




* Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα: Ο ρόλος της αρτηριακής υπέρτασης

**Π. Ανυφαντή
Ε. Γκαλιαγκούση
Β. Νικολαΐδου
Ε. Γαβριηλάκη**

**Ν. Κολέτσος
Κ. Μαστρογιάννης
Σ. Δούμα**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) αποτελεί τη συχνότερη αυτοάνοση ρευματική πάθηση και χαρακτηρίζεται από χρόνια συστηματικό φλεγμονώδες υπόβαθρο που προδιαθέτει σε καρδιαγγειακές επιπλοκές. Σε ασθενείς με ΡΑ, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα εμφανίζεται αυξημένη και αποτελεί κυρίαρχη αιτία θανάτου. Παρότι δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τον ακριβή επιπολασμό, η αρτηριακή υπέρταση απαντά με αυξημένη συχνότητα σε έδαφος ΡΑ. Φαίνεται ότι η υπέρταση δρα συνεργικά με το χρόνια φλεγμονώδες υπόβαθρο και μπορεί να εξηγήσει, τουλάχιστον εν μέρει, την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα αυτών των ασθενών. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται πρωταρχική διεργασία στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης και των καρδιαγγειακών νοσημάτων, με καθοριστική συμβολή στην ανάπτυξη και εξέλιξη των σχετιζόμενων μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών. Παρότι αρκετές μελέτες σε ασθενείς με ΡΑ έχουν καταδείξει την ύπαρξη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με κλασικές μεθόδους, η εφαρμογή νεότερων βιοχημικών και αγγειακών μεθόδων αξιολόγησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας παραμένει πολύ περιορισμένη. Ειδικότερα, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως εάν και σε ποιο βαθμό η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε έδαφος ΡΑ παρατηρείται ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης, ακόμα και σε καλά ελεγχόμενη νόσο. Η ανίχνευσή της σε ασθενείς με ΡΑ ήδη από τα πρώιμα στάδια με σκοπό την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στόχων θα μπορούσε να συμβάλει στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών και αποτελεί αντικείμενο μελέτης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, αρτηριακή υπέρταση, ρευματοειδής αρθρίτιδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα ρευματικά νοσήματα συγκαταλέγονται στις συχνότερες χρόνιες παθήσεις του πληθυσμού σε παγκόσμια κλίμακα, με συχνότητα που αυξάνεται παράλληλα με την ηλικία. Στην κατηγορία των αυτοάνοσων φλεγμονωδών ρευματικών παθήσεων, τη μεγαλύτερη συχνότητα παρουσιάζει η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ), με καταγεγραμμένο επιπολασμό περίπου 1% στις ανεπτυγμένες χώρες, που

παραμένει σχετικά σταθερός στην πάροδο των ετών, και επίπτωση που κυμαίνεται από 10-50 νέες περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού ετησίως¹.

Με την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών μέσων και ιδιαίτερα με τη χρήση των βιολογικών θεραπειών που καταπολεμούν αποτελεσματικά τη φλεγμονή, η ΡΑ, παρότι οδηγεί δυνητικά σε μεγάλο βαθμού αναπηρία, δεν απειλεί άμεσα τη ζωή. Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί αυξημένος ρυθμός θνησιμότητας, που οφείλεται κατά κύριο λόγο σε

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης, Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτα Ανυφαντή, Γενικό Νοσοκομείο Θεσ/νίκης Παπαγεωργίου, Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέας Ευκαρπίας, Θεσσαλονίκη 564 29 • Τηλ.: +30 2310 991 533 • Fax: +30 2310 991 534 • E-mail: panyfan@hotmail.com

επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα. Έτσι, μια σειρά δημοσιεύσεων με ολοένα αυξανόμενο ρυθμό την τελευταία 25ετία, τεκμηρίωσε όσα σήμερα γνωρίζουμε: Η PA σχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα, όμως οι ασθενείς δεν καταλήγουν τελικά από την ίδια την πάθηση, αλλά από την καρδιαγγειακή νόσο, η αποτελεί σήμερα την κυρίαρχη αιτία θανάτου σε αυτούς τους ασθενείς. Οι μελέτες στην πλειοψηφία τους συγκλίνουν ότι ασθενείς με PA καταλήγουν πρόωρα κατά 3-10 έτη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, με τον τυποποιημένο δείκτη θνησιμότητας (Standardized Mortality Ratio, SMR) να κυμαίνεται οπουδήποτε μεταξύ 1,28-3,00². Ένας στους τρεις έως και ένας στους δύο πρόωρους θανάτους στη PA οφείλεται σε καρδιαγγειακά επεισόδια (ισχαιμική καρδιοπάθεια, εγκεφαλικά επεισόδια)³. Πρόσφατη μετανάλυση 111.758 ασθενών με PA επιβεβαίωσε ότι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα είναι αυξημένη κατά 50% σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό⁴.

Είναι αξιοπρόσεκτο ότι, παρά την αλματώδη πρόοδο της ιατρικής επιστήμης τα τελευταία 50 χρόνια, ο ρυθμός θνησιμότητας στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα παραμένει ουσιαστικά αμετάβλητος⁵, ή παρουσιάζει μικρή μόνο ελάττωση αναλογικά⁶. Μάλιστα, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που σχετίζεται με τη PA προσομοιάζει τον αντίστοιχο του σακχαρώδους διαβήτη, ενισχύοντας την άποψη ότι η παρουσία της PA θα πρέπει να θεωρείται ως ένας επιπλέον, μη συμβατικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου⁷. Η αποκάλυψη των μηχανισμών που ευθύνονται για την ανάπτυξη και εξέλιξη των επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα στη PA αποτελεί ένα από τα πιο ελκυστικά πεδία της σύγχρονης έρευνας καρδιολόγων και ρευματολόγων.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗ PA: Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΘΗΡΟΣΚΛΗΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Κομβικό ρόλο στην παθογένεση και εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου διαδραματίζει η αθηροσκλήρωση των αρτηριών. Η αθηροσκλήρωση θεωρείται ως μία χρόνια φλεγμονώδης διεργασία, στην οποία εμπλέκονται το ανοσοολογικό σύστημα, κύτταρα του αίματος και των αγγείων, καθώς και πολλά ορμονικά συστήματα. Η ιστολογική ανάλυση των αθηροσκληρωτικών πλακών φανερώνει αφθονία μονοκυττάρων, μακροφάγων και T-λεμ-

φοκυττάρων, τα οποία σε λειτουργικό επίπεδο απελευθερώνουν ή προσελκύουν διάφορους μεσολαβητές της φλεγμονής όπως κυτταροκίνες (IL-1, TNF-α), αυξητικούς παράγοντες, μόρια προσκόλλησης και μεταλλοπρωτεϊνάσες υποστρώματος (matrix metalloproteinases, MMPs). Ακολουθεί περαιτέρω συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων, μετανάστευση και πολλαπλασιασμός ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων, διάσπαση του κολλαγόνου, συσσώρευση αιμοπεταλίων, in situ θρόμβωση, απώλεια του ενδοθηλιακού NO και απελευθέρωση ελεύθερων ριζών O₂⁸. Στο αγγειακό σύστημα, υπάρχει μία «συνομιλία» μεταξύ της αθηροσκλήρωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, που δημιουργεί τις προϋποθέσεις για την εγκατάσταση ενός θρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος που εκδηλώνεται κλινικά, ακόμα και χρόνια αργότερα, με τα καρδιαγγειακά συμβάματα (στεφανιαία νόσος, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, περιφερική αγγειοπάθεια). Αυτές οι διεργασίες συμβάλλουν στον σχηματισμό της αθηροσκληρωτικής πλάκας και εμφανίζουν κοινά χαρακτηριστικά με την παθοφυσιολογία της PA⁹.

Στην πραγματικότητα, παρατηρούνται εντυπωσιακές ομοιότητες ανάμεσα στη PA και τη διαδικασία της αθηροσκλήρωσης. Και οι δύο καταστάσεις χαρακτηρίζονται από χρόνιο φλεγμονώδες υπόβαθρο, κινητοποίηση των μηχανισμών αυτοανοσίας και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η τελευταία θεωρείται το υπόστρωμα για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης στα τοιχώματα των αρτηριών. Πιο συγκεκριμένα, το φυσιολογικό ενδοθήλιο διαδραματίζει ουσιαστικό ρόλο στη διατήρηση της ισορροπίας των μηχανισμών της θρόμβωσης και πήξης, καθώς και στη ρύθμιση του αγγειακού τόνου και της δραστηριότητας των αιμοπεταλίων¹⁰. Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου εκδηλώνεται με τη διαταραχή της ικανότητας της αρτηρίας να διασταλεί σε απάντηση σε διάφορα φυσικά ή χημικά ερεθίσματα (για παράδειγμα, κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή) λόγω ελαττωμένης βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO), με καταληκτική κλινική εκδήλωση την καρδιαγγειακή νόσο¹¹. Συνεπώς, υπάρχει το κατάλληλο παθοφυσιολογικό υπόβαθρο για να υποστηριχθεί ότι η ίδια η PA προδιαθέτει σε καρδιαγγειακά επεισόδια, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.

Πράγματι, φαίνεται ότι ασθενείς με PA παρου-

σιάζουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, όπως αξιολογήθηκε με τις αξιόπιστες μεθόδους της αγγειοδιαστολής διά της ροής (Flow Mediated Dilatation, FMD), της βραχιονίου αρτηρίας και της επεμβατικής αξιολόγησης της αιματικής ροής του αντιβραχίου (Forearm Blood Flow, FBF), ακόμα και απουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου, η οποία βελτιώνεται μετά από αποτελεσματική καταστολή της φλεγμονής με τη χορήγηση DMARDs ή βιολογικών παραγόντων¹². Διαδοχικές μελέτες κατέδειξαν τη συσχέτιση, ανεξάρτητα από τους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μεταξύ φλεγμονώδους υποστρώματος της νόσου και καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών με PA, όπως εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹³, τη βαρύτητα της επασβέστωσης των στεφανιαίων αγγείων⁸, την υποκλινική αθηροσκλήρωση των καρωτίδων^{14,15}, την αορτική σκληρία¹⁶ και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^{15,17}. Σε πρόσφατες μελέτες μας δείξαμε ότι ασθενείς με PA παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα δομικών και λειτουργικών αλλοιώσεων από τα μικρά αγγεία, όπως στένωση των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς και ελαττωμένο λόγο διαμέτρων αρτηριών-φλεβών¹⁸, επηρεασμένη αιμάτωση των αγγείων του υπενδοκαρδίου στο μυοκάρδιο¹⁹ και μεγαλύτερο βαθμό αγγειακής αραίωσης στα τριχοειδή του δέρματος²⁰. Οι αλλοιώσεις αυτές της μικροκυκλοφορίας συσχετιζόνταν με τα επίπεδα φλεγμονής και ήταν έκδηλες ακόμα και σε άτομα που δεν παρουσίαζαν καρδιαγγειακές συννοσηρότητες, καταδεικνύοντας ότι η μικρή κυκλοφορία σε έδαφος PA πάσχει πολύ πριν την εκδήλωση έκδηλων καρδιαγγειακών επιπλοκών.

Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών έχει πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με καρδιαγγειακές συννοσηρότητες, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή έκδηλο φλεγμονώδες φορτίο. Σε αυτές τις συνθήκες είναι αμφίβολο εάν η αθηροσκληρωτική διεργασία μπορεί να αντιστραφεί. Επιπλέον, οι περισσότεροι υποκλινικοί δείκτες καρδιαγγειακής νόσου που έχουν μελετηθεί προϋποθέτουν την παρουσία έκδηλου αθηροσκληρωτικού φορτίου στον οργανισμό (για παράδειγμα, την παρουσία αθηροσκληρωτικών πλακών, την επασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών ή την έκδηλη σκλήρυνση των μεγάλων αρτηριών). Συνεπώς, θα είχε μεγάλη κλινική σημασία να εφαρμοστούν νεότεροι, πιο ευαίσθητοι δεί-

κτες οι οποίοι θα αντανακλούν με επιτυχία τον βαθμό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και θρομβωτικής προδιάθεσης σε ασθενείς με PA, πολύ πριν την εκδήλωση αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων και έκδηλων καρδιαγγειακών επιπλοκών. Ακολούθως, η ανίχνευση και εφαρμογή τέτοιων δεικτών με την καλύτερη κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών θα μπορούσε να θέσει τις βάσεις για την ανάπτυξη νέων, πρώιμων θεραπευτικών στόχων.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΣΤΗ PA: Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Αυξημένη συχνότητα υποκλινικών βλαβών σε όργανα-στόχους του καρδιαγγειακού συστήματος έχει κατ'επανάληψη περιγραφεί σε ασθενείς με PA²¹. Πράγματι, υπήρξαν διαδοχικές μελέτες που κατέδειξαν τη συσχέτιση, ανεξάρτητα από τους κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, μεταξύ φλεγμονώδους υποστρώματος της νόσου και καρδιαγγειακού κινδύνου ασθενών με PA, όπως εκτιμήθηκε με τον υπολογισμό των καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹³, τη βαρύτητα της επασβέστωσης των στεφανιαίων αγγείων⁸, την υποκλινική αθηροσκλήρωση των καρωτίδων^{14,15}, την αορτική σκληρία¹⁶ και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^{15,17}. Παραδοσιακά, η καρδιαγγειακή συννοσηρότητα στη PA αναγνωρίζεται ως μία επιπρόσθετη εξωαορτική εκδήλωση επαγόμενη από την ίδια την πάθηση.

Ωστόσο, με μια προσεκτικότερη ανάγνωση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, προκύπτει ότι οι ασθενείς με υψηλή ενεργότητα PA και υψηλά επίπεδα συστηματικής φλεγμονής παρουσιάζουν τις μέγιστες αλλοιώσεις σε κλασικούς δείκτες υποκλινικής αγγειακής βλάβης. Για παράδειγμα, η μεγαλύτερη αύξηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV) παρατηρείται σε ασθενείς με έξαρση της νόσου ενώ η επίδραση της καλά ρυθμιζόμενης PA στην αορτική σκληρία φαίνεται να αμβλύνεται. Υπέρ αυτού συνηγορεί η σημαντική υποχώρηση της αορτικής σκληρίας που διαπιστώθηκε στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με PA που εξετάστηκαν πριν και μετά τον αποτελεσματικό έλεγχο της φλεγμονής με βιολογικούς παράγοντες (εταρνεσέπτη, αδαλιμουμάμπη, ινφλιξιμάμπη)²². Έτσι, η αορτική σκληρία εμφανίζεται περισσότερο αυξημένη στην πρώιμη νόσο²³, προτού ακόμα προλάβει να επιτευχθεί ικανοποιητικός

έλεγχος της φλεγμονής. Σε μία προσεκτικά σχεδιασμένη μελέτη, ο Provan και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι ασθενείς με ενεργό PA είχαν σημαντικά υψηλότερη PWV σε σχέση με τους ασθενείς που βρίσκονταν σε ύφεση, με την τελευταία ομάδα να μην εμφανίζει υψηλότερα επίπεδα PWV από την ομάδα ελέγχου²⁴. Άλλωστε, όταν από σειρά 267 ασθενών με PA απομονώθηκε επιμελώς η εξαιρετικά δυσεύρετη ομάδα των ασθενών χωρίς γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (n=41), συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής υπέρτασης (AY), του διαβήτη, των καρδιαγγειακών επεισοδίων, της δυσλιπιδαιμίας και του καπνίσματος, τα επίπεδα της PWV ήταν όμοια με αυτά των υγιών εθελοντών, ακόμα και στους ασθενείς με μακροχρόνια νόσο²⁵.

Παρομοίως, σε προοπτική μελέτη 139 ασθενών με PA και διάστημα παρακολούθησης που ξεπερνούσε την 3ετία, στους οποίους η νόσος βρισκόταν σε ύφεση στο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης (>3/4 του χρόνου)²⁶, τόσο ο ρυθμός αύξησης του PWV όσο και του πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων (carotid intima-media thickness, cIMT) και της ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών δεν παρουσίασε καμία διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς και στους μάρτυρες, γεγονός που αποδόθηκε στα χαμηλά επίπεδα φλεγμονής και στην καλή ρύθμιση της νόσου. Οι μελέτες αυτές φαίνεται να ενισχύουν ακόμα περισσότερο την άποψη ότι η καλή ρύθμιση της νόσου φαίνεται να αίρει τη δυσμενή επίδραση της νόσου στους δείκτες μακροαγγειοπάθειας.

Τελευταία, έχει επανέλθει στο προσκήνιο ο ρόλος της αυξημένης επίπτωσης των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου²⁷. Πρόσφατη καλά σχεδιασμένη, προοπτική μελέτη εξαιτούς παρακολούθησης έδειξε ότι οι κλασικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όχι όμως και η σχετιζόμενη με τη νόσο φλεγμονή, μπορούσαν να προβλέψουν τόσο την εξαρτώμενη όσο και τη μη εξαρτώμενη από το ενδοθελικό δυσλειτουργία των μικρών αγγείων, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των μεγάλων αγγείων και την υποκλινική αθηροσκλήρωση των καρωτίδων²⁸. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και στην υποομάδα των ασθενών χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, οι οποίοι δεν ελάμβαναν ΜΣΑΦ, αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) ή βιολογικούς παράγοντες.

Σε κάθε περίπτωση, η αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, από τον αυξημένο επιπολασμό κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ο οποίος έχει περιγραφεί κατ' επανάληψη σε ασθενείς με χρόνια ρευματικά νοσήματα²⁹⁻³². Τα εκτιμώμενα ποσοστά υπέρτασης στις διάφορες μελέτες ποικίλουν από 20% έως 73% σε ασθενείς με PA. Για τις αποκλίσεις μεταξύ των μελετών ευθύνονται οι διαφορετικοί ορισμοί για την υπέρταση που έχουν χρησιμοποιηθεί (για παράδειγμα, βασισμένοι αποκλειστικά στην αρτηριακή πίεση ιατρείου, προηγηθείσα ιατρική διάγνωση, ανάκληση από τον ίδιο τον ασθενή, ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής), καθώς και τα διαφορετικά χαρακτηριστικά των πληθυσμών που έχουν μελετηθεί (για παράδειγμα, ηλικία ή ενεργότητα νόσου)^{33,34}. Με τον τρέχοντα ορισμό της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης³⁵, οι περισσότερες μεγάλες μελέτες με ασθενείς με PA προερχόμενους από την κοινότητα ή από εξειδικευμένα κέντρα αναφέρουν ποσοστά υπέρτασης που κυμαίνονται από 52% έως 73%³⁶⁻³⁹. Από μελέτη προερχόμενη από την ομάδα μας σε δείγμα 557 διαδοχικών ρευματολογικών ασθενών, AY βρέθηκε στο 39% και αντιπροσώπευε τον πλέον διαδεδομένο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, με το ποσοστό αυτό να ανέρχεται στο 45,7% στους ασθενείς με PA⁴⁰. Σε ποσοστό 28,7% η AY ήταν ανεπίγνωστη, ενώ έλεγχος αρτηριακής πίεσης διαπιστώθηκε μόλις στο 44,8% των γνωστών υπέρτασικών. Πιο συγκεκριμένα, η παρουσία AY επιβαρύνει δραματικά την πρόγνωση σε ασθενείς με PA. Η παρουσία AY σε ασθενείς με PA προκαλεί κυρίως μέσω οξειδωτικού στρες, σοβαρή δυσλειτουργία στο ενδοθηλιακό κύτταρο με αποτέλεσμα την απώλεια των προστατευτικών δράσεων-ιδιοτήτων του και την επικράτηση ενός φαινοτύπου που προάγει τη θρόμβωση, τη φλεγμονή, την αγγειοσύσπαση και την ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών.

Ο αυξημένος επιπολασμός AY σε ασθενείς με PA είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Θεωρείται συνάρτηση της κινητοποίησης των μηχανισμών χρόνιας φλεγμονής και αυτοανοσίας, των διαφορετικών φαρμακευτικών συνδυασμών που λαμβάνουν για άλλοτε άλλα χρονικά διαστήματα (με χαρακτηριστικό παράδειγμα τα γλυκοκορτικοειδή), καθώς και των ειδικών συνθηκών και τρόπων ζωής που άπτονται της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών (περιορισμένη φυσική δραστηριότητα,

ψυχοσωματικές συνδρομές και επηρεασμένη ποιότητα ζωής)^{33,41,42}. Σε κάθε περίπτωση, η συνύπαρξη ΑΥ και ΡΑ επιβαρύνει την καρδιαγγειακή πρόγνωση. Πρόσφατη μετανάλυση σε δείγμα 4.388 ασθενών με ΡΑ έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν αυξημένος κατά 84% σε ασθενείς με συνυπάρχουσα ΑΥ. Σε άλλη έρευνα, η συνύπαρξη ΑΥ επιβάρυνε σημαντικά (RR: 2,24, 95% CI: 1,42, 3,06) την καρδιαγγειακή πρόγνωση (έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριοπάθεια), και μάλιστα περισσότερο από κάθε άλλο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου που μελετήθηκε, συμπεριλαμβανομένου του σακχαρώδους διαβήτη (RR: 1,94, 95% CI: 1,58, 2,30), του καπνίσματος (RR: 1,50, 95% CI: 1,15, 1,84), της υπερχοληστερολαιμίας (RR: 1,73, 95% CI: 1,03, 2,44) και της παχυσαρκίας (RR: 1,16, 95% CI: 1,03, 1,29). Η επίδραση των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα στην ομάδα των ασθενών με ΡΑ ήταν συγκρίσιμη με την αναμενόμενη επίδραση στον γενικό πληθυσμό²⁷.

Προς αυτή την κατεύθυνση οι νεότερες οδηγίες ΑΥ κατατάσσουν τις αυτοάνοσες φλεγμονώδεις παθήσεις, με κύριο εκπρόσωπο τη ΡΑ, ως παράγοντες που επιβαρύνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και πρέπει να συνυπολογίζονται στη θεραπευτική στρατηγική³⁵. Από την άλλη πλευρά, η φυσική πορεία της νόσου, με την εισαγωγή των νεότερων θεραπειών, έχει αλλάξει δραματικά. Το φλεγμονώδες φορτίο καταστέλλεται αποτελεσματικά και η νόσος παραμένει σε ύφεση για μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα. Ως αποτέλεσμα, ασθενείς με ΡΑ επιβιώνουν ελεύθεροι επιπλοκών έως μεγάλη ηλικία και υφίστανται τις επιπτώσεις του αυξημένου καρδιαγγειακού φορτίου.

Τονίζεται ότι οι υποκλινικοί δείκτες που αναφέρθηκαν προηγουμένως (PWV, cIMT) προϋποθέτουν την παρουσία έκδηλου αθηροσκληρωτικού φορτίου. Επιπρόσθετα, οι περισσότερες μελέτες που έδειξαν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη ΡΑ χρησιμοποίησαν ασθενείς με εγκατεστημένες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ή/και με αυξημένη ενεργότητα νόσου και υψηλά επίπεδα συστηματικής φλεγμονής. Ωστόσο, με την ευρεία χρήση των νεότερων θεραπειών (βιολογικοί παράγοντες), το φλεγμονώδες φορτίο δύναται να ελεγχθεί αποτελεσματικά και η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών παραμένει σε ύφεση για μεγάλο χρονικό διάστημα.

Συνεπώς, έχει βαρύνουσα κλινική σημασία να μελετηθούν νεότεροι, πιο ευαίσθητοι δείκτες που αντανακλούν με επιτυχία την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη ΡΑ, πολύ πριν την εκδήλωση επιπλοκών από το καρδιαγγειακό σύστημα.

ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΑ

Οι κυριότεροι βιοχημικοί δείκτες οι οποίοι προτείνονται για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (asymmetric dimethylarginine, ADMA), η οξειδωμένη LDL (oxidized LDL, oxLDL), τα πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα, ο ενδοθηλιακός γλυκοκάλυκας και, τελευταία, τα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (endothelial microparticles, EMPs)¹⁹.

– Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια

Τα μικροσωματίδια είναι απύρηνες, κυστικές δομές (διαμέτρου 0,1-1 μm) που σχηματίζονται από τμήματα κυτταρικής μεμβράνης, έπειτα από ενεργοποίηση ή απόπτωση των κυττάρων. Διατηρούν τις ιδιότητες των κυττάρων από τα οποία προέρχονται, από τα οποία λαμβάνουν το όνομά τους. Μικρός αριθμός μικροσωματιδίων ανιχνεύεται σε υγιείς, όμως τα επίπεδά τους αυξάνονται σημαντικά σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα⁴⁴. Περισσότερο μελετημένα στην καρδιαγγειακή νόσο είναι τα ενδοθηλιακά (endothelial microvesicles, EMVs) και τα αιμοπεταλιακά (platelet microvesicles, PMVs) μικροσωματίδια. Οι βιολογικές τους λειτουργίες προσδίδουν στα μικροσωματίδια έναν ολοένα ενισχυόμενο ρόλο σε πολλαπλές διεργασίες, συμπεριλαμβανομένης της παθογένεσης των καρδιαγγειακών αλλά και αυτοάνοσων νοσημάτων⁴⁵.

Ειδικότερα, τα EMVs αποπύπτουν από τα ενδοθηλιακά κύτταρα όταν αυτά δυσπραγούν και εισέρχονται σε έναν φαύλο κύκλο επιδεινώνοντας περαιτέρω την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Εκφράζουν μόρια προσκόλλησης και αγγειογενετικούς παράγοντες, που επάγουν την προσκόλληση στο αγγειακό τοίχωμα, την ενεργοποίηση των λευκών αιμοσφαιρίων και την αγγειογένεση. Αναστέλλουν τη σύνθεση του μονοξειδίου του αζώτου και προάγουν την αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγειακού τοιχώματος και την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Επομένως, θεωρούνται πρώιμος δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και

αγγειακής βλάβης⁴⁴. Αυξημένα επίπεδα EMVs έχουν βρεθεί σε οξεία στεφανιαία συμβάματα και χρόνια ισχαιμική καρδιοπάθεια, ΑΥ και σακχαρώδη διαβήτη ακόμα και σε πρώιμα στάδια, όπως έχουν δείξει και πρόσφατες μελέτες μας^{44,46,47}.

Νεότερες μελέτες εμπλέκουν τα EMVs στην παθογένεση της PA, καθώς εκκρίνουν ή εκφράζουν στην επιφάνειά τους κυτταροκίνες που προάγουν τη συννοβιακή και συστηματική φλεγμονή, όπως χαρακτηριστικά η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (tumour necrosis factor, TNF)⁴⁵. Αυξημένος αριθμός μικροσωματιδίων έχει βρεθεί σε ασθενείς με PA και συσχετίστηκε με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Στην πρωτοποριακή τους μελέτη, οι Knifj-Dutmer και συνεργάτες διαπίστωσαν αυξημένα κυκλοφορούντα PMVs στον ορό 19 ασθενών με PA τα οποία συσχετίστηκαν με την ενεργότητα της νόσου. Λόγω της γνωστής συνάφειας των PMVs με τα καρδιαγγειακά επεισόδια, ήταν οι πρώτοι που πρότειναν μία πιθανή συμβολή τους στην αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα αυτών των ασθενών⁴⁸. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από μεταγενέστερη έρευνα των Rodriguez-Carrío και συνεργατών, που παρατήρησαν αυξημένο συνολικό αριθμό μικροσωματιδίων σε ασθενείς με PA και συσχέτιση αυτών με την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην ίδια μελέτη, μικροσωματίδια προερχόμενα από ασθενείς με PA παρουσίασαν *ex vivo* καταστροφικές επιπτώσεις σε ενδοθηλιακά κύτταρα, οδηγώντας τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι τα μικροσωματίδια θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου και σε αυτή την ομάδα ασθενών⁴⁹. Αντίθετα, άλλες μελέτες απέτυχαν να δείξουν αυξημένα επίπεδα μικροσωματιδίων σε ασθενείς με PA^{50,51}. Επιπλέον, δεν υπάρχουν στοιχεία για την πιθανή μεταβολή των επιπέδων των μικροσωματιδίων πριν και μετά την εφαρμογή των νεότερων βιολογικών θεραπειών, παρά μόνο μία μικρή μελέτη 20 ασθενών με PA που έδειξε ελάττωσή τους μετά από 4 μήνες θεραπείας με εταρνεσέπτη⁵².

Σε κάθε περίπτωση, στην ερμηνεία του πιθανού ρόλου των EMVs στη PA θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι περισσότερες μελέτες είναι πειραματικές, ενώ οι κλινικές μελέτες λίγες και με περιορισμένο αριθμό ασθενών, συνήθως με εγκατεστημένες καρδιαγγειακές συννοσηρότητες. Επιπλέον,

δεν έχει ξεκαθαριστεί εάν τα EMVs αντιπροσωπεύουν παθογενετικό μηχανισμό της ίδιας της νόσου ή δείκτη αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.

– Λειτουργική μελέτη της ενδοθηλιακής λειτουργίας

Κλασικές μέθοδοι εκτίμησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως η εξαρτώμενη από το ενδοθελίο αγγειοδιαστολή (flow-mediated dilation, FMD) στη βραχιόνια αρτηρία, παρουσιάζουν μειονεκτήματα που αποτρέπουν την εφαρμογή τους σε ευρεία βάση, όπως η υποκειμενικότητα των υπερηχογραφικών μετρήσεων, η εμπειρία που απαιτείται για την εξάσκηση της μεθόδου και οι μεθοδολογικές διαφορές στα διάφορα κέντρα. Νεότερες αγγειακές μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί για τη μελέτη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αξιοποιούν το δέρμα ως ερευνητικό πεδίο, καθώς είναι ένας εξαιρετικά εύκολα προσβάσιμος ιστός και η μικροαγγειοπάθεια σε επίπεδο δερματικών αγγείων φαίνεται να προσομοιάζει τη βλάβη άλλων αγγειακών πεδίων.

Μια νεότερη αναίμακτη τεχνική μελέτης της δερματικής μικροκυκλοφορίας είναι η ανάλυση κοκκιδώδους αντίθεσης με λέιζερ (Laser Speckle Contrast Analysis, LASCA). Η LASCA είναι μία μη επεμβατική, ανέπαφη και ταχεία μέθοδος, που επιτρέπει την εκτίμηση *in vivo* και σε αληθινό χρόνο της ιστικής άρδευσης. Αποτελεί εξέλιξη τεχνικών λέιζερ που είχαν αναπτυχθεί ως εργαλεία μελέτης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ξεπερνώντας εγγενή μειονεκτήματα αυτών των τεχνικών όπως η χαμηλή χρονική ανάλυση και η υψηλή χωρική μεταβλητότητα. Έτσι, παρουσιάζει μεγαλύτερη επαναληψιμότητα με δυνατότητα μελέτης της μικροκυκλοφορίας σε ένα μεγαλύτερο τμήμα ιστού. Προϋποθέτει την εφαρμογή ερεθισμάτων για την αξιολόγηση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, με συνηθέστερη την εφαρμογή ίσχαμης περιόδου⁵³. Η μέθοδος LASCA στο πεδίο έρευνας των καρδιαγγειακών νοσημάτων έχει εφαρμοστεί σε πειραματικά μοντέλα αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ενώ σημαντική μεταβολή μετά την εφαρμογή ίσχαμης περιόδου και ιοντοφόρησης με ακετυλχολίνη παρατηρήθηκε σε ασθενείς με πρώιμη στεφανιαία νόσο, εγκατεστημένη καρδιακή νόσο, ΑΥ, σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο⁵³. Η ευαισθησία της μεθόδου φαίνεται από μελέτες σε ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακή νόσο και καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, στους οποίους η μικροαγγειακή αντιδραστικότητα

συσχετίστηκε με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο⁵⁴.

Μέχρι σήμερα καμία μελέτη δεν έχει εφαρμόσει την τεχνική LASCA σε ασθενείς με ΡΑ. Προηγούμενες έρευνες έχουν χρησιμοποιήσει τις παλαιότερες τεχνικές laser στη ΡΑ, δείχνοντας επηρεασμένη μικροκυκλοφορία⁵⁵, χωρίς ωστόσο να συμφωνούν όλες⁵⁶. Παραμένει αδιευκρίνιστο και ενδιαφέρον ερευνητικό ερώτημα εάν λειτουργικές διαταραχές της μικροκυκλοφορίας σε έδαφος ΡΑ συσχετίζονται με το φλεγμονώδες φορτίο και την ενεργότητα της νόσου, ή με την παρουσία των συμβατικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η ΑΥ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΡΑ αποτελεί τη συχνότερη χρόνια αυτοάνοση ρευματική πάθηση με αυξημένο επιπολασμό καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και ακολούθως αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Το βεβαρμένο καρδιαγγειακό προφίλ αυτών των ασθενών θεωρείται εγγενής επιπλοκή της ίδιας της πάθησης που σχετίζεται με το χρόνιο φλεγμονώδες υπόστρωμα. Από την άλλη πλευρά, ο επιπολασμός της ΑΥ σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι αυξημένος και επιβαρύνει σημαντικά την καρδιαγγειακή πρόγνωση. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία θεωρείται πρωταρχική διεργασία στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και έχει διαπιστωθεί με κλασικές μεθόδους σε ασθενείς με ΡΑ. Ωστόσο, οι περισσότερες γνώσεις μας για τη διαδικασία της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΡΑ προέρχονται από ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και έκδηλες βλάβες στα όργανα-στόχους, ή έντονο φλεγμονώδες φορτίο. Έτσι, παραμένει αδιευκρίνιστο εάν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σε έδαφος ΡΑ αποτελεί πρωτίστως συνάρτηση της ίδιας της νόσου, ή της επίδρασης των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, με κυριότερο εκπρόσωπο την ΑΥ. Η εφαρμογή νεότερων βιοχημικών και αγγειακών μεθόδων αξιολόγησης της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας ήδη από τα πρώιμα στάδια ΡΑ θα μπορούσε να συμβάλει στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών με την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στόχων και αποτελεί αντικείμενο μελέτης.

SUMMARY

Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Nikolaidou B, Gavriilaki E, Koletsos N, Douma S

Endothelial dysfunction in patients with rheumatoid arthritis: The role of hypertension

Arterial Hypertension 2020; 29: 48-56.

Rheumatoid arthritis (RA) represents the most common autoimmune rheumatic disorder and is characterized by chronic systemic inflammatory background predisposing to cardiovascular complications. Cardiovascular mortality is increased among patients with RA and represents the leading cause of death. Although the exact prevalence is debated, hypertension is increased in RA. Hypertension acts synergistically with chronic inflammation and accounts, at least partially, for the increased cardiovascular morbidity in this group of patients. Endothelial dysfunction is considered as a primary process in the pathogenesis of hypertension and cardiovascular diseases and contributes significantly to the development and progression of the associated micro- and macrovascular complications. Even though several studies in patients with RA have shown the presence of endothelial dysfunction with gold standard methods, novel biochemical and vascular methods for the evaluation of endothelial dysfunction have been scarcely applied. In particular, it remains unclear whether and to which extent endothelial dysfunction in RA is present regardless of concomitant hypertension, even in well controlled patients. Detection of endothelial dysfunction in patients with RA in the early stages further aiming at the development of novel therapeutic targets might contribute to the prevention of cardiovascular complications and remains under investigation.

Key-words: Endothelial dysfunction, hypertension, rheumatoid arthritis.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 182-188.
2. Finch WR. Mortality in rheumatoid disease. *J Insur Med* 2004; 36: 200-212.
3. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology* 2007; 46: 350-357.
4. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1690-1697.

5. Meune C, Touze E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2009; 48: 1309-1313.
6. Dadoun S, Zeboulon-Ktorza N, Combescure C, et al. Mortality in rheumatoid arthritis over the last fifty years: Systematic review and meta-analysis. *Jt Bone Spine* 2013; 80: 29-33.
7. van Halm VP, Peters MJL, Voskuyl AE, et al. Rheumatoid arthritis versus diabetes as a risk factor for cardiovascular disease: a cross-sectional study, the CARRE Investigation. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1395-1400.
8. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-1695.
9. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: An extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2002; 46: 862-873.
10. Gkaliagkousi E, Douma S, Zamboulis C, Ferro A. Nitric oxide dysfunction in vascular endothelium and platelets: role in essential hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 2310-2320.
11. Gkaliagkousi E, Ferro A. Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function. *Front Biosci* 2011; 16: 1873-1897.
12. Gkaliagkousi E, MD P, Gavriilaki E, et al. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 422-430.
13. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. 2001; 44: 2737-2745.
14. Del Rincón I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O'Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1833-1840.
15. Chatterjee Adhikari M, Guin A, Chakraborty S, Sinhamahapatra P, Ghosh A. Subclinical Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction in Patients with Early Rheumatoid Arthritis as Evidenced by Measurement of Carotid Intima-Media Thickness and Flow-Mediated Vasodilatation: An Observational Study. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 669-675.
16. Maki-Petaja KM. Rheumatoid Arthritis Is Associated With Increased Aortic Pulse-Wave Velocity, Which Is Reduced by Anti-Tumor Necrosis Factor- Therapy. *Circulation* 2006; 114: 1185-1192.
17. Kerekes G, Szekanecz Z, Dér H, et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis in rheumatoid arthritis: A multiparametric analysis using imaging techniques and laboratory markers of inflammation and autoimmunity. *J Rheumatol* 2008; 35: 398.
18. Anyfanti P, Triantafyllou A, Gkaliagkousi E, et al. Retinal vessel morphology in rheumatoid arthritis: association with systemic inflammation, subclinical atherosclerosis and cardiovascular risk. *Microcirculation* 2017; 00:1-8.
19. Anyfanti P, Triantafyllou A, Gkaliagkousi E, et al. Subendocardial viability ratio in patients with rheumatoid arthritis: comparison with healthy controls and identification of prognostic factors. *Clin Rheumatol* 2017; 36: 1229-1236.
20. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, et al. Dermal capillary rarefaction as a marker of microvascular damage in patients with rheumatoid arthritis: Association with inflammation and disorders of the macro-circulation. *Microcirculation* 2018; 25: e12451.
21. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Doumas M, et al. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 422-430.
22. Vlachopoulos C, Gravos A, Georgiopoulos G, et al. The effect of TNF-a antagonists on aortic stiffness and wave reflections: a meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 516-526.
23. Ambrosino P, Tasso M, Lupoli R, et al. Non-invasive assessment of arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2015; 47: 457-467.
24. Provan SA, Semb AG, Hisdal J, et al. Remission is the goal for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional comparative study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 812-817.
25. Arida A, Zampeli E, Konstantonis G. Rheumatoid arthritis is sufficient to cause atheromatosis but not arterial stiffness or hypertrophy in the absence of classical cardiovascular risk factors. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 853-859.
26. Arida A, Protogerou AD, Konstantonis G, Fragiadaki K, Kitas GD, Sfrikakis PP. Atherosclerosis is not accelerated in rheumatoid arthritis of low activity or remission, regardless of antirheumatic treatment modalities. *Rheumatol (United Kingdom)* 2017; 56: 934-939.
27. Baghdadi LR, Woodman RJ, Shanahan EM, Mangoni AA. The impact of traditional cardiovascular risk factors on cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10: 1-18.
28. Sandoo A, Chanchlani N, Hodson J, Smith JP, Douglas KM, Kitas GD. Classical cardiovascular disease risk factors associate with vascular function and morphology in rheumatoid arthritis: a six-year prospective study. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R203.
29. Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH. Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 1510-1518.
30. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Jt Bone Spine* 2011; 78: 179-183.
31. Jafri K, Bartels CM, Shin D, Gelfand JM, Ogdie A. The Incidence and Management of Cardiovascular Risk Factors in Psoriatic Arthritis and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 51-57.
32. Chung CP, Giles JT, Petri M, et al. Prevalence of traditional modifiable cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: Comparison with control subjects from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 535-544.

33. Panoulas VF, Metsios GS, Pace AV, et al. Hypertension in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47: 1286-1298.
34. Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Hypertension as a cardiovascular risk factor in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15: 33-44.
35. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
36. Panoulas V, Douglas K, Milionis H, et al. Prevalence and associations of hypertension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1477-1482.
37. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson C, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 64-69.
38. Chung CP, Oeser A, Solus JF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 196: 756-763.
39. Del Rincón I, Freeman GL, Haas RW, O'Leary DH, Escalante A. Relative contribution of cardiovascular risk factors and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3413-3423.
40. Ανυφαντή Π, Τριανταφύλλου Α, Πυρπασοπούλου Α, et al. Επιπολασμός αρτηριακής υπέρτασης και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2014; 23: 20-25.
41. Anyfanti P, Triantafyllou A, Panagopoulos P, et al. Predictors of impaired quality of life in patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1705-1711.
42. Anyfanti P, Gavriilaki E, Pyrasopoulou A, et al. Depression, anxiety, and quality of life in a large cohort of patients with rheumatic diseases: common, yet undertreated. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 733-739.
43. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18: 775-789.
44. Zaldivia MTK, McFadyen JD, Lim B, Wang X, Peter K. Platelet-Derived Microvesicles in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med* 2017; 4: 1-13.
45. Turpin D, Truchetet ME, Faustin B, et al. Role of extracellular vesicles in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2016; 15: 174-183.
46. Gkaliagkous E, Gavriilaki E, Vasileiadis I, et al. Intracardiac and peripheral circulating endothelial microparticles are associated with central systolic blood pressure in patients with coronary artery disease. *J Hypertens* 2018; 36; eSuppl1: e232-e233.
47. Gkaliagkousi E, Nikolaidou B, Giannaki E, et al. Newly diagnosed diabetes mellitus is associated with increased levels of erythrocyte microparticles. *J Hypertens* 2017; 35; eSuppl1: e84.
48. Knijff-Dutmer EAJ, Koerts J, Nieuwland R, Kalsbeek-Batenburg EM, Van De Laar MAFJ. Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1498-1503.
49. Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, López P, et al. Altered profile of circulating microparticles in rheumatoid arthritis patients. *Clin Sci* 2015; 128: 437-448.
50. Berckmans RJ, Nieuwland R, Tak PP, et al. Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2857-2866.
51. Pamuk GE, Vural Ö, Turgut B, Demir M, Pamuk ÖN, Çakir N. Increased platelet activation markers in rheumatoid arthritis: Are they related with subclinical atherosclerosis? *Platelets* 2008; 19: 146-154.
52. Barbati C, Vomero M, Colasanti T, et al. TNF α expressed on the surface of microparticles modulates endothelial cell fate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 273.
53. Λαζαρίδης Α, Δόλγυρας Π, Γκαλιαγκούση Ε, Δούμα Σ. Η μέθοδος LASCA στη μελέτη της μικροκυκλοφορίας και της ενδοθηλιακής λειτουργίας στην αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2018; 27: 22-28.
54. Vuilleumier P, Decosterd D, Maillard M, Burnier M, Hayoz D. Postischemic forearm skin reactive hyperemia is related to cardiovascular risk factors in a healthy female population. *J Hypertens* 2002; 20: 1753-1757.
55. Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Delva P, Lechi A. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis. *J Hypertens* 2007; 25: 1273-1278.
56. Van Eijk IC, Serné EH, Dijkmans BAC, Smulders Y, Nurmohamed M. Microvascular function is preserved in newly diagnosed rheumatoid arthritis and low systemic inflammatory activity. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1113-1118.