

ARTICOL DE CERCETARE

Factorii de risc cardiovascular în artrita juvenilă idiopatică: studiu prospectiv

Livia Bogonovschi^{1*}, Ninel Revenco^{1,2}

¹Departamentul Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova;

²Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova.

Autor corespondent:

Livia Bogonovschi, doctorand

Departamentul Pediatrie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: livia.nistor@yahoo.com

RESEARCH ARTICLE

Cardiovascular risk factors in juvenile idiopathic arthritis: a prospective study

Livia Bogonovschi^{1*}, Ninel Revenco^{1,2}

¹Department of pediatrics, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova;

²Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova.

Corresponding author:

Livia Bogonovschi, PhD fellow

Department of pediatrics

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: livia.nistor@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Frecvența factorilor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei la copiii cu artrită juvenilă idiopatică nu sunt pe deplin elucidați, în funcție de formele clinice, activitatea și durata maladiei.

Ipoteza de cercetare

Frecvența factorilor de risc cardiovasculari este diferită pentru diferite forme clinice ale artritei juvenile idiopatică, durata și activitatea maladiei.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

A fost stabilit, că la copiii cu artrită juvenilă idiopatică se atestă o frecvență crescută a factorilor de risc cardiovasculari, în funcție de forma clinică, activitatea și durata maladiei.

What is not known, about the topic

The frequency of risk factors, observed in the development of atherosclerosis in children with juvenile idiopathic arthritis is not completely studied depending on the clinical forms, the activity and duration of the disease.

Research hypothesis

The frequency of cardiovascular risk factors is various for each clinical form of juvenile idiopathic arthritis, as well as for various duration and activity of the disease.

Article's added novelty on the scientific topic

It was established that children with juvenile idiopathic arthritis have an increased frequency of cardiovascular risk factors depending on the clinical form of the disease, its activity and duration.

Rezumat

Introducere. Patologia reumatică are o prevalență crescută de boli cardiovasculare. Rolul inflamației sistemice în accelerarea patologiei cardiace în artrita reumatoidă este principala cauză de deces, cu o rată de mortalitate cardiovasculară cu 50% mai mare în populația generală. Evaluarea riscului cardiovascular este recomandată la toți pacienții cu artrită reumatoidă. Homocisteina este prezentă în concentrații înalte la pacienții cu artrită reumatoidă, spre deosebire de grupul de control. Ținând cont de faptul că urmările clinice ale procesului aterosclerotic în populația adultă încep în copilărie, introducerea măsurilor preventive la copiii cu artrită juvenilă idiopatică este un subiect de mare importanță.

Material și metode. În studiul clinic prospectiv au fost incluși 79 de pacienți cu diagnosticul de artrită juvenilă idiopatică, stabilit conform criteriilor ILAR. Vârsta medie a subiecților a constituit

Abstract

Introduction. Rheumatic pathology has an increased prevalence of cardiovascular disease. The role of systemic inflammation in the acceleration of cardiac pathology development in rheumatoid arthritis is the leading cause of death, with a cardiovascular mortality rate higher by 50% in the general population. The assessment of cardiovascular risk is being recommended for all patients with rheumatoid arthritis. Homocysteine has been observed in high concentrations in patients with rheumatoid arthritis, in comparison to the control group. Considering that the clinical consequences of the atherosclerotic process in the adult population start during childhood, the introduction of preventive measures for children with juvenile idiopathic arthritis is a matter of utmost importance.

Material and methods. In this prospective clinical study, there

129,4 luni. Examinări biochimice efectuate: colesterol total, trigliceride, glicemia. Homocisteina a fost dozată la 36 de copii.

Rezultate. Studiul, efectuat pe 79 de copii cu artrită juvenilă idiopatică, a evidențiat prezența factorilor de risc cardiovasculari precum: sedentarismul (21,5%), istoricul familial de boli cardiovasculare (17,8%), colesterolul total crescut (37,5%), trigliceridele crescute (29,2%), hiperglicemia (12,1%). Concentrația homocisteinei serice a fost crescută în 72,2% de cazuri.

Concluzii. Prezența factorilor de risc cardiovasculari tradiționali la copiii cu artrită juvenilă idiopatică, asociat dislipidemie și hiperhomocisteinemie, manifestă un risc crescut față de bolile cardiovasculare. În rezultat, este recomandată reevaluarea anuală a acestor factori de risc la copiii cu artrită juvenilă idiopatică și cu activitate înaltă a bolii.

Cuvinte cheie: artrită juvenilă idiopatică, disfuncție endotelială, colesterol total, trigliceride, homocisteină.

Introducere

În ultimele decenii, s-a demonstrat că patologia reumatică are o prevalență crescută de boli cardiovasculare. Rolul inflamației sistemice în accelerarea patologiei cardiace în artrita reumatoidă este principala cauză de deces, cu o rată de mortalitate cardiovasculară cu 50% mai mare în populația generală [1, 2]. În lumina acestor observații, Liga Europeană de Combatere a Reumatismului (EULAR) recomandă evaluarea riscului cardiovascular la toți pacienții cu artrită reumatoidă [1]. Totodată, au fost descriși noi factori de risc cardiovasculari. Prin urmare, sunt prezentate molecula de adeziune vasculară 1 (VCAM-1) și homocisteina, care sunt prezente în concentrații înalte la pacienții cu artrită reumatoidă, spre deosebire de grupul de control [3].

Artrita juvenilă idiopatică (AJI) este definită conform criteriilor ILAR (l. engl. *International League of Associations for Rheumatology*) ca o artrită autoinflamatorie, persistentă, de etiologie necunoscută, cu debut înaintea vârstei de 16 ani, cu o durată de cel puțin 6 săptămâni [4].

În populația generală, disfuncția endotelială reprezintă un prim pas în patogeneza aterosclerozei [9]. Prin urmare, eforturile de a elucida mecanismele unice ale constituirii riscului cardiovascular crescut la pacienții cu boli inflamatorii s-au focalizat asupra endoteliului.

Prin capacitatea sa de a răspunde la stimuli mecanici și biochimici, endoteliul joacă un rol activ și important în reglarea fiziologică a tonusului vascular, adeziunea celulară, migrația vasculară la nivelul musculaturii netede și rezistența la tromboză [9, 10].

Severitatea aterosclerozei corelează cu numărul și intensitatea factorilor de risc, cum ar fi indicele de masă corporală (IMC), presiunea arterială sistolică și diastolică, colesterolul total, LDL, HDL, concentrațiile trigliceridelor, fumatul pasiv și activ. Citokinele proinflamatorii, cum ar fi IL-1b, IL-6, IL-8 sau TNF- α , joacă un rol semnificativ în dezvoltarea și progresia leziunilor aterosclerotice [5].

În decembrie 2006, *American Heart Association* (AHA) a publicat ghiduri aprobate de Academia Americană de Pediatrie, unde o atenție specială a fost acordată copiilor care aparțin grupului de risc pentru boli cardiovasculare, printre care sunt și copiii cu boli

were included 79 patients diagnosed with juvenile idiopathic arthritis, the diagnosis being based on the ILAR criteria. The average age of the subjects was 129.4 months. The biochemical examinations comprised assessments of total cholesterol, triglycerides and blood sugar levels. Homocysteine level measurements were carried out in 36 children.

Results. The study was conducted in 79 children with juvenile idiopathic arthritis, and it has revealed the presence of cardiovascular risk factors such as physical inactivity (21.5%), family history of cardiovascular disease (17.8%), elevated total cholesterol levels (37.5%), elevated triglyceride levels (29.2%), hyperglycemia (12.1%). The homocysteine concentration in serum was increased in 72.2% cases.

Conclusions. The presence of traditional cardiovascular risk factors in children with juvenile idiopathic arthritis, associated with dyslipidemia and hyperhomocysteinemia exhibits an increased risk of developing cardiovascular diseases. As a result, it is recommended an annual reassessment of these risk factors in children with juvenile idiopathic arthritis and a high activity of the disease.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, endothelial dysfunction, total cholesterol, triglycerides, homocysteine.

Introduction

In the past decades, it has been demonstrated that rheumatic pathology has a high prevalence of cardiovascular diseases. The role of systemic inflammation in the acceleration of cardiac pathology development in rheumatoid arthritis is the leading cause of death, with a cardiovascular mortality rate higher by 50% in the general population [1, 2]. In light of these observations, the European League Against Rheumatism (EULAR) recommends evaluating cardiovascular risk in all patients with rheumatoid arthritis [1]. Simultaneously there were described new cardiovascular risk factors. Therefore, there has been observed that the vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and homocysteine are present in high concentrations in patients with rheumatoid arthritis, in comparison to control groups [3].

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is defined according to the ILAR criteria (*International League of Associations for Rheumatology*) as an auto-inflammatory arthritis, that is persistent and of an unknown etiology with the onset being before the age of 16, with a duration of at least 6 weeks [4].

In the general population, endothelial dysfunction is the first step in the pathogenesis of atherosclerosis [9]. Therefore, efforts of deciphering the unique mechanisms of cardiovascular risk development in patients with inflammatory diseases have been mainly focused on the endothelium.

Based on its ability to respond to mechanical and biochemical stimuli, the endothelium plays an active and important role in the physiological regulation of the vascular tone, the processes of cell adhesion, and the vascular migration at the smooth muscle level and in the thrombosis resistance [9, 10].

The atherosclerosis severity correlates with the number and intensity of its risk factors, such as body mass index (BMI); systolic and diastolic blood pressure; levels of total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides; the status of passive/active smoker. Pro-inflammatory

inflamatorii cronice. Printre bolile inflamatorii cronice se include și artrita juvenilă idiopatică (AJI) [6].

Explicația accelerării aterosclerozei în artrita inflamatorie la adult poate, în parte, să fie atribuită prevalenței crescute a unor factori de risc cardiovascular tradiționali, inclusiv fumatul, diabetul zaharat, sedentarismul și hipertensiunea arterială [8]. Pacienții cu artrita juvenilă idiopatică au o scădere a activității fizice din cauza durerii, invalidității și lipsei de motivare. Alți potențiali factori care contribuie la extinderea aterosclerozei, includ efectele secundare ale agenților farmacologici utilizați în mod obișnuit, cum ar fi corticosteroizii și preparatele antiinflamatoare nonsteroidiene. Riscul crescut de BCV în AR persistă chiar și după corecția factorilor de risc tradiționali [9], astfel, dovezile rolului direct al inflamației în patogeneza bolii aterosclerotice fiind relevante [10, 11]. Markerii inflamatori și activitatea bolii sunt asociați, în mod independent, cu o morbiditate și mortalitate cardiovasculară în AR [10, 11]. Statutul inflamator cronic are un efect aditiv asupra factorilor de risc tradiționali. De exemplu, creșterea rigidității peretelui arterial a fost observată la pacienții cu hipertensiune arterială și inflamație cronică [13].

Există puține date privind riscul cardiovascular la persoanele cu AJI, deși, există indicatori de alertă referitori la sănătatea cardiovasculară a acestui grup chiar și la o vârstă fragedă. Nu este clar, dacă riscul se extinde la toate subtipurile sau numai pentru cei cu inflamație susținută. Se poate emite ipoteza, precum că adulții cu AJI, formele sistemică și poliarticulară persistentă, sunt susceptibili de a avea un risc mai mare de BCV, datorită nivelului ridicat al inflamației sistemice.

Material și metode

Participanții

Studiul clinic, prospectiv, a fost efectuat pe un eșantion format din 79 de copii cu AJI, diagnosticul fiind confirmat conform criteriilor ILAR, 2001. Vârsta copiilor incluși în studiu a fost de la 30 de luni până la 215 luni, media vârstei a constituit 129,4 luni, dintre care fetițele au constituit 65,8% și băieții – 34,2%. Durata medie (\pm ES) a bolii a fost de $47,2\pm 4,8$ luni. Vârsta medie (\pm ES) a debutului bolii a fost de $81,8\pm 5,2$ luni. De menționat că, vârsta minimă a fost 8 luni, iar vârsta maximă la debutul bolii a constituit 198 de luni. Toți copiii au fost supuși chestionării conform anchetei elaborate, care a inclus 174 de întrebări. Consimțământul benevol și anonim l-au dat în formă scrisă toți participanții la studiu sau, după caz, reprezentantul lor legal. Aprobarea etică pentru studiu a fost obținută în cadrul Comitetului de Etică a Cercetării de la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu” (ședința din 01.06.2015).

Parametrii înregistrați

Parametrii de cercetare au inclus examinările clinice specifice, cu evidențierea următorilor parametri: numărul articulațiilor dureroase (NAD), numărul articulațiilor tumefiate (NAT), scorul visual-analitic al durerii (SVA), activitatea bolii conform indicelui DAS-28, aprecierea indexului masei corporale (IMC), tensiunea arterială sistolică și cea diastolică. În paralel, au fost efectuate examinări pentru identificarea factorilor de risc cardiovascular: sedentarismul, istoric familial de boală cardiovasculară (BCV). Examinările biochimice au constat în efectuarea reactanților fazei acute ai inflamației: viteza de sedimentare a hematiilor (VSH),

cytokines such as IL-1b, IL-6, IL-8 or TNF- α , play a significant role in the development and progression of atherosclerotic lesions [5].

In December 2006, the *American Heart Association* (AHA) issued guidelines approved by the *American Academy of Pediatrics*, where special attention was paid to children belonging to the risk group for cardiovascular disease, among whom are children with chronic inflammatory diseases. Among chronic inflammatory diseases there is also included the juvenile idiopathic arthritis (JIA) [6].

The explanation for the accelerated development of atherosclerosis in adults with inflammatory arthritis can in part be attributed to the high prevalence of traditional cardiovascular risk factors, including smoking, diabetes, physical inactivity and hypertension [8]. Patients with juvenile idiopathic arthritis have decreased physical activity levels due to pain, disability and lack of motivation. Other potential factors contributing to the expansion of atherosclerosis include side effects of commonly used pharmacological agents, such as corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. The increased risk of CVD persists for RA patients, even after correcting for traditional risk factors [9]; thus the evidences of the direct role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerotic disease are relevant [10, 11]. The inflammatory markers and the disease activity are independently associated with cardiovascular morbidity and mortality in RA patients [10, 11]. Chronic inflammatory status has an additive effect on traditional risk factors. For example, an increased stiffness of the arterial walls was observed in patients with hypertension and chronic inflammation [13].

There are few data, regarding the cardiovascular risk in people with JIA, although there are warning signs related to the cardiovascular health of this group even at a young age. It is still unclear whether the risk extends to all the subtypes or only to those with sustained inflammation. It could be hypothesized that adults with JIA, the systemic and persistent polyarticular clinical forms have a higher risk of developing CVD due to high levels of systemic inflammation.

Material and methods

Participants

The prospective clinical study was conducted on a sample of 79 children with JIA, the diagnosis being confirmed according to ILAR criteria, 2001. The age of children included in the study varied from 30 months to 215 months, the average age was of 129.4 months, of which 65.8% were girls and 34.2% boys. The mean disease duration was 47.2 ± 4.8 months (standard error). The average age of onset was of 81.8 ± 5.2 months (standard error). It should be noted that the minimum age at the onset was eight months, and the maximum age at onset was 198 months. All children underwent questioning based on a questionnaire (created by us), which included 174 questions. The consent has been given in written form, by all participants in the study or by their legal representatives. Ethical approval for the study was obtained from the Committee of Research Ethics at the *Nicolae Testemițanu* State University of Medicine and Pharmacy (meeting proceedings of 01.06.2015).

Researched parameters

Researched parameters included specific clinical examinations, with the highlighting of the following parameters: the number of painful joints (NPJ), number of swollen joints (NSJ), the visual analogue scale for pain (VAS), the disease activity according

proteina C reactivă (PCR), profilul lipidic (colesterol seric total, trigliceride), glicemia. Cercetările speciale au inclus dozarea homocisteinei serice (Hcy), efectuată la 36 de copii. Valorile de referință ale homocisteinei serice au fost de 2-12 mmol/l.

Prelucrarea statistică a datelor primare

Prelucrarea statistică a datelor primare a fost efectuată în Laboratorul de Prelucrare Matematică a Institutului de Cardiologie. Datele investigațiilor au fost procesate computerizat cu ajutorul funcțiilor de analiză descriptivă și modulelor de analiză statistică variațională. Valoarea $p < 0,05$ a fost acceptată în calitate de nivel statistic semnificativ. Datele sunt prezentate drept medie și eroare standard sau sub formă de valori absolute și relative.

Rezultate

Studiul a fost efectuat pe un eșantion format din 79 de copii, diagnosticați cu AJI. În funcție de durata bolii, pacienții au fost divizați în două grupe: cu durata bolii < 24 de luni (35 de copii) și cu o durată a bolii > 24 de luni (44 de copii). Forma sistemică a AJI s-a întâlnit la 11 copii (13,3%), forma oligoarticulară – la 37 (46,8%) de copii, forma poliarticulară – la 27 (34,2%) de copii și asociat entezitei – la 4 (5,1%) copii.

S-a constatat un IMC crescut în 36,7%, prezența sedentarismului – în 21,5% din cazuri, istoric familial de BCV – în 17,7% cazuri. Creșterea colesterolului s-a întâlnit în 37,5% din cazuri (valoarea medie – $4,60 \pm 0,09$ mmol/l), trigliceride crescute – în 29,2% din cazuri (valoarea medie – $1,30 \pm 0,05$ mmol/l) și valori crescute ale glicemiei – în 12,1% din cazuri (valoarea medie – $4,9 \pm 0,1$ mmol/l). Homocisteina a fost crescută în 72,2% din cazuri, cu o valoare medie de $15,1 \pm 1,0$ mmol/l.

Frecvența factorilor de risc cardiovasculari la copiii cu AJI, în funcție de forma AJI, este prezentată în Tabelul 1. S-a constatat că la copiii cu forma sistemică și poliarticulară, semnificativ mai frecvent s-a întâlnit sedentarismul, IMC crescut; din indicii paraclinici, mai frecvent, au fost prezenți hipercolesterolemia și hipertrigliceridemia. În urma analizei datelor, semnificație statistică s-a constatat pentru formele sistemică, poliarticulară și asociată entezitei.

Analizând factorii de risc cardiovascular la copiii cu AJI, s-a determinat că la pacienții cu durata bolii mai mare de 24 de luni, semnificativ mai frecvent s-a întâlnit IMC majorat

Tabelul 1. Factorii de risc cardiovascular în funcție de forma artritei juvenile idiopatice.

	Sistemică (n=11)	Oligoarti- culară (n=37)	Poliarticu- lară (n=27)	Asociat entezitei (n=4)	p
Sedentarismul	3 (27,3%)	6 (16,2%)	6 (22,2%)	2 (50,0%)	ns
IMC crescut	3 (27,3%)	13 (35,1%)	10 (37,0%)	3 (10,3%)	ns
Istoric familial	1 (9,1%)	6 (16,2%)	5 (18,5%)	2 (50,0%)	ns
Colesterol crescut	4 (40,0%)	10 (30,3%)	9 (36,0%)	4 (100%)	$< 0,05$
Trigliceride crescute	4 (40,0%)	8 (24,2%)	7 (28,0%)	4 (50,0%)	$< 0,05$
Glicemia crescută	3 (27,2%)	4 (12,9%)	3 (14,3%)	1 (25,0%)	ns

Notă: Analiza statistică: testul exact Fisher; ns – nesemnificativ.

to DAS-28, body mass index (BMI), sistolic and diastolic blood pressure. As well, there were conducted exams in order to highlight the risk factors for cardiovascular disease: physical inactivity, family history of cardiovascular disease (CVD). Biochemical exams consisted of investigating the reactants of the acute phase of inflammation: appreciating the erythrocyte sedimentation rate (ESR), determining the C-reactive protein levels (CRP), assessing the lipid profile (total cholesterol and triglycerides levels), measuring blood glucose levels. Special investigations included the determination of serum homocysteine (Hcy), performed in 36 children. Reference values for serum homocysteine were 2-12 mmol/l.

Statistical analysis of primary data

The statistical analysis of primary data was performed in the Laboratory of Mathematical Processing of Institute of Cardiology. The data has been processed using descriptive analysis functions and modules for variational statistical analysis. A p value of < 0.05 was accepted as a statistically significant level. Data has been presented in forms of mean and standard error, or as absolute and relative values.

Results

The study was conducted on a sample of 79 children diagnosed with JIA. Depending on the duration of the disease, patients have been divided into two groups: one with a disease duration < 24 months (35 children) and another with a disease duration > 24 months (44 children). The systemic form of JIA was observed in 11 children (13.3%), the oligoarticular one – in 37 children (46.8%), the polyarticular form – in 27 children (34.2%) and enthesitis-associated JIA – in 4 children (5.1%).

It has been observed an increased BMI score in 36.7% cases, a sedentary lifestyle – in 21.5% of cases, and a family history of CVD – in 17.7% of cases. High cholesterol levels have been observed in 37.5% of cases (mean – 4.6 ± 0.09 mmol/l), triglycerides – in 29.2% of cases (mean – 1.3 ± 0.05 mmol/l) and elevated blood glucose levels – in 12.1% of cases (mean – 4.9 ± 0.1 mmol/l). Homocysteine levels were elevated in 72.2% of cases, with a mean of 15.1 ± 1.0 mmol/l.

The analysis of the frequency of cardiovascular risk factors in children with JIA, depending on the clinical form (shown in Table 1), has determined that children with systemic and polyarticular clinical forms, more frequently have shown a sedentary lifestyle, increased BMI scores, and from the lab indices, more

Table 1. Cardiovascular risk factors depending on the clinical form of juvenile idiopathic arthritis.

	Systemic (n=11)	Oligoar- ticular (n=37)	Polyar- ticu-lar (n=27)	Enthesitis associated (n=4)	p
Sedentarism	3 (27.3%)	6 (16.2%)	6 (22.2%)	2 (50.0%)	ns
Increased BMI	3 (27.3%)	13 (35.1%)	10 (37.0%)	3 (10.3%)	ns
Family history	1 (9.1%)	6 (16.2%)	5 (18.5%)	2 (50.0%)	ns
Elevated cholesterol	4 (40.0%)	10 (30.3%)	9 (36.0%)	4 (100%)	< 0.05
Elevated trigly- cerides	4 (40.0%)	8 (24.2%)	7 (28.0%)	4 (50.0%)	< 0.05
Elevated glucose blood level	3 (27.2%)	4 (12.9%)	3 (14.3%)	1 (25.0%)	ns

Note: Statistical analysis: Fisher exact test; ns – not significant.

($p < 0,05$), sedentarismul, istoricul familial de BCV ($p < 0,05$); din indicii paraclinici, colesterolul total și trigliceridele au fost semnificativ crescute (Tabelul 2).

Tabelul 2. Frecvența factorilor de risc cardiovascular în funcție de durata bolii la copiii cu AJI.

	Durata bolii >24 luni (n=44)	Durata bolii <24 luni (n=34)	p
Sedentarismul	12 (27,3%)	5 (14,3%)	ns
IMC crescut	9 (45,0%)	20 (25,7%)	<0,05
Istoric familial	11 (25,0%)	3 (8,6%)	<0,05
Colesterol crescut	14 (35,0%)	13 (40,6%)	ns
Trigliceride crescute	14 (35,0%)	7 (21,9%)	ns
Glicemia crescută	3 (8,1%)	5 (17,2%)	ns

Notă: Analiza statistică: testul exact Fisher; ns – ne semnificativ.

Conform rezultatelor expuse în Tabelul 3, se observă că sedentarismul s-a înregistrat mai frecvent la copiii cu un scor DAS-28 mai >3,5, determinând o diferență statistic semnificativă. Datele paraclinice indică la o creștere a colesterolului total și a trigliceridelor.

Tabelul 3. Frecvența factorilor de risc cardiovascular în funcție de scorul DAS-28 la copiii cu AJI.

	DAS-28 >3,5 (n=42)	DAS-28 <3,5 (n=37)	p
Sedentarismul	13 (30,9%)	4 (10,8%)	<0,05
IMC crescut	17 (40,5%)	12 (32,4%)	ns
Istoric familial	9 (21,4%)	5 (13,5%)	ns
Colesterol crescut	14 (42,4%)	13 (33,3%)	ns
Trigliceride crescute	39 (35,9%)	33 (21,2%)	<0,05
Glicemia crescută	4 (11,8%)	4 (12,5%)	ns

Luând în considerație tratamentul îndelungat cu corticosteroizi la pacienții cu AJI, s-a observat că sedentarismul, IMC crescut și creșterea colesterolului total și a trigliceridelor s-a înregistrat semnificativ mai frecvent la pacienții care l-au primit (Tabelul 4). Astfel, putem concluziona că glucocorticosteroizii manifestă un efect proaterogen direct, prin modificarea metabolismului lipidic la copiii cu AJI.

Drept biomarker al disfuncției endoteliale la copiii cu AJI a fost considerată homocisteina (Hcy), care a fost dozată la 36 de copii. Valorile de referință ale homocisteinei serice au fost de 2-12 mmol/l. Valoarea medie (\pm ES) a constituit $15,1 \pm 1,0$ mmol/l (extreme: 7,3 și 29,5 mmol/l). Concentrații crescute ale homocisteinei s-au notat în 72,2% de cazuri.

În funcție de forma clinică a AJI, s-a determinat că în formele poliarticulare și sistemice, proporția pacienților cu valori crescute ale homocisteinei a fost semnificativ mai mare decât în cazul celorlalte forme (70% și, respectiv, 75% de cazuri, $p < 0,03$).

De asemenea, s-a constatat că printre copiii care au înregistrat un scor DAS-28 >3,5, proporția celor cu o valoare crescută a ho-

frequently they have shown hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. After analyzing the obtained statistical data, the *p* value was significantly higher for the systemic, polyarticular and enthesitis-associated clinical forms.

Analyzing the cardiovascular risk factors in children with JIA, it was determined that patients with a disease duration of less than 24 months, had an increased BMI score significantly more frequently ($p < 0,05$), a sedentary lifestyle and a family history of CVD ($p < 0,05$), as well as significantly increased total cholesterol and triglyceride levels (Table 2).

Table 2. The frequency of cardiovascular risk factors depending on the disease duration in children with JIA.

	Disease duration >24 months (n=44)	Disease duration <24 months (n=34)	p
Sedentary	12 (27.3%)	5 (14.3%)	ns
Increased BMI	9 (45.0%)	20 (25.7%)	<0.05
Family history	11 (25.0%)	3 (8.6%)	<0.05
Elevated cholesterol	14 (35.0%)	13 (40.6%)	ns
Elevated triglycerides	14 (35.0%)	7 (21.9%)	ns
Elevated glucose blood level	3 (8.1%)	5 (17.2%)	ns

Note: Statistical analysis: Fisher exact test; ns – not significant.

According to the results that are presented in Table 3, it can be noted that a sedentary lifestyle has been recorded more often in children with a DAS-28 score greater than 3.5, which has caused a statistic significantly higher *p* value. Laboratory data shows an increase in the level of total cholesterol and triglycerides (Table 3).

Table 3. The frequency of cardiovascular risk factors depending on the disease activity in children with JIA.

	DAS-28 >3.5 (n=42)	DAS-28 <3.5 (n=37)	p
Sedentary	13 (30.9%)	4 (10.8%)	<0.05
Increased BMI	17 (40.5%)	12 (32.4%)	ns
Family history	9 (21.4%)	5 (13.5%)	ns
Elevated cholesterol	14 (42.4%)	13 (33.3%)	ns
Elevated triglycerides	39 (35.9%)	33 (21.2%)	<0.05
Elevated glucose blood level	4 (11.8%)	4 (12.5%)	ns

Considering the long-term treatment with corticosteroids that is administered to patients with JIA, there was observed that an increase in the level of sedentary, BMI score and levels of total cholesterol and triglycerides, has been recorded more frequently in patients who have received glucocorticosteroids, marking a higher *p* value (Table 4). Thus, we conclude that glucocorticosteroids show a pro-atherogenic effect, by directly modifying the lipid metabolism in children with JIA ($p < 0,05$).

Homocysteine has been analyzed as a biomarker of endothelial dysfunction in 36 children with JIA. The reference values for serum homocysteine were 2-12 mmol/l. The average value was of 15.1 ± 1.0 mmol/l (minimum value – 7.3 mmol/l, and the maximum value – 29.5 mmol/l). Increased Hcy levels were observed in 72.2% of cases.

mocisteinei a fost semnificativ mai înaltă, decât în rândul copiilor cu un scor DAS-28 <3,5 (87,5% vs. 60%, $p < 0,05$).

Tablelul 4. Frecvența factorilor de risc cardiovascular în funcție de administrarea glucocorticosteroizilor la copiii cu AJI.

	Tratați cu GCS (n=21)	Fără GCS (n=58)	p
Sedentarismul	8 (38,1%)	9 (15,8%)	<0,05
IMC crescut	8 (38,1%)	21 (38,0%)	ns
Istoric familial	6 (28,6%)	8 (14,0%)	ns
Colesterol crescut	9 (47,4%)	18 (33,0%)	<0,05
Trigliceride crescute	7 (36,8%)	14 (26,4%)	<0,05
Glicemia crescută	3 (18,7%)	5 (8,6%)	ns

Notă: Analiza statistică: testul exact Fisher; ns – nesemnificativ.

Discuții

În multe boli inflamatorii, riscul sporit de BCV este reflectat la debut prin disfuncția endotelială, chiar și în absența aterosclerozei detectabile. Endoteliul reprezintă, prin urmare, un integrator de risc vascular și studiul disfuncției lui poate ajuta la elucidarea mecanismelor de conducere la ateroscleroza accelerată în cazul acestor copii. BCV reprezintă o cauză importantă de mortalitate și morbiditate la pacienții cu AR și, eventual, a altor forme de artrită inflamatorie la adult. EULAR a publicat recomandări privind evaluarea anuală a riscului cardiovascular la pacienții cu AR [16]. Prezența sedentarismului, IMC crescut, asociat cu modificările întâlnite în profilul lipidic la pacienții incluși în studiu, duc la dezvoltarea substratului proaterogenic. Sedentarismul a fost prezent în 40% din cazuri, mai frecvent, la pacienții cu forme sistemice și poliarticulare. Lelieveldet *et al.* (2010), au relatat niveluri semnificativ reduse ale activității fizice la copiii cu AJI. Totuși, autorul nu a reușit să demonstreze o relație între activitatea bolii, nivelurile funcționale și activitatea fizică, sugerând un nivel scăzut al activității fizice la pacienții cu AJI, nefiind explicat de un handicap funcțional sau fizic [17].

Modificările profilului lipidic la copiii din studiul nostru au inclus: niveluri crescute ale colesterolului total în 37,5% de cazuri și în 29,1% de cazuri valori crescute ale trigliceridelor. În studiul de față, pacienții cu forma sistemică și poliarticulară au avut o tendință mai mare de creșteri ale colesterolului total și TG. Acest aspect este relevant, deoarece copiii cu forma sistemică și poliarticulară dezvoltă o inflamație mai intensă. În eșantionul prezent, niveluri crescute au fost mai mari la pacienții care au folosit corticosteroizi. Efectul lor asupra profilului lipidic poate fi considerat ambiguu. Pe de o parte, efectul direct al acestor agenți asupra metabolismului lipidic este proaterogenic, pe de altă parte, efectele antiinflamatorii sunt luate în considerare. Acțiunea antiinflamatorie a corticosteroizilor poate contracara schimbările lipidice cauzate de inflamație, rezultând un profil mai benign. Boers *et al.* (2003), au demonstrat că dislipidemia cauzată de activitatea crescută a bolii a fost inversată prin tratamentul cu corticosteroizi [18]. Goncalves *et al.* (2011), au relevat niveluri crescute de trigliceride și colesterol la copiii cu AJI, forma poliarticulară, însă, autorul nu a observat nicio asociere între concentrațiile crescute

Table 4. The frequency of cardiovascular risk factors based on administering of glucocorticosteroids in children with JIA.

	Treated with GCS (n=21)	Without GCS (n=58)	p
Sedentarism	8 (38.1%)	9 (15.8%)	<0.05
Increased BMI	8 (38.1%)	21 (38.0%)	ns
Family history	6 (28.6%)	8 (14.0%)	ns
Elevated cholesterol	9 (47.4%)	18 (33.0%)	<0.05
Elevated triglycerides	7 (36.8%)	14 (26.4%)	<0.05
Elevated glucose blood level	3 (18.7%)	5 (8.6%)	ns

Note: Statistical analysis: Fisher exact test; ns – not significant.

Depending on the clinical form of JIA, it has been determined that in the polyarticular and systemic clinical forms, there were often significantly higher levels of Hcy in 70% and respectively 75% of cases ($p < 0.03$).

The analysis of Hcy levels, depending on the disease activity score (DAS-28) showed that children with a DAS-28 score greater than 3.5, have a significantly higher frequency of elevated Hcy in 87.5% cases, in comparison to children with a DAS-28 score less than 3.5, where Hcy was elevated in 60% of cases ($p < 0.05$).

Discussions

In many inflammatory diseases, increased risk of CVD is observed at the onset of endothelial dysfunction, even in the absence of detectable atherosclerosis. The endothelium plays therefore an integrative role for the vascular risk, and the study of its dysfunction may help us in deciphering the mechanisms regarding the accelerated development of atherosclerosis in these children. CVD is a major cause of mortality and morbidity in patients with RA, and possibly for patients with other forms of adult inflammatory arthritis. EULAR has published recommendations regarding the annual assessment of cardiovascular risk in patients with RA [16]. The presence of a sedentary lifestyle, an increased BMI score associated with changes in the lipid profile observed in the patients included in the study may lead to the creation of a proatherogenic substrate. Physical inactivity (sedentarism) was present in 40% of cases, most often in patients with polyarticular and systemic clinical forms of the disease. Lelieveldet *et al.* (2010) has reported significantly reduced levels of physical activity in children with JIA. However, the authors fail to demonstrate a relationship between the disease activity, the functional levels and physical activity, suggesting only the presence of a low level of physical activity in patients with JIA that is not explained by a functional or physical disability [17].

The changes in the lipid profile of the children from our study has included the following: elevated levels of total cholesterol in 37.5% of cases and in 29.1% of cases – elevated levels of triglycerides. In this study, patients with polyarticular and systemic clinical forms had a greater tendency for increased levels of total cholesterol and TG. This is relevant because children with the systemic and polyarticular clinical form of the disease, develop a more intense inflammation. In the studied sample, elevated levels were observed in patients that were using corticosteroids. Their

și activitatea bolii, durata bolii sau tratamentul administrat [20]. Tselepis *et al.* (1999), au raportat la un grup care a inclus 26 de copii cu AJI activă, valori serice scăzute ale colesterolului total și valori crescute ale trigliceridelor, în comparație cu grupul de control [21]. Totodată, studiul realizat de Bakkaloglu *et al.* (1996), care au implicat 37 de copii cu AJI, comparativ cu lotul de 18 copii sănătoși, nu au evidențiat diferențe semnificative în concentrațiile colesterolului și trigliceridelor [19].

Studiile efectuate la adulții cu AR au demonstrat o corelație între concentrația plasmatică a Hcy și prezența modificărilor cardiovasculare [11, 12]. Aceste date sunt de o mare importanță în condițiile în care concentrația Hcy poate fi schimbată în timpul copilăriei și adolescenței, ceea ce duce la o rată de supraviețuire mai mare și la o mai bună calitate a vieții. Cu toate acestea, relația Hcy cu modificările cardiovasculare nu a fost bine determinată la copiii cu AJI.

În studiul nostru, s-a constatat o concentrație ridicată a Hcy serice la copiii cu AJI în 72,2% din cazuri. De asemenea, s-a constatat o diferență semnificativă între grupurile de pacienți cu durata bolii mai mare de 24 de luni și mai mică de 24 de luni.

În studiul de față, s-a observat o creștere progresivă a concentrației Hcy la pacienții cu AJI, preponderent în formele poliarticulare (33,3%) și sistemice (19,4%). Copiii cu o activitate sporită a bolii au avut niveluri crescute ale Hcy în 87,5% din cazuri, comparativ cu cei cu o activitate mai mică a bolii – 60% din cazuri.

Concluzii

- 1) Copiii cu artrită juvenilă idiopatică prezintă o frecvență crescută a factorilor de risc cardiovasculari tradiționali în dependență de forma clinică, activitatea și durata maladiei, ceea ce duce la un risc crescut față de bolile cardiovasculare la o vârstă timpurie.
- 2) Copiii cu artrită juvenilă idiopatică au prezentat concentrații semnificativ crescute ale homocisteinei, inducând astfel, modificări în timp la nivelul endoteliului.

Declarația de conflict de interese

Nimic de declarat.

effect on the lipid profile may be considered ambiguous. On one hand, the effect of these agents on the lipid metabolism is proathrogenic, on the other hand there should be taken into account their anti-inflammatory effects. The anti-inflammatory action of corticosteroids may counteract the changes in the lipid profile that were caused by inflammation, resulting in a more benign profile. Boers *et al.* (2003) have demonstrated that dyslipidemia caused by increased disease activity was reversed by the treatment with corticosteroids [18]. Goncalves *et al.* (2011) have observed elevated levels of triglycerides and cholesterol in children with JIA (polyarticular form), but the author did not observe any association between elevated levels and the disease activity, the disease duration or the administered treatment [20]. Tselepis *et al.* (1999), have reported a group that included 26 children with active JIA with low serum values for total cholesterol and elevated levels of triglycerides in comparison to the control group [21]. However, the study conducted by Bakkaloglu *et al.* (1996), involving 37 children with JIA, compared with a group of 18 healthy children, did not reveal any significant differences in the concentrations of cholesterol and triglycerides [19].

Studies in adults with RA have demonstrated a correlation between Hcy levels in serum and the presence of cardiovascular changes [11, 12]. These data are of great importance, given that the Hcy concentration can be changed during childhood and adolescence, which leads to a higher survival rate and a better quality of life. However, the relationship between Hcy levels and cardiovascular changes, has not been studied enough for children with JIA.

In this study, there was observed a high Hcy concentration in the serum of children with JIA in 72.2% of the cases of the 36 children that were studied. There has been observed a significant difference between patient groups with a duration of disease longer than 24 months and less than 24 months.

In the present study, we have observed a gradual increase in the Hcy concentration in patients with JIA, mainly in the polyarticular clinical forms (33.3%) and in the systemic ones (19.4%). Children with an increased disease activity had elevated Hcy levels in 87.5% of cases, in comparison to those with less disease activity – 60% of the cases.

Conclusions

- 1) Children with juvenile idiopathic arthritis have an increased frequency of traditional cardiovascular risk factors, depending on the clinical form of the disease, its activity and duration that leads to an increased risk of cardiovascular disease at an early age.
- 2) Children with juvenile idiopathic arthritis have elevated homocysteine concentrations that in time will induce the development of changes in the endothelium.

Declaration of conflict of interests

Nothing to declare.

Referințe / references

1. Peters M., Symmons D., McCarey D. *et al.* EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 325-31.
2. Avina-Zubieta J., Choi H., Sadatsafavi M. *et al.* Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum.*, 2008; 59: 169-07.
3. Dessein P., Joffe B., Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2005; 7: R634-43.
4. Petty R., Southwood T., Manners P. *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. *J. Rheumatol.*, 2004; 31: 390-2.
5. Ewa J., Lidia R. Atherosclerosis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Hindawi Publishing Corporation*. Volume 2012, Article ID 714732.
6. Kavey R., Allada V., Daniels S. *et al.* Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association expert panel on population and prevention science; the councils on cardiovascular disease in the young, epidemiology and prevention, nutrition, physical activity and metabolism, high blood pressure research, cardiovascular nursing, and the kidney in heart disease. *Circulation*, 2006; 114 (24): 2710-2738.
7. Ross R. Mechanisms of disease: atherosclerosis – an inflammatory disease. *The New England Journal of Medicine*, 1999; 340: 115-126.
8. Lakatosand J., Harsagyi A. Serumtotal HDL, LDL cholesterol, and triglyceride levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Biochemistry*, 1988; 21 (2): 93-96.
9. Urban M., Pietrewicz E. *et al.* Lipids and homocysteine level in juvenile idiopathic arthritis. *Polski Merkurusz Lekarski*, 2004; 17 (99): 235-238.
10. Goncalves R., Hayata A. *et al.* Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics*, 2011; 66 (9): 1549-1552.
11. Gonzalez M. *et al.* HLA-DRB1 and persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research*, 2007; 57 (1): 125-132.
12. Palomino R. *et al.* A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research and Therapy*, 2010; 12 (2): R71.
13. Goncalves M., Galdieri D. *et al.* Homocysteine and lipid profile in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology*, 2007; 5: article 12.
14. Pietrewicz E., Urban M. Early atherosclerosis changes in children with juvenile idiopathic arthritis. *Polski Merkurusz Lekarski*, 2007; 22 (129): 211-214.
15. Ikdahi E., Rollefstad S., Olsen I. EULAR Task Force Recommendations on annual cardiovascular risk assessment for patients with rheumatoid arthritis: an audit of the success of implementation in a rheumatology outpatient clinic. *Biomed. Res. Int.*, 2015; ID 515280.
16. Lelieveld O., Armbrust W., Geertzen J. *et al.* Promoting physical activity in children with juvenile idiopathic arthritis through an internet-based program: results of a pilot randomised controlled trial. *Arthritis Care Res.*, 2010; DOI: 10.1002/acr.20085.
17. Boers M., Nurmohamed M. *et al.* Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2003; 62: 842-5.
18. Bakkaloglu A., Kirel B. *et al.* Plasma lipid and lipoproteins in juvenile chronic arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 1996; 15: 341-5.
19. Goncalves R., Hayata A., Borba E. *et al.* Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics*, 2011; 66 (9): 1549-1552.
20. Tselepis A., Elisaf A., Besis S. *et al.* Association of the inflammatory state in active juvenile rheumatoid arthritis with hypo-high-density lipoproteinemia and reduced lipoprotein associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity. *Arthritis and Rheumatism*, 1999; 42 (2): 373-383.
21. Huemer M., Huemer C., Ulmer H. *et al.* No evidence for hyperhomocysteinemia or increased prevalence of genetic polymorphisms in the homocysteine pathway in patients with moderate juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005; 32: 170-174.