

**I.ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΣΤΟ
ΛΙΠΠΔΑΙΜΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

**II.ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΟΥ ΛΙΠΠΔΑΙΜΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΙΚΤΗ ΝΟΣΟ
ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ**

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΣΤΗ ΡΑ

- Είναι **1,5-2** φορές υψηλότερος από άτομα ίδιας ηλικίας και φύλου του γενικού πληθυσμού
- Αποδίδεται εν μέρει στη συστηματική χρόνια φλεγμονή
- Μέγιστη πρόκληση για τη βελτιστοποίηση της διαχείρισης του καρδιαγγειακού κινδύνου στη ΡΑ, αποτελούν:
 - ✓ η ανεύρεση βελτιωμένων μεθόδων πρόληψής του
 - ✓ ο καθορισμός των παραγόντων-στόχων για τη μείωσή του

ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Η **EULAR** (European League Against Rheumatism) προτείνει τη χρήση ενός συντελεστή **1.5** επί του Framingham score για ασθενείς με **Θετικό RF** ή **διάρκεια νόσου πάνω από 10 έτη**
- Ένας άλλος δείκτης, το πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (**CIMT - carotid intima-media thickness**):
 - Σχετίζεται με την παρουσία φλεγμονής
 - Πιθανός δείκτης αθηρωμάτωσης αλλά και δυσλειτουργίας του αγγειακού ενδοθηλίου.

ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

- Αναγνωρίστηκε σε ασθενείς με PA από τους Bergholm και συνεργάτες του, το 2002
- Το ενδοθήλιο, υπό την επίδραση κυτταροκινών και χυμοκινών επάγει μείωση της αγγειοδιαστολής, δημιουργώντας ένα προφλεγμονώδες και προθρομβωτικό περιβάλλον
- Οι κυτταροκίνες που συνδέονται με δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και έχουν μελετηθεί εκτεταμένα είναι οι **TNF-α, IL-1 και IL-6**

Endothelial Dysfunction and Inflammation: Immunity in Rheumatoid Arthritis

XueZhi Yang Yan Chang and Wei2016;2016:6813016. doi: 10.1155/2016/6813016. Epub 2016 Mar 30.

To Study Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. Nelson SS, Khan AK. J Assoc Physicians India. 2015 Oct;63(10):26-30.

- Η **αθηρωμάτωση** είναι μια βραδεία προοδευτική διεργασία κατά την οποία παρατηρούνται λιπώδεις εναποθέσεις στο εσωτερικό του τοιχώματος των αρτηριών

ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

Βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων

Εναπόθεση χοληστερόλης και λιπαρών οξέων στο μυϊκό χιτώνα

Μετανάστευση μονοκυττάρων υπενδοθηλιακά και φαγοκυττάρωση χοληστερόλης

Πολλαπλασιασμός λείων μυϊκών ινών και εναπόθεση θεμέλιας ουσίας

Δημιουργία αθηρωματικής πλάκας

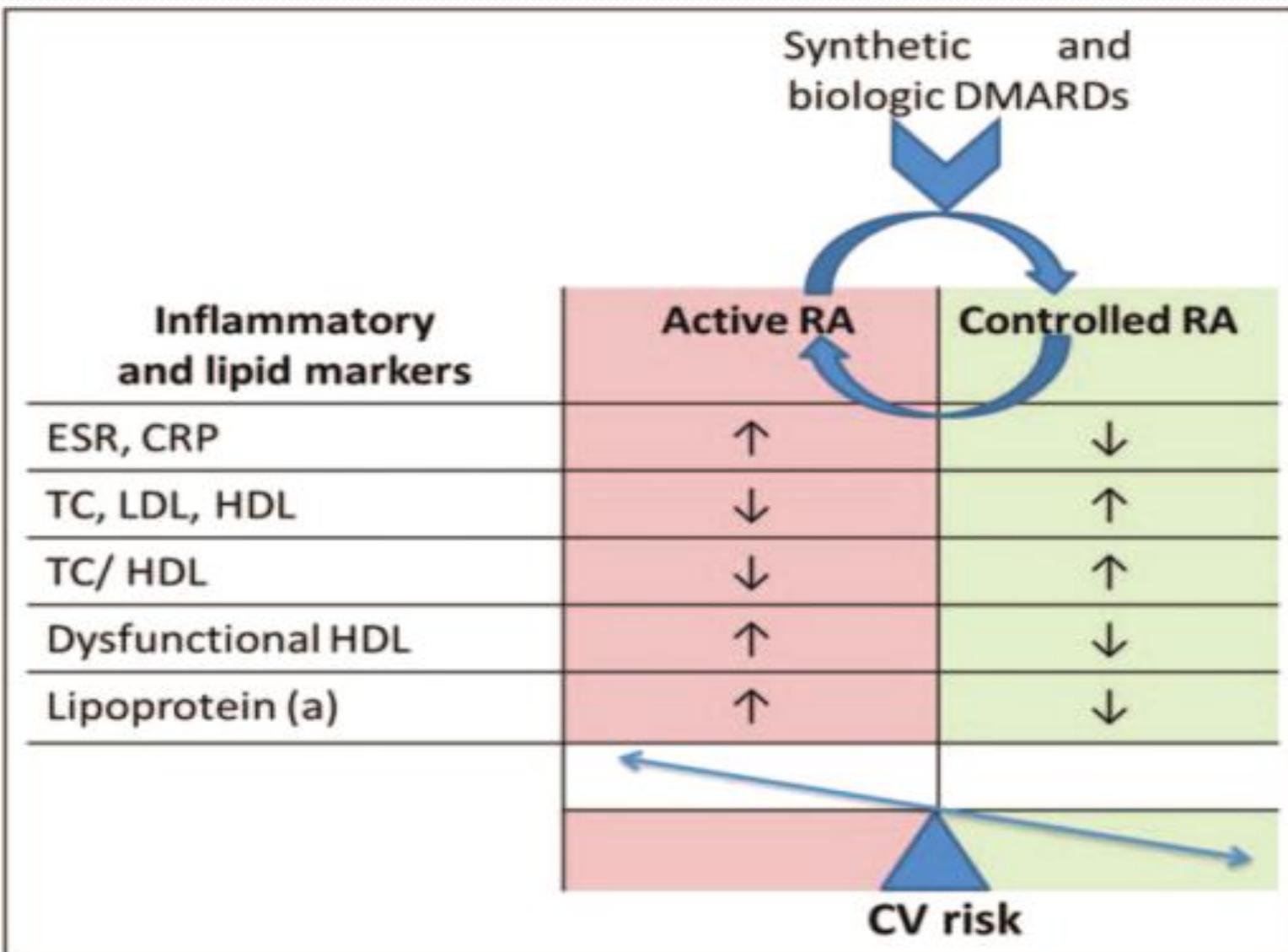
Στένωση αυλού του αγγείου

"ΠΑΡΑΔΟΞΟ ΤΩΝ ΛΙΠΙΔΙΩΝ" ΣΤΗ Ρ.Α

- Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων των λιπιδίων και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι ασθενέστερη συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό
- Παρατηρείται μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ ολικής χοληστερόλης (TCHOL), επιπέδων LDL και καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τάση την **αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ακόμα και σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα LDL**

Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, et al.

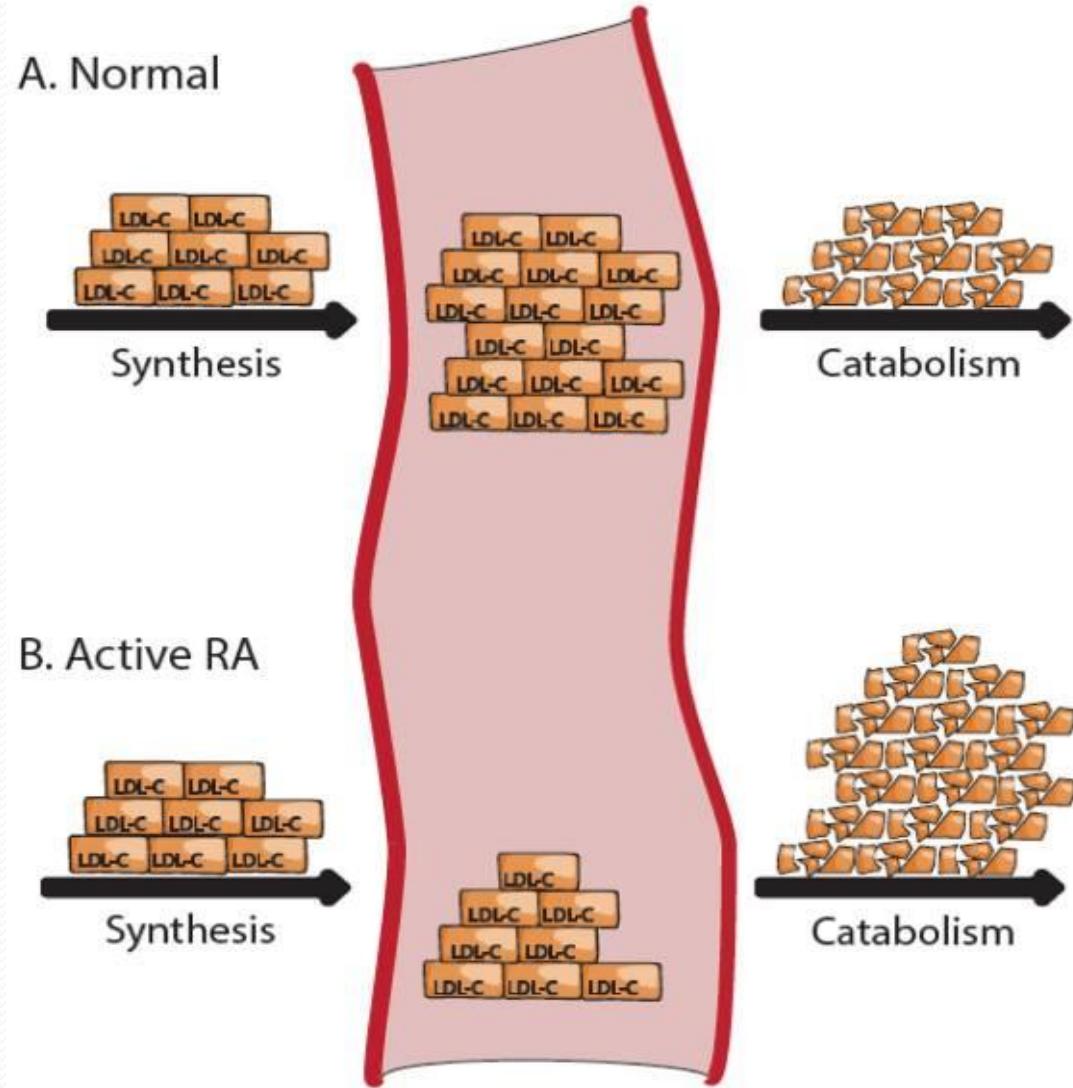
Lipid paradox in rheumatoid arthritis: the impact of serum lipid measures and systemic inflammation on the risk of cardiovascular disease. Ann Rheum Dis 2011; 70:482–487



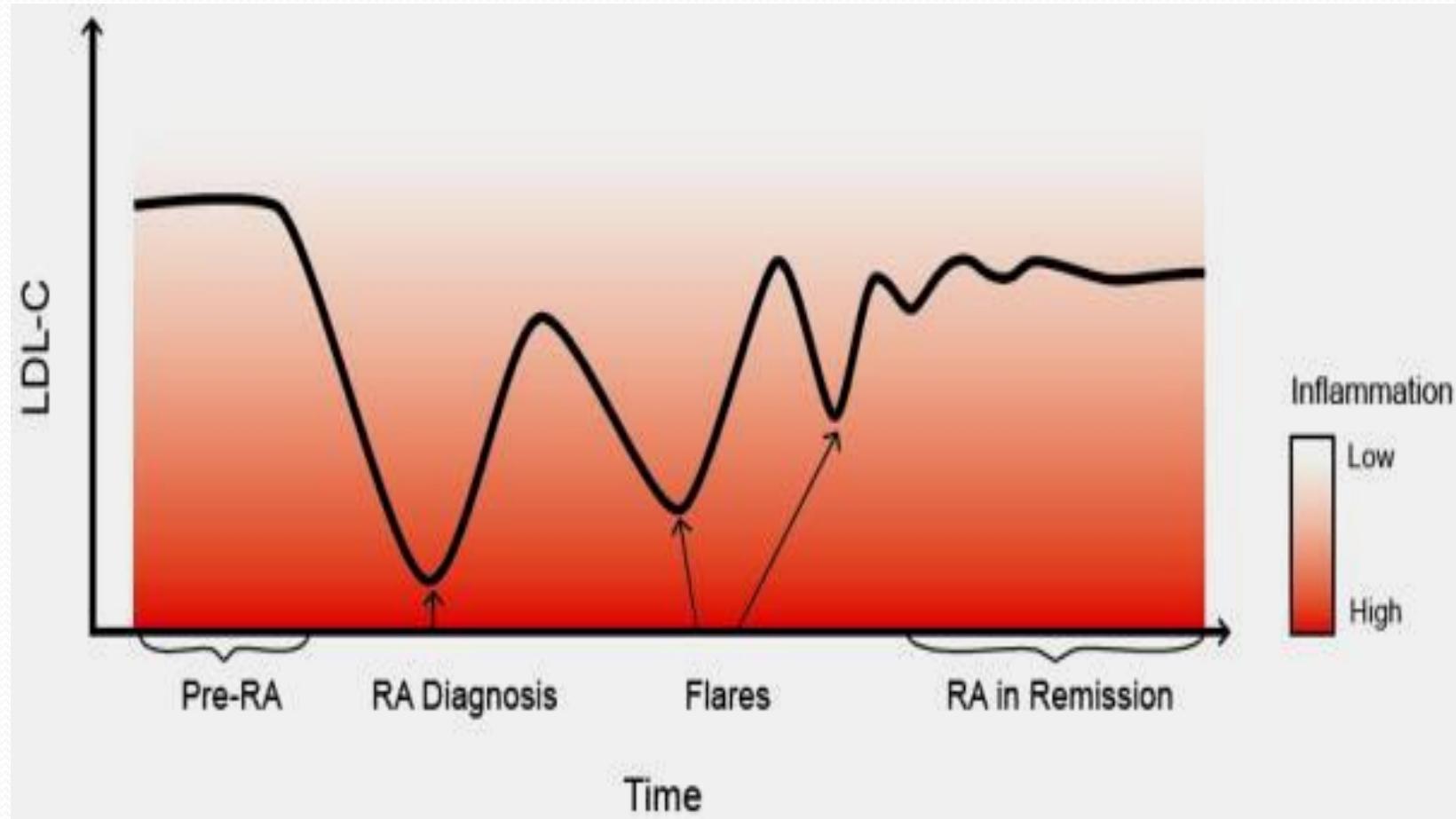
Changes in some inflammatory and lipid measures in active vs. controlled RA, and associated level of cardiovascular risk.

ΠΙΘΑΝΗ ΕΡΜΗΝΕΙΑ

- Στην ενεργό φάση της νόσου πιθανολογείται **αυξημένος καταβολισμός** των εστέρων χοληστερόλης με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της LDL αλλά και της HDL
- Δεν έχει τεκμηριωθεί μειωμένη σύνθεση χοληστερόλης στο στάδιο αυτό



Η «ΚΙΝΗΤΙΚΗ» ΤΗΣ LDL ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΦΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ



- Ο περιορισμός της φλεγμονής μετά την έναρξη της αγωγής επάγει την αύξηση των επιπέδων των **TCHOL**, **LDL** και **HDL**, με τιμές λιπιδίων που τείνουν να ομαλοποιηθούν ή και να υπερβούν τις φυσιολογικές τιμές



Evaluation of cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents: 3-month follow-up

Giorgos Papamichail, Theodora Markatseli, Athanasios Georgiadis, Vasileios Xydis, Haralampos Milionis, Alexandros Drosos, Paraskevi Voulgari

Annals of the Rheumatic Diseases Jun 2019, 78 (Suppl 2) 338-339; DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.5520



Evaluation of cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis treated with biological agents: 3-month follow-up

- **Methods:** This is a prospective, observational study which included **biologic-naïve RA patients** treated with synthetic DMARDs, who had a negative history of CVD
- **Thirty-one patients and 31 healthy matched-controls** (for gender, age and smoking) were compared for **TC, HDL, LDL, TGs, ApoA1, ApoB and LpA**
- An ultrasonographic measurement of intima-media thickness (**IMT**) of carotids was performed by an experienced sonographer to all patients in order to detect the presence of atherosclerosis at baseline

Time 0

31 patients - 31 controls

**Therapy initiation
with bDMARDs**



3 months follow up

**19 Patients
(before and after treatment
initiation)**

PARAMETERS COMPARED

**TC - HDL-c - LDL-c
- TGs
ApoA1 – ApoB -
Lp(a)
IMT**

PARAMETERS COMPARED

**TC - HDL-c - LDL-c
- TGs
ApoA1 – ApoB -
Lp(a)
DAS 28 score
CRP
ESR**

Characteristics and immunological profile of patients included in the study

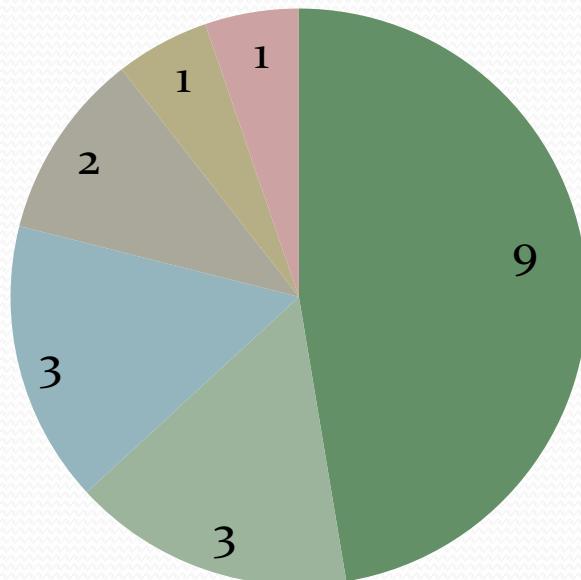
parameters	values
number of patients	31
male	11
female	20
mean age (years)	54,7(14,05)
Mean disease duration (years)	4.5 (1.3)
smokers	6 (31.6%)
ACPA(+)	8 (25.8%)
RF(+)	17 (54.8%)



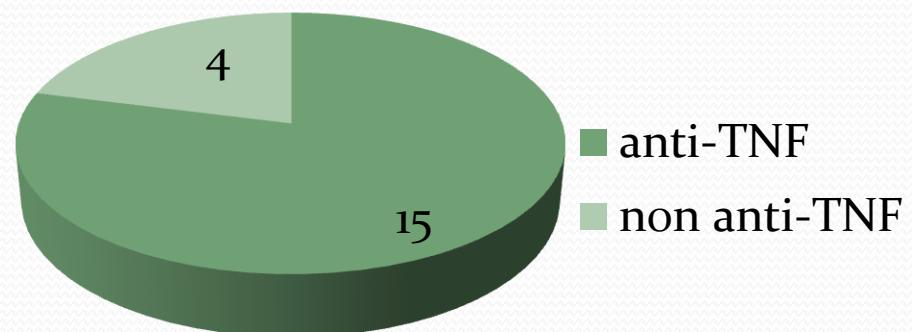
- **Results:** The parameters comparison between RA patients and matched-controls **revealed an increased IMT in RA patients** [0,9 (0,17) vs 0,6 (0,13) mm; p<0,001]

Parameters	RA patients Mean ± SD	Controls Mean ± SD	P value
TCHOL	216.4 ± 51.16	232.7 ± 44.3	0.186
TGs	116.8 ± 41.24	135.2 ± 61.56	0.477
HDL	56.77 ± 15.77	61.23 ± 13.93	0.349
LDL	139.4 ± 44.14	142.7 ± 36.72	0.753
IMT(mm)	0.90 ± 0.17	0.6 ± 0.13	<0.001

bsDMARDs that patients included in the study received



- infliximab
- etanercept
- golimumab
- tocilizumab
- rituximab
- anakinra



- In the subgroup of 19 patients, there was **a significant increase in mean(SD) HDL-C and ApoA1 levels from baseline to 3-month follow-up , after treatment with bsDMARDs** [55,3(15,44) vs 61,68(15,3) and 163,16(28,89) vs 173,11(29,65) respectively; p<0,05)]

N=19	Baseline mean	3-month follow-up mean	95% Confidence Interval of the difference	P value
SBP	137.89	130.53	4.76(4.11-10.61)	0.0001
DBP	81.63	77.63	2.83(1.03-6.96)	0.011
DAS28	3.41	2.62	2.60(0.48-4.56)	0.0001
CRP	4.21	3.58	5.69(0.50-1.08)	0.1127
ESR	25.53	19.84	-1.11(-38.37-11.74)	0.038
TC	219.63	232.95	0.65(-16.41-31.36)	0.279
HDL-c	55.32	61.68	-2.60[-11.51-(-1.22)]	0.018
LDL-c	145	145.32	-0.03(-20.32-19.69)	0.974
TGs	122.74	130.21	1.73(-0.09-1.04)	0.519
LpA	21.76	23.53	-2.19[-19.47-(-0.41)]	0.614
ApoA1	163.16	173.11	0.07(-12.12-13.04)	0.042
ApoB	102.31	101.85	-1.61(-0.32-0.04)	0.940

- ✓ IMT measurement confirmed that patients with RA are at a higher risk of developing early atherosclerosis
- ✓ The results of this study demonstrate an improvement of cardiovascular risk in RA patients treated with biological DMARDs **via an increase in HDL-c and ApoA1 levels** and a reduction of ESR and blood pressure measurements **even from the first 3 months of treatment initiation**
- ✓ Long term studies are needed to determine the impact of biological agents on cardiovascular risk in RA

The role of autoantibodies against oxidised LDL

- Oxidized low-density lipoprotein (oxLDL) and the autoantibodies against oxLDL may play crucial roles in inflammation and atherosclerosis
- We investigated the **autoantibody titers against oxLDL** in **35 patients** with rheumatoid arthritis **before and after 6 months** of biological agents administration
- The lipid parameters previously reported were also reassessed after 6 months follow up

Method used for anti oxLDL determination

- ✓ Low density lipoprotein (LDL) was isolated from fresh plasma of normolipidaemic volunteers
- ✓ LDL was oxidised in the presence of 5 µmol/l CuSO₄, for 3 h at 37°C, under continuous measurement of the absorbance at 234 nm
- ✓ The serum autoantibody titres of IgG class against ox-LDL were determined by an ELISA method, using an HRP-conjugated rabbit anti-human IgG monoclonal antibody
- ✓ The results of anti-oxLDL titres were expressed as optical density (OD) values

Characteristics of patients included in the study

parameters	values
number of patients	35
male	11
female	24
mean age (years)	54(14)
Mean disease duration (years)	4.5 (1.3)
smokers	22.9%
Anti-TNF use	71.4%

Results

N=35	Baseline mean	6-month follow-up mean	P value
SBP	136±14	128±12	<0,001
DBP	80±9	81±6	0,689
DAS28	3,1±1,04	2,64±1,17	<0,001
CRP	3±5	3±3	0,025
ESR	21±24	12±19	<0,001
TC	205±68	226±46	0,077
HDL-c	58±15	69±19	<0,001
LDL-c	140±42	135±38	0,289
TGs	116±40	111±39	0,315
LpA	15±19	11±20,3	0,879
ApoA1	162±31	177±34	<0,001
ApoB	97,5±24,5	95±22,6	0,349
Anti oxLDL	0,190±0,056	0,132±0,042	<0,001

- **ApoA1 and HDL levels remained increased after 6 months follow up** (6 months after initiation of treatment with bsDMARDs) but another important observation was the **statistically significant reduction of autoantibody titers against OxLDL**
- This reduction probably reflects the effect of bsDMARDs on the qualitative composition of lipids through a remarkable reduction of the most atherogenic cholesterol particles
- Further evaluation and interpretation of the role of these autoantibody titers is needed, always in combination with other markers of atherosclerosis



Evaluation of lipid profile and atherosclerosis in treatment-naïve patients diagnosed with undifferentiated connective tissue disease (UCTD)

Giorgos Papamichail, Theodora Markatseli, Athanasios Georgiadis, Vasileios Xydis, Haralampos Milionis, Alexandros Drosos, Paraskevi Voulgari

Annals of the Rheumatic Diseases Jun 2019, 78 (Suppl 2) 338-339; DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.5520



Evaluation of lipid profile and atherosclerosis in treatment-naive patients diagnosed with undifferentiated connective tissue disease (UCTD)

- **Methods:** This is a prospective, observational study which included **30 treatment-naive UCTD patients**
- **Thirty patients and 30 healthy matched-controls** were compared for **TC, HDL-c, LDL-c, TGs**
- We assessed intima-media thickness (**IMT**) of common carotid artery with the contribution of an experienced sonographer

Annals of the Rheumatic Diseases Jun 2019, 78 (Suppl 2) 843; DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-eular.6643

Giorgos Papamichail, Athanasios Georgiadis, Theodora Markatseli, Charalampos Milionis, Alexandros Drosos, Paraskevi Voulgari

Characteristics and immunological profile of patients included in the study

parameters	values
number of patients	30
male	11
female	19
mean age (years)	54,5 (13,2)
Mean disease duration (years)	17.3 (10.4)
smokers	7 (23.3%)
ACA(+)	4 (13.3%)
Scl 70 (+)	11 (36.7%)

Clinical manifestations

Raynaud 's phenomenon	all
Esophagus disorders	22 (73.3%)
Pulmonary fibrosis	21 (70%)
Pulmonary hypertension	3 (10%)
Arthritis	93%

Results

Parameters	UCTD patients Mean ± SD	Controls Mean ± SD	P value
TCHOL	204.47±43.03	238± 41.43	p value<0,004
HDL	50.63±9,54	61,33±13,35	p value<0,002
TGs	No statistically significant difference was found		
LDL	No statistically significant difference was found		
IMT (mm)	0.82± 0.32	0.6 ± 0.13	p<0.001

- ✓ IMT measurement confirmed that **UCTD patients are prone to endothelial dysfunction** and consequently to atherosclerosis
- ✓ The results of this study demonstrate **reduced TCHOL levels in combination with low levels of HDL-c**(compared with controls)
- ✓ Taking into consideration the protective impact of HDL-c, this probably means higher cardiovascular risk for these patients
- ✓ Initiation of specific therapy may induce an improved lipid profile

Διαχείριση καρδιαγγειακού κινδύνου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Έλεγχος της ενεργότητας της νόσου με τη χορήγηση ειδικής φαρμακευτικής αγωγής
- Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR 2016 προτείνεται η κατά το δυνατό μικρότερη δόση συντήρησης με κορτικοειδή ώστε ο ασθενής να μην υποτροπιάζει, με ταυτόχρονο όφελος τη μείωση της πιθανότητας καρδιαγγειακής νόσου

- Εξατομίκευση του υπολογισμού του καρδιαγγειακού κινδύνου λαμβάνοντας υπόψη τη γενετική προδιάθεση, τα φάρμακα, τα χαρακτηριστικά της νόσου αλλά και τους «κλασικούς» παράγοντες κινδύνου
- Η EULAR προτείνει την αξιολόγηση αυτή τουλάχιστον μία φορά κάθε 5 έτη με ταυτόχρονες οδηγίες για αλλαγή του τρόπου ζωής

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΛΙΠΙΔΙΩΝ ΣΤΗ ΡΑ

- Σύμφωνα με τις συστάσεις EULAR 2015/2016 προτείνεται η εκτίμηση των επιπέδων των λιπιδίων σε κατάσταση ύφεσης-σταθεροποίησης της νόσου
- Οι εμμένουσες υψηλές τιμές LDL στη φάση αυτή, απαιτούν θεραπεία με στατίνη

		Level of evidence	Strength of recommendation	Level of agreement (SD)
Overarching principles				
A.	Clinicians should be aware of the higher risk for CVD in patients with RA compared with the general population. This may also apply to AS and PsA.			
B.	The rheumatologist is responsible for CVD risk management in patients with RA and other IJD.			
C.	The use of NSAIDs and corticosteroids should be in accordance with treatment-specific recommendations from EULAR and ASAS			
Recommendations				
1.	Disease activity should be controlled optimally in order to lower CVD risk in all patients with RA, AS or PsA	2b-3	B	9.1 (1.3)
2.	CVD risk assessment is recommended for all patients with RA, AS or PsA at least once every 5 years and should be reconsidered following major changes in antirheumatic therapy	3-4	C	8.8 (1.1)
3.	CVD risk estimation for patients with RA, AS or PsA should be performed according to national guidelines and the SCORE CVD risk prediction model should be used if no national guideline is available	3-4	C-D	8.7 (2.1)
4.	TC and HDLc should be used in CVD risk assessment in RA, AS and PsA and lipids should ideally be measured when disease activity is stable or in remission. Non-fasting lipids measurements are also perfectly acceptable	3	C	8.8 (1.2)
5.	CVD risk prediction models should be adapted for patients with RA by a 1.5 multiplication factor, if this is not already included in the model	3-4	C	7.5 (2.2)
6.	Screening for asymptomatic atherosclerotic plaques by use of carotid ultrasound may be considered as part of the CVD risk evaluation in patients with RA	3-4	C-D	5.7 (3.9)
7.	Lifestyle recommendations should emphasise the benefits of a healthy diet, regular exercise and smoking cessation for all patients	3	C	9.8 (0.3)
8.	CVD risk management should be carried out according to national guidelines in RA, AS or PsA, antihypertensives and statins may be used as in the general population	3-4	C-D	9.2 (1.3)
9.	Prescription of NSAIDs in RA and PsA should be with caution, especially for patients with documented CVD or in the presence of CVD risk factors	2a-3	C	8.9 (2.1)
10.	Corticosteroids: for prolonged treatment, the glucocorticoid dosage should be kept to a minimum and a glucocorticoid taper should be attempted in case of remission or low disease activity; the reasons to continue glucocorticoid therapy should be regularly checked	3-4	C	9.5 (0.7)

AS, ankylosing spondylitis; ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society; CVD, cardiovascular disease; EULAR, European League against Rheumatism; HDLc, high-density lipoprotein cholesterol; IJD, inflammatory joint disorder; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; SCORE, Systematic Coronary Risk Evaluation; TC, total cholesterol.

Ο ρόλος των στατινών

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ

- Μεταβολισμός των λιποπρωτεινών
- Αντιφλεγμονώδης δράση
- Αντιθρομβωτική δράση
- Βελτίωση της χάλασης και διασταλτικότητας της ενδοθηλιακής στιβάδας
- Μείωση των επιπέδων της hsCRP και άλλων δεικτών

Recommendations for the treatment of dyslipidaemias in chronic immune-mediated inflammatory diseases

Recommendations	Class^a	Level^b
CIID is a risk modifier and should be considered when estimating total ASCVD risk.	IIa	C
The use of lipid-lowering drugs only on the basis of the presence of CIID is not recommended.	III	C

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CIID = chronic immune-mediated inflammatory diseases.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΤΑΤΙΝΗΣ ΣΤΗ ΡΑ

- Έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση των επιπέδων της LDL με χρήση atorvastatin (40mg/day) έναντι placebo στη ΡΑ (TRACE-RA)
- Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί **μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 34% με την ατορβαστατίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου**
- Πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι σε ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν στατίνη, η μείωση των επιπέδων των λιπιδίων, εξισώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο με αυτόν του γενικού πληθυσμού (HR 0,68 για τη ΡΑ, έναντι 0,72 για το γενικό πληθυσμό)



ΣΥΝΟΨΗ

- Η υπερλιπιδαιμία αποτελεί **τροποποιήσιμο παράγοντα** καρδιαγγειακού κινδύνου στη PA και συνεπώς έναν ελκυστικό στόχο στην προσπάθεια διαχείρισης του καρδιαγγειακού κινδύνου
- Η φαρμακευτική αγωγή οδηγεί σε μείωση της φλεγμονής και επάγει ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές στα λιπίδια
- Εν τούτοις ,τα προκύπτοντα καρδιαγγειακά οφέλη και η σχετική επίδραση των μεταβολών των λιπιδίων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο στη PA δεν είναι πλήρως κατανοητά

- Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας στη ΡΑ εξελίσσονται, αλλά υπάρχει αβεβαιότητα όσον αφορά τη συχνότητα εκτίμησης των λιπιδίων και τους στόχους της θεραπείας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ

