ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ, ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΡΓΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Δ.Τ. ΜΠΟΥΜΠΑΣ

ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ Α. ΚΑΡΒΟΥΝΑΡΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ

Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ TNFα. ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2009

Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ TNFα. ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ Α. ΚΑΡΒΟΥΝΑΡΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΚΥΡΙΟΣ ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ
ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΓΑΝΩΤΑΚΗΣ
ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΣΥΝΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΜΠΟΥΜΠΑΣ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΧΡΗΣΤΟΣ ΤΣΑΤΣΑΝΗΣ
ΛΕΚΤΟΡΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2009

Στους γονείς μου

Στη Σταυρούλα, στον Αρτέμη, στην Πηνελόπη

Ευχαριστίες

Η παρούσα διδακτορική διατριβή σχεδιάστηκε και ολοκληρώθηκε στην κλινική ρευματολογίας, κλινικής ανοσολογίας και αλλεργιολογίας και την παθολογική κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ηρακλείου.

Είναι το αποτέλεσμα συνεργασίας και συμπαράστασης πολλών ανθρώπων τους οποίους ευχαριστώ θερμά.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Δημήτριο Μπούμπα και τον επίκουρο καθηγητή κ. Εμμανουήλ Γανωτάκη για την εμπιστοσύνη τους, την αμέριστη υποστήριξη και την συνεχή καθοδήγηση τους.

Ιδιαιτέρως ευχαριστώ τον λέκτορα κ. Πρόδρομο Σιδηρόπουλο για την πολύτιμη βοήθεια του και την καθοριστική συμβολή του στην διεκπεραίωση του παρόντος πονήματος.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον λέκτορα κ. Χρήστο Τσατσάνη, τον αναπληρωτή διευθυντή κ. Ηρακλή Κρητικό, την επιμελήτρια κ. Στυλιανή Μαραγκάκη καθώς και το νοσηλευτικό προσωπικό της ρευματολογικής κλινικής κ. Ζαχαρένια Παπαδοπούλου, κ. Αργυρώ Δημάκα, κ. Χαρά Μυσιρλάκη και κ. Εύα Χουστουλάκη για την πολύτιμη βοήθεια τους και την αρίστη συνεργασία μας.

Τέλος, ευχαριστώ ιδιαιτέρως την αναπληρώτρια διευθύντρια της Β παθολογικής κλινικής του Βενιζελείου νοσοκομείου κ. Νίκη Λυδατάκη για την προτροπή της για πραγματοποίηση αυτής της μελέτης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο (ΚΑΝ). Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η καταγραφή της επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ), μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, στους ασθενείς με ΡΑ. Επίσης εξετάσθηκε η πιθανή συσχέτιση των χαρακτηριστικών της νόσου με την παρουσία του συνδρόμου.

Μελετήθηκαν 200 ασθενείς με ΡΑ (147 γυναίκες και 53 άνδρες) με μέσο όρο ηλικίας 63±11 έτη και 400 άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου που δεν έπασχαν από ρευματολογικό νόσημα και αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Ο ορισμός του ΜΣ έγινε βάσει των κριτηρίων του NCEP-ATP III και η ενεργότητα της νόσου καθορίστηκε βάσει του δείκτη DAS28. Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε αντικειμενική εξέταση, λήψη ιστορικού και εργαστηριακού ελέγχου.

Η επίπτωση του ΜΣ στους ασθενείς με ΡΑ ήταν 44% ενώ στους μάρτυρες 41% (p = 0.5). Οι ασθενείς με ΡΑ σε μεγαλύτερη συχνότητα είχαν χαμηλή HDL χοληστερόλη συγκριτικά με τους μάρτυρες, ενώ οι μάρτυρες σε μεγαλύτερη συχνότητα είχαν αυξημένη περίμετρο μέσης καθώς και αυξημένη αρτηριακή πίεση (p=0.001 και p=0.003, αντίστοιχα). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση με διόρθωση ως προς τα δημογραφικά στοιχεία και την αγωγή της ΡΑ, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΜΣ είχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μέσης προς σοβαρής βαρύτητας νόσο (DAS28>3.2) από τους ασθενείς χωρίς καμία παράμετρο του συνδρόμου (OR 9.24, 95% CI 1.49 έως 57.2, p = 0.016).

Η επίπτωση του ΜΣ, αν και υψηλή στους ασθενείς με ΡΑ, δεν διαφοροποιείται σημαντικά σε σχέση με πληθυσμό ελέγχου. Η συσχέτιση της ενεργότητας της νόσου με την παρουσία του ΜΣ, υποδεικνύει τον σημαντικό ρόλο της φλεγμονής στην εκδήλωση ΚΑΝ στους ασθενείς με ΡΑ.

ABSTRACT

Patients with rheumatoid arthritis have an increased risk for cardiovascular disease (CVD). The prevalence of metabolic syndrome (MetS)—a major contributor to CVD—in a cohort of patients with rheumatoid arthritis and its relationship with rheumatoid arthritis related factors is investigated here.

200 outpatients with rheumatoid arthritis (147 women and 53 men), with a mean (standard deviation (SD)) age of 63 (11) years, and 400 age and sex-matched controls were studied. MetS was assessed according to the adult treatment panel III criteria and rheumatoid arthritis disease activity by the disease activity score of 28 joints (DAS28). A standard clinical evaluation was carried out, and a health and lifestyle questionnaire was completed.

The overall prevalence of MetS was 44% in patients with rheumatoid arthritis and 41% in controls ($p = 0.5$). Patients with rheumatoid arthritis were more likely to have low high-density lipoprotein cholesterol compared with controls ($p = 0.02$), whereas controls were more likely to have increased waist circumference or raised blood pressure ($p = 0.001$ and 0.003, respectively). In multivariate logistic regression analysis adjusting for demographics and rheumatoid arthritis treatment modalities, the risk of having moderate-to high disease activity (DAS28.3.2) was significantly higher in patients with MetS compared with those with no MetS components (OR 9.24, 95% CI 1.49 to 57.2, $p = 0.016$).

A high, albeit comparable to the control population, prevalence of MetS was found in middle-to older aged patients with rheumatoid arthritis. The correlation of rheumatoid arthritis disease activity with MetS suggests that the increased prevalence of coronary heart disease in patients with rheumatoid arthritis may, at least in part, be attributed to the inflammatory burden of the disease.

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ

ADA: American Diabetes Association
Alpha-MSH: Alpha melanocyte stimulating hormone
Apo A: Apolipoprotein A
Apo B: Apolipoprotein B
ATP III: Adult Treatment Panel III
CPA: Clinical Pathology Accreditation
CRP: C-reactive protein
CVD: Cardiovascular disease
DAS28: Disease activity score of 28 joint counts
DMARDs: Disease-modifying antirheumatic drugs
EASD: European Association for the Study of Diabetes
EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance
ERK1: Extracellular signal-regulated kinases
ESR: Erythrocyte sedimentation rate
FDA: Food and Drug Administration
FRS: Framingham Risk Score
GLUT4: Glucose transporter 4
HDL: High-density lipoprotein
HOMA-R: Homeostatic model assessment of insulin resistance
HR: Hazard ratio
IDF: International Diabetes Federation
IFG: Impaired fasting glucose
IGT: Impaired glucose tolerance
IL-6: Interleukin 6
IMT: Intima-media thickness
IRS: Insulin receptor substrate
LDL: Low-density lipoprotein
LPL: Lipoprotein lipase
LPS: Lipopolysaccharide

LXR: Liver X recetors

MAP: Mitogen activated protein

MetS: Metabolic syndrome

NCEP: National Cholesterol Education Program

NEFA: Non-esterified fatty acids

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey III

OR: Odds ratio

PAI-1: Plasminogen activator inhibitor 1

PI-3K: Phosphatidylinositol 3 kinase

PPARs: Peroxisome proliferator-activated receptors

QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index

RA: Rheumatoid arthritis

RR: Relative risk

SOCS-3: Suppressor of cytokine signaling 3

TNFα: Tumor necrosis factor alpha

TZDs: Thiazolidinediones

UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study

VLDL: Very low density lipoprotein

WHO: World Health Organization

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ

ΑΙ: Αντίσταση στην ινσουλίνη

ΑΕΕ: Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος

ΚΑΝ: Καρδιαγγειακή νόσος

ΜΣ: Μεταβολικό σύνδρομο

ΟΕΜ: Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου

ΡΑ: Ρευματοειδής αρθρίτιδα

ΣΔ ΙΙ: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου ΙΙ

ΣΝ: Στεφανιαία νόσος

ΤΚΕ: Ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ι.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Μεταβολικό σύνδρομο 13

1.1.1 Γενικά 13

1.1.2 Ορισμός 13

1.1.3 Διαγνωστικά κριτήρια 14

1.1.4 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά 18

1.1.5 Κλινική σημασία 20

1.1.6 Παθοφυσιολογία 22

Συμπληρωματικοί ρόλοι της αντίστασης στην ινσουλίνη και της κοιλιακής παχυσαρκίας 22

Αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης 24

Κοιλιακή παχυσαρκία και διαταραχές του λιπώδους ιστού 26

Αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία 28

Διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης 30

Αρτηριακή υπέρταση 32

Θρομβωτική διάθεση 32

1.1.7 Φλεγμονή και μεταβολικό σύνδρομο 32

1.1.8 Θεραπεία 33

1.2 Ρευματοειδής αρθρίτιδα 36

1.2.1 Η νόσος 36

1.2.2 Ρευματοειδής αρθρίτιδα και καρδιαγγειακή νόσος 41

1.2.3 Ρευματοειδής αρθρίτιδα και μεταβολικό σύνδρομο 43

1.2.4 Επίδραση των αντιρρευματικών φαρμάκων στην καρδιαγγειακή νόσος 44

1.3 TNFα 46

1.3.1 Γενικά 46

1.3.2 Υποδοχείς του TNFα 48

1.3.3 Ο ρόλος του TNFα στον μεταβολισμό των λιπιδίων 49

1.3.4 Ο ρόλος του TNFα στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη 51

1.3.5 Ο ρόλος του TNFα στη ρύθμιση της παραγωγής της λεπτίνης και τη βιοσύνθεση του PAI-1 53
1.3.6 Επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στην καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα 54

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.4 Υπόθεση εργασίας 57

ΙΙ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ, ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Δείγμα ασθενών 59
2.1.1 Δείγμα ασθενών που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου 59
2.1.2 Δείγμα ασθενών που χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό της επίδρασης των αντί-TNFα παραγόντων στο μεταβολικό σύνδρομο 59
2.1.3 Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη 60
2.2 Υλικά και μέθοδοι 61
2.2.1 Εργαστηριακές εξετάσεις 61
2.2.2 Μέθοδοι μέτρησης 62
2.2.3 Διαγνωστικά κριτήρια 63
Διαγνωστικά κριτήρια ρευματοειδούς αρθρίτιδας 63
Διαγνωστικά κριτήρια μεταβολικού συνδρόμου 63
2.2.4 Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων 64

ΙΙΙ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα 65
3.1.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης 65
3.1.2 Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα 66

3.1.3 Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα 67
3.1.4 Συσχέτιση χαρακτηριστικών της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου 68
3.2 Επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στο μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα 77
3.2.1 Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης 77
3.2.2 Γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και μεταβολικό σύνδρομο 78
3.2.3 Επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα 79
3.2.4 Επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και ρευματοειδή αρθρίτιδα 80

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Σύνοψη ευρημάτων 87
4.2 Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα 90
4.3 Κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και ρευματοειδής αρθρίτιδα 92
4.4 Επίδραση της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες στους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα 94
4.5 Επίδραση της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες στο μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα 96
4.6 Συμπεράσματα και προοπτικές 98

V.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 99

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Μεταβολικό σύνδρομο

1.1.1 Γενικά

Το 1988, ο Reaven[1] πρώτος διατύπωσε την άποψη ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη (ΑΙ) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ (ΣΔ ΙΙ), της αρτηριακής υπέρτασης και της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ). Μεταγενέστερα η ΑΙ και οι συνοδές μεταβολικές διαταραχές που συνδέονταν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, έγιναν γνωστές με διάφορα ονόματα όπως σύνδρομο Χ, καρδιομεταβολικό σύνδρομο, σύνδρομο ΑΙ και μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ). Το ΜΣ αποτελεί σήμερα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου (ΚΑΝ)[2] (2-4 φορές συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό) και λόγω του υψηλού επιπολασμού του[3] (24% στις Η.ΠΑ). Αναλογιζόμενοι την ραγδαία αύξηση της παχυσαρκίας[4] και την υιοθέτηση ανθυγιεινών συνηθειών τρόπου ζωής υπολογίζεται ότι τα επόμενα έτη το ΜΣ θα προσλάβει διαστάσεις επιδημίας.

1.1.2 Ορισμός

Το ΜΣ αποτελεί έναν πολυδιάστατο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, που χαρακτηρίζεται από τη συγκέντρωση πολλαπλών παραγόντων κινδύνου στο ίδιο άτομο. Το ΜΣ παρουσιάζει ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις, σύμφωνα με τις επιμέρους μεταβολικές διαταραχές που το συναπαρτίζουν. Οι κύριες διαταραχές που συνυπάρχουν στους ασθενείς με ΜΣ είναι:

- Η κεντρικού τύπου παχυσαρκία
- Η αντίσταση των ιστών στην δράση της ινσουλίνης
- Η αθηρογόνος δυσλιπιδαιμία [αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων, χαμηλά επίπεδα υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL) και μικρά πυκνά μόρια χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) χοληστερόλης]
- Η αρτηριακή υπέρταση
- Η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης [διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG), διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη (IGT) και ΣΔ ΙΙ]

- Η διαταραχή του ενδοθηλίου [αυξημένη συγκέντρωση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης, μειωμένη εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή]
- Η φλεγμονώδης διαδικασία [αυξημένα επίπεδα παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα), C αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), ιντερλευκίνης 6 (IL-6)]
- Η θρομβωτική διάθεση [υπερπηκτικότητα, διαταραχή ινωδόλυσης, αυξημένη συγκέντρωση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1(PAI-1)].

Πέραν του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ και ΣΔ ΙΙ, το ΜΣ συνδέεται και με άλλες κλινικές καταστάσεις όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, το λιπώδες ήπαρ, το σύνδρομο υπνικής άπνοιας καθώς και κάποιες μορφές καρκίνου[5,6].

1.1.3 Διαγνωστικά κριτήρια

Η κλινική τεκμηρίωση του συνδρόμου γίνεται βάσει διαφόρων κριτηρίων που έχουν θεσπισθεί από μεγάλους διεθνείς οργανισμούς όπως τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO)[7], το Εθνικό Πρόγραμμα για την Εκπαίδευση στη Χοληστερόλης στην τρίτη οδηγία (NCEP-ATP III)[8], την Ευρωπαϊκή Ομάδα για τη μελέτη της Αντίστασης στην Ινσουλίνη (EGIR)[9] και την Παγκόσμια Οργάνωση για το Διαβήτη (IDF)[10]. *(Πίνακας 1.1)* Οι διάφορες ταξινομήσεις συνδέονται με διαφορετικές προσεγγίσεις σχετικά με τον μεταβολικό πυροδοτητή του ΜΣ.

Σύμφωνα με τα κριτήρια του NCEP-ATP III, τα οποία είναι και τα πιο εύχρηστα στην κλινική πράξη, για την τεκμηρίωση του ΜΣ απαιτούνται τουλάχιστον τρεις από τις ακόλουθες διαταραχές:

α) Περίμετρος μέσης > 102 cm στους άνδρες και > 88 cm στις γυναίκες

β) Τριγλυκερίδια ≥ 150 mg/dl

γ) HDL χοληστερόλη < 40 mg/dl στους άνδρες και < 50 mg/ dl στις γυναίκες

δ) Αρτηριακή πίεση ≥ 130/85 mmHg

ε) Γλυκόζη νηστείας ≥ 110 mg/dl

Βάσει των κριτηρίων του WHO η διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης (ΣΔ ΙΙ ή IFG ή IGT ή ΑΙ) θεωρείται ως εκ των ουκ άνευ κριτήριο για τη διάγνωση, σε συνδυασμό με τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα:

α) Αρτηριακή υπέρταση (αρτηριακή πίεση ≥ 140/90 mmHg ή αντιυπερτασική αγωγή)

β) Δυσλιπιδαιμία (τριγλυκερίδια πλάσματος ≥ 150mg/dl και/ή HDL-χοληστερόλη <35mg/dl στους άνδρες και < 40 mg/dl στις γυναίκες)

γ) Παχυσαρκία [δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) >30 kg/m^2 ή κεντρική παχυσαρκία (λόγος μέσης / γλουτών >0.9 στους άνδρες και >0.85 στις γυναίκες)]

δ) Μικρολευκωματινουρία (λευκωματίνη ούρων ≥ 20μg/min)

Ανάμεσα στους δύο επικρατέστερους ορισμούς υπάρχουν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την πρωταρχική μεταβολική διαταραχή του ΜΣ. Βάσει των οδηγιών του NCEP-ATP III η κοιλιακή παχυσαρκία θεωρείται ως η γεννεσιουργός αιτία του συνδρόμου, ενώ από την άλλη πλευρά βάσει του WHO η αντίσταση στην ινσουλίνη θεωρείται ως το πρωταρχικό αίτιο του ΜΣ.

Παρόμοια κριτήρια με αυτά του WHO, έχει ορίσει και η EGIR θεωρώντας απαραίτητη την διαταραχή του μεταβολισμού της ινσουλίνης, θέτοντας όμως διαφορετικά όρια (περίμετρο μέσης ≥ 94 cm για τους άνδρες ≥ 80 cm για τις γυναίκες).

Ένας νέος ορισμός προστέθηκε στους ήδη υπάρχοντες από την IDF με σκοπό να ορισθούν καλύτερα τα όρια της παχυσαρκίας στους ασιάτες τα οποία σαφώς διαφέρουν από αυτά των δυτικών. Μειώνει σημαντικά τα όρια της περιμέτρου μέσης που απαιτούνται για τη διάγνωση της κεντρικής παχυσαρκίας και θέτει όρια περιμέτρου μέσης ειδικά για άτομα διαφορετικής εθνικής καταγωγής. Επίσης υιοθετεί ως όριο για τον καθορισμό της IFG τα 100 mg/dl. Τέλος θεωρεί αναγκαία προϋπόθεση την ύπαρξη κοιλιακής παχυσαρκίας για τη διάγνωση του συνδρόμου.

Τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ σε όλες τις ταξινομήσεις είναι τα ίδια και περιλαμβάνουν την αρτηριακή πίεση, τα τριγλυκερίδια, την HDL-χοληστερόλη και τη γλυκόζη νηστείας, ωστόσο διαφέρουν ως προς τα όρια των παραμέτρων τους. Σε αντίθεση με τα κριτήρια που έχει θεσπίσει ο WHO στα οποία η υπερινσουλιναιμία, η οποία θεωρείται πρόδρομος της αντίστασης στην ινσουλίνη, θεωρείται αναγκαία προϋπόθεση για την τεκμηρίωση του συνδρόμου, στην ταξινόμηση του NCEP-ATPIII ο ορισμός του ΜΣ γίνεται βάσει του αριθμού και μόνο των παραμέτρων του. Τα κριτήρια του NCEP-ATPIII, τα οποία επιλέχθηκαν ώστε να είναι πιο εύχρηστα στην καθημέρα πράξη, χρησιμοποιούν τη γλυκόζη νηστείας για τον υπολογισμό της αντίστασης στην ινσουλίνη σε αντίθεση με πιο πολύπλοκες μεθόδους, όπως την καμπύλη σακχάρου, που χρησιμοποιούνται σε άλλους ορισμούς. Ωστόσο, σε πρόσφατη μελέτη από τους Decker *και συν*. [2] στην οποία ελέγχθηκε η προγνωστική αξία των διαφόρων ορισμών για καρδιαγγειακή νόσο δεν βρέθηκε ότι οι ορισμοί που

χρησιμοποιούσαν πιο πολύπλοκες μεθόδους καθορισμού της αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως ο WHO, είχαν μεγαλύτερη προγνωστική αξία.

Παρότι αυτά τα κριτήρια χρησιμοποιούνται ευρέως, υπάρχουν σοβαρές αντιρρήσεις για την χρήση τους καθώς δεν προκύπτουν από τα αποτελέσματα κάποιας στοιχειοθετημένης μελέτης. Παραδείγματος χάριν, μεγάλη κριτική ασκείται για τη μείωση του ορίου της περιμέτρου μέσης από τα 102 στα 94 cm στις πρόσφατες οδηγίες της IDF. Όπως αναμενόταν, αυτή η μείωση έχει αυξήσει σημαντικά τον αριθμό των ατόμων που διαγιγνώσκονται με ΜΣ, παρότι τα επιδημιολογικά στοιχεία δεν στοιχειοθετούν σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής και συνολικής θνησιμότητας συγκριτικά με το όριο των 102 cm για την περίμετρο μέσης[6]. Παρομοίως, η μείωση του ορίου της IFG από τα 110mg/dl (σύμφωνα με τα κριτήρια της NCEP-ATP III) στα 100mg/dl (στις οδηγίες της IDF) δεν άλλαξε ουσιαστικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ, παρότι αύξησε τον αριθμό των ατόμων που χαρακτηρίζονταν με ΜΣ.

Η υιοθέτηση ενός ευρέως αποδεκτού ορισμού του ΜΣ είναι επιβεβλημένη ώστε να πραγματοποιηθούν συγκρίσιμες επιδημιολογικές και παρεμβατικές μελέτες. Ωστόσο για να πραγματοποιηθεί αυτό, πρώτα θα πρέπει να έχει αποσαφηνισθεί πλήρως η παθοφυσιολογική διαταραχή του συνδρόμου και τα νέα κριτήρια να βασίζονται στα αποτελέσματα μεγάλων στοιχειοθετημένων μελετών.

Πίνακας 1.1 Συγκριτικός πίνακας διαγνωστικών κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου

WHO	**NCEP-ATP III**	**IDF**
ΣΔ ή διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ή αντίσταση στην ινσουλίνη		Περίμετρος μέσης ≥94 cm (Α), ≥80 cm (Γ)* ≥90 cm (Α), ≥80 cm (Γ)**
Και τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα	**Τουλάχιστον 3 από τα ακόλουθα**	**Και τουλάχιστον 2 από τα ακόλουθα**
ΔΜΣ >30kg/m^2 ή WHR >0.9 (Α), >0.85 (Γ)	Σάκχαρο νηστείας ≥ 110mg/dl	Σάκχαρο νηστείας ≥ 100mg/dl ή φαρμ. αγωγή
Τριγλυκερίδια ≥ 150mg/dl ή HDL χοληστερόλη < 35 mg/dl (Α), 40mg/dl (Γ)	Τριγλυκερίδια ≥150mg/dl	Τριγλυκερίδια ≥150mg/dl ή φαρμ. αγωγή
Μικρολευκωματινουρία >20 μg/min	HDL χοληστερόλη < 40mg/dl (Α), 50mg/dl (Γ)	HDL χοληστερόλη < 40mg/dl (Α), 50mg/dl (Γ) ή φαρμ. αγωγή
Αρτηριακή πίεση ≥ 140/90 mmHg	Αρτηριακή πίεση≥130/85 mmHg Περίμετρος μέσης >102 cm (Α), >88 cm (Γ)	Αρτηριακή πίεση ≥130/85 mmHg ή φαρμ. αγωγή

* Ευρωπαίοι, Αμερικανοί, Αφρικανοί , πληθυσμοί της Ανατολικής Μεσογείου και Μέσης Ανατολής (Άραβες) ** Ασιάτες

Α: Άνδρες Γ: Γυναίκες

1.1.4 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά

Τα τελευταία χρόνια το ΜΣ όπως και τα επιμέρους χαρακτηριστικά του (παχυσαρκία, ΣΔ ΙΙ) τείνουν να λάβουν διαστάσεις επιδημίας[4,11,12]. Παρότι ο επιπολασμός του συνδρόμου ποικίλει μεταξύ των διαφόρων χωρών και εξαρτάται από τον χρησιμοποιηθέντα ορισμό, σύμφωνα με τα στοιχεία από την ανασκόπηση του NHANES III[13] ο ηλικιακά προσαρμοζόμενος επιπολασμός του ΜΣ στις ΗΠΑ ανέρχεται στο 24 %, ενώ σε άτομα ηλικίας άνω των 60 αγγίζει το 44%. Ανεξάρτητα από τον ορισμό που υιοθετείται, ο επιπολασμός του στο γενικό πληθυσμό είναι υψηλός, αυξάνει με την ηλικία και ποικίλλει ανάλογα με το γένος και το έθνος. *(Πίνακας 1.2)*

Δυστυχώς τα αποτελέσματα πρόσφατων μελετών καταγράφουν μια ανησυχητική αύξηση του ΜΣ τόσο στα παιδιά όσο και στους έφηβους[14]. Βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας υπολογίζεται ότι το 15% των 15χρονων στις ΗΠΑ είναι παχύσαρκοι[15]. Η επίπτωση του ΜΣ στους υπέρβαρους και παχύσαρκους έφηβους, βάσει των στοιχείων της ανασκόπησης της NHANES III, είναι 6.8% και 28.7% αντίστοιχα[16], ενώ σε ιδιαίτερα παχύσαρκους έφηβους, σύμφωνα με τον Weiss και *συν*. αγγίζει το 50%[17]. Η παχυσαρκία στα παιδιά και τους εφήβους ραγδαία εξελίσσεται σε μια παγκόσμια επιδημία με τεράστιες προεκτάσεις για τη δημόσια υγεία καθώς τα υπέρβαρα παιδιά θα γίνουν υπέρβαροι ενήλικες.

Τα δεδομένα από μελέτες στον ελληνικό πληθυσμό υποστηρίζουν ότι η επίπτωση του ΜΣ στη χώρα μας είναι υψηλή. Στη μελέτη ATTICA[18], η οποία έλαβε χώρα στην περιοχή της Αττικής (2282 άτομα, ηλικίας >18 ετών), η επίπτωση του συνδρόμου, βάσει των κριτηρίων του NCEP-ATP III, ήταν 19.8%. Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου ήταν υψηλότερη στους άνδρες και αυξανόταν με την ηλικία. Συχνότερες παράμετροι του συνδρόμου στον πληθυσμό της μελέτης ήταν η υψηλή αρτηριακή πίεση και τα χαμηλά επίπεδα της HDL-χοληστερόλης. Παρόμοια ήταν και τα αποτλέσματα πολυκεντρικής μελέτης (MetS-Greece)[19] στην οποία συμμετείχαν 4153 άτομα, ηλικίας >18 ετών. Η ηλικιακά προσαρμοζόμενη επίπτωση του ΜΣ βάσει των κριτηρίων του NCEP-ATP III ήταν 23.6%. Ωστόσο οι παράμετροι του συνδρόμου που απαντώνταν συχνότερα ήταν η κοιλιακή παχυσαρκία και η υψηλή αρτηριακή πίεση. Ανησυχητικά είναι τα δεδομένα για την παχυσαρκία στην χώρα μας καθώς κατατασσόμαστε στις χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά παχυσαρκίας στην Ευρώπη. Υπολογίζεται ότι το 22.5% και το 35.2% των ελλήνων ενηλίκων είναι

παχύσαρκοι και υπέρβαρη αντίστοιχα[20] ενώ εξίσου απογοητευτικά είναι και τα δεδομένα στα παιδιά και τους εφήβους. Σε πρόσφατη μελέτη (651.582 παιδιά, ηλικίας 8-9 ετών) η επίπτωση της παχυσαρκίας προσέγγιζε το 11% ενώ παρατηρήθηκε δραματική αύξηση της συχνότητάς της (~6.5%) σε μία περίπου δεκαετία [21].

Πίνακας 1.2 Επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε διάφορες χώρες βάσει των κριτηρίων του NCEP-ATP III

Ηλικία (έτη)	**Χώρα**	**Άνδρες (%)**	**Γυναίκες (%)**
>20	Η.Π.Α	24	23.7
>18	Ελλάδα	24.2	22.8
20-80	Κύπρος	26.5	18.3
>20	Ιταλία	22.3	27.2
>20	Ινδία	22.9	39.9
>20	Ιράν	24	42
>25	Πολωνία	16.2	20.9
>25	Ιορδανία	28.7	40.9
35-74	Κίνα	9.8	17.8
55-74	Γερμανία	28	24
50–69	Ιρλανδία	21.8	21.5
70	Σουηδία	26.3	19.2

1.1.5 Κλινική σημασία

Λόγω της απουσίας ενός ευρέως αποδεκτού ορισμού και της έλλειψης κοινού παθοφυσιολογικού μηχανισμού, η κλινική σημασία του ΜΣ δεν έχει γίνει καθολικά αποδεκτή[22]. Κατά συνέπεια, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) δεν θεωρεί το ΜΣ ως σαφή κλινική οντότητα. Παρομοίως, η Αμερικανική Ένωση Διαβήτη (ADA) τάσσεται ενάντια στην ευρέα υιοθέτηση του όρου ενώ η Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD) επισημαίνει ότι απαιτείται περαιτέρω μελέτη πριν την υιοθέτηση του ως σύνδρομο και προτρέπει τους ιατρούς να μην ονοματίζουν τους ασθενείς με αυτόν τον όρο. Ωστόσο, στις ΗΠΑ το ΜΣ έχει λάβει ένα κωδικό ICD-9 (277,7) που επιτρέπει την αποζημίωση υγειονομικής περίθαλψης.

Παραταύτα, η κλινική σημασία του συνδρόμου στοιχειοθετείται από τα δεδομένα πολλών κλινικών μελετών και μετααναλύσεων, στις οποίες αποδυκνύεται συσχέτιση του ΜΣ με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΚΑΝ και ΣΔ ΙΙ[23,24,25,26]. Πρόσφατη μεταανάλυση 21 μελετών από τους Galasi και *συν.* έδειξε ότι τα άτομα με ΜΣ έχουν μεγαλύτερη συνολική (RR 1.35) και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (RR 1.74) καθώς και μεγαλύτερη επίπτωση ΚΑΝ (RR 1.53), ΣΝ (RR 1.52) και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) (RR 1.76) συγκριτικά με άτομα χωρίς το σύνδρομο[27]. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα δύο άλλων μετααναλύσεων. Στη μεταανάλυση του Ford, το ΜΣ συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο για ΚΑΝ (HR=1.58), ο οποίος αυξανόταν σημαντικά όταν συμπεριλαμβάνονταν και οι μελέτες σε διαβητικούς ασθενείς (HR=2.12)[28]. Σε άλλη μεταανάλυση συσχέτισης του καρδιαγγειακού κινδύνου με την παρουσία του ΜΣ, οι ασθενείς με ΜΣ είχαν υψηλότερο κίνδυνο (RR=1,78) εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων ή θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΜΣ, ενώ ο κίνδυνος παρέμενε υψηλός και μετά από διόρθωση ως προς τις συνιστώσες του συνδρόμου (RR=1,54)[29].

Στη συνέχεια εν συντομία θα αναφερθούν οι σημαντικότερες από τις μελέτες στο συγκεκριμένο θέμα. Στη μελέτη KUORIO το ΜΣ συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο συνολικής (RR=2.43) και στεφανιαίας θνησιμότητας (RR=3.77)[6]. Στη μελέτη MRFIT η παρουσία του ΜΣ συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο συνολικής (HR=1.21) αλλά και καρδιαγγειακής θνησιμότητας (HR=1.51)[30]. Στην μελέτη ARIC το ΜΣ συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο ΣΝ, ιδιαίτερα στις γυναίκες (HR=2.5 για γυναίκες, HR=1.51 για άνδρες)[31]. Αλλά και σε ειδικές μεταβολικές καταστάσεις η παρουσία του ΜΣ συνδεόταν με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην WOSCOPS, πρωτογενή μελέτη

σε ασθενείς με υπερλιπιδαιμία, η ομάδα του ΜΣ είχε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (HR=3.1)[32]. Στην μελέτη PIUMA, σε ασθενείς με υπέρταση, η παρουσία του ΜΣ τριπλασίαζε το σχετικό κίνδυνο για ΚΑΝ. Στην μελέτη RICOAMI[33], σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), το ΜΣ συνοδευόταν με αυξημένο κίνδυνο (Ο.R=2.13) για καρδιακή ανεπάρκεια και τριπλάσιο κίνδυνο για θανατηφόρο επεισόδιο[34]. Τέλος, στην μελέτη NHANES, το ΜΣ σε άτομα χωρίς διαβήτη συνδεόταν με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (HR=1.17) αλλά όχι αυξημένο κίνδυνο ολικής θνησιμότητας (HR=1.17), ενώ στους διαβητικούς συνδεόταν με ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο τόσο καρδιαγγειακής (HR=2.42) όσο και συνολικής θνησιμότητας (HR=1.97)[35].

Επιπρόσθετα, διάφορες μελέτες συνδέουν το ΜΣ με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ ΙΙ, με τον σχετικό κίνδυνο να κυμαίνεται από 3.5 στη μελέτη WOSCOPS μέχρι 6.3 στη San Antonio Heart Study και 17.9 στη Beaver Dam Study σε άτομα με τουλάχιστον 4 παραμέτρους του συνδρόμου[32,36,37].

Αντίθετα, ελάχιστες είναι οι μελέτες στις οποίες δεν βρίσκεται συσχέτιση του ΜΣ με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και αυτές αφορούν επιλεγμένες ομάδες ασθενών. Ο Bruno και *συν.* βρήκαν ότι οι ηλικιωμένοι με ΜΣ είχαν παρόμοια συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα με άτομα χωρίς ΜΣ ενώ οι Protopsaltis και *συν.* σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη υποστήριξαν ότι το ΜΣ αυτό καθ' εαυτό στερείται προγνωστικής αξίας για την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΔ ΙΙ[38,39].

Τα ανωτέρω αποτελέσματα υποδεικνύουν σαφώς τον αυξημένο κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθενείς με ΜΣ για εμφάνιση ΚΑΝ, ΣΔ ΙΙ και θάνατο. Ωστόσο, αυτό που έχει μεγάλη σημασία είναι κατά πόσο η παρουσία του ΜΣ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης ΚΑΝ συγκριτικά με τους μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου που απαρτίζουν το σύνδρομο. Οι Sattar και *συν.* έδειξαν ότι το ΜΣ δεν αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα ΣΝ σε πολυπαραγοντική ανάλυση με διόρθωση ως προς τους συστατικούς παράγοντές του[32]. Επίσης, δύο cross-sectional μελέτες έδειξαν ότι η επίδραση του συνδρόμου στην ΚΑΝ μειώθηκε κατά πολύ μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση και διόρθωση ως προς κάποιες από τις παραμέτρους του, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι 'το σύνολο δεν είναι μεγαλύτερο από τους συστατικούς παράγοντές του[40,41]. Επιπλέον, σε προοπτική μελέτη 11 ετών, διαβητικών και μη χωρίς ΚΑΝ, ο κίνδυνος ΣΝ που συνδέθηκε με το σύνδρομο δεν ήταν μεγαλύτερος απ' αυτόν των συστατικών του[31]. Αντιθέτως, ο Gami σε μεταανάλυση 37 μελετών βρήκε ότι ο σχετικός κίνδυνος για εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων ή

θανάτου παρέμενε υψηλός για τους ασθενείς με ΜΣ μετά από διόρθωση ως προς τις συνιστώσες του (RR=1,54)[29]. Οι περισσότερες από τις ανωτέρω μελέτες προτείνουν ότι το ΜΣ αυτό καθ' εαυτό δεν έχει επιπρόσθετη προγνωστική αξία από αυτή των συστατικών παραγόντων του, παρότι το ζήτημα δεν έχει ξεκαθαριστεί πλήρως[33].

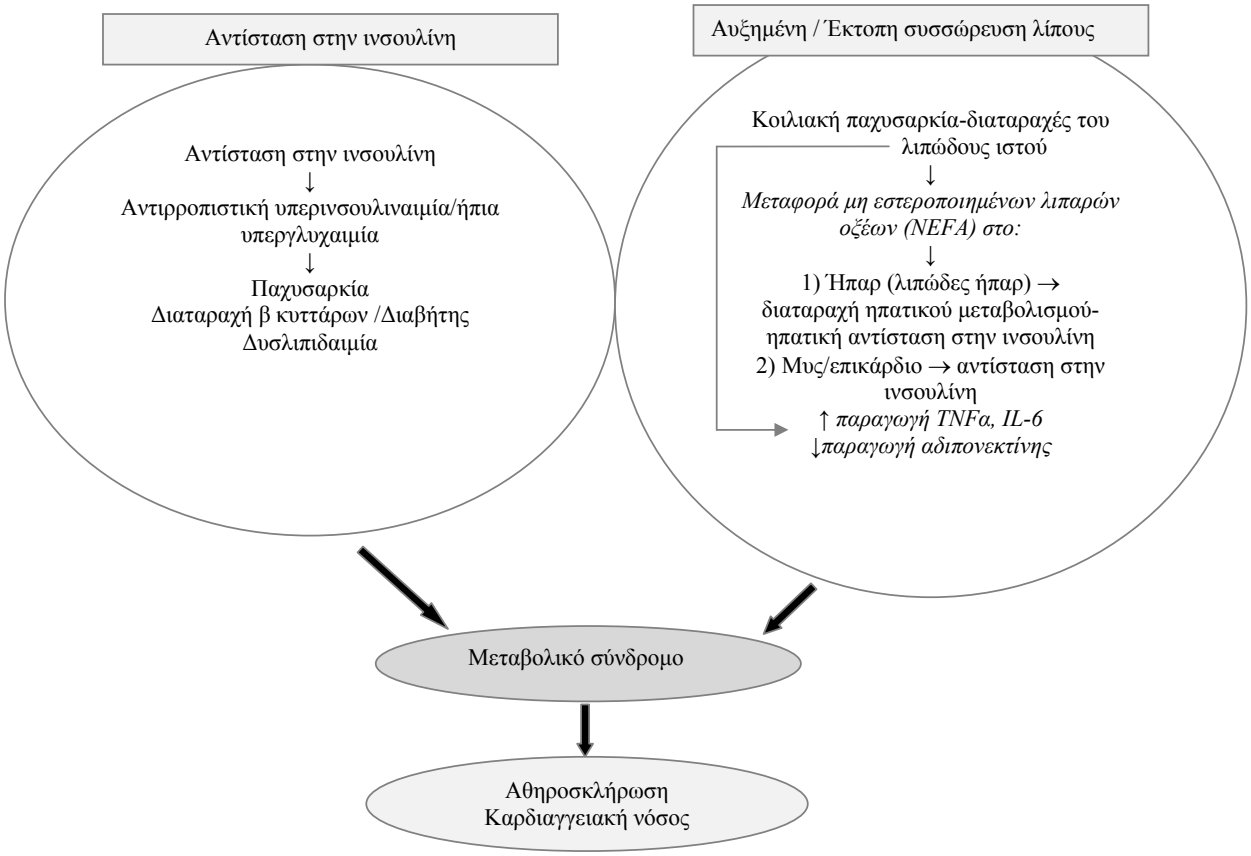
Τέλος, σημαντικό κλινικό ερώτημα είναι εάν το ΜΣ προσθέτει προγνωστική αξία στα υπάρχοντα μοντέλα καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το Framingham Risk Score (FRS). Τα ερευνητικά δεδομένα είναι σαφή και δείχνουν ότι το ΜΣ δεν μπορεί να αντικαταστήσει τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την αρτηριακή υπέρταση, την LDL-χοληστερόλη και τον διαβήτη για τον προσδιορισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου[27]. Το ΜΣ δεν προσθέτει προγνωστική αξία στο FRS όπως φάνηκε σε αναλύσεις με c-statistic και ROC καμπύλες[42,43]. Πρόσφατη επίσης ανάλυση των δεδομένων της μελέτης UKPDS έδειξε ότι η παρουσία του ΜΣ δεν τροποποιεί την καμπύλη του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με διαβήτη[44,45]. Αντιθέτως, μια μόνο μελέτη που αφορούσε μη διαβητικούς ασθενείς, υποστηρίζει ότι το ΜΣ εγκυμονεί επιπρόσθετο κίνδυνο πέραν του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου υπολογιζόμενου με το FRS[46]. Βάσει των ανωτέρω δεδομένων το ΜΣ δεν μπορεί να αντικαταστήσει υπάρχοντα μοντέλα καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως το FRS.

1.1.6 Παθοφυσιολογία

Συμπληρωματικοί ρόλοι της αντίστασης στην ινσουλίνη και της κοιλιακής παχυσαρκίας

Η παθοφυσιολογία του ΜΣ ακόμα παραμένει ασαφής, παρά την εκτεταμένη έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση. Φαίνεται ότι διάφορες καταστάσεις συμβάλουν στην εμφάνιση αυτού του συνδρόμου όπως η ΑΙ, η φλεγμονή, οι παράγοντες που σχετίζονται με τον σύγχρονο τρόπο ζωής και οδηγούν σε κεντρικού τύπου παχυσαρκία, η ηλικία καθώς και διάφοροι ορμονικοί και γενετικοί παράγοντες[5]. Ως βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός του ΜΣ σήμερα θεωρείται η ΑΙ, δηλαδή η μειονεκτική ανταπόκριση των περιφερικών ιστών στην δράση της ινσουλίνης[1,47,48,49]. Εξίσου σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η κοιλιακή παχυσαρκία καθώς οδηγεί σε αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και δευτερογενώς σε αντίσταση στην ινσουλίνη[50]. *(Σχήμα 1.1)* Ωστόσο, ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει καμία λογική για την ύπαρξη του

συνδρόμου και ότι η AI, αυτή κάθε αυτή, ευθύνεται για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που εμφανίζουν τα παχύσαρκα άτομα [51,52,53,54].



Σχήμα 1.1 Παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου.
Ο λιπώδης ιστός αποτελεί σημαντική πηγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω φλεγμονωδών κυτταροκινών προκαλεί φωσφορυλίωση του IRS-1, βασικού μεσολαβητή για την ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου. Η κοιλιακή παχυσαρκία (αποτέλεσμα της υπερκατανάλωσης λιπαρών και της έλλειψης άσκησης) έχει ως αποτέλεσμα την δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και την έκτοπη συσσώρευση λίπους (ήπαρ,μυς,καρδιά) καθώς και την δευτεροπαθή ανάπτυξη ινσουλιναντίστασης.

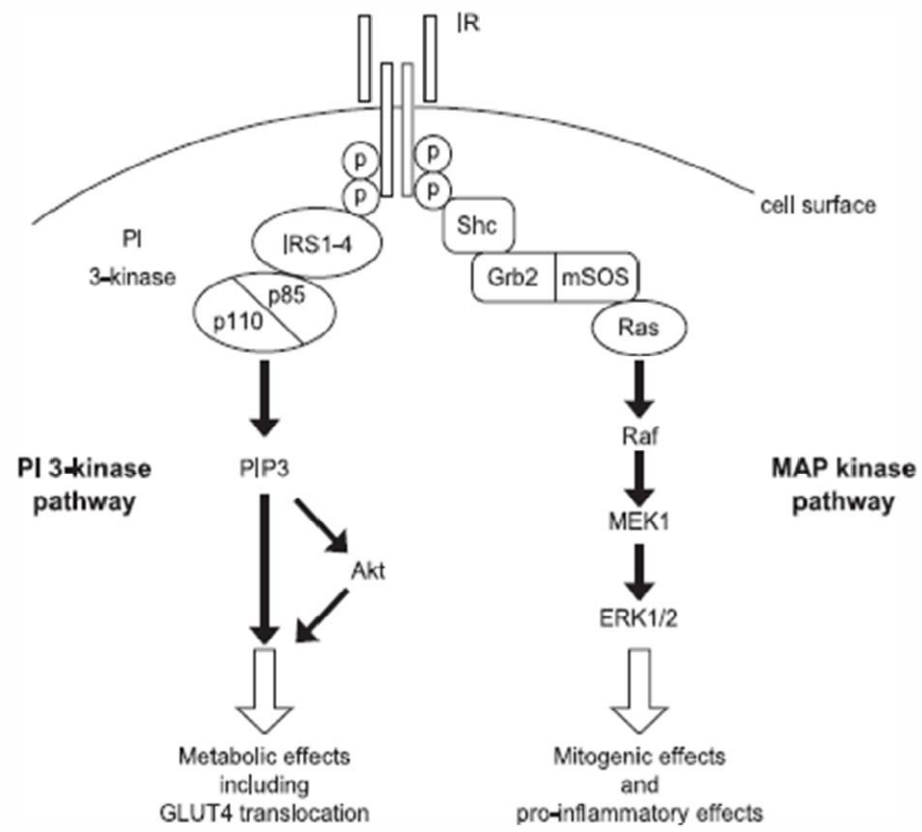
Διαγράφηκε: Συμπληρωματικοί ρόλοι της αντίστασης στην ινσουλίνη και της κοιλιακής παχυσαρκίας

Αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης

Η ΑΙ θεωρείται η βασική παθοφυσιολογική διαταραχή του ΜΣ. Η δράση της ινσουλίνης ξεκινά με την σύνδεση της στον υποδοχέα της, ο οποίος έχει εγγενή δράση κινάσης της τυροσίνης. *(Σχήμα 1.2)* Αυτή η σύνδεση προκαλεί τόσο την αυτοφωσφορυλίωση όσο και την φωσφορυλίωση του υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης-1-4 (IRS-1-4) σε θέση τυροσίνης, προκαλώντας την εκκίνηση του καταρράκτη του ενδοκυττάριου σήματος[55,56,57]. Σημαντικότεροι από τους IRS φαίνεται να είναι οι IRS-1 και 2 με συμπληρωματικές μεταβολικές δράσεις, ωστόσο φαίνεται ότι ο IRS-1 συνδέεται περισσότερο με την ομοιόσταση της γλυκόζης ενώ ο IRS-2 με τον μεταβολισμό των λιπιδίων[58].

Τα δύο βασικά μονοπάτια διαβίβασης του σήματος της ινσουλίνης είναι αυτό της κινάσης της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης-3 (PI-3K) και της κινάσης της mitogen-activated protein (MAP). Το μονοπάτι της PI-3K αρχίζει με την φωσφορυλίωση ειδικών ενδοκυττάριων πρωτεϊνών, των IRS-1 και 2, σε θέση τυροσίνης οι οποίες εν συνεχεία συνδέονται με τη p85 ρυθμιστική υποομάδα της PI-3K, οδηγώντας στην ενεργοποίηση της πρωτεΐνης. Αυτή η διαβίβαση οδηγεί στην ενεργοποίηση της Akt και άλλων μορίων που ευθύνονται για τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης καθώς και την μετακίνηση του μεταφορέα της γλυκόζης-4 (GLUT4) στην κυτταρική μεμβράνη.

Όσον αφορά το μονοπάτι της MAP κινάσης, αρχίζει με την φωσφορυλίωση του SHC ή του IRS, προκαλώντας την ενεργοποίηση των κινασών ERK1 και ERK2. Οι ενεργοποιημένες ERKs, που είναι ένας τύπος MAP κινάσης, ευθύνονται για τις προφλεγμονώδεις και τις μιτωτικές δράσεις της ινσουλίνης και δεν φαίνεται να εμπλέκονται στην ομοιόσταση της γλυκόζης[59]. Στους ασθενείς με παχυσαρκία ή ΣΔ ΙΙ, που έχουν ΑΙ, το μονοπάτι της PI-3K αναστέλεται, ενδεχομένως μέσω φωσφορυλίωσης του υποδοχέα της ινσουλίνης ή/και των IRS πρωτεϊνών σε θέση σερίνης, ενώ το μονοπάτι της MAP κινάσης παραμένει ανέπαφο ή ακόμη μπορεί να είναι υπερευαίσθητο, προκαλώντας τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων[60].



Σχήμα 1.2 Μονοπάτια διαβίβασης του σήματος της ινσουλίνης

Η σύνδεση της ινσουλίνης στον υποδοχέα της προκαλεί την φωσφορυλίωση (P) του. Το μονοπάτι PI-3K ξεκινάει με την φωσφορυλίωση του IRS 1-4 σε θέση τυροσίνης. Το φωσφορυλιωμένο IRS 1-4 συνδέεται με την p85, ρυθμιστική υποομάδα του PI-3K. Η ενεργοποιημένη PI-3K, αποτελούμενη από την p85 και p110 υποομάδα, προκαλεί την παραγωγή της PIP3, η οποία εν συνεχεία ενεργοποιεί τον Akt και άλλα μόρια τα οποία μεσολαβούν για την εκδήλωση των μεταβολικών δράσεων της ινσουλίνης, μεταξύ των οποίων και την μετακίνηση του GLUT4 στην κυτταρική μεμβράνη. Όσον αφορά το άλλο μονοπάτι οι ενδιάμεσοι μεσολαβητές Shc, Grb2, Msos και Ras προκαλούν την ενεργοποίηση των ERK1και ERK2 (υποομάδες των MAP κινασών) έχοντας ως αποτέλεσμα την εκδήλωση των μιτωτικών και προφλεγμονωδών δράσεων της ινσουλίνης.
IR: insulin receptor; ERK: Extracellular signal-regulated kinases; IRS: Insulin receptor substrate; PI-3K: Phosphatidylinositol 3-kinase; GLUT4: Glucose transporter-4; MAP: Mitogen activated protein

Κοιλιακή παχυσαρκία και διαταραχές του λιπώδους ιστού

Η κοιλιακή παχυσαρκία προκαλεί τόσο αθηρογόνες όσο και διαβητογόνες διαταραχές[61,62,63,64] και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΙ και ΜΣ[65]. Παρότι η κοιλιακή παχυσαρκία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του ΜΣ ωστόσο, φαίνεται να μην είναι ο μοναδικός υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός[50] του συνδρόμου αλλά ούτε και το άμεσο επακόλουθο της ΑΙ[61]. Τα ανωτέρω προκύπτουν από τις ακόλουθες παρατηρήσεις. Ασθενείς με μεταλλάξεις ή αυτοαντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης αν και είχαν ιδιαιτέρως υψηλές τιμές ινσουλίνης πλάσματος (μέχρι 100 φορές) δεν εμφάνιζαν υπέρταση, παχυσαρκία ή αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία[66]. Επιπλέον, παρότι τα παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΙ και ΜΣ όλοι οι παχύσαρκοι δεν αναπτύσσουν ΑΙ [49,52]. Στα παχύσαρκα άτομα τα κύτταρα του λιπώδους ιστού είναι περισσότερα[67,68,69], μεγαλύτερα και ανθεκτικά στην αντιλιπολυτική δράση της ινσουλίνης[70]. Αυτό επάγει αυξημένη έκκριση μη εστεροποιημένων ελεύθερων λιπαρών οξέων (NEFA) τόσο κατά τη νηστεία όσο και μεταγευματικά (σε αντίθεση με ότι συμβαίνει υπό φυσιολογικές συνθήκες εξαιτίας της δράσης της ινσουλίνης) και ως εκ τούτου αυξημένη προσφορά λιπαρών οξέων στους ιστούς (ήπαρ, μυς)[71]. Η αύξηση της προσφοράς ελεύθερων λιπαρών οξέων στους μυς έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη αντίστασης του μυϊκού ιστού στη δράση της ινσουλίνης[72](μυϊκή ΑΙ), ωστόσο ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι καλά τεκμηριωμένος. Σύμφωνα με την υπόθεση του Randle[73], η αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων από τα κύτταρα αναστέλλει την οξείδωση της γλυκόζης μέσω δύο μηχανισμών. Πρώτον, η αύξηση του ακετυλο-συνένζυμο Α (CoA) αναστέλλει την διυδρογενάση του πυρουβικού (PDH) και η αύξηση των επιπέδων του κιτρικού οξέος αναστέλλει την κινάση της φωσφοροφρουκτόζης (PFK), έχοντας ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση της οξείδωσης της γλυκόζης. Δεύτερον, η αύξηση των επιπέδων του κιτρικού οξέος επηρεάζει τη σύνθεση του μαλονύλ-CoA, το οποίο είναι πολύ σημαντικό για την οξείδωση των λιπαρών οξέων[74]. Η μείωση της οξείδωσης των λιπαρών οξέων προκαλεί την ενεργοποίηση αναστολέων της ινσουλίνης. Ωστόσο και άλλοι μηχανισμοί ενδέχεται να συμβάλλουν στην αντίσταση του μυϊκού ιστού στην δράση της ινσουλίνης όπως η περίσσεια των κυτταροκινών[75], επίκτητες μιτοχονδριακές διαταραχές της οξείδωσης των λιπαρών οξέων[76] καθώς και γενετικές διαταραχές[77]. Στο ήπαρ η αυξημένη προσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων διαταράσσει τον ηπατικό μεταβολισμό (ηπατική ΑΙ) και προκαλεί αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης

και αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία είτε άμεσα είτε έμμεσα[78]. Αναλυτική αναφορά για την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία θα ακολουθήσει στη συνέχεια.

Ο λιπώδης ιστός μέχρι πρόσφατα εθεωρείτο παθητικός χώρος αποθήκευσης του λίπους, ωστόσο πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι πρόκειται για ένα πολύπλοκο ενδοκρινές όργανο. Η παραγωγή διαφόρων ενζύμων, ορμονών και πρωτεϊνών (αδιποκίνες) όπως η λεπτίνη (leptin), ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), η αδιπονεκτίνη (adiponectin) και η ρεσιστίνη (resistin) εμπλέκονται με ποικίλους τρόπους στον μεταβολισμού του οργανισμού και την ανάπτυξη του ΜΣ[79,80,81]. Αυτές οι πρωτεΐνες αυξάνονται (με εξαίρεση την αδιπονεκτίνη) στην παχυσαρκία, στην ΑΙ, στον ΣΔ ΙΙ και στην ΚΑΝ [82,83,84].

Αναλυτικότερα, η λεπτίνη διαδραματίζει σημαντικότατο ρόλο στην ρύθμιση του βάρους. Προκαλεί μείωση της πρόσληψης τροφής μέσω της διπλής δράσης της στον υποθάλαμο, μειώνοντας την παραγωγή του νευροπεπτιδίου Υ (μια από τις πιο ορεξιογόνες ουσίες) και αυξάνοντας την παραγωγή της ορμόνης alpha-MSH η οποία αναστέλλει την πρόσληψη τροφής[85,86,87]. Η συσχέτισή της με διαβητογένεση είναι πολύ ισχυρή καθώς έχει παρατηρηθεί ότι ποντίκια με υπερλεπτιναιμία εμφάνιζαν ΣΔ ΙΙ[88]. Επιπλέον, η κυκλοφορούσα λεπτίνη προάγει την φλεγμονώδη αντίδραση του οργανισμού μέσω των Τ-λεμφοκυττάρων ενώ φαίνεται ότι έχει και προθρομβωτική δράση[89,90]. Η αδιπονεκτίνη μειώνει την αντίσταση των ιστών στην δράση της ινσουλίνης και ενδέχεται να διαδραματίζει αντιδιαβητικό, αντιαθηρογόνο καθώς και αντιφλεγμονώδη ρόλο[91,92]. Ο αναστολέας του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1) αναστέλλει το μηχανισμό της ινωδόλυσης και συνδέεται με την ΑΙ[93]. Στα παχύσαρκα άτομα η έκκριση του PAI-1 είναι αυξημένη γεγονός που οδηγεί σε θρομβωτική διάθεση[94]. Η ρεσιστίνη τέλος παρεμβαίνει στη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ και τους μυς[95].

Εκτός από τις αδιποκίνες, ο λιπώδης ιστός εκκρίνει κυτταροκίνες[96] με σημαντικότερες εξ' αυτών τον TNFα[97,98,99,100,101] και την IL-6[102,103,104], οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παχυσαρκία και την ΑΙ. Επιπρόσθετα συμβάλλουν στη δημιουργία της χρόνιας ήπιας φλεγμονώδους απάντησης η οποία προκαλεί ενεργοποίηση του τοιχώματος των αρτηριών η οποία επάγει την αστάθεια και ρήξη των αθηρωματικών πλακών[105]. Εκτενής αναφορά για το ρόλο του TNFα θα ακολουθήσει στη συνέχεια.

Αθηρογόνος Δυσλιπιδαιμία

Η δυσλιπιδαιμία είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΜΣ[106] και μπορεί να συνοψιστεί στα εξής: α) αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων προς το ήπαρ, β) αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, γ) αυξημένη συγκέντρωση μικρών πυκνών μορίων LDL χοληστερόλης, δ) μειωμένη συγκέντρωση HDL χοληστερόλης και ε) αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β (apo B).*(Σχήμα 1.3)*

Αναλυτικότερα τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων οφείλονται στην αδυναμία ενσωμάτωσης και κατά συνέπεια τη μειωμένη δέσμευση και συγκράτηση τους (ανεπαρκής εστεροποίηση) από τον λιπώδη ιστό[106]. Εναλλακτικά, η AI μπορεί να έχει το ίδιο αποτέλεσμα. Αμφότερες οι παραπάνω διαταραχές οδηγούν σε αυξημένη ροή λιπαρών οξέων προς το ήπαρ. Η αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων από την περιφέρεια προς το ήπαρ σε περιπτώσεις με AI οδηγεί σε ηπατική σύνθεση τριγλυκεριδίων, η οποία με τη σειρά της προκαλεί τη συγκέντρωση και έκκριση μορίων πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (VLDL) που περιέχουν τριγλυκερίδια[106]. Η σπλαγχνική παχυσαρκία και η αυξημένη ενδοκοιλιακή συγκέντρωση λίπους έχει δειχτεί ότι προηγούνται της ανάπτυξης AI. Η αυξημένη AI φαίνεται να αποτελεί τον πρόδρομο 2 γεγονότων: 1) Τα σπλαγχνικά λιποκύτταρα είναι πιο ευαίσθητα στις μεταβολικές επιδράσεις των λιπολυτικών ορμονών[107]. Αυτή η λιπολυτική δράση των ορμονών προκαλεί μία αυξημένη απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων στην πυλαία κυκλοφορία που εξυπηρετεί ως ηπατικό υπόστρωμα για τη σύνθεση τριγλυκεριδίων και των εμπλουτισμένων με τριγλυκερίδια VLDLs. 2) Αυξανόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής apo B, κύριας συστατικής πρωτεΐνης της LDL, και ως συνέπεια στην αύξηση της σύνθεσης και έκκρισης VLDL μορίων που περιέχουν τριγλυκερίδια[108]. Είναι πιθανόν ότι η αύξηση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο ΜΣ έχει πολλαπλές αιτίες και δεν προκαλείται απλώς από την αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων προς το ήπαρ. Τα μόρια VLDL που περιέχουν τριγλυκερίδια υδρολύονται στο πλάσμα από τη λιπρωτεϊνική λιπάση και παράγουν μέσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες. Τα τριγλυκερίδια στις μέσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες υδρολύονται περαιτέρω, σχηματίζοντας έτσι LDL μόρια[109]. Οι εστέρες της χοληστερόλης των LDL ανταλλάσσονται με τριγλυκερίδια των VLDL, μέσω της πρωτεΐνης μεταφοράς του εστέρα της χοληστερόλης και τελικά σχηματίζονται μικρά πυκνά μόρια LDL. Τα μικρά πυκνά μόρια LDL σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο[110,111] και πολλές μελέτες

έχουν δείξει ότι έχουν προαθηρογόνες ιδιότητες όπως: α) μειωμένο ρυθμό απομάκρυνσης από την κυκλοφορία μέσω των LDL υποδοχέων, β) αυξημένη δέσμευση από το αρτηριακό τοίχωμα, γ) αυξημένη τάση προς οξείδωση[112].

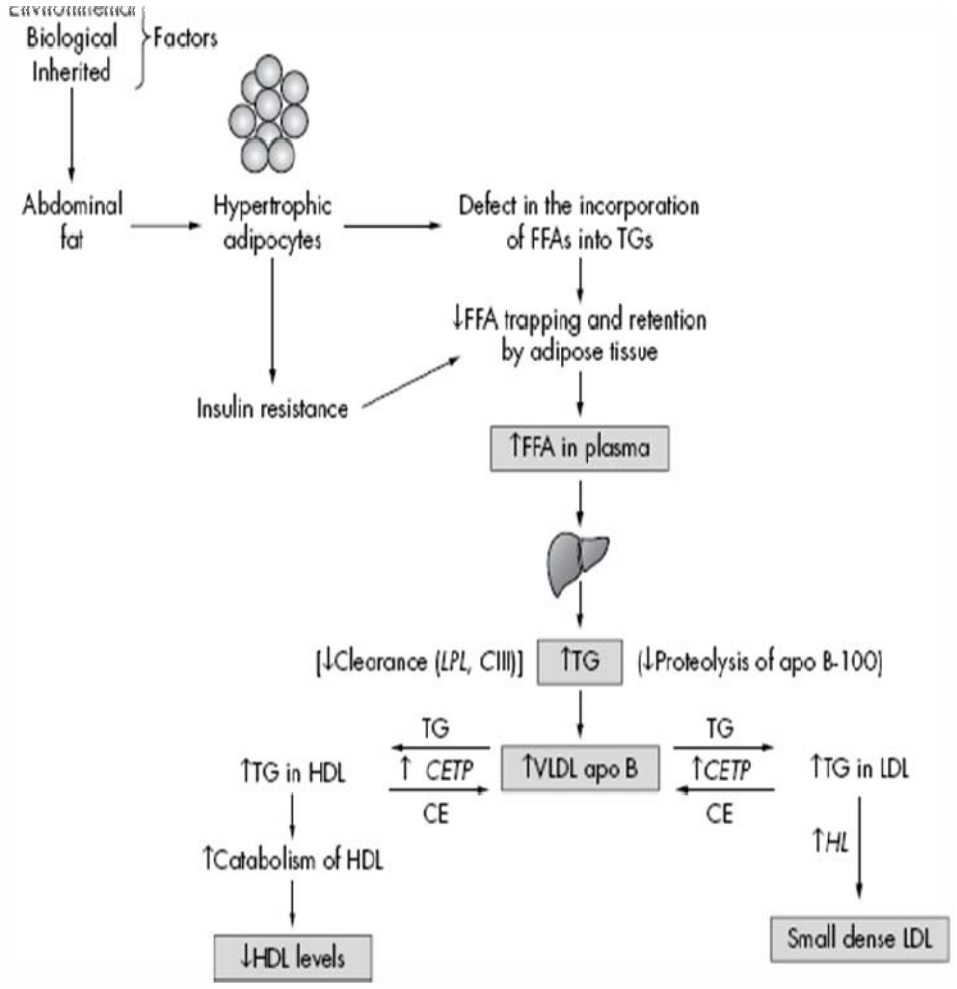
Η χαμηλή συγκέντρωση HDL χοληστερόλης στους ασθενείς με ΜΣ συχνά θεωρείται συνέπεια των αυξημένων τριγλυκεριδίων[109]. Μέσω της πρωτεΐνης μεταφοράς του εστέρα της χοληστερόλης γίνεται ανταλλαγή τριγλυκεριδίων και εστέρων της χοληστερόλης μεταξύ VLDL και HDL μορίων, παράγωντας μόρια HDL πλούσια σε τριγλυκερίδια. Αυτά τα πλούσια σε τριγλυκερίδια μόρια HDL είναι πιο επιρρεπή στον καταβολισμό[113]. Μία άλλη πιθανή εξήγηση για τη διαμόρφωση χαμηλών επιπέδων HDL χοληστερόλης, είναι ότι η μεταβληθείσα ροή λιπιδίων στο ήπαρ, που οφείλεται στην ΑΙ, μπορεί να μειώσει την ηπατική παραγωγή απολιποπρωτεΐνης Α (apoA), κύρια συστατική πρωτεΐνη της HDL[114]. Εναλλακτικά, η ΑΙ μπορεί να προκαλέσει μειωμένη έκφραση της ATP συνδεόμενης πρωτεΐνης μεταφοράς (ATP-binding cassette transport protein), ενός μορίου κλειδιού, που μεσολαβεί στη μεταφορά κυτταρικών φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης στην apoA[115,116]. Απουσία επαρκούς εκροής χοληστερόλης, η apoA απομακρύνεται ταχύτερα από την κυκλοφορία μέσω των νεφρών. Αυτό έχει ως συνέπεια χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης στο πλάσμα[106].

Τα άτομα που πάσχουν από ΜΣ, ακόμα και αν έχουν φυσιολογικά επίπεδα τριγλυκεριδίων νηστείας, συχνά παρουσιάζουν παθολογική απάντηση σε λιπαρό γεύμα [117,118]. Υπό συνθήκες ΑΙ, η αντιλιπολυτική δράση της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό είναι πολύ ασθενής [119]. Επίσης, η ΑΙ μειώνει την έκφραση των LDL υποδοχέων [120] και αυξάνει τη σύνθεση χοληστερόλης και την έκκριση VLDL από το ήπαρ[121]. Τα γεγονότα αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του ανταγωνισμού μεταξύ των χυλομικρών και των καταλοίπων VLDL για τους ηπατικούς υποδοχείς. Με τον τρόπο αυτό ελαττώνεται η απορρόφηση των καταλοίπων των χυλομικρών, τα οποία αποτελούν τις λιποπρωτεΐνες που κυρίως σχηματίζονται μεταγευματικά[117,122]. Μία άλλη πιθανή εξήγηση της μεταγευματικής λιπαιμίας σε ασθενείς με ΜΣ είναι η εξής: η αυξημένη απορρόφηση χοληστερόλης από το έντερο έχει ως συνέπεια τη μείωση της σύνθεσής της από το ήπαρ και κατ' επέκταση τη μειωμένη έκκριση VLDL, καθώς και την υπερέκφραση των LDL υποδοχέων[117,123]. Η υπερέκφραση των LDL υποδοχέων μπορεί να προκαλέσει την απομάκρυνση των καταλοίπων των χυλομικρών και των VLDL. Σε άτομα με ΜΣ, η μεταγευματικά αυξημένη ηπατική σύνθεση χοληστερόλης

και η μειωμένη απορρόφησή της από το έντερο έχουν ως συνέπεια τη μη ελάττωση του καταβολισμού των καταλοίπων των τριγλυκεριδίων[117].

Διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης

Η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης και την μείωση της πρόσληψης και του μεταβολισμού της από τους ευαίσθητους στην ινσουλίνη ιστούς (μυς, λιπώδης ιστός). Προκειμένου να αντιρροπισθεί η ατελής δράση της ινσουλίνης τροποποιείται η έκκριση (τα β-παγκρεατικά κύτταρα εκκρίνουν περισσότερη ινσουλίνη) και η αποβολή της προκειμένου να διατηρηθεί η ευγλυχαιμία. Ωστόσο, η παρατεταμένη υπερέκκριση οδηγεί στην εξάντληση των β-παγκρεατικών κυττάρων. Παράλληλα τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ενώ αρχικώς προάγουν την έκκριση της ινσουλίνης, η παρατεταμένη έκθεση σε αυξημένες συγκεντρώσεις (λιποτοξικότητα) προκαλεί μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης μέσω διαφόρων μηχανισμών[123,124,125,126]. Επίσης η ίδια η ινσουλίνη μέσω μηχανισμών ανατροφοδότησης (feedback) προκαλεί την έκκρισή της[127,128]. Όταν οι πιο πάνω μηχανισμοί αντιρρόπησης αποτύχουν τότε τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα αρχίζουν να αυξάνονται και αναπτύσσεται αρχικώς διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και αργότερα ΣΔ ΙΙ[129].



Σχήμα 1.3 Δυσλιπιδαιμία στο μεταβολικό σύνδρομο

Η δυσλιπιδαιμία στο μεταβολικό σύνδρομο χαρακτηρίζεται από την αυξημένη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων προς το ήπαρ, τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων, την αυξημένη συγκέντρωση μικρών πυκνών μορίων LDL, τη μειωμένη συγκέντρωση HDL χοληστερόλης και τα αυξημένα επίπεδα απολιποπρωτεΐνης Β

FFA: free fatty acid; TG: triglyceride; LPL: lipoprotein lipase; apo: apolipoprotein; HDL: high density lipoprotein; CETP: cholesterol ester transfer protein; CE: cholesterol ester; VLDL: very low density lipoprotein; HL: hepatic lipase

Αρτηριακή Υπέρταση

Η αιτιολογία της αρτηριακής υπέρτασης στα άτομα με ΜΣ φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική[130, 131], ωστόσο οι μηχανισμοί πρόκλησης της δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Η ΑΙ προκαλεί υπέρταση μέσω κατακράτησης νατρίου και διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η παχυσαρκία επίσης, συνδέεται ισχυρά με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης είτε άμεσα ή είτε έμμεσα μέσω της προκαλούμενης ΑΙ. Ακόμη η αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγεί σε λειτουργικές διαταραχές του ενδοθηλίου, οι οποίες με την πάροδο του χρόνου προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης[132]. Τέλος, σε παχύσαρκα σκυλιά παρατηρήθηκε συσσώρευση περινεφρικού λίπους το οποίο συμπίεζε τους νεφρούς, προκαλώντας ενδεχομένως νεφρική δυσλειτουργία, αύξηση της έκκρισης ρενίνης και αρτηριακή υπέρταση[130,131].

Θρομβωτική διάθεση

Τα άτομα με ΜΣ παρουσιάζουν ποικίλες διαταραχές των μηχανισμών αιμόστασης/ινωδόλυσης[133,134,135]. Αυτές οι διαταραχές εμπλέκονται στην διαδικασία της αθηρογένεσης και στην εμφάνιση και βαρύτητα των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων. Από τις σημαντικότερες διαταραχές που παρατηρούνται είναι η αύξηση των επιπέδων του PAI-1 και του ινωδογόνου. Επίσης διάφοροι άλλοι παράγοντες φαίνεται ότι είναι αυξημένοι στο ΜΣ όπως: οι παράγοντες VII, VIII, IX, X, XIII A και B, τα κλάσματα F1 και F2 της προθρομβίνης, η α2-αντιπλασμίνη, καθώς και ο παράγοντας von Willebrand.

1.1.7 Φλεγμονή και ΜΣ

Πολυάριθμες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν τον σημαντικότατο ρόλο που διαδραματίζει η φλεγμονή στο ΜΣ[136,137,138]. Διάφορες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ΑΙ όχι μόνο συνδέεται με πλειάδα φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, TNFα) αλλά είναι και το άμεσο αποτέλεσμα αυτού του φλεγμονώδους φορτίου[139]. Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο TNFα, ασκούν αρνητική δράση (downregulation) στην έκφρασή του γονιδίου του GLUT 4 (μεταφορέα της γλυκόζης) προκαλώντας μειωμένη μεταφορά της γλυκόζης. Εμπλέκονται επίσης στην ανάπτυξη ΑΙ παρεμποδίζοντας τη διαβίβαση

του σήματος της ινσουλίνης είτε μέσω αναστολής της αυτοφωσφορυλίωσης του υποδοχέα της ινσουλίνης[140], είτε κυρίως μέσω φωσφορυλίωσης του IRS-1 σε θέση σερίνης[141]. Η IL-6 εμποδίζει τη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης στα ηπατοκύτταρα. Αυτή η δράση της φαίνεται να αφορά την πρωτεΐνη SOCS-3, η οποία συνδέεται με την ΑΙ και εμποδίζει την αυτοφωσφορυλίωση της, την φωσφορυλίωση του IRS-1 σε θέση σερίνης και την σύνδεση της p85 υποομάδας του PI-3K στον IRS-1 προκαλώντας την ενεργοποίηση του Akt[142]. Η λεπτίνη που παράγεται από το λιπώδη ιστό συμβάλει στην ανάπτυξη ΑΙ μέσω φωσφορυλίωσης του IRS-1 σε θέση σερίνης[143].

Ο ρόλος των φλεγμονωδών κυτταροκινών στην ανάπτυξη ΑΙ είναι πολύ σημαντικός για τους ακόλουθους δύο λόγους. Πρώτον, συνδέει το λιπώδη ιστό, μια σημαντική πηγή φλεγμονωδών κυτταροκινών στους ασθενείς με κοιλιακή παχυσαρκία[144], με την ΑΙ και το ΜΣ και δεύτερον θα μπορούσε να εξηγήσει την ισχυρή σύνδεση των χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων (όπως η ΡΑ) με το ΜΣ και την ΚΑΝ.

1.1.8 Θεραπεία

Δεοδομένης της ισχυρής συσχέτισης του ΜΣ με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑΝ και ΣΔ ΙΙ, η ανάγκη λήψης αποτελεσματικών μέτρων για την αντιμετώπισή του είναι σημαντική. Ιδιαίτερη βαρύτητα θα πρέπει να δοθεί στην πρόληψη και στην εξατομικευμένη θεραπεία όλων των παραμέτρων του ΜΣ.

Η αντιμετώπιση των ατόμων με ΜΣ καθορίζεται κυρίως με βάση τον 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, υπολογιζόμενο βάσει του FRS. Εάν ο 10ετής κίνδυνος είναι χαμηλός αρκεί η τροποποίηση συνηθειών του τρόπου ζωής, ενώ εάν ο 10ετής κίνδυνος είναι υψηλός, επιπρόσθετα στην τροποποίηση συνηθειών του τρόπου ζωής απαιτείται η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση των παραμέτρων του ΜΣ [47]. Η μείωση του σωματικού βάρους και η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της αντιμετώπισης του ΜΣ. Παρότι η αλλαγή του τρόπου ζωής μπορεί να μην τροποποιεί τόσο πολύ όσο ένα συγκεκριμένο φάρμακο κάποιον παράγοντα κινδύνου, το όφελος έγκειται στη μέτρια μείωση όλων των μεταβολικών διαταραχών του ΜΣ (αρτηριακή πίεση, λιπιδαιμικό προφίλ και γλυχαιμικό έλεγχο)[16,145]. Όλα τα άτομα με ΜΣ πρέπει να επιμείνουν σε ένα σύνολο διαιτητικών αρχών όπως τη μείωση της κατανάλωσης κεκορεσμένων λιπών και την αύξηση της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών[47]. Η θερμιδική πρόσληψη πρέπει να μειωθεί κατά

500-1000 θερμίδες ημερησίως προκειμένου να έχουμε απώλεια περί του 0.5-1 κιλού εβδομαδιαίως, ενώ ένας λογικός στόχος για τα περισσότερα άτομα είναι η 30λεπτη ημερήσια μέτρια άσκηση, όπως το περπάτημα, για τουλάχιστον 5 ημέρες ανά εβδομάδα[145]. Προγράμματα πρόληψης του διαβήτη στις Η.Π.Α καθώς και τα αποτελέσματα φινλανδικής μελέτης έδειξαν ότι μια μικρή μείωση του σωματικού βάρους κατά 10% σε συνδυασμό με κανονική σωματική δραστηριότητα μείωσαν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κατά περίπου 50%[146,147].

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση στοχεύει στην επιθετική αντιμετώπιση των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου ΚΑΝ όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η παχυσαρκία και η υπεργλυχαιμία. Η δυσλιπιδαιμία αντιμετωπίζεται κυρίως με χορήγηση στατινών και εναλλακτικά φιμπρατών. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης ή ατορβαστατίνης σε άτομα με ΜΣ ήταν ικανή ώστε το 50% των συμμετεχόντων να μην ικανοποιεί τα διαγνωστικά κριτήρια του ΜΣ μετά από 36 εβδομάδες[148]. Οι Pyorala και *συν.* βρήκαν ότι η χορήγηση σιμβαστατίνης μείωσε τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε μη διαβητικούς ασθενείς με ή χωρίς ΜΣ[149]. Επίσης, η χορήγηση φλουβαστατίνης μείωσε σημαντικά όχι μόνο τα τριγλυκερίδια, την ολική και LDL χοληστερόλη, αλλά και την ινσουλίνη νηστείας[150]. Επιπλέον, οι στατίνες εκτός από την υπολιπιδαιμική δράση τους φαίνεται να έχουν πλειοτροπική δράση στο ενδοθήλιο, στους μηχανισμούς αιμόστασης/ινωδόλυσης και στη φλεγμονώδη διαδικασία[151]. Παρότι, τα στοιχεία για τον ρόλο των φιμπρατών στο ΜΣ είναι περιορισμένα φαίνεται ότι η χορήγησή τους μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς με ΜΣ [152].

Όσον αφορά την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, η ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί συχνά να ελεγχθεί με αλλαγή του τρόπου ζωής. Εάν τα αποτέλεσμα δεν είναι ευνοϊκά η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων είναι απαραίτητη[153]. Παρότι οι πλειοψηφία των μελετών θεωρούν τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τις σαρτάνες ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τα άτομα με ΜΣ, ιδίως όταν συνυπάρχει και ΣΔ ΙΙ[154], το ζήτημα του αποτελεσματικότερου φαρμάκου δεν έχει διευκρινιστεί. Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατα δημοσιευμένης μελέτης απέτυχαν να υποστηρίξουν την ανωτερότητα των α-αποκλειστών, των αναστολέων ασβεστίου και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου έναντι των διουρητικών στα άτομα με ΜΣ, παρά το ευνοϊκότερο μεταβολικό προφίλ αυτών των φαρμάκων[155].

Όσον αφορά την αντιμετώπιση της ΑΙ έχουν χρησιμοποιηθεί η μετφορμίνη και θειαζολιδινεδιόνες (TZD). Ωστόσο περαιτέρω έρευνα χρειάζεται για να διευκρινίσει κατά πόσον η ανωτέρω θεραπεία θα έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη της ΚΑΝ στο σύνολο των ατόμων με ΜΣ ή σε ένα υποσύνολο αυτών. Μέχρι να αποσαφηνιστεί πλήρως το ζήτημα θα πρέπει το βάρος να δοθεί στην αντιμετώπιση των καθιερωμένων παραγόντων κινδύνου. Προκαταρκτικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η μετφορμίνη και οι TZDs μειώνουν τον κίνδυνο για ΣΔ ΙΙ στα άτομα με IFG ή IGT[147,156] και βελτιώνουν την ευαισθησία της ινσουλίνης[157,158]. Επιπλέον, η χορήγηση μετφορμίνης σε σακχαροδιαβητικούς προκάλεσε μείωση της γλυκόζης νηστείας (22% έως 26%) και μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (1,2% έως 1,7%)[159,160]. Υπό έρευνα βρίσκονται και άλλοι παράγοντες, όπως οι αγωνιστές των PPARδ, που φαίνεται να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στον μεταβολισμό του ήπατος, των μυών και του λιπώδους ιστού[161]. Αυτοί οι παράγοντες δρουν τόσο στους PPARγ όσο και στους PPARα, βελτιώνοντας ταυτόχρονα την ΑΙ, την ανοχή στη γλυκόζη, τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Έως ότου ολοκληρωθούν οι μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση, δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για το ΜΣ, ενώ η αντίληψη ότι η αντιμετώπιση της ΑΙ έχει ευεργετικά αποτελέσματα στο σύνολο των ασθενών με ΜΣ δεν τεκμηριώνεται με τα υπάρχοντα δεδομένα. Τέλος νεότερα δεδομένα που αφορούν τις πρωτεΐνες που εκκρίνονται από το λιπώδη ιστό (λεπτίνη, TNFα, IL-6, αδιπονεκτίνη) και την φλεγμονή, παράγοντες που συνδέονται ισχυρά με την αθηροσκλήρωση, την ΑΙ και το ΜΣ, θα μπορούσαν να αξιοποιηθούν στο μέλλον και να οδηγήσουν σε νέες θεραπευτικές κατευθύνσεις.

1.2 Ρευματοειδής αρθρίτιδα

1.2.1 Η νόσος

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι χρόνια φλεγμονώδης αρθρίτιδα με επιπολασμό περίπου 0.5-0.7 %[162]. Είναι αυτοάνοση νόσος που προσβάλλει κυρίως τις αρθρώσεις αλλά συνοδεύεται από συστηματική φλεγμονή και προσβολλή άλλων οργάνων (πνεύμονας, δέρμα, οφθαλμός). Μπορεί να προσβάλλει οποιαδήποτε άρθρωση, χαρακτηρίζεται από εμμένουσα και προοδευτική υμενίτιδα, προκαλώντας σημαντικό πόνο και καταστροφή της, καταλήγοντας στην παραμόρφωση της και σε λειτουργική ανικανότητα. Προσβάλλει συνήθως γυναίκες (αναλογία γυναικών:άνδρών 3:1) ηλικίας 40-60 ετών.

Αν και η αιτιολογία της δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, φαίνεται ότι πολλοί παράγοντες, όπως περιβαλλοντικοί, γενετικοί, ορμονικοί και ανοσολογικοί, διαδραματίζουνσημαντικό ρόλο. Παθολογική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος και ανεπάρκεια των ομοιοστατικών μηχανισμών ρύθμισης της φλεγμονής εμπλέκονται στην παθογένεια της. Στα πλαίσια των μηχανισμών αυτών τα κύτταρα που εμπλέκονται στην παρουσίαση και αναγνώριση των εξωγενών ή ενδογενών αντιγόνων (ιοί, περιβαλλοντικοί παράγοντες, αυτοαντιγόνα) ενεργοποιούνται και παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, με κυριότερες απ' αυτές τον TNFα και την IL-1. Η ενεργοποίηση άλλων κυττάρων όπως των ινοβλαστών, των μακροφάγων και των οστεοκλαστών επάγει τελικά την καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και προκαλεί διαβρώσεις των οστών.

Η έναρξη της ΡΑ μπορεί να είναι βαθμιαία ή οξεία. Στη βαθμιαία έναρξη συνήθη είναι τα γενικά συμπτώματα, όπως ανορεξία, απώλεια βάρους, αδυναμία, δεκατική πυρετική κίνηση, αρθραλγίες και τελικά εγκατάσταση της αρθρίτιδας με όλα τα φαινόμενα της φλεγμονής. Η οξεία έναρξη της νόσου χαρακτηρίζεται από αιφνίδια εγκατάσταση της αρθρίτιδας, που μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό. Με το πέρασμα του χρόνου, αν δεν γίνει έγκαιρη διάγνωση και άμεση θεραπευτική παρέμβαση, αναπτύσσονται οι αρθρικές κατστροφές της χρόνιας φλεγμονής με σοβαρές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι δομικές βλάβες προκαλούν εκτός του άλγους και σημαντική λειτουργική ανικανότητα και αναπηρία [163].

Η διάγνωση της ΡΑ είναι κλινική και η διαφορική διάγνωσή της από άλλα νοσήματα που προσβάλλουν τις αρθρώσεις γίνεται από το πρώτυπο της αρθρικής

προσβολής και την απουσία σημαντικής προσβολής άλλου οργάνου (πχ νεφροί, ήπαρ). Η ΡΑ τυπικά χαρακτηρίζεται από προσβολή πολλών αρθρώσεων (πολυαρθρική προσβολή) οι οποίες είναι ευαίσθητες, θερμές και διογκωμένες καθώς και από συμμετρική προσβολή τους. Συχνότερα προσβάλλονται οι αρθρώσεις του καρπού και οι εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις των χεριών ενώ μπορεί να προσβληθούν οι ώμοι, οι αγκώνες, τα ισχία, τα γόνατα, οι ποδοκνημικές αρθρώσεις και οι αρθρώσεις των άκρων ποδών. *(Εικόνα 1.1)*

Εκτός από τις αρθρώσεις, η ΡΑ μπορεί να προσβάλλει και άλλα όργανα (εξωαρθρικές εκδηλώσεις). Οι συνηθέστερες κατά σειρά συχνότητας εξωαρθρικές εκδηλώσεις είναι: η αναιμία, τα υποδόρια οζίδια, το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, το σύνδρομο Sjögren (ξηροφθαλμία και ξηροστομία), η σκληρίτιδα, η διάμεση πνευμονική ίνωση, η πλευρίτιδα, η αγγειίτιδα και η περικαρδίτιδα.

Η διάγνωση της ΡΑ βασίζεται στην συναξιολόγηση κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων. Το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) έχει ορίσει κριτήρια για τη διάγνωση της νόσου από το 1987[164]. Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση του νοσήματος θα πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 4 από τα 7 συνολικά κριτήρια της ανωτέρω ταξινόμησης. *(Πίνακας 1.3)*. Ωστόσο τα κριτήρια αυτά χρησιμοποιούνται ως κριτήρια ταξινόμισης και όχι για τη διάγνωση της νόσου στην κλινική πράξη.

Καθώς πρόκειται για ένα χρόνιο νόσημα που χαρακτηρίζεται από εξάρσεις και υφέσεις, έχουν καθιερωθεί συστήματα αξιολόγησης της ενεργότητας της νόσου, που χρησιμεύουν στην παρακολούθηση των ασθενών και στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Ένα από τα πιο αποδεκτά συστήματα αξιολόγησης της ενεργότητας της ΡΑ είναι ο δείκτης DAS28 (Disease Activity Score). Πρόκειται για έναν αθροιστικό δείκτη που βασίζεται σε κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, το άθροισμα των οποίων ορίζει έναν αριθμητικό δείκτη που αντιπροσωπεύει το βαθμό ενεργότητας της νόσου. Ο DAS 28 υπολογίζεται από τον αριθμό των διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων (από 28 προεπιλεγμένες αρθρώσεις), τη σφαιρική εκτίμηση του ασθενούς και την ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ)[165].

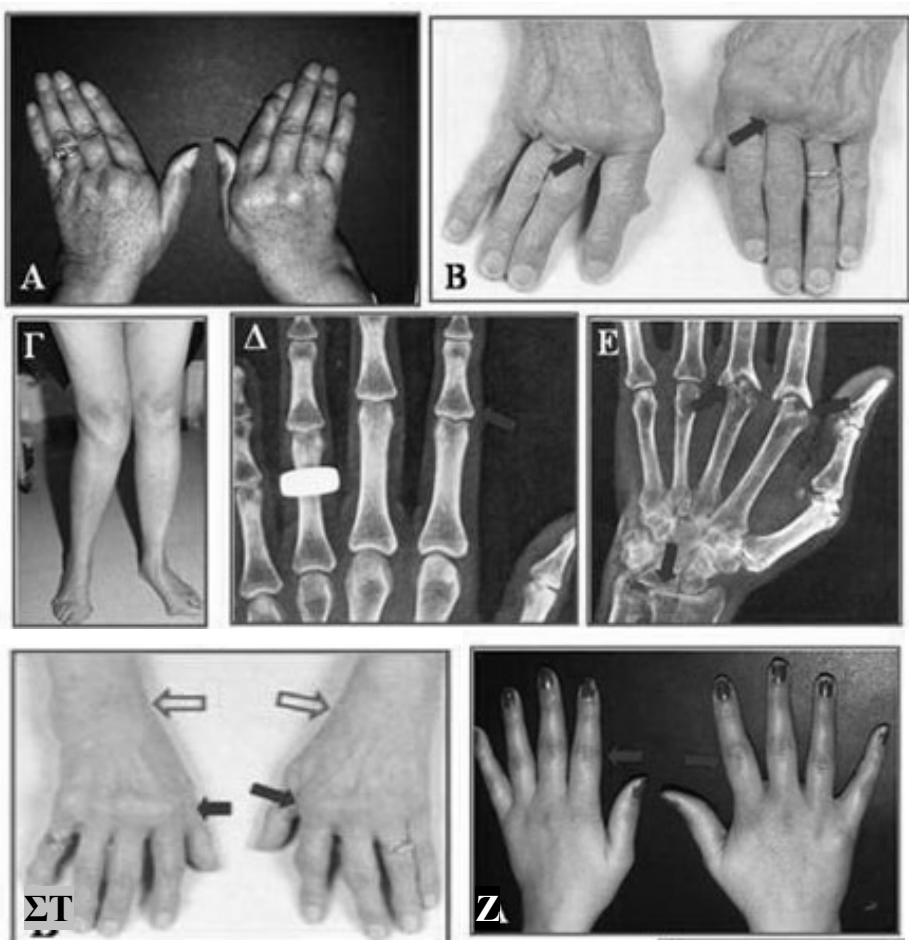
Αν και δεν υπάρχει μόνιμη ίαση για την ΡΑ, με σωστή και έγκαιρη αγωγή η νόσος αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά στην πλειονότητα των ασθενών. Οι κύριοι θεραπευτικοί στόχοι στη ΡΑ είναι: η πλήρης ύφεση της νόσου, ο έλεγχος των συμπτωμάτων, η πρόληψη της βλάβης των αρθρώσεων των κινητικών διαταραχών και της αναπηρίας. Οι σύγχρονες θεραπευτικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν την χορήγηση

φαρμάκων, την εκπαίδευση του ασθενούς, τα προγράμματα φυσικής άσκησης καθώς και κοινωνικής και ψυχολογικής υποστήριξης, προσφέροντας στους περισσότερους ασθενείς μια δραστήρια και παραγωγική ζωή[166].

Τα τελευταία χρόνια σημειώθηκαν σημαντικές πρόοδοι στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της νόσου καθώς επίσης και στη βιοτεχνολογία. Οι εξελίξεις αυτές είχαν ως αποτέλεσμα την δημιουργία και εισαγωγή στη θεραπευτική της ΡΑ νεότερων φαρμάκων, όπως οι βιολογικοί παράγοντες. Έτσι με την κατάλληλη χρησιμοποίηση των φαρμάκων είναι σήμερα εφικτή η επίτευξη των παραπάνω στόχων της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΡΑ.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΡΑ ανήκουν στις ακόλουθες ομάδες: α) τα αναλγητικά, β) τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη**,** γ) τα κορτικοστεροειδή, δ) τα τροποποιητικά της νόσου, τα οποίατροποποιούν τη φυσική πορεία της ΡΑ αναστέλλοντας την εξέλιξή της και περιλαμβάνουν την μεθοτρεξάτη, τη λεφλουνομίδη, την κυκλοσπορίνη, την σουλφασαλαζίνη, την πενικιλλαμίνη και την υδροξυχλωροκίνη. Τέλος, στα τροποποιητικά της νόσου ανήκουν και οι βιολογικοί παράγοντες και περιλαμβάνουν το infliximab, το etanercept, το adalimumab, το rituximab και το abatacept. Η φαρμακευτική αγωγή της ΡΑ στηρίζεται στην άμεση χορήγηση των τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων και στην πορεία της νόσου συχνά συνδυασμού αυτών.

Τα τελευταία χρόνια η παθογένεια της ΡΑ αποτέλεσε αντικείμενο εντατικής έρευνας. Η έρευνα στοχεύει στη διερεύνηση των βασικών διαταραχών του ανοσολογικού συστήματος, στην ταυτοποίηση γονιδίων που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου και την επίδραση του περιβάλλοντος (πχ κάπνισμα). Τελικός στόχος είναι η δημιουργία νέων αποτελεσματικών θεραπειών με αποδεκτή ασφάλεια, καθώς και νέων διαγνωστικών μεθόδων με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα.



Εικόνα 1.1 Ειδικά χαρακτηριστικά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Α:Παραμόρφωση χεριών και ωλένια απόκλιση δακτύλων, Β:Υπεξαρθρήματα μετακάρποφαλαγγικών αρθρώσεων (βέλη), Γ:Παραμόρφωση (ΔΕ) γόνατος και ποδιών, Δ: Περιαρθρική οστεοπόρωση (βέλη), Ε: Φθορά αρθρικού χόνδρου και διαβρώσεις οστών (βέλη) ΣΤ: Διόγκωση πηχεοκαρπικών αρθρώσεων (βέλη) Ζ: Διόγκωση εγγύς μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων (βέλη)

Πίνακας 1.3 Διαγνωστικά κριτήρια της ΡΑ σύμφωνα με το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας(1987) *

Κριτήριο	Ορισμός
1.Πρωινή δυσκαμψία αρθρώσεων	≥ 1 ώρα
2.Αρθρίτιδα σε τουλάχιστον 3 αρθρώσεις	Οίδημα αρθρώσεων ή ύδραρθρο σε τουλάχιστον 3 από τις εξής 14 εντοπίσεις:(ΔΕ) ή (ΑΡ) εγγύς μεσοφαλαγγικές, μετακαρποφαλαγγικές, αγκώνας, καρπός, γόνατο,αστράγαλος, μεταταρσοφαλαγγικές
3.Αρθρίτιδα των αρθρώσεων της άκρας χειρός	Οίδημα αρθρώσεων σε τουλάχιστον μία εντόπιση από τις ακόλουθες: μεσοφαλαγγικές, μετακαρποφαλαγγικές, αγκώνας
4. Συμμετρική αρθρίτιδα	Αμφοτερόπλευρη προσβολή των αρθρώσεων στις θέσεις που αναφέρονται στο κριτήριο 2
5.Ρευματικά οζίδια	Υποδόρια οζίδια
6.Ρευματοειδής παράγοντας	Παθολογικά επίπεδά του ρευματοειδής παράγοντα, με οποιανδήποτε μέθοδο προσδιορισμού της οποίας το αποτέλεσμα είναι θετικό σε < 5% των υγιών
7. Ακτινογραφικά ευρήματα	Ακτινογραφικά ευρήματα διαβρώσεων ή περιαρθρικής οστεοπενίας

**Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της ΡΑ θα πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 4 κριτήρια Τα κριτήρια 1 έως 4 πρέπει να υπάρχουν για τουλάχιστον 6 εβδομάδες. Οι ασθενείς με 2 κλινικές διαγνώσεις δεν αποκλείονται.*

1.2.2 Ρευματοειδής αρθρίτιδα και καρδιαγγειακή νόσος

Η ΡΑ σχετίζεται με αθηροσκλήρωση και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα[167,168,169,170,171,172]. Η ΚΑΝ ευθύνεται για το 50% όλων των θανάτων[167] στην ΡΑ και αποτελεί την συχνότερη αιτία θανάτου. Επίσης, φαίνεται ότι η αθηροσκλήρωση στη ΡΑ είναι πρωιμότερη σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό[173,174,175,176], ενώ η ΣΝ σε αυτούς τους ασθενείς συνήθως είναι κλινικά σιωπηλή[177]. Επίσης, οι ασθενείς με ΡΑ και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους συχνότερα υπέστησαν επαναλαμβανόμενο οξύ επεισόδιο είτε κατέληξαν σε σχέση με το γενικό πληθυσμό[172]. Επομένως η ΣΝ στους ασθενείς με ΡΑ είναι συχνότερη, πιο επιθετική και συνηθέστερα κλινικά σιωπηλή, σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα των ασθενών με ΡΑ παραμένει αμετάβλητη τις τελευταίες δεκαετίες[178], παρότι στον γενικό πληθυσμό τα τελευταία χρόνια έχει σημειώσει σημαντική μείωση[179]. Ως πιθανές αιτίες για αυτό το γεγονός θεωρούνται: η όψιμη διάγνωση της νόσου, τα επιβλαβή αποτελέσματα ορισμένων αντιρρευματικών φαρμάκων[180], η παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων της νόσου[181], η απουσία στρατηγικών πρόληψης της ΚΑΝ στους ασθενείς με ΡΑ[182] και η χρόνια φλεγμονώδης διαδικασία της νόσου[183].

Αν και η αιτιοπαθογένεια της αθηροσκλήρωσης στη ΡΑ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, ωστόσο φαίνεται να είναι σχετίζεται τόσο με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ[184,185] όσο και σε παράγοντες που σχετίζονται με τη ΡΑ. Από τους κλασσικούς παράγοντες, ο μόνος που φαίνεται να σχετίζεται με τη ΡΑ είναι η HDL χοληστερόλη, τα επίπεδα της οποίας είναι σαφώς χαμηλότερα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό [184,186,187,188,189,190,191].

Πρόσφατες μελέτες εστιάζουν στο ρόλο της φλεγμονής στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση στη ΡΑ[192,193,194,195,196,197,198]. Είναι γνωστό ότι τα Τ-λεμφοκύτταρα διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην παθογένεση της ΡΑ[199], ωστόσο νέα στοιχεία υποστηρίζουν την εμπλοκή τους στην δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας τόσο στη σταθερή στηθάγχη όσο και στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα[183,200,201,202]. Σε μία μελέτη μάλιστα βρέθηκε ότι το ποσοστό των ενεργοποιημένων Τ-λεμφοκυττάρων στην αθηρωματική πλάκα αυξάνεται ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου, από 2.2% στη σταθερή στηθάγχη σε 18,5% στο οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπογραμμίζοντας τον σημαντικότατο ρόλο του ανοσολογικού συστήματος στην κλινική έκφραση της ΣΝ[202].

Επίσης, μια υποομάδα Τ-λεμφοκυττάρων (CD4+CD28-) ανιχνεύθηκε σε αθηρωματικές πλάκες που είχαν υποστεί ρήξη σε αντίθεση με ότι συνέβαινε στις σταθερές πλάκες[200].

Υπάρχουν σημαντικά δεδομένα που στηρίζουν την συσχέτιση της χρόνιας φλεγμονής με την αθηρωματική νόσο. Φλεγμονώδεις δείκτες όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και κυτταροκίνες είναι αυξημένοι τόσο στη ΡΑ όσο και στα οξέα στεφανιαία σύνδρομα[203,204,205,206]. Οι συγκεντρώσεις της IL-6 σε υγιείς άνδρες, βρέθηκε ότι είχαν ισχυρή προγνωστική αξία για την μελλοντική ανάπτυξη εμφράγματος του μυοκαρδίου[207]. Επίσης η IL-6, όπως και ο TNFα, φαίνεται να εμπλέκονται στην ανάπτυξη ΑΙ[102], ενώ τα αυξημένα επίπεδα της συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ[103]. Η IL-6 ακόμη φαίνεται να αλληλεπιδρά με τα μόρια προσκόλλησης του ενδοθηλίου[208] και τη CRP[209]. Πέραν τούτων, αυξάνει την ηπατική παραγωγή των τριγλυκεριδίων, αναστέλλοντας τη δράση της λιποπρωτεΐνικής λιπάσης[210,211].

Όσον αφορά τη CRP, τα υψηλά επίπεδα της στο πλάσμα, τόσο στους υγιείς όσο και στους ασθενείς με σταθερή, ασταθή στηθάγχη και ΟΕΜ, συνδέονται με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα[212,213,214]. Υποστηρίζεται ότι τα αυξημένα επίπεδα της στο πλάσμα θα μπορούσαν να είναι ένα επιφαινόμενο[215], απεικονίζοντας είτε την φλεγμονώδη απάντηση των στεφανιαίων αγγείων σε μικροβιακούς παράγοντες (ιοί, βακτήρια)[216] είτε το φλεγμονώδες φορτίο που σχετίζεται με την έκταση και τη βαρύτητα της αθηροσκλήρωσης[217,218]. Η παρουσία όμως μορίων CRP σε αθηρωματικές πλάκες[219,220] καθώς και σε κύτταρα μυοκαρδίου που έχει υποστεί έμφραγμα[221] θα μπορούσαν να υποστηρίξουν την άμεση συμμετοχή της CRP στα καρδιαγγειακά επεισόδια. Τέλος, διάφορες μελέτες συνδέουν τα αυξημένα επίπεδα της CRP τόσο με την έκταση της ισχαιμίας[222] και του εμφράγματος του μυοκαρδίου[223,224], όσο και με τα επίπεδα των κυτταροκινών[225,226].

1.2.3 Ρευματοειδής αρθρίτιδα και μεταβολικό σύνδρομο

Η μελέτη του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΡΑ είναι περιορισμένη. Η πρώτη μελέτη που υποστήριξε την πιθανή σύνδεση τους, ήταν μια μελέτη σύγκρισης του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΡΑ και ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Οι ασθενείς με ΡΑ παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο για ΚΑΝ και μικρότερη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σχέση με τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα. Επίσης, η συσχέτιση που βρέθηκε μεταξύ της CRP και της ΑΙ (βασική παθοφυσιολογική διαταραχή του ΜΣ), συνέδεσε την οξεία φάση της νόσου (φλεγμονώδη διαδικασία) με την ΑΙ και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στους ασθενείς με ΡΑ[227]. Αρκετά έτη αργότερα η ίδια ομάδα διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με ΡΑ και υψηλές τιμές hsCRP (>1.92 mg/L) ανέπτυσσαν συχνότερα ΑΙ έναντι εκείνων με χαμηλότερα επίπεδα hsCRP[228]. Ωστόσο, σε πολυπαραγοντική ανάλυση, μόνο η κοιλιακή παχυσαρκία και η σφαιρική εκτίμηση του ασθενούς για τη νόσο συνδέονταν με την ΑΙ, σε αντίθεση με άλλους δείκτες ενεργότητας της νόσου (CRP, ΤΚΕ, DAS28).

Επίσης μελετήθηκε κατά πόσον η ΑΙ συσχετιζόταν με δείκτες αθηροσκλήρωσης όπως το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα (IMT) των καρωτίδων και την παρουσία αθηρωματικών πλακών και βρέθηκε ότι ο δείκτης QUICKI (δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη) συνδεόταν και με το IMT (R=-0.26, p=0.04) και με την παρουσία αθηρωματικών πλακών (p=0.03)[229]. Επίσης, σ' αυτήν την ομάδα ασθενών με ΡΑ (n=74, μέση ηλικία 55, 8 έτη) βρέθηκε ότι η επίπτωση του ΜΣ ήταν 14% σύμφωνα με τα κριτήρια του WHO και 19% βάσει των κριτηρίων της NCEP-ATP III. Ωστόσο, μόνο με την ταξινόμηση του WHO το ΜΣ συνδεόταν με το IMT (p=0.08 & 0.04 αντίστοιχα).

Οι Chung και συν. μελέτησαν την επίπτωση του ΜΣ - βάσει των κριτηρίων του WHO και του NCEP-ATP III - και την συσχέτισή του με την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων (με τη χρήση αξονικής τομογραφίας) σε ομάδα ασθενών με ΡΑ (n=154, μέση ηλικία 51 έτη) και σε ομάδα ελέγχου. Διαπίστωσαν ότι συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, οι ασθενείς με ΡΑ είχαν υψηλότερη επίπτωση του ΜΣ, είτε βάσει των κριτηρίων του WHO (p=0.001) είτε βάσει των κριτηρίων του NCEP-ATP III (p=0.03). Επίσης, η επίπτωση του ΜΣ στους ασθενείς με μακροχρόνια νόσο ήταν 42% ενώ στους ασθενείς με πρώιμη νόσο 30%, βάσει και των δύο ταξινομήσεων. Οι ασθενείς με ΜΣ, βάσει των κριτηρίων του WHO, είχαν υψηλότερο σκορ ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών, ο οποίος ήταν ανεξάρτητος από το φύλο και την ηλικία (OR=2, p=0.04)[230].

1.2.4 Επίδραση των αντιρρευματικών φαρμάκων στην καρδιαγγειακή νόσο

Όσον αφορά την επίδραση των αντιρρευματικών φαρμάκων στην ΚΑΝ φαίνεται ότι η πλειοψηφία των κλασσικών τροποποιητικών της ΡΑ φαρμάκων (DMARDs) και οι βιολογικοί παράγοντες έχουν ευεργετική δράση η οποία ασκείται μέσω ελέγχου της φλεγμονώδους διαδικασίας της νόσου. Αντιθέτως η χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φάρμακων (NSAID) και των αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης 2, μπορεί να αυξήσουν τη καρδιαγγειακή νοσηρότητα.

Όσον αφορά τα κλασσικά DMARDs τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών υποδεικνύουν τα θετικά τους αποτελέσματα στην ΚΑΝ. Οι Suissa και *συν.* διαπίστωσαν ότι η χρήση τους συνδεόταν με μειωμένο ποσοστό ανάπτυξης εμφράγματος του μυοκαρδίου[231]. Επίσης, σε ασθενείς με ΡΑ και ΑΙ που έλαβαν DMARDs, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ΑΙ, μέσω μείωσης της φλεγμονής[232,233]. Σε άλλη μελέτη ασθενών με ΡΑ, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έλαβαν ποτέ DMARDs[234], ενώ η μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ασθενών με ΡΑ έδειξε ότι η χρήση της μεθοτρεξάτης προκάλεσε σημαντική μείωση της καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας[233]. Στην μελέτη QUEST-RA η μακροχρόνια χρήση μεθοτρεξάτης, λεφλουνομίδης, σουλφασαλαζίνης, γλυκοκορτικοειδών και βιολογικών παραγόντων συνοδευόταν από μειωμένο κίνδυνο ΚΑΝ[235]. Αντιθέτως, οι Solomon και οι *συν.* βρήκαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν λεφλουνομίδη, κυκλοσπορίνη, αζαθειοπρίνη είχαν υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια[236].

Από την άλλη πλευρά ορισμένα από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία της ΡΑ ενδεχομένως να αυξάνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα. Πρόσφατες μελέτες διαπίστωσαν ότι ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου, αυξάνεται με τη χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φάρμακων και αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης 2[237,238]. Επίσης η μακροπρόθεσμη χρήση γλυκοκορτικοειδών συνοδευόταν από αυξημένο ποσοστό καρδιαγγειακών συμβαμάτων, πιθανόν λόγω της προκαλούμενης από την χρήση τους δυσλιπιδαιμίας[174,239]. Ωστόσο, οι Davis και *συν.* δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ της μακροχρόνιας λήψης γλυκοκορτικοειδών και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΡΑ που παρακολούθησαν για διάστημα 15 ετών, μετά από διόρθωση ως προς τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και

τους δείκτες ενεργότητας της PA[240]. Όσον αφορά την δράση των βιολογικών παραγόντων θα ακολουθήσει εκτενής αναφορά στη συνέχεια.

1.3 TNFα

1.3.1 Γενικά

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNFα), ή καχεκτίνη, είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται κυρίως από τα μακροφάγα καθώς και άλλα κύτταρα, μεταξύ των οποίων και τα λιποκύτταρα[241]. Θεωρείται βασικός ρυθμιστής της σύνθεσης, έκκρισης και δράσης άλλων κυτταροκινών και ασκεί πολλαπλές βιολογικές δράσεις σε διάφορους ιστούς[242]. *(Πίνακας 3.1)* Στο λιπώδη ιστό, ειδικότερα, ο TNFα ασκεί πολλαπλό ρυθμιστικό ρόλο στη βιολογία των λιποκυττάρων συμπεριλαμβανομένης της μεταγραφικής διαδικασίας, το μεταβολισμό της γλυκόζης και λιπιδίων, τη ρύθμιση του καταρράκτη μετάδοσης του σήματος διαφόρων ορμονών και την ανάπτυξη ΑΙ[243,244,245]. Ο βασικός ρόλος που διαδραματίζει στην εκδήλωση διαφόρων μεταβολικών ασθενειών όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η αθηροσκλήρωση είναι πλέον τεκμηριωμένος. Αυτό που μένει να διευκρινιστεί πλήρως είναι οι μοριακοί μηχανισμοί που μεσολαβούν για την εκδήλωση των δράσεων του.

Πίνακας 1.4 Συστηματικές δράσεις του TNFα σε οξεία και χρόνια έκθεση

Οξεία έκθεση - Υψηλή δόση	**Χρόνια έκθεση - Χαμηλή δόση**
Σοκ	Καρκίνος
Απελευθέρωση καταβολικών ορμονών	Παχυσαρκία
Ιστική βλάβη	Καταβολισμός πρωτεϊνών
Νέκρωση γαστρεντερικού	Αθηροσκλήρωση
Οξεία νεφροσωληναριακή νέκρωση	Αυτοάνοσα νοσήματα
Αιμορραγία επινεφριδίων	Αντίσταση στην ινσουλίνη
Διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη	Απελευθέρωση πρωτεϊνών οξείας φάσης
Πυρετός	Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

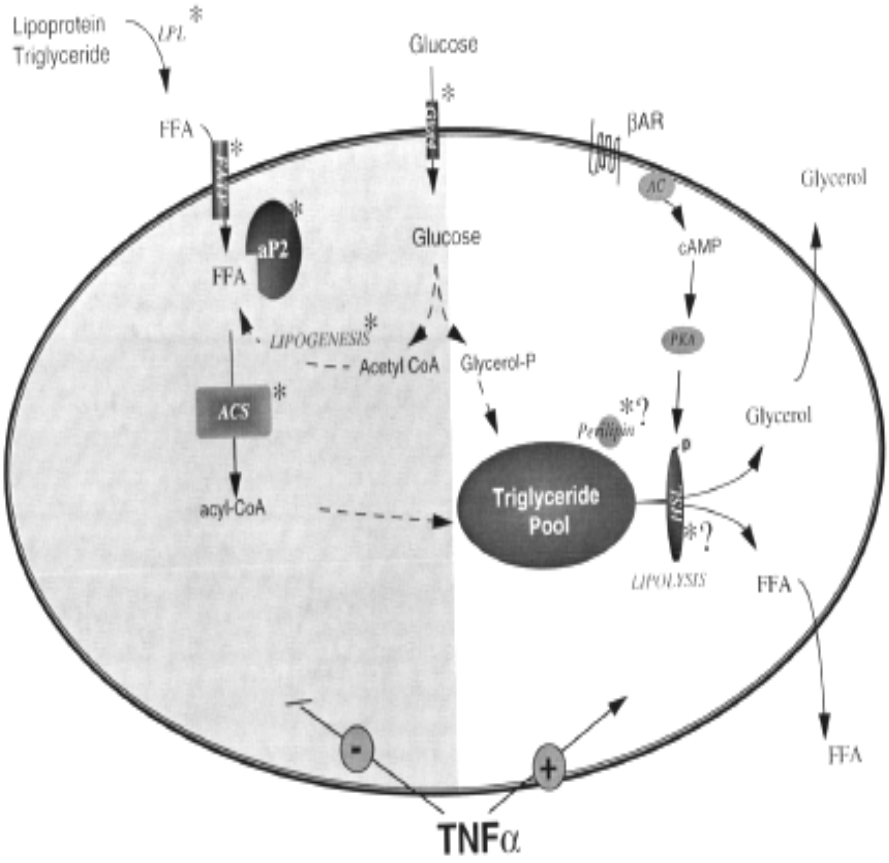
1.3.2 Υποδοχείς του TNFα

Ο TNFα συντίθεται ως μια 26-kDa διαμεμβρανική πρόδρομη κυτταροκίνη, η οποία υπόκειται σε πρωτεολυτική διάσπαση για τη δημιουργία ενός 17-kDa διαλυτού μορίου. Παρά τις διαφορές τους στο μέγεθος και οι δύο μορφές ευθύνονται για τις τοπικές και συστηματικές δράσεις του[246,247,248]. Ο TNFα συνδέεται με δύο υποδοχείς, τον τύπου1(TNFR1), ένα 55-kDa πεπτίδιο, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τις περισσότερες δράσεις του TNFα και τον τύπου 2 (TNFR2), ένα75-kDa πεπτίδιο. Οι εξωκυττάριοι επίτοποι των υποδοχέων έχουν αρκετές ομοιότητες, ωστόσο οι ενδοκυττάριοι παρουσιάζουν αρκετές διαφορές, οι οποίες ευθύνονται για τις διαφορετικές βιολογικές τους δράσεις[249,250]. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα και των δύο διαλυτών υποδοχέων του TNF είναι αυξημένα σε πολλές παθολογικές καταστάσεις όπως η σηψαιμία, ο καρκίνος, τα αυτοάνοσα νοσήματα, ο πυρετός, η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, η παχυσαρκία και φαίνεται να ευθύνονται για τη βιοδραστικότητα του TNFα[251,252,253,254,255].

1.3.3 Ο ρόλος του TNFα στο μεταβολισμό των λιπιδίων

Βασική λειτουργία των λιποκυττάρων είναι η ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων ανάλογα με τις ενεργειακές ανάγκες του οργανισμού. Η μεταβολισμός των λιπιδίων εξαρτάται από την πρόσληψη των λιπαρών οξέων, την λιπογένεση και την λιπόλυση. *(Σχήμα 1.4)* Κάθε μια από τις ανωτέρω διαδικασίες ρυθμίζεται από εξωκυττάρια ερεθίσματα όπως η ινσουλίνη, η κορτιζόλη, οι κατεχολαμίνες, η αυξητική ορμόνη, η τεστοστερόνη, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και οι κυτταροκίνες[256]. Στα λιποκύτταρα, τα λιπαρά οξέα προέρχονται κυρίως από την πρόσληψη τους από την κυκλοφορία ή από την ενδοκυττάριο λιπόλυση και σε μια μικρότερη έκταση από τη *de novo* σύνθεση από τη γλυκόζη. Η πρόσληψη των λιπαρών οξέων από την κυκλοφορία βάσει των διατροφικών και ενδοκρινικών συνθηκών ρυθμίζεται από την λιποπρωτεΐνική λιπάση (LPL) [256].

Μελέτες υποστηρίζουν τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει ο TNFα στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Η χορήγηση αντί-TNFα αντισωμάτων σε καχεκτικά ποντίκια με καρκίνο τα προστάτευε από διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων[257]. Επιπλέον, ποντίκια με έλλειψη του TNFα είχαν χαμηλότερα επίπεδα ελευθέρων λιπαρών οξέων και τριγλυκεριδίων στην κυκλοφορία συγκριτικά με τα φυσιολογικά ποντίκια[97,140], ενώ η εξωγενής χορήγηση TNFα φαίνεται ότι ευώδωνε την λιπόλυση και προκαλούσε αύξηση των επιπέδων των ελευθέρων λιπαρών οξέων στην κυκλοφορία, τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*[258,259,260,261,262]. Όσον αφορά τους υποκείμενους μηχανισμούς φαίνεται ότι ο TNFα αναστέλλει την έκφραση και τη δράση της LPL[262,263,264] και παρεμποδίζει την έκφραση των μεταφορέων των ελευθέρων λιπαρών οξέων, όπως ο FATP και ο FAT στο λιπώδη ιστό[265]. Ως αποτέλεσμα έχουμε την μειωμένη πρόσληψη ελευθέρων λιπαρών οξέων από τη κυκλοφορία και την πρόκληση υπερλιπιδαιμίας. Εκτός από την παρεμπόδιση της πρόσληψης των ελευθέρων λιπαρών οξέων, ο TNFα προκαλεί μειωμένη έκφραση των βασικών ενζύμων που εμπλέκονται στη λιπογένεση, όπως η ακετυλο- coA καρβοξυλάση[266] και η συνθετάση των λιπαρών οξέων[267]. Όσον αφορά τη λιπόλυση, οι μηχανισμοί με τους οποίους εμπλέκεται ο TNFα παραμένουν ασαφείς, ωστόσο φαίνεται ότι η δράση του TNFα δεν οφείλεται στη θετική ρύθμιση (upregulation) των βασικών λιπολυτικών ενζύμων αλλά πιθανότατα στην αρνητική ρύθμιση (downregulation) των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην πρόσληψη των ελευθέρων λιπαρών οξέων στα λιποκύτταρα όπως η ACS και η περιλιπίνη (perilipin)[268].



Σχήμα 1.4 Ο ρόλος του TNFα στο μεταβολισμό των λιπιδίων στα λιποκύτταρα

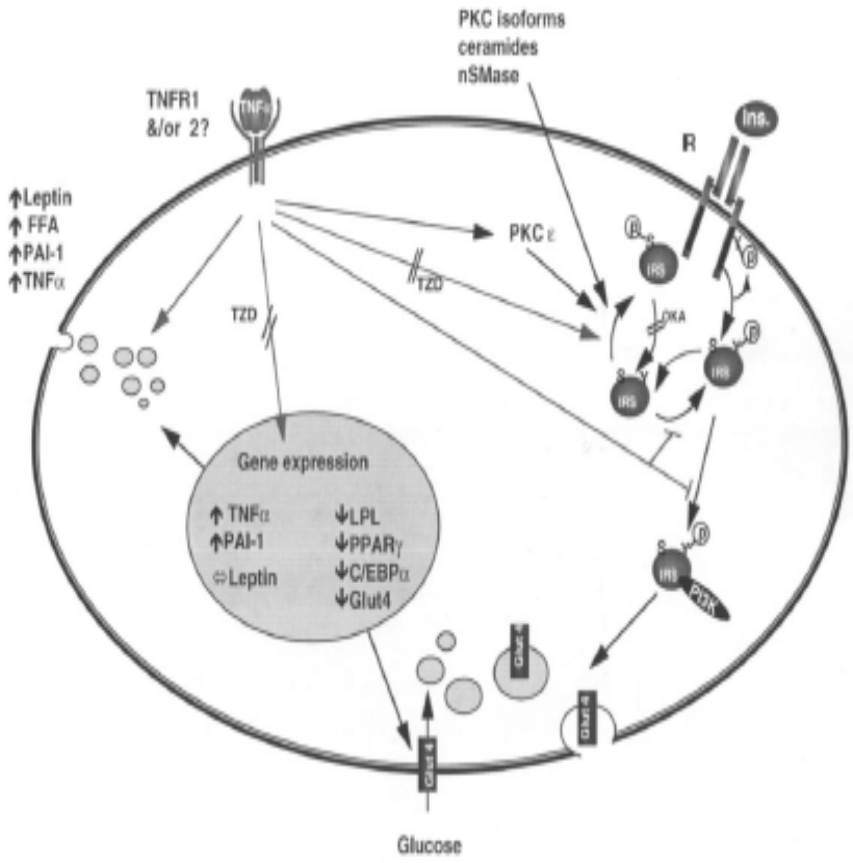
Οι κύριες δράσεις του TNFα στα λιποκύτταρα είναι: α) η μείωση της πρόσληψης των ελεύθερων λιπαρών οξέων και της σύνθεσης των τριγλυκεριδίων (λιπογένεση) και β) η αύξηση της λιπόλυσης.

*: αντιπροσωπεύει πρωτεΐνες των οποίων η δράση/ ή η έκφραση ρυθμίζεται αρνητικά (downregulated) από τον TNFα και θετικά (upregulated) από τους PPARγ. Επίσης αντιπροσωπεύει λιπογόνα ένζυμα όπως η ακετύλ-CoA καρβοξυλάση και η συνθετάση των λιπαρών οξέων.

LPL: lipoprotein lipase; FFA: free fatty acids; FATP: fatty acid transporter protein; Ap2: adipocytes fatty acid binding protein; ACS: acyl-CoA synthetase; HSL: hormone sensitive lipase; βAR: β3 adrenergic receptor; AC: adenylate cyclase; PKA: protein kinase A; GLUT4: insulin sensitive glucose transporter

1.3.4 Ο ρόλος τουTNFα στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη

Τα αυξημένα επίπεδα TNFα φαίνεται ότι συνδέονται με την ΑΙ σε ένα πλήθος καταβολικών ασθενειών όπως ο καρκίνος, η σήψη και το τραύμα[269,270,271]. Αυτό στηρίζεται και στο γεγονός ότι η έκθεση υγειών ανθρώπων, ζώων και κυττάρων στον TNFα προκαλεί ΑΙ[272,273,274]. Σε παχύσαρκους ανθρώπους και ποντίκια, παρατηρήθηκε υπερέκφραση του TNFα τόσο στο λιπώδη όσο και το μυϊκό ιστό[243,245,254,275,276,277,278,279]. Σε ασθενείς με ΣΔΙΙ τα επίπεδα του TNFα στην κυκλοφορία ήταν αυξημένα[98,280,281], ενώ ποντίκια με έλλειψη του TNFα ή του υποδοχέα του εμφάνιζαν σπανιότερα ΑΙ [97,140,282]. Ακόμη, *in vitro* μελέτες σε λιποκύτταρα, υποστηρίζουν την αρνητική δράση (downregulation) του TNFα στην έκφρασή του γονιδίου του GLUT 4 (μεταφορέα της γλυκόζης) προκαλώντας μειωμένη μεταφορά της γλυκόζης[100,262,283]. Επιπρόσθετα, ο TNFα φαίνεται να διακόπτει τη διαβίβαση του σήματος της ινσουλίνης σε διάφορα επίπεδα τα οποία εξαρτώνται από την φωσφορυλίωση του IRS. Ακόμη, σε αποικίες λιποκυττάρων βρέθηκε ότι ο TNFα προκαλούσε την φωσφορυλίωση του IRS-1 σε θέση σερίνης και την αναστολή της τυροσινικής κινάσης του IRS-1[275,284,285,286,287] έχοντας ως αποτέλεσμα την αναστολή του μονοπατιού της PI-3K[245,274,275]. *(Σχήμα 1.5)* Επιπλέον, τόσο η φαρμακευτική αναστολή όσο και η γενετική απαλειφήτου TNFα *in vivo*, ευώδονε τη διαβίβαση του σήματος της ινσουλίνης[140,272,288]. Τέλος, ο TNFα πιθανόν να ευωδώνει την παραγωγή ενδιάμεσων μεσολαβητών, όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και η λεπτίνη, οι οποίοι μπορεί να ενισχύουν την δράση του στα λιποκύτταρα για εμφάνιση ΑΙ. Κατά πόσον αυτό οφείλεται σε άμεση ή έμμεση δράση στο λιπώδη ή άλλους ιστούς, μένει να διευκρινιστεί.



Σχήμα 1.5 Πιθανοί μηχανισμοί πρόκλησης αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω του TNFα στα λιποκύτταρα

Ο TNFα φαίνεται να διακόπτει τη διαβίβαση του σήματος της ινσουλίνης σε διάφορα επίπεδα τα οποία εξαρτώνται από την φωσφορυλίωση του IRS. Όπως φαίνεται παρόμοια δράση με τον TNFα έχουν τα ισομερή της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC), η ουδέτερη σφιγγομυελινάση (nSMase), ο αναστολέας της πρωτεϊνικής φωσφατάσης και το οκαδαϊκό οξύ (OKA). Επίσης η χρόνια έκθεση στον TNFα μπορεί να καταστείλει την έκφραση αρκετών γονιδίων όπως αυτού του μεταφορέα της γλυκόζης (GLUT4). Ακόμη, ο TNFα ευωδώνει την παραγωγή ενδιάμεσων μεσολαβητών, όπως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) και η λεπτίνη, οι οποίοι πιθανώς ενισχύουν την δράση του στα λιποκύτταρα για εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη.

IR: insulin receptor; IRS: insulin receptor substrate; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase

1.3.5 Ο ρόλος του TNFα στη ρύθμιση της παραγωγής της λεπτίνης και τη βιοσύνθεση του PAI-1

Όπως ο TNFα, έτσι και η λεπτίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό του οργανισμού και τη θρέψη. Κύρια πηγή της λεπτίνης[289] θεωρείται ο λιπώδης ιστός κι η παραγωγή της φαίνεται ότι ρυθμίζεται από τις κυτταροκίνες[290], συμπεριλαμβανομένου του TNFα[291,292]. Σε *in vivo* πειράματα, η χορήγηση TNFα προκαλούσε αύξηση της παραγωγής της λεπτίνης[293]. Ακόμη, παχύσαρκα ποντίκια με έλλειψη του TNFα ή των υποδοχέων του είχαν χαμηλά επίπεδα λεπτίνης[293,294]. Ο ακριβής τρόπος με τον οποίο αλληλεπιδρούν ο TNFα με τη λεπτίνη για την πρόκληση ΑΙ δεν είναι απόλυτα σαφής.

Ακόμη, ο TNFα φαίνεται να συνδέεται ισχυρά με την έκφραση του PAI-1, ιδιαίτερα στην παχυσαρκία όπου η έκφραση του PAI-1 στο λιπώδη ιστό και τα επίπεδα του στην κυκλοφορία είναι αυξημένα[295,296]. Έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση TNFα ευόδωνε την βιοσύνθεση του PAI-1 σε διάφορα κύτταρα, όπως τα 3T3-L1 λιποκυττάρα[297] και τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων[296], ενώ η αναστολή της σύνθεσης του TNFα (με πεντοξυφιλλίνη) προκάλεσε μείωση της έκφρασης του PAI-1.

1.3.6 Επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στην καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο στην θεραπεία της ΡΑ οι βιολογικοί παράγοντες, νεότερα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, έχοντας σημαντικά αποτελέσματα στον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου και της αρθρικής καταστροφής. Μεταξύ αυτών των παραγόντων περιλαμβάνονται οι ανταγωνιστές του TNFα, το etanercept που είναι διαλυτός TNF υποδοχέας και τα μονοκλωνικά αντισώματα infliximab και adalimumab. Τα δεδομένα για την επίδραση αυτών των παραγόντων στην ΚΑΝ είναι περιορισμένα. Τα πρώτα αποτελέσματα μελετών για την επίδραση των ανταγωνιστών του TNF στη δυσλιπιδαιμία, στην ΑΙ και στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες είναι ενθαρρυντικά. Ωστόσο, η επίδραση τους στο ΜΣ, μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Αναλυτικότερα, οι Popa και *συν.* μελέτησαν την μεσοπρόθεσμη επίδραση της θεραπείας με ανταγωνιστές του TNFα στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε 33 ασθενείς με ενεργό ΡΑ. Μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας, η HDL χοληστερόλη είχε αυξηθεί σημαντικά, ενώ τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων της ολικής και LDL χοληστερόλης ήταν αμετάβλητα. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της CRP και της IL-6[298]. Σε άλλη μελέτη της ίδιας ομάδας σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (n=55) με ΡΑ, τα επίπεδα των λιπιδίων και ο αθηρογόνος δείκτης βελτιώθηκαν μόνο μετά από 6μηνη θεραπεία, ενώ δεν διαπιστώθηκε βελτίωση στο έτος[299]. Σε άλλες μελέτες η θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες για διάστημα 6 μηνών είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων των VLDL-τριγλυκεριδίων[300] και τη βελτίωση της αντιοξειδωτικής δράσης της HDL χοληστερόλης[301].

Η βραχυχρόνια χορήγηση αυτών των παραγόντων (1 μήνα) προκάλεσε σημαντική βελτίωση της ΑΙ σε 27 ασθενείς με ΡΑ[302]. Σε μελέτη ασθενών με ΡΑ και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, παρότι δεν παρατηρήθηκε στο σύνολο του δείγματος στατιστικά σημαντική μεταβολή της ΑΙ, στην υποομάδα των ασθενών με τις υψηλότερες τιμές HOMA (δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη) παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ΑΙ μετά από 6μηνη θεραπεία[303]. Ακόμα οι Serialo και *συν.*[304] βρήκαν ότι ο δείκτης HOMA μειώθηκε ενώ ο δείκτης QUICKI (δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη) παρουσίασε σημαντική αύξηση, μετά από θεραπεία για 24 εβδομάδες.

Αντιθέτως, οι Rosenvinge και *συν.*[305] δεν παρατήρησαν καμία μεταβολή στην AI μετά από 8 εβδομάδες αγωγής σε μικρό αριθμό ασθενών με PA (n=9).

Διάφοροι επίσης ερευνητές μελέτησαν την επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στο ενδοθήλιο και βρέθηκε ότι η μεσοπρόθεσμη (12 εβδομάδες) θεραπεία βελτίωνε τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, προκαλώντας αύξηση της σχετιζόμενης με το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής[306,307,308]. Παρότι η μακροπρόθεσμη επίδραση τους δεν έχει μελετηθεί εκτενώς, τα αποτελέσματα μιας μελέτης υποστηρίζουν ότι η σχετιζόμενη με το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή δεν φαίνεται να επηρεάζεται σε βάθος χρόνου[309]. Ακόμη μελέτες παρέμβασης σε ασθενείς με PA έδειξαν ότι η μεσοπρόθεσμη θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες προκάλεσε μείωση της ρεσιστίνης, των μορίων προσκόλλησης[310] και αύξηση της αδιπονεκτίνης[307].

Σε πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι η χορήγηση των αντί-TNFα παραγόντων (60 μήνες) είχε ευεργετικά αποτελέσματα στην καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με PA οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία[311]. Σε άλλη μελέτη επίσης, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με PA οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες (6 μήνες) είχαν μικρότερο κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην θεραπεία[312]. Τέλος, οι Jacobsson και *συν.* βρήκαν ότι η θνητότητα στις γυναίκες με PA που ελάμβαναν αντί-TNF παράγοντες συγκριτικά με αυτές που δεν ελάμβαναν ήταν σημαντικά χαμηλότερη[313].

Βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, φαίνεται ότι η μεσοπρόθεσμη θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην ΚΑΝ, πιθανόν μέσω ελέγχου της φλεγμονώδους διαδικασίας της νόσου[314]. Περαιτέρω μελέτη απαιτείται προκειμένου να διερευνηθεί η μακροχρόνια επίδραση αυτών των παραγόντων στην ΚΑΝ σε ασθενείς με PA.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.4 Υπόθεση εργασίας

Μέχρι στιγμής έγινε αναφορά στα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την καρδιαγγειακή νόσο στη ΡΑ, την παθοφυσιολογία και την κλινική σημασία του ΜΣ, τον ρόλο του TNFα στην παθογένεια της ΡΑ και του ΜΣ και τέλος παρατέθηκαν τα αποτελέσματα της επίδρασης της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες στους παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ.

Τα υπάρχοντα στοιχεία τεκμηριώνουν την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα καθώς και την επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση στους ασθενείς με ΡΑ. Αν και η αιτιοπαθογένεια της αθηροσκλήρωσης στη ΡΑ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, ωστόσο φαίνεται να σχετίζεται τόσο με τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ όσο και με παράγοντες που αφορούν στη νόσο. Πλήθος μελετών εστιάζουν στο ρόλο της φλεγμονής στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση της ΡΑ δεδομένου ότι διάφοροι φλεγμονώδεις δείκτες και κυτταροκίνες, μεταξύ των οποίων και ο TNFα, είναι αυξημένοι τόσο στη ΡΑ όσο και στην ΚΑΝ.

Σημαντικό είναι το ενδιαφέρον για την παθογένεια του ΜΣ, το οποίο αποτελεί έναν πολυδιάστατο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Το ΜΣ σήμερα αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας καθώς συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΑΝ και ΣΔ ΙΙ. Ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι υψηλός ενώ υπολογίζεται ότι στα επόμενα έτη θα προσλάβει διαστάσεις επιδημίας. Παρότι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως, κύριο ρόλο φαίνεται να διαδραματίζει η ΑΙ και η κοιλιακή παχυσαρκία, ενώ πρόσφατα στοιχεία συνδέουν το ΜΣ με την φλεγμονή. Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών υποστηρίζουν ότι η ΑΙ όχι μόνο συνδέεται με πλειάδα φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, TNFα), αλλά είναι και το άμεσο αποτέλεσμα αυτού του φλεγμονώδους φορτίου. Η αξία αυτών των παρατηρήσεων είναι πολύ μεγάλη καθώς θα μπορούσαν να συνδέσουν τις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις (όπως η ΡΑ) με το ΜΣ και την ΚΑΝ.

Ο TNFα, μια φλεγμονώδης κυτταροκίνη, θεωρείται ως βασικός ρυθμιστής της σύνθεσης, έκκρισης και δράσης άλλων κυτταροκινών με ποικίλες βιολογικές δράσεις σε διάφορους ιστούς. Ο βασικός ρόλος που διαδραματίζει στην εκδήλωση διαφόρων μεταβολικών ασθενειών όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η αθηροσκλήρωση είναι πλέον τεκμηριωμένος. Ο ρόλος του στη ΡΑ είναι γνωστός από χρόνια. Νεότερα δεδομένα υποδεικνύουν τον σημαντικότατο ρυθμιστικό ρόλο του TNFα και στο λιπώδη ιστό. Εμπλέκεται πολλαπλώς στη βιολογία των λιποκυττάρων

συμπεριλαμβανομένης της μεταγραφικής διαδικασίας, το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, τη ρύθμιση του καταρράκτη μετάδοσης του σήματος διαφόρων ορμονών και την ανάπτυξη ΑΙ. Τέλος, τα αποτελέσματα μελετών που αφορούν στην επίδραση της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες στη δυσλιπιδαιμία, στην ΑΙ και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες είναι τουλάχιστον ενθαρρυντικά.

Παρά το πλήθος των στοιχείων για την ΚΑΝ στη ΡΑ, δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν ασχοληθεί με την παρουσία του ΜΣ σε αυτή τη νόσο. Σκοπός της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει τα ακόλουθα ερωτήματα:

1. Ποια είναι η επίπτωση του ΜΣ στους ασθενείς με ΡΑ;
2. Υπάρχει συσχέτιση του συνδρόμου με την ενεργότητα/ βαρύτητα της νόσου;
3. Ποιος ο ρόλος των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην εμφάνιση ΚΑΝ στους ασθενείς με ΡΑ;
4. Ποια είναι η επίδραση της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στις παραμέτρους του ΜΣ σε ασθενείς με ΡΑ;

ΙΙ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ, ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Δείγμα ασθενών

2.1.1 Δείγμα ασθενών που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου

Μελετήθηκαν 200 εξωτερικοί ασθενείς με ΡΑ, βάσει των κριτηρίων του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολόγων, που παρακολουθούνταν στο ρευματολογικό ιατρείο του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ηρακλείου προκειμένου να καθοριστεί η επίπτωση του ΜΣ, βάσει των κριτηρίων της NCEP-ATP III. Την ομάδα ελέγχου αποτέλεσαν 400 άτομα που δεν έπασχαν από ρευματολογικό νόσημα, ίδιας ηλικίας και φύλου. Οι μάρτυρες ήταν κάτοικοι αγροτικών και ημιαστικών περιοχών του νομού Ηρακλείου και συμπεριελήφθησαν στη μελέτη μετά από δημόσια πρόσκληση από τους ιατρούς των επτά κέντρων υγείας της υγειονομικής περιφέρειας Ηρακλείου, κατά την ίδια χρονική περίοδο. Ο λόγος που χρησιμοποιήθηκε αυτός ο πληθυσμός και όχι νοσοκομειακό δείγμα έγινε προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα. Σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη μετρήθηκαν οι παράμετροι του συνδρόμου (πλήρες λιπιδαιμικό προφίλ, περίμετρος μέσης, αρτηριακή πίεση) ενώ στους ασθενείς με ΡΑ επιπλέον καθορίστηκαν διάφορα χαρακτηριστικά της νόσου (διάρκεια, βαρύτητα και ενεργότητα της ΡΑ) και μετρήθηκαν φλεγμονώδεις δείκτες όπως η ΤΚΕ και η CRP. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης, συμμετοχής στην μελέτη.

2.1.2 Δείγμα ασθενών που χρησιμοποιήθηκε για τον καθορισμό της επίδρασης των αντί-TNFα παραγόντων στο μεταβολικό σύνδρομο

Στο δεύτερο σκέλος της μελέτης προκειμένου να καθοριστεί η επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στις παραμέτρους του ΜΣ, μελετήθηκαν προοπτικά για διάστημα τριών μηνών, 69 ασθενείς με ενεργό ΡΑ και ανθεκτική νόσο στην θεραπεία με κλασσικά τροποποιητικά φάρμακα (ένα ή περισσότερα χορηγηθέντα για επαρκή χρόνο, συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με αντί-TNF παράγοντες (59 ινφλιξιμάμπη, 8 ανταλιμουμάμπη, 2 ετανερσέπτη) Οι ασθενείς χωρίσθηκαν σε δύο ομάδες, αυτούς με ΜΣ (n=33) και αυτούς χωρίς ΜΣ (n=36) που αποτέλεσαν και την ομάδα ελέγχου. Εξετάσθηκε σε όλους η μεταβολή του

λιπιδαιμικού προφίλ, των επιπέδων γλυκόζης, των φλεγμονωδών δεικτών (CRP,ΤΚΕ), της ενεργότητας της νόσου (δείκτης DAS28), της ινσουλιναντίστασης (δείκτης HOMA) και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (δείκτης QUICKI) προκειμένου να καθοριστεί η επίδραση της θεραπείας στις δύο ομάδες. Κατά την διάρκεια της μελέτης η θεραπευτική αγωγή, η χρήση καπνού, οι διατροφικές συνήθειες και ο χρόνος άσκησης των ασθενών παρέμειναν σταθεροί. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης, συμμετοχής στην μελέτη.

2.1.3 Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη

Από τα δείγμα της μελέτης εξαιρέθηκαν τα άτομα που έπασχαν από ενδοκρινολογικές διαταραχές ή από συγγενείς / κληρονομικές παθήσεις που μπορεί να επηρέαζαν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική ανεπάρκεια, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ανοσοκατασταλμένοι και ασθενείς υπό χημειοθεραπεία.

2.2 Υλικά-Μέθοδοι

2.2.1 Εργαστηριακές εξετάσεις

Σε όλα τα άτομα της μελέτης ελήφθησαν δείγματα πλάσματος μετά από 12ωρη νηστεία για μέτρηση των επιπέδων των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL χοληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια) και της γλυκόζης, ενώ τους ασθενείς με ΡΑ επιπλέον έγινε μέτρηση των φλεγμονωδών δεικτών (CRP,ΤΚΕ) και του ρευματοειδούς παράγοντα. Τέλος, στους ασθενείς που έλαβαν αντί-TNF παράγοντες επιπρόσθετα προσδιορίστηκαν τα επίπεδα της apoA, της apoB, της Lpa, της ομοκυστείνης, της ινσουλίνης και ελήφθη πλήρης βιοχημικός έλεγχος πριν την έναρξη της θεραπείας και τρεις μήνες μετά.

Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων μετρήθηκαν σε αναλυτή Olympus Au- 600 με ενζυμικές χρωματογραφικές μεθόδους, ενώ τα επίπεδα της apoA, της apoB και της Lpa μετρήθηκαν με ανοσονεφελομετρία σε αναλυτή Dade Behring. Η LDL χοληστερόλη υπολογίστηκε σύμφωνα με τον τύπο του Friedewald (για τιμές τριγλυκεριδίων <400 mg/dl). Οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στον ορό καθορίστηκαν με ενζυμική μέθοδο, τα επίπεδα της CRP και του ρευματοειδή παράγοντα μετρήθηκαν με ανοσονεφελομετρία (BN II αναλυτής), ενώ η ΤΚΕ μετρήθηκε με αυτόματο αναλυτή (Ves-matic 20). Η ποσοτική μέτρηση της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα έγινε με Fluorescence Polarization immunoassay (FPIA) (αναλυτής IMx, ABBOTT Diagnostics) και η μέτρηση της ινσουλίνης με Chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) (ARCHITECT Insulin assay Kit, ABBOTT Diagnostics). Όλες οι εργαστηριακές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο τμήμα κλινικής χημείας του πανεπιστημιακού νοσοκομείου Ηρακλείου που συμμετέχει σε διάφορα προγράμματα εξασφάλισης της ποιότητας των αποτελεσμάτων του και έχει την πιστοποίηση της εταιρίας κλινικής παθολογίας (CPA).

2.2.2 Μέθοδοι μέτρησης

Τα άτομα της μελέτης εξετάστηκαν με λήψη αναλυτικού ατομικού και οικογενειακού ιατρικού ιστορικού, λήψη ιστορικού σχετικού με τα χαρακτηριστικά της ΡΑ και πλήρη αντικειμενική εξέταση κατά συστήματα. Συμπληρώθηκε ερωτηματολόγιο με τις διατροφικές συνήθειες, την χρήση καπνού, την λήψη φαρμάκων και την κατανάλωση αλκοόλ. Ακολούθησε μέτρηση βασικών ανθρωπομετρικών δεικτών βάσει των διεθνών οδηγιών:

1)Το βάρος (kg) μετρήθηκε με ζυγό και το ύψος (m) σώματος με αναστημόμετρο. Για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) διαιρέθηκε το βάρος δια του τετράγωνου του ύψους

2) Η περίμετρος μέσης (cm) μετρήθηκε με μετρική ταινία και παρατήρηση από μπροστά, στη μικρότερη περίμετρο της περιοχής του ομφαλού, μεταξύ κατώτερης πλευράς και λαγόνιας ακρολοφίας.

3) Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης (mmHg) γινόταν πάντα με το ίδιο υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο τοποθετημένο στον αριστερό βραχίονα και τον εξεταζόμενο σε καθιστή θέση (2 μετρήσεις με μεσοδιάστημα 10 λεπτών μεταξύ τους).

Η ενεργότητα της νόσου υπολογίστηκε βάσει του δείκτη DAS 28. Πρόκειται για έναν αθροιστικό δείκτη μιας σειράς από κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους, το άθροισμα των οποίων ορίζει έναν αριθμητικό δείκτη που αντιπροσωπεύει το βαθμό ενεργότητας της νόσου. Ο DAS 28 υπολογίζεται από τον αριθμό των διογκωμένων και ευαίσθητων αρθρώσεων, τη σφαιρική εκτίμηση του ασθενούς και την ΤΚΕ. Η ενεργότητα της νόσου θεωρείται χαμηλή όταν ο DAS 28 είναι ≤3.2 ενώ όταν οι τιμές του DAS28 είναι > 5,1 η ενεργότητα της νόσου είναι υψηλή.

Η ΑΙ εκτιμήθηκε με την μέθοδο HOMA (Homeostasis Model Assessment) με τον τύπο: ινσουλίνη (μU/ml) Χ γλυκόζη (mmol/l) / 22,5, ενώ η ευαισθησία στην ινσουλίνη καθορίστηκε με την μέθοδο QUICKI (Quantitative Insulin Sensitive Check Index) με τον τύπο:1 / [log ινσουλίνης (μU/ml) Χ log γλυκόζης (mg/dl)].

2.2.3 Διαγνωστικά κριτήρια

Διαγνωστικά κριτήρια Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας

Η διάγνωση της ΡΑ έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικάνικου Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR) του 1987. Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της ΡΑ θα πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 4 από τα ακόλουθα κριτήρια, ενώ τα κριτήρια 1 έως 4 πρέπει να υπάρχουν για τουλάχιστον 6 εβδομάδες.

1. Πρωινή δυσκαμψία αρθρώσεων (≥ 1 ώρα)
2. Αρθρίτιδα σε τουλάχιστον 3 αρθρώσεις (Οίδημα αρθρώσεων ή ύδραρθρο σε τουλάχιστον 3 από τις ακόλουθες 14 εντοπίσεις: (ΔΕ) ή (ΑΡ) εγγύς μεσοφαλαγγικές, μετακαρποφαλαγγικές, αγκώνας, καρπός, γόνατο, αστράγαλος, μεταταρσοφαλαγγικές)
3. Αρθρίτιδα των αρθρώσεων της άκρας χειρός (Οίδημα αρθρώσεων σε τουλάχιστον μία εντόπιση από τις ακόλουθες: μεσοφαλαγγικές, μετακαρποφαλαγγικές, αγκώνας)
4. Συμμετρική αρθρίτιδα (Αμφοτερόπλευρη προσβολή των αρθρώσεων στις θέσεις που αναφέρονται στο κριτήριο 2)
5. Ρευματικά οζίδια (Υποδόρια οζίδια)
6. Ρευματοειδής παράγοντας (Παθολογικά επίπεδά του ρευματοειδής παράγοντα, με οποιανδήποτε μέθοδο προσδιορισμού της οποίας το αποτέλεσμα είναι θετικό σε < 5% των υγιών)
7. Ακτινογραφικά ευρήματα (Ακτινογραφικά ευρήματα διαβρώσεων ή περιαθρικής οστεοπενίας)

Διαγνωστικά κριτήρια Μεταβολικού Συνδρόμου

Η κλινική τεκμηρίωση του ΜΣ έγινε βάσει των κριτηρίων του Εθνικού Προγράμματος για την Εκπαίδευση στη Χοληστερίνη, στην τρίτη οδηγία (NCEP-ATP III) για την οποία απαιτούνται τουλάχιστον τρεις από τις ακόλουθες διαταραχές:

1. Κοιλιακή παχυσαρκία (ορίζεται ως περίμετρος μέσης για τους άνδρες > 102cm και για τις γυναίκες > 88cm)
2. Τριγλυκερίδια ≥ 150mg/dl (1.7 mmol/l)
3. HDL χοληστερόλη < 40mg/dL (1 mmol/l) στους άνδρες και < 50mg/dL (1.3 mmol/l) στις γυναίκες
4. Αρτηριακή πίεση ≥ 130/85 mmHg και
5. Γλυκόζη νηστείας ≥ 110 mg/dL (6.1 mmol/l)

2.2.4.Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων

Οι ποσοτικές μεταβλητές εκφράσθηκαν είτε ως μέσες τιμές ± τυπική απόκλιση είτε ως μέσες τιμές (διάστημα αξιοπιστίας 95%). Οι συγκρίσεις μεταξύ των μεταβλητών έγιναν είτε με *t*-test είτε με χ^2 ανάλογα με την περίπτωση. Στο πρώτο σκέλος της μελέτης η συσχέτιση μεταξύ του DAS28 και του αριθμού των παραμέτρων του ΜΣ εξετάστηκε με τη χρήση της γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression), με το DAS28 ως εξαρτώμενη μεταβλητή και την ηλικία, το φύλο και τις συνιστώσες του ΜΣ (0, 1-2, ή ≥3) ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Επίσης, εκτελέσθηκε λογιστική παλινδρόμηση (Logistic regression,backward selection) για να υπολογίσει τις αναλογίες πιθανοτήτων (odds ratios) των ασθενών με μέτριο και υψηλό DAS28 (DAS28>3.2) σύμφωνα με τις συνιστώσες του ΜΣ, μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, τη χρήση καπνού, και την αγωγή της PA. Επίσης, στο δεύτερο σκέλος της μελέτης η συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής της HDL χοληστερόλης και της μεταβολής του DAS28, στους ασθενείς με ΜΣ, εξετάστηκε με τη χρήση της γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression), με την HDLχοληστερόλη ως εξαρτώμενη μεταβλητή και τον DAS28, την ηλικία, το φύλο, την διάρκεια της νόσου και το κάπνισμα ως ανεξάρτητες μεταβλητές.

Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές του p μικρότερες του 0.05(two-tailed). Η στατιστική επεξεργασία των εργαστηριακών δεδομένων έγινε με την χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS10.0 (SPSS, Chicago, IL).

ΙΙΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

3.1.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Μεταξύ των 200 ασθενών με ΡΑ, 147 ήταν γυναίκες και 53 άνδρες (73,5% και 26,5% αντίστοιχα) με μέσο όρο (μ.ο) ηλικίας 63±11 έτη. Ομοίως, 294 (73,5%) από τους μάρτυρες ήταν γυναίκες και 106 (26,5%) άνδρες, με μ.ο ηλικίας 63±11 έτη. Ο μ.ο ηλικίας των ανδρών ήταν υψηλότερος από αυτό των γυναικών τόσο στους ασθενείς με ΡΑ (67±8 έναντι 62±11, p=0.003) όσο και στους μάρτυρες (67±8 έναντι 61±12, p=0.001). Στους ασθενείς με ΡΑ η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 10±8 έτη και 76 ασθενείς (38%) είχαν θετικό ρευματοειδή παράγοντα. Κατά την διάρκεια της μελέτης η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (97.5%) ελάμβανε θεραπεία για την ΡΑ (είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό). Βιολογικούς παράγοντες ελάμβαναν 80 ασθενείς, μεθοτρεξάτη 128 και κορτικοστεροειδή 10.

3.1.2 Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Οι ασθενείς με ΡΑ είχαν μεγαλύτερη τάση για εμφάνιση ΣΝ συγκριτικά με τους μάρτυρες (11,5% έναντι 7,3%, p=0.09) ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Όσον αφορά τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με ΡΑ και τους μάρτυρες ως προς τον αριθμό των υπερτασικών (61% έναντι 67%, p=0.2 αντίστοιχα), των διαβητικών (20% έναντι 20%, p=1) και των καπνιστών (15% έναντι 13.8%, p=0.6 αντίστοιχα). Ωστόσο, οι μάρτυρες είχαν υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (225±41 έναντι 210±42, p=0.0001), LDL χοληστερόλης (143±38 έναντι 131±38, p=0.0001), συστολικής (133±17 έναντι 130±17, p=0.04) και διαστολικής (79±9 έναντι 77±9, p=0.009) αρτηριακής πίεσης και συχνότερα είχαν θετικό κληρονομικό ιστορικό για ΣΝ (30% έναντι 20.5%, p=0.02). Οι ασθενείς με ΡΑ αντιθέτως είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης (53±14 έναντι 56±13, p=0.03). Δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα επίπεδα της γλυκόζης (p=0.7) και των τριγλυκεριδίων(p=0.4). Η συχνότητα εμφάνισης των κλασσικών παραγόντων κινδύνου ΚΑΝ στον πληθυσμό της μελέτης παρουσιάζεται στον *Πίνακα 3.1*.

3.1.3 Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η επίπτωση του ΜΣ στους ασθενείς με ΡΑ ήταν υψηλή (44%), ωστόσο συγκρίσιμη με αυτή των μαρτύρων (41%, p=0.5). Στους άνδρες η επίπτωση του συνδρόμου ήταν 39,6% και 37,7% αντίστοιχα (p=0.8), ενώ στις γυναίκες 45,6% και 42,2% αντίστοιχα (p=0.5). Όταν η επίπτωση του ΜΣ μελετήθηκε στις διάφορες ηλικιακές ομάδες δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. (*Πίνακας 3.2)* Οι συχνότερες παράμετροι του συνδρόμου στον πληθυσμό της μελέτης ήταν η αυξημένη περίμετρος μέσης (71% στους ασθενείς και 83% στους μάρτυρες, p=0.001) και η υψηλή αρτηριακή πίεση (66% στους ασθενείς και 78% στους μάρτυρες, p=0.003). Οι ασθενείς με ΡΑ είχαν συχνότερα χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης (32% έναντι 23%, p=0.02), ενώ οι μάρτυρες συχνότερα υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης και περιμέτρου μέσης (p=0.003, p=0.001 αντίστοιχα). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης. *(Πίνακας 3.3)*

3.1.4 Συσχέτιση χαρακτηριστικών της ρευματοειδούς αρθρίτιδας με την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου

Μεταξύ των ασθενών με ΡΑ, η επίπτωση της ΣΝ ήταν υψηλότερη στις γυναίκες με ΜΣ συγκριτικά με αυτές χωρίς το σύνδρομο(11.9% έναντι 2.5%, p=0.02). Όπως αναμενόταν οι ασθενείς με ΜΣ είχαν υψηλότερο ΔΜΣ από τους ασθενείς χωρίς το σύνδρομο (30.7 ± 5.2 έναντι 27.1 ± 4.7 kg/m^2, p=0.001). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ, όπως το οικογενειακό ιστορικό ΣΝ, τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης. Οι ασθενείς χωρίς ΜΣ συχνότερα ήταν καπνιστές (19.6% έναντι 9.1%, p=0.03). *(Πίνακας 3.4)*

Όσον αφορά τους φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η ΤΚΕ και η CRP, συνδέονταν με των αριθμό των παραμέτρων του ΜΣ (β=0.193, p=0.006 και β=0.158, p=0.029 αντίστοιχα). Επίσης, στους ασθενείς με ΜΣ παρατηρήθηκε αυξημένη τάση για υψηλότερα επίπεδα ΤΚΕ έναντι των ασθενών χωρίς ΜΣ (35.4±19.8 και 30.8±18.1, p=0.08 αντίστοιχα). *(Πίνακας 3.5)*

Ως προς τα χαρακτηριστικά της ΡΑ, όπως η διάρκεια, η βαρύτητα της νόσου (εξωαρθρικές εκδηλώσεις) και η θετικότητα του ρευματοειδή παράγοντα δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές συσχετίσεις με το ΜΣ. Αντιθέτως, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση της ενεργότητα της νόσου (δείκτης DAS28) με την παρουσία του ΜΣ. Αναλυτικότερα, βρέθηκε ότι οι ασθενείς χωρίς ΜΣ είχαν συχνότερα από αυτούς με ΜΣ, χαμηλή ενεργότητα της νόσου-DAS28 ≤3.2- (16.5% έναντι 2.8%, p=0.003). Επιπρόσθετα, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση (linear regression analysis β=0.237, p=0.001) ανάμεσα στο DAS28 και τον αριθμό των παραμέτρων του ΜΣ. Ο μέσος DAS28 στους ασθενείς με καμία παράμετρο του συνδρόμου (n=21) ήταν 3.99 ± 1.5, στους ασθενείς με 1-2 παραμέτρους (n=91) ήταν 4.99 ± 1.35 και σε αυτούς με ≥3 παραμέτρους του συνδρόμου (n=88) 5.49 ± 1.28. *(Σχήμα 3.1)* Επίσης, πολυπαραγοντική ανάλυση multivariate analysis έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης υψηλής ενεργότητας της νόσου (DAS28 >3.2) ήταν υψηλότερος στους ασθενείς με ΜΣ σε σχέση με αυτούς χωρίς καμία παράμετρο του συνδρόμου (odds ratio 9.24, 95% C.I. 1.49-57.2, p=0.016) , μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το ΔΜΣ και την θεραπεία για *την ΡΑ. (Πίνακας 3.6)*

Επίσης, σε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) με διόρθωση ως προς την ηλικία και το φύλο ο DAS28 συσχετίσθηκε με την συστολική αρτηριακή πίεση(β=0.254, p=0.01), ενώ καμία συσχέτιση του δεν βρέθηκε με την διαστολική αρτηριακή πίεση, τα τριγλυκερίδια, την περίμετρο μέσης και τα επίπεδα γλυκόζης. Ακόμη παρατηρήθηκε μια τάση συσχέτισης του DAS28 με την HDL χοληστερόλη (β=-0.148, p=0.056). Όσον αφορά την αγωγή της PA, οι ασθενείς χωρίς ΜΣ συχνότερα ελάμβαναν βιολογικούς παράγοντες και στεροειδή σε σχέση με τους ασθενείς με ΜΣ (42.9% έναντι 28.4%, p=0.04 και 29.5% έναντι 17%, p=0.04, αντίστοιχα).

Πίνακας 3.1 Κλασσικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο στον πληθυσμό της μελέτης

Μεταβλητή	**Γυναίκες**			**Άνδρες**			**Σύνολο**		
	PA (n=147)	**Μάρτυρες** (n=294)	**p**[1]	**PA** (n=53)	**Μάρτυρες** (n=106)	**p**[1]	**PA** (n=200)	**Μάρτυρες** (n=400)	**p**[1]
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	108±41	109±35	0.9	109±42	111±34	0.7	109±41	110±35	0.7
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	123±52	130±62	0.8	140±76	137±84	0.8	128±60	132±69	0.4
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	56±13	57±13	0.2	46±11	51±12	**0.02**	53±14	56±13	**0.03**
Συστ. αρτηριακή πίεση (mmHg)	129±17	132±17	0.06	132±18	135±16	0.4	130±17	133±17	**0.04**
Διασ. αρτηριακή πίεση (mmHg)	77±9	79±9	0.08	77±10	81±10	**0.03**	77±9	79±9	**0.009**
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	214±41	228±42	**0.001**	202±46	218±38	**0.02**	210±42	225±41	**0.0001**
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	132±37	144±39	**0.002**	128±41	140±34	0.06	131±38	143±38	**0.0001**
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	32 (21.8%)	84 (28.6%)	0.1	9 (17.0%)	36 (34%)	0.06	41 (20.5%)	120 (30%)	**0.02**
Καπνιστές	16 (10.9%)	25 (8.5%)	0.4	14 (26.4%)	30 (28.3%)	0.9	30 (15%)	55 (13.8%)	0.6
Υπέρταση	91(62%)	187(64%)	0.7	32(60%)	81(76%)	**0.04**	123(61.5%)	268(67%)	0.2
Σακχαρώδης διαβήτης	30(20%)	60(20%)	1	10(19%)	20(19%)	1	40(20%)	80(20%)	1
ΣΝ	10 (6.8%)	10 (3.4%)	0.1	13 (24.5%)	19 (17.9%)	0.3	23 (11.5%)	29 (7.3%)	0.09

[1] Διαφορά μεταξύ των ασθενών με PA και των μαρτύρων

Πίνακας 3.2 Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου στους ασθενείς με PA και τους μάρτυρες

Ηλικιακές ομάδες	Ομάδες πληθυσμού	Γυναίκες n	%	p[1]	Άνδρες n	(%)	p[1]	Σύνολο n	(%)	p[1]
<60y	PA	20/58	34.5	0.7	4/10	40	0.2	24/68	35.3	0.4
	Μάρτυρες	37/116	31.9		3/18	16.7		40/134	29.9	
60-70y	PA	27/53	50.9	0.2	9/25	36	1	36/78	46.2	0.3
	Μάρτυρες	42/106	39.6		19/52	36.5		61/158	38.6	
>70y	PA	20/36	55.6	0.5	8/18	44.4	0.7	28/54	51.9	0.4
	Μάρτυρες	45/72	62.5		18/36	50		63/108	58.3	
Σύνολο	PA	67/147	45.6	0.5	21/53	39.6	0.8	88/200	44	0.5
	Μάρτυρες	124/294	42.2		40/106	37.7		164/400	41	

[1] Διαφορά μεταξύ των ασθενών με PA και των μαρτύρων

Πίνακας 3.3 Παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου στον πληθυσμό της μελέτης

Μεταβλητή	**Γυναίκες**			**Άνδρες**			**Σύνολο**		
	PA (n=147)	**Μάρτυρες** (n=294)	**p**[1]	**PA** (n=53)	**Μάρτυρες** (n=106)	**p**[1]	**PA** (n=200)	**Μάρτυρες** (n=400)	**p**[1]
Γλυκόζη νηστείας ≥110 mg/dl	45 (30.6%)	94 (32%)	0.8	14 (26.4%)	38 (35.8%)	0.2	59 (29.5%)	132 (33%)	0.4
Τριγλυκερίδια ≥150 mg/dl	44 (29.9%)	80 (27.2%)	0.5	19 (35.8%)	32 (30.2%)	0.5	63 (31.5%)	112 (28%)	0.4
HDL χοληστερόλη <50 mg/dl (♀) / 40 mg/dL (♂)	47 (32%)	74 (25.2%)	0.1	17 (32.1%)	17 (16%)	**0.02**	64 (32%)	91 (22.8%)	**0.02**
Περίμετρος μέσης >88 cm (♀) / >102 cm (♂)	110 (74.8%)	267 (90.8%)	**0.001**	32 (60.4%)	65 (61.3%)	0.9	142 (71%)	332 (83%)	**0.001**
Αρτηριακή πίεση ≥130/85 mmHg	97 (66%)	219 (74.5%)	0.06	35 (66%)	91 (85.8%)	**0.004**	132 (66%)	310 (77.5%)	**0.003**

[1] Διαφορά μεταξύ των ασθενών με PA και των μαρτύρων

Πίνακας 3.4 Επίπτωση παραγόντων κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και ΣΝ στους ασθενείς με ΡΑ

Μεταβλητή	**Γυναίκες με ΡΑ**			**Άνδρες με ΡΑ**			**Σύνολο ασθενών με ΡΑ**		
	ΜΣ− [1] (n=80)	**ΜΣ+ [2]** (n=67)	**p [3]**	**ΜΣ−** (n=32)	**ΜΣ+** (n=21)	**p [3]**	**ΜΣ−** (n=112)	**ΜΣ+** (n=88)	**p [3]**
Ηλικία, έτη	59.2 ± 12.7	64.3 ± 9.1	**0.006**	66.0 ± 8.3	67.5 ± 7.6	0.5	61.1 ± 12	65.1 ± 8.8	**0.01**
ΔΜΣ (kg/m²)	27.4 ± 5.1	31.4 ± 5.5	**0.001**	26.6 ± 3.4	28.7 ± 3.5	**0.04**	27.1 ± 4.7	30.7 ± 5.2	**0.001**
Υπερχοληστερολαιμία	54 (67.5%)	41 (61.2%)	0.4	17 (53.1%)	14 (66.7%)	0.3	71 (63.4%)	55 (62.5%)	0.9
Υψηλή LDL χοληστερόλη	49 (61.3%)	33 (49.3%)	0.1	13 (40.6%)	12 (57.1%)	0.2	62 (55.4%)	45 (51.1%)	0.5
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ	14 (17.5%)	18 (26.9%)	0.2	6 (18.8%)	3 (14.3%)	0.7	20 (17.9%)	21 (23.9%)	0.4
Κάπνισμα	13 (16.3%)	3 (4.5%)	**0.02**	9 (28.1%)	5 (23.8%)	0.6	22 (19.6%)	8 (9.1%)	**0.03**
ΣΝ	2 (2.5%)	8 (11.9%)	**0.02**	7 (21.9%)	6 (28.6%)	0.6	9 (8.0%)	14 (15.9%)	0.08

[1] ΜΣ−: χωρίς μεταβολικό σύνδρομο
[2] ΜΣ+: με μεταβολικό σύνδρομο
[3] Διαφορά μεταξύ των ασθενών με ΡΑ με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο

Πίνακας 3.5 Χαρακτηριστικά της νόσου στους ασθενείς με PA βάσει της παρουσίας του μεταβολικού συνδρόμου

Μεταβλητή	**Γυναίκες με PA**			**Άνδρες με PA**			**Σύνολο ασθενών με PA**		
	ΜΣ− [1] (n=80)	**ΜΣ+** [2] (n=67)	**p** [3]	**ΜΣ−** (n=32)	**ΜΣ+** (n=21)	**p** [3]	**ΜΣ−** (n=112)	**ΜΣ+** (n=88)	**p** [3]
Ρευματοειδής παράγοντας θετικός	28 (35%)	21 (31.3%)	0.7	13 (40.6%)	9 (42.9%)	0.8	41 (36.6%)	30 (34.1%)	0.8
Διάρκεια νόσου, έτη	9.7 ± 8.6	9.4 ± 10.1	0.8	8.3 ± 9.3	11.3 ± 14.8	0.4	9.3 ± 8.8	9.8 ± 11.4	0.7
Εξωαρθρικές εκδηλώσεις	12 (15%)	16 (23.9%)	0.2	6 (18.8%)	4 (19%)	0.9	18 (16.1%)	20 (22.7%)	0.3
Βιολογικοί παράγοντες	34 (42.5%)	20 (29.9%)	0.1	14 (43.8%)	5 (23.8%)	0.1	48 (42.9%)	25 (28.4%)	**0.04**
NSAID	3 (3.8%)	6 (9%)	0.2	1 (3.1%)	0 (0%)	0.4	4 (3.6%)	6 (6.8%)	0.3
Στεροειδή	24 (30.0%)	11 (16.4%)	**0.05**	9 (28.1%)	4 (19%)	0.5	33 (29.5%)	15 (17%)	**0.04**
Μεθοτρεξάτη	54 (67.5%)	39 (58.2%)	0.2	20 (62.5%)	15 (71.4%)	0.5	74 (66.1%)	54 (61.4%)	0.5
CRP, mg/dl	0.6 ± 0.5	0.7 ± 0.7	0.3	0.9 ± 0.8	0.9 ± 0.9	0.8	0.7 ± 0.6	0.8 ± 0.8	0.4
TKE, mm/h	31.9 ± 18.6	38.1 ± 20.8	0.06	27.9 ± 16.4	27.0 ± 13.5	0.8	30.8 ± 18.1	35.4 ± 19.8	0.08

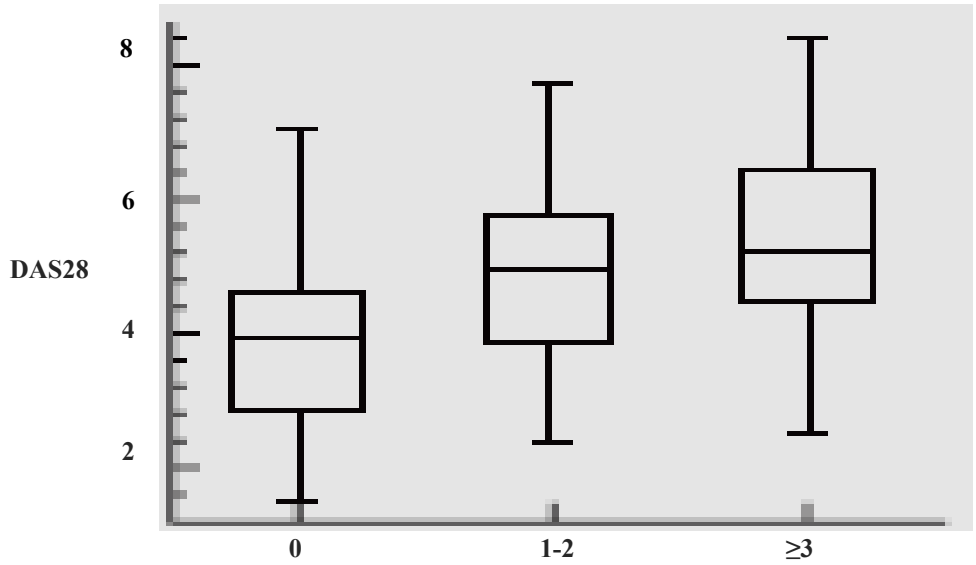
[1] ΜΣ−: χωρίς μεταβολικό σύνδρομο
[2] ΜΣ+: με μεταβολικό σύνδρομο
[3] Διαφορά μεταξύ των ασθενών με PA με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο

Πίνακας 3.6 Αναλογίες πιθανοτήτων (OR) ασθενών με μέτρια και σοβαρή ενεργότητα της νόσου (DAS28>3.2) βάσει του αριθμού των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου

	Αυξημένη ενεργότητα νόσου (DAS28 >3.2)			
Παράμετροι ΜΣ	**Διόρθωση για ηλικία, φύλο** [1]		**Πολυπαραγοντική διόρθωση** [2]	
	OR (95% CI)	**p**	**OR (95% CI)**	**p**
Καμία	1.00 (reference)	—	1.00 (reference)	—
1-2	2.44 (0.70-8.44)	0.160	1.82 (0.49-6.72)	0.370
≥3	12.1 (2.1-71.1)	0.006	9.24 (1.49-57.2)	0.016
	P for trend 0.004		P for trend 0.011	

[1] Λογιστική παλινδρόμηση για αυξημένο DAS28 (>3.2) με εξαρτημένες μεταβλητές την ηλικία,το φύλο και τον αριθμό των παραμέτρων του ΜΣ (0, 1-2, ≥3).

[2] Λογιστική παλινδρόμηση για αυξημένο DAS28 (>3.2) με εξαρτημένες μεταβλητές την ηλικία,το φύλο, τον αριθμό των παραμέτρων του ΜΣ (0, 1-2, ≥3), τη θεραπεία της ΡΑ, το κάπνισμα και το ΔΜΣ.



Σχήμα 3.1 Συσχέτιση του DAS28 με τον αριθμό των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου

Οι ασθενείς χωρίσθηκαν βάσει του αριθμού των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου σε 3 ομάδες, αυτούς χωρίς καμία παράμετρο (n=21), αυτούς με 1-2 παραμέτρους (n=91) και αυτούς με πάνω από 3 παραμέτρους (n=88). Σημαντική γραμμική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στο DAS28 και τον αριθμό των παραμέτρων του ΜΣ μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία και το φύλο (β=0.237, p=0.001) και μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, το φύλο, την θεραπεία της ΡΑ, το ΔΜΣ και το κάπνισμα (β = 0.231, p=0.003)

3.2 Επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στο μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

3.2.1 Δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Μεταξύ των 69 ασθενών με ενεργό ΡΑ και ανθεκτική νόσο στην θεραπεία με κλασσικά τροποποιητικά φάρμακα, 47 ήταν γυναίκες και 22 άνδρες (68% και 32% αντίστοιχα), με μέση ηλικία 62(59-64) έτη. Η μέση ηλικία των ανδρών ήταν ελαφρώς υψηλότερη από αυτή των γυναικών (65(61-69) έναντι 59(54-63), p=0.04). Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά της ΡΑ στον πληθυσμό της μελέτης, η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 11(9-13) έτη, ο μέσος DAS28 ήταν 6(5.8-6.3) και ο μέσος HAQ 1(0.8-1.2). Δεκαεννέα ασθενείς (28%) είχαν θετικό ρευματοειδή παράγοντα.

Πενήντα οκτώ ασθενείς έλαβαν ινφλιξιμάμπη (84%), 9 ανταλιμουμάμπη (13%) και 2 ετανερσέπτη (3%). Κατά την έναρξη των βιολογικών παραγόντων 61 ασθενείς (88%) ελάμβαναν DMARDs (είτε ως μονοθεραπεία (n=38) είτε σε συνδυασμό (n=23)): μεθοτρεξάτη (n=39, μέση δόση 14.4mg/εβδομάδα), κορτικοστεροειδή (n=12, μέση δόση 9.2mg/ημέρα), λεφλουνομίδη (n=20, μέση δόση 18.6mg/ημέρα) και υδροξυχλωροκίνη (n=12, μέση δόση 379mg/ημέρα). Επτά ασθενείς (10%) έπασχαν από ΣΝ. Σαράντα-τέσσερις ασθενείς (64%) ήταν υπερτασικοί εκ των οποίων το 80% (n=35) ελάμβανε αντιυπερτασική αγωγή. Το 25% του πληθυσμού (n=17) ήταν διαβητικοί εκ των οποίων οι 11 (65%) ήταν σε υπογλυκαιμική αγωγή. Έντεκα ασθενείς (16%) ήταν καπνιστές, 30 (44%) παχύσαρκοι (ΔΜΣ ≥30) και 13 (19%) ελάμβαναν στατίνες. Τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον *Πίνακα 3.7*.

Όσον αφορά τους φλεγμονώδεις δείκτες στο δείγμα της μελέτης, η μέση τιμή της CRP ήταν 1.4(0.8-2.1), της ΤΚΕ 37(31-43) και των λευκών αιμοσφαιρίων 8120 (7477-8762), χωρίς ιδιαίτερες διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Η μέση τιμή ινσουλίνης ήταν 24(16-31), ο μέσος HOMA 8(4-12) και ο μέσος QUICKI 0.32(0.32-0.36). Οι εργαστηριακές τιμές του πληθυσμού της μελέτης κατά την έναρξη της αγωγής παρουσιάζεται στον *Πίνακα 3.8*.

3.2.2 Γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και μεταβολικό σύνδρομο

Από τους 69 ασθενείς της μελέτης, οι 33 (48%) εμφάνιζαν ΜΣ. Οι υπόλοιποι 36 (52%) ασθενείς χωρίς ΜΣ αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Η μέση ηλικία των ασθενών με ΜΣ ήταν υψηλότερη απ' αυτήν της ομάδας ελέγχου (65(61-69) έναντι 59(54-63), p=0.04 αντίστοιχα) ενώ και στις δύο ομάδες η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γυναίκες (64% έναντι 72%, p=0.6). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά τις καπνιστικές συνήθειες (p=0.5), το οικογενειακό ιστορικό ΣΝ (p=0.8), την παρουσία ΣΝ (p=0.3), τα επίπεδα των φλεγμονωδών δεικτών (ΤΚΕ, p=0.1 και CRP, p=0.8) καθώς και την ενεργότητα της νόσου (DAS28, p=0.06 και HAQ, p=0.7). Όπως αναμενόταν η ομάδα των ασθενών με ΜΣ σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΜΣ, σε μεγαλύτερη συχνότητα είχαν αρτηριακή υπέρταση (85% έναντι 44%, p=0.001), ΣΔ ΙΙ (39% έναντι 11%, p=0.01) και υψηλότερες τιμές ΔΜΣ (31(30-33) έναντι 27(25-29), p=0.002) και περίμετρου μέσης (107(103-111) έναντι 95(89-100), p=0.0001). Επίσης, είχαν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης (38(22-53) έναντι 13(10-16), p=0.0001), μεγαλύτερο HOMA (14(6-22) έναντι 3(2-4), p=0.004) και χαμηλότερο QUICKI (0.3(0.28-0.3) έναντι 0.34(0.32-0.36), p=0.0001). Ακόμη, οι ασθενείς με ΜΣ είχαν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης (124(107-140) έναντι 99(83-115), p=0.04), τριγλυκεριδίων (197(169-225) έναντι 107(92-123), p=0.0001) καθώς και σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης (49(45-52) έναντι 56(51-61), p=0.01) και apoA(151(143-160) έναντι 170(161-179), p=0.004) από τους ασθενείς χωρίς ΜΣ.). Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με ΜΣ και την ομάδα ελέγχου όσον αφορά τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης (p=0.4), της LDL χοληστερόλης (p=0.9), της Lpa (p=0.9), της ApoB (p=0.06) και της ομοκυστείνης (p=0.2).

Όπως αναμενόταν οι ασθενείς με ΜΣ σε μεγαλύτερη συχνότητα ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή (76% έναντι 28%, p=0.0001) και στατίνες (30% έναντι 8%, p=0.03), ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά την λήψη υπογλυκαιμικής αγωγής (p=0.1). Όσον αφορά την συγχορήγηση άλλων φαρμάκων, η ομάδα ελέγχου λάμβανε συχνότερα μεθοτρεξάτη (69% έναντι 42%, p=0.03), ενώ η συχνότητα χορήγησης των κορτκοστεροειδών ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (p=0.4). Καθόλη τη διάρκεια της μελέτης η δόση των DMARDs και των κορτικοστεροειδών παρέμεινε σταθερή.

3.2.3 Επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Μετά από τρίμηνη θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ενεργότητας της νόσου, με μείωση των δεικτών DAS28 (p=0.0001) και HAQ(p=0.0001). Επίσης, παρατηρήθηκε μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας καθώς τα επίπεδα της CRP μειώθηκαν σημαντικά (p=0.02), ωστόσο τα επίπεδα της ΤΚΕ δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή. Ακόμη, η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη αυξήθηκε σημαντικά (δείκτης QUICKI, p=0.004) ενώ τα επίπεδα της ινσουλίνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA) μειώθηκαν (p=0.02 και p=0.02). Όσον αφορά την επίδραση της θεραπείας στις παραμέτρους του ΜΣ, σημειώθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης (p=0.002), ενώ τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά. Τέλος, δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες μεταβολές στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL χοληστερόλης, της Lpa, της apoA, της apoB και της ομοκυστείνης.

Σε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) βρέθηκε ότι η μεταβολή της HDL χοληστερόλης συνδεόταν με την μεταβολή του DAS28(β=-0.345, p=0.007), ενώ καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε με την μεταβολή της CRP. Επίσης, δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στη μεταβολή των δεικτών HOMA και QUICKI και τη μεταβολή του DAS28 και της CRP.

Καθόλη την διάρκεια της θεραπείας, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε κακή ανοχή στην θεραπεία και δεν σημειώθηκε κανένας θάνατος. Η επίδραση της μεσοπρόθεσμης θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες στους ασθενείς της μελέτης παρουσιάζονται στον *Πίνακα 3.9*.

3.2.4 Επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και ρευματοειδή αρθρίτιδα

Εν συνεχεία, εξετάσθηκε η επίδραση της θεραπείας στις δύο υποομάδες των ασθενών, αυτούς με ΜΣ και αυτούς χωρίς ΜΣ, οι οποίοι αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Σημαντική βελτίωση της ενεργότητας της νόσου παρατηρήθηκε τόσο στους ασθενείς με ΜΣ όσο και στην υποομάδα των ασθενών χωρίς το σύνδρομο, με σημαντική μείωση των δεικτών DAS28 (p=0.001 και p=0.02 αντίστοιχα) και HAQ (p=0.01 και p=0.004 αντίστοιχα). Επίσης σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες ασθενών (p=0.04 και p=0.02 αντίστοιχα).

Στην υποομάδα των ασθενών με ΜΣ, σε αντίθεση με την άλλη ομάδα, η θεραπεία φάνηκε ότι είχε επιπρόσθετα θετικά αποτελέσματα. Αναλυτικότερα, μετά από διάστημα τριών μηνών παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της ινσουλίνης (p=0.008), της αντίστασης στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA, p=0.004) και σημαντική αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (δείκτης QUICKI, p=0.005). Ακόμη, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των επιπέδων της CRP (p=0.03) και της Lpaα (p=0.04). Επιπρόσθετα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των μεταβολών της ινσουλίνης (p=0.01), των τριγλυκεριδίων (p=0.03) και του δείκτη HOMA (p=0.007) μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΜΣ. *(Πίνακας 3.10)*

Σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της μεταβολής της HDL χοληστερόλης και της μεταβολής του DAS28 (β=-0.522, p=0.003) σε ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis), η οποία παρέμενε στατιστικά σημαντική μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, το φύλο, την διάρκεια της νόσου και το κάπνισμα (p=0.002). Επίσης, παρατηρήθηκε μια τάση συσχέτισης της μεταβολής του HAQ με την μεταβολή τόσο της ινσουλίνης (β=0,451, p=0.05) όσο και τη μεταβολή του HOMA (β=0.421, p=0.07).

Πίνακας 3.7 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Μεταβλητή	**Ομάδες πληθυσμού**			
	ΜΣ− [1]	**ΜΣ+ [2]**	**Σύνολο**	**p [3]**
	(n=36)	**(n=33)**	**(n=69)**	
Ηλικία, έτη	59 (54-63)	65 (61-69)	62 (59-64)	**0.04**
Γυναίκες, n (%)	26 (72)	21 (64)	47 (68)	0.6
ΔΜΣ, kg/m^2	27 (25-29)	31 (30-33)	29 (28-31)	**0.002**
Περίμετρος μέσης, cm	95 (89-100)	107 (103-111)	101 (97-104)	**0.0001**
Κάπνισμα , n (%)	7 (19)	4 (12)	11 (16)	0.5
ΣΝ , n (%)	2 (6)	5 (15)	7 (10)	0.3
Οικογενειακό ιστορικό ΣΝ , n (%)	7(19)	5(15)	12(17)	0.8
Συστολική ΑΠ*, mmHg	128 (122-134)	132 (126-138)	130(126-134)	0.4
Διαστολική ΑΠ*, mmHg	78 (75-82)	77 (74-80)	78 (75-80)	0.5
Αρτηριακή υπέρταση, n (%)	16 (44)	28 (85)	44(64)	**0.001**
Αντιυπερτασική αγωγή, n (%)	10 (28)	25 (76)	35 (51)	**0.0001**
Σακχαρώδης διαβήτης, n (%)	4 (11)	13 (39)	17 (25)	**0.01**
Υπογλυκαιμική αγωγή, n (%)	3 (8)	8 (24)	11 (16)	0.1
Αγωγή με στατίνες, n (%)	3 (8)	10 (30)	13 (19)	**0.03**
DAS28	5.8 (5.4-6.2)	6.3 (5.9-6.7)	6 (5.8-6.3)	0.06
HAQ	1(0.8-1.3)	1(0.7-1.2)	1(0.8-1.2)	0.7
Διάρκεια νόσου, έτη	13 (9-17)	9 (6-12)	11 (9-13)	0.1
Αγωγή με μεθοτρεξάτη, n (%)	25 (69)	14 (42)	39 (57)	**0.03**
Δόση μεθοτρεξάτης, (mg/εβδ)	14.6 (13.5-15.7)	14.1 (13-15.2)	14.4 (13.6-15.2)	0.6
Αγωγή με στεροειδή, n (%)	8 (22)	4 (12)	12 (17)	0.4
Δόση στεροειδών, (mg/ημέρα)	7.8 (3.4-12.2)	11.9 (3.1-20.7)	9.2 (5.7-12.6)	0.2

[1] ΜΣ−: χωρίς μεταβολικό σύνδρομο
[2] ΜΣ+: με μεταβολικό σύνδρομο
[3] Διαφορά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο
† Με εξαίρεση όπου ενδείκνυται, οι τιμές που αναφέρονται παριστούν τις μέσες (95% confidence intervals)
*ΑΠ: Αρτηριακή πίεση

Πίνακας 3.8 Εργαστηριακές παράμετροι του πληθυσμού της μελέτης

Μεταβλητή	Ομάδες πληθυσμού			
	ΜΣ- [1] (n=36)	ΜΣ+ [2] (n=33)	Σύνολο (n=69)	p [3]
Λευκά αιμοσφαίρια,	7803 (7025-8580)	8465 (7391-9539)	8120 (7477-8762)	0.3
CRP, mg/dl	1.5 (0.4-2.5)	1.4 (0.6-2.1)	1.4 (0.8-2.1)	0.8
ΤΚΕ, mm/h	33 (25-42)	42 (34-49)	37 (31-43)	0.1
Γλυκόζη, mg/dl	99 (83-115)	124 (107-140)	111 (99-123)	**0.04**
Ινσουλίνη, μIU/ml	13 (10-16)	38 (22-53)	24 (16-31)	**0.0001**
HOMA	3 (2-4)	14 (6-22)	8 (4-12)	**0.004**
QUICKI	0.34 (0.32-0.36)	0.3 (0.28-0.3)	0.32 (0.32-0.36)	**0.0001**
Ολική χοληστερόλη, mg/dl	214 (194-233)	226 (207-245)	220 (206-233)	0.4
HDL χοληστερόλη, mg/dl	56 (51-61)	49 (45-52)	53 (49-56)	**0.01**
LDL χοληστερόλη, mg/dl	137 (120-155)	138 (122-155)	138 (126-149)	0.9
Ολική/HDL χοληστερόλη	3.9 (3.5-4.3)	4.8 (4.4-5.3)	4.4 (4-4.7)	**0.003**
LDL/HDL χοληστερόλη	2.5 (2.2-2.9)	3 (2.6-3.3)	2.7 (2.5-3)	0.1
Τριγλυκερίδια, mg/dl	107 (92-123)	197 (169-225)	151 (132-170)	**0.0001**
Lpa, mg/dl	25 (15-34)	24 (13-35)	24 (17-31)	0.9
apoA, mg/dl	170 (161-179)	151 (143-160)	161 (154-167)	**0.004**
apoB, mg/dl	94 (83-105)	108 (98-117)	101 (93-108)	0.06
apoB/apoA	0.6 (0.5-0.6)	0.7 (0.6-0.8)	0.6 (0.6-0.7)	**0.002**
Ομοκυστεΐνη, μmol/l	19 (16-22)	17 (15 -18)	18 (16-19)	0.2

[1] ΜΣ−: χωρίς μεταβολικό σύνδρομο
[2] ΜΣ+: με μεταβολικό σύνδρομο
[3] Διαφορά μεταξύ των ασθενών με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο
† Οι τιμές παριστούν τις μέσες (διάστημα αξιοπιστίας 95%)

Πίνακας 3.9 Μεταβολή των χαρακτηριστικών της νόσου και των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου μετά από 3μηνη χορήγηση αντί-TNFα παραγόντων, στο σύνολο των ασθενών

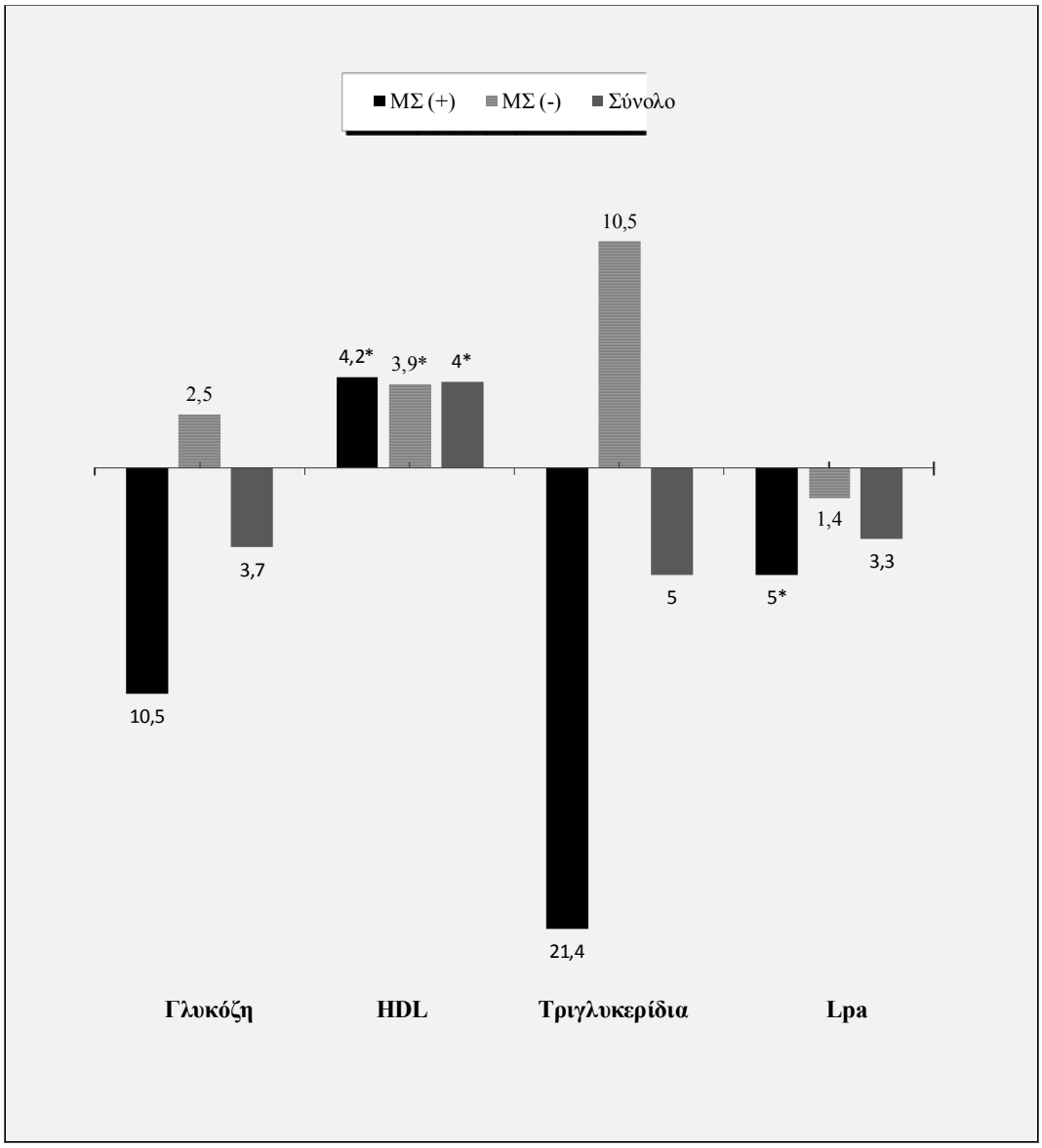
Μεταβλητή	**Σύνολο (n=69)**			
	Μέση μεταβολή	**Διάστημα αξιοπιστίας 95%**		**P[1]**
HOMA	-2.28	-4.22	-0.34	**0.02**
QUICKI	0.027	0.008	0.045	**0.006**
Γλυκόζη, mg/dl	-3.7	-12.1	4.7	0.4
Ινσουλίνη	-8.4	-15.3	-1.4	**0.02**
Ολική χοληστερόλη, mg/dl	2.4	-6.5	11.4	0.6
LDL χοληστερόλη, mg/dl	-1	-9.2	7.3	0.8
HDL χοληστερόλη, mg/dl	4	1.5	6.6	**0.002**
Τριγλυκερίδια, mg/dl	-5	-20.1	10.1	0.5
Ομοκυστείνη, μmol/l	-0.04	-1.9	1.8	0.9
Lpa, mg/dl	-3.3	-7.4	0.8	0.1
apoA, mg/dl	2.7	-3.1	8.4	0.4
apoB, mg/dl	0.1	-4.8	4.9	0.9
CRP, mg/dl	-0.7	-1.3	-0.1	**0.02**
TKE, mm/h	-2.6	-7.8	2.6	0.3
DAS28	-0.65	-0.95	-0.34	**0.0001**
HAQ	-0.26	-0.39	-0.13	**0.0001**

[1] Διαφορά μεταξύ των επιπέδων κατά την έναρξη της θεραπείας και 3 μήνες μετά

Πίνακας 3.10 Μεταβολή των χαρακτηριστικών της νόσου και των παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου μετά από 3μηνη χορήγηση αντί-TNFα παραγόντων, στους ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο

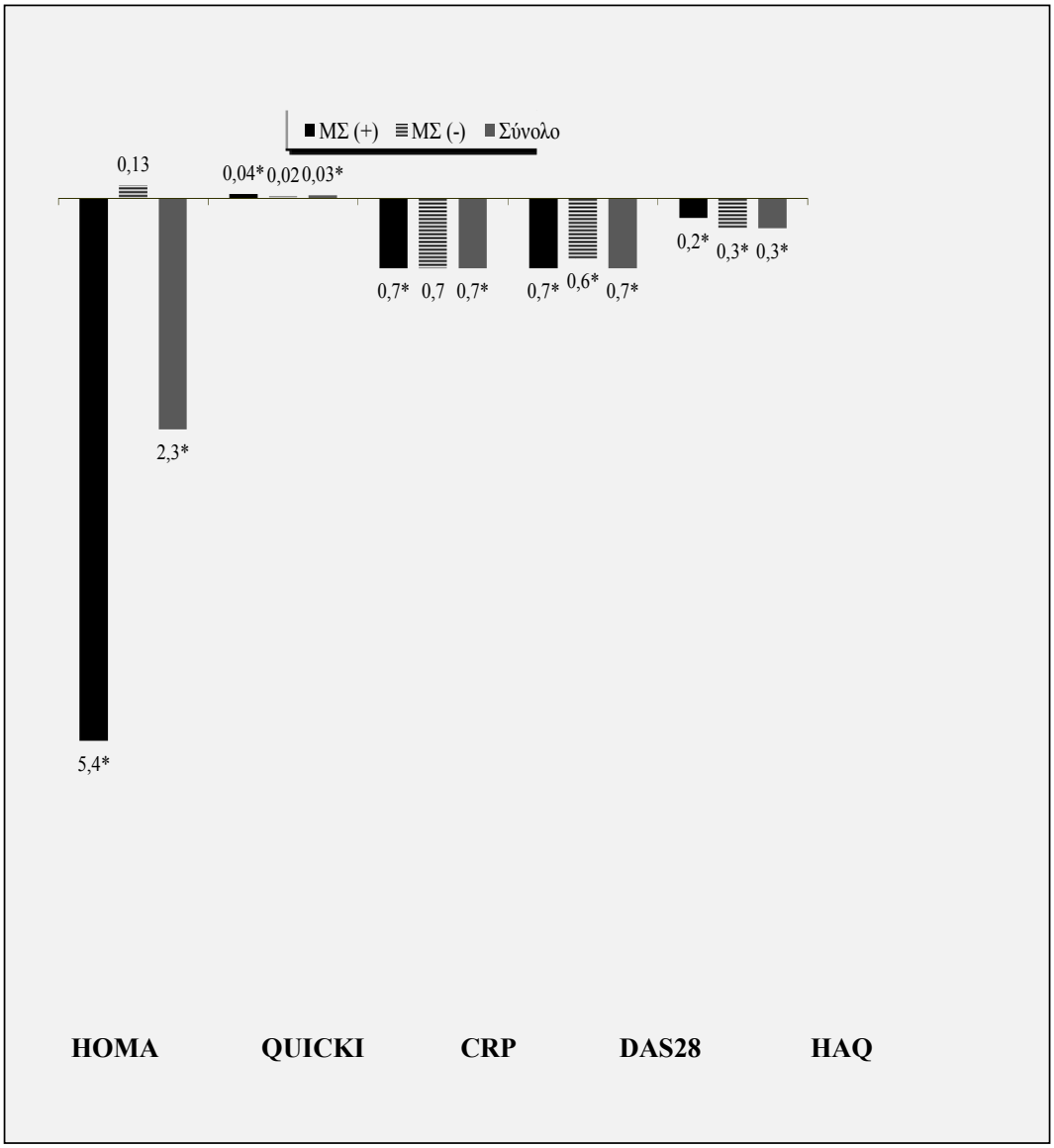
Μεταβλητή	ΜΣ-				ΜΣ+			
	Μέση μεταβολή	Διάστημα αξιοπιστίας 95%		P[1]	Μέση μεταβολή	Διάστημα αξιοπιστίας 95%		P[1]
HOMA	0.13	-1.7	2	0.9	-5.4†	-8.9	-1.9	**0.004**
QUICKI	0.02	-0.01	0.05	0.2	0.04	0.01	0.06	**0.005**
Γλυκόζη, mg/dl	2.5	-6.9	11.9	0.6	-10.5	-24.9	3.9	0.2
Ινσουλίνη	-0.4	-6.6	5.8	0.9	-18.8†	-32.1	-5.5	**0.008**
Ολική χοληστερόλη, mg/dl	2.9	-7.5	13.2	0.6	2	-13	17	0.8
LDL χοληστερόλη, mg/dl	-3.3	-10.6	4	0.4	1.4	-13.8	16.6	0.9
HDL χοληστερόλη, mg/dl	3.9	0.6	7.3	**0.02**	4.2	0.1	8.2	**0.04**
Τριγλυκερίδια, mg/dl	10.5	-9.6	30.7	0.3	-21.4†	-43.7	0.8	0.06
Ομοκυστείνη, μmol/l	-1.9	-4.3	0.6	0.1	1.5	-1.2	4.1	0.3
Lpa, mg/dl	-1.4	-8.6	5.8	0.7	-5	-9.6	-0.3	**0.04**
apoA, mg/dl	-0.6	-7.7	6.5	0.9	5.7	-3.4	14.9	0.2
apoB, mg/dl	-1.4	-7.3	4.5	0.6	1.5	-6.4	9.4	0.7
CRP, mg/dl	-0.7	-1.7	0.3	0.2	-0.7	-1.3	-0.1	**0.03**
TKE, mm/h	-2.8	-10.6	4.9	0.5	-2.4	-9.7	5	0.5
DAS28	-0.6	-1.1	-0.1	**0.02**	-0.7	-1.1	-0.3	**0.001**
HAQ	-0.34	-0.56	-0.1	**0.004**	-0.2	-0.3	-0.04	**0.01**

[1] Διαφορά μεταξύ των επιπέδων κατά την έναρξη της θεραπείας και 3 μήνες μετά
†: $p<0.05$ για διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς με και χωρίς ΜΣ



Σχήμα 3.2 Σχηματική αναπαράσταση της μεταβολής των βασικών παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου, μετά από 3μηνη χορήγηση αντί-TNFα παραγόντων

*: $p<0.05$ για μεταβολή ανάμεσα στις αρχικές τιμές των παραμέτρων και αυτές μετά από 3μηνη θεραπεία



Σχήμα 3.3 Σχηματική αναπαράσταση της μεταβολής των χαρακτηριστικών της νόσου και των δεικτών αντίστασης στην ινσουλίνη, μετά από 3μηνη χορήγηση αντί-TNFα παραγόντων

*: $p<0.05$ για μεταβολή ανάμεσα στις αρχικές τιμές των παραμέτρων και αυτές μετά από 3μηνη θεραπεία

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Σύνοψη ευρημάτων

Η ΡΑ, η συχνότερη χρόνια φλεγμονώδης αρθρίτιδα, συνδέεται με επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση[173,174,175,176] και αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα[167,168,169,170,171,172]. Η αθηροσκλήρωση στη ΡΑ φαίνεται ότι οφείλεται κυρίως στην χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία της νόσου και σε μικρότερο βαθμό στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ[184,185]. Παρά την εκτεταμένη έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα στη ΡΑ παραμένει αμετάβλητη τις τελευταίες δεκαετίες[178], παρότι στον γενικό πληθυσμό έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια[179]. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να μελετήσει την παρουσία του ΜΣ, ενός πολυδιάστατου παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, στους ασθενείς με ΡΑ, καθώς τα στοιχεία στη διεθνή βιβλιογραφία είναι περιορισμένα. Το ΜΣ αποτελεί σήμερα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας μιας και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΑΝ και ΣΔ ΙΙ[2]. Επίσης διερευνήθηκε η επίπτωση των κλασσικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στους ασθενείς με ΡΑ.

Για τον σκοπό αυτό μελετήθηκαν 200 εξωτερικοί ασθενείς με ΡΑ και 400 άτομα χωρίς χρόνια φλεγμονώδη νόσο, ίδιας ηλικίας και φύλου, τα οποία αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Η επίπτωση του ΜΣ στους ασθενείς με ΡΑ ήταν υψηλή (44%), ωστόσο συγκρίσιμη με αυτή της ομάδας ελέγχου (41%, p=0.5). Οι συχνότερες παράμετροι του συνδρόμου στον πληθυσμό της μελέτης ήταν η αυξημένη περίμετρος μέσης και η υψηλή αρτηριακή πίεση. Αναφορικά με τους κλασσικούς παράγοντες ΚΑΝ, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΡΑ είχαν σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ οι λοιποί παράγοντες κινδύνου ήταν συγκρίσιμοι στους ασθενείς με ΡΑ.

Ακολούθως, διερευνήθηκε ο ρόλος των χαρακτηριστικών της νόσου στην εμφάνιση του ΜΣ. Τα αποτελέσματα προγενέστερων μελετών υποστηρίζουν ότι η ΑΙ, βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός του ΜΣ, όχι μόνο συνδέεται με πλειάδα φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-6, TNFα) αλλά είναι το άμεσο αποτέλεσμα αυτού του φλεγμονώδους φορτίου[139]. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η CRP, συνδεόταν με τον αριθμό των παραμέτρων του ΜΣ. Ακόμη βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της ενεργότητας της νόσου (δείκτης DAS28) τόσο με την παρουσία του ΜΣ όσο και με τον αριθμό των παραμέτρων του.

Τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών υποστηρίζουν τον βασικό ρόλο που διαδραματίζει ο TNFα στην εκδήλωση διαφόρων ασθενειών όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία, η αθηροσκλήρωση και η ΡΑ καθώς και τον ρυθμιστικό ρόλο του στο λιπώδη ιστό[242,243,244,245]. Επίσης, τα προκαταρτικά αποτελέσματα μελετών σχετικά με την επίδραση της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες στο λιπιδαιμικό προφίλ ,στην ΑΙ και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες υπογραμμίζουν την ευεργετική δράση αυτών των παραγόντων[298,299,300,301,302,303,304].

Στηριζόμενοι στα ανωτέρω στοιχεία και την απουσία προς ώρας παρόμοιας μελέτης, μελετήσαμε προοπτικά για διάστημα τριών μηνών την επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στους κλασσικούς και νεότερους παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ σε δείγμα 69 ασθενών με ενεργό ΡΑ και ανθεκτική νόσο στην θεραπεία με κλασσικά τροποποιητικά φάρμακα. Οι 33 εξ' αυτών είχαν ΜΣ, ενώ οι υπόλοιποι χωρίς το σύνδρομο αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Μετά από τρίμηνη θεραπεία στο σύνολο του δείγματος παρατηρήθηκε βελτίωση της ενεργότητας της νόσου (δείκτης DAS28,HAQ) και μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας (CRP). Επιπρόσθετα η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη αυξήθηκε (δείκτης QUICKI), τα επίπεδα της ινσουλίνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA) μειώθηκαν ενώ σημειώθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης. Επιπλέον, σημαντική συσχέτιση βρέθηκε ανάμεσα στη μεταβολή της HDL χοληστερόλης και τη μεταβολή του DAS28 (β=-0.345, p=0.007).

Ακολούθως, όταν διερευνήθηκε η επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στις δύο υποομάδες του πληθυσμού, στους ασθενείς με ΜΣ φάνηκε ότι η θεραπεία είχε επιπρόσθετα θετικά αποτελέσματα. Πέραν της βελτίωσης της ενεργότητας της νόσου (δείκτες DAS28 και HAQ) και την αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης που παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες, στους ασθενείς με ΜΣ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας (CRP), των επιπέδων της Lpa και της ινσουλιναντίστασης (μείωση του δείκτη HOMA και αύξηση του δείκτη QUICKI). Σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της μεταβολής της HDL χοληστερόλης και της μεταβολής του DAS28 (β=-0.522, p=0.003) καθώς και μια τάση συσχέτισης της μεταβολής του HAQ με την μεταβολή τόσο της ινσουλίνης (β=0,451, p=0.05) όσο και την μεταβολή του HOMA (β=0.421, p=0.07), στους ασθενείς με ΜΣ.

Τα αποτελέσματα μας υποδεικνύουν τα ευεργετικά αποτελέσματα των αντί-TNFα παραγόντων σε όλες τις βασικές παραμέτρους του ΜΣ σε ασθενείς με ΡΑ όπως την

φλεγμονώδη κατάσταση, την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η ευεργετική δράση αυτών των παραγόντων στο ΜΣ φαίνεται να ασκείται κυρίως μέσω ελέγχου της φλεγμονώδους διαδικασίας της νόσου.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι η επίπτωση του ΜΣ στην ΡΑ είναι υψηλή, ωστόσο συγκρίσιμη με αυτή της ομάδας ελέγχου. Η παρουσία του συνδρόμου συνδέεται ισχυρά με την ενεργότητα της νόσου, υποδεικνύοντας τον σημαντικότατο ρόλο που διαδραματίζει η φλεγμονή στην εκδήλωση του συνδρόμου. Τέλος, η θεραπεία με αντί-TNF παράγοντες στη ΡΑ μεσοπρόθεσμα βελτιώνει τις βασικές παραμέτρους του ΜΣ, πιθανότατα μέσω ελέγχου της φλεγμονής.

4.2 Επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι το ΜΣ είναι αρκετά συχνό τόσο σε ασθενείς μέσης ηλικίας με ΡΑ (44%) όσο και σε ομάδα ελέγχου ίδιας ηλικίας και φύλου (41%). Η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων εκτός από το σύνολο του πληθυσμού και στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Η επίπτωση του ΜΣ που βρήκαμε είναι υψηλότερη από αυτήν σε πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη στον Ελληνικό πληθυσμό, η οποία έλαβε χώρα στην περιοχή της Αττικής (μελέτη ATTICA, επίπτωση 19.8%)[18]. Αυτή η διαφορά πιθανότατα οφείλεται στα διαφορετικά κριτήρια επιλογής του δείγματος της μελέτης ATTICA μιας και σε αυτήν δεν συμπεριελήφθησαν ασθενείς με ΣΝ, ΑΕΕ και ΣΔΙΙ καθώς και στον χαμηλότερο μέσο όρο ηλικίας του πληθυσμού. Τα αποτελέσματα μεταγενέστερης μελέτης από τους Chung και *συν*. ήρθαν να επιβεβαιώσουν τα ευρήματά μας καθώς η επίπτωση του ΜΣ (βάσει των κριτηρίων της NCEP-ATPIII) σε ασθενείς με τεκμηριωμένη ΡΑ (μέση ηλικία 59 έτη) ήταν 42%, ωστόσο υψηλότερη από αυτή της ομάδας ελέγχου[315].

Ακολούθως διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση των χαρακτηριστικών της νόσου με την παρουσία του ΜΣ. Όσον αφορά τη διάρκεια της νόσου δεν βρέθηκε συσχέτιση με το ΜΣ. Τα ευρήματα μας είναι σύμφωνα με αυτά προηγούμενων μελετών που δεν συνέδεαν την διάρκεια της νόσου με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε ασθενείς με ΡΑ[195,316]. Άλλωστε έχει προταθεί ότι ο αυξημένος κίνδυνος για ΚΑΝ πιθανόν προηγείται της κλινικής εμφάνισης της ΡΑ και φαίνεται ότι η φλεγμονώδης δραστηριότητα προϋπάρχει κατά την διάρκεια μιας προκλινικής φάσης της νόσου[316,317]. Ακόμη, δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στο ΜΣ και την παρουσία εξωαρθρικών εκδηλώσεων, ούτε την θετικότητα του ρευματοειδή παράγοντα.
Ωστόσο, βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση της ενεργότητας της νόσου με την παρουσία του ΜΣ καθώς και τον αριθμό των παραμέτρων του. Ο DAS28 συνδεόταν με διάφορες παραμέτρους του συνδρόμου όπως η συστολική αρτηριακή πίεση (p=0.01) και η HDL χοληστερόλη (p=0.056). Ακόμη, οι ασθενείς χωρίς ΜΣ συχνότερα είχαν χαμηλή ενεργότητα της νόσου (DAS28 $\leq$3.2) συγκρινόμενοι με τους ασθενείς με ΜΣ (p=0.003). Επίσης, σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ του DAS28 και τον αριθμό των παραμέτρων του ΜΣ (β=0.237, p=0.001). Σε πολυπαραγοντική ανάλυση ο κίνδυνος εμφάνισης υψηλής ενεργότητας νόσου ήταν υψηλότερος για τους ασθενείς με ΜΣ από αυτούς χωρίς καμία παράμετρο του συνδρόμου (p=0.016), μετά από προσαρμογή ως προς τη θεραπεία της ΡΑ, τα δημογραφικά

χαρακτηριστικά, το κάπνισμα και το ΔΜΣ. Τα δεδομένα αυτά συνδέουν την ενεργότητα της νόσου με το ΜΣ, υπογραμμίζοντας τον σημαντικότατο ρόλο που διαδραματίζει η χρόνια φλεγμονή στην εμφάνιση διαφόρων μεταβολικών διαταραχών στην ΡΑ.

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας παρουσιάζει περιορισμούς που σχετίζονται με μεθοδολογικά θέματα της μελέτης με βασικότερο εξ αυτών το μικρό αριθμό του δείγματος που εξετάσθηκε, ιδίως των ανδρών. Επίσης, η απουσία στοιχείων για φλεγμονώδεις δείκτες όπως η CRP και στις δύο ομάδες του πληθυσμού δεν μας επέτρεψε να ελέγξουμε διεξοδικά τον ρόλο αυτών των παραγόντων στην εμφάνιση του ΜΣ. Το γεγονός ότι η μελέτη διεξήχθηκε σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο το οποίο αποτελεί κέντρο αναφοράς εμπεριέχει τον κίνδυνο σφαλμάτων ως προς την επιλογή των ασθενών μας. Τέλος, κατά την διάρκεια της μελέτης η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών μας (97.5%) ελάμβανε θεραπεία για την ΡΑ, με το 40% να λαμβάνει αντί-TNFα παράγοντες. Πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση αυτών των παραγόντων στην αντίσταση στην ινσουλίνη και την HDL χοληστερόλη, βασικών παραμέτρων του ΜΣ, στους ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες[303,318]. Καθώς μεγάλος αριθμός ασθενών μας ελάμβανε ανταγωνιστές του TNF πιθανόν η επίπτωση του ΜΣ στους ασθενείς με ΡΑ να έχει υποεκτιμηθεί.

Συμπερασματικά, στην μελέτη μας βρέθηκε ότι η επίπτωση του ΜΣ στους ασθενείς με ΡΑ είναι υψηλή, ωστόσο συγκρίσιμη με αυτή σε ομάδα ελέγχου. Ακόμη ότι η παρουσία του ΜΣ στην ΡΑ συνδέεται ισχυρά με την ενεργότητα της νόσου, υποδεικνύοντας τον σημαντικότατο ρόλο που διαδραματίζει η φλεγμονή στην εκδήλωση του συνδρόμου.

4.3 Κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ΡΑ όπως και οι περισσότερες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες συνδέονται με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα[167,168,169,170,171,172]. Η ΚΑΝ στην ΡΑ φαίνεται να οφείλεται κυρίως στην χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία της νόσου και σε μικρότερο βαθμό στους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου ΚΑΝ[167, 184,185].

Στη μελέτη μας βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΡΑ είχαν μεγαλύτερη τάση για εμφάνιση ΣΝ συγκριτικά με τους μάρτυρες (11,5% έναντι 7,3%, p=0.09) ωστόσο, η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική, πιθανότατα λόγω του μικρού αριθμού του δείγματος. Όσον αφορά τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι ασθενείς με ΡΑ είχαν χαμηλότερα επίπεδα HDL χοληστερόλης (53±14 έναντι 56±13, p=0.03) από τους μάρτυρες. Ωστόσο, οι μάρτυρες είχαν υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης (p=0.0001), LDL χοληστερόλης (p=0.0001), συστολικής (p=0.04) και διαστολικής (p=0.009) αρτηριακής πίεσης, ενώ δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά τα επίπεδα της γλυκόζης και των τριγλυκεριδίων μεταξύ των δύο ομάδων.

Τα ευρήματα μας ενισχύουν περαιτέρω την υπόθεση ότι οι κλασσικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ευθύνονται εν μέρει για την ΚΑΝ στη ΡΑ[184,185]. Μόνη εξαίρεση, όπως φαίνεται στη μελέτη μας, αποτελούν τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης. Παρά το γεγονός ότι προγενέστερες μελέτες έχουν καταγράψει τα χαμηλότερα επίπεδα της HDL χοληστερόλης στους ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες, ο ακριβής μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Φαίνεται πάντως, ότι τα χαμηλά επίπεδα της HDL χοληστερόλης συνδέονται με την φλεγμονώδη διαδικασία, μιας και η θεραπεία με διάφορα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα βελτιώνει τα επίπεδα της[187,319]. Επίσης, στοιχεία από μελέτες σε ζώα φαίνεται να συνδέουν τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο TNFα, με διάφορους παράγοντες που εμπλέκονται στην ομοιόσταση της HDL χοληστερόλης. Διάφοροι πυρηνικοί υποδοχείς ορμονών όπως οι PPAR (τύπου α,γ,β και δ) και οι υποδοχείς LXR (τύπου α και β) οι οποίοι ελέγχουν διάφορα στάδια της ομοιόστασης των λιπιδίων φαίνεται ότι ρυθμίζονται αρνητικά (downregulated) από τον LPS, τον TNFα και άλλες κυτταροκίνες[320]. Οι LXR φαίνεται να ενεργοποιούν τους μεμβρανικούς υποδοχείς ABC (ABCA1, ABCG5, ABCG8 και ABCG1) προκαλώντας αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης και της apoA[321,322,323]. Ο TNFα από την άλλη, ρυθμίζει αρνητικά (downregulate) την έκφραση των LXR στο νεφρό προκαλώντας μειωμένη έκφραση των ABCA1 και ABCG5 και ως εκ τούτου

μείωση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης[324]. Παρότι οι ακριβείς μηχανισμοί πρόκλησης των χαμηλών επιπέδων της HDL χοληστερόλης δεν έχουν διευκρινιστεί, η τεράστια κλινική σημασία της υπογραμμίζεται από τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham στην οποία φάνηκε ότι η μείωση της κατά μόλις 0.25 mmol/l (10 mg/dl) συνδεόταν με αύξηση του κινδύνου για αγγειακά επεισόδια κατά 50%[325].

Συμπερασματικά, στην μελέτη μας βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΡΑ είχαν μεγαλύτερη τάση για εμφάνιση ΣΝ συγκριτικά με τους μάρτυρες. Ωστόσο, η ΚΑΝ στη ΡΑ φαίνεται οτι εξηγείται εν μέρει από τους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς από αυτούς μόνο η HDL-χοληστερόλη διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

4.4 Επίδραση της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες στους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Ο TNFα διαδραματίζει βασικό ρόλο στην εκδήλωση διαφόρων ασθενειών όπως η PA, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και η αθηροσκλήρωση[243,244,245]. Οι πολλαπλές βιολογικές δράσεις του στους διάφορους ιστούς ασκούνται, μεταξύ των άλλων, μέσω ρύθμισης της σύνθεσης και της έκκρισης διαφορων κυτταροκινών[242]. Τα στοιχεία πρόσφατων μελετών υπογραμμίζουν τα ευεργετικά αποτελεσμάτα της θεραπείας με αντι-TNFα παράγοντες στο λιπιδαιμικό προφίλ, στην AI και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου σε ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες[298,299,300,301,302,303,304]. Βάσει των ανωτέρω, μελετήσαμε προοπτικά την επίδραση της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες στους κλασσικούς και νεότερους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε δείγμα 69 ασθενών με ενεργό PA και ανθεκτική νόσο στην θεραπεία με κλασσικά τροποποιητικά φάρμακα. Μετά από τρίμηνη θεραπεία παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ενεργότητας (μείωση των δεικτών DAS28 και HAQ) και της φλεγμονώδους διαδικασίας της νόσου (μείωση της CRP). Επιπρόσθετα, η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη αυξήθηκε (δείκτης QUICKI) και τα επίπεδα της ινσουλίνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη (δείκτης HOMA) μειώθηκαν σημαντικά. Ακόμη, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης. Η αύξηση των επιπέδων της HDL χοληστερόλης συνδεόταν με την μείωση της ενεργότητας της νόσου (DAS28) (β=-0.345, p=0.007).

Τα αποτελέσματα μας υποστηρίζουν τα ευρήματα προηγούμενων μελετών. Αναλυτικότερα, οι Popa και Vis εξετάζοντας την μεσοπρόθεσμη επίδραση της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες σε ασθενείς με PA παρατήρησαν ότι η HDL χοληστερόλη αυξήθηκε σημαντικά και η ενεργότητα της νόσου βελτιώθηκε [298,318]. Ωστόσο, σε μικρότερες μελέτες από τους Hurlimann και *συν*. βρέθηκε μικρή αύξηση της ολικής χοληστερόλης, ενώ οι Cauza και *συν*. βρήκαν ότι τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων αυξήθηκαν και τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης μειώθηκαν μετά από θεραπεία 3 εβδομάδων[306,326]. Πιθανότατα, αυτές οι διαφορές να οφείλονται στον πολύ μικρό αριθμό ασθενών αυτών των μελετών. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με εκείνα προγενέστερων μελετών οι οποίες υπογραμμίζουν την ευεργετική επίδραση αυτών των παραγόντων στον μεταβολισμό της ινσουλίνης καθώς η ινσουλιναντίσταση μειώθηκε σημαντικά και η ευαισθησία στη ινσουλίνη αυξήθηκε μεσοπρόθεσμα [302,303,304].

Τα ευρήματα μας υπογραμμίζουν την ευεργετική επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων μεσοπρόθεσμα, τόσο στον έλεγχο της ενεργότητας της φλεγμονώδους διαδικασίας της νόσου όσο και στο λιπιδαιμικό προφίλ και την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΡΑ. Κατά πόσον η θεραπεία με ανταγωνιστές του TNFα μακροπρόθεσμα μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με φλεγμονώδεις αρθρίτιδες μένει να αποδειχθεί. Ενδεικτικά πάντως η μοναδική υπάρχουσα μελέτη σε μεγάλο αριθμό ασθενών με ΡΑ, υποστηρίζει ότι η θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων[327]. Επίσης, τα αποτελέσματα μας υπογραμμίζουν τον πολυδιάστατο ρόλο που διαδραματίζει ο TNFa στο μεταβολισμό των λιπιδίων και τη φλεγμονώδη διαδικασία στους ασθενείς με ΡΑ. Ωστόσο, παραμένει προς απόδειξη κατά πόσον τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες οφείλονται στην άμεση αναστολή της δράσης του TNFα στα μεταβολικά μονοπάτια που σχετίζονται με την αθηρωμάτωση ή προέρχονται εμμέσως από της ελάττωση της φλεγμονής. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς που σχετίζονται με μεθοδολογικά θέματα της μελέτης με βασικότερο εξ αυτών την απουσία στοιχείων αναφορικά με τον TNFa και τους υποδοχείς του προκειμένου να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα για την δράση των ανωτέρω παραγόντων.

Συμπερασματικά, η μεσοπρόθεσμη θεραπεία με αντί- TNFα παράγοντες στους ασθενείς με ΡΑ, βελτιώνει το λιπιδαιμικό προφίλ, την αντίσταση στην ινσουλίνη και ελέγχει την ενεργότητα της νόσου.

4.5 Επίδραση της θεραπείας με αντί-TNFα παράγοντες στο μεταβολικό σύνδρομο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Το ΜΣ θεωρείται μια προφλεγμονώδης κατάσταση, στην οποία ο λιπώδης ιστός παράγει πλήθος φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η IL-6 και ο TNFα[328]. Η ΑΙ, βασικός παθοφυσιολογικός μηχανισμός του ΜΣ, φαίνεται ότι όχι μόνο συνδέεται με πολλές φλεγμονώδεις κυτταροκίνες αλλά είναι και το άμεσο αποτέλεσμα αυτού του φλεγμονώδους φορτίου[139]. Ο TNFα έχει κυρίαρχο ρόλο στην εμφάνιση του ΜΣ καθώς εμπλέκεται στη διαβίβαση του σήματος της ινσουλίνης, έχει πολλαπλή δράση στη βιολογία των λιποκυττάρων και συμβάλει στην ανάπτυξη ΑΙ[243,244,245]. Στην παρούσα μελέτη για πρώτη φορά ελέγχθηκε η μεσοπρόθεσμη επίδραση των αντί-TNFα παραγόντων στο ΜΣ σε ασθενείς με ΡΑ. Τα αποτελέσματά μας συγκρίθηκαν με αυτά ομάδας ελέγχου, την οποία αποτέλεσαν ασθενείς με ΡΑ χωρίς ΜΣ.

Τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η θεραπεία με ανταγωνιστές τουTNFα έχει επιπρόσθετα θετικά αποτελέσματα στους ασθενείς με ΜΣ συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς το σύνδρομο. Εκτός της βελτίωσης της ενεργότητας της νόσου (δείκτες DAS28 και HAQ) και της αύξησης των επιπέδων της HDL χοληστερόλης που παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες, στους ασθενείς με ΜΣ παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της φλεγμονώδους διαδικασίας (CRP), των επιπέδων της Lpa και βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη (μείωση του δείκτη HOMA και αύξηση του δείκτη QUICKI). Σημαντική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της μεταβολής της HDL χοληστερόλης και της μεταβολής του DAS28 (β=-0.522, p=0.003). Η συσχέτιση μεταξύ των δύο παραμέτρων παρέμενε σημαντική και μετά από προσαρμογή ως προς την ηλικία, το φύλο, την διάρκεια της νόσου και το κάπνισμα (p=0.002). Επίσης βρέθηκε ότι η μεταβολή του HAQ έτεινε να συσχετισθεί με την μεταβολή της ινσουλίνης (β=0.451, p=0.05) και την μεταβολή του HOMA (β=0.421, p=0.07), ωστόσο δεν πληρούσε τα προεπιλεγμένα όρια στατιστικής σημαντικότητας. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η βελτίωση των παραμέτρων του ΜΣ που παρατηρείται μετά από θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες πιθανότατα οφείλεται στον έλεγχο της ενεργότητας της νόσου και της φλεγμονώδους διαδικασίας.

Τα αποτελέσματά της παρούσας μελέτης έρχονται εν μέρει σε συμφωνία με τα ευρήματα προγενέστερης μελέτης η οποία αφορούσε την μεσοπρόθεσμη επίδραση του etanercept (ανταγωνιστή του TNF) σε ασθενείς με ΜΣ χωρίς υποκείμενο αυτοάνοσο νόσημα[329]. Μετά από θεραπεία τεσσάρων εβδομάδων παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της

CRP, ενώ τα επίπεδα της HDL χοληστερόλης έτειναν να μειωθούν. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μεταβολή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Αυτή η διαφορά πιθανότατα οφείλεται στη μικρότερη διάρκεια χορήγησης της θεραπείας , στον μικρότερο αριθμό του δείγματος καθώς και τα χαμηλότερα αρχικά επίπεδα γλυκόζης και ινσουλίνης αυτής της μελέτης.

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς που σχετίζονται με μεθοδολογικά θέματα της μελέτης με βασικότερο εξ' αυτών την μικρή διάρκεια χορήγησης της θεραπείας. Μελέτες που θα καταγράψουν τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα των αντί-TNF παραγόντων τόσο στο ΜΣ όσο και στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα είναι απαραίτητες προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για την επίδραση αυτών των παραγόντων στην ΚΑΝ στη ΡΑ. Επίσης, η απουσία στοιχείων για τα επίπεδα του TNF όσο και των υποδοχέων του δεν επέτρεψαν να μελετηθεί ο ακριβής τρόπος δράσης των ανωτέρω παραγόντων στις παραμέτρους του συνδρόμου.

Συμπερασματικά, στην μελέτη μας φάνηκε ότι η μεσοπρόθεσμη θεραπεία με αντί-TNFα παράγοντες στους ασθενείς με ΡΑ, βελτιώνει όλες τις βασικές παραμέτρους του ΜΣ όπως την φλεγμονώδη διαδικασία, την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και την ινσουλιναντίσταση. Η ευεργετική δράση αυτών των παραγόντων στο ΜΣ πιθανότατα οφείλεται στον έλεγχο της φλεγμονής.

4.6 Συμπεράσματα και προοπτικές

Συμπερασματικά, στην μελέτη μας βρέθηκε ότι η επίπτωση του ΜΣ, ενός πολυδιάστατου παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι υψηλή στους ασθενείς με ΡΑ (44%), ωστόσο συγκρίσιμη με αυτή της ομάδας ελέγχου (41%) (p=0.5). Η παρουσία του ΜΣ στην ΡΑ συνδέεται ισχυρά με την ενεργότητα της νόσου, υποδεικνύοντας τον σημαντικότατο ρόλο που διαδραματίζει η φλεγμονή στην εκδήλωση του συνδρόμου. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με ΡΑ η μεσοπρόθεσμη θεραπεία με αντί- TNFα παράγοντες έχει ευεργετικά αποτελέσματα στους κλασσικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Στους ασθενείς με ΜΣ, εξ ορισμού μια ομάδα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, βρέθηκε ότι η θεραπεία έχει επιπρόσθετα θετικά αποτελέσματα. Βελτιώνει όλες τις βασικές παραμέτρους του συνδρόμου, όπως την φλεγμονώδη διαδικασία, την αθηρογόνο δυσλιπιδαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η θετική επίδραση αυτών των παραγόντων πιθανότατα ασκείται μέσω ελέγχου της ενεργότητας της φλεγμονώδους διαδικασίας της νόσου.

Η κλινική σημασία των παραπάνω ευρημάτων είναι ότι οι θεράποντες ιατροί πρέπει να έχουν αυξημένη υποψία για την πρώιμη ανίχνευση των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και του ΜΣ στους ασθενείς με ΡΑ/φλεγμονώδεις αρθρίτιδες τους οποίους και πρέπει να ελέγχουν. Επίσης, η επιθετική θεραπεία της νόσου και η ελάττωση του φλεγμονώδους φορτίου πιθανώς να βοηθήσει σημαντικά στην μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου αυτών των ασθενών.

Μία σειρά μελετών που θα διεξαχθούν στην Ρευματολογική κλινική αποσκοπούν στην περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου του ΜΣ στην ΡΑ. Αρχικώς θα διερευνηθούν οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του συνδρόμου στη ΡΑ. Επίσης, θα μελετηθεί κατά πόσον τα ευεργετικά αποτελέσματα της θεραπείας με αντι-TNF παράγοντες τόσο στους παράγοντες καρδιαγγεικού κινδύνου όσο και στο ΜΣ διατηρούνται μακροπρόθεσμα. Τέλος, θα διερευνηθεί κατά πόσον η βελτίωση αυτών των παραγόντων συνοδεύεται με μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας αυτών των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-1607.

2. Dekker JM, et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. Circulation 2005; 112:666-673.

3. Meigs JB. Epidemiology of the metabolic syndrome. Am J Care 2002; 8: S283-S292.

4. Flegal KM, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA 2002; 288:1723-1727.

5. Grundy SM, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. Circulation 2004; 109: 551-556.

6. Lakka HM, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA 2002; 288:2709-2716.

7. Alberti KG, et al. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med 1998; 15:539 -553.

8. Executive summary of the third report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). JAMA 2001; 285:2486-2497.

9. Balkau B, et al. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med 1999; 16:442–443.

10. Alberti KG, et al. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet 2005; 366:1059-1062.

11. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. Diabetes Care 2005; 28:2745-2749.

12. Sarti C, et al. The metabolic syndrome: prevalence, CHD risk, and treatment. J Diabetes Complications 2006; 20:121-132.

13. Ford ES, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey.JAMA 2002; 287:356-359.

14. Sinha R, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med 2002; 346:802-810.

15. Steinberger J, et al. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Circulation. 2003; 107:1448-1453.

16. Cook S, et al. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157:821-827.

17. Weiss R, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. N Engl J Med 2004; 350:2362-2374.

18. Panagiotakos D, et al. Impact of lifestyle habits on the prevalence of the metabolic syndrome among Greek adults from the ATTICA study. Am Heart J 2004; 147:106-112.

19. Athyros, V, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: The MetS-Greece Multicentre Study.Diabetes Obes Metab 2005 Jul;7(4):397-405.

20. Kapantais E,et al. First National Epidemiological Survey on the Prevalence of Obesity and Abdominal Fat Distribution in Greek Adults. Ann Nutr Metab 2006;50:330-338.

21. Tambalis K, et al. Eleven-year Prevalence Trends of Obesity in Greek Children: First Evidence that Prevalence of Obesity Is Leveling Off. Obesity (Silver Spring) 2009 Jun 11. [Epub ahead of print]

22. Kahn R, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2005; 48:1684-1699.

23. Wilson PW, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation 2005; 112:3066-3072.

24. Kekalainen P, et al. Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independently of family history of diabetes. Diabetes Care 1999; 22:86-92.

25. Isomaa B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. Diabetes Care 2001; 24:683-689.

26. Malik S, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation 2004; 110: 1245-1250.
27. Galassi A, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. Am J Med 2006; 119:812-819.
28. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease and diabetes associated with the metabolic syndrome: A summary of the evidence. Diabetes Care 2005; 28:1769-1778.
29. Gami AS, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Am Coll Cardiol 2007; 49:403-414.
30. Eberly LE, et al. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care 2006; 29:123-130.
31. McNeill AM, et al. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes Care 2005; 28:385-390.
32. Sattar N, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation 2003; 108:414-419.
33. Schillaci G, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1817-1822.
34. Zeller M, et al. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2005; 165:1192-1198.
35. Mallik S, et al. Impact of metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease,cardiovascular disease and all causes in United States adults. Circulation 2002; 110: 1245-1250.
36. Lorenzo C, et al. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. Diabetes Care 2003; 26:3153-3159.
37. Klein BE, et al. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. Diabetes Care 2002; 25:1790-1794.

38. Bruno G, et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Diabetes Care 2004; 27:2689-2694.
39. Protopsaltis I, et al. Metabolic Syndrome and Its Components as Predictors of Ischemic Stroke in Type 2 Diabetic Patients. Stroke 2008; 39:1036-1038.
40. Alexander CM, et al. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Diabetes 2003; 52:1210-1214.
41. Yarnell JW, et al. Is metabolic syndrome a discrete entity in the general population? Evidence from the Caerphilly and Speedwell population studies. Heart 1998; 79:248-252.
42. Wilson PW, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998; 97:1837-1847.
43. Sundstrom J, et al. Risk associated with the metabolic syndrome versus the sum of its individual components. Diabetes Care 2006; 29:1673-1674.
44. Stevens RJ, et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond) 2001; 101:671-679.
45. Cull CA, et al. Impact of the metabolic syndrome on macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study 78. Circulation 2007; 116:2119-2126.
46. Girman CJ, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol 2004; 93:136-141.
47. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002 ; 106:3143-3421.
48. Ferrannini E, et al. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. Diabetologia 1991 ; 34:416-422.
49. Abbasi F, et al. Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. J Am Coll Cardiol 2002; 40:937-943.

50. Miranda PJ, et al. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. Am Heart J 2005; 149:33-45.
51. Kahn R, et al. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2005; 28:2289-2304.
52. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? Am J Clin Nutr 2006; 83:1237-1247.
53. Gale EA. The myth of the metabolic syndrome. Diabetologia 2005; 48:1679-1683.
54. Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. Clin Chem 2005; 51: 931-938.
55. White MF et al. The insulin signaling system. J Biol Chem 1994; 269:1-4.
56. Tamemoto H, et al. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1. Nature 1994; 372:182-186.
57. Withers DJ, et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. Nature 1998; 391:900-904.
58. Taniguchi CM, et al. Complementary roles of IRS-1 and IRS-2 in the hepatic regulation of metabolism. J Clin Invest 2005; 115:718-727.
59. Lazar DF, et al. Mitogen-activated protein kinase kinase inhibition does not block the stimulation of glucose utilization by insulin. J Biol Chem 1995; 270:20801-20807.
60. Cusi K, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. J Clin Invest 2000; 105:311-320.
61. Lebovitz HE, et al. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance. Diabetes Care 2005, 28:2322-2325.
62. Després JP, et al. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006; 444:881-887.
63. Bjfrntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. Diabetes Care 1991; 14:1132.
64. Kissebah AH, et al. Regional adiposity and morbidity. Physiol Rev 1994; 74:761-811.
65. Després JP, et al. Abdominal Obesity and the Metabolic Syndrome: Contribution to Global Cardiometabolic Risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28:1039-1049.
66. Kahn CR, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med 1976; 294:739-745.

67. Engfeldt P, et al. Lipolysis in human adipocytes, effects of cell size, age and of regional differences. Horm Metab Res 1988; 19:S26-S29.
68. Olefsky JM. Insensitivity of large rat adipocytes to the antilipolytic effects of insulin. J Lipid Res 1977; 18:459-464.
69. Gruen R, et al. Development of basal lipolysis and fat cell size in the epididymal fat pad of normal rats. Metabolism 1980; 29:246-253.
70. Mittelman SD, et al. Extreme insulin resistance of the central adipose depot in vivo. Diabetes 2002; 51:755-761.
71. Jensen MD. Health consequences of fat distribution. Horm Res 1997; 48: S88-S92.
72. Le Roith D, et al. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. Diabetes Care 2001; 24:588-597.
73. Randle PJ, et al. Mechanisms modifying glucose oxidation in diabetes mellitus. Diabetologia 1994; 37:S155-161.
74. Ruderman NB, et al. Malonyl CoA, long chain fatty acyl CoA and insulin resistance in skeletal muscle. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1998; 9:295-308.
75. Perseghin G, et al. Cellular mechanism of insulin resistance: potential links with inflammation. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27:S6-S11.
76. Petersen KF, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. Science 2003; 300:1140-2.
77. Lake S, et al. Analysis of insulin signaling pathways through comparative genomics. Mapping mechanisms for insulin resistance in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2003; 111:191-197.
78. Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med 2004; 350:1220-1234.
79. Guerre-Millo M. Adipose tissue and adipokines: for better or worse. Diabetes Metab 2004; 30:13-19.
80. Bergman RN, et al. Central role of the adipocyte in insulin resistance. J Basic Clin Physiol Pharmacol 1998; 9:205–221.
81. Saltiel AR. You are what you secrete. Nat Med 2001; 7:887–888.
82. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Invest 2000; 106:453-458.

83. Jeppesen J, et al. Relation of high TG-low HDL cholesterol and LDL cholesterol to the incidence of ischemic heart disease. An 8-year follow-up in the Copenhagen Male Study. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17:1114-1120.

84. Baldeweg SE, et al. Insulin resistance, lipid and fatty acid concentrations in 867 healthy Europeans. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Eur J Clin Invest 2000 ;30:45-52.

85. Schwartz MW, et al. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. J Clin Invest 1996; 98:1101-06

86. Bray GA, et al. Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:2771-2776.

87. Gerald C, et al. A receptor subtype involved in neuropeptide-Y-induced food intake. Nature 1996; 382:168-171.

88. Matarese G, et al. Leptin Accelerates Autoimmune Diabetes in Female NOD Mice. Diabetes 2002; 51:1356-1361.

89. Bodary PF, et al. Effect of leptin on arterial thrombosis following vascular injury in mice. JAMA 2002; 287:1706-1709.

90. Lord GM, et al. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. Nature 1998; 394:897-890.

91. Maeda N, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. Nat Med 2002; 8:731-736.

92. Matsuzama Y, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24:29-33.

93. Otto C, et al. Haemostatic Factors and the Risk of Myocardial Infarction. N Engl J Med 1995; 333:389-90.

94. Solano MP, et al. Insulin resistance but not visceral adipose tissue is associated with plasminogen activator inhibitor type 1 levels in overweight and obese premenopausal African-American women. Int J Obes 2003; 27:82-87.

95. Steppan CM, et al. The current biology of resistin. J Intern Med 2004; 255: 439-447.

96. Weisberg SP, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112:1796-1808.

97. Ventre J, et al. Targeted disruption of the tumor necrosis factor-alpha gene: metabolic consequences in obese and nonobese mice. Diabetes 1997; 46:1526–1531.

98. Katsuki A, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:859–862.
99. Katsuki A, et al. Troglitazone reduces plasma levels of tumor necrosis factor-alpha in obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2000; 2:189–191.
100. Stephens JM, et al. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. J Biol Chem 1991; 266:21839–21845.
101. Hotamisligil GS, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNFαlpha- and obesity-induced insulin resistance. Science 1996; 271:665–668.
102. Strassmann G, et al. The role of interleukin- 6 in lipopolysaccharide-induced weight loss, hypoglycemia and fibrinogen production, in vivo. Cytokine 1993; 5:285–290.
103. Pradhan AD, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001; 286:327–334.
104. Bastard JP, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:3338–342.
105. Lind L. Circulating markers of inflammation and atherosclerosis. Atherosclerosis 2003; 169:203-214.
106. Ginsberg HN, et al. The insulin resistance syndrome: impact on lipoprotein metabolism and atherothrombosis. J Cardiovasc Risk 2000; 7:325-331.
107. McFarlane SI, et al. Insulin resistance and cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:713-718.
108. Kwiterovich PO Jr. Clinical relevance of the biochemical, metabolic, and genetic factors that influence low-density lipoprotein heterogeneity. Am J Cardiol 2002; 90:30i-47i.
109. Ayyobi AF, et al. Lipoprotein distribution in the metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and familial combined hyperlipidemia. Am J Cardiol 2003; 92:27J-33J.
110. Gardner CD, et al. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. JAMA 1996; 276:875-881.
111. Lamarche B, et al. Fasting insulin and apolipoprotein B levels and low-density lipoprotein particle size as risk factors for ischemic heart disease. JAMA 1998; 279:1955-1961.

112. Chait A, et al. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. Am J Med 1993; 94:350-356.
113. Wilson PW, et al. The metabolic syndrome: practical guide to origins and treatment: Part I. Circulation 2003; 108:1422-1424.
114. Reilly MP, et al. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? Circulation 2003; 108:1546-1551.
115. Kolovou G, et al. A new ABCA1 mutation associated with low HDL cholesterol but without coronary artery disease. Atherosclerosis 200; 169:345-346.
116. Kolovou G, et al. Tangier disease with unusual clinical manifestations. Clin Genet 2003; 63:323-324.
117. Chan DC, et al. Relationships between cholesterol homoeostasis and triacylglycerol-rich lipoprotein remnant metabolism in the metabolic syndrome. Clin Sci (Lond) 2003; 104:383-388.
118. Taira K, et al. Delayed post-prandial lipid metabolism in subjects with intra-abdominal visceral fat accumulation. Eur J Clin Invest 1999; 29:301-308.
119. Rebuffé-Scrive M, et al. Regional adipose tissue metabolism in men and postmenopausal women. Int J Obes 1987; 11:347-355.
120. Mazzone T, et al. In vivo stimulation of low-density lipoprotein degradation by insulin. Diabetes 1984; 33:333-338.
121. Cummings MH, et al. Acute hyperinsulinemia decreases the hepatic secretion of very-low-density lipoprotein apolipoprotein B-100 in NIDDM. Diabetes 1995; 44:1059-1065.
122. Cooper AD. Hepatic uptake of chylomicron remnants. J Lipid Res 1997; 38:2173-2192.
123. Thompson GR, et al. Role of cholesterol in regulating apolipoprotein B secretion by the liver. J Lipid Res 1996; 37:439-447.
124. Yaney GC, et al. Fatty acid metabolism and insulin secretion in pancreatic beta cells. Diabetologia 2003; 46:1297–1312.
125. Boucher A, et al. Biochemical mechanism of lipid-induced impairment of glucose-stimulated insulin secretion and reversal with a malate analogue. J Biol Chem 2004; 279: 27263–27271.

126. Lee Y, et al. Beta-cell lipotoxicity in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus of obese rats: impairment in adipocyte-beta-cell relationships. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:10878–10882.
127. Bruning JC, et al. A muscle-specific insulin receptor knockout exhibits features of the metabolic syndrome of NIDDM without altering glucose tolerance. Mol Cell 1998; 2:559–569.
128. Kulkarni RN, et al. Tissue-specific knockout of the insulin receptor in pancreatic beta cells creates an insulin secretory defect similar to that in type 2 diabetes. Cell 1999; 96:329–339.
129. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). Circulation 2003; 107:1448–1453.
130. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 2003; 41:625-633.
131. Hall JE. Pathophysiology of obesity hypertension. Curr Hypertens Rep 2000; 2:139-147.
132. Sesso HD, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. JAMA 2003; 290:2945-2951.
133. De Pergola G, et al. Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. J Endocrinol Invest. 2002; 25:899-904.
134. Vague P, et al. Hypofibrinolysis and the insulin resistance syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995; 19:S11-S15.
135. Freeman MS, et al. Insulin resistance: an atherothrombotic syndrome. The Leeds family study. Thromb Haemost. 2003; 89:161-168.
136. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. Circulation. 2002; 105:2696-2698.
137. Ridker PM, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women.Circulation. 2003; 107:391-397.
138. Sutherland JP, et al. The metabolic syndrome and inflammation. Metab Syndr Relat Disord. 2004; 2:82-104.
139. Eckel RH, et al. The metabolic syndrome. Lancet. 2005; 365:1415-1428.

140. Uysal KT, et al. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. Nature 1997; 389:610-614.
141. Gupta D, et al. Long-term effects of tumor necrosis factor-alpha treatment on insulin signaling pathway in HepG2 cells and HepG2 cells overexpressing constitutively active Akt/PKB. J Cell Biochem 2007; 100:593-607.
142. Senn JJ, et al. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. Diabetes 2002; 51:3391-3399.
143. Hennige AM, et al. Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate 1. FASEB J 2006; 20:1206-1208.
144. Weisberg SP, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003; 112:1796-1808.
145. Lakka TA, et al. Sedentary lifestyle, poor cardiorespiratory fitness, and the metabolic syndrome. Med Sci Sports Exerc. 2003; 35:1279-1286.
146. Tuomilehto J, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001; 344:1343-1350.
147. Knowler WC, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002; 346:393-403.
148. Hunninghake DB, et al. Comparative effects of simvastatin and atorvastatin in hypercholesterolemic patients with characteristics of metabolic syndrome. Clin Ther. 2003; 25:1670-1686.
149. Pyörälä K, et al. Reduction of cardiovascular events by simvastatin in nondiabetic coronary heart disease patients with and without the metabolic syndrome: subgroup analyses of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care. 2004; 27:1735-1740.
150. Sonmez A, et al. H.Fluvastatin improves insulin resistance in nondiabetic dyslipidemic patients. Endocrine. 2003; 22:151-154.
151. Liao JK, et al. Pleiotropic effects of statins. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2005;45:89-118
152. Rubins HB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med. 1999; 341:410-418.

153. Chobanian AV, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003; 42:1206-1252.
154. Julius S, et al. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. Am J Hypertens. 2001; 14:S310-S316.
155. Wright J, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med. 2008; 168:207-217.
156. Buchanan TA, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. Diabetes. 2002; 51:2796-2803.
157. Fonseca V. Effect of thiazolidinediones on body weight in patients with diabetes mellitus. Am J Med. 2003; 115:S42-S48.
158. Setter SM, et al. Metformin hydrochloride in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical review with a focus on dual therapy. Clin Ther. 2003; 25:2991-3026.
159. Garber AJ, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med. 1997; 103:491-497.
160. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352:854-865.
161. Barish GD, et al. PPAR delta: a dagger in the heart of the metabolic syndrome. J Clin Invest. 2006; 116:590-597.
162. Symmons D, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. Rheumatology (Oxford) 2002; 41:793-800.
163. Woolf AD, et al. Burden of major musculoskeletal conditions. Bulletin of the World Health Organization 2003; 81:646–656.
164. Arnett FC, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1988; 31:315-324.
165. DAS-score.nl: Disease Activity Score in Rheumatoid Arthritis
166. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2004; 350: 2591–2602.

167. Callahan LF, et al. Mortality in the rheumatic diseases. Arthritis Care Res 1995; 8:229-241.

168. Myllykangas-Luosujarvi, R et al. Cardiovascular mortality in women with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995; 22:1065-1067.

169. Wallberg JS, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with seropositive rheumatoid arthritis in Northern Sweden. J Rheumatol 1997; 24:445-451.

170. Mutru, O. et al. Cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. Cardiology 1989; 76:71-77.

171. Gabriel SE, et al. Comorbidity in arthritis. J Rheumatol 1999; 26:2475-2479.

172. Kitas GD, et al. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2003; 42:607-613.

173. Jonsson SW, et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2001;28:2597-2602.

174. Kumeda Y, et al. Increased thickness of the arterial intima-media detected by ultrasonography in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum2002; 46:1489-1497.

175. Park YB, et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis: morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. Arthritis Rheum 2002; 46:1714-1719.

176. Alkaabi JK, et al. Rheumatoid arthritis and macrovascular disease. Rheumatology (Oxford) 2003; 42:292-297.

177. Wislowska M, et al. Echocardiographic findings, 24-hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocker's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titre and duration of disease. Clin Rheumatol 1998; 17:369-377.

178. Gabriel, S.E., Crowson, C.S. and O'Fallon, W.M.Mortality in rheumatoid arthritis: have we made an impact in 4 decades? J Rheumatol 1999;26,2529-253

179. Gabriel SE, et al. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis Rheum 2003; 48:54-58.

180. Nashel DJ. Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment? Am J Med 1986; 80:925–929.

181. Turesson C, et al. Severe extra-articular disease manifestations are associated with an increased risk of first ever cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2007; 66:70-75.

182. Solomon DH, et al. Cardiovascular care and cancer screening in female nurses with and without rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2004; 51:429–432.
183. Weyand CM, et al. T-cell immunity in acute coronary syndromes. Mayo Clin Proc 2001; 76:1011–1020.
184. Del Rincon I, 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.
185. Solomon DH, et al. Cardiovascular Risk Factors in Women With and Without Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum 2004; 50:3444–3449.
186. Park YB, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26: 1701-1704.
187. Boers M, et al. Influence of glucocorticoid and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62:842-845.
188. Situnayake R, et al. Dyslipidemia and rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1997; 56: 341-342.
189. Lorber M, et al. Hypocholesterolaemia and abnormal highdensity lipoprotein in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1985; 24:250-255.
190. Frati E, et al. Plasma levels of apolipoprotein and HDLcholesterol in patients with rheumatoid arthritis. Boll Soc Ital Biol Sper 1984; 60:1791-1796.
191. Lazarevic MB, et al. Dyslipoproteinemia in the course of active rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1992; 22:172-178.
192. Manzi S, et al. Inflammation-mediated rheumatic diseases and atherosclerosis. Ann Rheum Dis 2000; 59:321-325.
193. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. N Engl J Med. 1999; 340:115–126.
194. Van Doornum S, et al. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum 2002; 46:862-873.
195. Maradit-Kremers H, et al. Cardiovascular Death in Rheumatoid Arthritis A Population-Based Study. Arthritis Rheum 2005; 52:722–732.
196. Maseri A. Inflammation, atherosclerosis, and ischemic events: exploring the hidden side of the moon. N Engl J Med 1997;336: 1014–6

197. Danesh J, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998; 279:1477–1482.
198. Bacon PA, et al. Nails in the coffin: increasing evidence for the role of rheumatic disease in the cardiovascular mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44: 2707-2710.
199. Lee D, et al. Rheumatoid arthritis. Lancet. 2001; 358:903–911.
200. Liuzzo G, et al. Monoclonal T-cell proliferation and instability in acute coronary syndromes. Circulation. 2001; 101:2883–2888.
201. Nakajima T, et al. De novo expression of killer immunoglobulin-like receptors and signaling proteins regulates the cytotoxic function of CD4 T cells in acute coronary syndromes. Circ Res 2003; 93:106-113.
202. Van der Wal AC, et al. Recent activation of the plaque immune response in coronary lesions underlying acute coronary syndromes. Heart 1998; 80:14-18.
203. Mulvihill NT, et al. Inflammation in acute coronary syndromes. Heart 2002; 87:201-204.
204. Trepels T, et al. Acute coronary syndrome and inflammation. Biomarkers for diagnostics and risk stratification. Herz 2004; 29:769-776.
205. Brunetti ND, et al. Early and late determinants of C-reactive protein release in patients with acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2006; 112:136-138.
206. Brunetti ND, et al. C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome: correlation with diagnosis, myocardial damage, ejection fraction and angiographic findings. Int J Cardiol. 2006; 109:248-256.
207. Ridker PM, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation 2000; 101:1767–1772.
208. Romano M, et al. Role of IL-6 and its soluble receptor in induction of chemokines and leukocyte.Immunity 1997; 6:315–325.
209. Yudkin JS, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19:972–978.
210. Heinrich PC, et al. Interleukin-6 and the acute phase response. Biochem J 1990; 265:621–636.

211. Blake GJ, et al. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. J Intern Med 2002; 252:283–294.
212. Danesh J, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: Prospective study and updated meta-analyses. Br Med J 2000; 321: 199–204.
213. de Beer FC, et al. Measurement of plasma C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. Br Heart J 1982; 47:239–243.
214. Biasucci LM, et al. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. Ital Heart J 2001; 2:164–171.
215. Lagrand WK, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? Circulation 1999; 100:96–102.
216. Buja LM: Does atherosclerosis have an infectious etiology? Circulation 1996; 94:872–873.
217. Heinrich J, et al. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries supplying the brain. Thromb Haemost 1995; 73:374–378.
218. Ridker PM, et al. Plasma concentrations of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. Circulation 1998; 97:425–428.
219. Hatanaka K, et al. Immunohistochemical localization of C-reactive protein-binding sites in human atherosclerotic aortic lesions by a modified streptavidin-biotin-staining method. Pathol Int 1995; 45:635–641.
220. Zhang YX, et al. Coronary C-reactive protein distribution: Its relation to development of atherosclerosis. Atherosclerosis 1999; 145:375–379.
221. Lagrand WK, et al. C-reactive protein colocalizes with complement in human hearts during acute myocardial infarction. Circulation 1997; 95:97–103.
222. Takihara KY, et al. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. Circulation 1995; 91:1520–1524.
223. Pietilä K, et al. Acute phase reaction, infarct size and in-hospital morbidity in myocardial infarction patients treated with streptokinase or recombinant tissue type plasminogen activator. Ann Med 1991; 23:529–535.
224. Pietilä K, et al. Intravenous streptokinase treatment and serum C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction. Br Heart J 1987; 58:225–229.

225. Gauldie J, et al. IFNb2/BSF2/IL-6 is the monocyte-derived HSF that regulates receptor specific acute phase gene regulation in hepatocytes. Ann N Y Acad Sci 1989; 557:46–59.
226. Tilg H, et al. Acute phase response after myocardial infarction: Correlation between plasma levels of cytokines and C-reactive protein (letter). Klin Wochenschr 1990; 68:1083.
227. Dessein PH, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. Arthritis Res 2002,4:R5
228. Dessein PH, et al. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006; 54:2765-2775.
229. Dessein PH, et al. Metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006; 33:2425-2432.
230. Chung CP, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 2008; 196:756-763.
231. Suissa S, et al. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. Arthritis Rheum. 2006; 55:531-536.
232. Dessein PH, et al. Effects of disease modifying agents and dietary intervention on insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis: a pilot study. Arthritis Res 2002,4:R12
233. Choi HK, et al. Mortality reduction seen with methotrexate for rheumatoid arthritis. Lancet 2002; 359:1173-1177.
234. Van Halm VP, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs are associated with a reduced risk for cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: a case control study. Arthritis Res Ther 2006, 8:R151.
235. Antonio Naranjo, et al. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. Arthritis Research & Therapy 2008, 10:R30.
236. Solomon DH, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2006; 54:3790-3798.
237. Johnsen SP, et al. Risk of hospitalization for myocardial infarction among users of rofecoxib, celecoxib, and other NSAIDs: a population-based case-control study. Arch Intern Med 2005; 165:978-984.

238. Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Lancet 2004; 364:2021-2029.
239. Maxwell SR, et al. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? Postgrad Med J 1994; 70:863-870.
240. Davis JM, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum 2007; 56:820-830.
241. Mohamed-Ali V, et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. Am J Physiol 1999; 277:971–975.
242. Luheshi G, et al. Cytokines and fever. Int. Arch. Allergy Immunol. 1996; 109: 301–307.
243. Kern PA, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. J. Clin. Invest. 1995; 95:2111–2119.
244. Grunfeld C, et al. The metabolic effects of tumor necrosis factor and other cytokines. Biotherapy 1991; 3:143–158.
245. Hotamisligil GS, et al. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993; 259:87-91.
246. Beutler B. TNF, immunity and inflammatory disease: lessons of the past decade. J Invest Med 1995; 43:227-235.
247. Decoster E, et al. Generation and biological characterization of membrane-bound, uncleavable murine tumor necrosis factor. J Biol Chem1995; 270:18473-18478.
248. Kriegler M, et al. A novel form of TNFrcachectin is a cell surface cytotoxic transmembrane protein: ramifications for the complex physiology of TNF. Cell 1998; 53:45-53.
249. Tartaglia LA, et al. Two TNF receptors. Immunol Today 1992; 13:151-153.
250. Smith CA, et al. The TNF receptor superfamily of cellular and viral proteins: activation, costimulation, and death. Cell 1994; 76:959-962.
251. van Zee KJ, et al. Tumour necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89:4845-4849.
252. Aderka D, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in health and disease. Cancer Res. 1991; 51:5602–5607.

253. Liabakk NB, et al. Development of immunoassays for the detection of soluble tumour necrosis factor receptors. J Immunol Methods 1991; 141:237-243.
254. Hotamisligil GS, et al. Differential regulation of the p80 tumor necrosis factor receptor in human obesity and insulin resistance. Diabetes 1997; 46:451-455.
255. Tsigos C, et al. Elevated circulating tumor necrosis factor alpha receptor 1 and 2(TNFR1, TNFR2) concentrations in human obesity. Int J Obes 1998; 21:S9.
256. Ramsay TG. Fat cells. Endocrinol Metab Clin N Am 1996; 25:847-870.
257. Carbo N, et al. Anti-tumour necrosis factor-alpha treatment interferes with changes in lipid metabolism in a cachectic tumor model. Clin Sci 1994; 87:349-355.
258. Kawakami M, et al. Human recombinant TNF suppresses lipoprotein lipase activity and stimulates lipolysis in3T3-L1 cells. J Biochem1987; 101:331-338.
259. Feingold KR, et al. Stimulation of lipolysis in cultured fat cells by tumor necrosis factor, interleukin-1, and interferons is blocked by inhibition of prostaglandin synthesis. Endocrinology 1992; 130:10-16.
260. Green A, et al. Tumor necrosis factor increases the rate of lipolysis in primary cultures of adipocytes without altering levels of hormonesensitive lipase. Endocrinology 1994; 134:2581-2588.
261. Hauner H, et al. Effects of tumour necrosis factor alpha on glucose transport and lipid metabolism of newly-differentiated human fat cells in cell culture. Diabetologia 1995; 38:764-771.
262. Souza SC, et al. BRL 49653 blocks the lipolytic actions of tumor necrosis factor-alpha: a potential new insulin-sensitizing mechanism for thiazolidinediones. Diabetes1998; 47:691-695.
263. Comelius P, et al. Regulation of lipoprotein lipase mRNA content in 3T3-LI cells by tumor necrosis factor. Biochem J 1988; 249:765-769.
264. Semb H, et al. Multiple effects of tumor necrosis factor on lipoprotein lipase *in vivo*. J Biol Chem 1987; 262:8390-8394.
265. Memon RA, et al. Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines. Am J Physiol 1998; 37:210-217.
266. Pape ME, et al. Effect of tumor necrosis factor on acetyl-coenzyme A carboxylase gene expression and preadipocyte differentiation. Mol Endocrinol 1988; 2:395-403.

267. DoerrIer W, et al. Cytokines induce catabolic effects in cultured adipocytes by multiple mechanisms Cytokine 1994; 6:478-484.
268. Memon RA, et al. *in vivo* regulation of acyl-CoA synthetase mRNA and activity by endotoxin and cytokines. Am J Physiol 1998; 38:64-72.
269. McCall X, et al. Serum tumour necrosis factor alpha and insulin resistance in gastrointestinal cancer. Br J Surg 1992; 79:1361-1363.
270. van der Poll T, et al. Tumor necrosis factor mimics the metabolic responses to acute infection in healthy humans. Am J Physiol 1991; 261:457-465.
271. Shangraw RE, et al. Differentiation between septic and postburn insulin resistance. Metabolism 1989; 38:983-989.
272. Hotamisligil GS, et al. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity]diabetes. Central role of tumor necrosis factor- alpha. J Clin Invest 1994; 94:1543-1549.
273. Lang CH, et al. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. Endocrinology 1992; 130:43-52.
274. Feinstein R, et al. Tumor necrosis factor-alpha suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. J Biol Chem 1993; 268:26055-26058.
275. Hoffmann C, et al. Altered gene expression for tumor necrosis factor-alpha and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance. Endocrinology 1994; 134:264-270.
276. Yamakawa T, et al. Augmented production of tumor necrosis factor-alpha in obese mice. Clin Immunol Immunopathol 1995; 75:51-56.
277. Hamann A, et al. Characterization of insulin resistance and NIDDM in transgenic mice with reduced brown fat. Diabetes 1995; 44:1266-1273.
278. Berk PD, et al. Uptake of long chain free fatty acids is selectively up-regulated in adipocytes of Zucker rats with genetic obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. J Biol Chem 1997; 272:8830-8835.
279. Saghizadeh M, et al. The expression of TNFα by human muscle: Relationship to insulin resistance. J Clin Invest 1996; 97:1111-1116.
280. Winkler G, Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels can contribute to the insulin resistance in type II _non-insulin- dependent. diabetes and in obesity. Diabetologia 1998; 41:860-861.

281. Nilsson J, et al. Relation between plasma tumor necrosis factor-alpha and insulin sensitivity in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:1199-1202.
282. Uysal KT, et al. Functional analysis of TNF receptors in TNF-alpha-mediated insulin resistance in genetic obesity. Endocrinology 1998; 139:4832-4838.
283. Long SD, et al. Lipid mediators of insulin resistance: ceramide signalling down-regulates GLUT 4 gene transcription in 3T3-LI adipocytes. Biochem J 1996; 319:179-184.
284. Kanety H, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 _IRS-1.. Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. J Biol Chem 1995; 270:23780-23784.
285. Paz K, et al. Elevated serinerthreonine phosphorylation of IRS-1 and IRS-2 inhibits their binding to the juxtamembrane region of the insulin receptor and impairs their ability to undergo insulin-induced tyrosine phosphorylation. J Biol Chem 1997; 272:29911-29918.
286. Guo D, et al. Tumor necrosis factor promotes phosphorylation and binding of insulin receptor substrate-1 to phosphatidylinositol 3-kinase in 3T3-LI adipocytes. J Biol Chem 1996; 271:615-618.
287. Kellerer M, et al. Protein kinase C (PKC) epsilon enhances the inhibitory effect of TNF alpha on insulin signaling in HEK293 cells. FEBS Lett 1997; 418:119-122.
288. Cheung AT, et al. An *in vivo* model for elucidation of the mechanism of tumor necrosis factor-alpha (TNFα) induced insulin resistance. Evidence for a differential regulation of insulin signaling by TNFα. Endocrinology 1998; 139:4928-4935.
289. Halaas JL, et al. Leptin and its receptor. J Endocrinol 1997; 155:215-216.
290. Mantzoros CS, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:3408-3413.
291. Feingold KR, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product, in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. J Clin Invest 1996; 97:2152-2157.
292. Sarraf P, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. J Exp Med 1997; 185:171-175.
293. Kirchgessner TG, et al. Tumor necrosis factor-alpha contributes to obesity-related hyperleptinemia by regulating leptin release from adipocytes. J Clin Invest 1997 ; 100:2777-2782.

294. Schreyer SA, et al. Obesity and diabetes in TNF alpha and receptor deficient mice. J Clin Invest 1998; 102:402-411.
295. Eriksson P, et al. Adipose tissue secretion of plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese and obese individuals. Diabetologia 1998; 41:65-71.
296. Loskutoff DJ, et al. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998; 18:1-6.
297. Samad F, et al. Distribution and regulation of plasminogen activator inhibitor in murine adipose tissue *in vivo*. J Clin Invest 1996; 97:37-46.
298. Popa C, et al. Influence of anti-tumour necrosis factor therapy on cardiovascular risk factors in patients with active rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis.2005; 64:303-305.
299. Popa C, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis.Ann Rheum Dis. 2007; 66:1503-1507.
300. Saiki O, et al. Infliximab but not methotrexate induces extra-high levels of VLDL-triglyceride in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2007; 34:1997-2004.
301. Popa C, et al. Anti-inflammatory therapy with TNF{alpha} inhibitors improves HDL-cholesterol anti-oxidative capacity in rheumatoid arthritis patients.Ann Rheum Dis.2008; 0: ard.2008.092171v1.
302. Gonzalez-Gay MA, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol.2006; 24:83-86.
303. Kiortsis DN, et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis 2005; 64:765-766.
304. Seriolo B. Impact of long-term anti-TNF-alpha treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26:159-160.
305. Rosenvinge A, et al. Insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: effect of anti-TNF αlpha therapy. Scand J Rheumatol. 2007; 36:91-96.
306. Hürlimann D, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. Circulation. 2000; 106:2184-2187.
307. Komai N, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy increases serum adiponectin levels with the improvement of endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2007; 17:385-390.

308. Gonzalez-Juanatey C, et al. Short-term adalimumab therapy improves endo-thelial function in patients with rheumatoid arthritis refractory to infliximab. Clin Exp Rheumatol. 2006; 24:309-312.
309. Gonzalez-Juanatey C, et al. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. Arthritis Rheum. 2004; 51:447-450.
310. Gonzalez-Gay MA, et al. Influence of anti-TNF-alpha infliximab therapy on adhesion molecules associated with atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2006; 24:373-379.
311. Listing J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum. 2008; 58:667-677.
312. Dixon W, et al. 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.
313. Jacobsson L, et al. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis.Ann Rheum Dis 2007; 66:670-675.
314. Dixon WG, et al. 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.
315.Chung CP, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. Atherosclerosis 2008, 196: 756-763.
316.Maradit-Kremers H, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Rheum 2005; 52:402-411.
317. Nielen MM, et al. Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. Arthritis Rheum 2004; 50:380-386.
318. Vis M, et al. Short term effects of infliximab on the lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005; 32:252-255.
319. García-Gómez C, et al. High HDL-cholesterol in women with rheumatoid arthritis on low-dose glucocorticoid therapy. J Clin Invest 2008; 38:686-692.
320. Duffy D, et al. Emerging therapies targeting high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. Circulation 2006; 113:1140-1150.

321. Kennedy MA, et al. Characterization of the human ABCG1 gene: liver X receptor activates an internal J. promoter that produces a novel transcript encoding an alternative form of the protein. Biol Chem 2001; 276:39438-39447.
322. Repa JJ, et al. Regulation of ATP-binding cassette sterol transporters ABCG5 and ABCG8 by the liver X receptors alpha and beta. J Biol Chem 2002; 277:18793-18800.
323. Vaisman BL, et al. ABCA1 over expression leads to hyperalphalipoproteinemia and increased biliary cholesterol excretion in transgenic mice. J Clin Invest 2001; 108:303-9.
324. Wang Y, et al. Down regulation of liver X receptor-alpha in mouse kidney and HK-2 proximal tubular cells by LPS and cytokines. J Lipid Res 2005; 46:2377-2387.
325. Sprecher DL, et al. Importance of high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in coronary heart disease. Am J Cardiol 2003; 91:575-580.
326. Cauza E, et al. Intravenous anti-TNF-a antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. Wien Klin Wochenschr 2002; 114:1004–1007.
327. Jacobsson LT, et al. Low incidence of first cardiovascular event in rheumatoid arthritis patients treated with TNF-blockers . Arthritis Rheum 2003; 48:S241.
328. Trayhurn P, et al. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. Br J Nutr 2004; 92:347-355.
329. Bernstein E, et al. Effects of Etanercept in Patients With the Metabolic Syndrome.Arch Intern Med. 2006; 166:902-908.