



Η προαγωγή της αθηρωματικής βλάβης στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα



**Γεώργιος Λάζαρος, Καρδιολόγος
Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική
Κλινική, Ιπποκράτειο ΓΝΑ**



NCBI Resources ▾ How To ▾

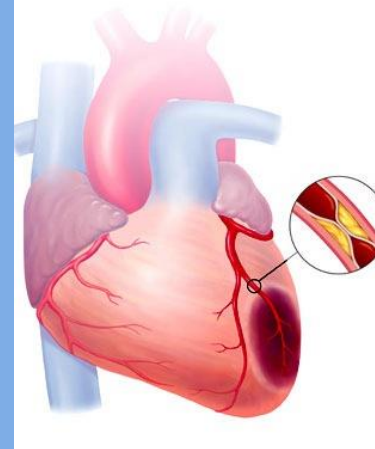
PubMed.gov
U.S. National Library of Medicine
National Institutes of Health

Search: PubMed ▾

 RSS [Save search](#) [Limits](#) [Advanced search](#) [Help](#)

RHEUMATOID ARTHRITIS CARDIOVASCULAR DISEASE **Results: 8184** [Search](#) [Clear](#)





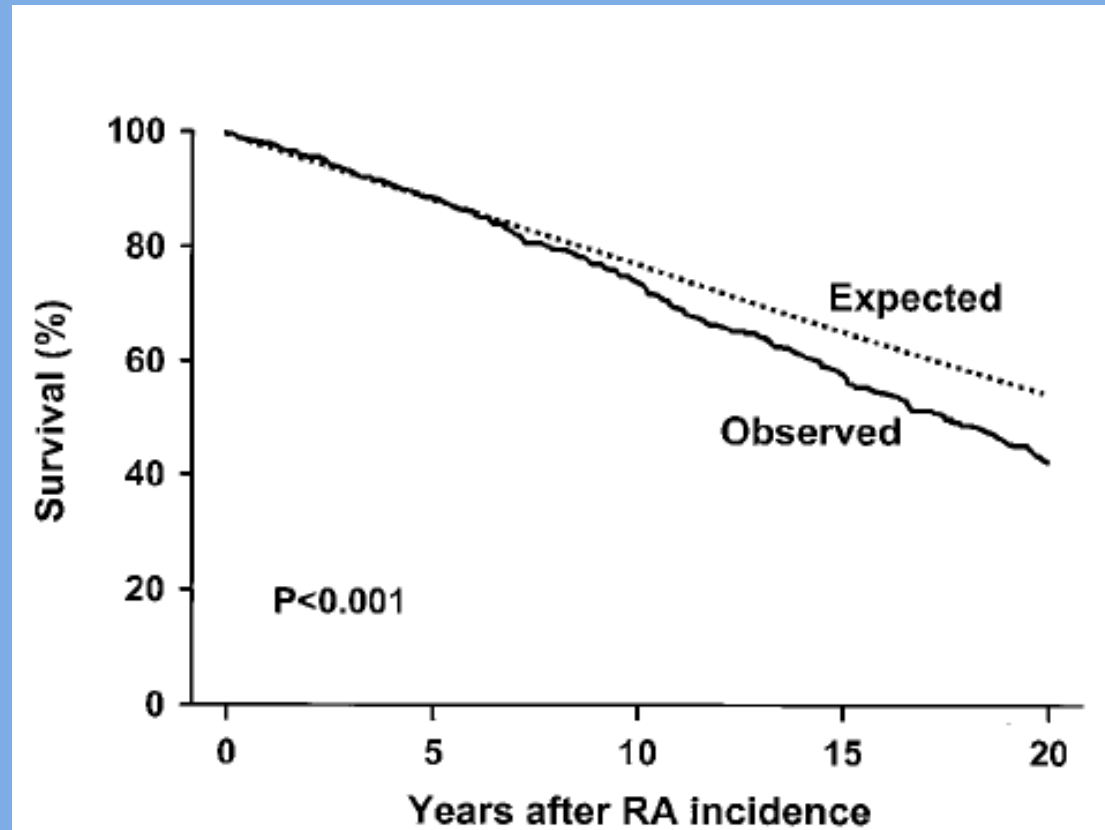
- ♥ Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι ένα χρόνια φλεγμονώδες νόσημα που προσβάλλει το 1% περίπου του πληθυσμού παγκοσμίως.
- ♥ Προσβάλλει διάφορους ιστούς και όργανα και συνδυάζεται με αυξημένη θνητότητα που κατά κύριο λόγο οφείλεται σε πρόωμη αθηρωματική νόσο.



Ann Rheum Dis 2002; 61:955-956.
Circulation 2003; 107:1303-1307.
Clin Exp Rheumatol 1995; 13:149-153.
Arthritis Rheum 1993; 36:1045-1053.

- ♥ Σε 17 μελέτες παρατήρησης έχειδειχθεί ότι το προσδόκιμο επιβίωσης μειώνεται κατά 3 έως 18 έτη σε ασθενείς με ΡΑ που συνεπάγεται συνολική αύξηση της θνητότητας κατά 70% σε αυτούς τους ασθενείς.
- ♥ Κατά συνέπεια η πρόγνωση των ασθενών με ΡΑ είναι παρόμοια εκείνης των ασθενών με τριαγγειακή στεφανιαία νόσο ή με λέμφωμα Hodgkin σταδίου IV.
- ♥ Η καρδιαγγειακή νόσος συνεισφέρει σε ποσοστό 30-50% στην αυξημένη θνητότητα των ασθενών με ΡΑ ενώ τα ΑΕΕ αποτελούν το δεύτερο σε σειρά αίτιο των παραπάνω ασθενών.
- ♥ Είναι αξιοσημείωτο και ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι η διόρθωση ως προς κλασσικούς παράγοντες στεφανιαίας νόσου ελάχιστα μειώνει το συνολικό κίνδυνο θανάτου (OR από 3,96 σε 3,17).

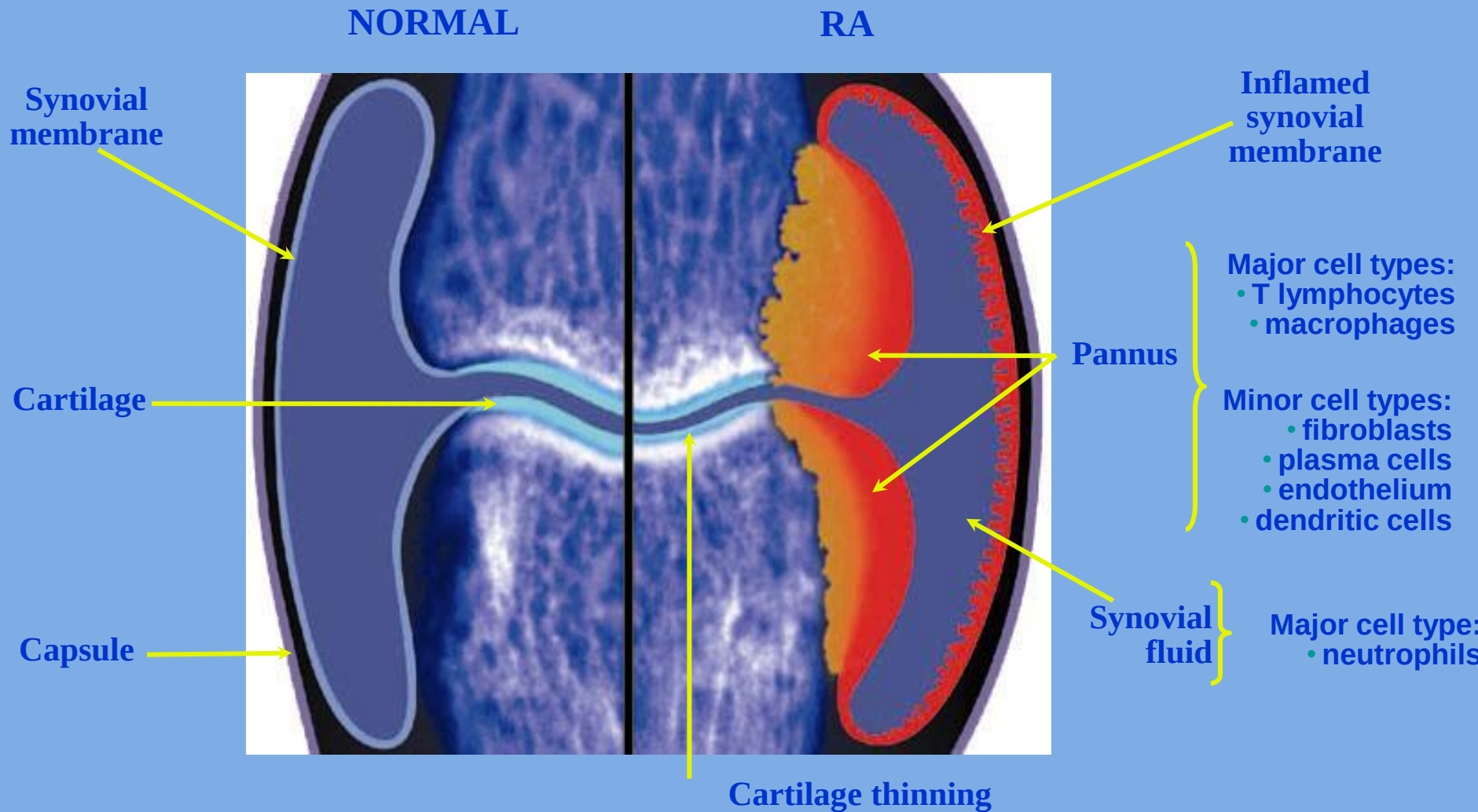
Επιβίωση στη ρευματοειδή αρθρίτιδα



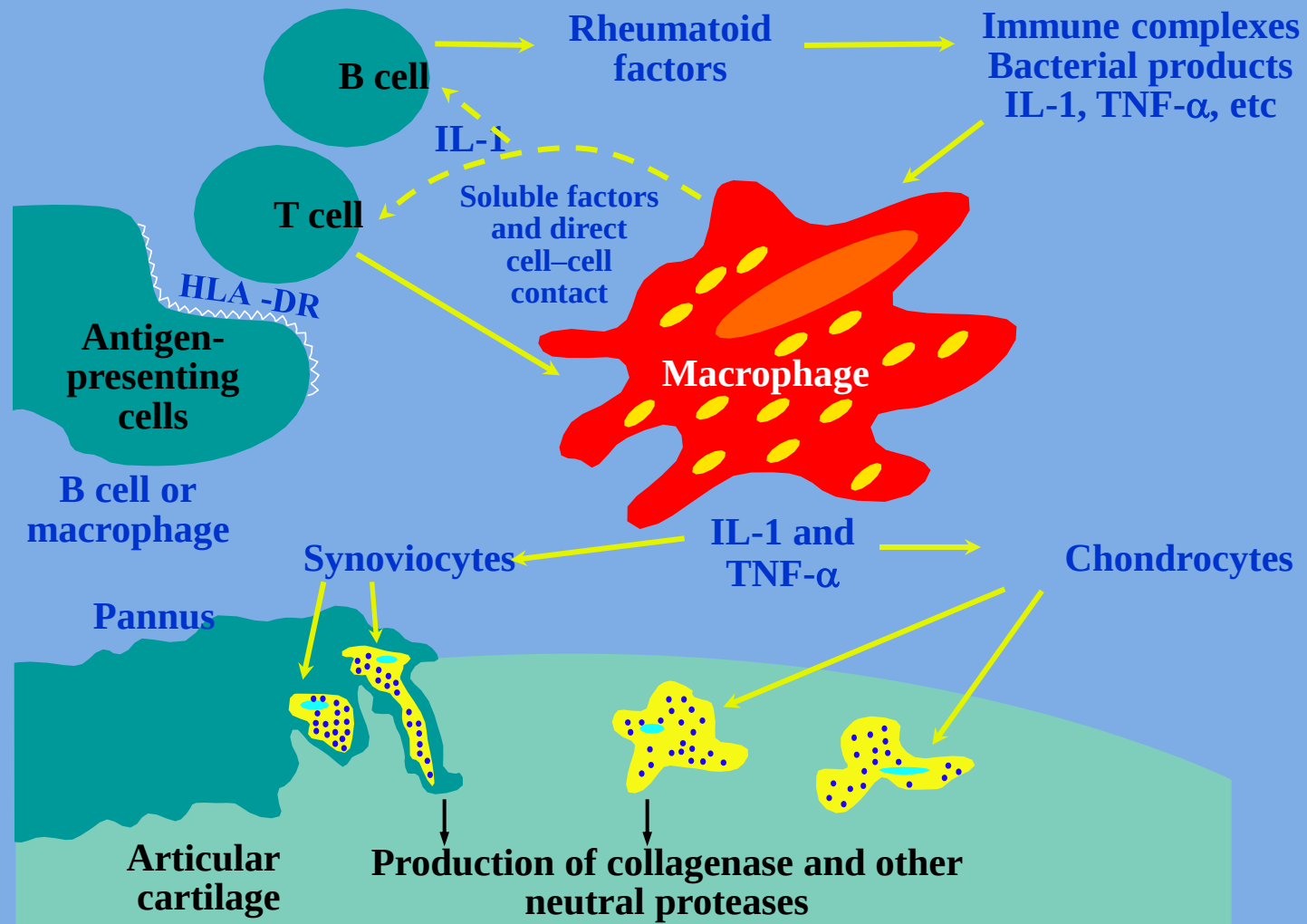
Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφανίζουν μικρότερη επιβίωση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό

*Rochester Minnesota study
Gabriel et al, Arthritis and Rheumatism 2003*

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από υμενίτιδα (Synovitis) και διάβρωση/καταστροφή των αρθρώσεων



Πολλαπλές κυτταρικές αλληλεπιδράσεις λαμβάνουν χώρα και συμμετέχουν στη διαδικασία της προβολής των αρθρώσεων και ιστών γενικότερα



Η IL-1 και ο TNF-α διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη φλεγμονώδη και διαβρωτική διεργασία της ΡΑ

IL-1
TNF-α

```
graph TD; A[IL-1 TNF-α] --> B[Ενεργοποιεί τα μονοκύτταρα / μακροφάγα]; A --> C[Επάγει πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών]; A --> D[Ενεργοποιεί τα χονδροκύτταρα]; A --> E[Ενεργοποιεί τους οστεοκλάστες]; B --> B1[Φλεγμονή]; C --> C1[Δημιουργία pannus στον αρθρικό υμένα]; D --> D1[Αποδόμηση χόνδρου]; E --> E1[Απορρόφηση οστού];
```

Ενεργοποιεί τα
μονοκύτταρα /
μακροφάγα

Φλεγμονή

Επάγει
πολλαπλασιασμό των
ινοβλαστών

Δημιουργία pannus
στον αρθρικό υμένα

Ενεργοποιεί τα
χονδροκύτταρα

Αποδόμηση
χόνδρου

Ενεργοποιεί τους
οστεοκλάστες

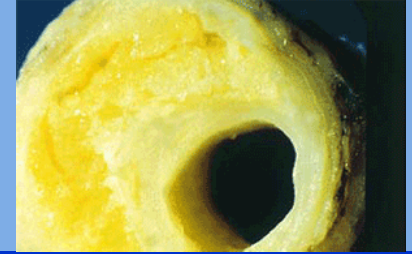
Απορρόφηση
οστού



ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ
ΝΟΣΟΣ

Φ
Λ
Ε
Γ
Μ
Ο
Ν
Η

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ
ΑΡΘΡΙΤΙΣ



- ♥ Η αθηρωματική νόσος επί σειρά ετών θεωρήθηκε ότι προκαλείται από συνάθροιση λιπιδίων εντός του αρτηριακού τοιχώματος, ωστόσο φαίνεται ότι η διαδικασία διαδικασία που οδηγεί στην εκδήλωση της είναι πολύ πιο σύνθετη.
- ♥ Πράγματι, παρά την αλλαγή του τρόπου ζωής, την υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων οι καρδιαγγειακοί νόσοι εξακολουθούν να αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες.
- ♥ Από εκτεταμένη έρευνα, φαίνεται ότι η αθηρωματική νόσος είναι το αποτέλεσμα ενός ‘καταρράκτη’ αντιδράσεων οι οποίες συνοπτικά αντανακλούν μία φλεγμονώδη νόσο.

Η αθηρωματική νόσος σε σχέση με άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους

- ♥ Οι κυτταρικές αλληλεπιδράσεις στην αθηρωματική νόσο ουσιαστικά δεν διαφέρουν από εκείνες που παρατηρούνται σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα όπως κίρρωση ήπατος, ρευματοειδή αρθρίτιδα, σπειραματοσκλήρυνση, πνευμονική ίνωση και χρόνια παγκρεατίτιδα.
- ♥ Η απάντηση των ιστών ή οργάνων εξαρτάται από την κυτταρική του δομή και αρχιτεκτονική, την αιματική και λεμφική του κυκλοφορία και την φύση του γενεσιουργού ερεθίσματος.
- ♥ Έτσι οι κυτταρικές απαντήσεις στις αρτηρίες (αθηρωματική νόσος), ήπαρ (κίρρωση), αρθρώσεις (ρευματοειδής αρθρίτις), νεφρούς (σπειραματοσκλήρυνση), πνεύμονες (πνευμονική ίνωση) και πάγκρεας (παγκρεατίτις) είναι παρόμοιες παρότι με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά για κάθε ιστό και όργανο.

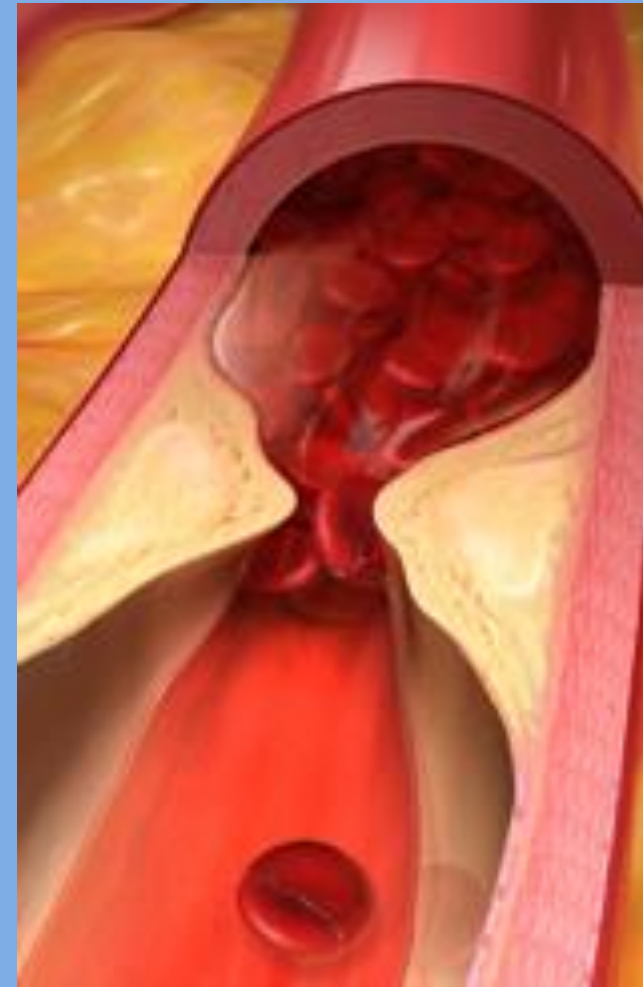
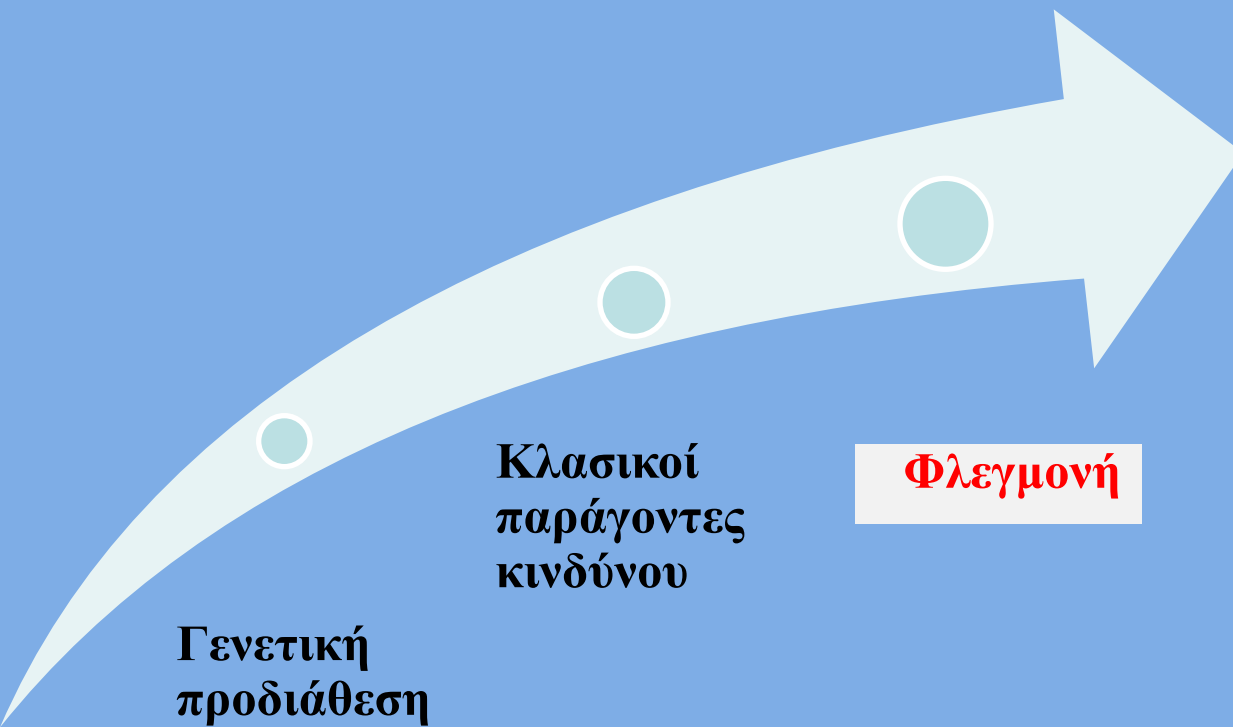
Χαρακτηριστικά αθηρωματικής νόσου και άλλων χρόνιων φλεγμονωδών νόσων.

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF ATHEROSCLEROSIS AND OTHER CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES.*

DISEASE	MONOCYTES AND MACRO- PHAGES	LYMPHO- CYTES	GRANU- LOCYTES	CONNECTIVE-TISSUE CELLS	EXTRACELLULAR MATRIX	PATHOGENETIC MECHANISMS	STUDIES
Atherosclerosis	+	+	-	Smooth-muscle cells	Collagen types I, III, and IV, elastin, fibronectin, proteoglycan	Endothelial-cell injury and dysfunction; fibrous cap; new matrix formation and degradation; necrotic core	Ross, ⁹ Libby and Hansson, ¹⁰⁹ Ross and Fuster ¹¹⁰
Cirrhosis	+	+	-	Fibroblasts, Ito cells	Collagen types I and III	Parenchymal-cell injury; new matrix and scarring replacing necrotic parenchyma	Maher, ¹¹¹ Anthony et al. ¹¹²
Rheumatoid arthritis	+	+	+/-	Synovial fibroblasts	Collagen types I and III, fibronectin, proteoglycan	Synovial-cell injury; erosion of cartilage; new matrix scarring (pannus)	Sewell and Trentham, ¹¹³ Harris ¹¹⁴
Glomerulosclerosis	+	+	-	Mesangial cells	Collagen types I and IV, fibronectin	Epithelial- and endothelial-cell injury and dysfunction; decrease in glomerular filtration; new matrix formation	Johnson, ¹¹⁵ Magil and Cohen ¹¹⁶
Pulmonary fibrosis	+	+	+/-	Smooth-muscle cells, fibroblasts	Collagen types III and IV, fibronectin	Inflammatory exudate in alveoli and bronchi, organized by extensive matrix deposition and scarring	Kuhn et al., ¹¹⁷ Lukacs and Ward, ¹¹⁸ Brody et al. ¹¹⁹
Chronic pancreatitis	+	+	-	Fibroblasts	Collagen, fibronectin, proteoglycan	Epithelial (ductal) injury; periductal inflammation; interstitial fat necrosis; new matrix formation	Sarles et al., ¹²⁰ DiMagno et al. ¹²¹

*Plus signs denote the presence of a cell type, and minus signs its absence.

Φλεγμονή και καρδιαγγειακό σύστημα



Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association®



Learn and Live™

Editorial

A Tale of Two Diseases Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis

Vincenzo Pasceri, MD; Edward T.H. Yeh, MD



Circulation 1999;100;2124-2126

Similarities Between Atherosclerosis and Rheumatoid Arthritis

	Atherosclerosis	Rheumatoid Arthritis
Macrophage activation		
TNF α	↑	↑
Metalloproteinase expression	↑	↑
Interleukin-6	↑ (UA)	↑
Mast-cell activation	↑	↑
T-cell activation		
Soluble IL2 receptor	↑ (UA)	↑
CD3 ⁺ DR ⁺	↑ (UA)	↑
CD4 ⁺ CD28 ⁻	↑ (UA)	↑
CD4 ⁺ IFN γ ⁺	↑ (UA)	↑
Th1/Th2 balance	↑ Th1	↑ Th1
B-cell activation		
Autoantibodies (oxLDL, HSP)	0 or ↑	0 or ↑
Rheumatoid factor	0	↑
C-reactive protein	↑ (UA)	↑↑
Adhesion molecules (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, P-selectin)	↑	↑
Endothelin	↑	↑
Neoangiogenesis	↑	↑
Possible antigens	HSP, Ox-LDL, Infectious agents	Collagen II, Cartilage antigens, HSP, Infectious agents

TNF α indicates tumor necrosis factor-alpha; HSP, heat shock protein; ↑, increased; and ↑ ↑, marked increased. UA indicates systemic markers found increased in patients with unstable angina. Other factors are expressed in atherosclerotic plaques.





Rheumatology 2009;48:11–22
Advance Access publication 16 October 2008

Review

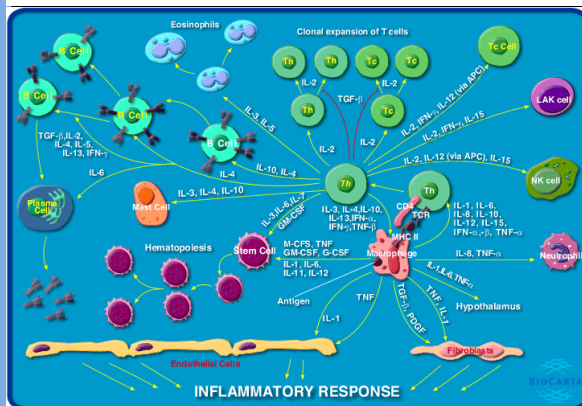
Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis

F. Montecucco¹ and F. Mach¹

RA is characterized by a systemic inflammatory state, in which immune cells and soluble mediators play a crucial role. These inflammatory processes resemble those in other chronic inflammatory diseases, such as atherosclerosis. The chronic systemic inflammation in RA can be considered as an independent risk factor for the development of atherosclerosis, and represents an important field to investigate the reasons of the increase of acute cardiovascular events in RA. In the present review, we focused on several mediators of autoimmunity, inflammation and endothelial dysfunction, which can be considered the most promising targets to prevent atherogenesis in RA. Among several mediators, the pro-inflammatory cytokine $\text{TNF-}\alpha$ has been shown as a crucial factor to induce atherosclerosis in RA patients.

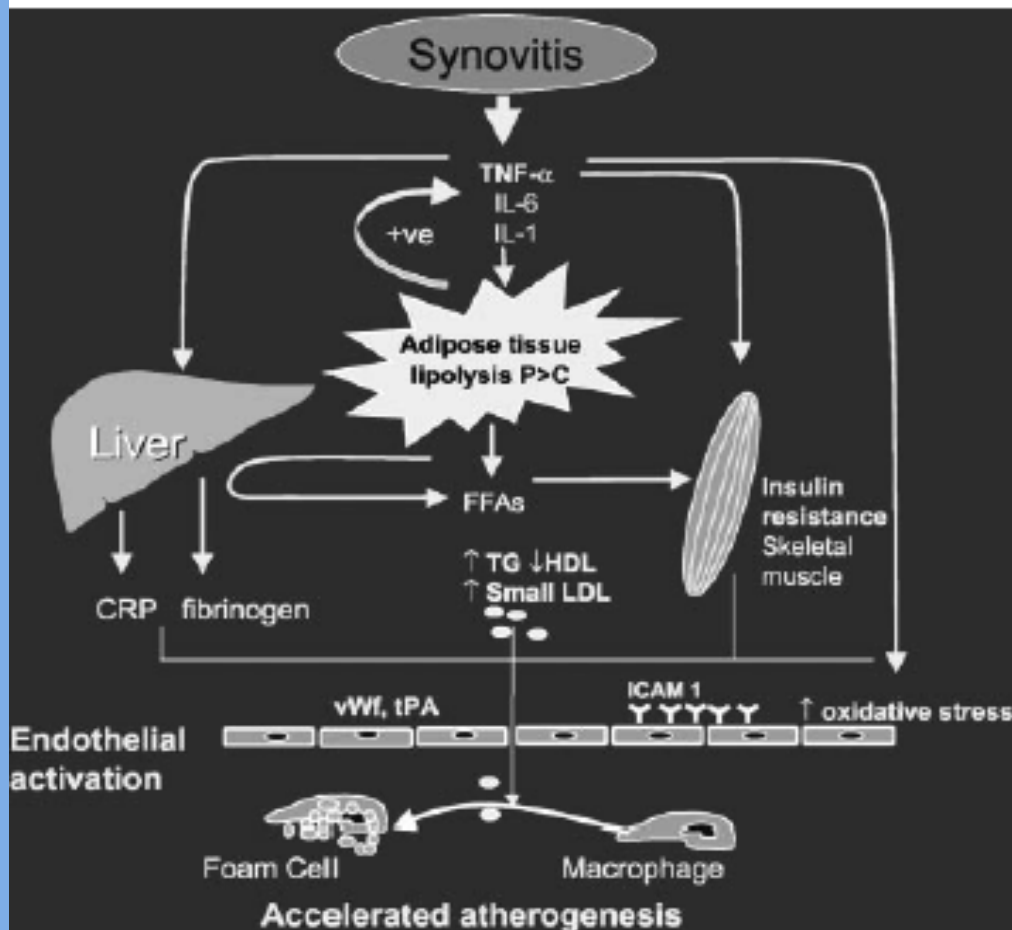
KEY WORDS: Rheumatoid arthritis, Cardiovascular, Cytokine and inflammatory mediators, Inflammation, Chemotactic factors.

Factor	Functions	RA	Atherosclerosis
Lipoproteins	Humans: Lipid profile regulates inflammation Animal models: Lipids increase mainly atherosclerosis	LDL: increase HDL: decrease	LDL: increase HDL: decrease
Autoantibodies	Humans: possible activity against endothelial cells. Animal models: no direct evidence in pathophysiology	Probably increase	Probably increase
CRP	Humans: pro-inflammatory activity in immune cells. Animal models: pro-inflammatory in rabbits	Increase	Increase
TNF- α	Humans: pleiotropic inflammatory activity (except red cells) Animal models: pro-inflammatory.	Increase	Increase
RANKL	Humans: increase of plaque instability Animal models: increase of vascular calcification	Increase	Increase
Adiponectin	Humans: anti-inflammatory in vascular and immune cells Animal models: anti-inflammatory in immune cells	Decrease	Decrease
Other adipocytokines	Humans: up regulation of leucocyte functions Animal models: increases inflammation (except resistin)	Increase	Increase
CD40L	Humans: regulation of immune cell functions and survival Animal models: increase of leucocyte recruitment	Increase	Increase
IL-18	Humans: induction of cytokine secretion in T cells Animal models: it is expressed in inflamed tissues	Increase	Increase
IL-20	Humans: neovascularization in inflammatory tissues Animal models: promotion of inflammation in tissues	Increase	Increase
MCP-1	Humans: chemoattractant for monocytes, T cells Animal models: activation of immune cells	Increase	Increase
Fractalkine	Humans: chemoattractant for lymphocytes Animal models: chemoattractant for monocytes	Increase	Increase
MMP-9	Humans: plaque instability and tissue damage Animal models: plaque instability and tissue damage	Increase	Increase
Sex hormones	Humans: oestrogens modulate immune cell functions Animal models: anti-inflammatory effects <i>in vitro</i>	Increase	Decrease
Insulin	Humans: increase of leucocyte functions Animal models: increase of vascular inflammation	Increase	Increase
Adhesion molecules	Humans: increase of leucocyte recruitment in tissues Animal models: increase of leucocyte rolling and migration	Increase	Increase
MP	Humans: platelet MP increase leucocyte aggregation Animal models: platelet MP increase leucocyte arrest to inflamed endothelium	Not known	Probably increase



Rheumatology key messages

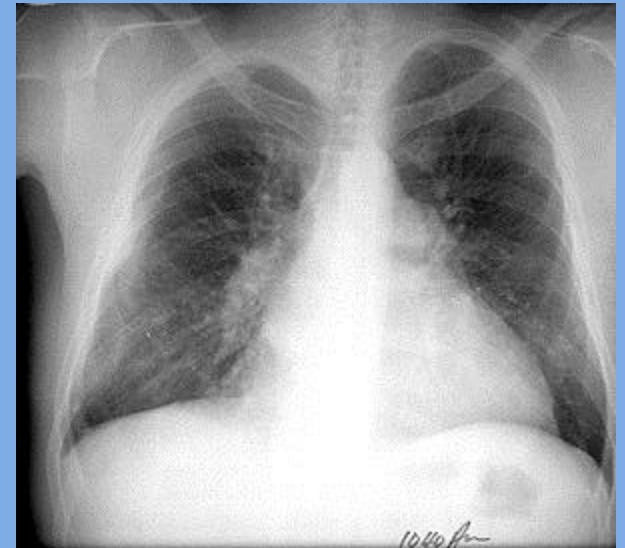
- RA accelerates atherosclerosis.
- Common inflammatory mediators are crucial in RA and atherosclerosis.
- Cytokines are the most promising targets to reduce atherosclerosis in RA.



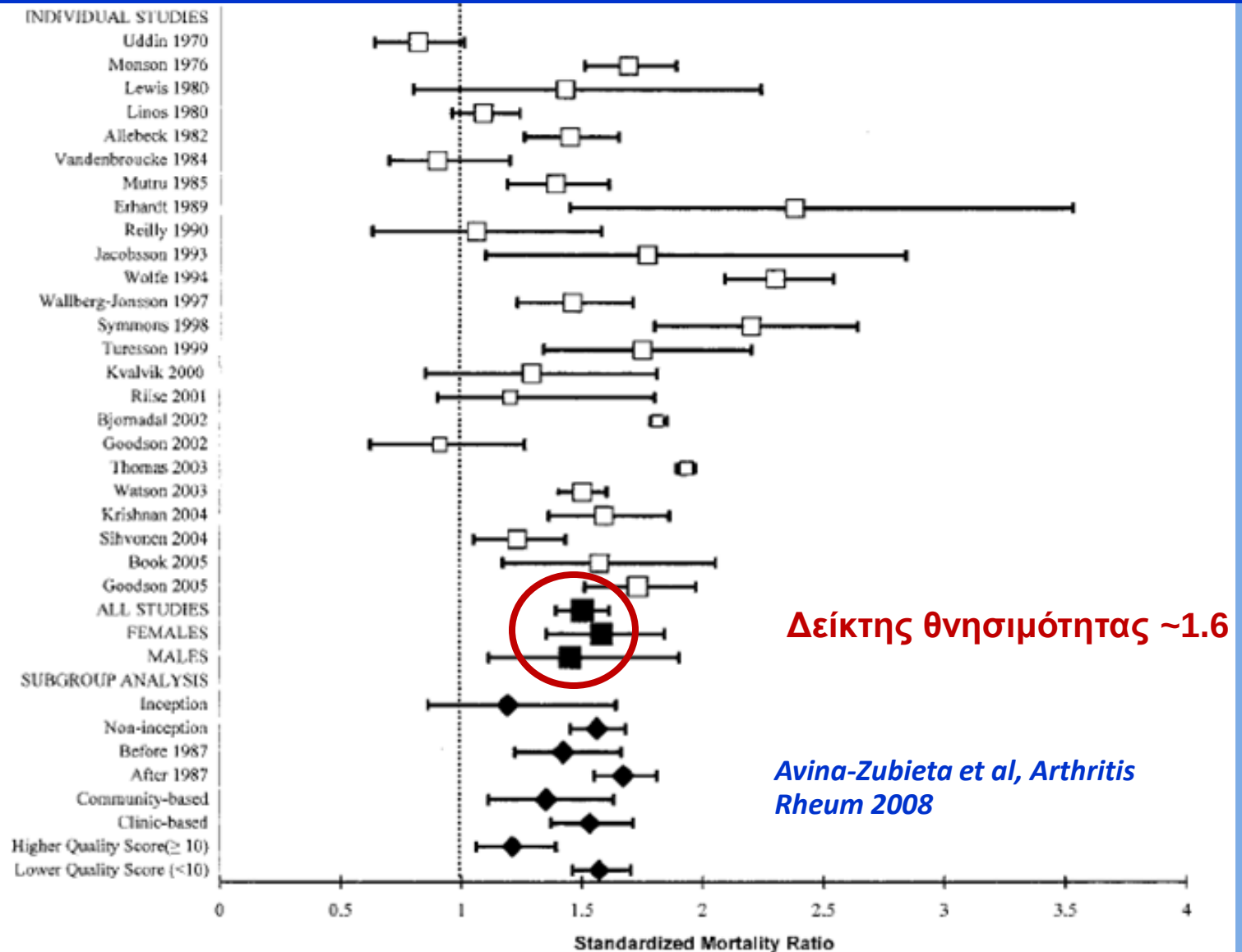
In RA, primary site of inflammation is synovial tissue, from which cytokines can be released into systemic circulation. These circulating cytokines alter function of distant tissues, including adipose, skeletal muscle, liver, and vascular endothelium, to generate a spectrum of proatherogenic changes that include insulin resistance, characteristic dyslipidemia, pro-oxidative effects, and endothelial dysfunction and damage. +ve indicates positive; P>C, peripheral greater than central; TG, triglyceride; vWF, von Willebrand factor; and tPA, tissue plasminogen activator.

CHD Risk Factors	Strength of Evidence for Abnormality of Risk Factor in RA	Evidence for Improvement in Risk Factor in Inflammatory Suppression*
Obesity/insulin resistance		
Body fat redistribution	+	Steroids and SSZ paradoxically enhance insulin sensitivity in RA ^{11,12}
Hyperinsulinemia	+	
Insulin resistance	++	
Dyslipidemia		
FFAs	+	Antiinflammatory treatment increases HDL cholesterol ¹⁷ but data on other lipid mediators generally lacking
Triglyceride	+/-0	
↓ HDL cholesterol	++	
↓ HDL ₂	++	
Small, dense LDL	+	
Lipoprotein(a)	++	
Endothelial dysfunction		
sICAM-1	++	sICAM declines with SSZ ²⁸ FMD improves with anti-TNF- α therapy ³¹
vWF	+	
Microalbuminuria	+	
Impaired vasoreactivity	++	
Arterial stiffness	++	
Oxidative stress		
MDA	+	Not examined, but ibuprofen increased antioxidant levels in cancer subjects
↓ Vitamin antioxidants	+	
Hemostatic alterations		
Fibrinogen	++	Limited data
PAI-1	+	
Blood pressure	+	ND
Homocysteine pathway		
↓ Vitamin B6	++	Steroids reduced homocysteine levels in RA ⁴⁰
Homocysteine	++	

ΡΑ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΟΣ



Μεταανάλυση 24 μελετών καρδιαγγειακής θνητότητας ασθενών με ΡΑ



Συχνότητα καρδιαγγειακών παθήσεων σε ασθενείς με ΡΑ

Πάθηση	Συχνότητα
Περικαρδίτιδα	Αναφερόμενο ποσοστό έως 50%
Μυοκαρδίτιδα/Μυοκαρδιοπάθεια	Έως 30%
Βαλβιδική νόσος	1-2%
Στεφανιαία νόσος	20-50%
Πνευμονική υπέρταση	Η ακριβής επίπτωση δεν είναι γνωστή

ΡΑ: ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου ?

	ΣΔ τύπου 2	ΡΑ
Επιπολασμός	4-6 %	~ 1%
Κίνδυνος ισχαιμίας	x 2-3	x 2
Σιωπηρή ισχαιμία	20-30%	20%
Πρώιμος θάνατος	10-15 έτη	10-15 έτη
Θάνατος από καρδιαγγειακό νόσημα	50%	30-50%

Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association®



Atherosclerosis

Kimon S. Stamatoelopoulou

Vascular Markers of Preclinical Atherosclerosis in RA Patients Without CVD (Mean Age 59 Years, Range 20 to 79, 82% Women, Hypertension in 30%, Dyslipidemia in 77%, 30% Smokers) vs Healthy Controls Matched 1:1 for Age, Sex, and Classical CVD Risk Factors

	Controls (n=84)	RA (n=84)	P Value*
Endothelial function			
FMD (%)	4.52±2.1	3.06±1.7	<0.001 (<0.001)†
Arterial stiffness			

Turn and LiveSM

versus Diabetes

l, Elda Chrysoshoou,

Conclusions—Preclinical atherosclerosis appears to be of equal frequency and severity in rheumatoid arthritis and diabetes of similar duration with differential impact of traditional risk factors and systemic inflammation. Cardiovascular disease risk factors in rheumatoid arthritis may need to be targeted as aggressively as in diabetes.

compared preclinical atherosclerosis equivalent.

Methods and Results—Endothelial function and atherosclerotic plaques were examined in RA patients matched for age, sex, and disease duration with healthy controls. RA patients had increased arterial stiffening, whereas diabetes patients had increased atherosclerosis. These findings were significant in comparison to diabetes despite the fact that RA patients had independently with increased inflammation associated with endothelial dysfunction.

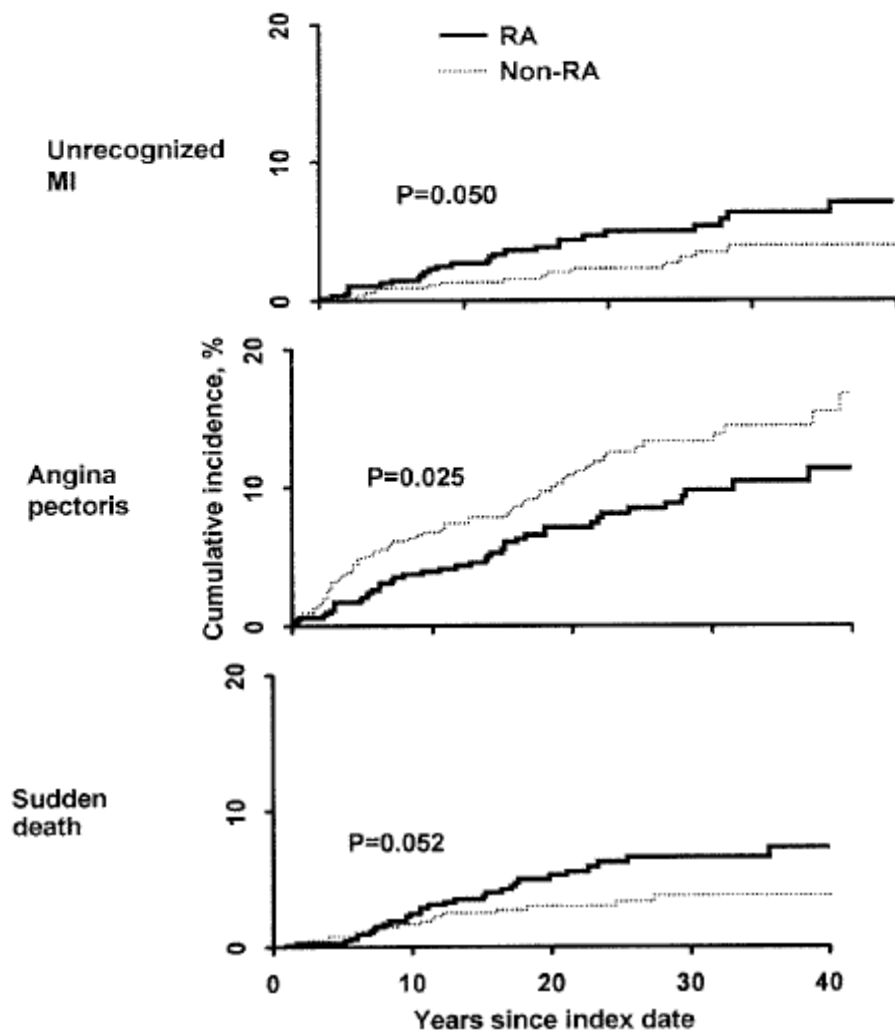
IMT (mm)			
Atheromatous plaques			
Carotid plaque, n (%)	8 (9.5)	40 (47.6)	<0.001 (<0.001)†
Carotid plaque-GSM‡	55.1 (10.4)	60.2 (17.5)	0.634 (0.852)†
RA indicates rheumatoid arthritis; CVD, cardiovascular disease; FMD, flow-mediated dilatation; IMT, intima media thickness; GSM, gray scale median.			

known coronary heart disease. In addition, the prevalence of atherosclerosis, and analysis of atherosclerotic disease versus healthy controls in RA patients matched for age, sex, and disease duration associated with diabetes. All markers of preclinical atherosclerosis were significantly increased in RA, whereas they did not differ in diabetes. Both diseases were associated with increased inflammation. In addition, diabetes, was independently

Conclusions—Preclinical atherosclerosis appears to be of equal frequency and severity in rheumatoid arthritis and diabetes of similar duration with differential impact of traditional risk factors and systemic inflammation. Cardiovascular disease risk factors in rheumatoid arthritis may need to be targeted as aggressively as in diabetes. (*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1702-1708.)

Key Words: preclinical atherosclerosis ■ rheumatoid arthritis ■ diabetes mellitus ■ inflammation

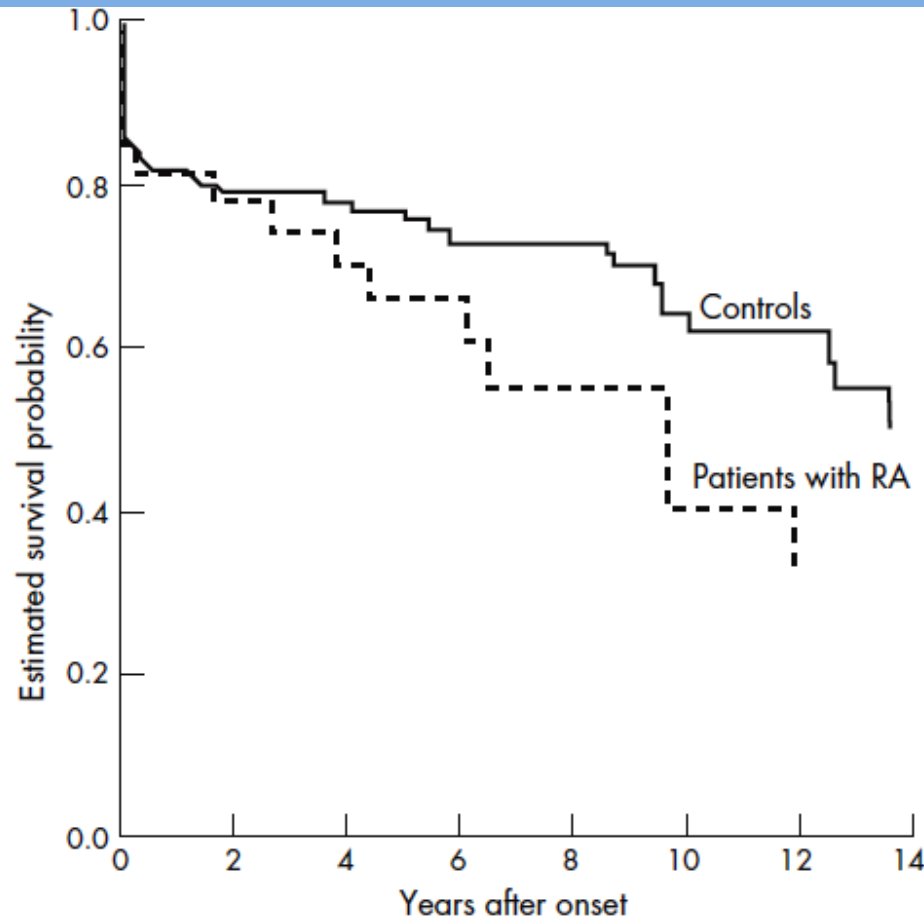
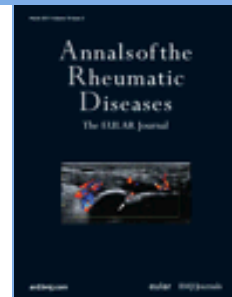
Κλινικά σιωπηρή ισχαιμική καρδιοπάθεια στη ρευματοειδή αρθρίτιδα



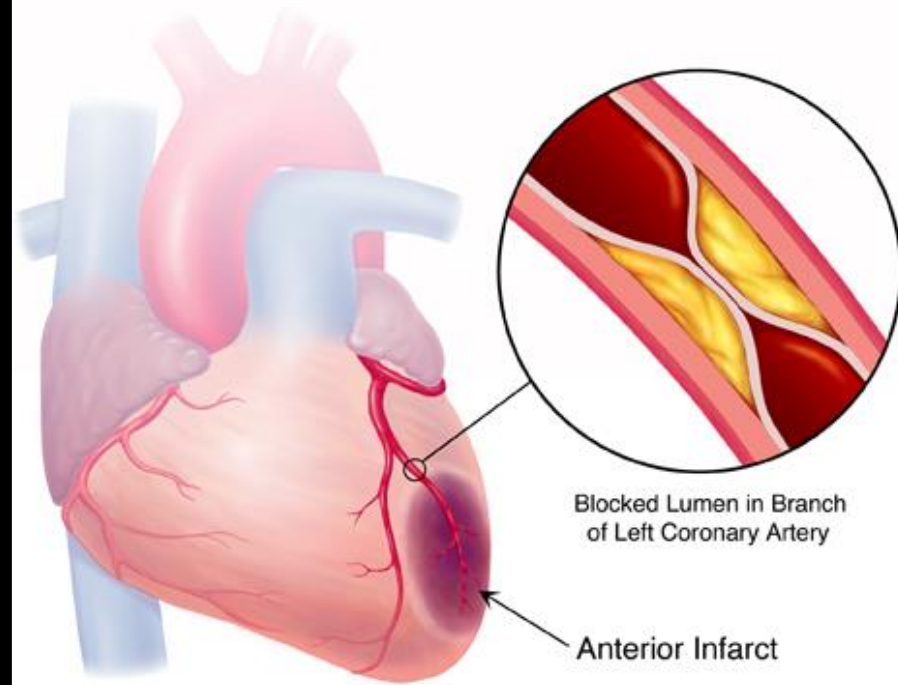
Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν **υψηλότερη επίπτωση σιωπηρού εμφράγματος στηθάγχης και αιφνιδίου θανάτου** σε σχέση με το γενικό πληθυσμό

Increased incidence of and impaired prognosis after acute myocardial infarction among patients with seropositive rheumatoid arthritis

Anna Södergren, Birgitta Stegmayr, Vivan Lundberg, Marie-Louise Öhman, Solveig Wållberg-Jonsson



Estimated survival (A) after onset of an acute myocardial infarction (AMI)



[Ann Rheum Dis 2007;66:263–266](#)

Post-MI treatment in RA and control patients: comparison of three time periods

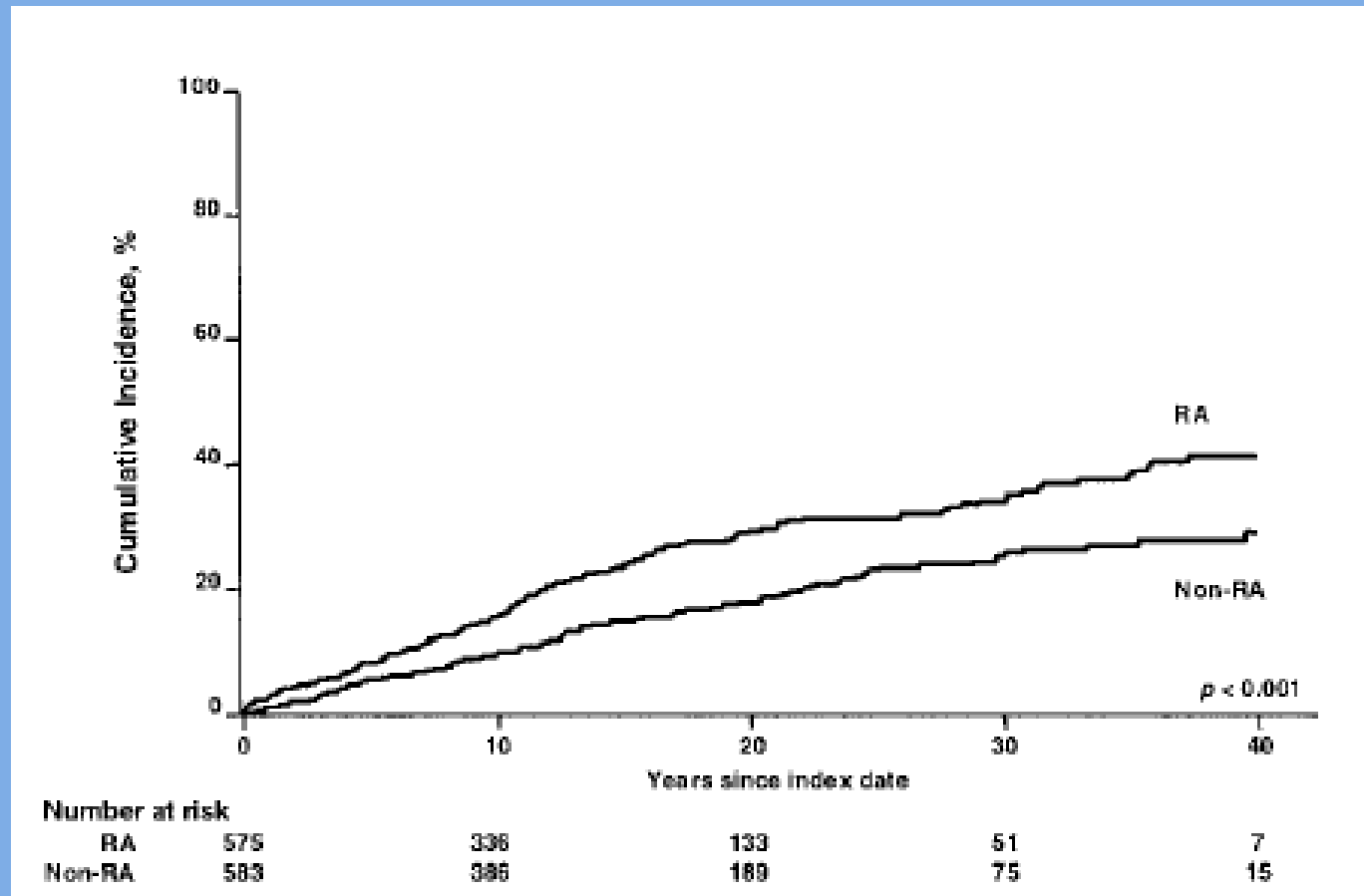
	Prior to 1999	1999 to 2002 inclusive	2003 onward
Acute reperfusion (all patients)			
RA patients, <i>n</i> (%)	6/16 (38%)	4/38 (10%)*	4/28 (12%)
Controls, <i>n</i> (%)	10/19 (53%)	17/41 (41%)	6/30 (20%)
Acute reperfusion (STEMI patients)			
RA patients, <i>n</i> (%)	6/10 (60%)	4/13 (31%)*	4/6 (67%)
Controls, <i>n</i> (%)	9/12 (75%)	14/20 (70%)	6/7 (86%)
Thrombolysis			
RA patients, <i>n</i> (%)	3/16 (19%)	3/42 (7%)*	2/32 (6%)
Controls, <i>n</i> (%)	8/19 (42%)	12/41 (29%)	2/30 (7%)
Percutaneous coronary intervention			
RA patients, <i>n</i> (%)	4/16 (25%)	3/42 (7%)*	3/32 (9%)*
Controls, <i>n</i> (%)	3/19 (16%)	15/41 (36%)	12/30 (40%)
Aspirin			
RA patients, <i>n</i> (%)	14/16 (88%)	41/42 (98%)	30/32 (94%)
Controls, <i>n</i> (%)	19/19 (100%)	41/41 (100%)	29/30 (97%)
Beta blockers			
RA patients, <i>n</i> (%)	8/16 (50%)	32/42 (76%)	24/32 (75%)
Controls, <i>n</i> (%)	15/19 (79%)	32/41 (78%)	28/30 (93%)
ACE inhibitors			
RA patients, <i>n</i> (%)	8/16 (50%)	29/42 (69%)	24/32 (75%)
Controls, <i>n</i> (%)	14/19 (74%)	24/41 (58%)	19/30 (63%)
Lipid-lowering agents			
RA patients, <i>n</i> (%)	0/16 (0)*	16/42 (38%)*	20/32 (62%)
Controls, <i>n</i> (%)	7/19 (37%)	31/41 (76%)	25/30 (83%)

ACE, angiotensin-converting enzyme; MI, myocardial infarction; RA, rheumatoid arthritis; STEMI, ST-elevation myocardial infarction. **P* < 0.05 for the comparison with control patients.

medications less frequently than do controls. This may contribute to higher case-fatality rates after MI in RA patients.



Ρευματοειδής αρθρίτιδα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια



Νεώτεροι δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου

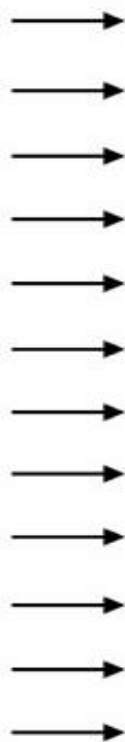
Screening for Atherosclerosis Risk Factors vs Disease

Numerous Risk Factors

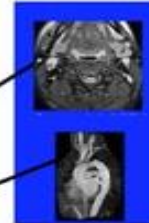
High LDL
Low HDL
High BP
Diabetes
Smoking
CRP
Metabolic Syn
Lp(a)
Homocysteine
Dense LDL
Lp-PLA2
ApoB/ApoA
Family History
Sedentary Life
Obesity
Stress

...
?

Over 200 risk factors have been reported.



Carotid IMT and Plaque Measured by Ultrasound



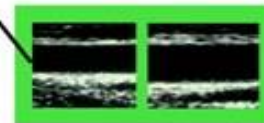
Aortic and Carotid Plaque Detected by MRI



Coronary Calcium Score Measured by CT



Ankle Brachial Index



Brachial Vasoreactivity Measured by Ultrasound



Vascular Compliance Measured by Radial Tonometry



Microvascular Reactivity Measured by Fingertip Tonometry

Examples of Arterial Structure Tests

Examples of Arterial Function Tests

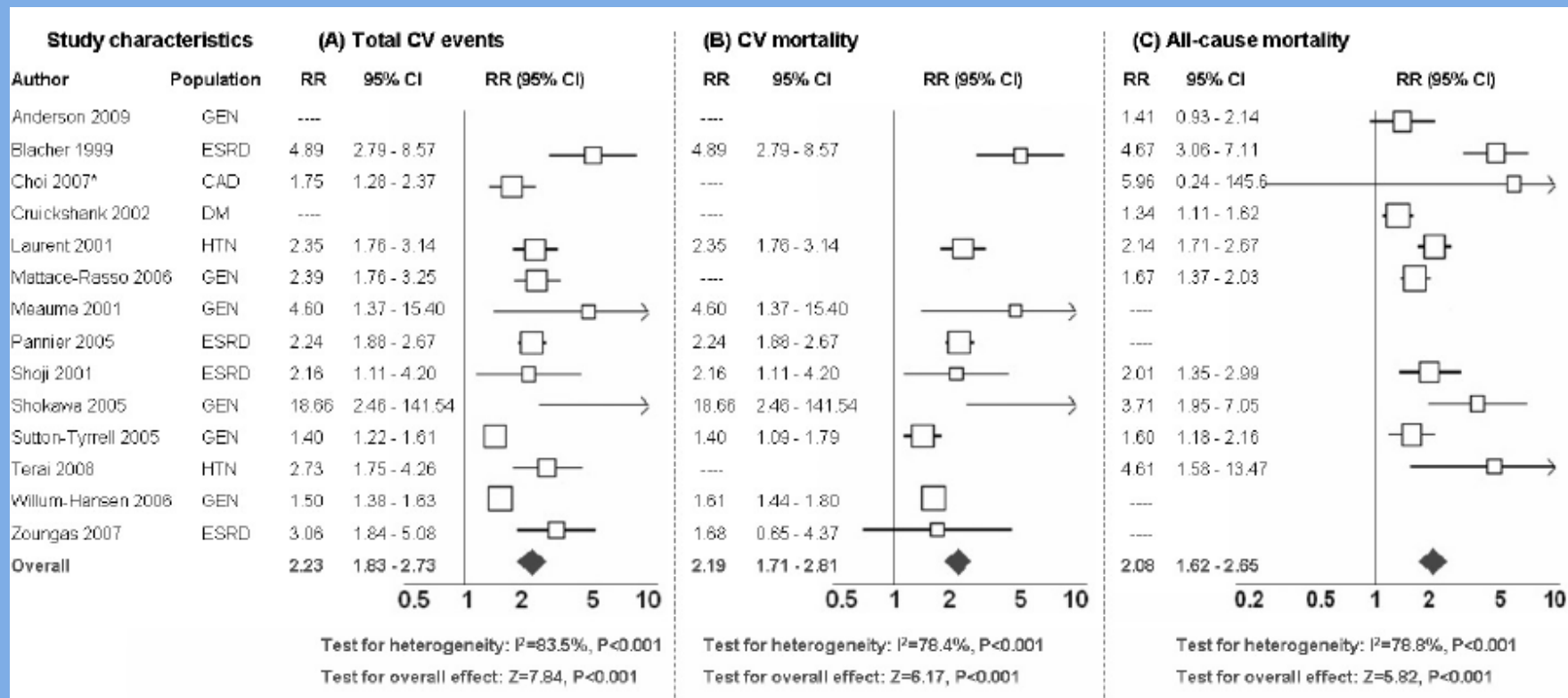
Δομικές και λειτουργικές διαταραχές των αρτηριών σε ΡΑ και ΣΔ

Table 3. Vascular Markers of Preclinical Atherosclerosis in RA vs DM Patients

	Controls (n=48)	RA (n=48)	DM (n=48)	Global <i>P</i> Value*	<i>P</i> Value (DM/RA)	<i>P</i> Value (DM/Controls)
Endothelial function						
FMD %	4.68 (2.12)†	3.41 (1.69)	3.43 (1.99)	0.002	0.999 (0.852)‡	0.006
Arterial stiffness						
PWV (carotid-femoral), m/sec	9.22 (1.91)	10.75 (3.27)	12.12 (3.70)	0.002	0.196 (0.268)‡	0.002
Intima media thickness						
Mean carotid IMT mm	0.693 (0.152)	0.805 (0.143)	0.829 (0.144)	<0.001	0.808 (0.867)‡	<0.001
Atheromatous plaques						
Carotid plaques, n (%)	2 (4.2)	19 (39.6)	21 (43.8)	<0.001	0.679 (0.211)‡	<0.001
Carotid plaque-GSM§		58.3 (19.7)	52.1 (24.7)		0.417 (0.678)‡	

Δομικές και λειτουργικές διαταραχές των αρτηριών

12,373 pts / mean FU 7.3 yrs



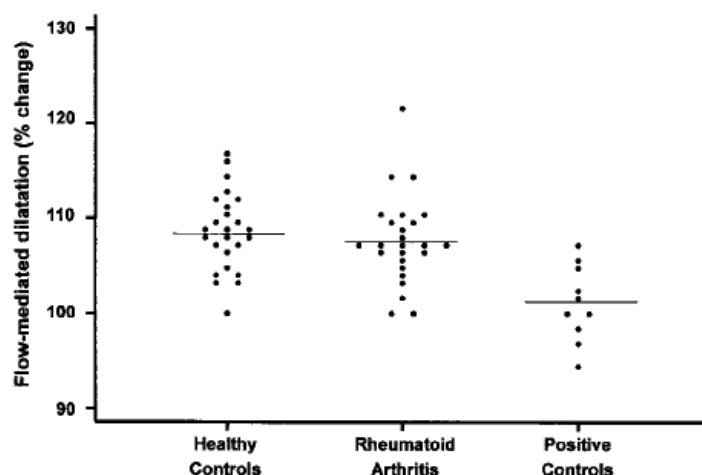
ARTERIAL STIFFNESS: Relative Risk: 2.23 / 2.19 / 2.08

Vlachopoulos C. J Am Coll Cardiol 2010

Screening for Atherosclerosis in Patients With Rheumatoid Arthritis

Comparison of Two In Vivo Tests of Vascular Function

S. Van Doornum,¹ G. McColl,¹ A. Jenkins,² D. J. Green,³ and I. P. Wicks¹

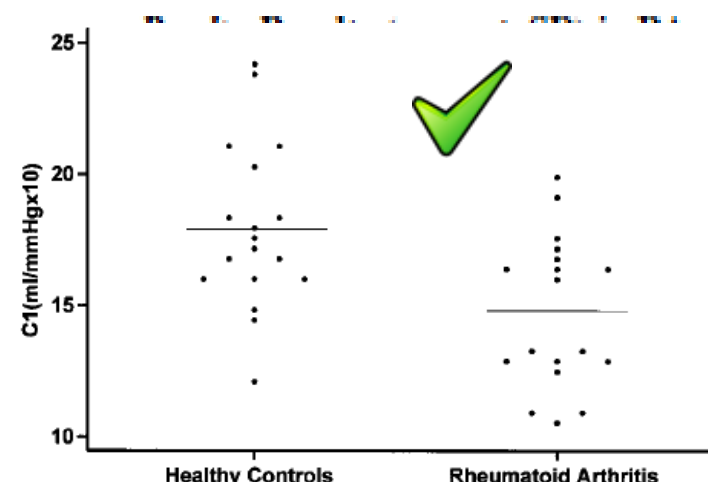


Flow-mediated dilatation in rheumatoid arthritis patients versus healthy controls and subjects with either proven coronary artery disease or ≥ 2 traditional cardiovascular risk factors (positive controls).

role in
ated l
incre
thritis
(FMD)
vascul
mine
with I

match
tradit
sured

patients and 18 controls, with results expressed as large and small artery compliance (C1 and C2). Modified Sharp scores were calculated in 13 RA patients.



Large artery compliance (C1) in rheumatoid arthritis patients versus healthy controls.

patients and
D $107.6 \pm$
 14.8 ± 2.8
 $\times 10$ ($P =$
 $s 7.7 \pm 3.7$
an inverse
scores in
0.0085).

se RA pa-
arkedly re-
measure of
may be the
function in
erse corre-

lation between C2 and the modified Sharp score, a measure that reflects disease activity over time, supports the notion that chronic inflammation plays a role in RA-associated atherosclerosis.

Preclinical Carotid Atherosclerosis in Patients with Rheumatoid Arthritis

Mary J. Roman, MD; Elfi Moeller, AB; Adrienne Davis, AB; Stephen A. Paget, MD; Mary K. Crow, MD; Michael D. Lockshin, MD; Lisa Sammaritano, MD; Richard B. Devereux, MD; Joseph E. Schwartz, PhD; Daniel M. Levine, PhD; and Jane E. Salmon, MD

Background: Rheumatoid arthritis is associated with increased morbidity and mortality because of cardiovascular disease, independent of traditional risk factors.

Objective: To determine the prevalence of preclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis and to identify clinical and biological markers for atherosclerotic disease in this patient population.

Design: Matched, cross-sectional study.

Setting: Hospital for Special Surgery in New York City.

Patients: 98 consecutive outpatients with rheumatoid arthritis who were followed by rheumatologists and 98 controls matched on age, sex, and ethnicity.

Measurements: Cardiovascular risk factor ascertainment and carotid ultrasonography in all participants; disease severity, disease treatment, and inflammatory markers in patients with rheumatoid arthritis.

Results: Despite a more favorable risk factor profile, patients with rheumatoid arthritis had a 3-fold increase in carotid atherosclerotic

plaque (44% vs. 15%; $P < 0.001$). The relationship between rheumatoid arthritis and carotid atherosclerotic plaque remained after accounting for age, serum cholesterol levels, smoking history, and hypertensive status; adjusted predicted prevalence was 7.4% (95% CI, 3.4% to 15.2%) for the control group and 38.5% (CI, 25.4% to 53.5%) for patients with rheumatoid arthritis. Age ($P < 0.001$) and current cigarette use ($P < 0.014$) were also significantly associated with carotid atherosclerotic plaque. Among patients with rheumatoid arthritis, atherosclerosis was related to age, hypertension status, and use of tumor necrosis factor- α inhibitors (a possible marker of disease severity).

Limitations: The study had a cross-sectional design, and inflammatory markers were determined only once.

Conclusions: Patients with rheumatoid arthritis have a high prevalence of preclinical atherosclerosis independent of traditional risk factors, suggesting that chronic inflammation and, possibly, disease severity are atherogenic in this population.

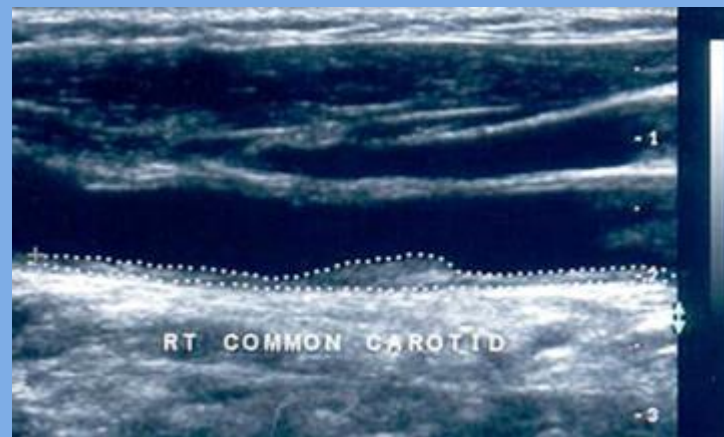
Ann Intern Med. 2006;144:249-256.

For author affiliations, see end of text.

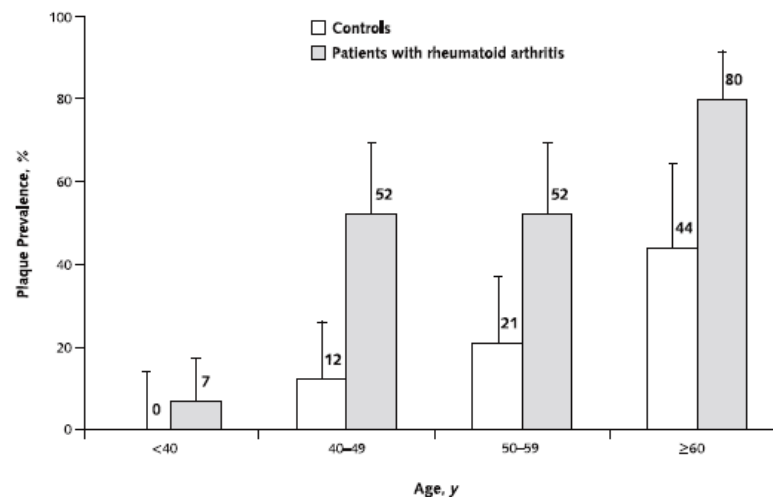


Demographic Variables, Cardiovascular Disease Risk Factors, and Carotid Ultrasonography Findings in Participants

Variable	Patients with Rheumatoid Arthritis (n = 98)	Controls (n = 98)	P Value
Demographic characteristic			
Mean age (SD), y	48 (13)	47 (13)	
Women, %	98	98	
White, %	72	70	
Comorbid condition, %			
Hypertension	18	22	0.48
Diabetes mellitus	1	1	0.99
Body mass Index (SD), kg/m²	24.9 (5.7)	25.4 (4.5)	0.51
Systolic blood pressure (SD), mm Hg*			
Normotensive	106 (15)	110 (14)	0.124
Hypertensive	120 (20)	153 (22)	<0.001
Diastolic blood pressure (SD), mm Hg*			
Normotensive	68 (8)	69 (8)	0.60
Hypertensive	73 (10)	91 (11)	<0.001
Current cigarette use, %	5	17	0.007
Serum total cholesterol level (SD)			0.49
mmol/L	5.35 (1.14)	5.46 (1.19)	
mg/dL	207 (44)	212 (46)	
Carotid plaque, %	44	15	<0.001
Common carotid artery Intima-media thickness (SD), mm	0.64 (0.17)	0.70 (0.17)	0.011



Prevalence of atherosclerotic plaque in controls and in patients with rheumatoid arthritis, subdivided according to age.





Stamatelopoulos KS et al. Subclinical peripheral arterial disease in rheumatoid arthritis.

Atherosclerosis 2010;212:305-9.

- ♥ 80 ασθενείς με PA χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο ή διαβήτη και 80 φαινομενικά υγείς αντιστοίχου ηλικίας φύλου και παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο.
- ♥ Το πάχος του έσω μέσο χιτώνα στη μηριαία αρτηρία και η παρουσία αθηρωματικών πλακών ήταν σημαντικά συχνότερα στους ασθενείς με PA ($p=0,001$ και $0,008$, αντίστοιχα).
- ♥ Οι αθηρωματικές πλάκες στις μηριαίες ήταν λιγότερο συχνές σε σχέση με τις αντίστοιχες στις καρωτίδες στους πάσχοντες από PA (22,5% έναντι 45% αντίστοιχα, $p=0,003$).
- ♥ Συμπερασματικά η περιφερική αθηρωμάτωση ήταν περισσότερο συχνές σε ασθενείς με PA σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.



ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΡΑ ΚΑΙ CV ΚΙΝΔΥΝΟΣ: ΜΣΑΦ

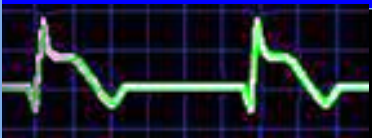


Incidence rate ratios (IRRs) for serious CV disease or serious CV disease and death for users of various NSAIDs vs non-NSAID users

Drug	IRR (serious CV disease)	IRR (serious CV disease/death)
Naproxen	0.88	0.91
Ibuprofen	1.18	1.14
Diclofenac	1.27	1.38
Celecoxib	1.03	0.99
Rofecoxib	1.19	1.07

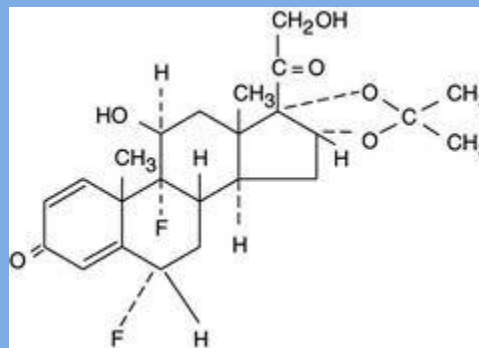
Ray WA et al. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009; 2:155-163.

- ♥ Σε μία μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς υπό ναπροξένη είχαν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν ροφεκοξίμπη (εξαίρεση αποτέλεσαν οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο και εκείνοι σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας πεπτικού).
- ♥ Είναι ενδιαφέρον ότι ο κίνδυνος εμφράγματος ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΡΑ ήταν αμελητέος στη φάση της χρόνιας λήψης των NSAIDS και μέγιστος σε εκείνους που είχαν διακόψει τη θεραπεία τουλάχιστον από 2 εβδομάδες.
- ♥ Το παραπάνω εύρημα συνηγορεί ότι τα NSAIDS μειώνουν τον κίνδυνο ΜΙ κατά την περίοδο χρήση τους (προστατευτική επίδραση;) και ότι η απότομη διακοπή τους μετά από μακροχρόνια χορήγηση θα πρέπει να αποφεύγεται.

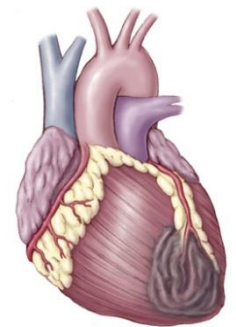


ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΙΔΗ

- ♥ Ως γνωστό η χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών συνδυάζεται με δυσλιπιδαιμία, αρτηριακή υπέρταση και δυσανεξία στη γλυκόζη που αποτελούν γνωστούς προδιαθεσικούς παράγοντες αθηρωματικής νόσου.



- ♥ Ωστόσο εάν τα κορτικοστεροειδή συνυσφέρνηουν στην επιτάχυνση της αθηρωματικής νόσου σε ασθενείς με ΡΑ αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας.
- ♥ Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν μεγαλύτερο επιπολασμό καρωτιδικών πλάκων και αυξημένη αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με ΡΑ και χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών και άλλες στον αντίποδα στις οποίες δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ συνολικής δόσης κορτικοστεροειδών και καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε μακροχρόνια παρακολούθηση.



Use of oral corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction

Cristina Varas-Lorenzo^a, Luis Alberto Garcia Rodriguez^a, Andrew Maguire^b,
Jordi Castellsague^a, Susana Perez-Gutthann^a

Abstract

Introduction: A few epidemiological studies suggested an increased coronary heart disease (CHD) risk with high doses of oral corticosteroids.

Methods: We performed a cohort study with nested case-control analysis to estimate the risk of acute myocardial infarction (AMI) associated with the use of oral corticosteroids by dose and duration. We followed-up 404,183 persons, 50–84 years old, without cancer from the general UK population. After validation of a random sample (confirmation rate of 96%), we included 4795 hospitalised cases of AMI or CHD deaths. We randomly sampled 20,000 controls, frequency matched by sex, age and calendar year. Relative risks were estimated using unconditional logistic regression.

Results: The adjusted OR for AMI in current users of oral corticosteroids compared to non-users was 1.42 (95% CI: 1.17–1.72). The risk during the first 30 days of use (OR = 2.24; 95% CI: 1.56–3.20) was greater than with longer duration (OR = 1.22; 95% CI 0.98–1.52). The risk was more pronounced (OR = 2.15; 95% CI 1.45–3.14) among users of prednisolone equivalent doses >10 mg/day. The dose effect was observed both among patients with and without CHD or COPD/asthma.

Conclusion: These results suggest a small increased risk of AMI with oral corticosteroid use with a greater risk observed among users of high corticosteroid dose.

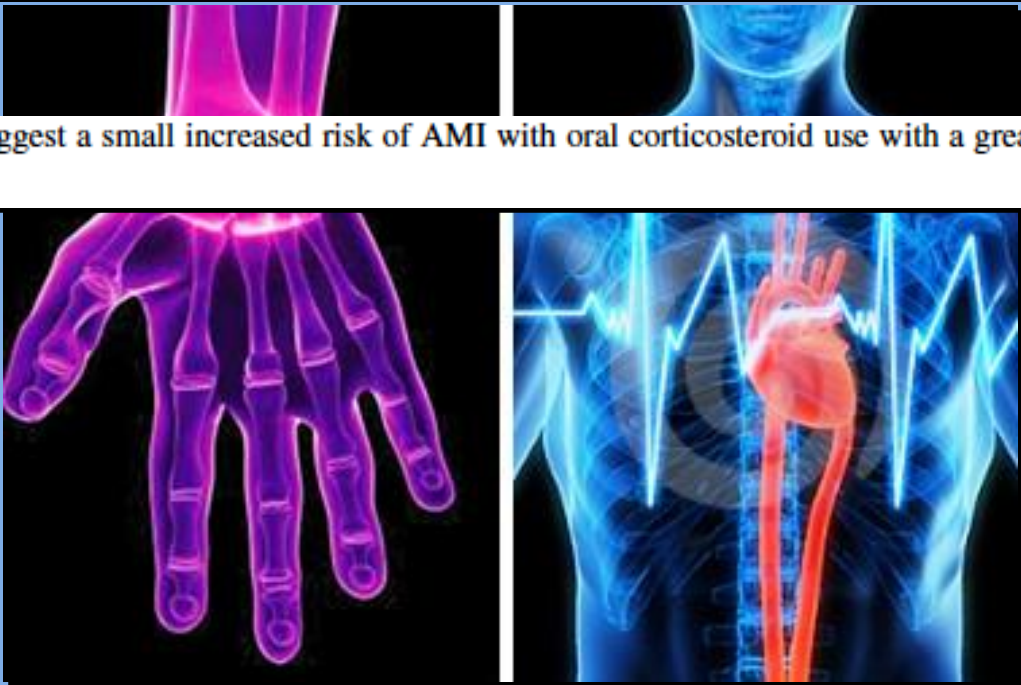
Distribution of main characteristics of controls according to oral corticosteroid use

Characteristic	Current-use (N= 507 n (%))	Recent- use (N= 282 n (%))	Past-use (N= 1575 n (%))	Non-use (N= 17,622 n (%))
Rheumatoid arthritis	84 (17)	15 (5)	55 (4)	221 (1)

Main indication of oral corticosteroids use

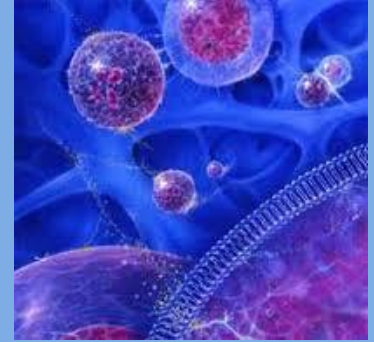
Oral steroid use	Cases (N= 4795)	Controls (N= 20,000)	Adjusted ^a OR (95% CI)
Non-use	4048	17622	1
Current use by indication	198	507	
Rheumatoid arthritis	36	84	1.37 (0.85–2.21)
Arthritis	40	118	1.33 (0.90–1.96)
Asthma/COPD	96	235	1.59 (1.20–2.11)
Other	26	70	1.16 (0.72–1.87)

Conclusion: These results suggest a small increased risk of AMI with oral corticosteroid use with a greater risk observed among users of high corticosteroid dose.



DMARDs

(Disease-modifying antirheumatic drugs)



BIOLOGIC



Anti TNF **IL 1 RA (Anakinra)** **Anti B cell (Rituximab)** **Anti IL 6 R (Tocilizumab)** **Anti T cell (Abatacept)**



-Infliximab
-adalimumab
-certolizumab
pegol
-golimumab
-etanercept

NON BIOLOGIC

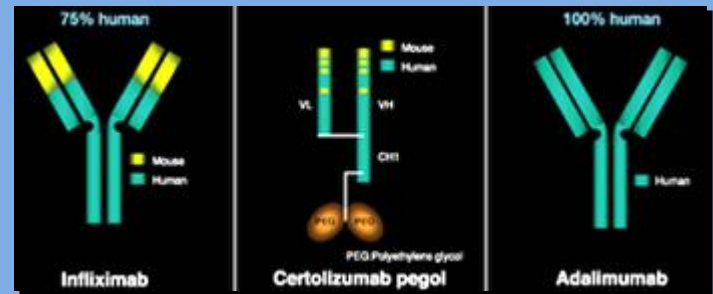


Methotrexate

Leflunomide

Cyclosporine

Αντί TNF φάρμακα



[infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi), etanercept (Enbrel)].

- ♥ Εχουν σύμπλοκες και αμφιλεγόμενες δράσεις στο καρδιαγγειακό οι οποίες φαίνεται ότι εξαρτώνται και από τις επί μέρους ουσίες με την καθεμία από αυτές να έχει διαφορετικές δράσεις σε ενδοθήλιο, λεία μυϊκά κύτταρα και λειτουργικότητα των αγγείων.



♥ Σε ότι αφορά στις ευεργετικές τους δράσεις φαίνεται ότι βελτιώνουν της αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνουν την HDL, έχουν αντιαθηρωματική δράση και βελτιώνουν την λειτουργικότητα του ενδοθηλίου (FMD) -με την τελευταία ωστόσο δράση να είναι παροδική- και τις ελαστικές ιδιότητες της αορτής.

Ann Rheum Dis 2005; 64:303-305.
Arthritis Rheum 2004; 51:447-450.
Atherosclerosis 2004; 177:113-118.
Circulation 2006;114:1185-1192.



♥ Στον αντίποδα υπάρχουν ενδείξεις ότι σχετίζονται την εμφάνιση διαστολικής καρδιακής ανεπάρκεια και αναστέλλουν την ανάπτυξη παράπλευρου κυκλοφορίας

Ann Rheum Dis 2005; 64:303-305.

Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 289:H1497-H1505.

- ♥ Τα DMARDS συνολικά σαν ομάδα θεωρούνται ασφαλή φάρμακα για το καρδιαγγειακό.
- ♥ Στη μεγαλύτερη προοπτική μελέτη επί 1.240 ασθενών το μόνο φάρμακο που έδειξε μείωση της θνητότητας ήταν η μεθοτρεξάτη (HR= 0,3 για την καρδιαγγειακή θνητότητα και 0,6 για τη μη καρδιαγγειακή).
- ♥ Τα υπόλοιπα DMARDS δεν έδειξαν σημαντική επίδραση στη θνητότητα.



Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 55, No. 4, August 15, 2006, pp 531–536

Antirheumatic Drug Use and the Risk of Acute Myocardial Infarction

SAMY SUISSA, SASHA BERNATSKY, AND MARIE HUDSON

**The cohort included 107,908 subjects
(average age 54 years at cohort entry)**

Crude and adjusted rate ratios (RRs) of AMI for current use of DMARDs and other anti-RA medications*

	AMI cases	Controls	Crude RR	Adjusted†	95% CI
DMARDs (current use)					
No current use	1,000	1,000	1.00	Reference	
Current DMARD use	112	1,000	0.78	0.65	0.65–0.98
Methotrexate monotherapy	60	697	0.84	0.81	0.60–1.08
Leflunomide	6	194	0.30	0.28	0.12–0.65
Biologic agents‡	42	324	1.33	1.30	0.92–1.83
All other DMARDs§	34	479	0.69	0.67	0.46–0.97
Other anti-RA drugs (current use)					
NSAIDs	82	827	0.99	1.05	0.81–1.36
COX-2 inhibitors	92	840	1.12	1.11	0.87–1.43
Glucocorticoids	84	671	1.31	1.32	1.02–1.72

Conclusion: DMARD use is associated with a reduction in AMI risk in patients with RA.

* AMI = acute myocardial infarction; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; RA = rheumatoid arthritis; 95% CI = 95% confidence interval; NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; COX-2 = cyclooxygenase 2.

† Adjusted for one another as well as for age, ischemic heart disease, peripheral arterial disease, other cardiovascular disease, diabetes, and respiratory illness.

‡ The biologic agents available at the time were infliximab, etanercept, and anakinra.

§ The traditional DMARDs include hydroxychloroquine, sulfasalazine, auranofin, aurothioglucose, gold sodium thiomalate, minocycline, penicillamine, chlorambucil, cyclophosphamide, and cyclosporine.

Cardiovascular morbidity and mortality remain similar in two cohorts of patients with long-standing rheumatoid arthritis seen in 1978 and 1995 in Malmö, Sweden

Ulf Bergström¹, Lennart T. H. Jacobsson¹ and Carl Turesson¹

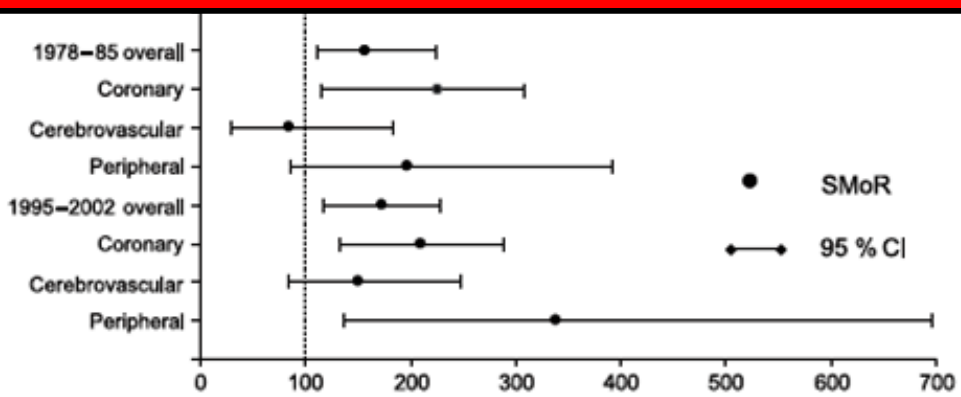
Objective. Patients with RA have an increased risk of cardiovascular disease. Management of RA has changed substantially over time. Our aim was to evaluate changes in cardiovascular morbidity and mortality over the period of 1978–2002.

Methods. Two cohorts of consecutive patients with RA seen at outpatient clinics in Malmö, Sweden, were started in 1978 (*n* = 148) and 1995 (*n* = 161) and compared with the corresponding background population. Patients were followed for 8 years, and fatal and non-fatal cardiovascular first events were identified using two national registers, hospital discharge and cause of death. Standardized morbidity ratio (SMoR) and standardized mortality ratio (SMR), adjusted for age and sex were calculated.

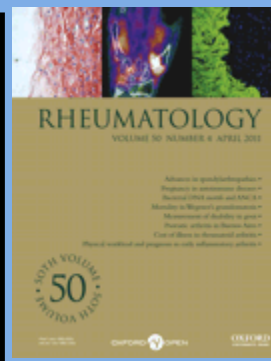
Results. Sex distribution, age at disease onset and disease duration were similar in both groups. The 1995 cohort was more extensively treated with DMARDs and had less disease activity and disability. Total cardiovascular morbidity was increased in the 1978 cohort (SMoR 158; 95% CI 111, 225) as well as in the 1995 cohort (SMoR 168; 95% CI 118, 232). This was mainly due to an increased risk of coronary artery disease. Overall mortality was elevated in the 1978 cohort but not in the 1995 cohort. There was no change in cardiovascular excess mortality (SMR 175; 95% CI 100, 284; and 172; 100, 276 for the two cohorts, respectively).

Conclusions. There were similar elevations in the incidence of cardiovascular comorbidity in RA patients, identified two decades apart compared with the general population, in spite of more extensive treatment and reduced disease severity in the more recent cohort.

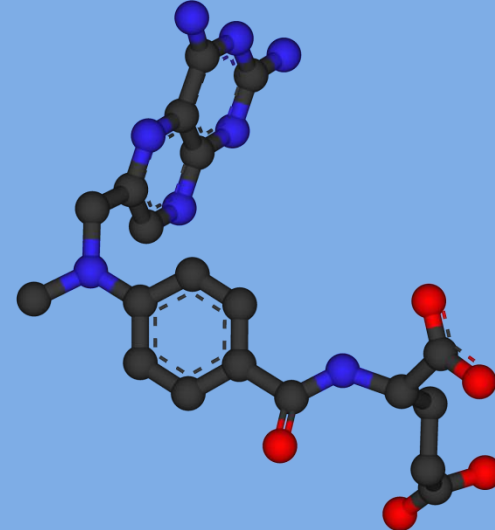
Cardiovascular risk factors and preventive treatment at inclusion		
	1978 cohort, <i>n</i> = 148	1995 cohort, <i>n</i> = 161
Hypertension, <i>n</i> (%)	81 (55)	90 (56)
Systolic blood pressure, mm Hg	145 (23.6)	144 (18.2)
Diastolic blood pressure, mm Hg	84 (9.4)	81 (9.9)
Anti-hypertensive treatment, <i>n</i> (%)	35 (24)	37 (23)
Diabetes	5 (3.4)	4 (2.5)
Smoking, <i>n</i> (%)		
Current	33 (31)	20 (24)
Former	8 (8)	15 (18)
Non-smoker	63 (61)	48 (58)
Cholesterol, mmol/l**	4.75 (1.13)*	5.68 (1.22)
Lipid-lowering drug, <i>n</i>	0	0
Anti-platelet treatment, <i>n</i> (%)	0	9 (4.5)



Cardiovascular morbidity over a period of 8-year follow-up for the two cohorts of RA patients identified in 1978 and 1995, for overall CVD and its subsets. SMoR with 95% CIs.



Methotrexate

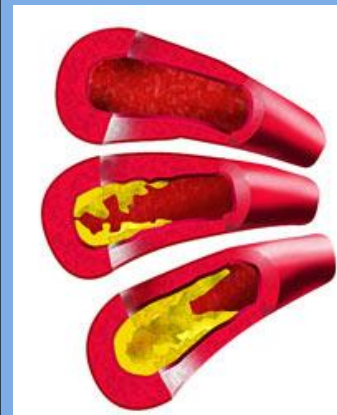


- ♥ Φαίνεται ότι η μεθοτρεξάτη δρα ευνοϊκά στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ειδικά χορηγούμενες σε χαμηλές ή μεσαίες δόσεις) ενώ η συγχορήγηση φυλλικού οξέος συνδυάζεται με περαιτέρω μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου.
- ♥ Σε σχετική μελέτη η μεθοτρεξάτη συνδυάστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων όταν οι ασθενείς που ελάμβαναν το φάρμακο συγκρίθηκαν με ασθενείς οι οποίοι έλαβαν DMARDs (odds ratio 0.16).

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

SYSTEMIC ANTI-INFLAMMATORY TREATMENT: CONCLUSIONS

- **Clear evidence of increased inflammation in atherosclerosis**
- **The best available treatments are**
 - Healthy diet and exercise*
 - Statins*
 - Blockade of the renin-angiotensin system*
 - Aspirin*
- *TNF-α blockade*
IL-1 antagonism
Leukotrienes blockade
Methotrexate
Leukocyte population modulation
Anti-PLA2
Atherosclerosis –specific immunization
have to be tested further
- **Several clinical studies are currently underway**



Σύγχρονη αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Επιθετική
αντιμετώπιση
φλεγμονής

- **CRP** < 5
- **DAS28** (Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis) < **1.2**

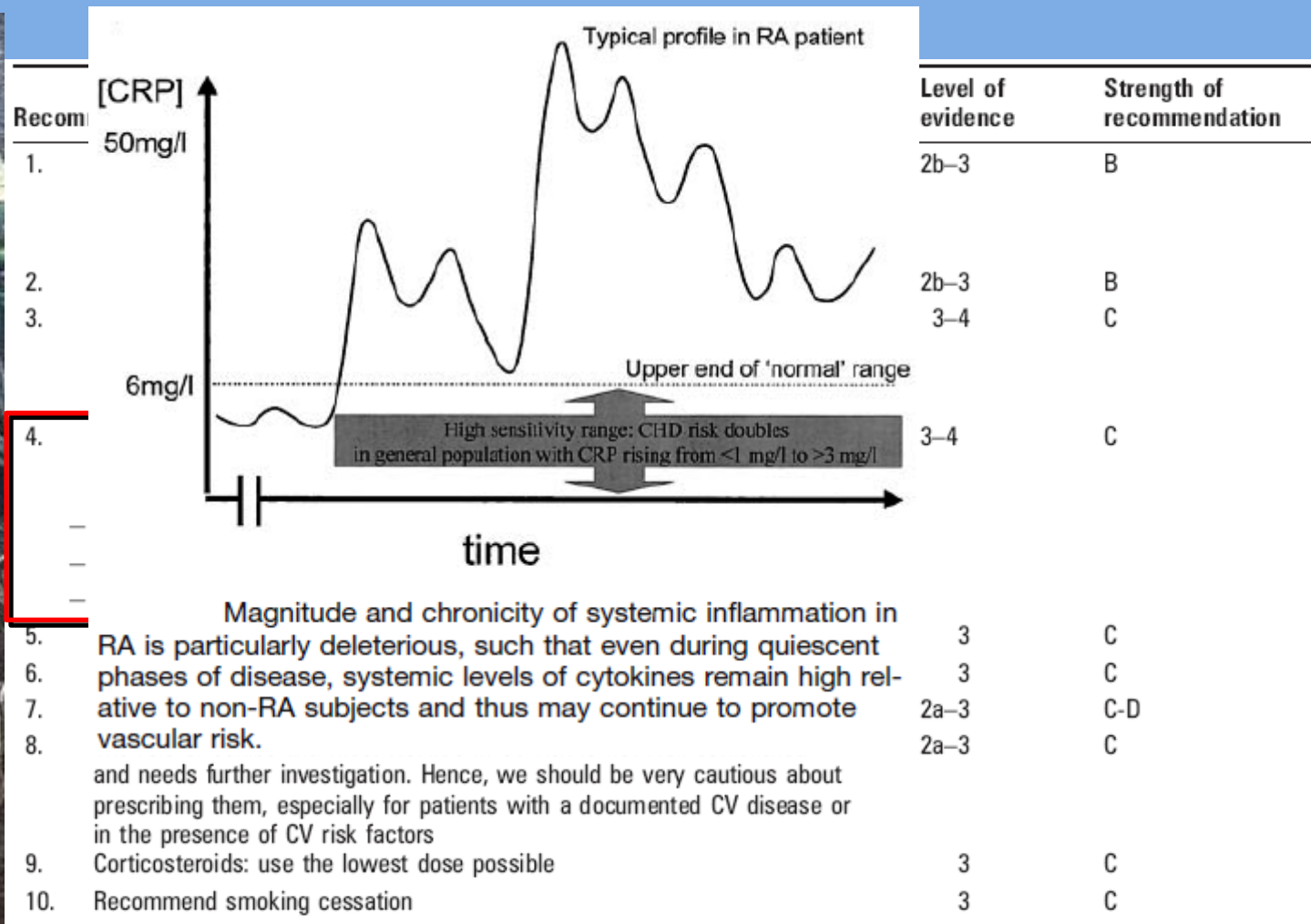
Αλλαγές στον τρόπο
ζωής

- Υγιεινή διατροφή
- Σωματική δραστηριότητα
 - Διακοπή καπνίσματος
- Έλεγχος σωματικού βάρους

Εντατική
αντιμετώπιση
παραδοσιακών
παραγόντων
κινδύνου

- Υπολιπιδαιμικά φάρμακα
- Μείωση της αρτηριακής πίεσης
- Ρύθμιση της γλυκόζης

Οι 10 συστάσεις για αντιμετώπιση του καρδιαγγειακού κινδύνου στη ΡΑ



Συμπεράσματα

- ♥ Η φλεγμονή αποτελεί τον κύριο άξονα μέσω του οποίου προάγεται η αθηρωμάτωση σε ασθενείς με ΡΑ
- ♥ Η ΡΑ θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως ισοδύναμο στεφανιαίας νόσου.
- ♥ Ετήσιος (ή συχνότερα κατά περίπτωση) έλεγχος καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου για όλους τους ασθενείς. Επανάληψη του ελέγχου σε περίπτωση τροποποίησης της αγωγής.
- ♥ Αντιμετώπιση καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σύμφωνα με τους εθνικούς αλγόριθμους, (υπολογισμός κινδύνου: $\times 1.5$ σε διάρκεια νόσου > 10 έτη).
- ♥ Επιθετική φαρμακευτική αντιμετώπιση της φλεγμονώδους διαδικασίας για περαιτέρω μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου: όχι ενεργός αρθρίτις & $\text{CRP} < 5 \text{ mg/l}$.
- ♥ Σε ότι αφορά στο καρδιαγγειακό προφίλ νεότερων βιολογικών παραγόντων περισσότερη έρευνα είναι απαραίτητη.