



www.ere.gr

Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 24 Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2013 Τεύχος 3



ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ 013697 - ISSN 1105-6452

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 01-05/2003 ΚΕΜΠΡ.ΚΡ

ΑΓ. ΚΩΝ/ΝΟΥ 40, 151 24 ΜΑΡΟΥΣΙ ΑΤΤΙΚΗΣ



ΠΑΡΗΡΗΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Τοκ. Γραφείο
Κ.Ε.Μ.Π.
ΚΕΡΚΟΝΕΡΟΥ
Αθήνας 4654

ΥΣΤΕΚΙΝΟΜΑΒ ΓΙΑ ΤΗΝ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΩΝ ΑΘΗΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΗΣ HDL ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ • ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΟΥ ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΟΥ ΚΟΛΛΕΓΙΟΥ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ 2012 • CURRENT PAIN THEORIES AND LOW BACK PAIN • ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΣ; • ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - LITERATURE HIGHLIGHTS

Hellenic rheumatology

GREEK RHEUMATOLOGICAL SOCIETY AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF RHEUMATOLOGISTS





PRIX GALIEN GREECE 2013
ΚΑΛΥΤΕΡΟ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
www.prixgalien.gr

RoACTEMRA®
tocilizumab

THE LANCET
Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for
treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): A randomized,
double-blind, controlled phase 4 trial

C. Gabay et al., on behalf of the ADACTA study investigators
www.thelancet.com Published online March 18, 2013 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0)

Summary
Background
Methods

**Tocilizumab monotherapy
was superior to adalimumab
monotherapy for reduction
of signs and symptoms
of rheumatoid arthritis
in patients for whom
methotrexate was
deemed inappropriate.**

Gabay C, et al. Lancet 2013.



Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνος 4 & Δελφών,
151 25 Μαρούσι, Αττική
hellas.medinfo@roche.com
800 111 93 00 Ελλάδα (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
800 92 668 Κύπρος (δωρεάν γραμμή επικοινωνίας)
210 61 66 100
Η εταιρία Roche Hellas AE είναι πιστοποιημένη με ISO 9001:2008.

Το προφίλ ασφάλειας του RoACTEMRA® στη μελέτη, είναι συνεπές με το ήδη γνωστό προφίλ ασφάλειας από το εκτεταμένο πρόγραμμα των κλινικών μελετών του φαρμάκου.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

www.roactemra.gr



Για την Περιλήψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος ανατρέξτε στις σελίδες 110-111



Διεθνή Επιστημονικά Άρθρα

Ρευματολογίας

Μπείτε στο www.iatrikostypos.com

στην ενότητα **εξειδικευμένα άρθρα** και αποκτήστε πρόσβαση στην αποδελτιοποίηση (**abstracts**) όλων των δημοσιεύσεων από διεθνή και έγκυρα περιοδικά.

- / Bone
- / Journal of Clinical Rheumatology
- / Osteoporosis International
- / The Journal of Rheumatology
- / Rheumatology (Oxford)

Username: **rheumaIT**

Password: **00000**

* Χρησιμοποιήστε τους παραπάνω κωδικούς για άμεση και εύκολη πρόσβαση στα **abstracts** των άρθρων της Ρευματολογίας.

ΟΡΟΘΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με 2 κύκλους
το χρόνο¹



MabRA - 12-1/2013

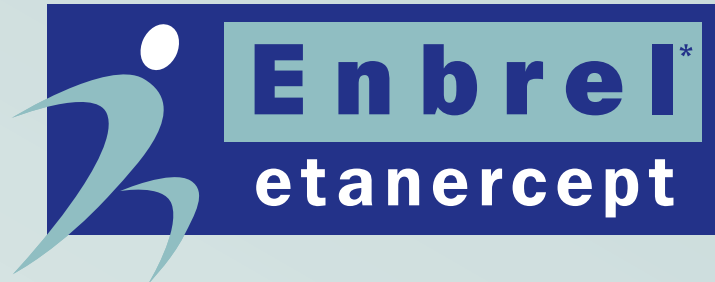


www.mabthera-ra.com

MABTHERA[®]
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. SEROPOSITIVE RESULTS.

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, ανατρέξτε στις σελίδες 114-116.



Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το ENBREL απευθυνθείτε στην εταιρεία Pfizer

www.enbrel.gr



Pfizer Hellas A.E.

Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ. 210 6785800



Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

Τόμος 24

Τεύχος 3

Ιούλιος-Αύγουστος-Σεπτέμβριος 2013

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΣΠΥΡΟΣ ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ

ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΤΡΟΝΤΖΑΣ

ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΜΠΕΡΜΠΕΡΙΔΗΣ

ΕΙΔ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΚΑΤΣΙΑΚΗ

ΤΑΜΙΑΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ

ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ ΠΕΤΡΟΣ ΣΦΗΚΑΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ

ΛΑΖΑΡΟΣ ΣΑΚΚΑΣ

ΒΟΗΘΟΣ Δ/ΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΝΤΩΝΙΑ ΕΛΕΖΟΓΛΟΥ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ Α. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ

Σ. ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ Χ. ΚΑΤΣΙΑΡΗ

Δ. ΓΟΥΛΕΣ Μ. ΤΕΚΤΟΝΙΔΟΥ

Ε. ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ Κ. ΤΕΜΠΟΣ

Α. ΔΡΟΣΟΣ Κ. ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΙ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ
Μεσογείων 387, 153 43 Αθήνα
Τ. & Φ. 210 6545243, E. mail@ere.gr,
W. www.ere.gr

OWNERSHIP
GREEK RHEUMATOLOGY SOCIETY
AND PROFESSIONAL ASSOCIATION OF
RHEUMATOLOGISTS
387 Messogion Ave., 153 43 Athens, Greece
T. & F. +30 210 6545243, E. mail@ere.gr,
W. www.ere.gr

ΕΡΓΑΣΙΕΣ, ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΜΕΛΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
Ετήσιες Συνδρομές (συμπεριλαμβάνεται ΦΠΑ)
Ιατροί 15 € Οργανισμοί 30 €
Φοιτητές 6 € Βιβλιοθήκες 30 €
Εταιρείες 30 € Εξωτερικό \$100

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
EDILYS A.E.E.



Αγ. Κωνσταντίνου 40, 151 24, Μαρούσι
Τ. 210 6195994, Φ. 210 6195726,
E. info@edilys.gr
Art D. Εριφύλη Πουλοπούλου (MW)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ - Contents

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ - guidelines

120

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ - editorial

Ustekinumab για την ψωριασική αρθρίτιδα

122

Λάζαρος Ι. Σακκάς, Γεώργιος Βαϊόπουλος

Ustekinumab for psoriatic arthritis

Lazaros I. Sakkas, MD,DM, PhD(UK), George Vaiopoulos, MD, PhD

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - review

Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού και Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

124

Παναγιώτης Αθανασίου

Helicobacter pylori and rheumatoid arthritis

P. Athanassiou

Διαταραχή των αθηροπροστατευτικών ιδιοτήτων της HDL σε ασθενείς
με ρευματικές παθήσεις

128

Αγγελική Χρόνη, Ευστράτιος Στρατικός, Παρασκευή Βούλγαρη, Αλέξανδρος Δρόσος

Perturbation of the atheroprotective properties of HDL in rheumatic disease
patients

Chroni A., Stratikos E., Voulgari P., Drosos A.

Οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας για τη θεραπεία
της ουρικής αρθρίτιδας 2012

136

Αθανάσιος Κουτρούμπας, Λάζαρος Ι. Σακκάς

2012 ACR guidelines for the management of gout

Athanasios Koutroumpas, Lazaros I. Sakkas

Current pain theories and low back pain

141

Erikos A. Koen PT, Petros D. Antonakarakos MD, Lamprini T. Katranitsa

ΜΕΛΕΤΕΣ - studies

Ποια είναι η διάγνωσή σας;

148

Ευαγγελία Γεωργίου, Χριστίνα Κατσίαρη, Λάζαρος Ι. Σακκάς

What is your diagnosis?

Evangelia Georgiou, Christina Katsiari, Lazaros I. Sakkas

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - literature highlights

150



ILARIS[®]
(canakinumab)
150 mg υποδόρια ένεση

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Στην Ελληνική Ρευματολογία δημοσιεύονται Άρθρα Σύνταξης, Σχολιασμένες Περιλήψεις Άρθρων της Διεθνούς Βιβλιογραφίας, Ερευνητικές Εργασίες, Ανασκοπήσεις, Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις, Σεμινάρια, Συμπόσια, Διαλέξεις, Κλινοπαθολογικές Συζητήσεις, Γράμματα προς τη Σύνταξη, Επίκαιρα Θέματα και Γενικά Θέματα Ευρύτερου Ενδιαφέροντος για την Υγεία (π.χ. Φαρμακοοικονομικές Μελέτες, Μελέτες Εκτίμησης της Συσχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητα Ζωής). Οι ερευνητικές μελέτες που γίνονται σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του δημόσιου φορέα (π.χ. Νοσοκομεία Ε.Σ.Υ, Πανεπιστημιακά Ιδρύματα) στον οποίο διεξάγονται ή από τον οποίο εγκρίνονται και ελέγχονται (π.χ. Ε.Ο.Φ). Επίσης αν αυτές χρηματοδοτούνται μερικώς ή εξε ολοκλήρου από δημόσια πηγή ή Ν.Π.Δ.Δ. ή επιστημονική ιατρική εταιρεία, θα πρέπει να αναφέρεται.

Κάθε άρθρο υποβάλλεται σε κρίση από δύο Συμβούλους Σύνταξης. Εάν υπάρχει διαφωνία, το δημοσίευσίμο ή όχι του άρθρου, αποφασίζεται από τη Συντακτική Επιτροπή. Οι δημοσιευμένες εργασίες αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού. Δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευσή τους, μερική ή ολική, χωρίς την έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.

Το άρθρο που υποβάλλεται προς δημοσίευση πρέπει να είναι γραμμένο στη δημοτική με μονοτονικό σύστημα, να μην έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό, και αυτό να αναγράφεται στη συνοδευτική επιστολή του υπευθύνου της επικοινωνίας συγγραφέα. Στη συνοδευτική επιστολή, ο υπεύθυνος της επικοινωνίας συγγραφέας θα πρέπει να αναφέρει ότι η εργασία έχει εγκριθεί για δημοσίευση από όλους τους συγγραφείς. Οι συγγραφείς μπορεί να προμηθευτούν ανάτυπα αλλά επιβαρύνονται το κόστος.

Τα άρθρα προς δημοσίευση θα πρέπει να αποστέλλονται σε 2 αντίτυπα και σε ηλεκτρονική μορφή (κείμενο σε Microsoft Word και CD για αρχειοθέτηση) στη διεύθυνση:

Λάζαρος Ι. Σακκάς, MD, PhD

Διευθυντής Σύνταξης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ρευματολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Λάρισα 41 100

Και ηλεκτρονικά στο e-mail: lsakkas@med.uth.gr ή στο taniaelezoglou@gmail.com

Έκταση άρθρων:

Οι Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις, οι Ερευνητικές Εργασίες τις 4.000 λέξεις, τα Επίκαιρα Θέματα και οι Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις τις 1.500 λέξεις.

Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύσει εργασίες μεγαλύτερης έκτασης. Μετά την αποδοχή της εργασίας για δημοσίευση, οι συγγραφείς επιτρέπεται να κάνουν τυπογραφικές

διορθώσεις και όχι εκτεταμένες μεταβολές ή προσθήκες. Κείμενα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση δεν επιστρέφονται.

Σύνταξη εργασίας:

Η Ελληνική Ρευματολογία ακολουθεί το διεθνές πρότυπο σύνταξης Ιατρικών εργασιών (σύστημα Vancouver) και τις οδηγίες της International Committee of Medical Journal Editors (Uniform requirements of manuscripts submitted to biomedical journals, Br Med J 1982;284: 1766-70). Τα άρθρα θα πρέπει να είναι γραμμένα σε διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων 21X30 εκ, σε μία όψη και με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα να αναγράφεται ο τίτλος, η περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, το κείμενο, οι ευχαριστίες, η αγγλική περίληψη, η βιβλιογραφία, οι πίνακες, οι εικόνες, και οι λεζάντες των εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται από τη σελίδα με τον τίτλο, στο άνω δεξιό μέρος της σελίδας.

1. Σελίδα με τον τίτλο:

Σε αυτή αναγράφονται:

- α) Ο τίτλος του άρθρου, σύντομος και περιεκτικός.
- β) το όνομα, το αρχικό του πατρικού ονόματος (αν είναι επιθυμητό), το επώνυμο και ο τίτλος του κάθε συγγραφέα.
- γ) το όνομα της κλινικής ή του εργαστηρίου, Ιδρύματος ή Νοσοκομείου όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία.
- δ) Το ονοματεπώνυμο, η ταχυδρομική διεύθυνση, το τηλέφωνο, fax, e-mail του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία.

2. Περίληψη και Όροι Ευρετηρίου:

Η περίληψη στις πρωτότυπες εργασίες και ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Στις υπόλοιπες εργασίες να μην υπερβαίνει τις 150 λέξεις. Στις Ερευνητικές Εργασίες, πρέπει να διαιρείται στα ακόλουθα τμήματα: Σκοπός, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπέρασμα. Στην ίδια σελίδα θα πρέπει να σημειώνονται 3-10 λέξεις κλειδιά (Όροι Ευρετηρίου) που διευκολύνουν την αναζήτηση βιβλιογραφίας. Οι λέξεις-κλειδιά πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης του Index Medicus.

3. Κείμενο:

Οι Ερευνητικές Εργασίες περιλαμβάνουν τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Η Εισαγωγή αναφέρει το λόγο για τον οποίο έγινε η εργασία, η μεθοδολογία περιλαμβάνει το πρωτόκολλο με βάση το οποίο έγινε η εργασία, τον τρόπο επιλογής υλικού ή ασθενών και τις τεχνικές που εφαρμόστηκαν. Εάν η μελέτη διενεργήθηκε σε ανθρώπους θα πρέπει να αναφέρεται ότι υπάρχει έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας (Τοπική ή Εθνική) του φορέα στον οποίο διεξάγονται ή από τον οποίο εγκρίνονται και ελέγχονται. Οι φαρμακευτικές ουσίες που τυχόν χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη θα πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους (και όχι με

την εμπορική). Στις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις ακολουθείται η εξής σειρά: Εισαγωγή, Περιγραφή Περίπτωσης και Συζήτηση. Στα υπόλοιπα είδη άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα. Ορίσετε τις συντηρήσεις την πρώτη φορά που χρησιμοποιούνται.

4. Ευχαριστίες:

Να απευθύνονται μόνο σε άτομα, οργανισμούς, Ιδρύματα, κλπ που συνέβαλαν ουσιαστικά στην πραγματοποίηση της εργασίας.

5. Αγγλική περίληψη:

Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και το κέντρο όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία, στα Αγγλικά. Στις Ερευνητικές Εργασίες, η περίληψη πρέπει να διαιρείται σε Objective, Methods, Results, Conclusion. Η περίληψη στις Ερευνητικές Εργασίες και στις Ανασκοπήσεις δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις, ενώ στις υπόλοιπες τις 150 λέξεις. Στο τέλος θα πρέπει να παρατίθενται 3-5 όροι ευρετηρίου στην Αγγλική (Key Words), σύμφωνα με το Index Medicus. Εργασίες που δε συνοδεύονται από Αγγλική περίληψη δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

6. Βιβλιογραφικές παραπομπές:

Αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εκθέτες πριν την τελεία ή κόμμα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στις Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 100, ενώ στα Άρθρα Σύνταξης τις 6 και χρησιμοποιείται ο τύπος αναγραφής τους που ακολουθείται στο Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (N Engl J Med 1997;336:306). Αναφέρεται το επώνυμο και τα αρχικά του ονόματος όλων των συγγραφέων, όταν αυτοί είναι έως 6. Όταν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι από 6, αναγράφονται οι πρώτοι 6 και προστίθεται et al ή και συν. Ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού σε συντομία (όπως προτείνεται στο Index Medicus), το έτος έκδοσης του τεύχους, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του, π.χ. Altman R, Alarcón G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum* 1990;33:1601-10.

Η χρησιμοποίηση περιλήψεων ως βιβλιογραφία γενικά θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν ωστόσο κρίνεται απολύτως απαραίτητη η παράθεσή της μετά τον τίτλο της εργασίας θα πρέπει να αναγράφεται [abstract]. Εάν το όνομα του συγγραφέα δεν αναφέρεται, αναγράφεται ο τίτλος του άρθρου χωρίς τη λέξη anonymous.

Εργασίες συμπληρωμάτων (supplements) περιοδικών πρέπει να αναφέρουν τον αριθμό του συμπληρώματος μετά τον τόμο, π.χ. *Arthritis Rheum* 1999;42(Suppl1):238.

Εάν η παραπομπή αφορά κεφάλαιο βιβλίου αναφέρονται στη σειρά το επώνυμο με τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος του κεφαλαίου, το έτος έκδοσης, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, ο εκδοτικός οίκος, το έτος έκδοσης, και οι σελίδες του κεφαλαίου,

π.χ. George DL. Arthritis with skin and nail changes. In: Klippel JH, Deppie PA, editors. *Practical Rheumatology*. London: Mosby;1995. P21-34

Εργασίες που δεν ακολουθούν τις οδηγίες αναγραφής των βιβλιογραφικών παραπομπών δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

7. Πίνακες:

Οι πίνακες θα πρέπει να είναι πρωτότυποι, τυπωμένοι σε διπλό διάστημα και να παρατίθεται ένας πίνακας σε κάθε σελίδα. Αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, και έχουν σύντομη αλλά περιεκτική λεζάντα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

8. Εικόνες (σχήματα φωτογραφίες):

Τα σχήματα θα πρέπει να είναι καλοφτιαγμένα με σιλική μελάνη ή ηλεκτρονικά ή ευκρινώς φωτογραφημένα. Οι φωτογραφίες θα πρέπει να είναι ηλεκτρονικές υψηλής ανάλυσης (τουλάχιστον 300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy). Στο πίσω μέρος του χαρτιού θα πρέπει να υπάρχει αυτοκόλλητη ετικέτα όπου σημειώνονται ο αριθμός της φωτογραφίας, το όνομα του πρώτου συγγραφέα και ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος της φωτογραφίας. Τα γράμματα και οι αριθμοί θα πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους, ώστε όταν σμικρυνθούν να είναι ευανάγνωστα. Οι εικόνες θα πρέπει να αποστέλλονται σε ξεχωριστό φάκελο και ανάμεσα σε δυο χαρτόνια. Οι τίτλοι των εικόνων με τον αριθμό τους θα πρέπει να αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα. Επεξηγήσεις σχετικές με την εικόνα μπορεί να αναφερθούν στον τίτλο της εικόνας (λεζάντα). Εάν χρησιμοποιηθεί φωτογραφία ασθενούς θα πρέπει το πρόσωπό του να μην είναι αναγνωρίσιμο, αλλιώς θα πρέπει να συνοδεύεται από την έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για δημοσίευση της φωτογραφίας. Εάν μια φωτογραφία έχει δημοσιευτεί αλλού, θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης, γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Εάν η φωτογραφία έχει παραχωρηθεί από άλλη πηγή, θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης στο τέλος της λεζάντας ή και τυχόν ευχαριστίες. Οι έγχρωμες φωτογραφίες αποστέλλονται σε δύο αντίτυπα με τα έγχρωμα αρνητικά και θετικά τους ή σε ηλεκτρονική μορφή ως διαφάνεια του power point ή ως jpg. Το κόστος αναπαραγωγής και εκτύπωσης των έγχρωμων εικόνων επιβαρύνει τους συγγραφείς.

9. Λεζάντες εικόνων:

Τυπώνονται σε ξεχωριστή σελίδα σε διπλό διάστημα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Εάν χρησιμοποιούνται γράμματα, βέλη ή αριθμοί στην εικόνα, θα πρέπει να επεξηγούνται στον τίτλο της εικόνας.

10. Η εργασία θα πρέπει να αποστέλλεται και σε CD σε αρχείο Microsoft Word με τις εικόνες σε ξεχωριστό αρχείο ως power point ή jpg.

Ustekinumab για την ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα (ΨωΑ) είναι φλεγμονώδης αρθρίτιδα χωρίς ρευματοειδή παράγοντα, που προσβάλλει έως 40% των ασθενών με ψωρίαση (Ψω). Η ΨωΑ ανήκει στις σπονδυλοαρθροπάθειες και ως τέτοια, εκτός από την υμενίτιδα, χαρακτηρίζεται από σπονδυλίτιδα, ενθεσίτιδα, δακτυλίτιδα, και ραγοειδίτιδα (πρόσθια και οπίσθια). Η αρθρίτιδα αυτή προκαλεί σημαντική βλάβη στις αρθρώσεις και λειτουργική ανικανότητα. Μέχρι τώρα το βιολογικό θεραπευτικό οπλοστάσιο περιλάμβανε τους αναστολείς του TNFα. Τώρα έρχεται να προστεθεί ένα νέο βιολογικό φάρμακο που ήδη χρησιμοποιείται στη θεραπεία της Ψω, το ustekinumab (STELARA).

Το ustekinumab είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του p40, της υπομονάδας που είναι κοινή στην ιντερλευκίνη (IL)-17 και την IL-12. Στο τεύχος Αυγούστου του Lancet δημοσιεύθηκαν τα ετήσια αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης, διπλά τυφλής μελέτης, ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο (placebo) μελέτης του ustekinumab σε ασθενείς με ΨωΑ.¹ Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες θεραπείας, ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg, και placebo την εβδομάδα 0, 4, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Οι απαντήσεις ACR 20, ACR 50 ACR70 των ασθενών στην αγωγή φαίνονται στον Πίνακα 1. Η μελέτη αυτή επίσης δίνει αποτελέσματα του ustekinumab για την δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα, καθώς επίσης και για τη σπονδυλίτιδα και την ψωρίαση. Την εβδομάδα 24 βελτιώθηκαν και η δακτυλίτιδα και η ενθεσίτιδα. Λιγότεροι ασθενείς είχαν δακτυλίτιδα (56.6% στην ομάδα ustekinumab 45 mg, 55.8% στην ομάδα του ustekinumab 90 mg) σε σχέση με την ομάδα του placebo (76.1%). Βελτίωση σημειώθηκε και στη σπονδυλίτιδα, όπως εκφράζεται με το δείκτη BASDAI (Πίνακας 2) καθώς και στην ψωρίαση, όπως αυτή εκφράζεται με τον δείκτη PASI75 (Πίνακας 3). Τα αποτελέσματα διατηρήθηκαν και την εβδομάδα 52.

Αξίζει να αναφερθεί ότι την εβδομάδα 24 οι ασθενείς που δεν ελάμβαναν μεθοτρεξάτη ίσως είχαν καλύτερη απάντηση ACR20 σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα μεθοτρεξάτη. Παρόμοια αλλά πιο ξεκάθαρα αποτελέσματα φάνηκαν στην ψωρίαση: η ταυτόχρονη λήψη μεθοτρεξάτης μείωνε την αποτελεσματικότητα του ustekinumab στην ψωρίαση (Πίνακας 3). Είναι πιθανό ότι η μεθοτρεξάτη τροποποιεί την κυτταρική απάντηση στη φλεγμονώδη διήθηση του δέρματος και του αρθρικού υμένα.

Όσον αφορά την ασφάλεια, δεν αναφέρθηκαν μη αναμενόμενες παρενέργειες, όπως αυτές έγιναν γνωστές από τη μακρά εμπειρία από τη χρήση του ustekinumab στην ψωρίαση. Υπήρχαν όμως καρδιαγγειακά συμβάματα σε

πίνακας 1. Απάντηση ACR20, ACR50, ACR70 ασθενών με ΨωΑ την εβδομάδα 24

ΦΑΡΜΑΚΟ	ACR20	ACR50	ACR70
Ustekinumab 45 mg	42.4%	24.9%	12.2%
Ustekinumab 90 mg	49.5%	27.9%	14.2%
Placebo	22.8%	8.7%	2.4%

πίνακας 2. BASDAI ασθενών με ΨωΑ την εβδομάδα 24

ΦΑΡΜΑΚΟ	BADAI20	BASDAI50	BASDAI70
Ustekinumab 45 mg	49.0%	23.5%	13.7%
Ustekinumab 90 mg	58.3%	31.7%	15.0%
Placebo	26.2%	13.1%	0.0%

πίνακας 3. Ανταπόκριση της ψωρίασης (PASI75) την εβδομάδα 24 σε ασθενείς με Ψωα που ελάμβαναν ή όχι μεθοτρεξάτη.

PASI75	METHOTREXATE (+)	METHOTREXATE(-)	ACR70
Ustekinumab 45 mg	48.5%	64.6%	12.2%
Ustekinumab 90 mg	58.35%	68.8%	14.2%
Placebo	15.2%	7.5%	2.4%

τρεις ασθενείς. Οποσδήποτε όμως για την πλήρη εικόνα των παρενεργειών θα χρειαστεί εκτεταμένη βάση δεδομένων.

Το ustekinumab, μέχρι τώρα έδειξε μεγάλη αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της ψωρίασης. Επίσης έδειξε αποτελεσματικότητα σε μεμονωμένα περιστατικά παράδοξου ψωριασιόμορφου εξανθήματος μετά από θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντες. Τώρα έρχεται να προστεθεί αποτελεσματικότητα στην ΨωΑ.

Το ustekinumab έχει πάρει άδεια χρήσης για την ψωριασική αρθρίτιδα από τον Ευρωπαϊκό Ιατρικό Φορέα και θα προστεθεί στο φαρμακευτικό οπλοστάσιο της ψωριασικής αρθρίτιδας.

abstract

Ustekinumab for psoriatic arthritis

LAZAROS I. SAKKAS, MD,DM, PHD(UK) /
GEORGE VAIPOULOS, MD, PHD

Βιβλιογραφία

1. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Richlin c et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. Lancet 2013;282:780-9

Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού και Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Περίληψη

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι μικροοργανισμός που συμμετέχει στην παθογένεια ελκών του πεπτικού, της ατροφικής γαστρίτιδας και του καρκίνου του στομάχου. Συζητείται ο ρόλος του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην παθογένεια και άλλων νοσημάτων εκτός του πεπτικού. Ειδικότερα συζητείται ο ρόλος του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην παθογένεια αυτοανόσων νοσημάτων όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ). Φαίνεται ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να συμμετέχει στην παθογένεια της αυτοανόσου νόσου που είναι η ΡΑ. Φαίνεται επίσης ότι το ελικοβακτηρίδιο μπορεί να παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ελκών του πεπτικού μετά τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων σε ασθενείς με ΡΑ. Η επίδραση του ελικοβακτηριδίου στην κλινική εικόνα της νόσου σε ασθενείς με ΡΑ είναι αμφιλεγόμενη καθώς μπορεί να ελαττώνει αλλιώς και να αυξάνει την ενεργότητα της νόσου.

Λέξεις ευρητηρίου

ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ρευματοειδής αρθρίτιδα, παθογένεια, αυτοάνοσα νοσήματα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την ανίχνευση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού – *Helicobacter pylori* – στο στόμαχο, ο μικροοργανισμός αυτός θεωρείται προκλητικός παράγοντας για την εμφάνιση βλαβών του γαστρικού βλεννογόνου. Η εξάλειψη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής, έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση και τη θεραπεία των βλαβών αυτών του γαστρικού βλεννογόνου. Στην παθογένεια των βλαβών του γαστρικού βλεννογόνου μπορεί να συμμετέχει και η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται συχνά για την αντιμετώπιση νοσημάτων του συνδετικού ιστού, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ).

Η λοίμωξη με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεια διαφόρων νοσημάτων που δεν σχετίζονται με το πεπτικό σύστημα, όπως είναι η ροδόχρους ακμή και η ιδιοπαθής χρόνια ατοπική δερματίτιδα όπως και διαφόρων αυτοανόσων νοσημάτων όπως είναι η αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα και η ΡΑ. Ακόμη έχει υποθεθεί ότι η λοίμωξη με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να συμβάλλει εκ παραλλήλου με τη χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην παθογένεια των ελκών του γαστρικού βλεννογόνου σε ασθενείς με ΡΑ. Ωστόσο, ο σχέση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με τη ΡΑ παραμένει αμφιλεγόμενη.

Σκοπός της ανασκόπησης αυτής ήταν η διερεύνηση της σχέσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού με τη ΡΑ.

ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι Gram αρνητικό μικροαεροφιλικό βακτηρίδιο που ανιχνεύεται στο στόμαχο. Αναγνωρίστηκε το 1982 από τους Barry Marshall και Robin Warren, που βρήκαν ότι υπάρχει σε ασθενείς με χρόνια γαστρίτιδα και γαστρικά έλκη, καταστάσεις που προηγουμένως εθεωρείτο ότι δεν έχουν μικροβιακή αι-

τιολογία. Σχετίζεται επίσης με δωδεκαδακτυλικά έλκη και τον καρκίνο του στομάχου. Ωστόσο, περισσότερο από 80% των ατόμων που έχουν μόλυνση από το ελικοβακτηρίδιο είναι ασυμπτωματικά και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι αυτό μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην οικολογία του φυσιολογικού γαστρικού βλεννογόνου¹.

Περισσότερο από 50% του συνολικού πληθυσμού της γης έχουν ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού στο ανώτερο πεπτικό τους σύστημα. Η λοίμωξη έχει μεγαλύτερο επιπολασμό στις αναπτυσσόμενες χώρες και η επίπτωσή της βαίνει ελαττούμενη στις δυτικές χώρες. Το ελικοειδές σχήμα του ελικοβακτηριδίου, από το οποίο και προέρχεται το όνομά του, θεωρείται ότι προέκυψε εξελικτικά από την ανάγκη του μικροοργανισμού να διηθεί τη βλενώδη επένδυση του στομαχικού βλεννογόνου^{2,3}.

Τουλάχιστον το ήμισυ του πληθυσμού της γης φέρουν τη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, κάνοντας τη λοίμωξη αυτή την ευρύτερα διαδομένη λοίμωξη στον κόσμο⁴. Ο αληθής επιπολασμός της λοίμωξης ποικίλλει από έθνος σε έθνος, με τον αναπτυσσόμενο κόσμο να έχει μεγαλύτερο επιπολασμό από το δυτικό κόσμο, όπου ο επιπολασμός είναι περί το 25%. Η ηλικία εισβολής της λοίμωξης φαίνεται ότι επηρεάζει την έκβασή της. Άτομα που μολύνονται σε νεαρή ηλικία είναι πιθανό να εμφανίσουν έντονη φλεγμονή που μπορεί να εξελιχθεί σε ατροφική γαστρίτιδα με μεγαλύτερο κίνδυνο γαστρικού έλκους, καρκίνου του στομάχου ή αμφοτέρων⁵. Η λοίμωξη σε μεγαλύτερη ηλικία επιφέρει γαστρικές αλλοιώσεις που οδηγούν σε έλκος δωδεκαδακτύλου. Η λοίμωξη εισβάλλει στην πρώιμη παιδική ηλικία σε όλες τις χώρες. Ωστόσο, ο επιπολασμός της λοίμωξης στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι μεγαλύτερος από τις βιομηχανικές λόγω πτωχότερων συνθηκών υγιεινής. Παρά το μεγάλο επιπολασμό της λοίμωξης με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε μερικές χώρες, ο συνολικός επιπολασμός από τη λοίμωξη βαίνει ελαττούμενος. Ωστόσο, αντίσταση του ελικοβακτηριδίου σε ορισμένα αντιβιοτικά έχει παρατηρηθεί⁶ και η επίπτωση της αντίστασης αυτής βαίνει αυξανόμενη. Η λοίμωξη με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι μεταδοτική, αλλά η ακριβής οδός μετάδοσης δεν είναι γνωστή. Η πιθανότερη οδός είναι από άνθρωπο σε άνθρωπο δια της οδού του πεπτικού συστήματος είτε μέσω του στόματος ή μέσω του στόματος και των κοπράνων.

Αυξανόμενα δεδομένα δείχνουν ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να διαδραματίζει σημαντικό

ρόλο στην προστασία από μερικά νοσήματα^{7,8,9,10}. Η συχνότητα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης, του οισοφάρου Barrett's και του καρκίνου του οισοφάγου αυξάνει με την ελάττωση της συχνότητας της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Η απουσία του ελικοβακτηριδίου έχει συσχετιστεί με την αύξηση της συχνότητας του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, της παχυσαρκίας και του άσθματος^{8,9,10}.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Η ΡΑ είναι χρόνια συστηματική νόσος. Η ακριβής αιτιολογία της νόσου διαφεύγει παρά τις πολλές προσπάθειες για την ανεύρεσή της. Είναι, όμως, αυτοάνοση νόσος και στην παθογένειά της μπορεί να συμβάλλουν περιβαλλοντικοί παράγοντες, μεταξύ των οποίων και λοιμώδεις παράγοντες όπως βακτηρίδια και ιοί¹¹.

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να συμμετέχει στην παθογένεια νοσημάτων όπως η ροδόχρους ακμή και η ιδιοπαθής χρόνια ατοπική δερματίτιδα, όπως και στην παθογένεια αυτοανόσων νοσημάτων όπως η αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα, η ΡΑ, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο, η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, το σύνδρομο Sjogren και η πορφύρα Henoch-Schonlein¹². Φαίνεται ότι η εξάλειψη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού τροποποιεί την κλινική εικόνα της νόσου σε μερικούς αλλά όχι σε όλους τους ασθενείς με τα αυτοάνοσα αυτά νοσήματα. Μελέτες που έγιναν κυρίως στην Ιταλία και την Ιαπωνία, βρήκαν ότι η εξάλειψη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού σε ασθενείς με χρόνια αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, αύξησε τον αριθμό των αιμοπεταλίων σε περισσότερους από τους μισούς ασθενείς που έλαβαν τη θεραπεία εξάλειψης του ελικοβακτηριδίου¹³. Απομονωθέντα στελέχη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού εκφράζουν τα ανθρωπίνα μόρια Le και H στην αλυσίδα O του επιφανειακού λιποπολυσακχαριδίου. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μοριακή αυτή μίμηση βοηθά το ελικοβακτηρίδιο να διαφύγει της ανοσολογικής απάντησης του ξενιστή ενώ παράλληλα επάγει αυτοάνοση αντίδραση έναντι των Le αντιγόνων. Το αντι-Le αυτοαντίσωμα θεωρείται επίσης ότι προάγει την προσκόλληση του βακτηριδίου στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας στην εμφάνιση γαστρικής ατροφίας. Ωστόσο, περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για τη διερεύνηση της επίδρασης των αντισωμάτων έναντι των μορίων Le στην άνοση απόκριση του ξενιστή.

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να συμμετέχει

στην παθογένεια διαφόρων νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από διαταραχή της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως η αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, η ατροφική γαστρίτιδα και το mucosa associated lymphoid tissue (MALT) λέμφωμα¹⁴. Παρά το ότι η ακριβής αιτιολογία των αυτοανόσων νοσημάτων είναι ασαφής, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις ή έκθεση σε χημικούς παράγοντες μπορεί να είναι ο καταλύτης που προκαλεί την ενεργοποίηση αυτοανόσων διεργασιών σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.

Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να συμμετέχει στην παθογένεια αυτοανόσων νοσημάτων όπως η ΡΑ ή η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα. Οι αυτοάνοσες αυτές νόσοι συχνά σχετίζονται με αντισώματα που παράγονται από Β-1 λεμφοκύτταρα, που είναι υποπληθυσμός των Β λεμφοκυττάρων¹⁵. Τα Β-1 κύτταρα ανευρίσκονται κυρίως στην κοιλότητα του υπεζωκότα ή τους βλεννογόνους. Η παρουσία Β λεμφοκυττάρων που παράγουν IgA έναντι της ουρεάσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στους βλεννογόνους και της αντίστοιχης IgM στον ορό ασθενών με οξεία λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο, υποδεικνύει την πιθανότητα ότι η ουρεάση διεγείρει την άνοση απόκριση από τους βλεννογόνους. Έχει αποδειχθεί ότι κεκαθαρμένη ουρεάση ελικοβακτηριδίου του πυλωρού διεγείρει εκλεκτικά τον υποπληθυσμό των Β λεμφοκυττάρων Β-1. Τα Β λεμφοκύτταρα παράγουν αυτοαντιδραστικά αντισώματα όπως IgM ρευματοειδή παράγοντα και αντι-dsDNA αντισώματα όταν διεγείρονται in vitro με κεκαθαρμένη ουρεάση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι συστατικά του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού μπορεί να διεγείρουν αυτοάνοσα νοσήματα μέσω παραγωγής αυτοδραστικών αντισωμάτων από ενεργοποίηση των Β-1 κυττάρων. Τα δεδομένα αυτά δίνουν νέο φως στην παθογένεια αυτοανόσων νοσημάτων μέσω του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.

Σε Ιάπωνες ασθενείς με ΡΑ η χρήση ΜΣΑΦ δεν επηρέασε την ίαση γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών ούτε επηρέασε την ενδοσκοπική και ιστολογική βελτίωση που σχετιζόταν με την εξάλειψη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού¹⁶. Σε ομάδα Ιαπώνων ασθενών με ΡΑ ο επιπολασμός των αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού ήταν μικρός σε σχέση με υγιείς Ιάπωνες, αλλά η λοίμωξη με το ελικοβακτηρίδιο ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ελκών σε ασθενείς με ΡΑ¹⁷. Σε άλλη εργασία διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με ΡΑ που χρησιμοποιούν

ΜΣΑΦ, η λοίμωξη με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού δεν επηρεάζει την πορεία των γαστροδωδεκαδακτυλικών βλαβών και της ενεργότητας της ΡΑ, αλλά η λοίμωξη συμβάλλει στην εμφάνιση ατροφίας του γαστρικού βλεννογόνου¹⁸.

Η επίδραση της εξάλειψης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην ενεργότητα της νόσου σε ασθενείς με ΡΑ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Οι υπάρχουσες εργασίες έχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Σε μία μελέτη παρατηρήθηκε ελάττωση της ενεργότητας της ΡΑ μετά εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού¹⁹. Σε περιγραφή μιας περίπτωσης παρατηρήθηκε έξαρση της ΡΑ μετά επιτυχή εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού²⁰.

Συμπερασματικά, συζητείται σήμερα ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να συμμετέχει στην παθογένεια αυτοανόσων νοσημάτων όπως είναι η ΡΑ. Συζητείται ακόμη ότι η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να τροποποιεί την απόκριση των ασθενών στη χορήγηση ΜΣΑΦ και όσον αφορά την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από το πεπτικό. Έχει ακόμη συζητηθεί ότι εξάλειψη της λοίμωξης με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να τροποποιεί την κλινική εικόνα της ΡΑ.

abstract

Helicobacter pylori and rheumatoid arthritis

P. ATHANASSIOU

Department of Rheumatology,
St. Paul's Hospital, Thessaloniki, Greece

Helicobacter pylori is a microorganism which is involved in the pathogenesis of gastroduodenal ulcers, atrophic gastritis and stomach cancer. The role of *helicobacter pylori* in the pathogenesis of extragastrointestinal diseases is discussed. In particular, the role of *helicobacter pylori* in the pathogenesis of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA) is discussed. It appears that *helicobacter pylori* may be implicated in the autoimmune pathogenesis of RA. It appears that *helicobacter pylori* may be a risk factor for the

development of gastroduodenal ulcers in RA patients after the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The effect of helicobacter pylori on the clinical course of RA remains controversial as it may increase as well as decrease disease activity.

Keywords

helicobacter pylori, rheumatoid arthritis, pathogenesis, autoimmune diseases

Βιβλιογραφία

- Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Reports* 2006, 7: 956–60.
- Yamaoka Y. *Helicobacter pylori: Molecular Genetics and Cellular Biology*. Caister Academic Pr. 2008. ISBN 1-904455-31-X.
- Brown LM. *Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission*. *Epidemiol Rev* 2000, 22: 283–97.
- Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995, 9 (Suppl 2): 33–9.
- Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Clin Microbiol Rev* 2006, 19: 449–90.
- Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26: 343–57.
- Blaser MJ. An endangered species in the stomach. *Sci Am* 2005, 292: 38–45.
- Blaser MJ. Who are we? Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Reports* 2006, 7: 956–60.
- Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy?. *Gut* 2008, 57: 561–7.
- Chen Y, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* colonization is inversely associated with childhood asthma. *J Infect Dis* 2008, 198: 553–60.
- Meron MK, Amital H, Shepshelovich D, Barzilai O, Ram M, Anaya JM, Gerli R, Nicola B, Shoenfeld Y. Infectious aspects and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010, 38:287-91.
- Hasni S, Ippolito A, Illei GG. *Helicobacter pylori* and autoimmune diseases. *Oral Dis* 2011, 17: 621-7.
- Ohta M. *Helicobacter pylori* infection and autoimmune disease such as immune thrombocytopenic purpura. *Kansenshogaku Zasshi* 2010, 84:1-8.
- Misiewicz JJ. Management of *Helicobacter pylori*-related disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012, 9 (Suppl 1): S17-21.
- Yamanishi S, Iizumi T, Watanabe E, Shimizu M, Kamiya S, Nagata K, Kumagai Y, Fukunaga Y, Takahashi H. Implications for induction of autoimmunity via activation of B-1 cells by *Helicobacter pylori* urease. *Infect Immun* 2006, 74: 248-56.
- Tanaka E, Kamitsuji S, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Takeuchi E, Yanagisawa A, Misaka R, Shigemoto M, Yamashita K, Imamura T, Hara M, Tomatsu T, Saito T, Lauren G, Triadafilopoulos G, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use does not affect short-term endoscopic and histologic outcomes after *Helicobacter pylori* eradication in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007, 17:228-34.
- Tanaka E, Singh G, Saito A, Syouji A, Yamada T, Urano W, Nakajima A, Taniguchi A, Tomatsu T, Hara M, Saito T, Kamatani N, Yamanaka H. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and risk of upper gastrointestinal ulcer in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Mod Rheumatol* 2005, 15:340-5.
- Moriyama T, Matsumoto T, Fuchigami T, Nakamura S, Ishikawa N, Takubo N, Yamamoto S, Oshiro Y, Nakanishi M, Tomioka K, Iida M. Changes in *Helicobacter pylori* status in patients with rheumatoid arthritis under non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol* 2004, 39: 111-8.
- Zentilin P, Serio B, Dulbecco P, Caratto E, Iiritano E, Fasciolo D, Bilardi C, Mansi C, Testa E, Savarino V. Eradication of *Helicobacter pylori* may reduce disease severity in rheumatoid arthritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002, 16:1291-9.
- Matsukawa Y, Asai Y, Kitamura N, Sawada S, Kurosaka H. Exacerbation of rheumatoid arthritis following *Helicobacter pylori* eradication: disruption of established oral tolerance against heat shock protein? *Med Hypotheses* 2005, 64:41-3.

ΑΓΓΕΛΙΚΗ ΧΡΟΝΗ¹, ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ Β' / ΕΥΣΤΡΑΤΙΟΣ ΣΤΡΑΤΙΚΟΣ¹, ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ Β' / ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ Β. ΒΟΥΛΓΑΡΗ², ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ / ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Α. ΔΡΟΣΟΣ², ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ/ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ¹ Εθνικό Κέντρο Έρευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος», 15310, Αγία Παρασκευή Αττικής /² Ρευματολογική Κλινική, Τομέας Παθολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

Διαταραχή των αθηροπροστατευτικών ιδιοτήτων της HDL σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις

Περίληψη

Αν και τα χαμηλά επίπεδα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) έχουν συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι λειτουργίες της HDL καθορίζονται καλύτερα από την ποιότητα παρά από την ποσότητα της. Η HDL έχει μια σειρά σημαντικών αθηροπροστατευτικών ιδιοτήτων, που περιλαμβάνουν την ικανότητα απομάκρυνσης χοληστερόλης από κύτταρα, και αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Οι αντιαθηρογόνες όμως ιδιότητες της HDL μπορεί να διαταραχθούν σε χρόνιες ρευματικές παθήσεις. Πράγματι, έχει βρεθεί ότι ασθενείς με ρευματικές παθήσεις έχουν όχι μόνο αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και χαμηλά επίπεδα HDL-χοληστερόλης, αλλά και δυσλειτουργική HDL.

Λέξεις κλειδιά

Ρευματικές παθήσεις, λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, αθηροσκλήρωση, λειτουργίες της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας, δυσλειτουργίες της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μελέτες της τελευταίας δεκαετίας έχουν δείξει ότι ασθενείς με φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ), ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ) έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ) και ιδιαίτερα αθηροσκληρωτικής ΚΑΝ, καθώς και θανάτου λόγω ΚΑΝ, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό¹⁻¹². Το σύννηθες λιπιδικό προφίλ και η πάχυνση τοιχώματος καρωτίδων (ΙΜΤ) ή αθηρωματική πλάκα σε ασθενείς με ΣΕΛ, ΡΑ και άλλες ρευματικές παθήσεις παρουσιάζεται στον Πίνακα 1^{3-5,7-13}. Αν και παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου για την ΚΑΝ, όπως η ηλικία, το κάπνισμα, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, βρέθηκε ότι σχετίζονται με την παρουσία αθηροσκλήρωσης σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις, αυτοί οι παράγοντες κινδύνου από μόνοι τους δεν εξηγούν πλήρως τον αυξημένο κίνδυνο ΚΑΝ σε ρευματικές παθήσεις^{1,2}. Άλλοι μη παραδοσιακοί παράγοντες πιθανολογούνται ότι παίζουν ρόλο και ιδιαίτερα η επίδραση της φλεγμονής όπως εκτιμάται από την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και/ή την ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών^{14,15}. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι η αθηροπροστατευτική δράση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (high-density lipoprotein, HDL) έχει διαταραχθεί σε ασθενείς με ΡΑ και ΣΕΛ, γεγονός που σχετίζεται με την ύπαρξη φλεγμονής, και υποστηρίζεται ότι μπορεί να συνεισφέρει στη νοσηρότητα από ΚΑΝ των ασθενών με ρευματικές παθήσεις^{16,17}.

ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ HDL

Η HDL αποτελείται από πολλούς ετερογενείς υποπληθυσμούς κυρίως σφαιρικών σωματιδίων που διαφέρουν στο μέγεθος, στο σχήμα και την πρωτεϊνική και λιπιδική τους σύσταση^{18,19}. Η κύρια πρωτεΐνη (περίπου 70% της συνολικής πρωτεΐνης) της HDL είναι η απολιποπρωτεΐνη Α-I (apoA-I), που της προσδίδει πολλές από τις ιδιότητές της. Τα HDL σωματίδια φέρουν έναν υδρόφοβο πυρήνα που αποτελείται από εστέρες

πίνακας 1. Επίπεδα λιπιδίων και αθηρωματικής πλάκας στις καρωτίδες σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις^{3-5, 7-13, 16}

	Αύξηση του κινδύνου για αθηροσκλήρωση (OR)	TC ¹	LDL-C ²	HDL-C ³	TG ⁴	oxLDL ⁵	αντι-oxLDL	ριHDL ⁶	Αθηρωματική πλάκα ή IMT ⁷ κατά τον υπέρηχο καρωτίδων
ΣΕΑ ⁸	7 (γενικά) 50 (γυναίκες ηλικίας 35-44 ετών)	φυσιολογική	φυσιολογική	↓ ή φυσιολογική	φυσιολογική	↑	↑	↑↑	↑ πλάκα σε όλες τις ηλικίες 3η δεκαετία: 6% 4η δεκαετία: 13% 5η δεκαετία: 33% 6η δεκαετία: 73%
ΡΑ ⁹	3	↓ ή φυσιολογική	↓ ή φυσιολογική	↓	↑	↑	↑	↑	↑ πλάκα σε όλες τις ηλικίες 3η δεκαετία: 7% 4η δεκαετία: 52% 5η δεκαετία: 52%
ΨΑ ¹⁰	1.6	↑ ή φυσιολογική	↓ ή ↑	↓	ΔΠ	ΔΠ	ΔΠ	ΔΠ	↑ IMT συνολικά
ΑΣ ¹¹	1.6	↑ ή φυσιολογική	↑	↓	ΔΠ	ΔΠ	ΔΠ	ΔΠ	↑ IMT σε ασθενείς με υψηλό δείκτη BASMI ¹²

¹TC: ολική χοληστερόλη, ²LDL-C: LDL-χοληστερόλη, ³HDL-C: HDL-χοληστερόλη, ⁴TG: τριγλυκερίδια, ⁵oxLDL: οξειδωμένη LDL, ⁶ριHDL: προφλεγμονώδης HDL, ⁷IMT: πάχυνση τοιχώματος καρωτίδων, ⁸ΣΕΑ: συστηματικός ερυθματώδης λύκος, ⁹ΡΑ: ρευματοειδής αρθρίτιδα, ¹⁰ΨΑ: ψωριασική αρθρίτιδα,

¹¹ΑΣ: αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ¹²BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index.

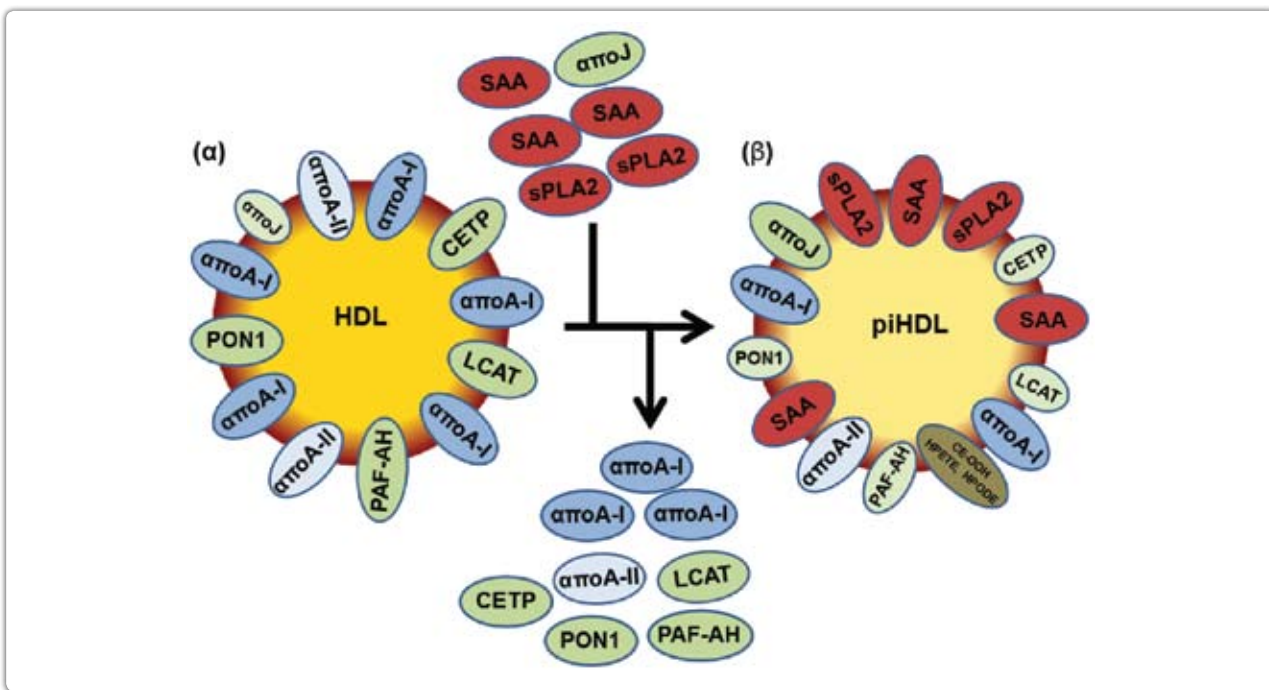
↑: αυξημένα, ↑↑: πολύ αυξημένα, ↓: μειωμένα, ΔΠ: δεν προσδιορίστηκε.

χοληστερόλης και τριγλυκερίδια και μία επιφάνεια που αποτελείται από ένα αμφιπαθητικό στρώμα ελεύθερης χοληστερόλης, φωσφολιπιδίων και διαφόρων πρωτεϊνών¹⁸. Η κύρια πρωτεΐνη (περίπου 70% της συνολικής πρωτεΐνης) της HDL είναι η απολιποπρωτεΐνη A-I (αποA-I), που της προσδίδει πολλές από τις ιδιότητες της¹⁸. Δεύτερη σε αφθονία πρωτεΐνη είναι η αποA-II, ενώ σε πολύ μικρότερη ποσότητα υπάρχουν και άλλες απολιποπρωτεΐνες (αποCII, αποCIII, αποE, αποA-IV, αποJ, αποD και αποM)¹⁸. Επίσης, η HDL περιέχει πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων, όπως η πρωτεΐνη μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (cholesteryl ester transfer protein, CETP) και διάφορα ένζυμα, όπως η ακυλο-τρανσφεράση της λεκιθίνης:χοληστερόλης (lecithin:cholesterol acyltransferase, LCAT), η παραοξονάση 1 (paraoxonase 1, PON1), η ακετυλοϋδρολάση του παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (platelet activating factor acetylhydrolase, PAF-AH)^{20,21} (Εικόνα 1a). Επιπλέον, ανάλυση της HDL από υγιή άτομα ή ασθενείς με ΚΑΝ με πρωτεομική οδήγηση στην ταυτοποίηση μιας πληθώρας πρωτεϊνών, οι οποίες περιλαμβάνουν πρωτεΐνες που εμπλέκονται στα μονοπάτια μεταβολισμού λιπιδίων όπως αναμενόταν, αλλά και ρυθμιστικές πρωτεΐνες του συμπληρώματος, αναστολείς πρωτεασών και

πρωτεΐνες οξειδίας φάσης^{22,23}. Η HDL φυσιολογικά έχει μια σειρά από προστατευτικές ιδιότητες, που περιλαμβάνουν την ικανότητα της να απομακρύνει χοληστερόλη από τα κύτταρα, όπως τα μακροφάγα του αρτηριακού τοιχώματος, αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αγγειοδιασταλτικές, αντι-αποπτωτικές, αντιθρομβωτικές και αντι-μολυσματικές ιδιότητες¹⁹.

ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ HDL

Στα πρώτα βήματα της βιογένεσης των HDL, η αποA-I δεσμεύει φωσφολιπίδια και χοληστερόλη μέσω των αλληλεπιδράσεων της με τον μεταφορέα λιπιδίων ABCA1 (ATP Binding Cassette A1 transporter) και λιπιδιώνεται βαθμιαία σχηματίζοντας δισκοειδή HDL. Κατόπιν, η αποA-I ενεργοποιεί το ένζυμο εστεροποίησης της χοληστερόλης LCAT οδηγώντας στη μετατροπή της δισκοειδούς HDL σε σφαιρική¹⁸. Στη συνέχεια, η HDL αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα της SR-BI (Scavenger Receptor class B type I) στα ηπατοκύτταρα και αυτή η αλληλεπίδραση επάγει την επιλεκτική πρόσληψη εστέρων χοληστερόλης για απομάκρυνση μέσω της χολής^{25,26}. Η HDL επίσης δεσμεύει χοληστερόλη και επάγει έτσι την εκροή χοληστερόλης από κύτταρα μέσω του μεταφορέα χοληστερόλης ABCG1²⁷ (Ει-



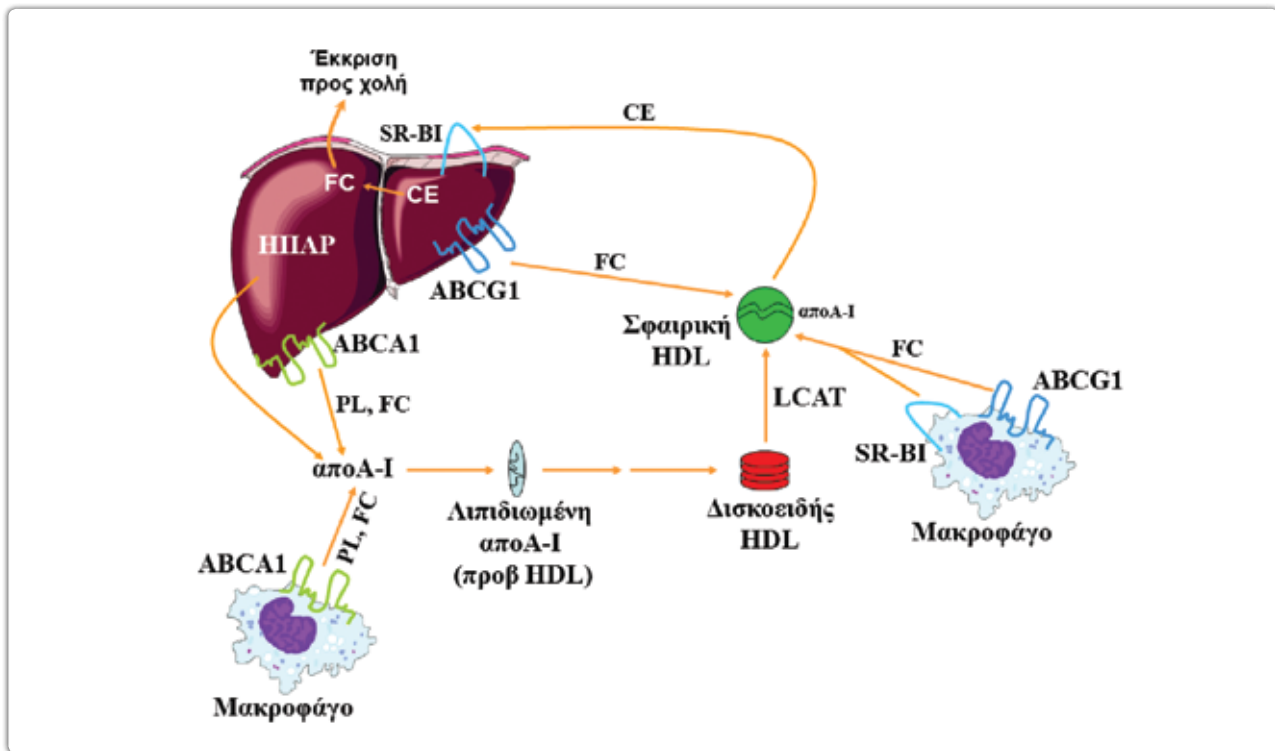
εικόνα 1. Μετατροπή της φυσιολογικής αθηροπροστατευτικής HDL (α) σε προφλεγμονώδη HDL (pIHDL) (β) κατά την αντίδραση οξείας φάσης (τροποποίηση από 21, 24). apoA-I: απολιποπρωτεΐνη A-I, apoA-II: απολιποπρωτεΐνη A-II, LCAT: lecithin:cholesterol acyltransferase, PON1: paraoxonase 1, PAF-AH: platelet activating factor acetylhydrolase, CETP: cholesteryl ester transfer protein, SAA: serum amyloid A, apoJ: απολιποπρωτεΐνη J, sPLA2: secretory phospholipase A2, CE-OOH: cholesteryl linoleate hydroperoxide, HPETE: hydroxyeicosatetraenoic acid, HPODE: hydroperoxyoctadecadienoic acid.

κόνα 2). Επιπλέον, η HDL αναδιαμορφώνεται στο πλάσμα μέσω υδρόλυσης των λιπιδίων της από διάφορες λιπάσες (λιποπρωτεϊνική λιπάση, ηπατική λιπάση και ενδοθηλιακή λιπάση) και ανταλλαγή των λιπιδίων της με άλλες λιποπρωτεΐνες μέσω της πρωτεΐνης μεταφοράς φωσφολιπιδίων PLTP (PhosphoLipid Transfer Protein) και της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein)²⁶.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΜΕ ΤΟΥΣ ΟΠΟΙΟΥΣ Η HDL ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΕΙ ΑΠΟ ΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΛΑΚΩΝ

Πολλοί παράγοντες μπορούν να συνεισφέρουν στην εμφάνιση αθηροσκλήρωσης²⁸. Ένας από τους πιο σημαντικούς είναι η λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein, LDL). Αν τα επίπεδα της LDL ξεπεράσουν ένα όριο, τότε η LDL εισέρχεται στον υποενδοθηλιακό χώρο του αρτηριακού τοιχώματος με μεγαλύτερη ταχύτητα απ' ό,τι μπορεί να απομακρυνθεί και συνεπώς συσσωρεύεται

εκεί (Εικόνα 3). Η LDL που έχει συσσωρευτεί στον υποενδοθηλιακό χώρο μπορεί να τροποποιηθεί από ένζυμα όπως η 12.15-λιποξυγενάση (LPO), η μυελοπεροξειδάση (MPO) και διάφορες λιπάσες και να μετατραπεί πρώτα σε ελάχιστα τροποποιημένη LDL (minimally modified, mmLDL) και στην συνέχεια σε οξειδωμένη LDL (oxLDL). Η τροποποιημένη LDL κατόπιν διεγείρει τα ενδοθηλιακά κύτταρα ώστε να εκφράσουν τον παράγοντα χημειοπροσέλκυσης μονοκυττάρων MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein 1), ο οποίος προκαλεί την επιστράτευση και μετανάστευση των μονοκυττάρων από το αίμα στον υποενδοθηλιακό χώρο. Η τροποποιημένη LDL επίσης προάγει τη διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα μέσω των υποδοχέων «εκκαθαριστών» (scavengers), όπως οι SRA-I (Scavenger Receptor class A type I), SRA-II και CD36, που εκφράζουν, δεσμεύουν και ενδοκυττώνουν την oxLDL με αποτέλεσμα να γεμίζουν με εστέρες χοληστερόλης και να μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα (foam cells), τα οποία αποτελούν το χαρακτηρι-

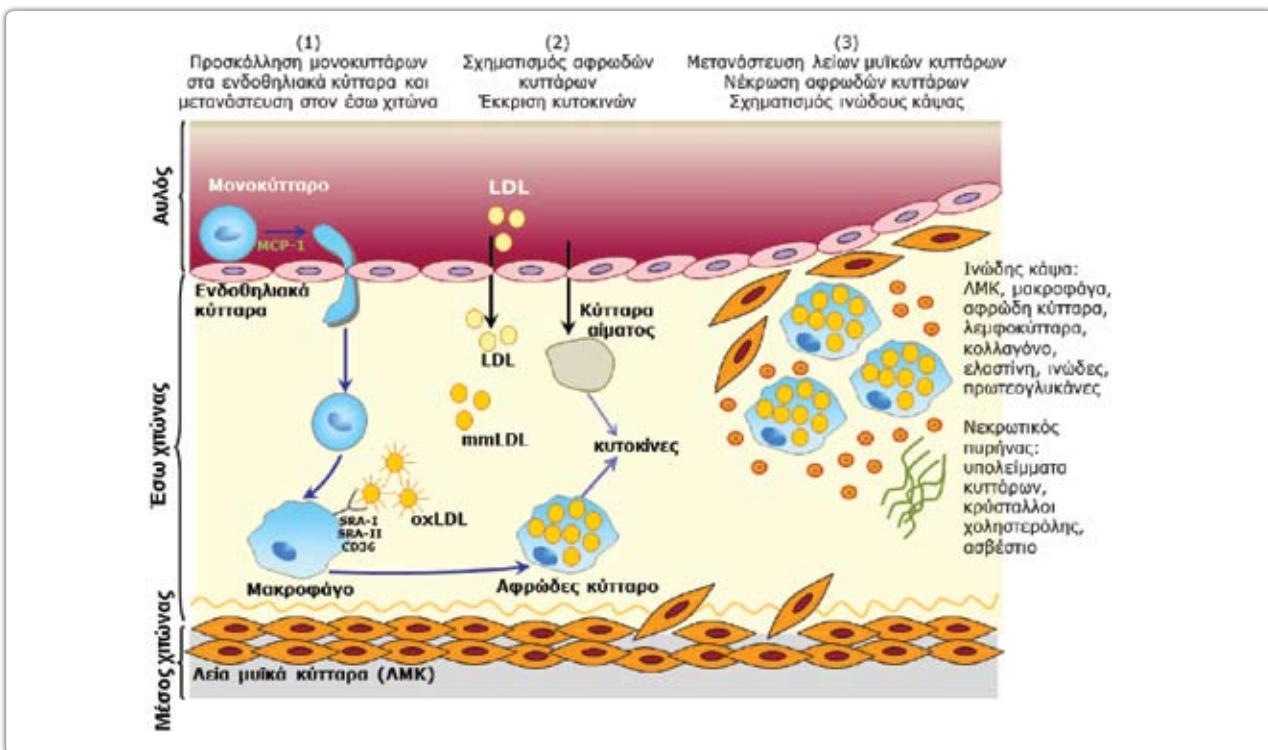


εικόνα 2. Μονοπάτι βιοσύνθεσης της HDL και απομάκρυνσης της χοληστερόλης από την κυκλοφορία. apoA-I: απολιποπρωτεΐνη A-I, ABCA1: ATP Binding Cassette A1 transporter, LCAT: lecithin:cholesterol acyltransferase, ABCG1: ATP Binding Cassette G1 transporter, SR-BI: Scavenger Receptor class B type I, PL: φωσφολιπίδια, FC:ελεύθερη χοληστερόλη, CE: εστέρες χοληστερόλης.

στικό γνώρισμα της αθηροσκλήρωσης. Τα μακροφάγα παράλληλα εκφράζουν μια σειρά κυτοκινών, όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-1, που ενεργοποιούν τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων ώστε να εκφράσουν μόρια προσκόλλησης (VCAM-1, ICAM-1, P-Selectin, E-Selectin). Τα μόρια προσκόλλησης ευνοούν τη σύνδεση στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων των μονοκυττάρων που έχουν προσελκυθεί από τον MCP-1 και τη μετανάστευση τους στον υποενδοθηλιακό χώρο του αρτηριακού τοιχώματος. Συνεπώς, η είσοδος της LDL στον υποενδοθηλιακό χώρο επάγει ένα κύκλο γεγονότων που οδηγούν τόσο στην έναρξη όσο και στην εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης²⁸ (Εικόνα 3).

Η πιο μελετημένη αθηροπροστατευτική λειτουργία της HDL είναι η ικανότητα της να προάγει ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης (RCT, Reverse Cholesterol Transport), δηλαδή τη μεταφορά της περίσσειας χοληστερόλης από μακροφάγα και αφρώδη κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος προς την κυκλοφορία του αίματος και κατόπιν το ήπαρ

για απομάκρυνση²⁹. Η εκροή της κυτταρικής χοληστερόλης επάγεται μέσω αλληλεπιδράσεων της ελεύθερης λιπιδίων apoA-I, apoA-II ή apoE με τον μεταφορέα χοληστερόλης ABCA1, καθώς και της δεσμευμένης σε HDL apoA-I με τον μεταφορέα χοληστερόλης ABCG1 ή της δεσμευμένης σε HDL apoA-I ή apoE με τον υποδοχέα SR-BI³⁰⁻³³. Κατόπιν, η χοληστερόλη μεταφέρεται από τα σωματίδια HDL στην κυκλοφορία και από εκεί στο ήπαρ¹⁸ (Εικόνα 2). Η apoA-I είναι πιθανώς η πιο σημαντική πρωτεΐνη για να προάγει την ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης. Επίσης, η HDL έχει αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που φυσιολογικά περιορίζουν την αθηρογόνο δράση της LDL του υπό-ενδοθηλιακού χώρου, προστατεύοντας την LDL από την περαιτέρω οξείδωση των λιπιδίων της επιφάνειάς της ή ανάγοντας ήδη οξειδωμένα λιπίδια^{34,35}. Η προστατευτική αυτή δράση της HDL επάγεται από τα ένζυμα LCAT, PON1 και PAF-AH, τα οποία μπορούν να υδρολύσουν και συνεπώς να απενεργοποιήσουν οξειδωμένα φωσφολιπίδια της LDL που αποτελούν μεσολαβτικές περαιτέρω οξείδωσης



εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση του καταρράκτη γεγονότων που προάγουν την έναρξη αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων και το σχηματισμό λιπιδών γραμμώσεων και σύνθετων αλλοιώσεων. MCP-1: παράγοντας χημειοπροσέλκυσης μονοκυττάρων, LDL, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, mmLDL: μερικώς τροποποιημένη LDL, oxLDL: οξειδωμένη LDL, SRA-I (Scavenger Receptor class A type I), SRA-II και CD36: υποδοχείς «εκκαθαριστές».

και φλεγμονής²¹. Επιπλέον, η HDL έχει δείχθει ότι καταστέλλει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τη χημειοπροσέλκυση των μονοκυττάρων³⁶.

ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΘΗΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗΣ HDL ΣΕ ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ HDL

Κατά τη διάρκεια οξείας ή χρόνιας φλεγμονής, διάφορες αλλαγές μπορούν να συμβούν στις αθηροπροστατευτικές δράσεις της HDL¹⁶. Στην αντίδραση οξείας φάσης, διάφορες πρωτεΐνες της HDL, όπως οι PON1, LCAT, PAF-AH, CETP και apoA-I μειώνονται^{16,24}. Παράλληλα, στην HDL αυξάνονται απότομα τα επίπεδα του προ-οξειδωτικού αμυλοειδούς A του ορού (SAA), της απολιποπρωτεΐνης J (apoJ) και της εκκρινόμενης μη-παγκρεατικής φωσφολιπάσης (sPLA2), καθώς και τα προϊόντα υπεροξειδωσης λιπιδίων ΗΡΕΤΕ (υδροξυ-εικοσατετρανοϊκό οξύ), ΗΡΟΔΕ (υδροξυπεροξυ-οκταδεκαδιενοϊκό οξύ) και CE-OOH

(cholesteryl linoleate υδροπεροξειδίου του λινολενικού εστέρα χοληστερόλης) (Εικόνα 1β)^{16,21,24}. Συγκεκριμένα, προτείνεται, ότι η SAA εκτοπίζει από την HDL την apoA-I και τις άλλες πρωτεΐνες που συνεισφέρουν στις προστατευτικές δράσεις της HDL, με αποτέλεσμα η HDL όχι μόνο να χάνει τις προστατευτικές της ιδιότητες, αλλά να μετατρέπεται σε προφλεγμονώδες μόριο (pro-inflammatory HDL, ρiHDL), ευνοώντας την οξείδωση της LDL και την προσέλκυση μονοκυττάρων στα ενδοθηλιακά κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος^{16,21,24}. Επιπλέον, η ρiHDL έχει χάσει την ικανότητά της να προκαλεί εκροή της χοληστερόλης από τα μακροφάγα, κυρίως λόγω της τροποποίησης της apoA-I από ένζυμα της φλεγμονής όπως η MPO, και να μεταφέρει εστέρες χοληστερόλης στα ηπατοκύτταρα³⁷⁻³⁹. Κατά τη διάρκεια φλεγμονής, η HDL υφίσταται μείωση των φωσφολιπιδίων και των εστέρων χοληστερόλης, ενώ εμπλουτίζεται σε τριγλυκερίδια, ελεύθερα λιπαρά οξέα και ελεύθερη χοληστερόλη^{16,24}. Αυτές οι αλλαγές στη λιπιδική σύσταση της HDL μειώνουν επίσης την ικανότητα της HDL

να προάγει την ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης⁴⁰. Η παρουσία ριHDL βρέθηκε ότι είναι συχνή σε ασθενείς με ΣΕΛ και ισχυρός δείκτης ανάπτυξης αθηροσκλήρωσης σε αυτούς τους ασθενείς⁹. Μια μελέτη όπου έγινε σύγκριση 154 γυναικών με ΣΕΛ με 48 γυναίκες με ΡΑ και 72 υγιείς γυναίκες έδειξε την παρουσία ριHDL στο 45% των ασθενών με ΣΕΛ, στο 20% των ασθενών με ΡΑ και μόνο στο 4% των υγιών ατόμων αναφοράς⁸. Σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η ριHDL ασθενών με ΡΑ σχετίζεται με την υψηλής δραστηριότητας νόσο⁴¹. Στην ίδια μελέτη, οι ασθενείς με ριHDL είχαν διαταραγμένο πρωτεϊνικό φορτίο στην HDL τους σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογική (αντιφλεγμονώδη HDL) και τα άτομα αναφοράς⁴¹. Επιπλέον, η ικανότητα της HDL να προάγει εκροή χοληστερόλης βρέθηκε μειωμένη σε ασθενείς με ΡΑ με υψηλής δραστηριότητας νόσο και η μειωμένη ικανότητα εκροής χοληστερόλης συσχετίστηκε με τη συστηματική φλεγμονή, τα αυξημένα επίπεδα ΜΡΟ του πλάσματος, καθώς και την αντιοξειδωτική ικανότητα της HDL³⁷. Σε μια άλλη μελέτη ανιχνεύτηκαν στην HDL ασθενών με ΡΑ δύο συγκεκριμένα προϊόντα οξειδωσης μέσω ΜΡΟ, η 3-χλωροτυροσίνη και η 3-νιτροτυροσίνη, και η ικανότητα της HDL να προάγει εκροή χοληστερόλης, που ήταν μειωμένη, συσχετίστηκε αντίστροφα με την HDL 3-χλωροτυροσίνη³⁸. Επίσης, η νιτριωμένη HDL βρέθηκε αυξημένη σε ασθενείς με ΡΑ και ΚΑΝ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΡΑ χωρίς ΚΑΝ³⁸. Χαρτογράφηση των προϊόντων οξειδωσης της αποΑ-I έδειξε την ύπαρξη οξειδωμένων πεπτιδίων της αποΑ-I σε συγκεκριμένες περιοχές και ότι τα πεπτίδια αυτά ήταν διαφορετικά για ασθενείς με ΡΑ με ή χωρίς ΚΑΝ³⁸. Οι διαταραχές των φυσιολογικών συστατικών και ιδιοτήτων της HDL, ανεξάρτητα των επιπέδων της HDL-χοληστερόλης, θα μπορούσαν να υποδεικνύουν μηχανισμούς με τους οποίους ο ΣΕΛ και η ΡΑ συνεισφέρουν στον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ.

ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΜΕΙΩΝΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΟΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ HDL ΜΕΤΑΤΡΕΠΟΝΤΑΣ ΤΗΝ ΣΕ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ HDL ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Χορήγηση στατίνης (ατορβαστατίνης) για δώδεκα εβδομάδες σε μια μικρή ομάδα ασθενών με ΡΑ οδήγησε σε μείωση κατά 15% της ριHDL, αλλά δεν παρατηρήθηκε αλλαγή στην δραστηριότητα της νόσου ή στα επίπεδα κυτοκινών του πλάσματος⁴². Θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες, που έχουν ευεργετική δράση στη νοσηρότητα και θνησιμότητα ασθενών με ΡΑ από ΚΑΝ⁴³, έδειξε ότι η χορήγηση infliximab για έξι μήνες βελτίωσε την αντιοξειδωτική δράση της HDL⁴⁴. Περαιτέρω μελέτες θα χρειαστούν για

να διευκρινιστεί για πόσο διάστημα υπάρχει βελτίωση των αθηροπροστατευτικών δράσεων της HDL κατά τη διάρκεια της θεραπείας, καθώς και αν η βελτίωση οφείλεται στην αναστολή της δράσης του TNF ή στη γενική μείωση της φλεγμονής που επιτυγχάνεται σε αυτούς τους ασθενείς. Μελλοντικές κλινικές μελέτες θα δείξουν κατά πόσο οι νέες θεραπείες με αντι-TNF ή ανσοκατασταλτικούς παράγοντες μπορούν να αποκαταστήσουν τις αθηροπροστατευτικές δράσεις της HDL σε ασθενείς με χρόνιες ρευματικές παθήσεις και να εμποδίσουν την εμφάνιση ή να περιορίσουν την εξέλιξη της ΚΑΝ.

abstract

Perturbation of the atheroprotective properties of HDL in rheumatic disease patients

CHRONI A¹ / STRATIKOS E¹ / VOULGARI PV² / DROSOS AA²

¹ National Center for Scientific Research Demokritos, Agia Paraskevi, Greece /

² Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina, Greece

Although low levels of high-density lipoprotein (HDL) - cholesterol have been associated with increased risk factor for cardiovascular disease, recent studies suggested that HDL functions are determined by the quality rather than by the quantity of HDL. HDL possesses key atheroprotective biological properties, including cellular cholesterol efflux capacity, and antioxidative and anti-inflammatory activities. The antiatherogenic properties of HDL can, however be compromised in chronic rheumatic diseases. Indeed, rheumatic diseases are characterized not only by elevated cardiovascular risk and by low HDL-cholesterol levels, but also by defective HDL function.

Keywords

rheumatoid diseases, high-density lipoprotein, atherosclerosis, high-density lipoprotein

functions, high-density lipoprotein dysfunctions

Βιβλιογραφία

1. Onat A, Direskeneli H. Excess cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: pathophysiology and targeted therapy. *Curr Pharm Des* 2012;18:1465-1477.
2. Farragher TM, Bruce IN. Cardiovascular risk in inflammatory rheumatic diseases: loose ends and common threads. *J Rheumatol* 2006;33:2105-2107.
3. Park YB, Choi HK, Kim MY, Lee WK, Song J, Kim DK, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 2002;113:188-193.
4. Yoo WH. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles. *J Rheumatol* 2004;31:1746-1753.
5. 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.
6. Georgiadis AN, Voulgari PV, Argyropoulou MI, Alamanos Y, Elisaf M, Tselepis AD, et al. Early treatment reduces the cardiovascular risk factors in newly diagnosed rheumatoid arthritis patients. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:13-19.
7. de Carvalho JF, Bonfa E, Borba EF. Systemic lupus erythematosus and "lupus dyslipoproteinemia". *Autoimmun Rev* 2008;7:246-250.
8. McMahon M, Grossman J, FitzGerald J, Dahlin-Lee E, Wallace DJ, Thong BY, et al. Proinflammatory high-density lipoprotein as a biomarker for atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2541-2549.
9. 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.
10. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006;144:249-256.
11. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Sammaritano L, et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:3412-3419.
12. Urowitz MB, Gladman D, Ibanez D, Fortin P, Sanchez-Guerrero J, Bae S, et al. Accumulation of coronary artery disease risk factors over three years: data from an international inception cohort. *Arthritis Rheum* 2008;59:176-180.
13. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA, Jr., Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:408-415.
14. Snow MH, Mikuls TR. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:234-241.
15. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:2293-2299.
16. Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, Skaggs BJ, McMahon M. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008;10:213.
17. Norata GD, Pirillo A, Ammirati E, Catapano AL. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. *Atherosclerosis* 2012;220:11-21.
18. Zannis VI, Kypreos KE, Chroni A, Kardassis D, Zanni EE. Lipoproteins and atherogenesis. In: Loscalzo J, editor. *Molecular Mechanisms of Atherosclerosis*. Abingdon, UK: Taylor & Francis; 2004:111-174.
19. Vickers KC, Remaley AT. Functional Diversity of HDL Cargo. *J Lipid Res* 2013.
20. Marcel YL, McPherson R, Hogue M, Czarnecka H, Zawadzki Z, Weech PK, et al. Distribution and concentration of cholesteryl ester transfer protein in plasma of normolipemic subjects. *J Clin Invest* 1990;85:10-17.
21. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, et al. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:481-488.
22. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, Gharib SA, Hoofnagle AN, Cheung MC, et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* 2007;117:746-756.
23. Shah AS, Tan L, Lu LJ, Davidson WS. The proteomic diversity of high density lipoproteins: Our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. *J Lipid Res* 2013.
24. Rohrer L, Hersberger M, von Eckardstein A. High density lipoproteins in the intersection of diabetes mellitus, inflammation and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2004;15:269-278.
25. Acton S, Rigotti A, Landschulz KT, Xu S, Hobbs HH, Krieger M. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high density lipoprotein receptor. *Science* 1996;271:518-520.
26. Zannis VI, Chroni A, Krieger M. Role of apoA-I, ABCA1, LCAT, and SR-BI in the biogenesis of HDL. *J Mol Med* 2006;84:276-294.
27. Wang N, Lan D, Chen W, Matsuura F, Tall AR. ATP-binding cassette transporters G1 and G4 mediate cellular cholesterol efflux to high-density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:9774-9779.
28. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res* 2004;95:764-772.
29. Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2813-2820.
30. Chroni A, Liu T, Gorshkova I, Kan HY, Uehara Y, von Eckardstein A, et al. The central helices of apoA-I can promote ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1)-mediated lipid efflux. Amino acid residues 220-231 of the wild-type apoA-I are required for lipid efflux in vitro and high density lipoprotein formation in vivo. *J Biol Chem* 2003;278:6719-6730.
31. Fitzgerald ML, Morris AL, Chroni A, Mendez AJ, Zannis VI, Freeman MW. ABCA1 and amphipathic apolipoproteins form high-affinity molecular complexes required for cholesterol efflux. *J Lipid Res* 2004;45:287-294.
32. Liadaki KN, Liu T, Xu S, Ishida BY, Duchateaux PN, Krieger JP, et al. Binding of high density lipoprotein (HDL) and discoidal reconstituted

- HDL to the HDL receptor scavenger receptor class B type I. Effect of lipid association and apoA-I mutations on receptor binding. *J Biol Chem* 2000;275:21262-21271.
33. Daniil G, Zannis VI, Chroni A. Effect of apoA-I mutations in the capacity of reconstituted HDL to promote ABCG1-mediated cholesterol efflux. *PLoS ONE* 2013;8:e67993.
 34. Subbanagounder G, Watson AD, Berliner JA. Bioactive products of phospholipid oxidation: isolation, identification, measurement and activities. *Free Radic Biol Med* 2000;28:1751-1761.
 35. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Hama S, et al. The double jeopardy of HDL. *Ann Med* 2005;37:173-178.
 36. von Eckardstein A, Rohrer L. Transendothelial lipoprotein transport and regulation of endothelial permeability and integrity by lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:197-205.
 37. Charles-Schoeman C, Lee YY, Grijalva V, Amjadi S, FitzGerald J, Ranganath VK, et al. Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1157-1162.
 38. Vivekanandan-Giri A, Slocum JL, Byun J, Tang C, Sands RL, Gillespie BW, et al. High density lipoprotein is targeted for oxidation by myeloperoxidase in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;in press.
 39. Artl A, Marsche G, Pussinen P, Knipping G, Sattler W, Malle E. Impaired capacity of acute-phase high density lipoprotein particles to deliver cholesteryl ester to the human HUH-7 hepatoma cell line. *Int J Biochem Cell Biol* 2002;34:370-381.
 40. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, Van Lenten BJ, Ansell BJ, Fogelman AM. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL--an evolving field. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:504-511.
 41. Charles-Schoeman C, Watanabe J, Lee YY, Furst DE, Amjadi S, Elashoff D, et al. Abnormal function of high-density lipoprotein is associated with poor disease control and an altered protein cargo in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2870-2879.
 42. Charles-Schoeman C, Khanna D, Furst DE, McMahon M, Reddy ST, Fogelman AM, et al. Effects of high-dose atorvastatin on antiinflammatory properties of high density lipoprotein in patients with rheumatoid arthritis: a pilot study. *J Rheumatol* 2007;34:1459-1464.
 43. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2007;56:2905-2912.
 44. Popa C, van Tits LJ, Barrera P, Lemmers HL, van den Hoogen FH, van Riel PL, et al. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor alpha inhibitors improves high-density lipoprotein cholesterol antioxidative capacity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:868-872.

Οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας 2012

Η ουρική αρθρίτιδα είναι η πιο συχνή φλεγμονώδης αρθροπάθεια. Ο επιπολασμός της νόσου στο νομό Μαγνησίας είναι 4,75%⁽¹⁾. Η ουρική αρθρίτιδα προκύπτει από την εναπόθεση κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου στην άρθρωση. Πέραν της αρθρίτιδας, η εναπόθεση κρυστάλλων και σε άλλες θέσεις προκαλεί τις άλλες εκδηλώσεις της ουρικής νόσου, όπως η νεφρολιθίαση, χρόνια διάμεση νεφρική νόσος, ουρικοί τόφοι. Η εναπόθεση κρυστάλλων εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, σημαντικότερος των οποίων είναι η ιστική συγκέντρωση, καθώς η συγκέντρωση > 6,8 mg/dL υπερβαίνει το όριο διαλυτότητας του ουρικού οξέος, με αποτέλεσμα τη δημιουργία αδιάλυτων κρυστάλλων ουρικού μονοατρίου.

Παρά τις προόδους που έχουν συντελεστεί στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας και τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας, η αντιμετώπιση της νόσου σε επίπεδο καθημερινής κλινικής πράξης δεν είναι ικανοποιητική. Σε μία μελέτη από την Αγγλία με ερωτηματολόγια που στάλθηκαν μέσω ταχυδρομείου, μόνο το 41% των ασθενών θυμόταν να έχουν λάβει οδηγίες για περιορισμό της κατανάλωσης αλκοόλ, 25% για απώλεια βάρους, 29% έλαβαν διαιτητικές οδηγίες, 25% έλαβαν προφύλαξη με κολχικίνη κατά την έναρξη υποουρικαιμικής αγωγής με αλλοπουρινόλη, και μόνο 20% των ασθενών με τόφους λάμβαναν αλλοπουρινόλη². Συνεπώς, οι δημοσιευμένες οδηγίες συχνά δεν εφαρμόζονται στην πράξη.

Σε αυτό το περιβάλλον κλινικής πρακτικής, οι πρόσφατα δημοσιευμένες οδηγίες του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (American College of Rheumatology, ACR) για την αντιμετώπιση της υπερουρικαιμίας και της ουρικής αρθρίτιδας είναι καλοδεχούμενες^{3,4}. Καλύπτουν μία ανάγκη για απλές και σαφείς οδηγίες αντιμετώπισης της ουρικής αρθρίτιδας και απευθύνονται σε ρευματολόγους αλλά και σε γιατρούς πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Στην ομάδα που επεξεργάστηκε τις συστάσεις, συμμετείχαν ειδικοί από διάφορες χώρες, και βασίστηκαν στην επεξεργασία ειδικών κλινικών σεναρίων-περιπτώσεων, ενσωματώνοντας τις δημοσιευμένες πληροφορίες που απορρέουν από κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η διάγνωση ουρικής αρθρίτιδας πρέπει να ακολουθείται από επιμόρφωση του ασθενούς, έναρξη κατάλληλης δίαιτας και τροποποίηση του τρόπου ζωής. Σημαντική είναι η διερεύνηση πιθανής δευτεροπαθούς αιτίας υπερουρικαιμίας και του ενδεχόμενου μείωσης δόσης ή διακοπής των φαρμάκων που μπορεί να σχετίζονται με υπερουρικαιμία (πχ θειαζιδικά διουρητικά), όπου αυτό είναι εφικτό. Καθώς η υπερουρικαιμία σχετίζεται με παράγοντες

πίνακας 1. Σύσταση για λίστα συν-νοσηροτήτων για τους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα

- Παχυσαρκία, διατροφικοί παράγοντες
- Υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ
- Μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
- Υπέρταση
- Υπερλιπιδαιμία, τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο
- Φάρμακα που αυξάνουν το ουρικό οξύ*
- Ιστορικό νεφρολιθίασης
- Χρόνια νεφρική, σπειραματική ή διάμεση νεφρική νόσος (πχ νεφροπάθεια εξ αναλγητικών, πολυκυστική νόσος)
- Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, πιθανό γενετικό ή επίκτητο αίτιο υπερπεραγωγής ουρικού οξέος (πχ. Εκ γενετής διαταραχή του μεταβολισμού πουρινών, ψωρίαση, μυελουπερπλαστικά ή λεμφουπερπλαστικά νοσήματα)
- Δηλητηρίαση με μόλυβδο

του μεταβολικού συνδρόμου, η αρχική διερεύνηση του ασθενούς θα πρέπει να περιλαμβάνει μία λίστα συν-νοσηροτήτων (co-morbidity checklist) (Πίνακας 1).

Παραπομπή σε ειδικό απαιτείται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1. Ασαφής αιτία της υπερουριχαιμίας
2. Υποτροπιάζοντα συμπτώματα αρθρίτιδας
3. Δυσκολία στη μείωση του ουρικού οξέος ορού στα επιθυμητά επίπεδα, ειδικά επί νεφρικής ανεπάρκειας (αύξησης κρεατινίνης ορού) και μετά από δοκιμή ενός αναστολέα της οξειδάσης της ξανθίνης
4. Πολλαπλές ή σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από την υπο-ουριχαιμική θεραπεία

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΦΟΡΤΙΟΥ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Αξιολογούνται η βαρύτητα των συμπτωμάτων στον συγκεκριμένο ασθενή, μέσω ιστορικού και κλινικής εξέτασης. Αξιολογείται η ύπαρξη ή ο αριθμός των τόφων και της οξείας ή χρόνιας υμενίτιδας, και συστήνεται η καταγραφή του αριθμού των κρίσεων ουρικής αρθρίτιδας ανά έτος και η σοβαρότητά τους.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΞΕΙΑΣ ΚΡΙΣΗΣ ΤΗΣ ΟΥΡΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινάει κατά προτίμηση εντός 24 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων, καθώς η έγκαιρη θεραπεία έχει καλύτερο αποτέλεσμα. Αν ο ασθενής ήδη λαμβάνει υπο-ουριχαιμική αγωγή, αυτή δεν πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της οξείας αρθρίτιδας. Για την αρχική θεραπεία της κρίσης προτείνονται:

-μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ),
-συστηματικά κορτικοστεροειδή (από του στόματος, ενδομυϊκά ή η χρήση κορτικοτροπίνης [ΑΧΤΗ]) ή
-από του στόματος colchicine.

Στις οδηγίες δεν προτιμάται κάποια από αυτές τις επιλογές έναντι άλλης. Η επιλογή θα εξαρτηθεί από τις πιθανές αντενδείξεις (Πίνακας 2), προηγούμενη ανταπόκριση και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Σε περιπτώσεις με σοβαρό πόνο, ειδικά σε πολυαρθρική οξεία αρθρίτιδα ή αρθρίτιδα μεγάλων αρθρώσεων, μπορεί να εφαρμοστεί εξαρχής συνδυασμός των παραπάνω. Δόκιμοι συνδυασμοί είναι οι παρακάτω:

- colchicine και ΜΣΑΦ
- κορτικοστεροειδή από το στόμα και colchicine
- κορτικοστεροειδή σε ενδοαρθρική ένεση με οποιαδήποτε από τις υπόλοιπες επιλογές.

Σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία, μπορεί να προστεθεί κάποιο 2ο φάρμακο, σύμφωνα με τα παραπάνω. Υπενθυμίζεται ότι ο συνδυασμός ΜΣΑΦ με συστηματικά κορτικοστεροειδή πρέπει να αποφεύγεται, καθώς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών επιπλοκών.

Η colchicine πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον έχουν παρέλθει <36 ώρες από την έναρξη της κρίσης. Η δόση για την κρίση ουρικής αρθρίτιδας είναι: μία δόση φόρτισης (1 mg) και ακολούθως 0,5 mg μία ώρα αργότερα, και στη συνέχεια (12 ώρες μετά) δόση προφύλαξης (0,5 mg μία ή δύο φορές την ημέρα), μέχρι την υποχώρηση της αρθρίτιδας. Σημαντικές αλληλεπιδράσεις της κολχικίνης είναι με την κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, κυκλοσπορίνη και δισουλφιράμη.

πίνακας 2. Ενδεικτικές περιπτώσεις φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων και αντενδείξεων

ΠΑΘΗΣΗ	ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΗ
Νεφροπάθεια (Μέτρια - σοβαρή)	ΜΣΑΦ, επιλεκτικοί αναστολείς COX-2, colchicines
Γαστρικό έλκος	ΜΣΑΦ, κορτικοστεροειδή, επιλεκτικοί αναστολείς COX-2
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	ΜΣΑΦ, επιλεκτικοί αναστολείς COX-2
Αντιπηκτικά ή αντιαιμοπεταλιακά	ΜΣΑΦ
Διαβήτης	Κορτικοστεροειδή
Λοίμωξη ή αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης	Κορτικοστεροειδή
Ηπατική νόσος	ΜΣΑΦ, επιλεκτικοί αναστολείς COX-2, colchicines

ΑΝΘΕΚΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

Αν η κρίση δεν ελέγχεται επαρκώς με τις παραπάνω επιλογές, ο θεράπων πρέπει να επανεξετάσει τη διάγνωση, αναζητώντας εναλλακτικές πιθανότητες. Οι επιλογές επί μη ανταπόκρισης στην αρχική μονοθεραπεία είναι η αλλαγή σε κάποια άλλη από τις παραπάνω επιλογές, ή η προσθήκη 2ου φαρμάκου. Σε περιπτώσεις ουρικής αρθρίτιδας όπου τα προαναφερθέντα φάρμακα αντενδείκνυται ή δεν είναι αποτελεσματικά, μπορεί να χορηγηθεί ανταγωνιστής της ιντερλευκίνης-1 (IL-1RA [Anakinra, 100 mg υποδορίως την ημέρα, για 3 ημέρες], ή αντι-IL1 μονοκλωνικό αντίσωμα [canakinumab 150 mg υποδορίως, εφ άπαξ]). Υπενθυμίζεται ότι η μόνο η χρήση canakinumab έχει εγκριθεί για τη θεραπεία της ουρικής αρθρίτιδας με αντένδειξη ή μη αποτελεσματικότητα στα κλασικά φάρμακα.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΔΙΑΙΤΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΖΩΗΣ

Ο στόχος πίσω από αυτήν τη σύσταση είναι πρωτίστως η διατήρηση της ιδανικής κατάστασης της υγείας και η πρόληψη απειλητικών για τη ζωή συ-νοσηροτήτων, όπως η στεφανιαία νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, η υπερλιπιδαιμία και η υπέρταση. Επιπλέον, η σύσταση αυτή στοχεύει στην μείωση του κινδύνου και της συχνότητας κρίσεων οξείας ουρικής αρθρίτιδας και, σε περιορισμένο μόνο βαθμό, τον καλύτερο έλεγχο του ουρικού οξέος ορού.

Οι διαιτητικές οδηγίες κατατάσσονται σε 3 ομάδες (αποφυγή - περιορισμός - ενθάρρυνση κατανάλωσης) και παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**. Επιπλέον προτείνεται απώλεια βάρους για τους παχύσαρκους ασθενείς, διακοπή καπνίσματος, άσκηση (για να επιτευχθεί καλή σωματική φυσική κατάσταση) και επαρκής ενυδάτωση.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΙΩΣΗΣ ΤΟΥ ΟΥΡΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

Πάντα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η έλλειψη αντενδείξεων, προβλημάτων ανοχής ή ανεπιθύμητων ενεργειών. Σοβαρό ζήτημα επίσης μπορεί να αποτελούν οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Η επιλογή και η δόση του φαρμάκου επηρεάζονται από τη νεφρική λειτουργία. Ιδανικά, αυτή θα πρέπει να εκτιμάται από την κάθαρση κρεατινίνης και όχι από την κρεατινίνη ορού.

Οι ενδείξεις για φαρμακευτική θεραπεία μείωσης ουρικού οξέος (υπο-ουριχαιμική θεραπεία) είναι:

1. Χρόνια νεφρική νόσος σταδίου 2-5 ή τελικού σταδίου, σε ασθενείς με προηγηθείσες κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας και υπερουριχαιμία
2. Τόφος ή τόφοι (στην κλινική εξέταση ή απεικόνιση)
3. Συχνές κρίσεις οξείας αρθρίτιδας (≥ 2 κρίσεις/έτος)
4. Ιστορικό ουρολιθίασης

Ο στόχος ουρικού οξέος είναι τουλάχιστον < 6 mg/dL σε όλους τους ασθενείς. Για την διάλυση των τόφων, και ειδικά σε ασθενείς με βαριά νόσο, μπορεί να χρειαστεί ουρικό οξύ < 5 mg/dL.

Το αποτέλεσμα της υπο-ουριχαιμικής αγωγής πρέπει να παρακολουθείται στενά, με μέτρηση ουρικού οξέος ορού κάθε 2-5 εβδομάδες, κατά τη διάρκεια τιτλοποίησης της δόσης του φαρμάκου. Όταν επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος, οι μετρήσεις επαναλαμβάνονται κάθε 6 μήνες.

Πρώτη επιλογή για τη μείωση του ουρικού οξέος του ορού αποτελούν οι αναστολείς της οξειδάσης της ξανθίνης (ΑΟΞ) αλλοπουρινόλη και φεμπουξοστάτη. Οι συστάσεις δεν εκδηλώνουν προτίμηση σε ένα από τα δύο αυτά φάρμακα. Η φεμπουξοστάτη είναι μάλιστα πιο αποτελεσματική από την αλλοπουρινόλη (μέση

πίνακας 3. Διαιτητικές οδηγίες για ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα

ΑΠΟΦΥΓΗ	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ	ΕΝΘΑΡΡΥΝΣΗ
Εντόσθια ζώων (πλούσια σε πουρίνες)	Βοδινό, αρνίσιο ή χοιρινό κρέας Θαλασσινά με υψηλή περιεκτικότητα σε πουρίνες (πχ. σαρδέλες, οστρακοειδή)	Γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά ή καθόλου λιπαρά
Αναψυκτικά με υψηλή περιεκτικότητα σε φρουκτόζη Άλλα αναψυκτικά	Φυσιικοί χυμοί Ζάχαρη και αναψυκτικά ή επιδόρπια με ζάχαρη Μαγειρικό αλάτι	Λαχανικά
Αλκοόλ (>2 μερίδες/ημέρα για άνδρες και >1 μερίδα/ημέρα για γυναίκες) σε όλους τους ασθενείς με ουρική αρθρίτιδα Καθόλου αλκοόλ κατά τη διάρκεια περιόδων συχνών κρίσεων αρθρίτιδας, ή σε προχωρημένη νόσο ανεπαρκώς ελεγχόμενη	Αλκοόλ (ιδιαίτερα μπύρα, αλλά επίσης κρασί και άλλα ποτά)	

δόση 300 mg ημερησίως) στην επίτευξη του στόχου ουρικού οξέος ορού <6 mg/dL^{5,6} αλλά με σημαντικά αυξημένο κόστος. Επιπλέον, η ασφάλεια της φεμπουξοστάτης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4 ή χειρότερη. Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της αλλοπουρινόλης είναι το σοβαρό σύνδρομο υπερευαισθησίας. Αν και σπάνιο (η επίπτωσή του υπολογίζεται σε 1:1000 στις ΗΠΑ), το σύνδρομο αυτό σχετίζεται με σοβαρή νοσηρότητα και θνησιμότητα (20-25%). Εκδηλώνεται με πωσινοφιλία, εξάνθημα, αγγειίτιδα και πολυοργανική ανεπάρκεια. Η αλλοπουρινόλη πρέπει να αρχίζει με δόση 100 mg ημερησίως, με αύξηση κατά 100 mg κάθε 2-5 εβδομάδες, ανάλογα με την επίτευξη ή μη του στόχου. Η συνήθης δόση 300 mg αλλοπουρινόλης αποτυγχάνει σε πάνω από τους μισούς ασθενείς να μειώσει το ουρικό οξύ <6 mg/dl. Για την επίτευξη του στόχου αυτού, προτείνεται η τιτλοποίηση της αλλοπουρινόλης πάνω από τα 300 mg ημερησίως, ακόμη και σε αυτούς με νεφρική ανεπάρκεια, αρκεί να υπάρχει επαρκής εκπαίδευση του ασθενούς και τακτική παρακολούθηση για αντιδράσεις υπερευαισθησίας και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κνησμό, εξάνθημα, πωσινοφιλία και τρανσαμινασαιμία. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σταδίου ≥ 4 η αρχική δόση πρέπει να είναι 50 mg ημερησίως. Η τιτλοποίηση της δόσης των δύο ΑΟΞ είναι μέρος μίας τακτικής treat-to-target, και οι ανώτερες δόσεις

είναι τα 800 mg την ημέρα για την αλλοπουρινόλη και τα 120 mg την ημέρα για την φεμπουξοστάτη.

Επί αναποτελεσματικότητας, δυσανεξίας ή αντένδειξης στους ΑΟΞ συνιστάται η χορήγηση του ουρικοζουρικού φαρμάκου προβενεσίδη (η προβενεσίδη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα, αλλά επί ενδείξεως εισάγεται από τον ΙΦΕΤ). Η προβενεσίδη αντενδείκνυται όταν κάθαρση κρεατινίνης είναι < 50 ml/min, και όταν υπάρχει νεφρολιθίαση. Σε περιπτώσεις που εξετάζεται η χορήγηση ουρικοζουρικών φαρμάκων, συστήνεται η μέτρηση της απέκκρισης ουρικού στα ούρα: αυξημένη απέκκριση σημαίνει υπερπαραγωγή ουρικού οξέος, και αποτελεί αντένδειξη για ουρικοζουρική θεραπεία. Με την έναρξη ουρικοζουρικής θεραπείας οι ασθενείς πρέπει να πίνουν άφθονο νερό και πιθανώς να χρησιμοποιούν αλκαλοποίηση των ούρων (πχ. με κιτρικό κάλιο). Ασθενή ουρικοζουρική δράση έχουν επίσης το αντιυπερτασικό λοσαρτάνη και το υπολιπιδαιμικό φάρμακο φενοφιμπράτη. Συνδυασμοί ενός ΑΟΞ με ένα ουρικοζουρικό φάρμακο είναι μία αποδεκτή λύση επί ανεπαρκούς ανταπόκρισης στην πρώτη γραμμή θεραπείας.

Σε σοβαρές περιπτώσεις, με μεγάλο φορτίο ουρικού και ανεπαρκή ανταπόκριση στις μέγιστες δόσεις των παραπάνω επιλογών, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η πεγλοτικήση (πεγκυλιωμένη ουρικήση). Η πεγλοτικήση μπορεί να παραγγελθεί στην Ελλάδα από τον ΙΦΕΤ.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΥΠΟΥΡΙΧΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Εφόσον υπάρχει ένδειξη έναρξης υπο-ουριχαιμικής αγωγής, αυτή θα πρέπει να γίνεται μετά την ύφεση των φλεγμονωδών φαινομένων, και υπό αντιφλεγμονώδη προφύλαξη. Η υπο-ουριχαιμική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί και στην οξεία φάση, με την προ-υπόθεση ότι έχει ήδη χορηγηθεί και επαρκής αντιφλεγμονώδης αγωγή. Πρώτη επιλογή για προφύλαξη είναι η από του στόματος colchicine σε χαμηλή δόση (0,5 mg μία ή δύο φορές ημερησίως). Πρώτη επιλογή, επίσης, αν και με χαμηλότερης ισχύος ένδειξη, η χαμηλή δόση αντιφλεγμονωδών (πχ. ναπροξένης 250 mg δύο φορές την ημέρα), με προφύλαξη αναστολέων αντλίας πρωτονίων. Σε περίπτωση αντενδείξεων ή αναποτελεσματικότητας των παραπάνω, συστήνεται η χορήγηση χαμηλής δόσης κορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνη ≤ 10 mg/ημέρα).

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Συστήνεται η συνέχιση της αντιφλεγμονώδους προφύλαξης επί ενδείξεων συνεχιζόμενης δραστηριότητας της ουρικής αρθρίτιδας (πχ. 1 ή περισσότεροι τόφοι στην κλινική εξέταση, πρόσφατη κρίση αρθρίτιδας, ή χρόνια αρθρίτιδα), και/ή εφόσον δεν έχει ακόμη επιτευχθεί η στόχος μείωσης ουρικού οξέος. Συγκεκριμένα, συστήνεται η διάρκεια να είναι περισσότερο από:

1. 6 μήνες
2. 3 μήνες μετά την επίτευξη του στόχου ουρικού οξέος ορού, για ασθενείς χωρίς τόφους στην κλινική εξέταση
3. 6 μήνες μετά την επίτευξη του στόχου ουρικού οξέος ορού, όταν έχει επιτευχθεί και η διάλυση των τόφων που είχαν διαπιστωθεί κατά την κλινική εξέταση.

Οι συστάσεις του ACR για την αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας δεν περιλαμβάνουν το θέμα της ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας και την ανάγκη για θεραπεία της υπερουριχαιμίας σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, όπως οι επιβαρυνόμενοι με πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, οι πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη ή από νεφρική νόσο.

Οι οδηγίες αυτές αποτελούν έναν συνοπτικό, πλήρως τεκμηριωμένο οδηγό, κατάλληλο για χρήση σε κλινικό επίπεδο. Αν και ένα μείζον πρόβλημα στην αντιμετώπιση της ουρικής νόσου είναι η κακή συμμόρφω-

ση (που μπορεί να βελτιωθεί με γραπτές οδηγίες), οι οδηγίες αυτές μπορούν να βοηθήσουν στον περιορισμό λανθασμένων θεραπευτικών χειρισμών στην αντιμετώπιση της ουρικής αρθρίτιδας.

abstract

2012 ACR guidelines for the management of gout

ATHANASIOS KOUTROUMPAS / LAZAROS I. SAKKAS
 University Rheumatology Clinic, faculty of Medicine,
 School of Health Sciences, University of Thessaly,
 Biopolis 41110, Larissa, Hellas

Βιβλιογραφία

1. Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, Papathanasiou AA, Davas E, Koutroumpas A, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. BMC musculoskeletal disorders. 2010;11:98. Epub 2010/05/28.
2. Roddy E, Zhang W, Doherty M. Concordance of the management of chronic gout in a UK primary-care population with the EULAR gout recommendations. Ann Rheum Dis. 2007;66(10):1311-5. Epub 2007/05/17.
3. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, Bae S, Singh MK, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. Arthritis care & research. 2012;64(10):1431-46. Epub 2012/10/02.
4. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. Arthritis care & research. 2012;64(10):1447-61. Epub 2012/10/02.
5. Becker MA, Schumacher HR, Jr., Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. The New England journal of medicine. 2005;353(23):2450-61. Epub 2005/12/13.
6. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. Arthritis research & therapy. 2010;12(2):R63. Epub 2010/04/08.

Current pain theories and low back pain

Introduction

Most medical consultations are thought to be driven by a pain related symptom. However, using low back pain as an example, clinicians usually face the difficult task of assessing not only pain qualities but a cohort of related symptoms apparently equally important to the patient. These can often involve seemingly unrelated areas and systems especially in chronic conditions e.g. musculoskeletal hyperalgesia or fibromyalgia often being associated with endometriosis, irritable bowel syndrome general fatigue and low mood¹.

To complicate matters more a degree of persistent confusion appears among clinicians, relevant research papers and teaching guidelines even about the most common diagnoses like low back referred pain, radicular pain and radiculopathy as well as their respective physiological origin².

In practice, even meticulous clinical assessments effectively rely on subjective "snapshots" of symptoms, emotions and events as reported by patients. Based mostly on these, clinicians then have to identify the mechanism of presenting pathology and plan a therapeutic plan bearing in mind that any diagnostic image (MRI X-ray etc.) that sometimes is available can be of very limited diagnostic relevance in terms of identifying a precise pathoanatomical origin for the patients' symptoms³.

The scope of this article is to present the wider context of contemporary pain studies as applied in low back pain clinical practice. A brief presentation of early pain theories will be followed by the subsequent protocols that led to the current therapeutic trends.

EARLY THEORIES AND CLINICAL EXTENSIONS

The study of pain received greater attention since Melzack and Wall presented their views on spinal signal modulation known as the "pain gate" theory⁴. Other models available at the time were based on "straight-through" sensory projection systems with the "specificity" and later the "pattern" theories being the most widely accepted. The "specificity" theory generally supported that pain is a distinct sensory modality, detected by specific receptors (nociceptors) finally conducted through a known spinal pathway (spinothalamic). Pain as a modality was thought to be processed exclusively in the thalamus as the only brain region anatomically and physiologically capable of receiving and interpreting the signal⁵.

The subsequent "pattern theory" in turn suggested that stimulus intensity and central summation of non-specific receptors were the critical determinants of pain processing^{4,6,7}. In both these theories the central nerv-

ous system (CNS) was confined to a passive recipient and simple conductor of pain signals⁶.

Clinically, the above theories proposed a direct link between pain and tissue damage. Consequently, nociception was a unidimensional quantity synonymous to pain sensation and pain intensity was considered as directly proportional to the extent of injury. The effect of these assumptions on pain therapy was twofold: chronic pain patients of undetected origin were sent to psychiatrists, or underwent technically involved yet predictably unsuccessful surgical lesions, to ablate or at least inhibit parts of the "pain apparatus"^{6,8}. In the lumbar spine the least intrusive interventions were nerve blocks and facet intra-articular corticosteroid injections while extensive surgery to fuse vertebrae and/or remove discs was often employed in chronic cases. These methods, along with new since developed, though still practiced, are now employed in far fewer cases as outcome measures and evidence-based guidelines much specified indications increasing the likelihood of a favourable outcome⁹.

The subsequent "pain gate" theory introduced a more global view to the study of pain mainly by establishing the spinal cord as an active component in the process of nociception. Specifically, Melzack and Wall realised that nociception "ought to" involve active brain processes like feed-forward and feedback mechanisms. By making a connection with existing spinal cord theories, the authors used known local spinal modulation mechanisms to propose their theory (ibid):

- The transmission of nerve impulses from afferent fibres to spinal cord transmission (T) cells can be modulated by a spinal gating mechanism in the dorsal horn
- The spinal gating mechanism is influenced by the relative amount of activity in large-diameter (L) and small-diameter (S) fibres: activity in large fibres tends to inhibit transmission (close the gate) while small-fibre activity tends to facilitate transmission (open the gate).
- The spinal gating mechanism is influenced by nerve impulses that descend from the brain
- A specialized system of large-diameter, rapidly conducting fibres (the Central Control Trigger) activates selective cognitive processes that then influence, by way of descending fibres, the modulating properties of the spinal gating mechanism
- When the output of the spinal cord transmission

(T) cells exceeds a critical level, it activates the Action System – those neural areas that underlie the complex, sequential patterns of behaviour and experience characteristic of pain.

Hence, O'Sullivan¹⁰ highlighted that it provided the neurological domain supporting that acute pain can be both centrally and peripherally generated maintained and mediated.

These changes in the study of pain led to the development of new terminology in order to define the various sensory and affective qualities newly attached to the experience of pain.

Initially, it was clarified that nociception is the activity of specific receptors which is not necessarily connected with the experience of pain. In acute first time low back pain nociception is the result of noxious stimulation of lumbar spine structures like local muscles, ligaments, facet joints and the posterior surface of intervertebral discs². Pain perception in turn is a physiological adjustment to prolonged nociception associated with specific somatic and autonomic reflexes and behavioural adaptations most evident in chronic pain patients⁵. The neurological substrate of the above was found on descending fore-brain impulses¹¹.

Retrospectively it could be argued that the most original component of the "pain gate" theory was the introduction of a neuro-physiological model in the diagnosis and classification of low back pain, capable to host pain modulating mechanisms due to prior pain experiences, anxiety, and behavioural adjustments in what the authors since refer to as "pain behaviour". Swinkels-Meewisse et al¹² among others identified pain fear-avoidance behaviour for patients to resume physical activity as the most valid chronic low back pain predictor.

Clinically, the impact of this new theory was enormous. Surgical attempts again, were replaced by efforts to inhibit local and central pain facilitation though fore-brain mediated processes involving the expertises of various health professionals¹⁰. Following, emerging therapeutic methods were tested by newly introduced outcome measures, establishing in effect the study of pain as a distinct clinical science. The most common outcome assessment tools in the evaluation of treatment of spinal disorders among many others are now the Rolland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Index¹³.

Despite the ability of the new model to account for a

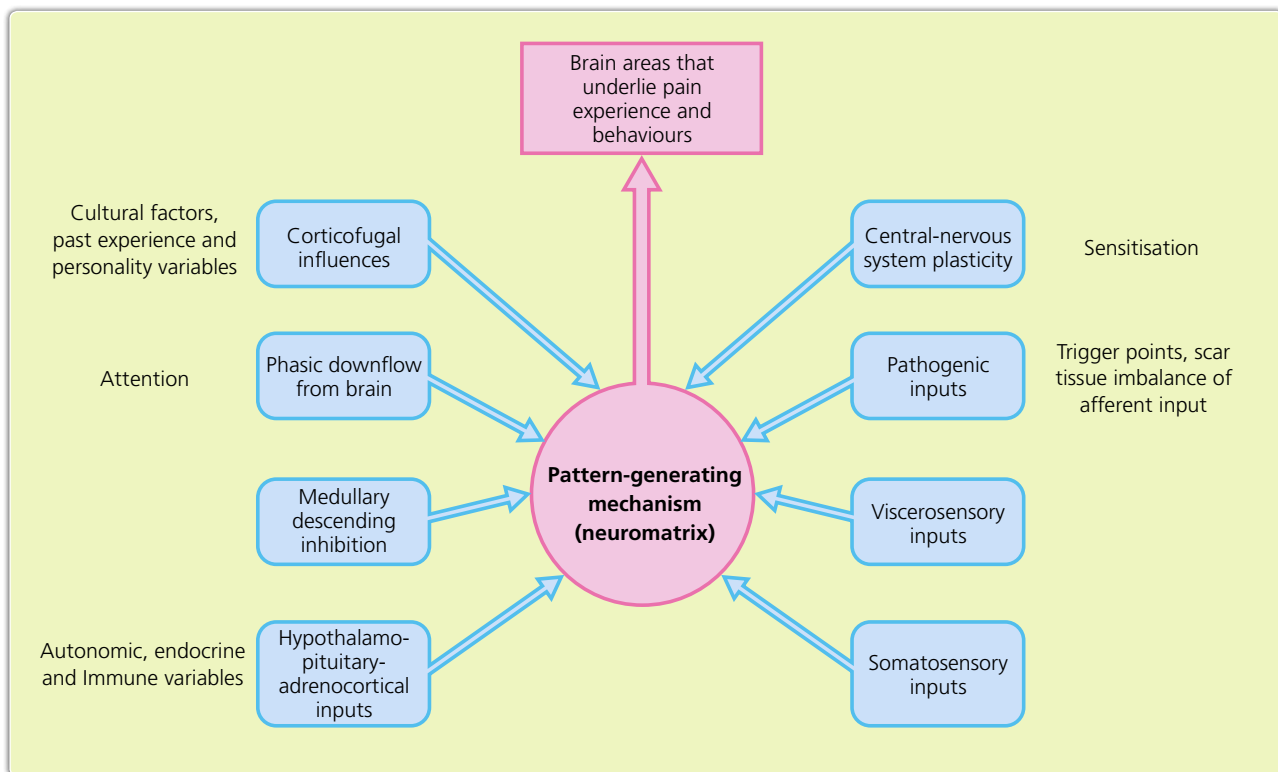


Diagram 1.

larger number of pain syndromes it was not until the mid 1970's that the "pain gate" theory enjoyed relative acceptance⁶. However, although the model was a breakthrough in the study of pain, new research findings inevitably highlighted a series of theoretical and clinical shortcomings mainly in chronic pain syndromes.

Following a study on phantom limb pain¹⁴ developed a new model initially called the "pattern generating mechanism"⁶ confining the "pain gate" theory in a model valid only for acute pain scenarios.

Summarising, the pain gate theory was the first attempt to introduce an active role for the C.N.S in nociception. However, the inevitable introduction of psychological factors as important contributors to the experience of chronic pain revealed important clinical and theoretical shortcomings triggering thus further research.

The later notion divorced the study of pain from its strict mechanistic context including psychosocial domains as highly relevant. New research that followed promoted the study of pain to a larger multidisciplinary

topic of interest and therapeutic input.

PAIN THEORIES EVOLVED

The proposal of the new pain theory that succeeded "pain gate" was not only a contemporary view in pain processing, but an entirely new concept for the function of the nervous system as a whole. Specifically, following trends in modern neurology Melzack replaced the relatively loci restricted "pain gate" theory with a completely distributed model, in terms of brain areas involved, called the "pattern generating mechanism" which he later renamed as Neuromatrix¹⁵. (**Diagram 1**)

Melzack essentially proposed the neuromatrix as the functional element of the nervous system. In every such element, afferent input triggers cyclical processing in sensory or motor centres as required. The outcome of this process was called the neurosignature. A neurosignature should be considered as a flexible expression of the state of a neuromatrix, converging to an integration centre - the sentient neural hub (SNH). At any one point, related neurosignatures

deriving from a respective neuromatrix synapse to the SNH, which in turn converts them to a state of awareness. The response of this process varies and a functional example could be the activation of an action neuromatrix if so is required.

The anatomical substrate of a classic pain neuro-matrix includes the thalamus, cortex and limbic system.

The above notions appear to adequately host a number of well documented low back pain responses and adaptations like postural control changes, connective tissue remodelling, movement pattern abnormalities and behavioural changes which will be discussed below¹⁶.

In the centre of the entire neuromatrix concept is the notion that sensory qualities can be generated within any body-self neuromatrix and not exclusively in specific peripheral nerve fibres⁶. This implies that the CNS contains every quality of sensation and affect. Despite great controversy the above point appears to justify a number of clinical syndromes like phantom pain or episodic analgesia where the precise neurological origin of the symptoms cannot be readily identified.

Overall, pain theories appear to have evolved from a fully specified model describing the "pain apparatus" to a complete distribution of multiple interrelated centres. This development, inevitably led to specialisation within the study of pain which although runs the risk of isolation, promotes detailed investigation. The two major points of interest for this study remain the fact that the CNS contains a wide range of sensory qualities that can impinge consciousness even without peripheral trigger and the suggestion that this process can be psychologically mediated.

PAIN PROCESSING STAGES

Subsequent research on the above dimensions of pain experience indicated several subcomponents that importantly have been linked with distinct stages in pain processing. Therefore, assessing the above pain dimensions not only provides patient specific clinical and diagnostic clues but could indicate relative prevalence of some pain influencing factors over others.

Current theories suggest that during the course of nociception, the sensory-discriminatory component is initially registered in the brain, revealing the spatial temporal and intensive features of the noxious stimuli. During the second stage, the immediate un-

pleasantness of painful sensation is assessed, after a very basic cognitive evaluation in terms of perceived intrusiveness and potential damage.

The third phase of pain processing includes the main integration of thoughts, beliefs and attitudes towards the episode of pain. Past experiences and reflections on the real and/or imagined long term consequences have been proposed as having an impact at this stage. Wade et al, elaborating on the same model supported that during this stage, the context of pain is determined. Influencing factors in this process include perceived control over the pain intensity, hope for alleviation and the perception of ultimate consequences¹⁷. In those terms fear, anxiety and depression are cognitively mediated according to the context of pain (ibid.).

The final stage in pain processing includes the subsequent overt behavioural adjustments and reactions to pain. The magnitude and quality of individuals' perception of pain impact as well as the difficulties associated with a painful condition are often linked with suffering.

Bearing in mind that most researchers have divorced the process of nociception from any timeframe, the ability to modulate any of the above stages could be used clinically to prevent or reverse chronicity. Indeed Rainville et al among others attempted to selectively modulate the sensory and affective components of pain using cognitive-behavioural techniques like hypnosis¹⁸. Their studies confirming earlier findings suggest that though normally interdependent, sensory and affective dimensions can be independently modulated¹⁹.

Successive stage model of pain processing summarizing the hypothesized mechanisms suggested by the above authors. The registration of a nociceptive stimulation engages sensory analysis, which is a central determinant of affective processing. Modulation of pain sensation intensity can produce changes in sensory processing (A) and secondary parallel changes in affective processing. Selective reduction of pain affect (B) produces specific changes in pain unpleasantness ratings. (B). (Diagram 2)

BASIC LOW PAIN DEFINITIONS AND MECHANISMS

Again, the main contribution of the neuromatrix theory to the study of pain was that it provided the basic theoretical and neurological framework, facili-

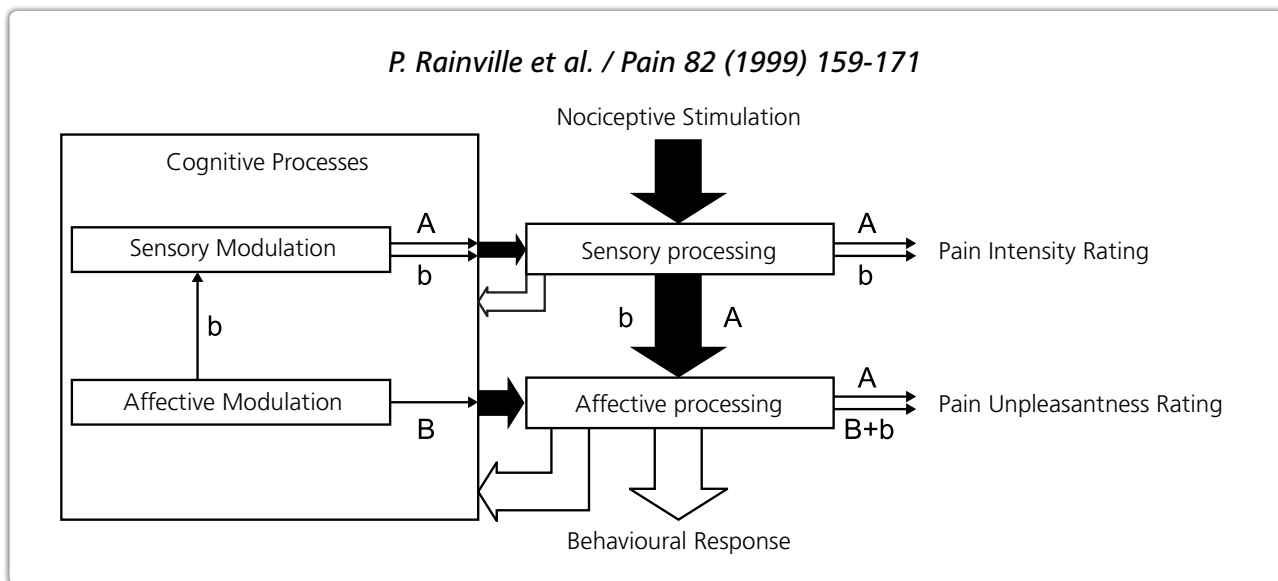


diagram 2. Successive stage model of pain processing summarizing the hypothesized mechanisms suggested by the above authors. The registration of a nociceptive stimulation engages sensory analysis, which is a central determinant of affective processing. Modulation of pain sensation intensity can produce changes in sensory processing (A) and secondary parallel changes in affective processing. Selective reduction of pain affect (B) produces specific changes in pain unpleasantness ratings. (B).

tating study and future research mainly in the field of chronic pain syndromes. This becomes apparent in summarising the subsequent advances in pain physiology including psychosocial contributing factors that differentiate acute from chronic back pain.

Nociceptive pain is the most uncomplicated case where an innervated tissue is subjected to mechanical and/or chemical affect. The activity of nociceptors in the long term was found to be heavily influenced by the "inflammatory soup" that dominates injury sites²⁰. A number of local events associated with this finding suggest possible activation of an apparent reserve of idle receptors known as sleeping nociceptors. In low back pain, a number of tissues like the intervertebral discs the facet and the sacro-iliac joints have been blamed as peripheral pain generators. This through the traditional patho-anatomical model correlates with a number of conditions including spinal stenosis, spondylolisthesis, facet joint degeneration and intervertebral disc prolapse²¹.

Given repeated stimulation as in low back pain recurrence, nociceptors appear to "facilitate" afferent conduction by lowering their threshold, increasing

their post-stimulation response and/or potentially fire spontaneously as already mentioned. This phenomenon is called **central sensitisation or synaptic potentiation**⁵ and is often encountered in the wake of extensive trauma and more importantly, can be centrally triggered²⁰. This was found evident to varying degrees in most chronic low back patients¹⁰. Overall these mechanisms serve the purpose of maximising sensory input in order to promote recovery in acute injuries. However, in chronic pain as tissue healing is completed in terms of the time scale of tissue repair, sensitisation renders the CNS physiologically more efficient only in producing and conducting pain⁵. This accompanied by the loss of the protective somatic and autonomic reflexes in chronic patients directly altering motor control as observed in back pain patients and rendering pain a needless symptom and increasing distress²².

Pain related symptoms arising from peripheral neurogenic mechanisms, currently present some of the most challenging clinical syndromes. Triggered by a number of abnormal nerve tissue responses, neurogenic pain cannot be predicted and appears resistant

to most forms of analgesia. While metabolic, traumatic, compressive and immune mediated mechanisms have been associated there is no formally established connection among aetiology mechanisms and symptoms²³.

Central pain generating mechanisms include a number of physiological changes in the CNS which ultimately result in alternations of afferent stimuli processing. The two most common clinical scenarios are noxious interpretation of otherwise non noxious input or spontaneous firing of CNS centres with no peripheral trigger whatsoever.

The body's response to low back pain includes a variety of motor and sympathetic adjustments. Overall these reactions are timely adjusted mechanisms intending to protect and optimise recovery. However, there are examples including prolonged overprotective postures, dysfunctional muscle tone changes and altered reflex activity. Therefore, back pain only leads to movement pattern abnormalities though several models that have been proposed like reflex sustained co-contraction of agonists and antagonists "pain-spasm-pain" and slowing and decreased range of movement due to altered muscle recruitment⁸. All these maladaptive versions of the above essentially protective mechanisms can increase symptoms via enhanced nociception²⁴.

Summarising, low back pain irrespectively of the triggering mechanism has been associated with tissue structural abnormalities and/or injury connected with altered movement patterns leading to tissue remodelling and increasing influence on pain conducting processes through psychosocial factors. These changes through neuroplasticity and central sensitisation affect sensory afferent modulation forming a vicious circle⁸.

The last category of pain generating mechanisms includes the physiological effects of altered cognition and perception due to pain. These affective mechanisms are commonly associated with negative thoughts, beliefs and altered mood regulation often encountered in chronic patients that become self limiting factors undermining recovery.

Again new terms were introduced in order to describe the mental affects triggered by pain including suffering and pain behaviour. Suffering is defined as the "negative response when the physical and/or psychological integrity of a person is threatened" usually accompanied by pain, fear, anxiety, stress and other

psychological states⁵. Pain behaviour finally, is the cognitive result of experiencing pain and suffering as defined above, including grimacing, resting, seeking help and refusing to work^{5,25}.

ASSESSING PAIN PERCEPTION IN CLINICAL SETTINGS

Previous chapters of this review focused on the central theoretical framework of pain studies as applied in low back. According to O'Sullivan the role of any treating clinician should include collecting all relevant information by performing a thorough subjective and objective assessment¹⁰. Combined with a review of all medical and screening tests available, it is vital to evaluate of the relative contribution of all different dimensions and their dominance in the presenting symptoms.

The above notion led to the introduction of many pain assessment tools based on self-report measures attempting to quantify various pain qualities²⁶. Common variables in these tools are pain intensity sensory characteristics affective dimensions and coping.

In practice, the difficulty attached to the assessment of pain perception Melzack and Cassey were prompted by the words (descriptors) most commonly used by patients and divided these descriptors in categories indicating three distinct aspects of pain experience²⁷. These aspects were identified as sensory, affective and evaluative and were later formalised in the McGill pain questionnaire (MPQ).

Specifically, the sensory domain of pain experience refers to the physiological characteristics of the stimulus. The affective properties include the resulting tension, fear and the autonomic properties attached to pain experience. Last, the evaluative dimensions of painful stimuli, describe the subjective overall intensity of the total experience of pain (ibid.).

Another very popular assessment tool specifically designed for low back patients is the Rolland-Morris Disability Questionnaire^{28,29}. The above tool focuses main on a limited number of physical functions known to get compromised following lower back pain¹³. Finally and equally popular assessment tool especially developed for low back pain is the Oswestry Disability Index²⁶.

Shorter and thus easier to address is more directed towards evaluating present patient condition but on a shorter range of physical activities (Ibid)

At this point it must be noted that the above among

other tools due to their sensitivity to and other important statistical strengths, have been extensively used as important outcomes in low back pain care²⁶.

CONCLUSIONS

This article is a brief attempt to organise the most widely accepted theories on pain study in a clinically useful way. Therefore, all the research trails that led to the current understanding are presented along with their respective shortcomings and updates that the later triggered. However, the complex nature of pain both as a bodily sensation and, according to the latest research, as an emotional response renders any attempt to study and furthermore present the entire body of knowledge futile. Practising clinicians ought to have a good working knowledge of the theoretical groundwork as they attempt to follow and furthermore apply emerging guidelines from regulating bodies. Assessing and treating pain patients could be summarised as an attempt to depict patient individuality in a clinically meaningful way as the unique outlook of symptoms experience, according to all the above theories, is the only way known to manage and/or treat these patients.

Βιβλιογραφία

- O'Neil S, Manniche T, Graven-Nielsen, L. Generalised deep-tissue hyperalgesia in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2007;11 (4): 415-20
- Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain* 2009;147:17-19
- Deyo R, and Weinstein J. Low Back Pain. *New Engl J Med* 2001;344 (5):363-70
- Melzack R, and Wall P. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150: 971-9
- Loeser J, and Melzack R. Pain: An overview. *Lancet* 1999;353:1607-10
- Melzack R. Pain: past present and future. *Can J Exp Psychol* 1993;47(4):615-29
- Meleletzack R, Wall P. The challenge of pain. 2nd ed, 1996, London, Penguin
- Langevin H, and Sherman K. Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms. *Med Hypothesis* 2007;68:74-80
- Glassman S, Copay A, Berven S, Polly D, et al. Defining substantial clinical benefit following lumbar spine arthrodesis. *J Bone Joint Surg* 2008;90:1839-47
- O'Sullivan P. Diagnosis and qualification of chronic low back pain disorders: Maladaptive movement and motor control impairments as underlying mechanism. *Manual Ther* 2005;10:242-55
- Zusman M. Forebrain-mediated sensitization of central pain pathways: 'non-specific' pain and a new image for MT, *Manual Ther* 2002;7 (2):80-88
- Swinkels-Meewisse I, Roelofs I, Oostendorp R, Verbeek R, Vlaeyen, J. Acute low back pain: pain related fear and pain catastrophizing influence physical performance and perceived disability. *Pain* 2006;120 (1-2):36-43
- Ostelo R, and de Vet H. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19 (4):593-607
- Melzack, R, and Loeser, J D (1978) Phantom body pain in paraplegics: Evidence for a central "pattern generating mechanism" for pain. *Pain*, 4 pp.195-210
- Melzack R. The short form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;30:191-97
- Langevin HM, Sherman KJ. Pathophysiological model for chronic low back pain intergrating connective tissue and nervous system mechanisms. *Med hypotheses* 2007;68(1):74-80
- Wade JB, Dougherty LM, Archer CR, and Price DD. Assessing the stages of pain processing: a multivariate analytical approach. *Pain* 1996;68:157-67
- Rainville R, Carrier B, Hobauer R K, and Bushnell M C. Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain* 1999;82:159-71
- Stohler CS, and Kowalski CJ. Spatial summation of sensory and affective dimensions of deep somatic pain. *Pain* 1999;79:165-73
- Levine J, and Taiwo Y. Inflammatory pain. In Melzack R, Wall P (eds) *Textbook of Pain*. Edinburgh: Churchill and Livingstone, 1994, pp. 45-56
- Nachemson A. Back Pain Delimiting the problem in the next Millenium. *International Journal of Law Psychiatry* 1999;22 (5-6):473-80
- Hodges P, and Moseley G. Pain and motor control in the lumbopelvic region: effect and possible mechanisms. *J Electromyography kinesiol* 2003; 13:361-70
- Woolf, J and Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999;353:1959-64.
- Gifford L. The patient in front of us: from genes to environment. In Gifford, L (ed) *Topical Issues in Pain1* Cornwall: CNS Press, 1998, pp. 1-11
- Nesse RM. Is depression an adaptation? *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(1):14-20
- Litcher-Kelly L, Martino S, Broderick J, Stone A (2007): A systemic review of measures used to assess chronic musculoskeletal pain in clinical and randomised clinical trials. *J Pain* 2007;8(12):906-13
- Melzack R, and Cassey K L. Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. In: Kenshalo D (ed) *The skin senses*. C C Thomas, Springfield, Illinois, 1968, pp. 423-443
- Roland M, and Morris R. A study of the natural history of low back pain. Part 1: Development of a reliable and sensitive measure of disability in low back pain. *Spine* 1983; 8:141-4
- Ronald M, and Fairback J. The Ronald-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Questionnaire. *Spine* 2000;25:3115-24

Ποια είναι η διάγνωσή σας;

Άνδρας 62 ετών με οίδημα, σκληρία και αυλάκια στα άνω και κάτω άκρα.

Περιστατικό

Άνδρας 62 ετών παραπέμφθηκε από ιδιώτη ιατρό για οίδημα άνω και κάτω άκρων από 3μήνου. Πριν την εισαγωγή είχε τεθεί σε αγωγή με διουρητικά χωρίς αποτέλεσμα. Στην εξέταση υπήρχε οίδημα-σκληρία άνω και κάτω άκρων με αυλάκια κατά μήκος των επιπολής φλεβών, χωρίς σκληροδακτυλία, τηλεαγγειεκτασίες, ή φαινόμενο Raynaud. Υπήρχε επίσης μικρό μόρφωμα στο δεξιό άκρο πόδα. Από το ιστορικό σημειώνεται η κατάχρηση αλκοόλη. Από τις αρχικές γενικές εξετάσεις αίματος σημειώνουμε Hct=34.7%, MCV=106, MCH=38, WBC=15.000/μL, N=47%, L=19%, M=13%, E=20%, PLT=338,000/μL, TKE=48 mm, CRP=5.6 mg/dL (φτ <0.5), ολικά θρεπτικά = 6.0 g/dL, θρεπτική=2.5 g/dL, INR=1.09, APTT=46.1" (normal, 25"-35").

Η επισκόπηση δέρματος φαίνεται στην **Εικόνα 1 και 2**.

1. Ποια είναι η πιθανή διάγνωση;
2. Πώς επιβεβαιώνεται η διάγνωση;
3. Με ποια νοσήματα συνυπάρχει η νόσος;
4. Ποια είναι η θεραπεία της νόσου;

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

1. Η διάγνωση είναι ηωσινοφιλική μυική περιτονίτιδα (fasciitis). Η νόσος προσομοιάζει με σκληρόδερμα και χαρακτηρίζεται παθολογο-ανατομικά από φλεγμονή της επιπολής μυικής περιτονίας με λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα και ηωσινόφιλα και αύξηση των κολλαγόνων ινών. Κλινικά υπάρχει οίδημα του δέρματος κυρίως των άκρων που εξελίσσεται σε σκληρία. Το δέρμα παίρνει τη μορφή φλοιού πορτοκαλιού και έχει αυλάκια ιδιαίτερα στις πορείες των επιπολής φλεβών (grooves). Το τελευταίο είναι το χαρακτηριστικό διαγνωστικό γνώρισμα (**Εικόνα 1,2**). Αρκετοί ασθενείς έχουν σύγκλιση αρθρώσεων, συνήθως άκρων χειρών και γονάτων. Εργαστηριακά ευρήματα περιλαμβάνουν αύξηση ΤΚΕ, αύξηση CRP, περιφερική ηωσινοφιλία, και υπεργαμμασφαιριναιμία. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κυρίως τη συστηματική σκλήρυνση. Όμως, οι ασθενείς με ηωσινοφιλική μυική περιτονίτιδα δεν έχουν σκληροδακτυλία, τηλεαγγειεκτασίες, ή φαινόμενο Raynaud ούτε αλλοιώσεις τριχοειδοσκόπησης στην ονυχική πτυχή. Άλλες καταστάσεις που προκαλούν σκληρία δέρματος περιλαμβάνουν τη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft-versus-host disease), φάρμακα (bleomycin), τοξικούς παράγοντες (οργανικά διαλυτικά, χλωριούχο βινύλιο), toxic oil syndrome, eosinophilia-myalgia syndrome, που εύκολα μπορεί να αποκλεισθούν από το ιστορικό του ασθενούς. Σκληρομυξοϊόδημα είναι μια άλλη σπάνια κατάσταση που περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση.^{1,2}
2. Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα. Επιβεβαιώνεται με μαγνητική τομογραφία (MRI) ή με βιοψία δέρματος. Η μαγνητική τομογραφία αναδεικνύει την πάχυνση και το οίδημα της επιπολής μυικής περιτονίας. Η βιοψία του δέρματος πρέπει να είναι εν τω βάθει και να περιλαμβάνει μυική περιτονία. Στον ασθενή μας έγινε εν τω βάθει βιοψία δέρματος και MRI που επιβεβαίωσαν τη διάγνωση. Ωστόσο, πρέπει πάντα να ερευνάται υποκείμενη (ή συνοδός) νόσος, κυρίως του αιμοποιητικού συστήματος, γιατί αυτή καθορίζει εν πολλοίς τη θεραπεία.
3. Η νόσος εμφανίζεται πολλές φορές σε άτομα με αιματολογικές νεοπλασίες, σε νεοπλασίες συμπαγών οργάνων, σε αυτοάνοσες



εικόνα 1.



εικόνα 2.

παθήσεις (αιματολογικές [συνήθως απλαστική αναιμία], συστηματικές ρευματολογικές, του θυροειδούς), και σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου.¹

4. Η θεραπεία εξαρτάται από την υποκείμενη νόσο. Εάν δεν υπάρχει υποκείμενη νόσος χορηγείται πρεδνιζολόνη > 20 mg/ημέρα με ή χωρίς άλλο ανοσοκατασταλτικό, όπως κυκλοσπορίνη.¹

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ

Η παράταση του APTT διερευνήθηκε περαιτέρω: τα αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα ήταν αρνητικά (anti-cardiolipin, anti-β2GPI, LAC). Διαπιστώθηκε ανεπάρκεια του παράγοντα X (FX) με την παρουσία περιφερικού αναστατή του FX. Τυχόν παγίδευση του παράγοντα X σε αμυλοειδές αποκλείσθηκε: η χρώση με ερυθρό του Congo για αμυλοειδές στη βιοψία δέρματος ήταν αρνητική. Ο ασθενής τέθηκε σε πρεδνιζόνη 40 mg/ημέρα. Στην επανεξέταση μετά 3 εβδομάδες, βρέθηκε διόγκωση δεξιού γόνατος. Το αρθρικό υγρό είχε κύτταρα 75.000/μL, η καλλιέργεια αρθρικού υγρού ανάδειξε *S.aureus* και ο ασθενής τέθηκε σε κεφτριαξόνη ενδοφλεβίως. Το APPT ήταν τώρα φυσιολογικό. Η βιοψία από το μόρφωμα του δεξιού άκρου ποδός έδειξε σάρκωμα Kaposi και ο ασθενής παραπέμφθηκε για χημειοθεραπεία.

abstract

What is your diagnosis? A 62-year-old man with oedema, induration and grooves in upper and lower extremities

EVANGELIA GEORGIU / CHRISTINA KATSIARI /
LAZAROS I. SAKKAS.
Department of Rheumatology, Faculty of Medicine, School of
Health Sciences, University of Thessaly, Larissa, Hellas

Βιβλιογραφία

1. Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008;47: 29-35
2. de Masson A, Bouaziz J-D, de Latour RP, Benhamou Y, Molucon-Chabrot C, Bay J-O, et al. Severe aplastic anemia associated with eosinophilic fasciitis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2013;92: 69-81.

Activation of pregnane X receptor inhibits experimental dermal fibrosis

BEYER C ET AL. ANN RHEUM DIS 2013;72:621-5

OBJECTIVE

To assess the antifibrotic effects of pregnane X receptors (PXR) in experimental dermal fibrosis.

METHODS

The antifibrotic effects of PXR activation by 5-pregnen-3 β -ol-20-one-16 α -carbonitrile (PCN) were studied in the bleomycin model for prevention of dermal fibrosis and the modified bleomycin model for the treatment of established bleomycin-induced dermal fibrosis. Activation of canonical transforming growth factor (TGF) β signalling was analysed by immunofluorescence staining for phosphorylated smads. The antifibrotic effects of PXR activation were further studied in murine fibroblasts and murine T cells under Th2 conditions. In the T cell experiments, synthesis of the profibrotic cytokines, interleukin (IL)-4 and IL-13, was assessed by quantitative PCR, and IL-13 levels in the murine skin were determined by multiplex bead array technology.

RESULTS

Activation of PXR effectively inhibited the development of bleomycin-induced dermal fibrosis and induced the regression of established dermal fibrosis as assessed by skin thickening, hydroxyproline content and myofibroblasts. Reduced levels of phosphorylated smad2 and smad3 suggested that the antifibrotic effects of PXR were mediated by inhibition of canonical TGF β signalling. While PXR activation appeared to have no direct effects on fibroblasts, it potentially inhibited the release of the profibrotic cytokine, IL-13, from Th2 cells. Consistent with these findings, IL-13 levels were reduced in bleomycin-challenged murine skin upon PXR activation.

CONCLUSIONS

Our findings demonstrate a novel antifibrotic role for PXR in inflammatory dermal fibrosis. The antifibrotic effects of PXR appear to be indirect: PXR activation reduces the release of the Th2 cytokine, IL-13, from T cells resulting in decreased canonical TGF β signalling.

Identification of Citrullinated Hsp90 Isoforms as Novel Autoantigens in Rheumatoid Arthritis–Associated Interstitial Lung Disease

HARLOW L ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:869-79

OBJECTIVE

Subsets of patients with rheumatoid arthritis (RA) develop extraarticular complications that include interstitial lung disease (ILD). Because standardized algorithms for identification of RA patients at risk of developing clinically significant ILD are lacking, the purpose of this study was to elucidate unique serologic markers of RA-associated ILD (RA-ILD).

METHODS

Sera from RA patients with ILD and from RA patients without ILD were used to immunoprecipitate citrullinated and uncitrullinated proteins derived from K562 cell extracts. Mass spectrometry was performed to facilitate identification of citrullinated proteins differentially immunoprecipitated by RA-ILD patient sera. These candidate proteins were then used as substrate antigens in custom enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) for high-throughput screening of sera obtained from cohorts of patients with RA, RA-ILD mixed connective tissue disease (MCTD), or idiopathic pulmonary fibrosis (IPF).

RESULTS

Differential immunoprecipitation and subsequent mass spectrometric sequencing identified citrullinated Hsp90 α and citrullinated Hsp90 β as candidate autoantigens in patients with RA-ILD. ELISAs incorporating uncitrullinated and citrullinated isoforms of Hsp90 as substrate antigens demonstrated that sera from patients with RA-ILD preferentially recognized citrullinated versions of Hsp90 with moderate sensitivity (range 20–30%) and great specificity (>95%) relative to sera derived from patients with RA alone (without ILD), patients with MCTD, or patients with IPF.

CONCLUSION

These studies demonstrate the utility of a novel autoantigen discovery method based on differential immunoprecipitation of citrullinated protein extracts. Application of these techniques identified citrullinated versions of Hsp90 α and Hsp90 β as autoantibody targets distinguishing RA-ILD from RA without ILD, MCTD, and IPF, suggesting that anti-citrullinated Hsp90 α/β autoantibodies may serve as effective biomarkers for the potentially devastating pulmonary manifestations of RA-ILD.

Tabalumab in Rheumatoid Arthritis Patients With an Inadequate Response to Methotrexate and Naive to Biologic Therapy: A Phase II, Randomized, Placebo-Controlled Trial

GENOVESE MC ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:880-9

OBJECTIVE

Tabalumab, a fully human IgG4 monoclonal antibody, neutralizes soluble and membrane-bound BAFF. The aim of this study was to examine the tolerability and efficacy of tabalumab in patients with active rheumatoid arthritis receiving methotrexate.

METHODS

In this randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel, multiple-dose study, patients who were naive to biologic therapy received infusions of tabalumab (30, 60, or 160 mg) or placebo at weeks 0, 3, and 6 in combination with methotrexate and were evaluated for 24 weeks. The primary efficacy end point was the percentage of patients meeting American College of Rheumatology 20% improvement criteria (achieving an ACR20 response) at week 16.

RESULTS

At week 16, the percentages of patients achieving an ACR20 response in the 30-mg (57.6%), 60-mg (67.6%), and 160-mg (51.5%) groups were significantly greater than the percentage of patients achieving an ACR20 response in the placebo group (29.4%; $P < 0.05$). There were initial transient increases from baseline in the frequency of CD20+ and IgD+/CD27- B cells, followed by reductions, although B cells were not completely depleted. Also, the frequency of IgD-/CD27+ B cells increased in all tabalumab groups compared with the placebo group and returned toward baseline levels by the end of the study. The incidence of adverse events was similar across all treatment groups; no deaths occurred. Serum IgM levels decreased significantly in all tabalumab groups combined compared with the placebo group. There were no significant decreases in serum IgG or IgA levels in the tabalumab groups compared with the placebo group.

CONCLUSION

Tabalumab treatment significantly reduces the signs and symptoms of rheumatoid arthritis and has a safety profile similar to that seen with placebo treatment.

Ultrasound Can Improve the Accuracy of the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Rheumatoid Arthritis to Predict the Requirement for Methotrexate Treatment

NAKAGOMI D ET AL. ARTHRITIS RHEUM 65:890-8

OBJECTIVE

The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria for rheumatoid arthritis (RA) refer to a possible use of ultrasound TMfor confirmation of the clinical findings.[†] We undertook this study to determine the optimized definition of ultrasound-detected synovitis for the 2010 ACR/EULAR criteria and to assess the impact of its use on the accuracy of RA classification.

METHODS

One hundred nine patients with musculoskeletal symptoms for ≤ 3 years were enrolled in the study. Patients underwent clinical, laboratory, radiographic, and comprehensive ultrasonographic assessments at baseline and received routine management from expert rheumatologists who were blinded to the ultrasound findings.

RESULTS

Sensitivity and specificity of the 2010 ACR/EULAR criteria using different definitions of synovitis to identify patients who developed a disease requiring methotrexate (MTX) treatment within 1 year were 58.5% and 79.4%, respectively, for clinical synovitis (tenderness or swelling), 78.0% and 79.4%, respectively, for ultrasound-detected synovitis with a gray-scale (GS) imaging score ≥ 1 (GS ≥ 1 ultrasound synovitis), and 56.1% and 93.7%, respectively, for GS ≥ 2 ultrasound synovitis or a synovial power Doppler (PD) signal score ≥ 1 (GS ≥ 2 /PD ≥ 1 ultrasound synovitis). Receiver operating characteristic curve analysis for the criteria scores revealed the largest area under the curve with GS ≥ 2 /PD ≥ 1 ultrasound synovitis.

CONCLUSION

Ultrasound assessment improves the accuracy of the 2010 ACR/EULAR criteria for identifying patients with a disease requiring MTX treatment. Our data provide preliminary but vital information for the methodology to confirm the presence of synovitis using ultrasound in the 2010 ACR/EULAR criteria.

Sifalimumab, a Human Anti-Interferon- α Monoclonal Antibody, in Systemic Lupus Erythematosus: A Phase I Randomized, Controlled, Dose-Escalation Study

PETRI M ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:1011-21

OBJECTIVE

To evaluate the safety and tolerability of multiple intravenous (IV) doses of sifalimumab in adults with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE).

METHODS

In this multicenter, double-blind, placebo-controlled, sequential dose-escalation study, patients were randomized 3:1 to receive IV sifalimumab (0.3, 1.0, 3.0, or 10.0 mg/kg) or placebo every 2 weeks to week 26, then followed up for 24 weeks. Safety assessment included recording of treatment-emergent adverse events (AEs) and serious AEs. Pharmacokinetics, immunogenicity, and pharmacodynamics were evaluated, and disease activity was assessed.

RESULTS

Of 161 patients, 121 received sifalimumab (26 received 0.3 mg/kg; 25, 1.0 mg/kg; 27, 3.0 mg/kg; and 43, 10 mg/kg) and 40 received placebo. Patients were predominantly female (95.7%). At baseline, patients had moderate-to-severe disease activity (mean SLE Disease Activity Index score 11.0), and most (75.2%)

had a high type I interferon (IFN) gene signature. In the sifalimumab group versus the placebo group, the incidence of ≥ 1 treatment-emergent AE was 92.6% versus 95.0%, ≥ 1 serious AE was 22.3% versus 27.5%, and ≥ 1 infection was 67.8% versus 62.5%; discontinuations due to AEs occurred in 9.1% versus 7.5%, and death occurred in 3.3% ($n = 4$) versus 2.5% ($n = 1$). Serum sifalimumab concentrations increased in a linear and dose-proportional manner. Inhibition of the type I IFN gene signature was sustained during treatment in patients with a high baseline signature. No statistically significant differences in clinical activity (SLEDAI and British Isles Lupus Assessment Group score) between sifalimumab and placebo were observed. However, when adjusted for excess burst steroids, SLEDAI change from baseline showed a positive trend over time. A trend toward normal complement C3 or C4 level at week 26 was seen in the sifalimumab groups compared with baseline.

CONCLUSION

The observed safety/tolerability and clinical activity profile of sifalimumab support its continued clinical development for SLE.

Borderline Mean Pulmonary Artery Pressure in Patients With Systemic Sclerosis: Transpulmonary Gradient Predicts Risk of Developing Pulmonary Hypertension

VALERIO CJ ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:1074-84

OBJECTIVE

To determine whether patients with systemic sclerosis (SSc) and borderline mean pulmonary artery pressure (PAP) at cardiac catheterization are more likely to develop pulmonary hypertension (PH) than those in whom pulmonary pressure is normal.

METHODS

Patients with SSc in whom PH and significant interstitial lung disease had been excluded at baseline were enrolled in our prospective cohort. Analysis of followup data identified patients who met prespecified criteria prompting repeat catheterization to reassess for possible PH. Using Kaplan-Meier, receiver operating characteristic, and Cox regression methods, we studied the development of PH and death.

RESULTS

Of 228 patients in this study, 86 had borderline mean PAP (21•24 mm Hg) at baseline. Following prespecified criteria, 76 patients underwent repeat catheteri-

zation, and 29 of these developed PH. Two cases were related to disease of the left side of the heart. The average mean PAP increased from baseline (20.2 mm Hg) to followup (24.3 mm Hg) ($P < 0.05$ by Student's t-test). Patients with borderline mean PAP were more likely to develop PH than patients with mean PAP ≤ 20 mm Hg ($P < 0.001$ by log rank test, hazard ratio [HR] 3.7). A transpulmonary gradient (TPG) ≥ 11 mm Hg at baseline also predicted PH ($P < 0.001$ by log rank test, HR 7.9). Incident development of pulmonary arterial hypertension (PAH) was not benign, with a mortality of 18% within 3 years.

CONCLUSION

Our findings indicate that borderline mean PAP and an elevated TPG in patients with SSc predict progression to PH. These patients should be monitored closely for the development of PH. Our findings indicate that catheterization data are useful in patients considered at risk of PAH.

Rituximab Therapy for Primary Sjögren's Syndrome: An Open-Label Clinical Trial and Mechanistic Analysis

ST.CLAIR EW ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:1097-1106

OBJECTIVE

To study the safety and clinical efficacy of rituximab therapy for primary Sjögren's syndrome, as well as to investigate its mechanisms.

METHODS

Patients with primary Sjögren's syndrome were enrolled in an open-label trial, were given rituximab (1 gm) infusions on days 1 and 15, and were monitored through week 52. The primary end point was safety, with secondary end points evaluating clinical and biologic efficacy. Blood was obtained for enumeration of lymphocyte subsets, measurement of serum autoantibody and BAFF levels, and analysis of gene expression.

RESULTS

Twelve female patients with primary Sjögren's syndrome were administered rituximab. They had a median age of 51 years (range 34-69 years) and a median disease duration of 8.0 years (range 2-18 years).

We observed no unexpected toxicities from the rituximab therapy. Modest improvements were observed at week 26 in patient-reported symptoms of fatigue and oral dryness, with no significant improvement in the objective measures of lacrimal and salivary gland function. The recovery of blood B cells following the nadir from rituximab therapy was characterized by a predominance of transitional B cells and a lack of memory B cells. While blood B cell depletion was associated with an increase in serum BAFF levels, no significant changes were observed in the levels of serum anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, and anti-type 3 muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies or in the blood interferon signature.

CONCLUSION

In patients with primary Sjögren's syndrome, a single treatment course of rituximab was not associated with any unexpected toxicities and led to only modest clinical benefits despite effective depletion of blood B cells.

Which Patients Are Most Likely to Benefit From Total Joint Arthroplasty?

HAWKER GA ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:1243-52

OBJECTIVE

To evaluate patient predictors of good outcome following total joint arthroplasty (TJA).

METHODS

A population cohort with hip/knee arthritis (osteoarthritis [OA] or inflammatory arthritis) ages ≥ 55 years was recruited between 1996 and 1998 (baseline) and assessed annually for demographics, troublesome joints, health status, and overall hip/knee arthritis severity using the Western Ontario and McMaster Universities OA Index (WOMAC). Survey data were linked with administrative databases to identify primary TJAs. Good outcome was defined as an improvement in WOMAC summary score greater than or equal to the minimal important difference (MID; 0.5 SD of the mean change). Logistic regression and Akaike's information criterion were used to determine the optimal number of predictors and the best model of that size. Log Poisson regression was used to determine the relative risk (RR) for a good outcome.

RESULTS

Primary TJA was performed in 202 patients (mean age 71.0 years; 79.7% female; 82.7% with >1 troublesome hip/knee; 65.8% knee replacements). Mean improvement in WOMAC summary score was 10.2 points (SD 18.05; MID 9 points). Of these patients, 53.5% experienced a good outcome. Four predictors were optimal. The best 4-variable model included pre-TJA WOMAC, comorbidity, number of troublesome hips/knees, and arthritis type (C statistic 0.80). The probability of a good outcome was greater with worse (higher) pre-TJA WOMAC summary scores (adjusted RR 1.32 per 10-point increase; $P < 0.0001$), fewer troublesome hips/knees (adjusted RR 0.82 per joint; $P = 0.002$), OA (adjusted RR for rheumatoid arthritis versus OA 0.33; $P = 0.009$), and fewer comorbidities (adjusted RR per condition 0.88; $P = 0.01$).

CONCLUSION

In an OA cohort with a high prevalence of multiple troublesome joints and comorbidity, only half achieved a good TJA outcome, defined as improved pain and disability. A more comprehensive assessment of the benefits and risks of TJA is warranted.

Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells Exert Antiinflammatory Effects on Chondrocytes and Synoviocytes From Osteoarthritis Patients Through Prostaglandin E2

MANFERDINI C ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:1271-81

OBJECTIVE

To examine the effect of different sources of Good Manufacturing Practice clinical grade adipose-derived mesenchymal stem cells (AD-MSCs) on inflammatory factors in osteoarthritic (OA) chondrocytes and synoviocytes.

METHODS

AD-MSCs from infrapatellar Hoffa fat, subcutaneous (SC) hip fat, and SC abdominal fat were cocultured in Transwells with chondrocytes or synoviocytes. Inflammatory factors (interleukin-1 β [IL-1 β], tumor necrosis factor α , IL-6, CXCL1/growth-related oncogene α , CXCL8/IL-8, CCL2/monocyte chemoattractant protein 1, CCL3/macrophage inflammatory protein 1 α , and CCL5/RANTES) were evaluated by quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction or multiplex bead-based immunoassay. The role of different immunomodulators was analyzed.

RESULTS

All the inflammatory factors analyzed were downmodulated at the messenger RNA or protein level independently by all 3 AD-MSC sources or by allogeneic AD-MSCs used in coculture with chondro-

cytes or synoviocytes. Inflammatory factor downmodulation was observed only when AD-MSCs were cocultured with chondrocytes or synoviocytes that produced high levels of inflammatory factors, but no effect was observed in cells that produced low levels of those factors, thus highlighting a dependence of the AD-MSC effect on existing inflammation. The immunomodulators IL-10, IL-1 receptor antagonist, fibroblast growth factor 2, indoleamine 2,3-dioxygenase 1, and galectin 1 were not involved in AD-MSC effects, whereas the cyclooxygenase 2 (COX-2)/prostaglandin E2 (PGE2) pathway exerted a role in the mechanism of antiinflammatory AD-MSC action.

CONCLUSION

The antiinflammatory effects of AD-MSCs are probably not dependent on AD-MSC adipose tissue sources and donors but rather on the inflammatory status of OA chondrocytes and synoviocytes. AD-MSCs seem to be able to sense and respond to the local environment. Even though a combination of different molecules may be involved in AD-MSC effects, the COX-2/PGE2 pathway may play a role, suggesting that AD-MSCs may be useful for therapies in osteoarticular diseases.

Amelioration of Systemic Fibrosis in Mice by Angiotensin II Receptor Blockade

MARUT W ET AL. ARTHRITIS RHEUM 2013;65:1367-77

OBJECTIVE

Systemic sclerosis (SSc) is characterized by microvascular damage, fibrosis of skin and visceral organs, and autoimmunity. Previous studies have shown that angiotensin II is involved in the synthesis of type I collagen. We investigated whether the blockade of angiotensin II receptor type I (AT1) by irbesartan reduces skin and lung fibrosis in 2 murine models of SSc.

METHODS

SSc was induced by daily intradermal injection of HOCl into the backs of BALB/c mice (HOCl-induced SSc). Mice were treated daily with irbesartan by oral gavage.

RESULTS

Irbesartan reduced dermal thickness, collagen concentration, Smad2/3, and α -smooth muscle actin expression, as well as fibroblast proliferation and H-Ras expression in the skin of mice with HOCl-induced SSc. Mice treated with irbesartan also displayed less lung fibrosis, less inflammation, and a lower concentration of collagen in the lungs than untreated mice. Exhaled nitric oxide, inducible nitric oxide synthase, and 3-nitrotyrosine expression in the lungs were decreased following irbesartan treatment. Moreover, irbesartan reduced the number and the proliferation of splenic B and T cells and the serum levels of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies.

CONCLUSION

Irbesartan, an AT1 antagonist, prevents fibrosis and inflammation and inhibits nitric oxide production in HOCl-induced models of systemic fibrosis. Our findings extend the indication of an AT1 antagonist to SSc patients with diffuse fibrosis, especially those with lung involvement.

Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial

MCINNES IB, KAVANAUGH A, GOTTLIEB AB, ET AL. LANCET 2013; 382 (9894): 780-9

BACKGROUND

Many patients with psoriasis develop psoriatic arthritis, a chronic inflammatory disease that afflicts peripheral synovial, axial, and enthesal structures. The fully human monoclonal antibody ustekinumab is an efficacious treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. We did a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial to assess the safety and efficacy of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis.

METHODS

In this phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial at 104 sites in Europe, North America, and Asia-Pacific, adults with active psoriatic arthritis (≥ 5 tender and ≥ 5 swollen joints, C-reactive protein ≥ 3.0 mg/L) were randomly assigned (1:1:1, by dynamic central randomisation based on an algorithm implemented by an interactive voice-web response system) to 45 mg ustekinumab, 90 mg ustekinumab, or placebo at week 0, week 4, and every 12 weeks thereafter. At week 16, patients with less than 5% improvement in both tender and swollen joint counts entered masked early-escape and were given 45 mg ustekinumab (if in the placebo group) or 90 mg ustekinumab (if in the 45 mg group). At week 24, all

remaining patients in the placebo group received ustekinumab 45 mg, which they continued at week 28 and every 12 weeks thereafter. Our primary end-point was 20% or greater improvement in American College of Rheumatology (ACR20) criteria at week 24. This trial is registered with ClinicalTrials.gov (NCT01009086) and EudraCT (2009-012264-14).

FINDINGS

Between Nov 30, 2009, and March 30, 2011, 615 patients were randomly assigned—206 to placebo, 205 to 45 mg ustekinumab, and 204 to 90 mg ustekinumab. More ustekinumab-treated (87 of 205 [42.4%] in the 45 mg group and 101 of 204 [49.5%] in the 90 mg group) than placebo-treated (47 of 206 [22.8%]) patients achieved ACR20 at week 24 ($p < 0.0001$ for both comparisons); responses were maintained at week 52. At week 16, proportions of patients with adverse events were similar in the ustekinumab and placebo groups (171 of 409 [41.8%] vs 86 of 205 [42.0%]).

INTERPRETATION

Ustekinumab significantly improved active psoriatic arthritis compared with placebo, and might offer an alternative therapeutic mechanism of action to approved biological treatments.

NSAIDs Are Associated with Lower Depression Scores in Patients with Osteoarthritis

IYENGAR RL GANDHI S, ANEIA A ET AL AM J MED 2013; AUG 29

BACKGROUND

Studies have demonstrated the success of augmentation of antidepressant therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) in decreasing depressive symptoms; however, little is known about the benefit of NSAID therapy on depressive symptoms.

METHODS

This study pooled data from 5 postapproval trials, each trial a 6-week, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled, active-comparator, parallel-group study in subjects with active osteoarthritis. Subjects were randomized to placebo group, ibuprofen 800 mg 3 times daily or naproxen 500 mg twice daily group, or Celebrex 200 mg daily group. Apart from different ethnicities enrolled, these trials had identical study designs. Depression was assessed using the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9). Outcomes measured were change in PHQ-9 score after 6 weeks of NSAID therapy and change in classification of depression with a PHQ-9 score ≥ 10 as a marker of depression.

RESULTS

There were 1497 patients included. Median PHQ-9 score was similar in all 3 groups at baseline and after 6 weeks of treatment. Multivariable regression analysis demonstrated a detectable effect in lowering PHQ-9 score in the ibuprofen or naproxen group (-0.31) and Celebrex group (-0.61) ($P = .0390$). With respect to the change in classification of depression, logistic regression analysis demonstrated a trend towards significant treatment effect of all NSAIDs compared with placebo.

CONCLUSION

Our analysis of pooled data from 5 postapproval trials shows that NSAID usage demonstrates a trend towards reduction of depression symptoms in patients with osteoarthritis based upon PHQ-9 scores. Future clinical trials should investigate this association with maximum dosage of drugs, increased treatment duration, and monitoring of social and environmental changes.

Health economics in the field of osteoarthritis: An Expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)

HILIQSMANN M, COOPER C, ARDEN N ET AL. SEMIN ARTHRITIS RHEUM 2013;AUG 28

OBJECTIVES

There is an important need to evaluate therapeutic approaches for osteoarthritis (OA) in terms of cost-effectiveness as well as efficacy.

METHODS

The ESCEO expert working group met to discuss the epidemiological and economic evidence that justifies the increasing concern of the impact of this disease and reviewed the current state-of-the-art in health economic studies in this field.

RESULTS

OA is a debilitating disease; it is increasing in frequency and is associated with a substantial and growing burden on society, in terms of both burden of illness and cost of illness. Economic evaluations in this field are relatively rare, and those that do exist, show considerable heterogeneity of methodological approach (such as indicated population, comparator, decision context and perspective, time horizon, modeling and outcome measures used). This heterogeneity makes comparisons between studies problematic.

CONCLUSIONS

Better adherence to guidelines for economic evaluations is needed. There was strong support for the definition of a reference case and for what might constitute "standard optimal care" in terms of best clinical practice, for the control arms of interventional studies.

A meta-analysis of genome-wide association studies identifies novel variants associated with osteoarthritis of the hip

EVANGELOU E, KERHORF HJ, STYRKARSDOTTIR U ET AL. ANN RHEUM DIS 2013; SEP 4

OBJECTIVES

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis with a clear genetic component. To identify novel loci associated with hip OA we performed a meta-analysis of genome-wide association studies (GWAS) on European subjects.

METHODS

We performed a two-stage meta-analysis on more than 78 000 participants. In stage 1, we synthesised data from eight GWAS whereas data from 10 centres were used for 'in silico' or 'de novo' replication. Besides the main analysis, a stratified by sex analysis was performed to detect possible sex-specific signals. Meta-analysis was performed using inverse-variance fixed effects models. A random effects approach was also used.

RESULTS

We accumulated 11 277 cases of radiographic and symptomatic hip OA. We prioritised eight single nucleotide polymorphism (SNPs) for follow-up in the discovery stage (4349 OA cases); five from the combined analysis, two male specific and one female specific. One locus, at 20q13, represented by rs6094710 (minor allele frequency (MAF) 4%) near the NCOA3 (nuclear receptor coactivator 3) gene, reached genome-wide significance level with $p=7.9 \times 10^{-9}$ and OR=1.28 (95% CI 1.18 to 1.39) in the combined analysis of discovery ($p=5.6 \times 10^{-8}$) and follow-up studies ($p=7.3 \times 10^{-4}$). We showed that this gene is expressed in articular cartilage and its expression was significantly reduced in OA-affected cartilage. Moreover, two loci remained suggestive associated; rs5009270 at 7q31 (MAF 30%, $p=9.9 \times 10^{-7}$, OR=1.10) and rs3757837 at 7p13 (MAF 6%, $p=2.2 \times 10^{-6}$, OR=1.27 in male specific analysis).

CONCLUSIONS

Novel genetic loci for hip OA were found in this meta-analysis of GWAS.

Transcutaneous electrical nerve stimulation as an adjunct to education and exercise for knee osteoarthritis: A randomised controlled trial

PALMER S, DOMAILE M, CRAMP F ET AL. ARTHRITIS CARE RES 2013; AUG 27

OBJECTIVE

To determine the additional effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for knee osteoarthritis (OA) when combined with a group education and exercise programme ('knee group').

METHODS

The study was a randomised sham-controlled clinical trial. Patients referred for physiotherapy with suspected knee OA (confirmed using the American College of Rheumatology clinical criteria) were invited. Exclusion criteria included co-morbidities preventing exercise, previous TENS experience and TENS contraindications. Prospective sample size calculations required $n=67$ in each trial arm. 224 participants (mean age 61 years, 37% men) were randomised to three arms: TENS & knee group ($n=73$); Sham TENS & knee group ($n=74$); knee group ($n=77$). All patients entered an evidence-based six-week group education and exercise programme ('knee group'). Active TENS produced a "strong but comfortable" paraes-

thesia within the painful area and was used as much as needed during the six-week period. Sham TENS used dummy devices with no electrical output. Blinded assessment took place at baseline, 3, 6, 12 and 24 weeks. The primary outcome was the Western Ontario & McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) function subscale at 6 weeks. Secondary outcomes included WOMAC pain, stiffness and total scores; extensor muscle torque; global assessment of change; exercise adherence; and exercise self-efficacy. Data analysis was by intention to treat.

RESULTS

All outcomes improved over time ($p<0.05$) but there were no differences between trial arms ($p>0.05$). All improvements were maintained at 24-week follow-up.

CONCLUSION

There were no additional benefits of TENS, failing to support its use as a treatment adjunct within this context.

Adenuric[®]

(febuxostat)



clifmon ADEN ADV 2/2013



MENARINI HELLAS A.E.

ΑΝ. ΔΑΜΒΕΡΓΗ 7, 10445 Αθήνα, ΤΗΛ.: 210-83.16.111-13, FAX: 210-83.17.343, E-MAIL: menarini@otenet.gr

Το Adenuric[®] αποτελεί σήμα κατατεθέν της Teijin Limited, Τόκιο, Ιαπωνία



Μηνιαία 
Simponi[®]
golimumab

MSD ΑΦΒΕΕ

ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 989 7300,

ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ: 9ο χλμ. Θεσ/νίκης-Θέρμης, 570 01 Πυλαία, Τηλ.: 2310 863 634, Fax: 2310 863 687, www.msd.gr, www.msdhealthnews.gr

