

Λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα Επίδραση της αντιρευματικής θεραπείας: προοπτική μελέτη

A.N. ΓΕΩΡΓΙΑΔΗΣ

E.Σ. ΛΟΥΡΙΔΑ

Π.Β. ΒΟΥΛΓΑΡΗ

A.Δ. ΤΣΕΛΕΠΗΣ

A.A. ΔΡΟΣΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης: Να διερευνήσουμε το λιπιδαιμικό προφίλ και την πάχυνση του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων, καθώς και τις αλλαγές αυτών από την ανοσοπαρέμβαση, σε ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Υλικό και μέθοδοι: Μελετήσαμε 39 ασθενείς που πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας. Όλοι οι ασθενείς είχαν διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτους, χωρίς να έχει προηγηθεί χρήση τροποποιητικών φαρμάκων της νόσου (DMARDs) ή/και στεροειδών. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοειδοπάθεια, νοσήματα του ήπατος και των νεφρών, καθώς και ασθενείς με σύνδρομο Cushing, υπέρταση και παχυσαρκία. Η λήψη του αίματος έγινε μετά από 12 ώρες νηστεία και τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν και αναλύθηκαν αμέσως, στην έναρξη της μελέτης και ένα χρόνο μετά τη θεραπεία. Η ολική χοληστερόλη (TC), τα τριγλυκερίδια (TG) και η υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) προσδιορίστηκαν με ενζυμικές μεθόδους. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) υπολογίστηκε με τη μέθοδο των Friedewald και συν. Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο. Η ενεργότητα της νόσου προσδιορίστηκε με τη μέτρηση της κλίμακας για την ενεργότητα της νόσου σε 28 αρθρώσεις (DAS 28). Η μέτρηση της πάχυνσης του ενδοθηλίου (IMT) έγινε ταυτόχρονα με τη λήψη του αίματος, με ψηφιακή ανάλυση φωτογραφιών των κοινών καρωτίδων, που διενεργήθηκε σε υπερηχοτομογράφο υψηλής ανάλυσης διπλής διάστασης (7MHz Acuzon Phillips). Τέλος μετρήθηκαν ο IgM ρευματοειδής παράγοντας, η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (TKE). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με DMARDs, σύμφωνα με τυχαίοποιημένο υπολογιστικό σύστημα.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμμετείχαν 30 γυναίκες και 9 άνδρες ηλικίας 53,6±15,3 ετών με διάρκεια νόσου 0,8±0,3 χρόνια και μέσο όρο ενεργότητας νόσου 5,8±0,9. Μετά από ένα χρόνο θεραπείας παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική ελάττωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης (233,3±66,2 mg/dl έναντι 216,8 ± 45,3 mg/dl, $r=0,67$, $p < 0,0001$), της LDL (155±54,5 mg/dl έναντι 133,9±32,1 mg/dl, $r=0,59$, $p < 0,0001$) και των τριγλυκερίδιων (144,1±62,9mg/dl έναντι 135±63,7 mg/dl, $r=0,79$, $p < 0,0001$), ενώ αύξηση των επιπέδων της HDL (48,4±15,2 mg/dl έναντι 57,0±12,6 mg/dl, $r=0,54$, $p < 0,001$). Ο λόγος TC/HDL ήταν σημαντικά αυξημένος πριν τη θεραπεία συγκριτικά με την τιμή του μετά τη θεραπεία (4,9±1,3 έναντι 3,8±0,8, $r=0,48$, $p < 0,006$). Οι IMT των κοινών καρωτίδων ελαττώθηκαν σημαντικά μετά τη θεραπεία (δεξιά κοινή καρωτίδα: 0,772±0,291 cm έναντι 0,632±0,116 cm, $K,41$, $p < 0,03$ και αριστερή: 0,759±0,258 cm έναντι 0,632±0,116 cm, $r=0,39$, $p < 0,04$). Παράλληλα παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση του δείκτη ενεργότητας της νόσου DAS 28, της CRP και της TKE ένα χρόνο μετά τη θεραπεία (5,8±0,94 έναντι 2,5±0,82, $r=0,33$, $p < 0,006$).

<0,03, 23,7+6,2 mg/dl έναντι 3,9+1,6 mg/dl, $r=0,39$, $p < 0,01$, 37,95+40,0 mm έναντι 12,38+7,07 mm, $r=0,44$, $p < 0,04$).

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα παρουσιάζουν διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ και κάποιο βαθμό πάχυνσης του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων. Οι διαταραχές αυτές βελτιώνονται με την πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση της βασικής νόσου και χωρίς τη χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων. Ο πρώιμος και επιθετικός θεραπευτικός έλεγχος της ενεργότητας της PA μπορεί να ελαττώσει τον κίνδυνο της αθηροσκληρυντικής εξελικτικής διεργασίας και των καρδιαγγειακών επεισοδίων στους ασθενείς.

Όροι ευρετηρίου: ρευματοειδής αρθρίτιδα, δυσλιπιδαιμία, DAS 28, πάχυνση ενδοθηλίου, πρώιμη παρέμβαση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά επεισόδια στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (PA)¹⁵. Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου δεν επαρκούν για να εξηγήσουν αυτή την αυξημένη θνησιμότητα στη PA⁶. Ένας υποθετικός μηχανισμός είναι η διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ που παρατηρείται στους ασθενείς με ενεργή και αθεράπευτη νόσο και ίσως να είναι παράγοντας ανάπτυξης της καρδιαγγειακής νόσου⁷. Πρόσφατες μελέτες εστιάζουν στο ρόλο της φλεγμονής τόσο στην επιταχυνόμενη αθηροσκληρυνση^{8,9} όσο και στην αύξηση του πάχους του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων στους ασθενείς με PA¹⁰. Οι κοινές καρωτίδες είναι εύκολα προσπελάσιμες με υπερηχοτομογραφικές τεχνικές υψηλής ανάλυσης που είναι ικανές να προσδιορίσουν την αθηροσκληρυνση σε υποκλινικό στάδιο^{11,13}. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διερευνήσουμε το λιπιδαιμικό προφίλ και δευτερευόντως να αναδείξουμε την επιταχυνόμενη αθηροσκληρυνση σε ασθενείς με πρώιμη PA πριν και μετά τη θεραπεία με τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs) ή/και κορτικοστεροειδή.

ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ 1. Ασθενείς

Μελετήσαμε 39 ασθενείς με PA που πληρούσαν τα αναθεωρημένα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (1987) και με διάρκεια νόσου μικρότερη του ενός έτος¹⁴. Κανένας ασθενής δε λάμβανε κορτικοστεροειδή ή DMARDs κατά την έναρξη της μελέτης. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς που λάμβαναν υπολιπιδαιμικά φάρμακα, οιστρογόνα ή β-αποκλειστές, άτομα με οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας ή ασθενείς που έπασχαν από σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμό, παχυσαρκία, νεφρωσικό σύνδρομο, αλκοολισμό, ηπατοπάθεια ή σύνδρομο Cushing. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν, σύμφωνα με προσχεδιασμένο πρωτόκολλο, σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά το διάστημα ενός έτους στη Ρευματολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων.

2 Μετρήσεις εργαστηριακών και κλινικών παραμέτρων

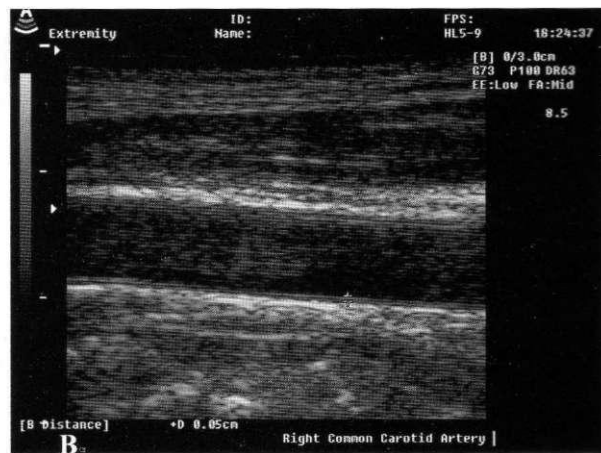
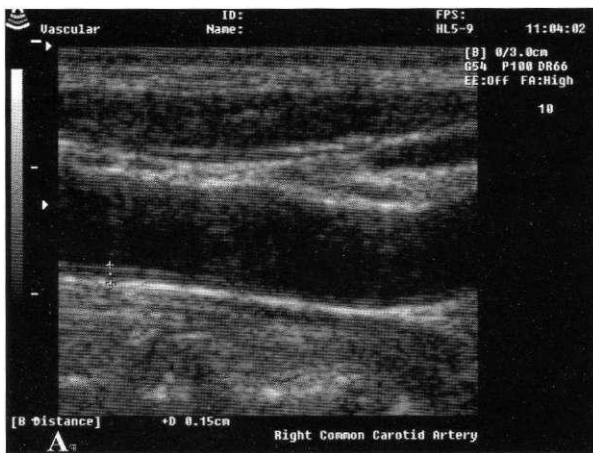
Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο και μέτρηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών (ΤΚΕ). Παράλληλα καταγράφηκαν κλινικές παράμετροι, όπως η ενεργότητα της νόσου για 28 αρθρώσεις (DAS 28), η πρωινή δυσκαμψία και ο αριθμός των αρθρώσεων με οίδημα και πόνο.

Η λήψη αίματος για ολική χοληστερόλη (TC), τριγλυκερίδια (TG) και υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (HDL) έγινε μετά από 12 ώρες νηστεία και χρησιμοποιήθηκε ενζυμική μέθοδος για τη μέτρηση των επιπέδων τους. Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (LDL) υπολογίστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο των Friedewald και συν.¹⁵, η ΤΚΕ με τη μέθοδο Westergren, ενώ η CRP και ο IgM ρευματοειδής παράγοντας (RF) με νεφελομετρία. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν και αναλύθηκαν αμέσως, τόσο στην έναρξη της μελέτης όσο και ένα χρόνο μετά τη χορηγηθείσα θεραπεία.

Ταυτόχρονα με τη λήψη του αίματος μετρήθηκε και το πάχος του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων των ασθενών, με υπερηχοτομογράφημα υψηλής ανάλυσης διπλής διάστασης (7MHz Acuzon Phillips) και καταγράφηκε η πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα στη δεξιά και αριστερή κοινή αρτηρίδα. Οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο εξεταστή στα σημεία με τη μεγαλύτερη πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος. Μετά την αρχική εκτίμηση όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με DMARDs ή/και κορτικοστεροειδή σύμφωνα με τυχαίοποιημένο υπολογιστικό σύστημα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΡΩΙΜΗ ΡΑ.

	Στην έναρξη (η=39)	Μετά τη θεραπεία (η=31)	P
Φύλο (Α/Γ)	9/30	7/24	
Ηλικία (έτη)	53,6±15,3	54,6±15,3	NS
Δείκτης σωματικού βάρους (Kg/m ²)	25,5±3,3	24,5±3,3	NS
RF (+/-)	30/9	24/7	NS
CRP (mg/dl)	23,7±6,2	3,9±1,6	<0,01
ΤΚΕ	37,9±40,0	12,4±7,1	<0,04
DAS 28	5,8±0,9	2,5±0,8	<0,03
Κάπνισμα	0	0	-
TC (mg/dl)	233,3±66,3	216,8±45,3	<0,0001
LDL (mg/dl)	155,1 ±54,5	133,9±32,1	<0,0001
HDL (mg/dl)	48,5±7 5,3	57,0±12,6	<0,001
TG (mg/dl)	144,1 ±63,0	135,2±63,7	<0,0001
TC/HDL	4,9±1,3	3,8±0,8	<0,006
DMARDs (%)			
Μεθοτρεξάτη	20 (51,7%)	18 (58,0%)	
Λεφλουνομίδη	10 (25,6%)	6 (19,3%)	
Κυκλοσπορίνη Α	9 (23%)	7 (22,5%)	
Πρεδνιζόνη <7,5mg/day	39 (100%)	31 (100%)	



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

3. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με student-t test και με Wilcoxon test όπως και όπου απαιτήθηκε.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών και το λιπιδαιμικό προφίλ περιγράφονται στον πίνακα 1. Πρόκειται για 30 γυναίκες και 9 άνδρες πριν τη θεραπεία και 24 γυναίκες και 7 άνδρες μετά τη θεραπεία. Η μέση ηλικία ήταν 53,6±15,3 και η μέση διάρκεια νόσου 0,8±0,3 χρόνια. Είκοσι ασθενείς (51,2%) έλαβαν μεθοτρεξάτη (IOI 5η~^Λ/εβδομάδα) και συμπλήρωμα φυλλικού οξέος (1mg/ημέρα). Δέκα ασθενείς (25,6%) έλαβαν λεφλουνομίδη (20ι^Λ/ημέρα), ενώ εννέα ασθενείς (23%) έλαβαν πρεδνιζόνη με αρχική δόση 7,5ι^Λ/ημέρα και προοδευτική μείωση ανάλογα με την κλινική βελτίωση που παρουσίασαν. Οι δόσεις των DMARDs παρέμειναν σταθερές σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οκτώ ασθενείς αποσύρθηκαν από τη μελέτη πριν τη συμπλήρωση του ενός έτους. Συγκεκριμένα, δύο ασθενείς άλλαξαν τόπο κατοικίας και δεν είχαν πρόσβαση στο κέντρο, μία ασθενής διέκοψε την αγωγή με σκοπό την εγκυμοσύνη, δύο ασθενείς αποσύρθηκαν οικειοθελώς και τρεις χρησιμοποίησαν αντιλιπιδαιμικά φάρμακα, παρά την αντίθεση του πρωτοκόλλου.

Τα επίπεδα (μέση τιμή±SD) της CRP και της ΤΚΕ ελαττώθηκαν μετά τη θεραπεία κατά 21,7±6,2 mg/dl έναντι 3,9±1,6mg/dl, $r=0,39$, $p < 0,01$ και 37,95±40 mm έναντι 12,38±7,07 mm, $r=0,44$, $p < 0,04$ αντίστοιχα, καθώς παρουσίασε μείωση και η μέση τιμή του δείκτη DAS 28 (5,8±0,94 έναντι 2,5±0,82, $p < 0,03$). Τα επίπεδα (μέση τιμή±SD) $\kappa\omega\iota\tau\epsilon$, LDL και TG ήταν σημαντικά ελαττωμένα μετά τη θεραπεία (233,3 + 66,2 mg/dl έναντι 216,8±45,3 mg/dl, $p < 0,0001$, 155±54,5 mg/dl έναντι 133,9±32,1 mg/dl, $p < 0,0001$ και 144,1 ±62,9 mg/dl έναντι 135±63,7mg/dl, $p < 0,0001$ αντίστοιχα), σε αντίθεση με τα επίπεδα της HDL, που παρουσίασαν αύξηση μετά τη θεραπευτική αγωγή (48,4±15,2 mg/dl έναντι 57±12,6 mg/dl, $p < 0,001$). Επιπρόσθετα η σχέση της ΤΟ προς την HDL χοληστερόλη (μέση τιμή±SD) ήταν σημαντικά αυξημένη πριν τη θεραπεία (4,9±1,3 έναντι 3,8±0,8, $p < 0,006$). Δεν εμφανίστηκε συσχέτιση του δείκτη ενεργότητας της νόσου με τις λιπιδαιμικές παραμέτρους.

Αναφορικά με την εκτίμηση του πάχους του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων (IMT), ο μέσος όρος (cm±SD) ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος πριν τη θεραπεία και παρουσίασε σημαντική μείωση μετά, τόσο στη δεξιά (0,772±0,291 cm έναντι 0,632±0,116 cm, $p < 0,03$) όσο και στην αριστερή (0,759±0,258 cm έναντι 0,632±0,116 cm, $r=0,39$, $p < 0,04$) κοινή καρωτίδα (εικόνα 1). Σε έναν ασθενή με PA διαπιστώθηκε καρωτιδική πλάκα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να καθοριστεί αν η θεραπεία στην πρώιμη PA μπορεί να τροποποιήσει το παθολογικό λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών. Οι ασθενείς κατά την έναρξη της μελέτης δεν λάμβαναν κορτικοστεροειδή, DMARDs ή υπολιπιδαιμική θεραπεία. Μετά από ένα χρόνο θεραπείας με DMARDs και κορτικοστεροειδή παρατηρήθηκε ελάττωση στα επίπεδα $\kappa\omega\iota\tau\epsilon$, LDL, TG, αύξηση της HDL με συνοδό ελάττωση της πάχυνσης του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση ελέγχει τη φλεγμονή στη PA και ταυτόχρονα φαίνεται να βελτιώνει το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της CRP, των λιπιδίων και της εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς χωρίς συνυπάρχουσα συστηματική φλεγμονή. Στις μελέτες αυτές η CRP υψηλής ευαισθησίας χρησιμοποιήθηκε για να δείξει μικρές διαφορές διακύμανσης μέσα στα φυσιολογικά όρια των τιμών της^{16,17}. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι κατά τη φλεγμονώδη διεργασία της PA ο οργανισμός υφίσταται μεταβολικές διαταραχές, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπερχοληστερολαιμίας και τη μεταβολή των ανιχνεύσιμων συγκεντρώσεων ορισμένων απολιποπρωτεϊνών^{18,19}. Ωστόσο σε κάποιες άλλες δεν βρέθηκε να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του διαταραγμένου λιπιδαιμικού προφίλ και των δεικτών ενεργότητας της νόσου²⁰. Η δική μας μελέτη συμφωνεί με προηγούμενες^{16, 19}, με τη διαφορά όμως ότι οι τιμές της CRP που μετρήθηκαν στην καθ' ημέρα πράξη ήταν πολλαπλάσια αυξημένες σε σχέση με αυτές των άλλων

ερευνητών. Παρά τον αριθμό των μελετών, δεν έχει διευκρινιστεί αν υπάρχει σχέση μεταξύ του βαθμού της φλεγμονής και του λιπιδαιμικού προφίλ ή αν η ίδια η ύπαρξη φλεγμονής και μόνο ευθύνεται άμεσα για το διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών με ενεργή ΡΑ. Πρόσφατα περιγράφηκε ότι η σχέση των πρωτεϊνών οξείας φάσης με την αντίσταση στην ινσουλίνη και την παρέκκλιση στο μεταβολισμό των λιπιδίων είναι παράγοντας καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς²¹ με ΡΑ. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η γενικευμένη φλεγμονή στους ασθενείς με ενεργό ΡΑ διαταράσσει το λιπιδαιμικό τους προφίλ και δρα ως επιβαρυντικός παράγοντας αθηροσκλήρυνσης, τουλάχιστον αναφορικά με το επίπεδο διαταραχής των λιπιδίων.

Υπάρχουν κάποιες αναφορές που δείχνουν ότι η ΤΚΕ και η CRP συσχετίζεται άμεσα με την πάχυνση του ενδοθηλίου των κοινών καρωτίδων¹⁰, ενώ αντίθετα κάποιες άλλες δεν το επιβεβαιώνουν^{22,23}. Η μελέτη μας, σε συμφωνία με άλλες¹⁰, δείχνει βελτίωση της πάχυνσης του ΙΜΤ των κοινών καρωτίδων. Η ΤΚΕ είναι ένας μη ειδικός δείκτης φλεγμονής και πρωτίστως αντικατοπτρίζει την αύξηση της συγκέντρωσης του ινωδογόνου ως απάντηση στη συστηματική φλεγμονή. Το ινωδογόνο, οι ανοσοσφαιρίνες και άλλες διαλυτές πρωτεΐνες του πλάσματος τροποποιούν το ηλεκτροστατικό μικροπεριβάλλον του αίματος και προκαλούν συσώρευση ερυθροκυττάρων και αυξημένη καθίζησή τους²⁴. Παράλληλα η σύνθετη και σε πολλαπλά επίπεδα αλληλεπίδραση μεταξύ των διεργασιών της φλεγμονής και του συστήματος αιματικής πήξης παίζει βασικό ρόλο στη διαδικασία της θρομβογένεσης²⁵. Μελέτες που δείχνουν τη συσχέτιση μεταξύ του ινωδογόνου (όπως αυτό αντικατοπτρίζεται στην ΤΚΕ) και της ΙΜΤ των κοινών καρωτίδων υποδηλώνουν πως η αλληλεπίδραση φλεγμονής-πήξης είναι σημαντική στην αθηρογένεση^{26,27}, αν και ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι απόλυτα κατανοητός. Η χρόνια φλεγμονή στη ΡΑ μπορεί να θεωρηθεί παράγοντας επιταχυνόμενης αθηροσκλήρυνσης και καρδιαγγειακής νόσου αναφορικά με τη διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών. Η υπόθεση αυτή στηρίζεται σε κάποιες μελέτες που δείχνουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυξημένης ΤΚΕ και αυξημένης θνησιμότητας από καρδιαγγειακά επεισόδια, ανεξάρτητα από άλλους αιτιολογικούς παράγοντες, σε ασθενείς με ΡΑ²⁸.

Συμπερασματικά, από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι η ενεργός πρώιμη ΡΑ συνοδεύεται από διαταραγμένο λιπιδαιμικό προφίλ και πάχυνση του τοιχώματος των κοινών καρωτίδων, τα οποία βελτιώνονται με άμεση θεραπευτική ανοσοπαρέμβαση και έλεγχο της φλεγμονής, χωρίς τη χρήση υπολιπιδαιμικής αγωγής. Ο αποτελεσματικός έλεγχος της βασικής νόσου φαίνεται να βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ και να ελαττώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων.

ABSTRACT

Lipoprotein profile in patients with early rheumatoid arthritis. The effect of antirheumatic therapy: a prospective study

A.N. Georgiadis¹, E.S. Lourida², P.V. Voulgari¹, A.D. Tselepis², A.A. Drosos¹ ¹ *Rheumatology Clinic, Department of Internal Medicine, Medical School, University of Ioannina* department of Chemistry, University of Ioannina

Objective: To investigate the lipoprotein profile and arterial wall thickening changes with immunointervention in early rheumatoid arthritis (RA) patients.

Materials and methods: We studied 39 patients who met the 1987 American College of Rheumatology revised criteria for RA. All patients had a disease duration of less than one year, without prior use of disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or/and steroids. Patients with diabetes mellitus, hypothyroidism, liver and kidney disease, as well as those with Cushing syndrome, hypertension, obesity, were excluded from the study. All blood samples were taken after overnight fast and were immediately centrifuged and analyzed at baseline and after one year of therapy. Total cholesterol

(TC), triglycerides (TG), and high density cholesterol (HDL) were determined by enzymatic methods. Low density cholesterol (LDL) was evaluated by the formula of Friedewald et al. In addition all patients had a complete physical and laboratory investigation. Disease activity was assessed by measuring the disease activity for 28 joint indices scale (DAS 28). The intima-media thickness (IMT) was measured at the time of blood sampling on digitized still images (7MHz Acuzon Phillips). Finally IgM rheumatoid factor (RF), C- reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were also measured. The patients were treated with DMARDs, according to a randomized computer system.

Results: There were 30 women, 9 men with a mean age of 53.6±15.3 years with disease duration 0.8±0.3 years and mean disease activity of 5.8±0.9 months. After a year of treatment a statistically significant decrease of TC, LDL and TG (233.3±66.2 mg/dl vs 216.8±45.3 mg/dl, $r=0.67$, $p < 0.0001$; 155.0±54.5 mg/dl vs 133.9±32.1 mg/dl, $r=0.59$, $p < 0.0001$; 144.1 ±62.9 mg/dl vs 135.0±63.7 mg/dl, $r=0.79$, $p < 0.0001$), while a significant increase of HDL was noted (48.4±15.2 mg/dl vs 57±12.6 mg/dl, $r=0.54$, $p < 0.001$). The ratio of total cholesterol/HDL cholesterol was also significantly higher before treatment (4.94±1.34 vs 3.8±0.8, $r=0.48$, $p < 0.006$). Common carotid artery IMTs were significantly decreased after therapy (right carotid artery 0.772±0.291 cm vs 0.632±0.116 cm, $r=0.41$, $p < 0.03$ and left carotid artery 0.759±0.258 cm vs 0.632±0.116 cm, $r=0.39$, $p < 0.04$). On the other hand, a significant decrease of DAS 28, CRP and ESR were noticed after a year of treatment (5.8±0.94 vs 2.5±0.82, $r=0.33$, $p < 0.03$, 23.7±6.2 mg/dl vs 3.9±1.6 mg/dl, $r=0.39$, $p < 0.01$, 37.95±40 mm vs 12.38±7.07 mm, $r=0.44$, $p < 0.04$).

Conclusion: Early RA patients were associated with adverse lipid profile and degree of thickness of the common carotid arteries, which improved after therapy without the use of lipid lowering agents. Thus, early and aggressive treatment controls the disease activity and can reduce the risk of atherosclerotic process and cardiovascular events in RA patients.

Key words: early rheumatoid arthritis, DAS 28, lipoprotein profile, arterial wall thickening changes.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1\ Isomaki HA, Mutru O, Koota K. Death rate and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1975; 4:205-208.
2. Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985; 290:1797-9.
3. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003; 30:1196-1202.
4. Pinals RS. Survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30:473-5.
5. Wallberg-jonsson S, Ohman ML, Dahlqvist SR. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. *J Rheumatol* 1997; 24:445-451.
6. Del Rincon I, Williams K, Stern MP et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2737-2745.
7. Park YB, Lee SK, Lee WK et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:1701-4.
8. Manzi S, Wasko MC. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:321-5.
9. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated

atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-873.

10. Park YB, Ahn CW, Choi HK et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1714-9.
11. Li R, Cai J, Tegeler C et al. Reproducibility of extracranial carotid atherosclerotic lesions assessed by B-mode ultrasound: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ultrasound Med Biol* 1996; 22:791-799.
Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation* 1993; 87:1156-1165.
12. Pignoli P, Tremoli E, Poli A et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74:1399-1406.
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31:315-324.
14. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
15. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336:973-9.
16. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:836-843.
17. Rossner S, Lofmark C. Dyslipoproteinaemia in patients with active, chronic polyarthritis. A study on serum lipoproteins and triglyceride clearance (intravenous fat tolerance test). *Atherosclerosis* 1977; 28:41-52.
18. Rantapaa-Dahlqvist S, Wallberg-jonsson S, Dahlen G. Lipoprotein (a), lipids, and lipoproteins in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:366-368.
19. Yoo HW. Dyslipoproteinemia in patients with active rheumatoid arthritis: Effects of disease activity, sex, and menopausal status on lipid profiles.) *Rheumatol* 2004; 31:1746-1 753.
20. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res [Internet]* 2002; [cited May 12, 2004] 4:R5. Available from: <http://arthritisresearch.com/content/4/5/R5>.
21. Dessein PH, Stanwix AE, Joffe BI. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res [Internet]* 2002; [cited May 12, 2004] 4:R5. Available from: <http://arthritisresearch.com/content/4/5/R5>.
22. Jonsson SW, Backman C, Johnson O et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2597-2602.
23. Kumeda Y, Inaba M, Goto H et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46:1489-1497.
24. Kushner I. Erythrocyte sedimentation rate and the acute phase response. In: Kelley WN, Harris ED Jr, Ruddy S, Sledge CB, editors. *Textbook of Rheumatology*. WB Saunders, Philadelphia 1989, p. 719-727.

25. Esmon CT. Does inflammation contribute to thrombotic events? *Haemostasis* 2000; 30(Suppl 2): 34-40.
26. del Rincon I, Williams K, Stern MP et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients with healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1833-40.
27. Blackburn WD Jr. Validity of acute phase proteins as markers of disease activity. *J Rheumatol Suppl* 1994; 42:9-13.
28. Wolfe F, Hawley D, Anderson J. Inflammation as measured by the ESR predicts cardiovascular mortality across all rheumatic disorders: a 25-year prospective study of 5,822 patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42(suppl): S299.

