν ειδικές μοριακές δομές.



Μόλις τα T λεμφοκύτταρα αναγνωρίσουν ένα ξένο παθογόνο, τότε μπαίνει σε λειτουργία η επίκτητη ανοσολογική απάντηση έναντι των συγκεκριμένων αντιγόνων.

Η απάντηση αυτή περιλαμβάνει την άμεση ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, τη διέγερση των B κυττάρων ώστε να παράγουν αντισώματα έναντι αυτών των αντιγόνων και την επαγωγή της φλεγμονής με αυξημένη φυσική απόκριση στην περιοχή που βρίσκεται το αντιγόνο<sup>224</sup>. Όλες αυτές οι αποκρίσεις συνδυάζονται κατά τη διάρκεια της προσβολής ώστε να εξολοθρευτεί το ξένο αντιγόνο ή μικροοργανισμός.

Σε προχωρημένες αθηρωματικές πλάκες τα T λεμφοκύτταρα αποτελούν το 10% με 20% του κυτταρικού πληθυσμού. Μόλις αυτά ενεργοποιηθούν, διαιρούνται προς κύτταρα με ταυτόσημες ιδιότητες. Τέτοιου τύπου κύτταρα μπορούν να απομονωθούν από ανθρώπινες πλάκες να κλωνοποιηθούν, να καλλιεργηθούν και να ανταγωνιστούν με υποψήφια αντιγόνα. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα έδειξαν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα επηρεάζει την εξέλιξη της αθηρογόνου διαδικασίας<sup>224, 225</sup>.

Διάφορα υποψήφια αντιγόνα, κυρίως η MM-LDL και η oxLDL, μπορούν να προκαλέσουν τοπικές φλεγμονώδεις αντιδράσεις στο αρτηριακό τοίχωμα. Μόλις η LDL παγιδευτεί στο αρτηριακό τοίχωμα υπόκειται σε πλήθος από χημικές αλλαγές<sup>226, 227</sup>. Αυτό έχει ως συνεπακόλουθο αποτέλεσμα το σχηματισμό πλήθους νεοεπιτόπων οι οποίοι καθιστούν την LDL αντιγονική και οδηγούν τόσο σε κυτταρικές όσο και σε χυμικές αποκρίσεις<sup>227</sup>. Το εύρημα αυτό σε συνδυασμό με την ανίχνευση anti-oxLDL αντισωμάτων σε ασθενείς με



αθηρωμάτωση αλλά και πειραματόζωα, υποστηρίζει την υπόθεση ότι οι ανοσολογικές αποκρίσεις έναντι της oxLDL λαμβάνουν χώρα σε αθηρωματικές πλάκες<sup>227</sup>.

### **Συστηματική φλεγμονή και αθηρωμάτωση**

Οι δείκτες φλεγμονής όπως προαναφέρθηκε, έχουν συσχετισθεί με την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης και την καρδιαγγειακή νόσο, ενισχύοντας περαιτέρω τη θεωρία ότι η αθηροσκλήρυνση είναι μια φλεγμονώδης νόσος. Η PA είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος και αυτό τεκμηριώνεται από τους αυξημένους τίτλους των πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως η CRP.

Η CRP, είναι πρωτεΐνη που παράγεται από το ήπαρ με τη δράση της IL-6. Από τις αρχές του 1980 η CRP σχετίζεται με την ανάπτυξη της στεφανιαίας νόσου<sup>228</sup>. Η μέτρηση της υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP), δηλαδή οι υψηλές τιμές της, μέσα στα φυσιολογικά όρια, σχετίζονται με την αθηρωματική ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου<sup>229</sup>.

Η λιποπρωτεΐνη α Lp(a), είναι ένας ακόμη ανεξάρτητος παράγοντας ανάπτυξης στεφανιαίας νόσου. Ενεργοποιείται από τους αυξημένους τίτλους IL-6 και μεταναστεύει σε διάφορα στοιχεία της αθηροσκληρυντικής βλάβης, όπως στο ενδοθήλιο, τα μακροφάγα και την υπενδοθηλιακή θεμέλια ουσία<sup>230</sup>.

Το ινωδογόνο, είναι επίσης πρωτεΐνη οξείας φάσης που συμμετέχει στο μηχανισμό πήξης και παράγεται στο ήπαρ. Εμπλέκεται στη διαδικασία ρύθμισης της προσκόλλησης των κυττάρων και σύσπασης του αγγείου, στα σημεία βλάβης του αγγειακού ενδοθηλίου και διεγείρει την συνάθροιση των αιμοπεταλίων. Τα αυξημένα



επίπεδα ινωδογόνου είναι ανεξάρτητος παράγοντας μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και σχετίζεται με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου<sup>231, 232</sup>.

Κυκλοφορούντες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως ο TNF $\alpha$ , και η IL-6 σχετίζονται με την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου κακής πρόγνωσης. Επιπρόσθετα, ανεξάρτητα από τη CRP τα αυξημένα επίπεδα της IL-6 είναι προγνωστικός δείκτης μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>233, 234</sup>.

Ένας επιπρόσθετος ανεξάρτητος παράγοντας της στεφανιαίας νόσου, είναι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στον ορό, χωρίς να γνωρίζουμε το λόγο. Διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί έως σήμερα, όπως η συσχέτιση με την τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών, την απενεργοποίηση του μονοξειδίου του αζώτου (NO), την τροποποίηση της λειτουργίας του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) και τον πολυμορφισμό του ενζύμου methylenetetrahydrofolate reductase<sup>235, 236</sup>.

Ο μεταβολισμός της ομοκυστεΐνης και η συσχέτιση του με τη στεφανιαία νόσο, είναι ιδιαίτερα σημαντικός στους ασθενείς με PA οι οποίοι πολύ συχνά λαμβάνουν MTX και σουλφασαλαζίνη (SSZ). Η MTX είναι αναστολέας του ενζύμου dihydrofolate reductase και αποτελεί παράγοντα αύξησης της ομοκυστεΐνης στον ορό, παρόλο που οι ασθενείς λαμβάνουν φυλινικό οξύ. Ο συνδυασμός MTX και SSZ, έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει κατά πολύ τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στους ασθενείς με PA<sup>237</sup>. Ενδιαφέρον είναι όμως το γεγονός ότι παρά τη λήψη MTX τα ποσοστά εμφάνισης στεφανιαίας νόσου ελαττώνονται κατά 60% στους με PA και αυτό συμβαίνει είτε λόγω της





συγχορηγούμενης ποσότητας φυλινικού οξέως ή λόγο καταστολής της φλεγμονής<sup>237, 238</sup>.

### **Αθηρωμάτωση και ΡΑ**

Η αθηροσκλήρυνση όπως και η ΡΑ είναι χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις που μοιράζονται πολλά κοινά στοιχεία. Όπως προαναφέρθηκε, οι ασθενείς με χρόνια ΡΑ πεθαίνουν πρόωρα από καρδιαγγειακά νοσήματα λόγω της επιταχυνόμενης αθηροσκλήρυνσης. Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου, δεν αρκούν για να εξηγήσουν απόλυτα την παθοφυσιολογία της αθηρωμάτωσης που συμβαίνει στη ΡΑ (**Πίνακας 5**).

#### **Πίνακας 5. Κλασικοί παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρυνσης**

##### Κλασικοί παράγοντες κινδύνου

- Μεγάλη ηλικία
- Άνδρες
- Παχυσαρκία
- Υπέρταση
- Κάπνισμα
- Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης αθηροσκλήρυνσης
- Δυσλιπιδαιμία
- Απουσία άσκησης
- Σακχαρώδης διαβήτης

Έτσι, εκτός από τους κοινούς παράγοντες κινδύνου που μοιράζονται και οι δυο παθήσεις, στη ΡΑ υπεισέρχονται και επιπρόσθετοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί. Από τη μια μεριά η παραγωγή κυτταροκινών (IL-1, IL-6 και TNFα) προκαλεί άμεσα την αύξηση της παραγωγής της CRP από τη ήπαρ, με αποτέλεσμα τη διαταραχή των λιπιδίων και έμμεσα με την ελάττωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, αυξάνουν τα επίπεδα των χυλομικρών, της LDL

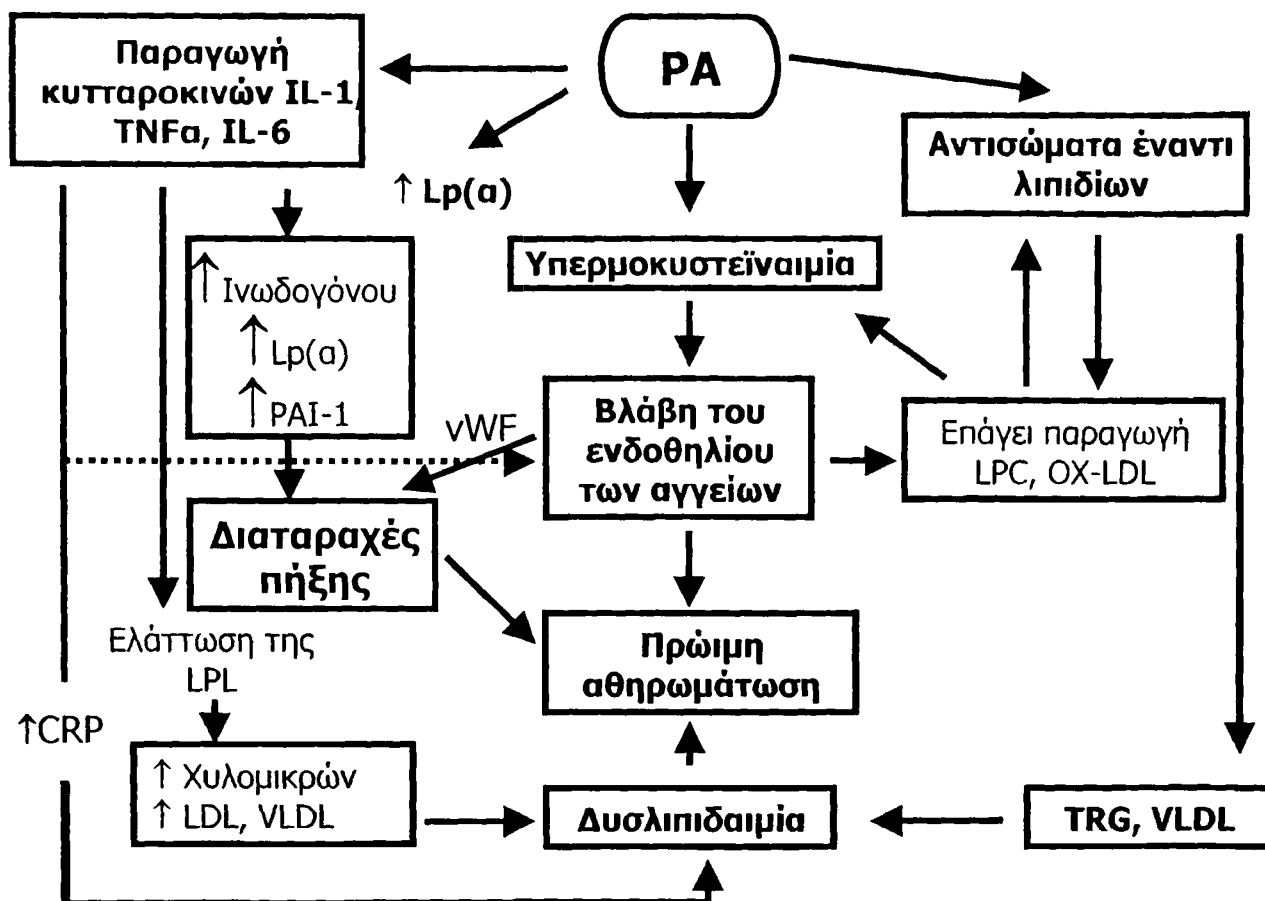


και της VLDL χοληστερόλης<sup>229, 234</sup>. Επιπρόσθετα, τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου, της Lp(a) και του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1) είναι αναγνωρισμένοι παράγοντες επιταχυνόμενης προθηκτικής κατάστασης και πρώιμης αθηρωμάτωσης<sup>231</sup>. Σε αυτό βέβαια συμβάλει και η υπερομοκυστειναιμία που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς, πιθανά λόγω βλάβης στο ενδοθήλιο των αγγείων ή ενεργοποίησης του παράγοντα von Willebrand (vWF)<sup>235-237</sup>. Από την άλλη μεριά, τα αντισώματα έναντι των λιπιδίων μπορεί να ευθύνονται για τα αυξημένα επίπεδα των τριγλυκεριδίων (TG) και της VLDL χοληστερόλης είτε λόγω μειωμένης λιπόλυσης η οποία καταλήγει σε πιο αργή απομάκρυνση των υπολειμμάτων από την κυκλοφορία ή σε αυτό να συμβάλει η ανεπαρκής αναγνώριση των υπολειμμάτων από τους αντίστοιχους υποδοχείς. Τέλος, τα αντισώματα έναντι λιπιδίων επάγουν την παραγωγή της λυσοφωσφατιδυλχολίνης (LPC) και της oxLDL, με αποτέλεσμα την υπερομοκυστειναιμία που όπως προαναφέρθηκε συμβάλει στην πρώιμη αθηρωμάτωση λόγω της βλάβης του ενδοθηλίου των αγγείων<sup>228</sup> (**Σχήμα 3**).

Τα γεγονότα που συμβαίνουν στην έναρξη της PA, είναι πιθανό να ενεργοποιούν την T κυτταρική απάντηση εστιακά ή διάχυτα στο αγγειακό τοίχωμα. Μελέτες έχουν δείξει μεγάλο πληθυσμό CD4<sup>+</sup> CD28 T λεμφοκυττάρων στον ορό ασθενών με PA, κυρίως με αγγειίτιδα<sup>240</sup>. Η κλωνική επέκταση των CD4<sup>+</sup> CD28 T λεμφοκυττάρων εντοπίζεται και στο περιφερικό αίμα ασθενών με αθηροσκλήρυνση και ασταθή στηθάγχη<sup>241</sup>. Ο RF και άλλα κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, μπορούν να προκαλέσουν άμεση βλάβη στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Αυτοαντισώματα κατά της oxLDL



έχουν εντοπισθεί σε ασθενείς με αθηροσκλήρυνση και καρδιαγγειακά συμβάματα, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστό εάν είναι παθογνωμονικά της βλάβης ή απλά δείκτες αγγειακής νόσου<sup>242-244</sup>. Αυτά τα αυτοαντισώματα ανιχνεύονται επίσης και σε ασθενείς με PA<sup>245</sup>.



**Σχήμα 3.** Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί αθηρωμάτωσης στη PA

Ο ρευματοειδής υμένας χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-1, ο TNFα, και η IL-6. Οι κυτταροκίνες αυτές προσελκύουν λευκοκύτταρα λόγω της αυξημένης έκφρασης προσκολλητικών μορίων και συμμετέχουν στη διαδικασία καταστροφής του αρθρικού χόνδρου με την παραγωγή καταβολικών ενζύμων (κολλαγενάσες, στρομελυσίνες)<sup>139</sup>. Οι

κυκλοφορούντες κυτταροκίνες συμμετέχουν κατά παρόμοιο τρόπο στη βλάβη του αγγειακού τοιχώματος με την ενίσχυση και ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας ή με την αποσταθεροποίηση της ήδη υπάρχουσας σταθερής πλάκας.

Ο TNF $\alpha$  και η IL-6 ενισχύουν την παραγωγή της CRP από το ήπαρ, που όπως προαναφέρθηκε είναι προγνωστικός δείκτης και δείκτης φλεγμονής. Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι η CRP προάγει την έκφραση προσκολλητικών μορίων (ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνη) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, υποδηλώνοντας τον άμεσο ρόλο της στην προσκόλληση των κυττάρων κατά τη διαδικασία της αθηρογένεσης<sup>246</sup>. Τα επίπεδα της CRP είναι αρκετά αυξημένα στην ενεργό PA και αυτά με τη σειρά τους ενεργοποιούν το συμπλήρωμα<sup>246</sup>. Η ενεργοποίηση του συμπληρώματος προηγείται της αθηρωματικής βλάβης, και μπορεί να προκαλέσει βλάβη στη μεμβράνη του ενδοθηλιακού κυττάρου και κυτταρικό θάνατο<sup>246</sup>.

Όπως η CRP, έτσι και το αμυλοειδές του ορού (SAA) είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και τα επίπεδα της στον ορό αυξάνουν πάνω από 1000 φορές σε συστηματική φλεγμονή<sup>247</sup>. Παράγεται κυρίως από το ήπαρ αλλά και από τα μακροφάγα, ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων στις αθηροσκληρυντικές πλάκες<sup>248</sup>. Η SAA επιτελεί πολλαπλές λειτουργίες και συμμετέχει στη διεργασία της αθηρογένεσης με προ και αντιφλεγμονώδη δράση στα αιμοπετάλια, τα λευκοκύτταρα και παίζει ρόλο στο μεταβολισμό και τη μεταφορά της χοληστερόλης<sup>247</sup>.

Η θρόμβωση που παρατηρείται στην ασταθή αθηρωματική πλάκα, πυροδοτεί μια σειρά από γεγονότα που ευθύνονται για την έναρξη οξέων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως το έμφραγμα



του μυοκαρδίου<sup>249</sup>. Σε προοπτικές μελέτες υγιών εθελοντών, φάνηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου, ο παράγοντας vWF και ο PAI-1 είναι προγνωστικοί δείκτες εμφράγματος του μυοκαρδίου<sup>250, 251</sup>. Η συστηματική φλεγμονή μπορεί να συνοδεύεται από κατάσταση υπερπηκτικότητας, η οποία οφείλεται στην υπάρχουσα θρομβοκυττάρωση, τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, τον παράγοντα vWF και τον PAI-1<sup>252, 253</sup>.

Σε πρόσφατη μελέτη 64 ασθενών με PA και 641 υγιών εθελοντών, οι ασθενείς με PA είχαν σημαντικά αυξημένα τα επίπεδα του ινωδογόνου, τον παράγοντα vWF, του αντιγόνου του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (tPA) και των D-διμερών<sup>254</sup>. Σε μια άλλη μελέτη 74 ασθενείς που παρακολουθήθηκαν για 8 χρόνια, παρουσίασαν επίσης αυξημένα επίπεδα των vWF, PAI-1 και του tPA<sup>255</sup>.

Όλα αυτά δείχνουν ότι η φλεγμονή που υπάρχει στη PA σχετίζεται με την αθηρωματική διεργασία αλλά και με μια κατάσταση υπερπηκτικότητας που οδηγεί σε οξεία αγγειακά συμβάματα.

### **Πάχυνση του ενδοθηλιακού τοιχώματος των αγγείων και PA**

Μελέτες δείχνουν ότι η μέτρηση της πάχυνσης του έσω-μέσου τοιχώματος των κοινών καρωτίδων με υπερηχογραφικές τεχνικές (IMT), είναι προγνωστικός δείκτης πρώιμης και γενικευμένης αθηροσκλήρυνσης<sup>256-258</sup>. Η αυξημένη IMT, προηγείται των κλινικών συμπτωμάτων της αθηροσκλήρυνσης, πολλά χρόνια πριν αυτή εκδηλωθεί<sup>259</sup>. Έτσι, ο προσδιορισμός της πάχυνσης του τοιχώματος των καρωτίδων με υπερηχογραφική μελέτη, μας παρέχει πληροφορίες για την πρώιμη αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου<sup>256, 260</sup>.



Η μέτρηση της IMT, αντιστοιχεί στο εύρος των αγγείων του έσω και μέσου χιτώνα. Δηλαδή, την ενδοθηλιακή στοιβάδα, το συνδετικό ιστό και τη στοιβάδα των λείων μυϊκών κυττάρων<sup>256</sup>. Η περιοχή αυτή χαρακτηρίζεται ως σημείο εναπόθεσης λιπιδίων και διαμόρφωσης της αθηρωματικής πλάκας<sup>261</sup>. Η πάχυνση των καρωτίδων όπως μετράται με την IMT αντικατοπτρίζει άμεσα την κατάσταση των στεφανιαίων αγγείων<sup>262, 263</sup>.

Ελάχιστες μελέτες υπάρχουν έως σήμερα στη διεθνή βιβλιογραφία που δείχνουν την κατάσταση του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων σε ασθενείς με PA<sup>264</sup>. Γιαπωνέζοι και Κορεάτες ερευνητές, έχουν περιγράψει την πάχυνση των κοινών καρωτίδων με μέτρηση της IMT, σε σχέση με υγιείς εθελοντές<sup>265, 266</sup>. Από τη μελέτη αυτή όμως, δεν αποκλείστηκαν ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και κάπνισμα. Σε πρόσφατη αναφορά, ερευνητές από το Ηνωμένο Βασίλειο περιγράφουν αύξηση της IMT των κοινών καρωτίδων σε μια σειρά 20 ανδρών και 20 γυναικών με PA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου υγιών εθελοντών. Όμως, όπως και στις προηγούμενες μελέτες, δεν εξαιρέθηκαν καπνιστές, ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη<sup>264</sup>. Τέλος, σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη ασθενών με χρόνια PA, συσχετίσθηκε η πάχυνση των κοινών καρωτίδων με τους δείκτες φλεγμονής TKE και CRP<sup>267</sup>.

### **Διαταραχή των λιπιδίων στη PA**

Η δυσλιπιδαιμία είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης αθηροσκληρυντικών βλαβών και καρδιαγγειακής νόσου στο γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, τα ελαττωμένα επίπεδα της HDL



χοληστερόλης, τα αυξημένα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, και/ή τα αυξημένα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (TC) ή ο αυξημένος λόγος LDL/HDL χοληστερόλης, είναι προγνωστικοί δείκτες αυξημένης συχνότητας στεφανιαίων επεισοδίων<sup>268</sup>. Διάφορες συγκριτικές μελέτες έχουν γίνει σε ασθενείς με χρόνια PA σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Τα επίπεδα της TC και της LDL χοληστερόλης ήταν αυξημένα σε κάποιες μελέτες<sup>269</sup> και ελαττωμένα σε άλλες<sup>270</sup>. Πιο καλά σχεδιασμένες μελέτες αναφέρουν ελαττωμένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης σε ενεργό και αθεράπευτη χρόνια PA τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες<sup>271</sup>. Η χαμηλή HDL χοληστερόλη θεωρείται προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων<sup>272</sup>. Η πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (cholesterol ester transfer protein-CETP) είναι ρυθμιστική πρωτεΐνη του μεταβολισμού της HDL χοληστερόλης και τη ρύθμιση των επιπέδων της στον ορό. Η CETP, προάγει την ανακατανομή των υδρόφοβων λιπιδίων του λιποπρωτεϊνικού πυρήνα μεταξύ της HDL και των apo-B-λιποπρωτεϊνών (LDL, IDL, VLDL, χυλομικρά). Η δράση της CETP στην HDL επικεντρώνεται κυρίως στη μείωση των εστέρων χοληστερόλης και στον εμπλουτισμό της σε τριγλυκερίδια με αποτέλεσμα τη συνολική μείωση του μεγέθους του σωματιδίου της HDL. Τα αυξημένα επίπεδα της CETP οδηγούν σε ελάττωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και σε αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ<sup>273</sup>.

Η Lp(a) είναι τροποποιημένη μορφή της LDL χοληστερόλης, πλούσια σε χοληστερίνη και όπως αναφέρθηκε θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας στεφανιαίας νόσου<sup>230</sup>. Η δομή της Lp(a), είναι παρόμοια με το πλασμινογόνο και μπορεί να θεωρηθεί ως πρωτεΐνη



οξείας φάσης<sup>230</sup>. Αυξημένα επίπεδα Lp(a), έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια ενεργό PA και σε ασθενείς υπό θεραπεία<sup>271, 272, 274, 275</sup>.

Ένας επιπρόσθετος παράγοντας που επηρεάζει το λιπιδαιμικό προφίλ στους ασθενείς με χρόνια PA, είναι η φαρμακευτική αγωγή. Ο έλεγχος της νόσου με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη σε συνδυασμό με στεροειδή ή άλατα χρυσού, για περισσότερους από 9 μήνες θεραπεία, φαίνεται ότι αυξάνει τα ελαττωμένα επίπεδα της TC, της HDL και LDL χοληστερόλης<sup>269</sup>. Πρόσφατη μελέτη συνδυασμού πρεδνιζόνης, αζαθειοπρίνης και κυκλοφωσφαμίδης σε ασθενείς με χρόνια και ενεργό PA, έδειξε άνοδο των επιπέδων της προηγούμενως ελαττωμένης HDL και LDL χοληστερόλης σε συνδυασμό με τη βελτίωση της ενεργότητας της νόσου<sup>270</sup>. Σε αντίθεση, με μια ομάδα 6 ασθενών που θεραπεύθηκαν με χλωροκίνη, τα επίπεδα της TC και των TG ελαττώθηκαν. Η ελάττωση των επιπέδων της TC και της LDL χοληστερόλης με τη χρήση της χλωροκίνης, παρατηρήθηκε και σε άλλα νοσήματα όπως, ο ΣΕΛ και ο σακχαρώδης διαβήτης<sup>272, 276-279</sup>. Ο μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, πιθανολογείται ότι ελαττώνει τη σύνθεση της χοληστερόλης στο ήπαρ ή ενισχύει την δράση των υποδοχέων της LDL χοληστερόλης<sup>280, 281</sup>. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη 100 ασθενών με χρόνια ενεργό PA, μελετήθηκε το λιπιδαιμικό προφίλ στην ομάδα της υδροξυχλωροκίνης (HCQ) και την ομάδα που έλαβαν άλατα χρυσού παρεντερικά, για 1 χρόνο. Στην ομάδα του χρυσού τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης ελαττώθηκαν κατά 12% και τα επίπεδα των TG αυξήθηκαν κατά 31%<sup>281</sup>. Αντίθετα στην ομάδα της HCQ υπήρξε αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης 15%





και καμία αλλαγή στα επίπεδα των TG. Τα επίπεδα της TC παρέμειναν ίδια και στις δυο ομάδες.

Η MTX όπως αναφέρθηκε αποτελεί παράγοντα αύξησης της ομοκυστεΐνης στον ορό, και μπορεί να διαταράξει το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με χρόνια ενεργό PA, στους οποίους δεν συγχορηγείται η απαιτούμενη ποσότητα φυλικού οξέως<sup>237</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη φαίνεται όμως ότι παρά η λήψη MTX ως μονοθεραπεία ή ο συνδυασμός και άλλων τροποποιητικών φαρμάκων της νόσου (DMARDs), βελτιώνεται το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ενεργό PA και ίσως με αυτό τον τρόπο να ελαττώνεται και ο κίνδυνος στεφανιαίων επεισοδίων<sup>282</sup>.

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η έξαρση της PA χειροτερεύει το λιπιδαιμικό προφίλ αυτών των ασθενών με ελάττωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και πιθανόν της TC. Ο έλεγχος της ενεργότητας της νόσου φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης.

Ως αναφορά τα χρησιμοποιούμενα DMARDs, η HCQ φαίνεται να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο λιπιδαιμικό προφίλ, ελαττώνοντας τα επίπεδα της ολικής και της LDL χοληστερόλης<sup>281</sup>. Τα υπόλοιπα DMARDs, παρά το γεγονός ότι αυξάνουν τη νοσηρότητα των ασθενών με PA, βελτιώνουν το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ενεργό νόσο, ελέγχοντας τη φλεγμονή.

## **Φαρμακευτική αντιμετώπιση της PA**

### **1. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs)**

Χρησιμοποιούνται επικουρικά για να ελέγξουν τα συμπτώματα στην οξεία φάση της νόσου και για μικρό χρονικό διάστημα. Ο



κύριος μηχανισμός τους είναι η αναστολή παραγωγής των προσταγλανδινών, μέσω της αναστολής των δύο ισομορφών του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης (της COX-2 ή της COX-1). Η COX-1 είναι δομική μορφή του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης και παράγεται φυσιολογικά σε πολλά κύτταρα, όπως τα αιμοπετάλια, τα κύτταρα του γαστρικού και εντερικού βλεννογόνου και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Η COX-2 παράγεται κυρίως από κύτταρα σε θέσεις φλεγμονής. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 είναι πιο ασφαλείς όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρεντερικών επιπλοκών σε σχέση με τα κλασικά NSAIDs. Όμως, δεν είναι πιο δραστικά στην αντιμετώπιση της φλεγμονής, ενώ ενέχουν και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών<sup>283</sup>. Τα NSAIDs, πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση επιπλοκών όπως, γαστροδωδεκαδακτυλικών ελκών. Οι παράγοντες αυτοί είναι, η προχωρημένη ηλικία των ασθενών (πάνω από 65 ετών), ιστορικό γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, σύγχρονη χορήγηση στεροειδών ή αντιπηκτικών σκευασμάτων, υψηλές δόσεις NSAIDs, ή σοβαρή υποκείμενη νόσος<sup>283</sup>. Συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων αντλίας πρωτονίων, υψηλών δόσεων H2 αναστολέων ή μισοπροστόλης για γαστρική προστασία.

## **2. Κορτικοστεροειδή**

Χρησιμοποιούνται και να ελέγξουν τη φλεγμονή των αρθρώσεων και να βελτιώσουν τον πόνο στις προσβεβλημένες αρθρώσεις. Είναι φάρμακα πρώτης γραμμής και συγχορηγούνται στην έναρξη της θεραπείας για να γεφυρώσουν το χρόνο που χρειάζεται για να



δράσουν τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα κυρίως σε μικρές δόσεις (μικρότερες από 10 mg πρεδνιζόνης ημερησίως) ή με τοπική έγχυση. Φαίνεται ότι είναι αρκετά αποτελεσματικά για την ανακούφιση των συμπτωμάτων των ασθενών. Σε πρόσφατες μελέτες έχει δειχθεί ότι οι μικρές δόσεις στεροειδών επιβραδύνουν το ρυθμό της αρθρικής βλάβης, δείχνοντας με αυτό τον τρόπο μια τροποποιητική της νόσου δράση<sup>284</sup>. Η μακροχρόνια χορήγηση ακόμα και μικρών δόσεων κορτικοειδών μπορεί να οδηγήσει σε ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η οστεοπόρωση, η υπέρταση, η αύξηση του βάρους σώματος, η κατακράτηση υγρών, η εκδήλωση υποκλινικού σακχαρώδη διαβήτη, ο καταρράκτης, η ευθραυστότητα του δέρματος καθώς και η πιθανότητα εμφάνισης πρώιμης αρτηριοσκλήρυνσης<sup>285-287</sup>.

### **3. Τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs)**

Τα DMARDs είναι φάρμακα δεύτερης γενιάς και έχουν την ικανότητα να επιβραδύνουν ή και να προλαμβάνουν την αρθρική βλάβη, να διατηρούν την ακεραιότητα και τη λειτουργικότητα της άρθρωσης και να ελαττώνουν τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου. Η έναρξη της θεραπείας με DMARDs θα πρέπει να αρχίζουν άμεσα στους πρώτους μήνες της νόσου, σε ασθενείς με τεκμηριωμένη διάγνωση RA, και η χορήγησή τους θα πρέπει να είναι μακροχρόνια<sup>288</sup>.

Τα κύρια DMARDs που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι:

#### **α. MTX**

Είναι ασφαλές και δραστικό τροποποιητικό της νόσου φάρμακο και θεωρείται φάρμακο πρώτης γραμμής στη θεραπεία της



ΡΑ. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι περίπου το 50% των ασθενών που έλαβαν το φάρμακο συνέχισαν την αγωγή τους για πάνω από 10 χρόνια<sup>289</sup>. Χορηγείται μια φορά την εβδομάδα και οι συνηθισμένες παρενέργειες της είναι η ναυτία, η στοματίτιδα, διάρροια και αλωπεκία. Τα παραπάνω αντιμετωπίζονται με τη συγχορήγηση φυλικού ή φυλινικού οξέος<sup>290</sup>. Σπάνια η MTX προκαλεί ηπατοτοξικότητα, καταστολή του μυελού των οστών, ανάπτυξη μη Hodgkin B-λεμφωμάτων, πνευμονίτιδα από MTX ή και ανάπτυξη ευκαιριακών λοιμώξεων. Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με νόσο του ήπατος, των νεφρών και του πνεύμονα ή σε ασθενείς που καταναλώνουν αλκοόλ<sup>288</sup>.

#### β. Κυκλοσπορίνη (CSA)

Η κύρια δράση της είναι η ελάττωση της μεταγραφικής ικανότητας της IL-2. Θεωρείται αποτελεσματικό φάρμακο για τη θεραπεία της ΡΑ, ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό με άλλα DMARDs. Μελέτες σε ασθενείς με ΠΡΑ, έδειξαν ότι παρουσιάζει ισοδύναμη δράση με αυτή της MTX, και αναστέλλει την ακτινολογική πρόοδο των βλαβών, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>288, 289, 291, 292</sup>. Επιπρόσθετα, έχει τον καλύτερο χρόνο βιωσιμότητας μετά από μακροχρόνια χορήγηση σε ασθενείς με ΠΡΑ, σε σχέση με άλλα DMARDs<sup>289</sup>. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας, η υπερτριχώση, η υπέρταση και η υπερτροφία των ούλων.

#### γ. Λεφλουνομίδη

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά ως μονοθεραπεία στη θέση της MTX. Η ελάττωση της κλινικής δραστηριότητας της νόσου και η επιβράδυνση των ακτινολογικών αλλοιώσεων δείχνει να είναι



παρόμοια της MTX. Κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο επηρεασμός της ηπατικής λειτουργίας με αύξηση των ηπατικών ενζύμων (περίπου στο 60% των ασθενών), η τερατογόνος δράση της, ενώ η απομάκρυνση του φαρμάκου από τον ορό διαρκεί περίπου δύο χρόνια<sup>293</sup>.

#### δ. Υδροξυχλωροκίνη (HCQ)

Δεν χρησιμοποιείται πολύ συχνά σήμερα, η πρόιμη χορήγηση της μπορεί να βελτιώσει την κλινική εικόνα των ασθενών, αλλά δεν επιβραδύνει τις ακτινολογικές βλάβες. Έχει παρατηρηθεί ότι μπορεί να βελτιώσει το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με RA χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες<sup>280</sup>. Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η εμφάνιση εξανθήματος, τα κοιλιακά άλγη και η εμφάνιση διάρροιας. Λόγω της πιθανότητας ανάπτυξης τοξικότητας στον αμφιβληστροειδή χρειάζεται τακτικός οφθαλμολογικός έλεγχος<sup>281</sup>.

#### ε. Άλλα DMARDs

Τα άλατα χρυσού, η SSZ, η αζαθειοπρίνη, και η Δ-πενικιλλαμίνη, μπορεί να βοηθήσουν στον έλεγχο της νόσου, αλλά δεν επιβραδύνουν τις ακτινολογικές αλλοιώσεις. Δεν χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως.

### 4. Συνδυασμός θεραπείας με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα

Ο συνδυασμός θεραπείας με ένα ή περισσότερα DMARDs σήμερα είναι επιβεβλημένος. Η μονοθεραπεία συχνά αποτυγχάνει να ελέγξει τα κλινικά συμπτώματα ή να περιορίσει την πρόοδο της νόσου. Ο συνδυασμός CSA με MTX, είναι περισσότερο αποτελεσματικός απ' ό,τι η MTX μόνη της, αλλά μακροχρόνια παρακολούθηση αποκάλυψε την ανάπτυξη υπέρτασης και αυξημένων επιπέδων κρεα-



τινίνης<sup>294</sup>. Σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, συνδυασμού με MTX, HCQ και SSZ τα αποτελέσματα ήταν καλύτερα σε σχέση με τη μονοθεραπεία με MTX<sup>295</sup>.

Δεν είναι γνωστή η ετερογενής απάντηση της θεραπείας με DMARDs. Είναι πιθανόν ότι η απάντηση στα φάρμακα, επηρεάζεται από ένα συνδυασμό ειδικών παραγόντων, τόσο των ασθενών (π.χ. γενετικοί), όσο και της νόσου. Έως σήμερα οι κύριοι παράγοντες φτωχής απάντησης φαίνεται ότι είναι η μακρά διάρκεια της νόσου και η χρήση πολλαπλών DMARDs. Επίσης γενετικοί παράγοντες όπως η παρουσία του ρευματοειδούς επίτοπου, δείχνουν να επηρεάζουν κάποια φάρμακα και ιδιαίτερα την MTX<sup>296</sup>.

## **5. Βιολογικοί παράγοντες**

Οι βιολογικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι οι αναστολείς του TNFα και οι αναστολείς της IL-1, ενώ ήδη βρίσκονται σε ανάπτυξη νεώτεροι αναστολείς άλλων κυτταροκινών.

### **α. Αναστολείς του TNFα**

Διαφέρουν μεταξύ τους τόσο στη σύνθεση, όσο και στο μηχανισμό δράσης. Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της RA και άλλων ρευματικών νοσημάτων, σε αποτυχία άλλων DMARDs να ελέγξουν τη νόσο, μεταξύ των οποίων και η MTX<sup>281, 297</sup>. Η χρήση τους σαν πρώτη γραμμής φάρμακα, προς το παρόν είναι περιορισμένη. Κυρίως γιατί οι γνώσεις μας για τα αποτελέσματα της μακρόχρονης θεραπείας είναι περιορισμένες και λόγω του υψηλού κόστους θεραπείας. Οι αναστολείς του TNFα, οδηγούν σε σημαντική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων και των εργαστηριακών ευρημάτων σε μικρό χρονικό διάστημα 10-12 εβδομάδες, ενώ θα πρέπει να



διακοπών εάν δεν υπάρξει απάντηση του ασθενούς<sup>297</sup>. Παρατηρήσεις υποστηρίζουν ότι σε ασθενείς με μη καλή απάντηση στη θεραπεία, αύξηση της δόσης ή μείωση των μεσοδιαστημάτων χορήγησης της αγωγής μπορεί να επιφέρουν καλύτερη ανταπόκριση. Συνιστάται επίσης η προσθήκη ή αντικατάσταση κάποιου DMARD<sup>298</sup>. Σε κάποιες περιπτώσεις που ασθενείς έλαβαν αναστολείς του TNFα, παρατηρήθηκε οροθετικότητα σε αντισώματα κατά διπλής έλικας DNA (dsDNA) και συμπτώματα νόσου ομοιάζουσας με ΣΕΛ (Lupus-like).

Επιπρόσθετα, ορισμένοι ασθενείς ανέπτυξαν αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και αντισώματα κατά καρδιολιπίνης. Δεν υπάρχουν όμως αποδείξεις ότι αυτοί οι ασθενείς θα αναπτύξουν ΣΕΛ, από τη χορήγηση αντι-TNFα παράγοντα<sup>297, 298</sup>. Σε ασθενείς που έλαβαν αντι-TNFα παράγοντες, παρατηρήθηκαν σοβαρές και ευκαιριακές λοιμώξεις, αλλά δεν ήταν ξεκάθαρο, εάν η επίπτωση τους ήταν μεγαλύτερη από τους ασθενείς με ΡΑ που έλαβαν άλλου είδους DMARD ή κορτικοειδή<sup>299</sup>. Επειδή οι ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNFα παράγοντες βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης πρωτοπαθούς φυματίωσης ή και επαναδραστηριοποίησης μιας προηγούμενης λοίμωξης, συνιστάται έλεγχος πριν τη θεραπεία με ακτινογραφία θώρακος και δοκιμασία με φυματίνη, ενώ σε ύποπτα περιστατικά θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτικά αντιφυματική αγωγή<sup>296</sup>.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι-TNFα παράγοντες είναι η εκδήλωση απομυελινωτικής νόσου, οπτική νευρίτιδα, παγκυτταροπενία, απλαστική αναιμία και κακοήθειες (κυρίως λεμφώματα)<sup>300</sup>.



Οι αντι-TNFα παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι το infliximab (χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα που χορηγείται ενδοφλεβίως), η etanercept (ανασυνδυασμένος υποδοχέας του ανθρώπινου TNFα που χορηγείται υποδόρια) και το adalimumab (πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι υποδοχέων TNFα που χορηγείται υποδόρια)<sup>301-304</sup>.

Οι βιολογικοί παράγοντες φαίνεται ότι έχουν παρόμοια ικανότητα όταν προστίθενται στη MTX στη θεραπεία ασθενών με ενεργή ΡΑ<sup>304</sup>, ενώ η βιωσιμότητα τους και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν στη διακοπή τους, ήταν παρόμοιες<sup>305</sup>. Επίσης η χορήγηση μικρών δόσεων CSA με infliximab, φαίνεται ότι βελτιώνει τα συμπτώματα ασθενών με βαριά ΡΑ και είναι καλός συνδυασμός για τους ασθενείς που δεν ανέχονται τη MTX<sup>306</sup>.

#### β. Αναστολείς της IL-1

Ο αναστολέας της IL-1 που χρησιμοποιείται σήμερα (ανακίνηρα), χορηγείται σε καθημερινές υποδόριες ενέσεις. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται σε αυτό το φάρμακο, είναι παρόμοιες με τους άλλους βιολογικούς παράγοντες.

Η καλύτερη κατανόηση των συστημάτων μετάδοσης του σήματος και της ρύθμισης των γονιδίων, από μεταγραφικούς παράγοντες που εμπλέκονται στη παραγωγή των κυτταροκινών άνοιξαν το δρόμο για την ανακάλυψη νέων θεραπευτικών παραγόντων για τη θεραπεία της ΡΑ<sup>307</sup>.





# ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



# ΤΟ ΑΘΗΡΟΓΟΝΟ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΕΙΝΑΙ ΙΔΙΑΙΤΕΡΟ ΧΑΡΑΚΗΡΙΣΤΙΚΟ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΙΜΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΙΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΜΕΛΕΤΗ

---

## Σκοπός της μελέτης

Η ΡΑ είναι μία συστηματική νόσος, αυτοάνοσης αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή του αρθρικού υμένα των διαρθρώσεων. Η καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και των διαρθρώσεων είναι αποτέλεσμα φλεγμονής του αρθρικού υμένα. Η διάγνωση της ΡΑ σε πρώιμα στάδια, επιτρέπει στον κλινικό ιατρό την πρώιμη ανοσοπαράμβαση, με σκοπό την αποφυγή της αρθρικής καταστροφής ή/και την εκδήλωση εξωαρθρικής νόσου.

Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου αυξάνουν τη νοσηρότητα και θνησιμότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Τα αίτια θανάτου είναι πολλαπλά, αλλά η πιο συχνή αιτία είναι τα καρδιαγγειακά επεισόδια. Οι παράγοντες που κυρίως οδηγούν στην καρδιαγγειακή νόσο είναι η δυσλιπιδαιμία και η πρώιμη αθηρωμάτωση. Ορισμένοι ερευνητές πιστεύουν ότι η πρώιμη αθηρωμάτωση, πρέπει να χαρακτηριστεί εξωαρθρική εκδήλωση της ΡΑ<sup>308</sup>.

Οι παράγοντες κινδύνου αθηροσκλήρυνσης και καρδιαγγειακής νόσου περιλαμβάνουν το ανδρικό φύλο, τη μεγάλη ηλικία, τα αυξημένα επίπεδα στον ορό της LDL χοληστερόλης, τα ελαττωμένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης, την αρτηριακή υπέρταση, το κάπνισμα και το σακχαρώδη διαβήτη<sup>309-312</sup>. Σε μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού, (πάνω από 50%) οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου δεν



υπάρχουν για να εξηγήσουν τη θνησιμότητα της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με PA<sup>254, 314</sup>.

Σε γενικές γραμμές, και με ορισμένες παραλλαγές μεταξύ διαφορετικών μελετών, το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ενεργό και αθεράπευτη νόσο συνίσταται κυρίως στα ελαττωμένα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και ίσως της TC. Η ελάττωση της HDL χοληστερόλης, είναι μεγαλύτερη από την ελάττωση της TC και οδηγεί επιπρόσθετα σε αύξηση της αναλογίας TC/HDL χοληστερόλης, δείκτης που θεωρείται σημαντικός προγνωστικός παράγοντας, ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου<sup>313</sup>. Στην πραγματικότητα, ο κίνδυνος εκδήλωσης εμφράγματος του μυοκαρδίου αυξάνει σημαντικά όταν η αναλογία είναι μεγαλύτερη του 5, ενώ θα έπρεπε να είναι χαμηλότερη του 4<sup>313, 314</sup>. Τα επίπεδα της TC και της HDL χοληστερόλης στον ορό των ασθενών με PA, είναι αντιστρόφως ανάλογα με την ενεργότητα της νόσου, υποδηλώνοντας τον ενδεχόμενο ρόλο της φλεγμονής στο αθηρογόνο προφίλ και τον αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης που παρατηρείται στους ασθενείς με PA<sup>314</sup>.

Η PA είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος και ως χρόνια φλεγμονή μπορεί να δρα ανεξάρτητα και/ή συνεργικά με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης και επιπλέον να σχετίζεται με υπερπηκτική κατάσταση που οδηγεί σε στεφανιαία νόσο<sup>315</sup>. Διάφορες μελέτες προτείνουν ότι η φλεγμονώδης κατάσταση της PA μπορεί να προκαλέσει συστηματικές και μεταβολικές αλλαγές και να οδηγήσει σε διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ το οποίο να αυξάνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>316, 317</sup>. Γι' αυτό το λόγο, η δραστική θεραπευτική



παρέμβαση της ΡΑ στα πρώιμα στάδια της, θα μπορούσε να καταστείλει τη φλεγμονώδη διεργασία, να βελτιώσει το λιπιδαιμικό προφίλ και να αποτρέψει τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

Σκοπός της μελέτης, είναι να διερευνήσουμε το λιπιδαιμικό προφίλ και τις αλλαγές σε αυτό, στους ασθενείς με ΠΡΑ και επιπλέον εάν αυτό μπορεί να τροποποιηθεί με την πρώιμη ανοσοπαρέμβαση.

## **Ασθενείς και μέθοδοι**

### **1. Ασθενείς**

Η μελέτη διενεργήθηκε στα εξωτερικά ιατρεία της Ρευματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων (ΠΓΝΙ). Συμμετείχαν ασθενείς με ΠΡΑ που παρακολουθήθηκαν από τον Ιανουάριο του 2001 έως το Δεκέμβριο του 2003. Το υλικό της μελέτης ήταν ασθενείς με ΠΡΑ, στην πλειοψηφία τους κάτοικοι της Βορειοδυτικής Ελλάδας, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια κατάταξης του ACR για τη νόσο<sup>12</sup> (**Πίνακας 6**).

Όλοι οι ασθενείς είχαν διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους κατά την είσοδό τους στη μελέτη, χωρίς προηγούμενη λήψη, NSAIDs, στεροειδών, ή αγωγής με DMARDs. Έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με MTX και μικρές δόσεις στεροειδών σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο και παρακολουθήθηκαν ως εξωτερικοί ασθενείς της Ρευματολογικής Κλινικής σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Για τη διερεύνηση του λιπιδαιμικού προφίλ της ΠΡΑ και της πάχυνσης IMT των κοινών καρωτίδων σε σχέση με την ενεργότητα της νόσου, μελετήθηκαν 72 ασθενείς που διαγνώστηκαν διαδοχικά στα εξωτερικά ιατρεία και πληρούσαν τα κριτήρια του ACR και 63 υγιείς εθελοντές που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Η



ομάδα ελέγχου που συμμετείχε, αποτελούνταν από υγιείς εθελοντές αιμοδότες που προσήλθαν κατά το διάστημα της μελέτης στο τμήμα αιμοδοσίας του ΠΓΝΙ. Οι ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο (Πίνακας 7).

**Πίνακας 6.** Κριτήρια ταξινόμησης της ΡΑ

Κριτήρια	Ορισμοί
1. Πρωινή δυσκαμψία	Πρωινή δυσκαμψία των αρθρώσεων διάρκειας > 1 ώρας
2. Αρθρίτιδα τριών ή περισσότερων αρθρικών περιοχών	Διόγκωση μαλακών μορίων ή ύδραρθρος συγχρόνως σε τρεις τουλάχιστον περιοχές παρατηρούμενα από ιατρό
3. Αρθρίτιδα άκρων χειρών	Διόγκωση μιας τουλάχιστον αρθρικής περιοχής δηλαδή του καρπού, μετακαρποφαλαγγικών ή των εγγύς φαλαγγο-φαλαγγικών αρθρώσεων
4. Συμμετρική αρθρίτιδα	Σύγχρονη προσβολή των ίδιων αρθρικών περιοχών και στις δύο πλευρές του σώματος
5. Ρευματοειδή οζίδια	Υποδόρια οζίδια, παρατηρούμενα από ιατρό, πάνω στις οστικές προεξοχές σε εκτατικές επιφάνειες ή σε παρααρθρικές περιοχές
6. Ρευματοειδής παράγοντας στον ορό του αίματος	Ανεύρεση παθολογικών επιπέδων ρευματοειδούς παράγοντα με οιαδήποτε μέθοδο
7. Ακτινολογικές αλλοιώσεις	Ακτινολογικές αλλοιώσεις, τυπικές ΡΑ (διαβρώσεις ή περιαρθρική οστεοπόρωση), στις οπισθοπρόσθιες ακτινογραφίες άκρων χειρών και καρπών

Η διάγνωση της ΡΑ απαιτεί την παρουσία 4 από τα 7 κριτήρια.



### **Πίνακας 7.** Κριτήρια εισόδου στη μελέτη 72 ασθενών με ΠΡΑ

---

- Πλήρωση κριτηρίων ACR για την κατάταξη της ΡΑ.
  - Πρώιμη νόσος (Διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους, χωρίς προηγούμενη λήψη αγωγής με DMARD ή στεροειδή).
  - Ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών.
  - Λήψη φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο.
  - Παρακολούθηση κατά τακτά χρονικά διαστήματα.
  - Συγκατάθεση ασθενούς
- 

Αποκλείσθηκαν από τη μελέτη ασθενείς με τα κάτωθι κριτήρια σύμφωνα με το θεραπευτικό πρωτόκολλο (**Πίνακας 8**).

### **Πίνακας 8.** Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

---

- Ασθενείς με ιστορικό ή πρόσφατης έναρξης καπνίσματος.
  - Σακχαρώδη διαβήτη.
  - Υποθυρεοειδισμό.
  - Παθήσεις του ήπατος και των νεφρών.
  - Σύνδρομο Cushing .
  - Παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος > 30).
  - Ιστορικό οικογενούς δυσλιπιδαιμίας.
  - Λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής, β-αποκλειστών, αντισυλληπτικά από το στόμα, οιστρογόνα, προγεστερόνη, θυροξίνη και βιταμίνη Ε.
- 

## **2. Μέθοδοι**

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

1. Καταγραφή των δημογραφικών δεδομένων.



2. Φυσική εξέταση.
3. Εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε αιματολογικές, βιοχημικές και ανοσολογικές παραμέτρους.
4. Προσδιορισμός του λιπιδαιμικού προφίλ.
5. Ακτινολογικός έλεγχος, υπέρηχος κοινών καρωτίδων.
6. Εκτίμηση ενεργότητας και βαρύτητας της νόσου.

Οι ασθενείς τέθηκαν σε φαρμακευτική αγωγή με MTX (0,2 mg/kg/εβδ. και πρεδνιζόνη 7,5 mg/ημ. μετά την πρώτη επίσκεψή τους στα εξωτερικά ιατρεία. Η κάθε επίσκεψη ορίστηκε σε μεσοδιάστημα 3 μηνών για να γίνει καταγραφή των κλινικών, εργαστηριακών και ακτινολογικών δεδομένων.

Κατά τη διάρκεια και στο τέλος της μελέτης έγινε επανεκτίμηση των δημογραφικών, κλινικών, εργαστηριακών, ακτινολογικών και φαρμακευτικών δεδομένων, καταγραφή των εξωαρθρικών εκδηλώσεων και επαναπροσδιορίστηκε η ενεργότητα και η βαρύτητα της νόσου.

### **1) Καταγραφή δημογραφικών και προσωπικών δεδομένων**

Στην καταγραφή των δημογραφικών περιλαμβάνονταν η ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση, η διάρκεια της νόσου και το φύλο.

### **2) Φυσική Εξέταση**

Σε κάθε ασθενή έγινε πλήρης φυσική εξέταση κατά συστήματα. Από τον έλεγχο του μυοσκελετικού και για τον προσδιορισμό της ενεργότητας της νόσου έγινε καταγραφή των παρακάτω παραμέτρων:



#### α) Πρωινή δυσκαμψία

Αδυναμία του ασθενή να κλείσει τα δάκτυλα των χεριών του κατά την πρωινή έγερση. Η πρωινή δυσκαμψία είναι ενδεικτικό σημείο ενεργότητας και μη ρυθμισμένης νόσου. Ίσως οφείλεται στην ακινητοποίηση των ασθενών κατά τη διάρκεια του ύπνου και της αυξημένης κυκλοφορίας των προφλεγμονώδων κυτταροκινών κατά τις πρωινές ώρες<sup>194</sup>. Ο χρόνος υπολογισμού της πρωινής δυσκαμψίας έγινε σε λεπτά της ώρας και ως θετικό αποτέλεσμα, θεωρήθηκε αναφερόμενη δυσκαμψία πλέον των 60 λεπτών.

#### β) Συσφιγκτική ικανότητα

Η συσφιγκτική ικανότητα προσδιορίσθηκε με τη βοήθεια ειδικού μανομέτρου. Η ελάττωση της συσφιγκτικής ικανότητας, χαρακτηρίζει την ενεργότητα και βαρύτητα της νόσου, την παραμορφώσεων ή παγίδευσης του μέσου ή και του ωλένιου νεύρου στην περιοχή του καρπού.

#### γ) Αριθμός επώδυνων αρθρώσεων (*Tender Joint Count*)

Προσδιορίστηκε ως ο απόλυτος αριθμός των αρθρώσεων που κατά την ψηλάφησή τους προκαλούνταν το αίσθημα του πόνου.

#### δ) Αριθμός οίδηματώδων αρθρώσεων (*Swollen Joint Count*)

Προσδιορίστηκε ως ο απόλυτος αριθμός των αρθρώσεων που κατά την ψηλάφησή τους γίνεται αντιληπτή πάχυνση και φλεγμονώδης διήθηση του αρθρικού υμένα.

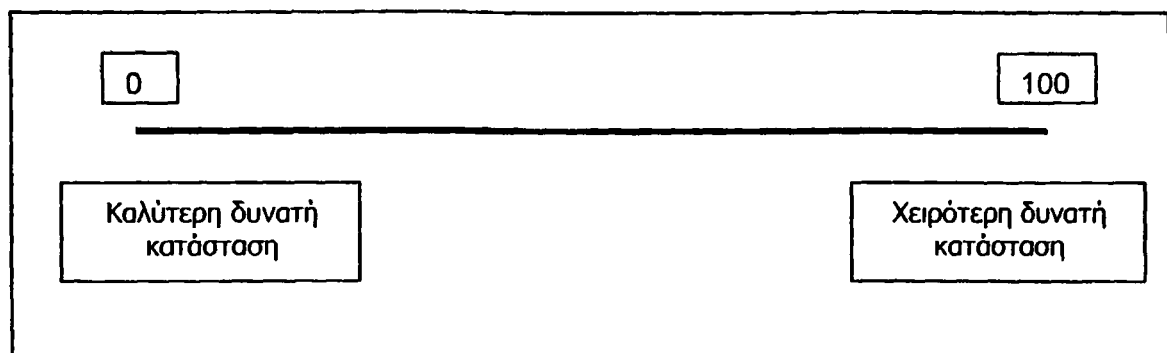
#### ε) Οπτική αναλογική κλίμακα γενικής κατάστασης του ασθενούς (*Visual Analogue Scale-VAS*)

Είναι υποκειμενική μέθοδος εκτίμησης της γενικής κατάστασης του ασθενούς. Σε μια σχεδιασμένη κλίμακα 10 εκατοστών, διαιρεμένη





σε χιλιοστά από 0 έως 100, καλείται ο ασθενής να προσδιορίσει την υποκειμενική του εκτίμηση, για τη γενική κατάσταση της υγείας του κατά την προηγούμενη εβδομάδα. Σημειώνει επάνω στην κλίμακα την συνολική του κατάσταση, θεωρώντας ότι το σημείο 0 δηλώνει την καλύτερη δυνατή κατάσταση που θα μπορούσε να έχει και ότι το σημείο 100 δηλώνει την αντίστοιχη χειρότερη (Σχήμα 4).



Σχήμα 4. Οπτική Αναλογική Κλίμακα (VAS)

### 3) Εργαστηριακός Έλεγχος

Στους ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου που συμμετείχαν στη μελέτη έγινε πλήρης εργαστηριακός έλεγχος: αιματολογικός, βιοχημικός, μικροβιολογικός και ανοσολογικός.

Προσδιορίστηκαν:

#### α) Γενική αίματος

Καθορίσθηκαν ο αιματοκρίτης (Ht), η αιμοσφαιρίνη (Hb), ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) αιμοσφαιρίων, ο αριθμός των λευκών (WBC) αιμοσφαιρίων, ο τύπος των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων (PLT). Η ΤΚΕ υπολογίσθηκε σε mm/ώρα σύμφωνα με την τροποποιημένη μέθοδο Westergren.

## β) Βιοχημικός έλεγχος

Κατά τον έλεγχο αυτό μετρήθηκαν οι τιμές στον ορό της γλυκόζης, ουρίας, κρεατινίνης, ασπαραγινικής αμινοτρανσφεράσης (AST), αλανικής αμινοτρανσφεράσης (ALT), γ-γλουταμινικής τρανσφεράσης (γ-GT), αλκαλικής φωσφατάσης (ALP), γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH), κρεατινοφωσφοκινάσης, ολικής και άμεσης χολερυθθίνης, ολικού λευκώματα και αλβουμίνης, και ηλεκτρολυτών καλίου, νατρίου, ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου.

## γ) Έλεγχος λιπιδαιμικού προφίλ

Τα επίπεδα των λιπιδίων, μετρήθηκαν στον ορό των ασθενών και στην ομάδα ελέγχου μετά από 12 ώρες νηστεία, κατά την αρχική αξιολόγηση, στα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης και στο τέλος της μελέτης. Η TC, η HDL χοληστερόλη και τα TG προσδιορίστηκαν με τον αναλυτή κλινικής χημείας Olympus AU560 Clinical (Hamburg, Germany)<sup>318</sup>. Τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης στον ορό προσδιορίστηκαν με τη μέθοδο του Friedewald<sup>319</sup>. Τα επίπεδα της non-HDL χοληστερόλης, προσδιορίστηκαν αφαιρώντας την HDL χοληστερόλη από την TC. Τέλος προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ενεργοποίησης της CETP στο πλάσμα και τα επίπεδα στον ορό της Apo-B και της Apo-A-I με τη μέθοδο της νεφελομετρίας (Behring Nephelometer BN100, Liederbach, Germany).

## δ) Γενική ούρων

## ε) Ανοσολογικός έλεγχος

Ο ανοσολογικός έλεγχος περιελάμβανε:

- Τους παράγοντες συμπληρώματος C3 και C4 με τη μέθοδο της ανοσοδιάχυσης.



- Τον RF-IgM. Έγινε προσδιορισμός με συγκολλητινοαντίδραση σε υπόστρωμα Latex. Θετικό θεωρήθηκε κάθε δείγμα με αραιώση ίση ή μεγαλύτερη από 1:40.
- ANA. Προσδιορίστηκαν με έμμεσο ανοσοφθορισμό σε Hep2 υπόστρωμα και αναλόγως προσδιορισμό. Θετική θεωρήθηκε κάθε αραιώση ίση ή μεγαλύτερη από 1:160.
- Αντισώματα έναντι εκχυλίσματος πυρήνα (ENA). Έγινε προσδιορισμός των αντισωμάτων έναντι αντιγόνων Ro(SSA), La(SSB), Sm και U1RNP με αντίθετη ανοσοηλεκτροφόρηση.
- Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης. Ο προσδιορισμός έγινε με τη μέθοδο ELISA.
- Προσδιορισμός της CRP. Η μέτρηση της CRP έγινε με ποσοτικός προσδιορισμός, με τη μέθοδο της νεφελομετρίας και το αποτέλεσμα εκφράσθηκε σε mg/dl.

#### **4) Ακτινολογικός έλεγχος**

Σε όλους τους ασθενείς που πήραν μέρος στη μελέτη, πραγματοποιήθηκε ακτινογραφία άκρων χεριών κατά την έναρξη και στο τέλος της μελέτης.

Ταυτόχρονα με τη λήψη του αίματος μετρήθηκε το πάχος του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων των ασθενών και των υγιών εθελοντών, με υπερηχοτομογράφημα υψηλής ανάλυσης διπλής διάστασης (7 MHz Acuzon Phillips) και καταγράφηκε η πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα στη δεξιά και αριστερή κοινή καρωτίδα. Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν από τον ίδιο εξεταστή σε ύπτια θέση των ασθενών και της ομάδας ελέγχου, στα σημεία με τη μεγαλύτερη πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος. Επιπρόσθετα, καταγράφηκαν τα



σημεία στα οποία η εστιακή βλάβη ήταν  $\geq 2.00$  mm. Η εξέταση έγινε χωρίς να γνωρίζει ο εξεταστής τη βασική νόσο, ούτε τη βαρύτητα αυτής.

### **5) Υπολογισμός της ενεργότητας της νόσου**

Επειδή, στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς και σε κλινικές μελέτες, η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου μέσω μεμονωμένων παραμέτρων έχουν οδηγήσει σε μεθοδολογικά προβλήματα, για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν αρκετοί δείκτες που αποτελούνταν από περισσότερες της μίας παραμέτρων<sup>320, 321</sup>. Μια παράμετρος είναι και ο δείκτης ενεργότητας της νόσου (disease activity index) DAS, ο οποίος συμπεριλαμβάνει δύο κλινικές και αντικειμενικές ταυτόχρονα παραμέτρους, το συνολικό αριθμό των επώδυνων και των οίδηματωδών αρθρώσεων, μια εργαστηριακή παράμετρο την ΤΚΕ και μια υποκειμενική παράμετρο, την συνολική εκτίμηση του ασθενούς για την κατάσταση της υγείας του (GH), αξιολογούμενη με την κλίμακα VAS<sup>322</sup>. Η μέθοδος αυτή σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει το σύνολο των προσβεβλημένων επώδυνων και οίδηματωδών αρθρώσεων. Τελικά για λόγους πρακτικής, επικράτησε η τροποποιημένη μέθοδος με τον έλεγχο 28 αρθρώσεων (DAS-28) η οποία υπολογίζεται με μαθηματικό τύπο ( $DAS-28T + S(4v) = 0,56 \times \sqrt{28T} + 0,28 \times \sqrt{28S} + 0,70 \times \ln ESR + 0,014 \times GH$ ). Οι αρθρώσεις που υπολογίζονται με τη μέθοδο DAS-28 είναι οι 10 εγγύς φαλαγγοφαλαγγικές των άνω άκρων, οι 10 μετακαρποφαλαγγικές, οι 2 πηχεοκαρπικές, οι 2 ώμοι, οι 2 αγκώνες και τα 2 γόνατα. Η τροποποιημένη μέθοδος υπολογισμού DAS-28 είναι το ίδιο αξιόπιστη με την αρχική<sup>323</sup>.



Η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου στους ασθενείς με ΠΡΑ που συμμετείχαν στη μελέτη έγινε με τον υπολογισμό του DAS-28. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιήθηκε ειδικά προγραμματισμένος υπολογιστής. Τα αποτελέσματα κάτω του 2,6 θεωρήθηκαν ύφεση της νόσου, μεταξύ 2,6 και 3,2 θεωρήθηκαν ότι πρόκειται για νόσο χαμηλής ενεργότητας, ενώ άνω του 3,2 θεωρήθηκαν ως νόσος υψηλής ενεργότητας<sup>324</sup>.

#### **6) Εξωαρθρικές εκδηλώσεις**

Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις όταν αυτές υπάρχουν, θεωρούνται δείκτης βαρύτητας της νόσου. Οι ασθενείς ελέγχθηκαν κατά την έναρξη της μελέτης και σε κάθε επίσκεψη για την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων.

Ελέγχθηκαν για την παρουσία υποδόριων ρευματικών οζιδίων, αναιμία χρόνιας νόσου, και δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjogren.

Η αναιμία χρόνιας νόσου ελέγχθηκε με τον προσδιορισμό του Hf, της μέσης πυκνότητας ερυθρών, τη φεριτίνη και το σίδηρο ορού.

Το δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren, ελέγχθηκε στους ασθενείς που ανέφεραν σημεία ξηρότητας βλεννογόνου στόματος ή επιπεφυκότων. Στους ασθενείς αυτούς διενεργήθηκε οφθαλμολογικός έλεγχος με τις δοκιμασίες χρόνου διάσπασης της δακρυϊκής στοιβάδας (Break-Up Time), τη χρώση του κερατοειδούς με ερυθρό της Βεγγάλης (Rose Bengal) και το Schiermer test (παθολογικό εάν είναι λιγότερο από 5 mm στα 5').

Διενεργήθηκε επίσης βιοψία των ελάσσονων σιελογόνων αδένων του κάτω χείλους του στόματος. Παθολογική θεωρήθηκε κάθε βιοψία με εστιακό αποτέλεσμα (focus score) μεγαλύτερο ή ίσο



προς ένα. Ως εστία θεωρήθηκε η συγκέντρωση τουλάχιστον 50 μονοπύρηνων κυττάρων σε λόβιο του σιαλογόνου αδένα. Το εστιακό αποτέλεσμα διαμορφώθηκε από τη συγκέντρωση των εστιών σε 4 mm<sup>2</sup> αδενικού ιστού. Επιπρόσθετα, όλοι αυτοί οι ασθενείς ελέγχθηκαν για την παρουσία ειδικών αντισωμάτων που υποδηλώνουν δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren όπως Ro(SSA), La(SSB).

### **3. Στατιστική ανάλυση**

Όλοι οι παράμετροι που αφορούσαν τους ασθενείς με ΠΡΑ (δείκτες φλεγμονής και ενεργότητας της νόσου και λιπιδαιμικό προφίλ) συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου, τόσο στην αρχή της μελέτης όσο και στο τέλος αυτής. Η σύγκριση μεταξύ των ομάδων έγινε με τη χρήση του t-test. Η συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών εκτιμήθηκε με το συντελεστή συσχέτισης Pearson. Εφαρμόσθηκε επίσης πολλαπλή παλινδρομη ανάλυση, με εξαρτημένη μεταβλητή για τη συσχέτιση των IMTs των κοινών καρωτίδων.

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα STATISTICA 5.1. Η τιμή του  $p < 0,05$  θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική.

### **Αποτελέσματα**

#### **Λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΠΡΑ - επίδραση της θεραπείας**

Τα στοιχεία της μελέτης συλλέχθηκαν σε διάστημα 2,5 ετών, από τον Απρίλιο του 2003 έως τον Οκτώβριο του 2005. Στο διάστημα αυτό διαγνώσθηκαν, παρακολουθήθηκαν και μελετήθηκαν 72



διαδοχικοί ασθενείς με RA και με διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους.

*α. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών και ομάδας ελέγχου*

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 72 ενήλικες ασθενείς, που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια του ACR του 1987 για την κατάταξη της νόσου (**Πίνακας 6**). Από αυτούς, συμμετείχαν 58 ασθενείς κατά τη διάρκεια και το τέλος της μελέτης. Δεκατέσσερις ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη γιατί διαπιστώθηκε ότι πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια αποκλεισμού (**Πίνακας 7**). Οι 7 από αυτούς αποκλείστηκαν λόγω πρόσφατης έναρξης του καπνίσματος, 2 εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη, 4 είχαν αρτηριακή υπέρταση και λάμβαναν προπρανολόλη και διουρητικά, ενώ ένας παρουσίασε υποθυρεοειδισμό. Κατά τη διάρκεια της μελέτης δεν διαπιστώθηκε οξύ καρδιαγγειακό νόσημα ή θάνατος ασθενών. Από τους παραπάνω ασθενείς 44 ήταν γυναίκες (75,9%) και 14 άνδρες (24,1%), ενώ στην ομάδα ελέγχου 43 ήταν γυναίκες (68,3%) και 20 άνδρες (31,7%). Η ηλικία έναρξης νόσου των ασθενών ήταν  $56,1 \pm 16,4$  και της ομάδας ελέγχου  $55,2 \pm 13,3$  με διάρκεια νόσου  $0,8 \pm 0,3$  χρόνια.

*β. Θεραπευτικό πρωτόκολλο*

Όλοι οι ασθενείς μετά την πρώτη επίσκεψη ακολούθησαν αγωγή που τηρήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης και περιελάμβανε συνδυασμό θεραπείας με MTX και πρεδνιζολόνη. Η χορηγηθείσα δοσολογία ήταν 0,2 mg/kg/εβδ για τη MTX και 7,5 mg/ημ για την πρεδνιζολόνη. Η δόση της MTX παρέμεινε σταθερή ενώ για την πρεδνιζολόνη μειώθηκε ανάλογα με την κλινική βελτίωση.



γ. Κλινικοεργαστηριακά ευρήματα των ασθενών κατά την έναρξη και κατά το τέλος της μελέτης

Κατά την έναρξη της μελέτης οι ασθενείς παρουσίασαν μεγαλύτερο αριθμό προσβεβλημένων και επώδυνων αρθρώσεων σε σχέση με το τέλος της μελέτης. Ο μέσος όρος των επώδυνων αρθρώσεων (TJC) ήταν  $14,8 \pm 7,6$  έναντι  $2,4 \pm 3,5$  στο τέλος της μελέτης ( $p < 0,001$ ). Την ίδια εικόνα παρουσίασε και ο αριθμός των οίδηματώδων αρθρώσεων (SJC),  $8,7 \pm 6,0$  έναντι  $0,4 \pm 1,4$  στο τέλος της μελέτης ( $p < 0,001$ ). Η διαφορά της πρωινής δυσκαμψίας κατά την έναρξη της μελέτης και στο τέλος αυτής ήταν στατιστικά σημαντικά βελτιωμένη,  $95,2 \pm 49,4$  έναντι  $14,1 \pm 11,6$  λεπτά ( $p < 0,001$ ) (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9.** Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης και στο τέλος αυτής.

	Έναρξη της μελέτης n=58	Πέρας της μελέτης n=58	p Value
Πρωινή δυσκαμψία Λεπτά(μέση $\pm$ SD)	95,2 (49,4)	14,1 (11,6)	<0,001
Επώδυνες αρθρώσεις (μέση $\pm$ SD)	14,8 (7,6)	2,4 (3,5)	<0,001
Οίδηματώδεις αρθρώσεις (μέση $\pm$ SD)	8,7 (6)	0,4 (1,4)	<0,001

\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)

Στον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης, διαπιστώθηκε αυξημένη ΤΚΕ ( $48,0 \pm 19,7$ ) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου  $5,2 \pm 3,1$  ( $p < 0,001$ ), η οποία ελαττώθηκε σημαντικά με τη θεραπευτική παρέμβαση κατά το τέλος αυτής  $14,6 \pm 8,7$  ( $p < 0,001$ ). Το ίδιο διαπιστώθηκε και για τη CRP, τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλότερα επίπεδα στους ασθενείς  $28,1 \pm 29,7$  σε σχέση με





την ομάδα ελέγχου  $2,1 \pm 1,3$  ( $p < 0,001$ ), τα οποία ελαττώθηκαν σημαντικά στο τέλος της μελέτης  $4,6 \pm 4,2$  ( $p < 0,001$ ).

Ο IgM RF, βρέθηκε θετικός στο 77,6% χωρίς να τροποποιηθεί σημαντικά έως το τέλος της μελέτης. Η παρουσία των ANA βρέθηκε υψηλότερη στους ασθενείς με θετικό RF σε σχέση με τους ασθενείς με αρνητικό RF σε στατιστικά σημαντικό βαθμό  $p < 0,01$  (Πίνακας 10). Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με βάση τον δείκτη DAS-28. Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση οι ασθενείς είχαν σημαντικά υψηλότερο DAS-28 στην έναρξη της μελέτης  $5,8 \pm 0,9$  έναντι  $2,7 \pm 1,0$  στο τέλος της μελέτης ( $p < 0,001$ ).

**Πίνακας 10.** Εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΡΑ και της ομάδας ελέγχου.

	Ασθενείς (στην έναρξη) n=58	Ασθενείς (στο τέλος) n=58	Ομάδα ελέγχου n=63	p Value
TKE (mm/1η ώρα) (μέση $\pm$ SD*)	48 (19,7)	14,6 (8,7)	5,2 (3,1)	<0,001
CRP (mg/l) (μέση $\pm$ SD)	28,1 (29,7)	4,6 (4,2)	2,1 (1,3)	<0,001
IgM RF (%)	45 (77,6)	45 (77,6)	0 (0)	NS
DAS28	5,8 (0,9)	2,7 (1)	-	<0,001

\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)

#### δ. Λιπιδαιμικές παράμετροι των ασθενών και της ομάδας ελέγχου στην έναρξη της μελέτης

Κατά την έναρξη της μελέτης οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα στον ορό της TC, TG, LDL non-HDL χοληστερόλης και ApoB, ενώ τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και της Apo-A-I ήταν σημαντικά ελαττωμένα στην ομάδα των ασθενών. Επιπρόσθετα οι



λόγοι TC/HDL χοληστερόλης και LDL/HDL χοληστερόλης ήταν σημαντικά αυξημένοι στην ομάδα των ασθενών (Πίνακας 11).

**Πίνακας 11.** Λιπιδαιμικές παράμετροι των ασθενών με ΠΡΑ και της ομάδας ελέγχου στην έναρξη της μελέτης.

	Ασθενείς (στην έναρξη) n=58	Ομάδα ελέγχου n=63	p Value
TC (mg/dl) (μέση $\pm$ SD*)	216,5 (50,3)	190,4 (33,9)	<0,001
LDL (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	141,6 (42,3)	126,5 (31,3)	<0,001
HDL (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	47,5 (11,8)	51,1 (7,4)	<0,01
Non-HDL (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	172,0 (46,3)	139,3 (30,2)	<0,001
TG (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	133,0 (58,2)	97,1 (28,3)	<0,001
ApoA-I (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	144,0 (23,0)	127,0 (27,0)	<0,01
ApoB (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	93,0 (19,0)	103,0 (28,0)	<0,001
TC/HDL (μέση $\pm$ SD)	4,9 (1,3)	3,7 (0,9)	<0,001
LDL/HDL (μέση $\pm$ SD)	3,0 (1,0)	2,5 (0,8)	<0,001

\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)

ε. Λιπιδαιμικές παράμετροι των ασθενών με ΠΡΑ μετά από θεραπεία 12 μηνών

Στο τέλος της μελέτης οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές στα επίπεδα των λιπιδίων του ορού. Τα επίπεδα της TC, της Apo-A-I και της HDL χοληστερόλης αυξήθηκαν σημαντικά, ενώ τα επίπεδα των TG, της LDL, της non-HDL χοληστε-



ρόλης και της Apo-B, παρέμειναν αμετάβλητα. Επιπρόσθετα οι λόγοι TC/HDL και LDL/HDL χοληστερόλης ελαττώθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία (Πίνακας 12).

**Πίνακας 12.** Λιπιδαιμικές παράμετροι των ασθενών με ΠΡΑ στο τέλος της μελέτης .

	Ασθενείς (στην έναρξη) n=58	Ασθενείς (στο τέλος) n=58	p Value
TC (mg/dl) (μέση $\pm$ SD*)	216,5 (50,3)	228,1 (42,1)	<0,05
LDL (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	141,6 (42,3)	126,5 (31,3)	NS
HDL (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	47,5 (11,8)	51,1 (7,4)	<0,001
Non-HDL (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	172,0 (46,3)	139,3 (30,2)	NS
TG (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	133,0 (58,2)	97,1 (28,3)	NS
Apo A-I (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	127,0 (27,0)	152,0 (22,0)	<0,001
ApoB (mg/dl) (μέση $\pm$ SD)	103,0 (28,0)	105,0 (30,0)	NS
TC/HDL (μέση $\pm$ SD)	4,9 (1,3)	3,7 (0,9)	<0,001
LDL/HDL (μέση $\pm$ SD)	3,0 (1,0)	2,5 (0,8)	<0,001

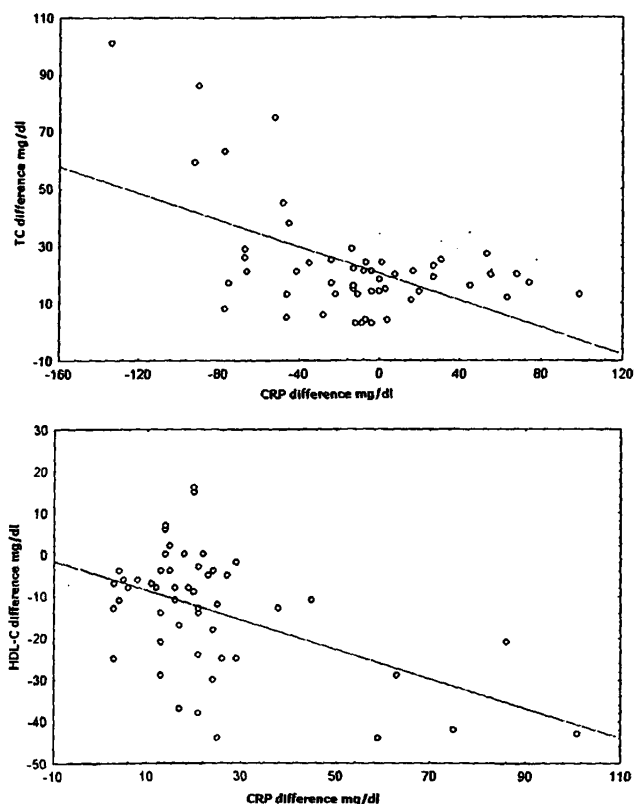
\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)

*στ. Συσχέτιση των λιπιδαιμικών παραμέτρων των ασθενών με ΠΡΑ με τους δείκτες φλεγμονής και ενεργότητας της νόσου κατά τη διάρκεια της μελέτης*

Στο τέλος της μελέτης ελέγχθηκε με πολλαπλή παλίνδρομη ανάλυση η συσχέτιση των μεταβολών της CRP, της ΤΚΕ, και του DAS-28 με τις μεταβολές των επιπέδων στα λιπίδια. Επιπρόσθετα συσχετίσθηκαν οι μεταβολές των λιπιδίων με την κλινική απόκριση κατά ACR 20% και ACR 50%. Η διαφορά των επιπέδων της TC, της



HDL χοληστερόλης και της Apo-A-I παρουσίαζε αρνητική συσχέτιση με τη μεταβολή των επιπέδων της CRP και της ΤΚΕ. Οι μεταβολές των υπόλοιπων παραμέτρων δεν φάνηκε να σχετίζονται μεταξύ τους. (Γραφήματα 1 και 2, πίνακας 13).



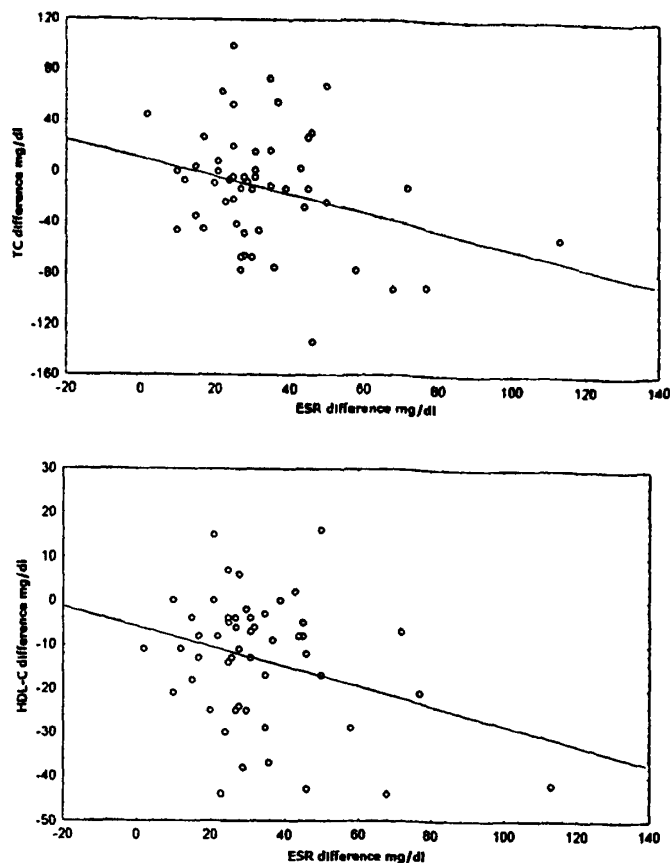
Γράφημα 1. Συσχέτιση της μεταβολής της TC και της HDL με τη CRP.

Πίνακας 13. Συσχέτιση της μεταβολής των λιπιδαιμικών παραμέτρων των ασθενών με τη CRP και την ΤΚΕ.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	Σταθερές	
	ΔΤΚΕ	ΔCRP
ΔTC	r=-0.54	r=-0.30**
ΔLDL	r=-0.17	r=-0.13
ΔHDL	r=-0.40*	r=-0.30**
ΔNon-HDL	r=-0.23	r=-0.24
ΔTG	r=-0.60	r=-0.61
ΔTC/HDL	r= 0.25	r=-0.14
ΔLDL/HDL	r= 0.80	r= 0.19
ΔApoA-I	r=-0.38*	r=-0.19
ΔApoB	r=-0.25	r=-0.74

\*p<0.0001, \*\*p<0.04





Γράφημα 2. Συσχέτιση της μεταβολής της TC και της HDL με την ΤΚΕ.

**ζ. Συσχέτιση της ενεργότητας της CETP πριν και μετά τη θεραπεία, στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου.**

Τα επίπεδα ενεργοποίησης της CETP στο πλάσμα των ασθενών με ΠΡΑ ήταν σημαντικά αυξημένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στην έναρξη της μελέτης, και ελαττώθηκαν μετά από ένα χρόνο θεραπείας. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι η ενεργοποίηση της CETP στην ομάδα ελέγχου δεν τροποποιήθηκε σημαντικά μετά από ένα χρόνο (Πίνακας 14, γράφημα 3).

Ο περαιτέρω έλεγχος της CETP με το λιπιδαιμικό προφίλ, τους δείκτες φλεγμονής (CRP και ΤΚΕ), και την ενεργότητα της νόσου (DAS-28), δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές.

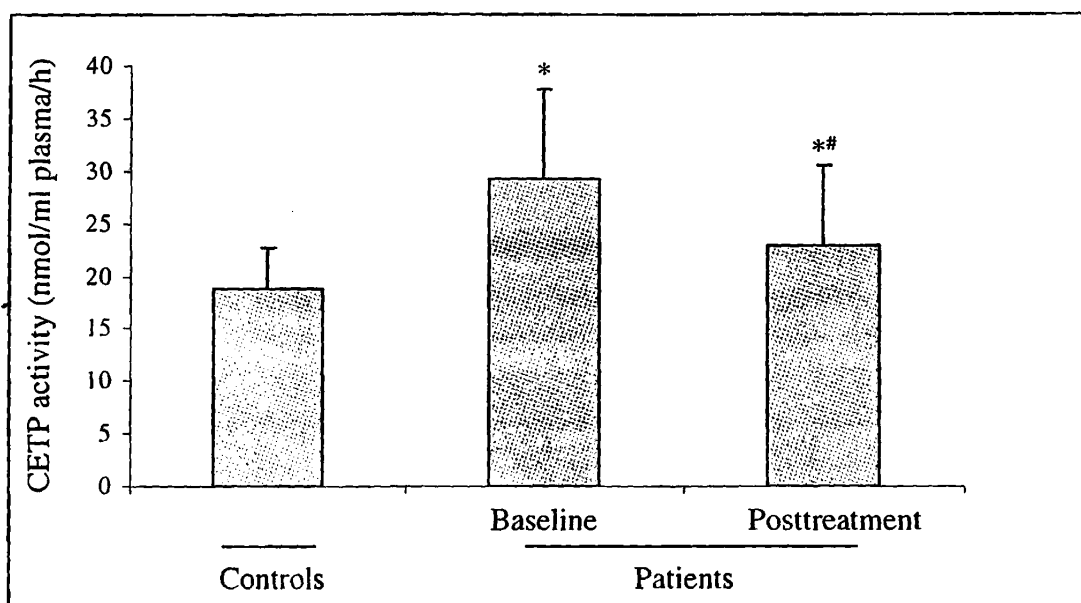


Τέλος, δεν υπήρχε συσχέτιση των λιπιδαιμικών παραμέτρων, της ενεργότητας της νόσου με τις ακτινολογικές βλάβες των χεριών.

**Πίνακας 14.** Επίπεδα της CETP στην έναρξη της μελέτης και μετά από ένα έτος.

	Ομάδα ελέγχου n=58	Ασθενείς n=58	p Value
CETP (nmol/ml) (στην έναρξη) (μέση $\pm$ SD*)	18,8 $\pm$ 3,9	29,2 $\pm$ 8,6	<0,001
CETP (nmol/ml) (μετά ένα έτος) (μέση $\pm$ SD)	19,0 $\pm$ 4,1	22,8 $\pm$ 7,6	<0,05

\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)



**Γράφημα 3.** Επίπεδα της CETP στην έναρξη της μελέτης και μετά από ένα έτος (\* $p < 0.001$ , # $p < 0.05$ )

### Συζήτηση

Η ΡΑ, είναι συστηματική αυτοάνοση και φλεγμονώδης νόσος άγνωστης αιτιολογίας, η οποία προσβάλλει τον αρθρικό υμένα, το χόνδρο και το υποχόνδριο οστό των διαρθρώσεων. Η ΡΑ στα πρώιμα στάδιά της, κάτω του ενός έτους ορίζεται ως πρώιμη νόσος.

χωρίς να υπάρχει σαφές διαχωριστικό σημείο με την εγκατεστημένη PA. Όταν η νόσος περάσει στο στάδιο της χρόνιας φλεγμονής, συντελεί στην προοδευτική καταστροφή των αρθρώσεων με αποτέλεσμα τη λειτουργική ανικανότητα των ασθενών.

Η επίπτωση και ο επιπολασμός της PA μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών, παρουσιάζει αποκλίσεις των μεγεθών σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες με τάσεις ελάττωσης της παρουσίας της νόσου<sup>325</sup>. Η αιτιολογία έναρξης της PA είναι άγνωστη έως σήμερα. Θεωρείται όμως, ότι στην παθογένεια της νόσου εμπλέκονται πολλοί παράγοντες, όπως γενετικοί, ορμονικοί και περιβαλλοντικοί.

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξανόμενη θνητότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά επεισόδια στους ασθενείς αυτούς. Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου δεν επαρκούν για να εξηγήσουν την αυξημένη θνησιμότητα στη PA<sup>314</sup>.

Ένας υποθετικός μηχανισμός είναι η διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ που παρατηρείται στους ασθενείς με ενεργή και αθεράπευτη νόσο και ίσως είναι παράγοντας ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου<sup>276</sup>.

Ένας αριθμός μελετών που εστιάζουν στο ρόλο της φλεγμονής, έχουν δείξει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP, των λιπιδίων και της εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς χωρίς συνυπάρχουσα συστηματική φλεγμονή. Στις μελέτες όμως αυτές χρησιμοποιήθηκε η υψηλής ευαισθησίας CRP, για να δείξει μικρές διαφορές διακύμανσης μέσα στα φυσιολογικά όρια των τιμών της<sup>327, 328</sup>.

Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τη φλεγμονώδη διεργασία της PA ο οργανισμός υφίσταται μεταβολικές διαταραχές, με αποτέ-



λεσμα την εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας και τη μεταβολή των ανιχνεύσιμων συγκεντρώσεων ορισμένων απολιποπρωτεϊνών<sup>328 329</sup>. Ωστόσο σε κάποιες άλλες δεν βρέθηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του διαταραγμένου λιπιδαιμικού προφίλ και των δεικτών ενεργότητας της νόσου<sup>329, 330</sup>.

Παρά τον αριθμό των μελετών, δεν έχει διευκρινιστεί αν υπάρχει σχέση μεταξύ του βαθμού της φλεγμονής και του λιπιδαιμικού προφίλ ή αν η ίδια η φλεγμονή και μόνο ευθύνεται για το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ενεργή ΡΑ. Πρόσφατα περιγράφηκε ότι η σχέση των πρωτεϊνών οξείας φάσης με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παρέκκλιση στο μεταβολισμό των λιπιδίων είναι παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΡΑ<sup>330</sup>.

Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η γενικευμένη φλεγμονή στους ασθενείς με ενεργό ΡΑ διαταράσσει το λιπιδαιμικό τους προφίλ και δρα ως επιβαρυντικός παράγοντας αθηροσκλήρυνσης, τουλάχιστο αναφορικά με το επίπεδο διαταραχής των λιπιδίων.

Σε αυτή τη μελέτη έγινε προσπάθεια να καθοριστεί αν η θεραπεία της ΠΡΑ μπορεί να τροποποιήσει το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Οι ασθενείς της μελέτης μας ήταν κάτοικοι του ίδιου γεωγραφικού διαμερίσματος και της ίδιας εθνικής καταγωγής. Αυτό σημαίνει ότι εκτίθενται περίπου στους ίδιους περιβαλλοντικούς παράγοντες και έχουν παρόμοια επίδραση γενετικών παραγόντων. Με αυτόν τον τρόπο ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες για την επίδραση και άλλων παραγόντων στην έκβαση της νόσου, καθώς παλαιότερες μελέτες για τη ΡΑ στην Ελλάδα, αποκάλυψαν ότι υπάρχουν διαφορές στην έκφραση της νόσου σε κλινικό, ορολογικό και





γενετικό επίπεδο<sup>28, 82, 331, 332</sup>, μεταξύ των Ελλήνων και άλλων Βορειοευρωπαίων<sup>341</sup>.

Οι δημογραφικοί παράγοντες των ασθενών, δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με την ομάδα ελέγχου. Στον κλινικό και εργαστηριακό τομέα, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς παρουσιάζονται κατά τη διάγνωση της νόσου βαριά κλινική εικόνα και υψηλούς δείκτες φλεγμονής. Η βαριά κλινική εικόνα προκύπτει από το γεγονός ότι οι ασθενείς εμφάνιζαν αρκετές επώδυνες ( $14,8 \pm 7,6$ ) και οίδηματώδεις αρθρώσεις ( $8,7 \pm 6,0$ ), με υψηλά επίπεδα ΤΚΕ ( $48,0 \pm 19,7$ ) και CRP ( $28,1 \pm 29,7$ ). Συγκεκριμένα οι ασθενείς με ΠΡΑ παρουσιάσθηκαν κατά τη διάγνωση της νόσου με μέσο DAS-28  $5,8 \pm 0,9$ .

Η ανάλυση των παραπάνω δεδομένων κατά την έναρξη και το τέλος της μελέτης με τη λήψη θεραπείας, έδειξε ότι η κλινική εικόνα των ασθενών βελτιώθηκε κατά πολύ και αυτό φαίνεται από τη στατιστικά σημαντική ελάττωση ( $p < 0,001$ ) του αριθμού των επώδυνων ( $2,4 \pm 3,5$ ) και οίδηματώδων ( $0,4 \pm 1,4$ ) αρθρώσεων. Επίσης, αναφορικά με την πρωινή δυσκαμψία και το δείκτη DAS-28, ήταν σημαντικά ελαττωμένοι με την εφαρμογή της θεραπείας ( $p < 0,001$ ). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάσθηκαν και για τους δείκτες φλεγμονής. Η ΤΚΕ και η CRP ελαττώθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία ( $p < 0,001$ ).

Η δυσλιπιδαιμία των ασθενών με ΠΡΑ τεκμηριώνεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς κατά την είσοδο στη μελέτη, παρουσίασαν διαταραχή των λιπιδαιμικών παραμέτρων του ορού σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα τα επίπεδα της TC, της LDL, της non-HDL, των TG, της Apo-A-I, και των λόγων (TC/HDL, LDL/HDL) ήταν αυξημένα στην ομάδα των ασθενών ( $p < 0,001$ ). Ενώ τα επίπεδα της HDL, και της Apo-B στον ορό ήταν σημαντικά ελαττωμένα ( $p < 0,001$ ).



Με την ακολουθούμενη θεραπεία με MTX και πρεδνιζόνη, 94,8% από αυτούς πληρούσαν τα κριτήρια απόκρισης στη θεραπεία ACR 20% και 81% τα κριτήρια απόκρισης ACR 50%. Η βελτίωση ορισμένων παραμέτρων του λιπιδαιμικού προφίλ (τα επίπεδα της HDL και Apo-A-I και οι λόγοι LDL/HDL, TC/HDL) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ήταν στατιστικά σημαντική ( $p < 0,001$ ). Στο σημείο αυτό πρέπει να τονίσουμε τη σπουδαιότητα της βελτίωσης των επιπέδων της HDL χοληστερόλης στον ορό, μια που τα χαμηλά επίπεδα της ( $< 35$  mg/dl) είναι προγνωστικός δείκτης στεφανιαίας νόσου. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι ο έλεγχος της φλεγμονής της νόσου με την εφαρμογή της θεραπείας, βελτίωσε το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΠΡΑ.

Μια σημαντική παρατήρηση της παρούσας μελέτης είναι ότι τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης αυξάνουν σημαντικά μετά τη θεραπεία παράλληλα με την ελάττωση των επιπέδων της CRP. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η φλεγμονώδης διεργασία που συμβαίνει στην ΠΡΑ ευθύνεται για την ελάττωση της HDL χοληστερόλης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, οι ασθενείς με ΠΡΑ εμφανίζουν αύξηση της ενεργοποίησης της CETP σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Όπως προαναφέρθηκε, η CETP είναι ρυθμιστική πρωτεΐνη του μεταβολισμού της HDL χοληστερόλης. Δηλαδή συμμετέχει στη διαδικασία ανταλλαγής χοληστερινικών εστέρων με τα TG, μεταξύ της HDL χοληστερόλης και της Apo-B που είναι πλούσια σε λιποπρωτεΐνες, οι οποίες ελαττώνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης στον ορό<sup>270</sup>. Η αύξηση της ενεργοποίησης της CETP που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της μελέτης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ίσως είναι φαινόμενο το οποίο συνεισφέρει στην ελάττωση



των επιπέδων της HDL χοληστερόλης στον ορό που παρατηρήσαμε στην έναρξη της μελέτης. Αυτή η υπόθεση ενισχύεται και από το γεγονός ότι με την ανοσοπαρέμβαση, ελαττώνεται η ενεργότητα της CETP και παράλληλα αυξάνουν τα επίπεδα στο ορό της HDL χοληστερόλης στους ασθενείς της μελέτης.

Επιπρόσθετα συσχετίσαμε τη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών με τη βελτίωση των δεικτών φλεγμονής (CRP και ΤΚΕ) με τη μέθοδο της πολλαπλής παλίνδρομης ανάλυσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η διαφορά των επιπέδων στον ορό της CRP παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με τη διαφορά των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, της TC και της ApoA-I. Από την άλλη μεριά, μια από τις μεταβλητές του δείκτη DAS-28 είναι η ΤΚΕ. Η ΤΚΕ είναι δείκτης φλεγμονής που θεωρείται σημαντικός στην πορεία παρακολούθησης της φλεγμονώδους διεργασίας στη ΡΑ. Η μεταβολή της ΤΚΕ παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με τη μεταβολή της ολικής και της HDL χοληστερόλης του ορού. Οι παρατηρήσεις αυτές ενισχύουν περαιτέρω την υπόθεση ότι η συστηματική φλεγμονή συμβάλει στην πρόοδο της αθηρωματικής διεργασίας.

Άλλη μια παράμετρος που πρέπει να τονίσουμε, είναι η χρήση των DMARDs στην ΠΡΑ που είναι καθοριστικός παράγοντας και ελαττώνει την αρθρική καταστροφή. Σήμερα υπάρχει μεγάλος αριθμός από χρησιμοποιούμενα DMARDs, αλλά η κύρια επιλογή στην έναρξη θεραπείας είναι η MTX σε μικρές δόσεις. Μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης ασθενών με ΡΑ που λάμβαναν MTX, έδειξαν επιθυμητή κλινική απόκριση της MTX με αποδεκτό τοξικό προφίλ<sup>289, 333-336</sup>. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με σοβαρή νόσο χωρίς κλινική απόκριση στη MTX παρουσιάζουν πτωχή πρόγνωση με αυξημένη



θνησιμότητα σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, ενώ οι ασθενείς με καλή απόκριση στη MTX εμφανίζουν αύξηση της επιβίωσης, κυρίως εξαιτίας της ελάττωσης της θνησιμότητας από καρδιαγγειακές παθήσεις<sup>337</sup>. Παρά τις ενδείξεις, δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία ότι τα χρησιμοποιούμενα στη RA DMARDs, ελαττώνουν τον κίνδυνο της αθηροσκλήρυνσης, ούτε είναι άμεσα αθηροπροστατευτικά<sup>338</sup>. Το γεγονός όμως ότι το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με RA τροποποιείται παράλληλα με την ελάττωση της φλεγμονής, οφείλεται στην εισαγωγή αυτών των φαρμάκων, κυρίως των ανθελονοσιακών<sup>280</sup>.

Η αθηρογόνος δράση των κορτικοστεροειδών είναι γνωστή εδώ και πολλά χρόνια εξαιτίας της δυσλιπιδαιμίας και της αρτηριακής υπέρτασης που προκαλούν. Παρά το γεγονός αυτό, η δράση τους στη μακροχρόνια χορήγηση σε ασθενείς με RA δεν είναι απόλυτα κατανοητή<sup>313, 339</sup>. Προηγούμενες μελέτες, δεν μπόρεσαν να αποδείξουν τη συσχέτιση της αυξημένης καρδιαγγειακής θνησιμότητας με τη χρήση των κορτικοστεροειδών<sup>340, 341</sup>. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε μικρή ή καθόλου αύξηση των επιπέδων της TC, στον ορό των ασθενών με μακροχρόνια λήψη μικρών δόσεων κορτικοστεροειδών<sup>313</sup>. Η αυξημένη επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη στη RA, είναι επιπλοκή του μεταβολικού συνδρόμου που παρατηρείται σε προχωρημένα στάδια της νόσου και δεν σχετίζεται με τη χρήση των κορτικοστεροειδών<sup>340</sup>. Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες των κορτικοστεροειδών αντισταθμίζονται από τον καλύτερο έλεγχο της φλεγμονώδους δραστηριότητας της νόσου<sup>285, 341</sup>.



Στη μελέτη μας, είχαμε αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών και διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με ΠΡΑ και υψηλή ενεργότητα της νόσου, παρουσίασαν διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ. πριν την εφαρμογή θεραπείας με ανοσοτροποιοποιητικά φάρμακα. Μετά από θεραπεία ενός έτους με ΜΤΧ και μικρές δόσεις πρεδνιζόνης, βελτιώθηκαν οι κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι. Η βελτίωση που παρατηρήσαμε συσχετίζεται με τις αλλαγές στο λιπιδαιμικό προφίλ και ιδιαίτερα με την αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης στον ορό των ασθενών με ΠΡΑ.

Εδώ θα πρέπει να τονίσουμε ότι οι HDL χοληστερόλες είναι κλάσματα με πολλαπλές αθηροπροστατευτικές λειτουργίες. Δηλαδή, προστατεύουν τα αγγεία από την αθηρωμάτωση με την αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης, παίζουν σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό όλων των άλλων λιποπρωτεϊνών, με την ανταλλαγή λιπιδίων και απολιποπρωτεϊνών, εμποδίζουν την οξείδωση της LDL χοληστερόλης, ελαττώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων, ενισχύουν την αντιπηκτική δράση των πρωτεϊνών C και S ελαττώνοντας με αυτό τον τρόπο τον κίνδυνο πρόκλησης στεφανιαίας νόσου και ταυτόχρονα βελτιώνουν τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων<sup>342</sup>.

Τα αποτελέσματα παρέχουν ενδείξεις ότι η πρόωμη ανοσοπαρέμβαση με ΜΤΧ και κορτικοστεροειδή, ελέγχει τη φλεγμονώδη διεργασία και μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με ΠΡΑ.

Είναι ανάγκη να γίνουν περισσότερες μακροχρόνιες μελέτες, προκειμένου να τεκμηριωθεί εάν η πρόωμη ανοσοπαρέμβαση στους ασθενείς με ΡΑ ελαττώνει τον κίνδυνο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.



## ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΙΜΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

---

### Σκοπός της μελέτης

Η υποκλινική αθηροσκλήρυνση είναι πολύ συχνή επιπλοκή της ΡΑ και θεωρείται μια από τις εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου. Μελέτες έδειξαν αυξημένη θνησιμότητα και θνητότητα από καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά επεισόδια στους ασθενείς αυτούς<sup>71-74</sup>.

Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσουμε την υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με ΠΡΑ με τη μέτρηση των IMTs του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων.

Για το λόγο αυτό, σε συνέχεια της προηγούμενης μελέτης, 40 ασθενείς με ΠΡΑ μελετήθηκαν περαιτέρω αναφορικά με την αθηρωματική διεργασία. Στους ασθενείς αυτούς μετρήθηκε το πάχος του τοιχώματος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (IMTs) και χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου 45 εθελοντές αιμοδότες.

Η ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοιας ηλικίας και φύλου με την ομάδα των ασθενών. Από τους 45 υγιείς εθελοντές που διενεργήθηκε υπερηχογραφικός έλεγχος 30 ήταν γυναίκες και 15 άνδρες.

### Ασθενείς και μέθοδοι

Όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν ασθενείς με ΠΡΑ και διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια κατάταξης του ACR για τη νόσο<sup>12</sup>. Έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με MTX και μικρές δόσεις στεροειδών, χωρίς να



προηγηθεί λήψη NSAIDs, στεροειδών, ή DMARDs πριν την έναρξη της μελέτης.

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

- Καταγραφή των δημογραφικών δεδομένων (ηλικία των ασθενών κατά τη διάγνωση, η διάρκεια της νόσου και το φύλο).
- Φυσική εξέταση και εκτίμηση της ενεργότητας και βαρύτητας της νόσου (πρωινή δυσκαμψία, συσφιγκτική ικανότητα, TJC, SJC, VAS και DAS-28).
- Πλήρης κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε αιματολογικές (γενική αίματος και τύπος, Ht, PLT, TKE, WBC), βιοχημικές (γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, ALT, AST, γGT, ALP, LDH, κρεατινοφωσφοκινάση, ολική και άμεση χολερυθίνη, ολικά λευκώματα και αλβουμίνη, και ηλεκτρολύτες, κάλιο, νατρίο, ασβεστόιο, φωσφόρος, μαγνήσιο) και ανοσολογικές παράμετροι (συμπληρώματα C3 και C4, RF-IgM, ANA, ENA, αντισώματα κατά καρδιολιπίνης και τη CRP).
- Προσδιορίσθηκε το λιπιδαιμικό προφίλ στον ορό του αίματος της ομάδας των ασθενών και της ομάδας ελέγχου μετά από 12 ώρες νηστεία, κατά την αρχική αξιολόγηση, στα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης και στο τέλος της μελέτης. Ειδικότερα, προσδιορίσθηκαν η TC, η HDL χοληστερόλη τα TG, η LDL χοληστερόλη και η non-HDL χοληστερόλη. Τέλος προσδιορίσθηκαν τα επίπεδα στον ορό της ApoB και της ApoA-I.
- Προσδιορισμός της πάχυνσης του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων (IMTs).

Η μέτρηση του πάχους του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων των ασθενών και των υγιών εθελοντών έγινε με υπερηχοτομογρά-



φημα υψηλής ανάλυσης διπλής διάστασης (7 MHz Acuzon Phillips). Καταγράφηκε η πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα στη δεξιά και αριστερή κοινή καρωτίδα. Αξιολογήθηκε η μέση τιμή των κοινών καρωτίδων, ο διχασμός αυτών και η μέση τιμή των έσω καρωτίδων. Σε όλες τις μετρήσεις ελήφθησαν 3 τομές σε κάθε τμήμα που εξετάστηκε. Οι μετρήσεις διενεργήθηκαν από τον ίδιο εξεταστή σε ύππια θέση των ασθενών και της ομάδας ελέγχου. Επιπρόσθετα, καταγράφηκαν τα σημεία στα οποία η εστιακή βλάβη ήταν  $\geq 2.00$  mm. Η εξέταση έγινε χωρίς να γνωρίζει ο εξεταστής τη βασική νόσο, ούτε τη βαρύτητα αυτής.

### **Στατιστική ανάλυση**

Η σύγκριση μεταξύ της ομάδας των ασθενών και της ομάδας ελέγχου έγινε με τη χρήση του t-test. Η συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών εκτιμήθηκε με το συντελεστή συσχέτισης Pearson. Εφαρμόστηκε επίσης πολλαπλή παλίνδρομη ανάλυση με εξαρτημένη μεταβλητή για τη συσχέτιση των IMTs των κοινών καρωτίδων.

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα STATISTICA 5.1. Η τιμή του  $p < 0.05$  θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική.





## Αποτελέσματα

### Μέτρηση της πάχυνσης των κοινών καρωτίδων (IMTs) στους ασθενείς με ΠΡΑ - επίδραση της θεραπείας

α. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΡΑ και της ομάδας ελέγχου

Στον **πίνακα 9**, φαίνονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΡΑ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

**Πίνακας 9.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΡΑ και της ομάδας ελέγχου.

	Ασθενείς (n=40)	Ομάδα ελέγχου (n=45)	p Value
Ηλικία (χρόνια) (μέση $\pm$ SD*)	53,1 (13,4)	52,2 (11,3)	NS
Άνδρες	10	15	NS
Γυναίκες	30	30	NS
Διάρκεια νόσου (μήνες)(μέση $\pm$ SD)	0,8 (0,3)	-	-

\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)

β. Δείκτες φλεγμονής και ενεργότητας της νόσου των ασθενών με ΠΡΑ στην έναρξη και το τέλος της μελέτης

Στον κλινικό και εργαστηριακό τομέα, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς παρουσιάζονται κατά τη διάγνωση της νόσου με βαριά κλινική εικόνα και υψηλούς δείκτες φλεγμονής. Η βαριά κλινική εικόνα προκύπτει από το γεγονός ότι οι ασθενείς εμφάνιζαν μέσο DAS-28  $5.8 \pm 1.0$ , με υψηλά επίπεδα ΤΚΕ ( $47.6 \pm 21.0$ ) και CRP ( $28.4 \pm 21.3$ ) (**Πίνακας 10**).



γ. Μέτρηση των IMTs των κοινών καρωτίδων στους ασθενείς με ΠΡΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου

Όπως φαίνεται στον **πίνακα 11**, οι IMTs των κοινών καρωτίδων ήταν σημαντικά αυξημένες στην ομάδα των ασθενών με ΠΡΑ  $0.82 \pm 0.35$  mm συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου  $0.57 \pm 0.11$  mm για τη δεξιά κοινή καρωτίδα και  $0.79 \pm 0.35$  mm έναντι  $0.56 \pm 0.15$  mm για την αριστερή κοινή καρωτίδα. Σε 3 ασθενείς (1 άνδρα και 2 γυναίκες) και σε 2 άτομα της ομάδας ελέγχου (1 άνδρα και 1 γυναίκα), διαπιστώθηκαν εστιακές αθηρωματικές πλάκες στις κοινές καρωτίδες. Η διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

**Πίνακας 10.** Εργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΠΡΑ και της ομάδας ελέγχου.

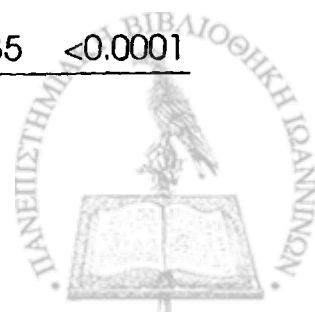
	Ασθενείς (στην έναρξη) n=40	Ασθενείς (στο τέλος) n=40	Ομάδα ελέγχου n=45	p Value
TKE (mm/1η ώρα) (μέση $\pm$ SD*)	47.6 (21)	11.6 (5.7)	6.1 (3.1)	<0.001
CRP (mg/l) (μέση $\pm$ SD)	28.4 (21.3)	5.6 (5.2)	3.1 (2.3)	<0.001
DAS-28	5.8 (1)	2.8 (1.1)	-	<0.001

\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)

**Πίνακας 11.** Τιμές των IMTs των κοινών καρωτίδων στην έναρξη της μελέτης.

	Ομάδα ελέγχου n=45	Ασθενείς n=40	p Value
IMTs (mm) (δεξιά κοινή καρωτίδα) (μέση $\pm$ SD*)	$0.57 \pm 0.11$	$0.82 \pm 0.35$	<0.0001
IMTs (mm) (αριστερή κοινή καρωτίδα) (μέση $\pm$ SD)	$0.56 \pm 0.15$	$0.79 \pm 0.35$	<0.0001

\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)



δ. Μέτρηση της IMTs των κοινών καρωτίδων στους ασθενείς με ΠΡΑ στην έναρξη και μετά από ένα έτος.

Όπως φαίνεται στον **πίνακα 12**, οι IMTs των κοινών καρωτίδων ήταν σημαντικά ελαττωμένες στην ομάδα των ασθενών με ΠΡΑ μετά από ένα έτος θεραπεία με MTX και πρεδνιζόνη ( $0.82 \pm 0.35$  mm έναντι  $0.64 \pm 0.15$  mm) για τη δεξιά κοινή καρωτίδα και ( $0.79 \pm 0.35$  mm έναντι  $0.61 \pm 0.16$  mm) για την αριστερή κοινή καρωτίδα. Εκτός από τους 3 ασθενείς που παρουσίασαν αθηρωματικές πλάκες στις κοινές καρωτίδες δεν διαπιστώθηκαν επιπλέον εστιακές βλάβες.

**Πίνακας 12.** Τιμές των IMTs των κοινών καρωτίδων στην έναρξη και στο τέλος της μελέτης στους ασθενείς με ΠΡΑ.

	Ασθενείς (στην έναρξη) n=40	Ασθενείς (στο τέλος της μελέτης) n=40	p Value
IMTs (mm) (δεξιά κοινή καρωτίδα) (μέση $\pm$ SD*)	0,82 $\pm$ 0,35	0,64 $\pm$ 0,15	<0,0001
IMTs (mm) (αριστερή κοινή καρωτίδα) (μέση $\pm$ SD)	0,79 $\pm$ 0,35	0,61 $\pm$ 0,16	<0,0001

\*Standard Deviation (Σταθερές αποκλίσεις)

ε. Πολλαπλή παλίνδρομη ανάλυση, των παραγόντων που σχετίζονται με τις IMTs των κοινών καρωτίδων στους ασθενείς με ΠΡΑ

Ο **πίνακας 13**, δείχνει τα αποτελέσματα της πολλαπλής παλίνδρομης ανάλυσης των παραγόντων που σχετίζονται οι IMTs των κοινών καρωτίδων στην ομάδα των 40 ασθενών με ΠΡΑ. Ως ανεξάρτητες μεταβλητές περιλήφθησαν η ηλικία το φύλο, οι δείκτες φλεγμονής και ενεργότητας της νόσου (CRP, TKE, DAS-28), ο RF, οι λιποπρωτεΐνες (TC, TG, HDL, LDL), οι απολιποπρωτεΐνες ((ApoA-I,



ΑροΒ, Lp(α)) και οι λόγοι (TC/HDL, LDL/HDL). Στην ομάδα των ασθενών της δεξιάς κοινής καρωτίδας φάνηκε να υπάρχει ανεξάρτητη συσχέτιση της ηλικίας, της TC, της HDL και LDL χοληστερόλης, των λόγων TC/HDL και LDL/HDL, όπως και των δεικτών φλεγμονής (CRP και TKE) με τις IMTs των κοινών καρωτίδων. Αντίθετα στην ομάδα των ασθενών της αριστερής κοινής καρωτίδας φάνηκε να υπάρχει ανεξάρτητη συσχέτιση μόνο ως προς το φύλο.

**Πίνακας 13.** Πολλαπλή παλινδρομη ανάλυση. Εξαρτημένη μεταβλητή: μεταβολή των IMTs των κοινών καρωτίδων ανάμεσα στην έναρξη και στο τέλος της μελέτης.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	Πάχυνση των κοινών καρωτίδων	
	Δεξιά κοινή καρωτίδα β (n=40)	Αριστερή κοινή καρωτίδα β (n=40)
Ηλικία	0,32*	0,19
Φύλο	-0,06	0,31*
DAS-28	0,14	-0,16
Hb	-0,08	-0,12
TC	-6,50**	-3,60
TG	0,32	0,04
HDL	1,70†	1,05
LDL	6,32‡	3,04
TC/HDL	6,70‡	4,37
LDL/HDL	-6,67‡	-4,20
ΑροΑ-I	-0,02	0,06
ΑροΒ	0,07	-0,08
Lp(α)	0,29	0,13
TKE	0,39‡	0,28
CRP	0,46‡	0,36
RF	-0,05	-0,07

\*p<0,05, \*\*p<0,08, †p<0,02, ‡p<0,01



## Συζήτηση

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά επεισόδια στους ασθενείς με ΡΑ<sup>340, 343-345</sup>. Ως πιθανός μηχανισμός θεωρείται η δυσλιπιδαιμία και η αθηροσκλήρυνση που παρατηρείται στους ασθενείς με ενεργό νόσο και θεωρείται παράγοντας ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου<sup>275</sup>.

Οι κοινές καρωτίδες, είναι αρτηρίες με εύκολη πρόσβαση σε υπερηχογραφικές τεχνικές και μπορούμε εύκολα να αποκαλύψουμε την υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε αρχικά στάδια<sup>256-259</sup>. Στη μελέτη του Park και των συνεργατών του, χρησιμοποιήθηκε η υπερηχογραφική μελέτη των κοινών καρωτίδων για να αποκαλύψει την υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με χρόνια ΡΑ<sup>266</sup>.

Σε πρόσφατες μελέτες, διαπιστώθηκε συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ και CRP) και των IMTs των κοινών καρωτίδων σε ασθενείς με χρόνια ΡΑ<sup>267</sup>, ενώ σε κάποιες άλλες αυτό δεν επιβεβαιώνεται<sup>265, 346</sup>.

Η ΤΚΕ, είναι ένας μη ειδικός δείκτης φλεγμονής και αντικατοπτρίζει την αύξηση της συγκέντρωσης του ινωδογόνου ως απάντηση στη συστηματική φλεγμονή. Το ινωδογόνο, οι ανοσοσφαιρίνες και άλλες διαλυτές πρωτεΐνες του πλάσματος τροποποιούν το ηλεκτροστατικό μικροπεριβάλλον του αίματος και προκαλούν συσσώρευση ερυθροκυττάρων και αυξημένη καθίζησή τους<sup>347</sup>. Παράλληλα η σύνθετη και σε πολλαπλά επίπεδα αλληλεπίδραση μεταξύ των διεργασιών της φλεγμονής και του συστήματος αιματικής πήξης παίζει βασικό ρόλο στη διαδικασία της θρομβογένεσης<sup>348</sup>. Μελέτες που δείχνουν τη συσχέτιση μεταξύ του ινωδογόνου



(όπως αυτό αντικατοπτρίζεται με τη μέτρηση της ΤΚΕ) και των IMTs των κοινών καρωτίδων υποδηλώνουν πως η αλληλεπίδραση φλεγμονής-πήξης είναι σημαντική στην αθηρογένεση<sup>267, 349</sup>, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι απόλυτα κατανοητός.

Από την άλλη μεριά, η αύξηση των επιπέδων της CRP στον ορό, είναι προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής νόσου, ανεξάρτητα από τη διαταραχή των λιπιδίων<sup>229</sup>. Για παράδειγμα τα αυξημένα επίπεδα της CRP σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη<sup>350</sup>. Σε πρόσφατες μελέτες, ασθενών με χρόνια ΡΑ διαπιστώθηκε συσχέτιση της CRP και των IMTs των κοινών καρωτίδων<sup>351</sup>.

Σε αυτή τη μελέτη έγινε προσπάθεια να καθοριστεί πρωτίστως αν οι ασθενείς με ΠΡΑ εμφανίζουν υποκλινική αθηρωμάτωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, δευτερευόντως εάν αυτή σχετίζεται με τη φλεγμονή και εάν η ανοσοπαρέμβαση αναστρέφει αυτή την διεργασία. Όπως προαναφέρθηκε οι ασθενείς της μελέτης μας ήταν κάτοικοι του ίδιου γεωγραφικού διαμερίσματος και της ίδιας εθνικής καταγωγής, που σημαίνει ότι οι περιβαλλοντικοί και οι γενετικοί παράγοντες ήταν παρόμοιοι.

Η αναλογία των ασθενών της μελέτης όπως και της ομάδας ελέγχου ήταν 3:1, (γυναίκες / άνδρες). Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου στους ασθενείς βρέθηκε να είναι  $53.1 \pm 13.4$  χρόνια, έναντι  $52.2 \pm 11.3$  χρόνια της ομάδας ελέγχου και η διάρκεια νόσου κυμάνθηκε στα  $0.8 \pm 0.3$  χρόνια. Οι δημογραφικοί παράγοντες των ασθενών, δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 9).



Όσον αφορά το ανοσολογικό προφίλ των ασθενών, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς ήταν σε ποσοστό 72.6% θετικοί στην παρουσία του RF, 10% παρουσίασαν αυξημένους τίτλους ANA, ενώ ο υπόλοιπος ανοσολογικός έλεγχος ήταν φυσιολογικός.

Στον κλινικό και εργαστηριακό τομέα, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς παρουσιάζονται κατά τη διάγνωση της νόσου με βαριά κλινική εικόνα και υψηλούς δείκτες φλεγμονής (**Πίνακας 10**).

Η υποκλινική αθηροσκλήρυνση των ασθενών με ΠΡΑ τεκμηριώνεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς κατά την είσοδο στη μελέτη, παρουσίασαν στατιστικά αυξημένες μετρήσεις των IMTs των κοινών καρωτίδων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, τόσο στη δεξιά κοινή καρωτίδα όσο και στην αριστερή ( $p < 0.0001$ ). Ένα χρόνο μετά τη θεραπεία οι μετρήσεις των IMTs στις κοινές καρωτίδες ήταν σημαντικά ελαττωμένες ( $p < 0.0001$ ). Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών βελτιώθηκε με αύξηση της HDL χοληστερόλης και της TC, ενώ οι δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP) και ενεργότητας της νόσου (DAS-28) ελαττώθηκαν σημαντικά ( $p < 0.001$ ).

Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η γενικευμένη φλεγμονή στους ασθενείς με ΠΡΑ μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας επιταχυνόμενης αθηροσκλήρυνσης και καρδιαγγειακής νόσου, τουλάχιστο αναφορικά με την αύξηση των IMTs των κοινών καρωτίδων.

Επιπρόσθετα συσχετίσαμε τη βελτίωση στις μετρήσεις των IMTs των κοινών καρωτίδων των ασθενών με τη βελτίωση στους δείκτες φλεγμονής (CRP, ΤΚΕ) και τη βελτίωση των λιπιδίων. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η πολλαπλή παλίνδρομη ανάλυση με σταθερές μεταβλητές τις μετρήσεις των IMTs των κοινών καρωτίδων. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι οι δείκτες φλεγμονής (CRP



και ΤΚΕ), η TC, η LDL χοληστερόλη, η HDL χοληστερόλη και οι λόγοι (TC/HDL, LDL/HDL) σχετίζονται ανεξάρτητα με την αύξηση της IMT τουλάχιστο αναφορικά με τη δεξιά κοινή καρωτίδα. Στους 3 ασθενείς που παρουσίασαν αθηρωματικές πλάκες στις κοινές καρωτίδες δεν διενεργήθηκε στατιστική ανάλυση λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών. Οι παρατηρήσεις αυτές ενισχύουν περαιτέρω την υπόθεση ότι η συστηματική φλεγμονή συμβάλει στην πρόοδο της αθηρωμάτωσης.

Συμπερασματικά, από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι παρά τα αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού που χρησιμοποιήθηκαν, οι ασθενείς, παρουσίασαν πάχυνση του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων και διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ πριν την έναρξη της θεραπείας με ανοσοτροποποιητικά φάρμακα. Μετά από θεραπεία ενός έτους με MTX και μικρές δόσεις πρεδνιζόνης, βελτιώθηκαν οι κλινικές και εργαστηριακές παράμετροι, καθώς και η πάχυνση του τοιχώματος των καρωτίδων.

Φαίνεται, ότι ο αποτελεσματικός έλεγχος της βασικής νόσου φαίνεται να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ και μπορεί να ελαττώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, στους ασθενείς με ΠΡΑ.





## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

---

1. Οι ασθενείς με ΠΡΑ εμφανίζουν διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
2. Κατά τη διάγνωση η HDL χοληστερόλη και η ολική χοληστερόλη παρουσιάζουν ελαττωμένα επίπεδα στον ορό.
3. Κατά τη διάγνωση, οι ασθενείς με ΠΡΑ παρουσιάζουν πάχυνση του έσω- μέσου χιτώνα του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.
4. Ο έλεγχος της ενεργότητας της νόσου με την πρώιμη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΠΡΑ, χωρίς τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. Δηλαδή, αυξάνουν τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και της ολικής χοληστερόλης στον ορό.
5. Η πρώιμη ανοσοπαρέμβαση και ο έλεγχος της νόσου βελτιώνει την πάχυνση του έσω- μέσου χιτώνα του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων. Δηλαδή, ελαχιστοποιεί την πιθανότητα εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

---

Η ΡΑ είναι μια χρόνια, συστηματική, φλεγμονώδης και αυτοάνοση νόσος, άγνωστης αιτιολογίας, η οποία προσβάλλει περίπου το 0,7-1% του γενικού πληθυσμού. Προσβάλλει κυρίως τον αρθρικό υμένα των διαρθρώσεων. Η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υποχόνδριου οστού με αποτέλεσμα την καταστροφή της άρθρωσης και τελικά την λειτουργική ανικανότητα των ασθενών.

Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη έως σήμερα, αλλά θεωρείται αποτέλεσμα πολυπαραγοντικής αλληλεπίδρασης κυρίως γενετικής, περιβαλλοντικής και ορμονικής. Χαρακτηρίζεται από πορεία εξάρσεων και υφέσεων καταλήγοντας σε σοβαρή νοσηρότητα και θνητότητα. Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις της νόσου είναι πολυάριθμες, τα αίτια θανάτου είναι πολλαπλά, αλλά η πιο συχνή αιτία είναι τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να κατανοηθεί ο ρόλος της συστηματικής φλεγμονής στη ΡΑ και της φλεγμονώδους διεργασίας της αθηρωματικής νόσου, με σκοπό να βρεθεί ο συνδεδετικός κρίκος μεταξύ των δύο αυτών παθήσεων. Ένα αναπάντητο ερώτημα είναι γιατί οι ασθενείς με ΡΑ, χωρίς τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, παρουσιάζουν διαταραχή των λιπιδίων και επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Ίσως απάντηση σε αυτό είναι ότι η γενικευμένη



φλεγμονή διαταράσσει την ομοιοστασία του ανοσολογικού συστήματος, με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων που αποτελεί το σημείο κλειδί για την έναρξη της πρώιμης αθηρογόνου διεργασίας.

Φαίνεται ότι η PA και η αθηροσκλήρυνση μοιράζονται τους ίδιους μηχανισμούς φλεγμονής, όπως για παράδειγμα το περιβάλλον των κυτταροκινών IL-1, IL-6 και TNFα. Ο μηχανισμός της φλεγμονής που ευθύνεται για την καταστροφή του αρθρικού υμένα στη PA, μπορεί με παρόμοιο μηχανισμό να συμβάλει στην καταστροφή του ενδοθηλίου των αγγείων και την πρώιμη αθηροσκλήρυνση στους ασθενείς αυτούς.

Στην παρούσα μελέτη, γίνεται προσπάθεια να διερευνήσουμε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ΠΡΑ, την υποκλινική αθηροσκλήρυνση με τη μέτρηση της πάχυνσης του έσω- μέσου χιτώνα του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων και την επίδραση της πρώιμης ανοσοπαρέμβασης. Για το σκοπό αυτό πήραν μέρος στη μελέτη 72 ασθενείς που ήταν κάτοικοι της Βορειοδυτικής Ελλάδας και πληρούσαν τα κριτήρια κατάταξης του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Οι ασθενείς που ελέγχθηκαν δεν είχαν λάβει στεροειδή ή άλλη θεραπευτική αγωγή πριν τη προσέλευση στα εξωτερικά ιατρεία της Ρευματολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Σε όλους τους ασθενείς κατά την πρώτη επίσκεψη και μετά από ένα έτος, έγινε πλήρης κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος, έλεγχος του λιπιδαιμικού προφίλ και υπερηχογραφικός έλεγχος των κοινών καρωτίδων. Για τον υπολογισμό της ενεργότητας της νόσου χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης DAS-28 και οι δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ και CRP).



Οι ασθενείς ακολούθησαν θεραπευτική αγωγή με μεθοτρεξάτη και πρεδνιζόνη, στα πλαίσια προκαθορισμένου θεραπευτικού πρωτοκόλλου και παρακολουθούνταν ως εξωτερικοί ασθενείς της Ρευματολογικής Κλινικής κατά τακτά χρονικά διαστήματα. Τέλος της μελέτης θεωρήθηκε ο Δεκέμβριος του 2003 και τη μελέτη θεωρήθηκε ότι συμπλήρωσαν, όσοι ασθενείς είχαν συμπληρώσει θεραπεία ενός έτους. Δεκατέσσερις ασθενείς αποκλείστηκαν από τη μελέτη γιατί διαπιστώθηκε ότι πληρούσαν ένα ή περισσότερα από τα κριτήρια αποκλεισμού. Στους υπόλοιπους ασθενείς διενεργήθηκε στατιστική ανάλυση αναφορικά με το λιπιδαιμικό προφίλ συγκριτικά με 63 υγιείς εθελοντές. Επιπρόσθετα, σε 40 ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα διενεργήθηκε υπερηχογραφικός έλεγχος των κοινών καρωτίδων και συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα με 45 υγιείς εθελοντές. Σε όσους ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, έγινε επανεκτίμηση των παραπάνω δεδομένων μετά από ένα χρόνο θεραπεία.

Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΠΡΑ παρουσιάζουν διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αυτό αφορά κυρίως τα ελαττωμένα επίπεδα στον ορό της HDL χοληστερόλης, της TC και των λόγων (TC/HDL και LDL/HDL χοληστερόλης). Μια ακόμη διαπίστωση είναι η πάχυνση του έσω- μέσου χιτώνα του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Με την πρώιμη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής βελτιώθηκε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών και η πάχυνση του έσω- μέσου χιτώνα του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων, παράλληλα με την ελάττωση της φλεγμονώδους διεργασίας και ενεργότητας της νόσου.



Ο αποτελεσματικός έλεγχος της βασικής νόσου φαίνεται να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ και να ελαττώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.



## SUMMARY

---

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic, inflammatory autoimmune disease of unknown aetiology, which affects approximately 0,7-1% of the general population, mainly the synovium of the diarthrodial joints. Chronic inflammation is the cause of damage of the articular cartilage and subchondral bone, which leads to joint destruction and to functional disability of these patients.

The causative factor remains unknown, but studies have shown a multifactorial interaction of genetic, hormonal, and environmental factors it is characterized of flares and remissions, that leads to increased morbidity and mortality. Extraarticular manifestations are numerous, the causes of death are multiple, but the most common cause of death is the cardiovascular events.

The past few years there was an attempt to understand the role of systemic inflammation in rheumatoid arthritis and inflammatory process of atherosclerosis, in order to found the common link between these diseases. A still unanswered question is why rheumatoid arthritis patients, without classical risk factors for cardiovascular disease, have an altered lipid profile and higher incidence of atherosclerosis than the general population. Perhaps, the answer to this is that chronic inflammation disturb immune system homeosta-



sis, resulting of vascular endothelial dysfunction, this is properly the key point of early atherosclerotic process development.

Atherosclerosis and rheumatoid arthritis share similar inflammatory mechanisms, which include the environment of cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF $\alpha$ . Inflammatory mechanisms implicated in the development of synovial lesions in rheumatoid arthritis might also involve the vessel walls and promote the development of early atherosclerotic lesions to these patients.

The aim of the present study was to investigate the lipid profile of patients with early rheumatoid arthritis, subclinical atherosclerosis by measurement intima-media wall thickness of both common carotid arteries, and the effect of immunointervention. Seventy two patients participated in this study, residence in area of Northwest Greece, and fulfilling the American College of Rheumatology criteria for rheumatoid arthritis. Patients did not receive steroids or other treatment before referring in the University Hospital of Ioannina outpatient clinic. The clinical, laboratory, lipid profile and B-mode ultrasound of common carotid arteries were consider at baseline and after one year. For assessing disease activity, DAS-28 and inflammatory indices (TKE and CRP) were estimated.

All patients were treated with methotrexate and prednisone, by a standard therapeutic protocol, and they were followed up as outpatients of Rheumatology clinic in predefined times. Last visit of the patients was December 2003. Patients who have completed a year of therapy were considering as completers the study. Fourteen patients who fulfil one or more of the exclusion criteria were excluded from the study. Statistical analyses of data were investi-



gated at the rest of patients, and were compared with 63 healthy controls. In addition to that, 40 patients with early rheumatoid arthritis had a sonographer scan of both common carotid arteries and the results compared with 45 healthy controls. All data were reevaluated at the end of the study.

It was found that patients with early rheumatoid arthritis, presented with altered lipid profile compared with the control group. These concern mainly, the decreased of HDL cholesterol, TC and the ratios (TC/HDL and LDL/HDL). One more finding were intima-media wall thickness of common carotid arteries compared to control group. Early therapeutic intervention improved lipid profile and intima-media wall thickness of common carotid arteries in these patients, in correlation with decrease inflammatory process and disease activity.

It seems that early and effective treatment controlling the inflammatory disease process, may improve lipid profile and reduce the risk of cardiovascular events.





## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

1. Rheumatoid arthritis, Etiology, Diagnosis and Treatment. Edited by PD Utsinger, NJ Zvaifler, GE Ehrlich. Philadelphia, JB Lippincott Co, pp 1-934, 1985.
2. Harris ED Jr. Mechanisms of disease: Rheumatoid arthritis-pathophysiology and implication for therapy. NEJM 1999;322:1277-1289.
3. Snorrason E. Landre'-Beauvais and his goutte asthenique primitive. Acta Med Scand 1952;142(suppl 266):115-118.
4. Boyle JA, Buchanan WW in: FA Davis, ed Clinical Rheumatology. Philadelphia: Lippincott, 71-72, 1971.
5. Short CL. The antiquity of rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum 1974;17:193-205.
6. Rothschild BM, Turner KR, Deluca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the late archaic period of Alabama. Science 1988;241:1498-1501.
7. Rothschild BM, Woods RJ. Symmetrical erosive disease in archaic Indians: The origin of rheumatoid in the New World. Semin Arthritis Rheum 1990;19:278-284.
8. Fraser KJ. Anglo-French contributions to the recognition of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1982;41:335-343.
9. Garrod AB. The nature and treatment of gout and rheumatoid gout. London: Walton and Maberley, 1859.



10. Ropes MW, Bennett GA, Cobb S, et al. 1958 revision of the diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958;9:175-176.
11. Anonymous. Proposed diagnostic criteria for use in population studies. In: Kellgren JH, Jeffrey MR, Ball J eds. *The epidemiology of chronic rheumatism Volume I*, Philadelphia: FA Davis Co, 1963;324-326.
12. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-324.
13. Gabriel SE. The sensitivity and specificity of computerized databases for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:821-823.
14. Dugowson CE, Nelson JL, Koepsell TD. Evaluation of the 1987 revised criteria for rheumatoid arthritis in a cohort of newly diagnosed female patients. *Arthritis Rheum* 1990;33:1042-1046.
15. Wiles N, Symmons DP, Harrison B et al. Estimating the incidence of rheumatoid arthritis: trying to hit a moving target? *Arthritis Rheum* 1999;42:1339-1346.
16. Dixon G.W, Symmons MPD. Does early rheumatoid arthritis exist? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005;19(1):35-37.
17. Visser H. Early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(1):55-72.
18. Morel J. How to predict prognosis in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19(1):137-146.



19. Huizinga TW, Machold KP, Breedveld FC et al. Criteria for early rheumatoid arthritis: from Bayes' law revisited to new thoughts on pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1155-1159.
20. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: classification and epidemiology. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*, 3rd ed. Mosby. p. 757- 63.
21. Silman AJ, Hochberg MC. *Epidemiology of the rheumatic diseases*. 2nd edition. Oxford University Press.
22. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 2001;27:1386-1389.
23. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1955-1985. *Arthritis Rheum* 1999;42:415-420.
24. Simonsson M, Bergman S, Jacobsson LT, Petersson IF, Svensson B. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. *Scand J Rheumatol* 1999;28:340-343.
25. Symmons D, Turner G, Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology* 2002;41:793-800.
26. Power D, Codd M, Ivers L, Sant S, Barry M. Prevalence of rheumatoid arthritis in Dublin, Ireland: a population based survey. *Ir J Med Sci* 1999;168:197-200.



27. Aho K, Kaipainen-Seppanen O, Heliovaara M, Klaukka T. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Finland. *Semin Arthritis Rheum* 1998;27:325-334.
28. Drosos AA, Alamanos I, Voulgari PV, Psychos DN, Katsaraki A, Papadopoulos I, et al. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis in northwest Greece 1987-1995. *J Rheumatol* 1997;24:2129-2133.
29. Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, Dantis P, Voudouris C, Georgountzos A, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003;30:1589-15601.
30. Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology* 2002;41:88-95.
31. Cimmino MA, Parisi M, Moggiana G, Mela GS, Accardo S. Prevalence of rheumatoid arthritis in Italy: the Chiavari Study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:315-318.
32. Saraux A, Guedes C, Allain J, Devauchelle V, Valls I, Lamour A, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthritis in Brittany, France. *Societe de Rheumatologie de l'Ouest. J Rheumatol* 1999;26:2622-2627.
33. Stojanovic R, Vlachinac H, Palic-Obradovic D, Janosevic S, Adanja B. Prevalence of rheumatoid arthritis in Belgrade, Yugoslavia. *Br J Rheumatol* 1998;37:729-732.



34. Spindler A, Bellomio V, Berman A, Lucero E, Baigorria M, Paz S, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in Tucuman, Argentina. *J Rheumatol* 2002;29:1166-1170.
35. Pountain G. The prevalence of rheumatoid arthritis in the Sultanate of Oman. *Br J Rheumatol* 1991;30:24-28.
36. Darmawan J, Muirden KD, Valkenburg HA, Wigley RD. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Indonesia. *Br J Rheumatol* 1993;32:537-540.
37. Silman AJ, Ollier W, Holligan S, Birrell F, Adebajo A, Asuzu MC, et al. Absence of rheumatoid arthritis in a rural Nigerian population. *J Rheumatol* 1993;20:618-622.
38. Symmons DP, Barrett EM, Bankhead CR, Scott DG, Silman AJ. The incidence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: results of the Norfolk Arthritis Register. *Br J Rheumatol* 1994;33:735-739.
39. Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. *Arthritis Rheum* 2002;46:625-631.
40. Soderlin MK, Borjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population study in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61:911-915.
41. Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Valkenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27 (2):123-140.



42. Buckwalter JA and Lappin DR. The disproportionate impact of chronic arthralgia and arthritis among women. *Clin Orthop* 2000;372:159-168.
43. Hunsche E, Chancellor JV, Bruce N. The burden of arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory treatment. A European literature review. *Pharmacoeconomics* 2001;19 Suppl. 1:1-15.
44. James WH. Rheumatoid arthritis, the contraceptive pill, and androgens. *Ann Rheum Dis* 1993;52(6):470-474.
45. Hall GM, Perry LA, Spector TD. Depressed levels of dehydroepiandrosterone sulphate in postmenopausal women with rheumatoid arthritis but no relation with axial bone density. *Ann Rheum Dis* 1993;52(3):211-214.
46. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, et al. Hormonal pattern in women affected by rheumatoid arthritis. *J Endocrinol Invest* 1993;16(8):619-624.
47. Brennan P and Silman A. Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(6): 808-13.
48. Katz PP and Criswell LA. Differences in symptom reports between men and women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1996;9(6):441-8.
49. Linos A, Worthington JW, O' Fallon WM, et al. The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester Minnesota: A study of incidence, prevalence and mortality. *Am J Epidemiol* 1980;111:87-98.
50. Kelsey JL, Hochberg MC. Epidemiology of chronic musculoskeletal disorders. *Ann Rev Public Health* 1988;9:379-401.



51. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Isomäki HA, Laakso M. Incidence of rheumatoid arthritis in Finland during 1980-1990. *Ann Rheum Dis* 1996;55(9):608-611.
52. Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Nelson JL, Daling JR. Rheumatoid arthritis in women. Incidence rates in group health cooperative, Seattle, Washington, 1987-1989. *Arthritis Rheum* 1991;34(12):1502-7.
53. Hochberg MC. Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in England and Wales, 1970 -1982. *Semin Arthritis Rheum* 1990;19(5):294-302.
54. Jacobsson LTH, Hanson RL, Knowler WC, et al. Decreasing incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians over a twenty-five year period. *Arthritis Rheum* 1994;37:1158-1165.
55. Hazes JM, Dijkmans BC, Vandenbroucke JP, de Vries RR, Cats A. Reduction of the risk of rheumatoid arthritis among women who take oral contraceptives. *Arthritis Rheum* 1990;33 (2):173-179.
56. Chan KW, Felson DT, Yood RA, Walker AM. Incidence of rheumatoid arthritis in central Massachusetts. *Arthritis Rheum* 1993;36 (12):1691-1696.
57. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in the county of Troms, northern Norway. *J Rheumatol* 2000;27 (6):1386-1389.
58. Heiberg T, Kvien TK. Preferences for improved health examined in 1,024 patients with rheumatoid arthritis: pain has highest priority. *Arthritis Rheum* 2002;47(4):391-397.



59. van Schaardenburg D, Hazes IMW, de Boer A, et al. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993;20:45-52.
60. Pincus T, Callahan LF. The «side effects» of rheumatoid arthritis: Joint destruction disability and early mortality (Review). *British J Rheumatol* 1993;32(suppl)1:28-37.
61. Fries JF. NSAID gastropathy. The second most deadly rheumatic disease? Epidemiology and risk appraisal. *J Rheumatol* 1991;28(suppl):6-10.
62. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, et al. Identification of patient's at risk for gastropathy associated with NSAID use. *J Rheumatol* 1990;20(suppl):12-19.
63. Hall GM, Spector TD, Griffin AJ, et al. The effect of rheumatoid arthritis and steroid therapy on bone density in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 1993;36:1510-1516.
64. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, et al. Catabolic effects of high-dose corticosteroids persist despite therapeutic benefit in rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr* 1990;52:1113-1117.
65. Smedstad LM, Vaglum P, Moum T, Kvien TK. The relationship between psychological distress and traditional clinical variables: a 2 year prospective study of 216 patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36(12):1304-1311.
66. Sharpe L, Sensky T, Allard S. The course of depression in recent onset rheumatoid arthritis: the predictive role of disability, illness perceptions, pain and coping. *J Psychosom Res* 2001;51(6):713-719.





67. Wright GE, Parker JC, Smarr KL, et al. Risk factors for depression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 1996;9(4):264-272.
68. Collins RD, Dunn TL, Walthaw J et al. Malnutrition in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1987;6:391-8.
69. Roubenoff R, Roubenoff RA, Ward LM, et al. Rheumatoid cachexia: Depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis: Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol* 1992;19:1505-1510.
70. Cornelissen JJ, Bakker LJ, Van der Veen MJ, et al. *Nocardia asteroides* pneumonia complicating low dose methotrexate treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:642-644.
71. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:481-494.
72. Pincus T, Callahan LF. Early mortality in rheumatoid arthritis predicted by poor clinical status. *Bull Rheum Dis* 1992;41:1-4.
73. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29(6):706-714.
74. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25(6):1072-1077.
75. Wållberg-Jonsson S, Öhman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24(3):445-51.



76. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001;20(2):123-127.
77. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120:26-34.
78. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:123-51.
79. Alarcón GS. Epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:592.
80. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 1978;298:869-871.
81. Smith CA, Arnett F. Epidemiologic aspects of rheumatoid arthritis: current immunogenetic approach. *Clin Orthop* 1991;265:23-35.
82. Nepom GT, Hansen JA, Nepom BS. The molecular basis for HLA class II associations with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol* 1987;7:1-7.
83. Papasteriades CA, Kappou ID, Skopouli FN, Barla NM, Fostiropoulos GA, Moutsopoulos HM. Lack of HLA-antigen association in Greek rheumatoid arthritis patients. *Rheumatol Int* 1985;5:201-203.
84. Sengliang J, Li EK, Cohen MG, et al. Linkage between rheumatoid arthritis susceptibility and the presence of HLA-DR4 and DRB allelic third hypervariable region sequences in Southern Chinese persons. *Arthritis Rheum* 1992;35:163-167.



85. Weyand CM, Goronzy JJ. Prognosis in rheumatoid arthritis Applying new technologies to old questions. *J Rheumatol* 1993;20:1817-1820.
86. Weyand CM, Goronzy W. Seropositive rheumatoid arthritis is associated with T-cell epitopes encoded within the third hypervariable region of the HLA-DR4 haplotype. In Dupont BI (ed): *Immunobiology of HLA. Immunogenetics and Histocompatibility*, New York, Springer-Verlag 1989;422.
87. Wordsworth BP, Lanchbury JSS, Sakkas LL, et al. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:10049-10053.
88. Nepom GT, Nepom BS. Prediction of susceptibility to rheumatoid arthritis by human leukocyte antigen genotyping. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:785-792.
89. Steer S, MacGregor AJ. Genetic epidemiology: disease susceptibility and severity. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:116-121.
90. Garrod AE. *A Treatise of Rheumatism and Rheumatoid Arthritis*. London, Charles Griffin, 1890.
91. Hench PS. The ameliorating effect of pregnancy on chronic atrophic (infectious rheumatoid) arthritis, fibrositis and intermittent hydrarthrosis. *Proc staff Meeting. Mayo Clin* 1988;16:161-167.
92. Ungar A, Kay A, Griffin JA, et al. Disease activity in rheumatoid arthritis during pregnancy. *Br Med J* 1983;286:750-752.



93. Quinn C, Mulpeter K, Casey EB, et al. Changes in levels of IgM RF and alpha 2 PAG correlate with increased disease activity in rheumatoid arthritis during the puerperium. *Scand J Rheumatol* 1993;22:273-279.
94. Rademacher TW, Williams P, Dwek RA. A galactosyl glycoforms of IgG autoantibodies are pathogenic. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:6123-127.
95. Rook GA, Steele J, Brealey R, et al. Changes in IgG glycoform levels are associated with remission of arthritis during pregnancy. *J Autoimmune* 1991;4:779-794.
96. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al. Remission of rheumatoid arthritis during pregnancy and maternal-fetal class II alloantigen disparity. *Am J Reprod Immunol* 1992;28:226-227.
97. Nelson JL, Hughes KA, Smith AG, et al. Maternal-fetal disparity in HLA class II alloantigens and the pregnancy: Induced amelioration of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1993;329:466-471.
98. Anonymous. Reduction in incidence of rheumatoid arthritis associated with oral contraceptives. Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1987;1:569-571.
99. Spector TD, Hochberg MC. The protective effect of the oral contraceptive pill on rheumatoid arthritis: An overview of the analytic epidemiological studies using metaanalysis. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1221-1230.



100. Bruce I.N, Laskin C.A. Sex hormones in systemic lupus erythematosus: A controversy for modern times. *J Rheumatol* 1997;24:1461-1463.
101. Dequeker J, Westhovens R. Low dose corticosteroid associated osteoporosis in rheumatoid arthritis and its prophylaxis and treatment: bones of contention. *J Rheumatol* 1995;22:1013-1019.
102. Koepsell TD, Dugowson CE, Nelson JL, Voigt LF, Daling JR. Non-contraceptive hormones and the risk of rheumatoid arthritis in menopausal women. *Int J Epidemiol* 1994;23:1248-1255.
103. James WH. Further evidence that low androgen values are a cause of rheumatoid arthritis: the response of rheumatoid arthritis to serious life events. *Ann Rheum Dis* 1997;56:566.
104. Cutolo M, Masi AT. Do androgens influence the pathophysiology of rheumatoid arthritis? Facts and hypothesis. *J Rheumatol* 1998;25:1041-1047.
105. Cutolo M. Do sex hormones modulate the synovial macrophages in the rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 1997;56:281-284.
106. Dooley MA, Hogan SL. Environmental epidemiology and risk factors for autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:99-103.
107. Mayes MD. Epidemiologic Studies of Environmental Agents and Systemic Autoimmune Diseases. *Environ Health Perspect* 1999;107(suppl 5):743-748.



108. Hess E. Environmental chemicals and autoimmune disease: cause and effect. *Toxicology* 2002;181-182:65-70.
109. Criswell LA, Merlino LA, Cerhan JR, Mikuls TR, Mudano AS, Burma M, Folsom AR, Saag KG. Cigarette smoking and the risk of rheumatoid arthritis among postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. *Am J Med* 2002;112:465-471.
110. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, Epagelis EK, Tsifetaki N, Drosos AA. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:861-866.
111. Guerin B, Arfi S, Numeric P, Jean Baptiste G, Le Parc JM, Smadja D, Grollier Bois L. Polyarthrititis in HTLV-1 infected patients: a review of 17 cases. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62:21-28.
112. Newkirk MM, Watanabe Duffy KN, Leclerc J, Lambert N, Shiroky JB. Detection of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and herpes virus 6 in patients with rheumatoid arthritis with or without Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1994;33:317-322.
113. Schaefferbeke T, Gilroy C, Vernhes JP, Bebear CM, Bannwarth B, Bebear C, Taylor-Robinson D, Dehais J. Detection by PCR assays of mycoplasma fermentans (Mf), ureoplasma urealyticum (Uu) but not M penetrans (Mp) in synovial studies from patients with rheumatoid arthritis (RA) and other rheumatic disorders. *Arthritis Rheum* 1996;39(supp): S182.
114. Moreland LW, Koopman WJ. Infection as a cause of arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1991;3:639-649.



115. Buckley CD. Treatment of rheumatoid arthritis. *Science, medicine and future*. BMJ 1997;315:236-238.
116. Harris EJ. Rheumatoid arthritis. Philadelphia. WB Saunders 1997.
117. Smolen JS, Tohidast-Akrad M, Gal A, Kunaver M, Eberl G, Zenz P, et al. The role of T-lymphocytes and cytokines in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1996;25:1-4.
118. Nakagawa K, Brusica V, McColl G, Harrison LC. Direct evidence for the expression of multiple endogenous retroviruses in the synovial compartment in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:627-637.
119. Celis L, Vandevyver C, Geusens P, Dequeker J, Raus J, Zhang J. Clonal expansion of mycobacterial heat-shock protein reactive T-lymphocytes in the synovial fluid and blood of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1997;40:510-519.
120. Schaefferbeke T, Bebear CM, Clerc M, Lequen L, Bebear C, Dehais J. What is the role of mycoplasmas in human inflammatory rheumatic disorders? *Rev Rhum Engl Ed* 1999;66(suppl 1):23S-7S.
121. Burmester GR, Stuhlmu"ller B, Keyser G, Kinne RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid synovitis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum* 1997;40:5-18.
122. Harris ED. Rheumatoid arthritis: Pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1277-1289.
123. Holmdahl R, Jonsson R, Larsson P, Klareskog L. Early appearance of activated CD4+ T lymphocytes and class II



- antigen-expressing cells in the joints of DBA/1 mice immunized with type II collagen. *Lab Invest* 1988;58:53-60.
124. Colville-Nash P, Scott DGI. Angiogenesis and rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis* 1992;51:919-925.
  125. Edwards SW, Hallett MB. Seeing the woods for the trees: the forgotten role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Immunol Today* 1997;19:320-324.
  126. van den Berg W. The role of cytokines and growth factors in cartilage destruction of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;58:136-141.
  127. Young BJ, Mallya RK, Leslie RD, Clark CJ and Hamblin TJ. Antikeratin antibodies in rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1979;2: 97-99.
  128. Nienhuis R and Mandema E. A new serum factor in patients with rheumatoid arthritis: the antiperinuclear factor. *Ann Rheum Dis* 1964;23:302-305.
  129. Sebbag M, Simon M, Vincent C et al. The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1995;95:2672-2679.
  130. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB and van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101:273-281.





131. Vincent C, Nogueira L, Sebbag M et al. Detection of antibodies to deiminated recombinant rat filaggrin by enzyme-linked immunosorbent assay: a highly effective test for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2051-2058.
132. Aho K, Palosuo T, Heliovaara M et al. Antifilaggrin antibodies within "normal" range predict rheumatoid arthritis in a linear fashion. *J Rheumatol* 2000;27:2743-2746.
133. Hassfeld W, Steiner G, Hartmuth K et al. Demonstration of a new antinuclear antibody (anti-RA33) that is highly specific for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1515-1520.
134. Blass S, Meier C, Vohr HW et al. The p68 autoantigen characteristic of rheumatoid arthritis is reactive with carbohydrate epitope specific autoantibodies. *Ann Rheum Dis* 1998;57:220-225.
135. Despres N, Boire G, Lopez-Longo FJ and Menard HA. The Sa system: a novel antigen-antibody system specific for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:1027-1033.
136. Janeway C, Travers P, Walport M, Shlomchik M. *Immunobiology: the immune system in health and disease*: 5th ed. New York: Garland Publishing; 2001.
137. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Rheumatoid arthritis. *Cell* 1996;85:307-310.
138. Klimiuk PA, Yang H, Goronzy JJ, Weyand CM. Production of cytokines and metalloproteinases in rheumatoid synovitis in T cell dependent. *Clin immunol* 1999;90:65-78.



139. Vervoordeldong MG and Tak PP. Cytokines in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4:208-17.
140. Chu CQ, Field M, Feldman M and Maini RN. Localization of tumor necrosis factor alpha in synovial tissues and at the cartilage-pannus junction in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:1125-32.
141. Brennan FM, Field M, Chu CQ, Feldman M, Maini RN. Cytokine expression in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991;30(suppl 1):76-80.
142. Pettipher ER, Higgs GA, Henderson B. Interleukin-1 induces leukocyte infiltration and cartilage proteoglycan degradation in the synovial joint. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:1204-1208.
143. Benton HP, Tyler JA: Inhibition of cartilage proteoglycan synthesis by interleukin-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1988;154:421-428.
144. Hamilton JA. Hypothesis: In vitro evidence for the invasive and tumor-like properties of the rheumatoid pannus. *J Rheumatol* 1983;10:845-851.
145. Takahashi N, Matsubara T, Shibanuma N, Saegusa Y, Hirohata K. Basic fibroblast growth factor (bFGF) in synovial fluid and synovial cells of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34: 5118.
146. Peacock DJ, Banquerigo MLC, Brahn E. Angiogenesis inhibition suppresses collagen arthritis. *J Exp Med* 1992;175:1135-1138.



147. Brennan F, Chantry D, Jackson A, Maini R and Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989a;2:244-7.
148. Tessier P, Audette M, Cattaruzzi P, Mc Coll SR. Upregulation by tumor necrosis factor alpha of intracellular adhesion molecule 1 expression and function in synovial fibroblasts and its inhibition by glucocorticoids. *Arthritis Rheum* 1993;36:1528-1539.
149. Chin JE, Winterrowd GE, Krzesicki RF, Sanders ME. Role of cytokines in inflammatory synovitis: The coordinate regulation of intracellular adhesion molecule 1 and HLA class I and class II antigens in rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 1990;33:1776-1786.
150. Cope AP, Aderka D, Doherty M et al. Increased levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the sera and synovial fluid of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 1992;35:1160-1169.
151. Beutler B, Cerami A. Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med* 1987;316:479-485.
152. Roodman GD: Mechanisms of erythroid suppression in the anemia of chronic disease. *Blood cells* 1987;13:171-184.
153. Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin / tumor necrosis factor. *Lancet* 1989;ii:1122-1126.
154. Krane SM, Conca W, Stephenson ML, Amento EP, Goldring MB. Mechanisms of matrix degradation in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1990;580:340-54.



155. Dayer JM. The pivotal role of interleukin-1 in the clinical manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2003;42 Suppl 2:ii3-10.
156. Tsuboi M, Eguchi K, Kawakami A et al. Fas antigen expression on synovial cells was down-regulated by interleukin-1 beta. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;218:280-285.
157. Firestein GS, Alvaro-Gracia JM, Maki R et al. Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunology* 1990;144:3347-3353.
158. Houssiau FA, Devogelaer JP, van Damme J, Nagant de Deuxchaisnes C, van Snick J: Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 1988;31:784-788.
159. Kotake S, Sato K, Kim KJ, Takahashi N, et al. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res*, 1996;11:88-95.
160. Wong GG, Clark SC: Multiple actions of interleukin-6 within a cytokine network. *Immunol Today* 1988;9:137-139.
161. Ryu S, Lee JH, Kim SI. IL-17 increased the production of vascular endothelial growth factor in rheumatoid arthritis synoviocytes. *Clin Rheumatol* 2006;25(1):16-20. Epub 2005 Sep 15.
162. Miossec P, Navillat M, Dupuy d'Angeac A et al. Low levels of interleukin-4 and high levels of transforming growth factor beta in rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1180-7.



163. Horsfall AC, Butler DM, Marinova L et al. Suppression of collagen-induced arthritis by continuous administration of IL-4. *J Immunol* 1997;159:5687-5696.
164. Miossec P, Briolay J, Dechanet J et al. Inhibition of the production of proinflammatory cytokines and immunoglobulins by interleukin-4 in an ex vivo model of rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum* 1992;35:874-883.
165. van Roon JA, Lafeber FP, Bijlsma JW. Synergistic activity of interleukin-4 and interleukin-10 in suppression of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:3-12.
166. Miossec P, Chomarat P, Dechanet J et al. Interleukin-4 inhibits bone resorption through an effect on osteoclasts and proinflammatory cytokine in an ex vivo model of bone resorption in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:1715-1722.
167. Isomaki P, Luukkainen R, Toivanen P, Punnonen J. The presence of interleukin-13 in rheumatoid synovium and its anti-inflammatory effects on synovial fluid macrophages from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1693-1702.
168. Isomaki P, Punnonen J. Pro- and anti-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Med* 1997;29:499-507.
169. Katsikis PD, Chu CQ, Brennan FM, et al. Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis. *J Exp Med* 1994;179:1517-1527.



170. Wahl SM, Mc Cartney, Francis N, Mergenhagen SE: Inflammatory and immunomodulatory roles of TGF- $\beta$ . *Immunol Today* 1989;10:258-261.
171. Tashjian AH, Voekel EF, Lasaro M. Alpha and beta human transforming growth factors stimulate prostaglandin production and bone resorption in cultured mouse clavaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:4535-4538.
172. Hattersley G, Chambers TJ. Effects of transforming growth factor beta 1 on the regulation of osteoclastic development and function. *J Bone Miner Res* 1991;6:165-172.
173. Marusic A, Kalinowski JF, Harrison JR, Centrella M, Raisz LG, Lorenzo JA. Effects of transforming growth factor-b and IL-1 $\alpha$  on prostaglandin synthesis in serum deprived osteoblastic cells. *J Immunol* 1991;146:2633-2638.
174. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor b in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286-1292.
175. Greenwald RA. Oxygen radicals, inflammation and arthritis: Pathophysiological consideration and implications for treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1991;20:219-240.
176. Shingu M, Isayama T, Yasutake C. Role of oxygen radicals and IL-6 in IL-1 dependent cartilage matrix degradation. *Inflammation* 1994;18:613-623.
177. Newcombe HL, Bucknall RC, Edwards SW. Neutrophils isolated from the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis: Priming and activation in vivo. *Ann Rheum Dis* 1991;50:147-153.



178. Dean RT, Robert CR, Forni LG. Oxygen-centered free radicals can efficiently degrade the polypeptide of proteoglycans in whole cartilage. *Biosci Rep* 1984;4:1017-1026.
179. Halliwell B, Gutteridge JMC. The importance of free radicals and catalytic metalions in human diseases. *Mol Aspects Med* 1985;8:89-193.
180. Tsujimoto M, Yokota S, Vilcek J and Weissmann G. Tumor necrosis factor provokes superoxide anion generation from neutrophils. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;137:1094-1101.
181. Walakovits LA, Moore VL, Bhardway N, Gallick GS, Lark MW. Detection of stromelysin and collagenase in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and posttraumatic knee injury. *Arthritis Rheum* 1992;35:35-42.
182. Oleksyszyn J, Augustine AJ: Dithiocarbamates inhibit IL-1 induced cartilage degradation in bovine articular cartilage explants. *Inflam Res* 45: 215-217, 1996.
183. Majed O. Short analytical review. New insights into the Pathogenesis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;2:103-116.
184. Shingu M, Nagai Y, Isayama T, Naono T, Nobunaga M, Nagai Y: The effects of cytokines on metalloproteinase inhibitors (TIMP) and collagenase production by human chondrocytes and TIMP production by synovial cells and endothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1993;94:145-149.
185. Sewell KL, Trentham DE: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1993;341:283-286.



186. Schumacher HR Jr, Klippel JH, Koopman WJ. Primer on the Rheumatic Diseases Tenth Edition. Arthritis Foundation 1993;87-99.
187. Kingsley G, Panayi GS. Joint destruction in rheumatoid arthritis: biological bases. Clin Exp Rheum 1997;15(suppl 17):S3-S14.
188. Simon AK, Seipelte Sieper J. Divergent T cell cytokine patterns in inflammatory arthritis. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:8562-8566.
189. Dolhain RJ, Terhaar NT, Hoefakker S, Tak PP, Deley M, Claassen E, Breedveld FC, Miltenburg AM. Increased expression of interferon (INF)-gamma together with INF-gamma receptor in the rheumatoid synovial membrane compared with synovium of patients with osteoarthritis. Br J Rheumatol 1996;35:24032.
190. Rheumatoid arthritis, Etiology, Diagnosis and Treatment. Edited by PD Utsinger, NJ Zvaifler, GE Ehrlich. Philadelphia, JB Lippincott Co, pp 1-934, 1985.
191. Harris ED Jr. Mechanisms of disease: Rheumatoid arthritis-pathophysiology and implication for therapy. NEJM 1990;322:1277-1289.
192. Stevens CK, Blake DR, Merry P, et al. A comparative study by morphometry of the microvasculature in normal and rheumatoid synovium. Arthritis Rheum 1991;34:1508-1513.
193. Fleming A, Benn RT, Corbett M, et al. Early rheumatoid disease: patterns of joint involvement. Ann Rheum Dis 1976;35:361.





194. 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.
195. Hastings DE, Evans JA. Rheumatoid wrist deformities and their relation to ulnar drift. *J Bone Joint Surg* 1975;57A:930-934.
196. Chang LW, Gowans JDC, Granger CV, et al. Entrapment neuropathy of the posterior interosseous nerve. *Arthritis Rheum* 1972;15:350-352.
197. Gerber NJ, Dixon AStJ. Synovial cysts and juxta articular bone cysts. *Semin Arthritis Rheum* 1974;3:323-348.
198. 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.
199. Zikou AK, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Tsifetaki N, Tsampoulas C, Voulgari PV, Efremidis SC, Drosos AA. 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.
200. Emeson EE, Shen ML, Bell CG, Qureshi A. Inhibition of atherosclerosis in CD4 T-cell-depleted and nude (nu/nu) C57BL/6 hyperlipidemic mice. *Am J Pathol* 1996;149:675-685.
201. Rus HG, Niculescu F, Vlaicu R. Tumor necrosis factor-alpha in human arterial wall with atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991;89(2-3):247-254.



202. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991;251:788-791.
203. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362:801-809.
204. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T-cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986;6:131-138.
205. Report of the Working Group of Arteriosclerosis of the National Heart, Lung, and Blood Institute (1981) DHEW No. (NIH) 82-2035, vol 2, US Government Printing Office, Washington, DC.
206. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis -- an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
207. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1997;100:2680-2690.
208. Schwartz CJ, Valente AJ, Kelley JL, Sprague EA, Edwards EH. Thrombosis and the development of atherosclerosis: Rokitansky revisited. *Semin Thromb Hemost* 1988;14(2):189-195.
209. Ross R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *NEJM* 1999;340:115-126.
210. Benditt EP. The origin of atherosclerosis. *Sci Am* 1977;236:74-85.



211. Steinberg D. Modified forms of low-density lipoprotein and atherosclerosis. *J Intern Med* 1993;233:227-232.
212. Noll G. Pathogenesis of atherosclerosis: a possible relation to infection. *Atherosclerosis* 1998;140 Suppl 1:S3-9.
213. Stary HC. Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults. *Arteriosclerosis* 1983;3:471A.
214. Busse R, Fleming I. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Vasc Res* 1996;33:181-194.
215. Takeya M, Yoshimura T, Leonard EJ, Takahashi K. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic lesions by an anti-monocyte chemoattractant protein-1 monoclonal antibody. *Hum Pathol* 1993;24:539-543.
216. Khoo JC, Miller E, McLoughlin P, Steinberg D. Enhanced macrophage uptake of low density lipoprotein after self-aggregation. *Arteriosclerosis* 1988;8:348-358.
217. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: a review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831-842.
218. Shashkin P, Dragulev B, Ley K. Macrophage differentiation to foam cells. *Curr Pharm Des* 2005;11:3061-3072.
219. Stocker R, Keaney JF Jr. New insights on oxidative stress in the artery wall. *J Thromb Haemost* 2005;3:1825-1834.
220. Cybulsky MI, Iiyama K, Zhu H, Li S, Chen M, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest* 107 (2001), pp. 1255-1262.



221. Choudhury RP, Lee JM, Greaves DR. Mechanisms of disease: macrophage-derived foam cells emerging as therapeutic targets in atherosclerosis. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:309-315.
222. Libby P, Ridker MP, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis, *Circulation* 105 (2002), pp. 1135-1143.
223. Michelsen KS, Doherty TM, Shah PK, Arditi M. TLR signaling: an emerging bridge from innate immunity to atherogenesis. *J Immunol* 2004;173:5901-5907.
224. Han J, Ulevitch RJ. Limiting inflammatory responses during activation of innate immunity. *Nat Immunol* 2005;6:1198-1205.
225. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-1695.
226. Palinski W, Napoli C. Unraveling pleiotropic effects of statins on plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(11):1745-1750.
227. Binder CJ, Silverman GJ. Natural antibodies and the autoimmunity of atherosclerosis. *Springer Semin Immunopathol* 2005;26:385-404.
228. de Beer FC et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Br Heart J* 1982;47:239-243.
229. Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000;84:149-161.
230. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Metaanalysis of prospective studies. *Circulation* 2000;102:1082-1085.



231. Maresca G, et al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:1368-1377.
232. Stec JJ, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000;102:1634-1638.
233. Ridker PM, et al. Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2149-2153.
234. Ridker PM, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101:1767-1772.
235. Chambers JC, et al. Homocysteine, a novel risk factor for vascular disease. *J R Soc Med* 2001;94:10-13.
236. Klerk M, et al. MTHFR 677C—>T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288:2023-2031.
237. van Ede, AE, et al. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:658-665.
238. Choi HK, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359:1173-1177.
239. Weyand CM, Bryl E, Goronzy JJ. The role of T cells in rheumatoid arthritis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000;48:429-435.



240. Liuzzo G, Goronzy JJ, Yang H, Kopecky SL, Holmes DR, Frye RL, et al. Monoclonal T-cell proliferation and plaque instability in acute coronary syndromes. *Circulation* 2000;101:2883-2888.
241. Salonen JT, Yla-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992;339:883-887.
242. Puurunen M, Manttari M, Manninen V, Tenkanen L, Alfthan G, Ehnholm C, et al. Antibody against oxidized low-density lipoprotein predicting myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1994;154: 2605-2609.
243. Wu R, Nityanand S, Berglund L, Lithell H, Holm G, Lefvert AK. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:3159-163.
244. Cvetkovic TJ, Wallberg-Jonsson S, Ahmed E, et al. Increased levels of autoantibodies against copper-oxidized low density lipoprotein, malondialdehyde-modified low density lipoprotein and cardiolipin in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:988-995.
245. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-168.
246. Seifert PS, Hugo F, Hansson GK, Bhakdi S. Prelesional complement activation in experimental atherosclerosis. *Lab Invest* 1989;60: 747-754.



247. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function events of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000;7:64-69.
248. Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt EP. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:3186-190.
249. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.
250. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1347-1352.
251. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98:2241-2247.
252. Pottinger BE, Read RC, Paleolog EM, Higgins PG, Pearson JD. Von Willebrand factor is an acute phase reactant in man. *Thromb Res* 1989;53:387-394.
253. Bevilacqua MP, Schleef RR, Gimbrone MA Jr, Loskutoff DJ. Regulation of the fibrinolytic system of cultured human vascular endothelium by interleukin 1. *J Clin Invest* 1986;78:587-591.



254. McEntegart A, Capell HA, Creran D, Rumley A, Woodward M, Lowe GD. Cardiovascular risk factors, including thrombotic variables, in a population with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:640-644.
255. Wallberg-Jonsson S, Cederfelt M, Rantapaa Dahlqvist S. Hemostatic factors and cardiovascular disease in active rheumatoid arthritis: an 8 year followup study. *J Rheumatol* 2000;27:71-75.
256. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-1406.
257. Bots ML, Hofman A, De Jong PT, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam Study. *Ann Epidemiol* 1996;6:147-153.
258. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991;134:250-256.
259. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1075-1079.
260. Li R, Cai J, Tegeler C, Sorlie P, Metcalf PA, Heiss G. Reproducibility of extracranial carotid atherosclerotic lesions assessed by B-mode ultrasound: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:791-799.





261. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1245-1249.
262. Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, et al. Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000;85:949-952.
263. Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of Arterial disease). *Circulation* 1999;100:951-957.
264. Alkaabi JK, Ho M, Levison R, Pullar T, Belch JJ. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:292-297.
265. Kumeda Y, Inaba M, Goto H, Nagata M, Henmi Y, Furumitsu Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1489-1497.
266. Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BH, Lee HC, Nam CM, Lee SK. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46:1714-1719.
267. del Rincon I, Williams K, Michael PS, Freeman LG, O'Leary HD, Escalante A. Association Between Carotid Atherosclerosis and Markers of Inflammation in Rheumatoid Arthritis Patients and Healthy Subjects. *Arthritis Rheum* 2003;48:1833-1840.



268. Lakatos J, Harsagyi A. Serum total, HDL, LDL cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem* 1988;21:93-96.
269. Lazarevic MB, Vitic J, Mladenovic V, Myones BL, Skosey JL, Swedler WI. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1992;22:172-178.
270. Svenson KL, Lithell H, Hallgren R, Selinus I, Vessby B. Serum lipoprotein in active rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory arthritides. I. Relativity to inflammatory activity. *Arch Intern Med* 1987;147:1912-1916.
271. Rantapaa-Dahlqvist S, Wallberg-Jonsson S, Dahlen G. Lipoprotein (a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:366-368.
272. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Seo HS, Song GG. Lipoprotein(a) and lipids in relation to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000;19:324-325.
273. de Grooth G, et al. A review of CETP and its relation to atherosclerosis. *J Lipid Res*, 2004. 45: p. 1967-1974.
274. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y. Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:443-447.
275. Park YB, Lee SK, Lee WK, Suh CH, Lee CW, Lee CH, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999;26:1701-1704.
276. Wallace DJ, Metzger AL, Stecher VJ, Turnbull BA, Kern PA. Cholesterol-lowering effect of hydroxychloroquine in patients



- with rheumatic disease: reversal of deleterious effects of steroids on lipids. *Am J Med* 1990;89:322-326.
277. Tam LS, Gladman DD, Hallett DC, Rahman P, Urowitz MB. Effect of antimalarial agents on the fasting lipid profile in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000;27:2142-2145.
278. Petri M, Lakatta C, Magder L, Goldman D. Effect of prednisone and hydroxychloroquine on coronary artery disease risk factors in systemic lupus erythematosus: a longitudinal data analysis. *Am J Med* 1994;96:254-259.
279. Powrie JK, Shojaee-Moradie F, Watts GF, Smith GD, Sonksen PH, Jones RH. Effects of chloroquine on the dyslipidemia of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1993;42:415-419.
280. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. *Lupus* 1996;5 Suppl 1:S16-22.
281. Munro R, Morrison E, McDonald AG, Hunter JA, Madhok R, Capell HA. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:374-377.
282. Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: A prospective study. *Am J Med* 2000;113(15):188-193.
283. Singh G, Triantafolopoulos G. Epidemiology of NSAID-induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol Suppl* 1999;26:18-24.



284. Kirwan JR and the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:142-146.
285. del Rincon I, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):3813-22. Erratum in: *Arthritis Rheum* 2005;52:678.
286. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3360-3370.
287. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P, Zeidler H. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:3371-3380.
288. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346.
289. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Papadopoulos IA, et al. Disease modifying antirheumatic drugs in early rheumatoid arthritis. A long term observational study. *J Rheumatol* 2002;29:261-266.



290. Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, et al. The effect of folic acid supplementation on the toxicity of low-dose methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:9-18.
291. Drosos AA, Voulgari PV, Papadopoulos IA, et al. Cyclosporine A in the treatment of early rheumatoid arthritis. A prospective randomized 24-month study. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:695-701.
292. Drosos AA, Voulgari PV, Katsaraki A, et al. Influence of cyclosporine A on radiological progression in early rheumatoid arthritis patients : a 42-months prospective study. *Rheumatol Int* 2000;19:113-118.
293. Strand V, Cohen S, Schiff M, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. *Arch Intern Med* 1999;159:2542-2550.
294. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-141.
295. O'Dell JR, Haire CE, Erikson N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334:1287-1291.
296. Hider SL, Buckley C, Silman AJ, et al. Factors influencing response to disease modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis. (editorial). *J Rheumatol* 2005;32:11-16.



297. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis and other immune mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(suppl III):ii2-ii9.
298. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000;59:1341-1359.
299. Mohan AK, Coté TR, Siegel JN, Braun MM. Infections complications of biologic treatments of rheumatoid arthritis. *Cur Opin Rheumatol* 2003;15:179-184.
300. Keystone EC. Advances in targeted therapy: Safety of biological agents. *Ann Rheum Dis* 2003;62 (suppl II): ii34-ii36.
301. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:149-155.
302. Moreland LW, Schiff MH, Scott BW. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1999;130:478-486.
303. Bang LM, Keating GM. Adalimumab: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Biodrugs* 2004;18(2):121-139.
304. Hochberg MC, Tracy JK, Hawkins-Half M, Flores RH. Comparison of the efficacy of the tumor necrosis factor a blocking agents adalimumab, etanercept, and infliximab when added to methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62 (suppl II): ii13-ii16.
305. Flendrie M, Creemens MCW, Welsing PMJ, et al. Survival during treatment with tumor necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(suppl II):ii30-ii33.



306. Temekonidis TI, Georgiadis AN, Alamanos Y, et al. Infliximab treatment in combination with cyclosporine A in patients with severe refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:822-825.
307. Drosos AA. Newer immunosuppressive drugs. Their potential role in rheumatoid arthritis therapy. *Drugs* 2002;62:891-907.
308. van Doornum S, McColl G, Wicks PI. Accelerated atherosclerosis. An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46:862-873.
309. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *JAMA* 1986;256:2835-2838.
310. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, Thomas HE, Stamler J, Hulley SB, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986;112:825-836.
311. Manninen V, Elo MO, Frick MH, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988;260:641-651.
312. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA, Whiteman MK, Langenberg P, Bachorik PS, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001;161:1413-1419.



313. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE, et al. Influence of glucocorticoid and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:842-845.
314. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001;44:2737-2745.
315. Wallberg-Jonsson S, Dahlen GH, Nilsson TK, Ranby M, Rantapaa-Dahlqvist S. Tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-1 and von Willebrand factor in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1993;12:318-324.
316. Lorber M, Aviram M, Linn S, Scharf Y, Brook JG. Hypocholesterolaemia and abnormal high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1985;24:250-255.
317. Frati E, Castagna ML, Bacarelli MR, Fioravanti A, Giordano N, Taddeo A, et al. Plasma levels of apolipoprotein and HDL-cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1984;60:1791-1796.
318. Tsimihodimos V, Karabina S-AP, Tambaki A, Bairaktari E, Miltiadous G, Goudevenos JA, et al: Altered distribution of PAF-acetylhydrolase activity between LDL and HDL as a function of the severity of hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 2002;43:256-263.
319. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in





- plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
320. Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM, et al. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990;49:916-920.
321. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, et al. Comparison and evaluation of a disease activity index for use in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1990;29:111-115.
322. Prevoo MLL, van Riel PLCM, van't Hof MA, et al. Validity and reliability of joint indices: a longitudinal study in patients with recent onset rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1993;32:589-594.
323. Prevoo MLL, van't Hof MA, Kuper MA, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts: development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44-48.
324. Smolen SJ, Breedveld CF, Burmester RG, et al. Consensus statement on the initiation and continuation of tumor necrosis factor blocking therapies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:504-505.
325. Alamanos Y, Drosos A. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmune Rev* 2005;4 :130-136.
326. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *NEJM* 1997;336:973-979.



327. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *NEJM* 2000;342:836-843.
328. Rossner S, Lofmark C. Dyslipoproteinaemia in patients with active, chronic polyarthritis. A study on serum lipoproteins and triglyceride clearance (intravenous fat tolerance test). *Atherosclerosis* 1997;28:41-52.
329. Yoo HW. Dyslipoproteinaemia in patients with active rheumatoid arthritis: Effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol* 2004;31:1746-1753.
330. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002;4:R5.
331. Boki KA, Panayi GS, Vaughan RW, et al. HLA class II sequence polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in Greeks. The HLA-DRB shared epitope hypothesis accounts for the disease in only a minority of Greek patients. *Arthritis Rheum* 1992;35:749-755.
332. Drosos AA, Luchbury JS, Panayi GS, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiological and serological study. *Arthritis Rheum* 1992;35:745-748.



333. Drosos AA, Moutsopoulos HM. Rheumatoid arthritis in Greece: clinical, serological, and genetic considerations. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:S7-S12.
334. Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum* 1992;35:138-145.
335. Sany J, Anaya JM, Lussiez V, Couret M, Combe B, Daures JP. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: a prospective open longterm study of 191 cases. *J Rheumatol* 1991;18:1323-1327.
336. Weinblatt ME, Weissman BN, Holdsworth DE, Fraser PA, Maier AL, Falchuk KR, Coblyn JS. Long-term prospective study of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. 84-month update. *Arthritis Rheum* 1992;35:129-137.
337. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:14-21.
338. Rewald E, de las Mercedes Francischetti M. Methotrexate treatment and mortality in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2002;360:1097.
339. Situnayake R, Kitas G. Dyslipidemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:341-342.
340. Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive



- rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997;24:445-451.
341. Raynauld JP, Wolfe F, Sibley JT, Fries JF. Mortality by cardiovascular disease and use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis (abstract). *Arthritis Rheum* 1993;36(suppl 9):S193.
342. Badimon J.J. et al. Role of high density lipoproteins in the regression of atherosclerosis. *Circulation* 1992;86(Suppl III):III-86-III-94.
343. Symmons DP, Jones MA, Scott DL, Prior P. Longterm mortality outcome in patients with rheumatoid arthritis: early presenters continue to do well. *J Rheumatol* 1998;25:1072-1077.
344. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ* 1985;290:1797-1799.
345. Isomaki HA, Mutru O, Koota K. Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1975;4: 205-208.
346. Jonnson SW, Backman C, Jonnson O et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28:2597-2602.
347. Kushner I. Erythrocyte sedimentation rate and the acute phase response. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders, Philadelphia 1989, p. 719-727.
348. Esmon CT. Does inflammation contribute to thrombotic events? *Haemostasis* 2000;30 (suppl 2):34-40.



349. Blackburn WD Jr. Validity of acute phase proteins as markers of disease activity. *J Rheumatol Suppl* 1994;42:9-13.
350. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-424.
351. Gonzalez AM, Gonzalez C, Pineiro A et. al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32:1219-23.

