

Υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Επίδραση της ανοσοπαρέμβασης: προοπτική συγκριτική μελέτη

Α. Ν. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ¹
Π. Β. ΒΟΥΛΓΑΡΗ¹
Ι. ΑΛΑΜΑΝΟΣ²
Μ. Ι. ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ³
Α. Δ. ΤΣΕΛΕΠΗΣ⁴
Α. Α. ΔΡΟΣΟΣ¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης: Τα τελευταία χρόνια η πρώιμη αθηροσκλήρυνση και η καρδιαγγειακή νόσος αναγνωρίζονται ως το κύριο αίτιο αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ). Σκοπός της μελέτης είναι να μελετήσουμε την υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ.

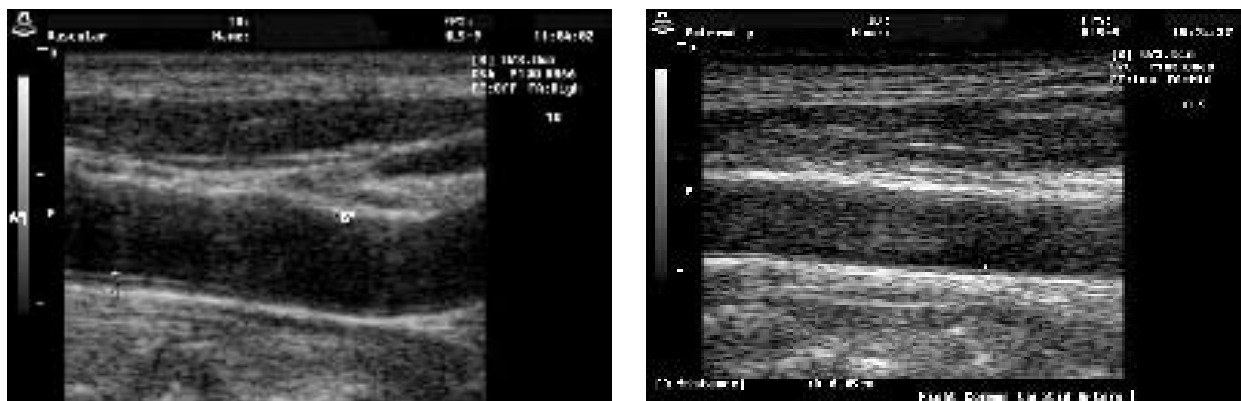
Υλικό και μέθοδοι: Μελετήσαμε 40 ασθενείς που πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR). Όλοι οι ασθενείς είχαν διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους, χωρίς να προηγηθεί χρήση τροποποιητικών φαρμάκων της νόσου (DMARDs) ή/και στεροειδών. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη οι καπνιστές και οι ασθενείς που πληρούσαν τους κλασικούς παράγοντες αθηροσκλήρυνσης. Προσδιορίστηκε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών τόσο κατά την έναρξη της μελέτης, όσο και ένα χρόνο μετά τη θεραπεία. Η ολική χοληστερόλη (TC), τα τριγλυκερίδια (TG), και η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL-C), προσδιορίστηκαν με ενζυμικές μεθόδους. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL-C) υπολογίστηκε με τη μέθοδο του Friedewald και συν. Η μέτρηση της πάχυνσης του ενδοθηλίου του έσω μέσου χιτώνα (IMT) προσδιορίστηκε με ψηφιακή ανάλυση φωτογραφιών των κοινών καρωτίδων, που διενεργήθηκε σε υπερηχοτομογράφο υψηλής ανάλυσης – διπλής διάστασης (7.5-MHz Acuson Phillips, Germany) στην έναρξη και το τέλος της μελέτης. Η ενεργότητα της νόσου προσδιορίστηκε με τη μέτρηση της κλίμακας για την

¹Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας,

²Τμήμα Υγιεινής και Επιδημιολογίας,

³Τομέας Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή και

⁴Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα



Εικόνα 1. Υπερηχογράφημα δεξιάς κοινής καρωτίδας πριν τη θεραπεία (IMT=0,15 cm) (A) και μετά τη θεραπεία (IMT=0,05 cm) (B). Παρατηρείται μείωση της πάχυνσης του ενδοθηλίου.

ενεργότητα της νόσου σε 28 αρθρώσεις (DAS-28) και η κλινική βελτίωση με τα κριτήρια απόκρισης ACR 20% και 50%. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με ομάδα ελέγχου 45 υγιών εθελοντών. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με μεθοτρεξάτη (MTX) (0,2 mg/kg/εβδομάδα) και πρεδνιζόνη (7,5 mg/ημέρα).

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμμετείχαν 30 γυναίκες και 10 άνδρες με μέση ηλικία $53,6 \pm 15,3$ χρόνια και διάρκεια νόσου $0,8 \pm 0,3$. Ο αθηρογόνος λόγος TC/HDL-C ήταν αυξημένος στους ασθενείς με πρώιμη PA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και ελαττώθηκε ένα χρόνο μετά τη θεραπεία ($p < 0,001$). Οι IMTs των κοινών καρωτίδων ήταν σημαντικά αυξημένες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($0,82 \pm 0,29$ vs $0,57 \pm 0,11$, $p < 0,05$) και μειώθηκαν σημαντικά ένα χρόνο μετά τη θεραπεία ($0,82 \pm 0,29$ vs $0,63 \pm 0,196$, $p < 0,001$). Επιπρόσθετα, η διαφορά των IMTs πριν, και μετά τη θεραπεία, συσχετίσθηκε με τη διαφορά της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων ($p < 0,05$). Ποσοστό 82% των ασθενών πληρούσαν τα κριτήρια απόκρισης ACR 20%, ενώ ποσοστό 75% πληρούσε τα κριτήρια ACR 50% στο τέλος της μελέτης. Τέλος, ένα χρόνο μετά τη θεραπεία, υπήρξε σημαντική βελτίωση του δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS-28 ($5,8 \pm 0,94$ vs $2,5 \pm 0,82$, $p < 0,03$).

Συμπεράσματα: Το αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ και η πρώιμη αθηροσκλήρυνση είναι κλινικά

χαρακτηριστικά της πρώιμης PA, που βελτιώνονται μετά τη θεραπεία. Η πρώιμη ανοσοπαρέμβαση και ο έλεγχος της ενεργότητας της νόσου, μπορεί να ελαττώσουν τον κίνδυνο αθηροσκλήρυνσης και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους ασθενείς με πρώιμη PA.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(3):265-274

Όροι ευρετηρίου: ρευματοειδής αρθρίτιδα, δυσλιπιδαιμία, DAS-28, πάχυνση ενδοθηλίου, πρώιμη ανοσοπαρέμβαση, αθηροσκλήρυνση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογικές μελέτες των τελευταίων δεκαετιών έδειξαν ότι, η πρώιμη στεφανιαία και η καρδιαγγειακή νόσος (CVD) είναι οι κύριες αιτίες αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας, στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA).¹⁻⁵ Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου δεν επαρκούν για να εξηγήσουν την αυξημένη θνησιμότητα των ασθενών με PA.⁶ Η διαταραχή του ανοσολογικού συστήματος (Th1 φαινότυπος) που παρατηρείται στους ασθενείς με χρόνια και αθεράπευτη φλεγμονώδη νόσο, μπορεί να συμβάλει στη διαδικασία πρώιμης αθηροσκλήρυνσης στους ασθενείς με PA.⁷ Ένας μηχανισμός ίσως είναι η διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών με ενεργή νόσο, που είναι από τους παράγοντες κινδύνου

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΙΜΗ ΡΑ ΚΑΙ ΤΗΣ ΟΜΑΔΑΣ ΕΛΕΓΧΟΥ

	Ασθενείς στην έναρξη της θεραπείας (n=40)	Ασθενείς μετά την θεραπεία (n=40)	Ομάδα ελέγχου (n=45)
Φύλο, Α/Γ	10/30	10/30	15/30
Ηλικία, έτη	53,1±13,4	54,1±14,2	52,2±11,7
BMI, Kg/m ²	25,5±3,3	25,8±3,1	25,8±7,7

της καρδιαγγειακής νόσου.⁸ Πρόσφατες μελέτες εστιάζουν στο ρόλο της φλεγμονής τόσο στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση,^{9,10} όσο και στην αύξηση του πάχους του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων που παρατηρείται σε ασθενείς με ΡΑ.¹¹ Άλλοι παράγοντες για CVD στη ΡΑ είναι η χρόνια χρήση κορτικοστεροειδών, η όψιμη διάγνωση της νόσου, οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις και η χρήση τροποποιητικών φαρμάκων της νόσου (DMARDs), όπως η μεθοτρεξάτη (MTX) και η κυκλοσπορίνη Α.¹² Επιπρόσθετα, μελέτες δείχνουν ότι η ΡΑ πρέπει να θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας CVD.⁸

Το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ενεργό νόσο, χαρακτηρίζεται κυρίως από ελαττωμένα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C), ενώ είναι αμφιλεγόμενα τα αποτελέσματα μελετών για τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης (TC) και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL-C).^(8,13-17) Σημαντικό επίσης είναι το γεγονός ότι, η ελάττωση των επιπέδων της HDL-C έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του λόγου TC/HDL-C, που θεωρείται αθηρογόνος δείκτης CVD.¹³ Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με πρώιμη ΡΑ χαρακτηρίζονται από αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ το οποίο βελτιώνεται μετά τη θεραπεία.¹⁸ Έως σήμερα, δεν έχουν αναφερθεί μελέτες αναφορικά με την παρουσία αθηροσκλήρυνσης στην πρώιμη ΡΑ.

Σκοπός της μελέτης, είναι να διερευνήσουμε την υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, τη σχέση της με το λιπιδαιμικό προφίλ και τους δείκτες συστηματικής φλεγμονής.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Μελετήσαμε 40 ασθενείς με πρώιμη ΡΑ που πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια του ACR 1987 και με διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους.¹⁹ Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν κατά τακτά χρονικά διαστήματα σύμφωνα με προσχεδιασμένο πρωτόκολλο και για διάστημα 1 έτους στη ρευματολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

Κριτήρια εισόδου στη μελέτη

Συμμετείχαν 40 ασθενείς, οι οποίοι προσήλθαν στα εξωτερικά ιατρεία της ρευματολογικής κλινικής από τον Ιανουάριο του 2003 έως το Σεπτέμβριο του 2005. Όλοι οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια κατάταξης του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) 1987 για τη ΡΑ και είχαν πρώιμη νόσο διάρκειας μικρότερης του ενός έτους, χωρίς να προηγηθεί λήψη DMARDs και/ή στεροειδών συστηματικά.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με ιστορικό αθηροσκλήρυνσης, καπνιστές, ασθενείς με νοσήματα που επηρεάζουν το λιπιδαιμικό προφίλ, όπως σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμό, νοσήματα του ήπατος και των νεφρών, σύνδρομο Cushing, παχυσαρκία (δείκτης μάζας σώματος [BMI] >30) και ιστορικό οικογενούς δυσλιπιδαιμίας. Τέλος, αποκλείστηκαν ασθενείς που λάμβαναν υπολιπιδαιμική θεραπεία, β-αποκλειστές, αντισυλληπτικά από το στόμα, οιστρογόνα, προγεστερόνη, θυροξίνη, και βιταμίνη Ε.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΙΜΗ ΡΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

	Ασθενείς στην έναρξη της θεραπείας (n=40)	Ασθενείς μετά την θεραπεία (n=40)	Ομάδα ελέγχου (n=45)
ΡΠ, +/-	32/8	30/10	0/0
CRP, mg/dl	28,4±21,3	5,6±5,2 ^{***}	3,1±2,3
ΤΚΕ, mm/h	46,0±21,0	11,6±5,7 ^{***}	6,1±3,1
DAS-28	5,8±1,0	2,8±1,1 ^{***}	
TC, mg/dl	217,5±49,3 [*]	227,2±41,9 ^{****}	189,8±33,4
LDL-C, mg/dl	141,2±41,3 [*]	140,1±31,8	127,8±31,9
HDL-C, mg/dl	46,9±12 ^{**}	59,8±12,8 ^{***}	50,2±7,6
TG, mg/dl	132,4±57,1 [*]	130,2±56,7	97,5±27,9
Non-HDL-C, mg/dl	171,4±45,7 [*]	169,4±36,4	140,2±31,2
TC/HDL-C	5,0±1,1 [*]	3,9±0,9 [*]	3,7±1,0
LDL-C/HDL-C	3,0±1,0 [*]	2,4±0,6 [*]	2,5±0,8
ApoB, mg/dl	103,0±28,0 [*]	105,0±30,0	93,0±19,0
ApoA-I, mg/dl	127,0±27,0 ^{**}	152,0±22,0 [*]	144,0±23,0

Οι τιμές ^{*}p<0,001 και ^{**}p<0,01 αντιπροσωπεύουν τις συγκρίσεις με την ομάδα ελέγχου και οι τιμές ^{***}p<0,001 ^{****}p<0,05 τις συγκρίσεις με τις τιμές κατά την έναρξη της μελέτης.

Ομάδα ελέγχου

Στη μελέτη συμμετείχαν 45 μη καπνιστές υγιείς εθελοντές (30 γυναίκες και 15 άνδρες), οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Επιλέχθηκαν ανάμεσα από ομάδα αιμοδοτών τους τελευταίους δύο μήνες της μελέτης. Όλοι οι εθελοντές πληρούσαν τα ίδια κριτήρια αποκλεισμού με τους ασθενείς της μελέτης. Κανένας από αυτούς δεν ανέφερε ιστορικό CAD. Η ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοιας ηλικίας και φύλου με την ομάδα των ασθενών. Δεν υπήρχε μεταβολή του βάρους τους τελευταίους 3 μήνες πριν την είσοδο στη μελέτη.

Μέθοδοι

Σχεδιασμός της μελέτης

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν MTX (0.2 mg/kg/εβδομάδα, μέσος όρος ± σταθερή απόκλιση 15,5±1,3) και πρεδνιζόνη (7,5 mg/day). Το δοσολογικό σχήμα της MTX παρέμεινε σταθερό κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενώ η πρεδνιζόνη ελαττώθηκε σύμφωνα με την κλινική απόκριση των ασθενών.

Η ενεργότητα της νόσου μετρήθηκε με το δείκτη DAS-28 (μέτρηση της κλίμακας ενεργότητας της νόσου σε 28 αρθρώσεις),²⁰ ενώ η κλινική απόκριση αξιολογήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια απόκρισης ACR 20% και 50%.²¹ Όλοι οι ασθενείς αξιολογούνταν κάθε μήνα για το πρώτο τρίμηνο και κάθε μεσοδιάστημα τριών μηνών μέχρι το τέλος της μελέτης.

Συλλογή του αίματος και εργαστηριακή αξιολόγηση

Διενεργήθηκε πλήρης κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε πλήρη αιματολογικό έλεγχο (γενική αίματος, τύπος λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπετάλια), έλεγχο της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, ηλεκτρολύτες ορού και γενική ούρων. Τέλος μετρήθηκαν τα επίπεδα της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και ο IgM ρευματοειδής παράγοντας (ΡΠ).

Προσδιορίστηκε επίσης, το λιπιδαιμικό προφίλ

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΙΜΗ ΡΑ ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ

	Ασθενείς στην έναρξη της θεραπείας (n=40)	Ασθενείς μετά την θεραπεία (n=40)	Ομάδα ελέγχου (n=45)
IMT			
Δεξιά κοινή καρωτίδα, mm (μέση ± SD)	0,82±0,35*	0,64±0,15*	0,57±0,11
Αριστερή κοινή καρωτίδα, mm (μέση ± SD)	0,79±0,35*	0,61±0,16*	0,56±0,15
Καρωτιδικές πλάκες, Α/Γ	1/2	1/2	1/1

Οι τιμές *p<0,0001 αντιπροσωπεύουν τις συγκρίσεις με την ομάδα ελέγχου κατά την έναρξη και το τέλος της μελέτης.

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, προσδιορίστηκαν η TC, η HDL-C τα TG, η LDL-C με τη μέθοδο Friedewald²² και η non-HDL χοληστερόλη. Τέλος προσδιορίστηκαν τα επίπεδα στον ορό της απολιποπρωτεΐνης Β (ΑpoB), και της απολιποπρωτεΐνης Α-I (ΑpoA-I).

Προσδιορισμός της IMTs των κοινών καρωτίδων

Η μέτρηση του πάχους του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων των ασθενών και των υγιών εθελοντών έγινε με υπερηχοτομογράφημα υψηλής ανάλυσης διπλής διάστασης, ηλεκτρικής γραμμικής εκπομπής (7.5 MHz Acuzon Phillips, Germany). Η εξέταση έγινε χωρίς να γνωρίζει ο εξεταστής τη βασική νόσο, ούτε τη βαρύτητα αυτής.

Οι ασθενείς εξετάστηκαν με τοποθέτηση τους σε ύπτια θέση και έκταση του αυχένα και της κάτω γνάθου σε στροφή αντίθετη από αυτή του εξεταστή. Οι μετρήσεις της πάχυνσης του ενδοθηλίου του έσω μέσου χιτώνα (IMTs) των κοινών καρωτίδων, διενεργήθηκαν σε απόσταση 1 cm από το διχασμό τους και στο οπίσθιο τοίχωμα. Επιπρόσθετα, εκτιμήθηκε η παρουσία αθηροσκληρυντικής πλάκας στους ασθενείς και την ομάδα ελέγχου. Η αθηρωματική πλάκα ορίστηκε, ως

η ευκρινής (>1,5 mm) προβολή στον αγγειακό αυλό ή ως περιορισμένη περιοχική ηχογένειας με οπίσθιο ηχογενετικό ίχνος. Η μέτρηση των IMTs της αριστερής καρωτίδας έγινε σε 3 σημεία. Τα σημεία αυτά ήταν οι περιοχές με τη μεγαλύτερη πάχυνση και η μέτρηση περιλάμβανε απόσταση 1 cm από τα όρια της. Οι απόλυτες τιμές προσδιορίστηκαν σε χιλιοστόμετρα.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό υπολογιστικό πρόγραμμα STATISTICA, έκδοση 5.1. Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων χρησιμοποιήθηκε το t test. Η συσχέτιση μεταξύ των μεταξυ των μεταβλητών εκτιμήθηκε με το συντελεστή συσχέτισης Pearson. Εφαρμόστηκε επίσης πολλαπλή παλίνδρομη ανάλυση με εξαρτημένη μεταβλητή για τη συσχέτιση των IMTs της δεξιάς κοινής καρωτίδας. Η τιμή του p<0,05 θεωρήθηκε ως στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Συνολικά εξετάστηκαν 49 ασθενείς. Από αυτούς οι 5 ήταν καπνιστές, 2 είχαν υπέρταση και λάμβαναν β-αποκλειστές και διουρητικά, ένας είχε σακχαρώδη διαβήτη και ένας είχε υποθυρεοειδισμό. Έτσι πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΠΟΛΛΑΠΛΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗ ΑΝΑΛΥΣΗ. ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ: ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΩΝ ΙΜΤΣ ΤΩΝ ΚΟΙΝΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΗΝ ΕΝΑΡΞΗ ΚΑΙ ΣΤΟ ΤΕΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

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
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
ApoA-I	-0,02	0,06
ApoB	0,07	-0,08
Lp(a)	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

στη μελέτη 40 ασθενείς. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών και της ομάδας ελέγχου. Μεταξύ των ομάδων δεν υπήρχαν διαφορές στην ηλικία, το φύλο, ούτε και στις τιμές του BMI. Στους ασθενείς με πρώιμη PA παρατηρήσαμε ήπια δυσλιπιδαιμία σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η οποία εκφράζεται με αυξημένα επίπεδα των αρχικών τιμών της TC, LDL-C, non-HDL-C, TG και apoB. Επιπρόσθετα, τα επίπεδα στον ορό της HDL-C και της ApoA-I, ήταν ελαττωμένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ως επακόλουθο, ο αθηρογόνος λόγος TC/HDL-C και LDL-C/HDL-C, ήταν σημαντικά αυξημένος στους ασθενείς με πρώιμη PA συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Πίνακας 2). Τέλος, τα επίπεδα της TKE και CRP ήταν αυξημένα στους ασθενείς με πρώιμη PA, ενώ 32 ασθενείς (80%) είχαν θετικό ΡΠ.

Μετά από ένα χρόνο θεραπείας, τα επίπεδα της TKE, CRP όπως και του δείκτη DAS-28 ελατ-

τώθηκαν σημαντικά (Πίνακας 2). Επιπλέον, τα επίπεδα στον ορό της HDL-C και TC αυξήθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία συγκριτικά με τις αρχικές τιμές. Έτσι, οι αθηρογόνοι λόγοι TC/HDL-C και LDL-C/HDL-C, μειώθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία. Τέλος, δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στα επίπεδα του ορού της LDL-C, TG και non-HDL-C (Πίνακας 2).

Πάχυνση του αρτηριακού ενδοθηλίου

Όπως φαίνεται στον πίνακα 3, οι τιμές των IMTs των κοινών καρωτίδων ήταν σημαντικά αυξημένες στους ασθενείς με πρώιμη PA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ένα χρόνο μετά τη θεραπεία, οι τιμές των IMTs των κοινών καρωτίδων ελαττώθηκαν σημαντικά σε σχέση με τα αρχικές τιμές (Πίνακας 3, Εικόνα). Σε 3 ασθενείς με πρώιμη PA (1 άνδρας, 2 γυναίκες) και σε 2 υγιείς εθελοντές της ομάδας ελέγχου (1 άνδρας και 1 γυναίκα), διαπιστώθηκαν εστιακές αθηρωματικές πλάκες

στην αριστερή κοινή καρωτίδα. Μεταξύ των 2 ομάδων το ποσοστό εμφάνισης αθηρωματικών πλακών δεν θεωρήθηκε σημαντικό.

Συσχετίσεις μεταβλητών με τις IMTs των κοινών καρωτίδων

Στους ασθενείς με πρώιμη ΡΑ, διενεργήθηκε πολλαπλή παλινδρομη ανάλυση για την αξιολόγηση παραμέτρων που σχετίζονται με την πάχυνση του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων. Ως ανεξάρτητες μεταβλητές, περιληφθήκαν το φύλο, η ηλικία, οι δείκτες φλεγμονής και ενεργότητας της νόσου (ΤΚΕ, CRP και DAS-28), ο ΡΠ, οι λιποπρωτεΐνες (TC, TG, HDL-C, LDL-C), οι απολιποπρωτεΐνες (Αpo-AI, apoB) και οι αθηρογόνοι λόγοι (TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C).

Τα αποτελέσματα δείχνουν για την ομάδα των ασθενών της δεξιάς κοινής καρωτίδας, ανεξάρτητη συσχέτιση της ηλικίας, TC, HDL-C και LDL-C χοληστερόλης, των αθηρογόνων λόγων TC/HDL-C και LDL-C/HDL-C, όπως και των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ και CRP) 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 4).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα στους ασθενείς με ΡΑ.¹⁻⁵ Ως πιθανός μηχανισμός θεωρείται η δυσλιπιδαιμία και η αθηροσκλήρυνση που παρατηρείται στους ασθενείς με ενεργό νόσο και θεωρείται παράγοντας ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου.⁸

Οι κοινές καρωτίδες, είναι αρτηρίες με εύκολη πρόσβαση σε υπερηχογραφικές τεχνικές και μπορούμε εύκολα να αποκαλύψουμε την υποκλινική αθηροσκλήρυνση σε αρχικά στάδια.²³⁻²⁶ 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.¹¹ Σε πρόσφατες μελέτες, διαπιστώθηκε συσχέτιση των δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ και CRP) και των IMTs των

κοινών καρωτίδων σε ασθενείς με χρόνια ΡΑ,²⁷ ενώ σε κάποιες άλλες αυτό δεν επιβεβαιώνεται.^{28,29}

Η ΤΚΕ, είναι ένας μη ειδικός δείκτης φλεγμονής και πρωτίστως 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.³⁰ 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.³¹ 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,^{27,32} 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.³³ Για παράδειγμα, τα αυξημένα επίπεδα της CRP σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη.³⁴ Σε πρόσφατες μελέτες, ασθενών με χρόνια ΡΑ διαπιστώθηκε συσχέτιση της CRP και των IMTs των κοινών καρωτίδων.³⁵

Σε αυτή τη μελέτη έγινε προσπάθεια να καθοριστεί εάν οι ασθενείς με πρώιμη ΡΑ εμφανίζουν υποκλινική αθηρωμάτωση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αν αυτή σχετίζεται με τη φλεγμονή και εάν η ανοσοπαρέμβαση αναστρέφει αυτή τη διεργασία. 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). Οι δημογραφικοί παράγοντες των ασθενών, δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές με την

ομάδα ελέγχου.

Στον κλινικό και εργαστηριακό τομέα, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν κατά τη διάγνωση της νόσου βαριά κλινική εικόνα και υψηλούς δείκτες φλεγμονής. Η υποκλινική αθηροσκλήρυνση των ασθενών με πρώιμη ΡΑ 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-C 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 πρώιμη ΡΑ 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 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, η TC, η LDL-C, η HDL-C και οι λόγοι (TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C) σχετίζονται ανεξάρτητα με την αύξηση της IMT τουλάχιστο για τη δεξιά κοινή καρωτίδα. 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 βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ και μπορεί να ελαττώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, στους ασθενείς με πρώιμη ΡΑ.

ABSTRACT

Subclinical atherosclerosis in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis Patients: Effect of immunointervention. A prospective comparative study

Athanasios N Georgiadis¹, Paraskevi V Voulgari¹, Yannis Alamanos², Maria I Argyropoulou³, Alexandros D Tselepis⁴, Alexandros A Drosos¹

¹Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, ²Department of Public Health, Medical School, University of Patras, and ³Department of Radiology, Medical School, University of Ioannina, and ⁴Department of Chemistry, University of Ioannina

Objective: To investigate subclinical atherosclerosis and the effect of treatment in patients with early rheumatoid arthritis (RA).

Materials and Methods: Forty patients with early RA who met the revised American College of Rheumatology (ACR) criteria and disease duration of <1 year, were included in the study. Smokers and patients with classical risk factors for atherosclerosis, were excluded. The serum levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were determined in all patients before and after one year of therapy. Carotid artery intima-media thickness (IMT) and carotid plaque were measured before and after treatment. RA disease activity was measured using the 28 joint indices score (DAS-28) and clinical improvement was determined by the ACR response criteria. Forty-five, age and sex matched non smoking volunteers were used as controls.

All patients were treated with methotrexate and prednisone.

Results: RA patients had a baseline mild dyslipidemia characterized by a decrease in serum HDL-C levels and a high TC/HDL-C atherogenic ratio compared to controls. Both lipid parameters were significantly improved after treatment ($p < 0.01$). Common carotid artery IMTs at baseline were higher in RA patients compared to controls ($p < 0.05$). After one year of therapy there was a significant decrease in the IMTs ($p < 0.001$). Eighty-two percent of the patients achieved the ACR 20%, while 75.0% reached the ACR 50% response criteria. A significant decrease of DAS-28 was observed after treatment ($p < 0.03$).

Conclusions: The atherogenic lipid profile and subclinical atherosclerosis are features of early RA, which improved after therapy. Early intervention, and control of the disease activity, may reduce the risk of atherosclerosis and cardiovascular events in patients with RA.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(3):265-274

Key words: *rheumatoid arthritis, dyslipidemia, DAS-28, intima-media thickness, early immuno intervention, atherosclerosis*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003;30: 1196-1202.
- Pinals RS. Survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987;30: 473-75.
- Isomaki HA, Mutru O, Koota K. Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1975;4: 205-8.
- Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985;290: 1797-9.
- Wallberg-Jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24: 445-51.
- Del Rincon I, 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: 2737-45.
- Gerli R, Schillaci G, Giordano A, Bocci EB, Bistoni O, Vaudo G et al. CD4+ CD28- lymphocytes contribute to early atherosclerotic damage in rheumatoid arthritis patients. *Circulation* 2004;109: 2744-48.
- 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: 1701-4.
- Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002;46: 862-73.
- Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59: 321-5.
- Park YB, Ahn CW, Choi HK, Lee SH, In BHM, Lee HC et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002;46: 1714-9.
- Krishnan E, Lingala VB, Singh G. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2004;110: 1774-9.
- 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: 842-5.
- Situnayake R, Kitis G. Dyslipidemia and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 341-2.
- Lorber M, Aviram M, Linn S, Scharf Y, Brook J.G. Hypocholesterolaemia and abnormal high-density lipoprotein in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1985;24: 250-5.
- Fрати E, Castagna ML, Bacarelli MR, Fioravanti A, Giordano N, Taddeo Marcolongo R. Plasma levels of apolipoprotein and HDLcholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1984;60: 1791-96.
- 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: 172-78.
18. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, Alamanos Y, Kostara C, Tselepis AD et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment-a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R82.
 19. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
 20. Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL. 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.
 21. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38: 727-35
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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: 147-53.
 25. 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: 250-56.
 26. Pauciullo P, Iannuzzi A, Sartorio R. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in hypercholesterolemic children. *Arterioscler Thromb* 1994;14: 1075-9.
 27. del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients with healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1833-40.
 28. 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: 1489-97.
 29. Jonsson SW, Backman C, Johnson O, Karp K, Lundstrom E, Sundqvist KG et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001;28: 2597-2602.
 30. Kushner I. Erythrocyte sedimentation rate and the acute phase response. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology*. W.B. Saunders, Philadelphia 719-727, 1989.
 31. Esmon CT. Does inflammation contribute to thrombotic events? *Haemostasis* 2000;30(Suppl 2): 34-40.
 32. Blackburn WD Jr. Validity of acute phase proteins as markers of disease activity. *J Rheumatol* 1994;42(Suppl): 9-13.
 33. Morrow DA, Ridker PM. C-reactive protein, inflammation, and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000;84: 149-61.
 34. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331: 417-24.
 35. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005;32: 1219-23.