

- Peteres MJ, van der Horst–Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 2004; 34:585-592.
- Roldan CA, Chavez J, Wiest PW. Aortic root disease and valve disease asociated with ankylosing spondylitis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1397-1404.
- Sieper J, Rudwaleit M, Khan MA, Braun J. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:401–417.
- Smith JA, Marker-Hermann E, Colbert RA. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: current concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:571–591.
- Yildirim A, Aksoyek S, Calguneri M, et al. Echocardiographic evidence of cardiac involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2002;21:129-134.

RISCUL CARDIOVASCULAR LA PACIENȚII CU ARTRITA PSORIAZICĂ (revista literaturii)

Liudmila Gonța

Departamentul Medicină Internă, Clinica Medicală № 5, Reumatologie și Nefrologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis

Psoriatic arthritis (PsA) is an inflammatory arthritis associated with psoriasis. In addition to skin and joint involvement, there is increasing evidence suggesting that patients with PsA also have an increase risk of clinical and subclinical cardiovascular manifestations, mostly due to accelerating atherosclerosis. Both conventional and nonconventional cardiovascular risk factors contribute to the increased cardiovascular risk in PsA. Chronic inflammation plays a pivotal role in the pathogenesis of atherosclerosis in PsA, acting independently and/or synergistically with the conventional risk factors.

Rezumat

Artrita psoriazica (APs) este o artrita inflamatorie asociata cu psoriazis. În afară de afectarea tegumentară și articulară, există dovezi care sugerează că pacienții cu APs au, de asemenea, un risc de apariție a bolilor cardiovasculare cu manifestările clinice și subclinice preponderent din cauza aterosclerozei accelerate. Factorii de risc cardiovascular convenționale și neconvenționale contribuie la creșterea riscului cardiovascular în APs. Inflamația cronică joacă un rol esențial în patogeneza aterosclerozei în APs, care acționează independent și/sau sinergic cu factorii de risc convenționali.

Introducere

Artrita psoriazică (APs) este o artrită inflamatorie deseori asociată cu psoriazis tegumentar. Artrita psoriazică afectează 0,3-1% din populație, este de regulă seronegativă și întră în grupul de spondiloartropatii seronegative. Incidența anuală a APs variază între 0,1 și 23,1 la 100.000, în timp ce prevalența variază de la 1 la 420 la 100.000 [2].

Pacienții cu astfel de patologie au manifestări clinice articulare și diverse expresii dermatologice heterogene, precum și evoluție polivalentă a bolii cu variate complicații. APs poate avea o formă evolutivă severă de artrită cu un prognostic similar celui din artrita reumatoidă (AR) [11]. Actualmente, artrita psoriazică este considerată o patologie inflamatorie cronică sistemică, ale cărei componente extrascheletice sunt de cele mai dese ori subestimate. În afară de afectarea tegumentară și implicările organice comune, există dovezi care sugerează că pacienții cu APs au, de asemenea, o creștere semnificativă a riscului de boli cardiovasculare cu manifestări clinice definite, cât și subclinice, în principal cauzate de accelerarea procesului

aterosclerotic. Factorii de risc cardiovascular atât convenționali, cât și neconvenționali contribuie la accelerarea riscului cardiovascular total, care este în creștere la pacienții cu APs. Inflamația cronică joacă un rol esențial în patogenia aterosclerozei în cadrul APs, care acționează independent și/sau sinergic cu factori de risc convenționali. În continuare ne propunem ca și scop analiza datelor literaturii de specialitate, care descrie faptul creșterii riscului bolilor cardiovasculare la pacienții cu APs.

Rezultatele actuale din studiile de mortalitate pentru pacienții cu APs oferă rezultate contradictorii [8,12,17]. Studiul efectuat de Shbeeb et al., pe un grup mic, bazat pe incidența în comunitatea (N = 66) din Minnestona, Statele Unite ale Americii, a constatat că supraviețuirea pacienților cu APs nu a fost semnificativ diferită de cea din populația generală [8,12]. Un studiu mai vechi, cu un eșantion semnificativ (N = 147) de peste 3 decenii, efectuat de către același grup a confirmat această concluzie [14]. Studiul publicat de Buckley et al., pe un grup de 453 de pacienți, în principal derivat din cadrul asistenței medicale primare, de asemenea, a concluzionat că mortalitatea din APs nu difera semnificativ de cel al populației generale a Marelui Britanii [5]. Cu toate acestea, rata înaltă a mortalității la pacienții cu APs a fost documentată în mai multe studii de dimensiuni mari [8,13,17]. Într-un studiu al mortalității la 428 de pacienți cu APs efectuat la Universitatea din Toronto, în incinta Clinicii de artrită psoriazică, cu o medie de supraveghere clinică de 11,4 ani, a demonstrat că rata mortalității standardizate (RMS) pentru cohorta feminină a fost de 1,59, iar pentru bărbați ea a fost de 1,65, indicând o creștere de 59% și 65% respectiv de la rata de deces comparativ cu populația generală, [1,9]. O analiză mai tardivă, din aceeași cohortă publicată de Ali et al., a prezentat o creștere a mortalității de peste trei decenii, în special pentru pacienții de sex masculin [5,15]. Cu toate acestea, mortalitatea generală a crescut semnificativ și la pacienții de sex feminin, chiar și în cohorta de studiu de ansamblu [2]. Aceste constatări contradictorii pot fi explicate doar parțial prin caracteristicile cohortelor. Studiile, care raportează despre lipsa creșterii mortalității în APs sunt efectuate ca atare pe un grup mic [10] sau deseori reprezintă doar stadiul incipient al cercetării, și deseori cu o evoluție mai puțin severă a bolii în cohortele cercetate [2,8]. Mortalitatea sporită în rândul bolnavilor cu APs este legată de severitatea maladiei [20] și este mult mai probabil să apară în manifestarea clinică în cohortele pacienților cu evoluție gravă [10]. Pe de altă parte, cele 2 studii din Danemarca [1] și Hong Kong [13], ambele folosind baza de date de mare registru de nivel național și reprezentativ, cu un spectru larg de boli asociate, a confirmat mortalitatea crescută la pacienții cu APs comparativ cu cea a populației generale. Studiul din Danemarca a furnizat o rată de mortalitate peste patru milioane în derivație din populația generală, ajustat în funcție de vârstă, debutul bolii, medicație concomitentă, comorbidități, datele socio-economice și sex [1]. Mortalitatea la pacienții cu APs a fost similară cu cea constatată la persoanele cu psoriazis tegumentar [10]. RMS (rata mortalității standardizate) ajustată a fost disponibilă în studiul publicat de Ali et al, în cazul în care ratele de mortalitate au fost ajustate pentru atingeri articulare confirmate radiologic, accelerarea vitezei de sedimentare a hematiilor (VSH), prezența hipertensiunii arteriale, numărul articulațiilor inflamate și de tabagism până la debutul bolii [11]. Rezultatele au fost prezentate pentru 10 ani de „medie-rulantă” conform RMS. După ajustare, declinul mortalității de peste trei decenii a rămas evident la pacienții de sex masculin, dar declinul a fost mai puțin marcat pentru populația generală și nici un declin nu a fost evident pentru pacienții de sex feminin [18,20].

Imaginea generală a studiilor de mortalitate publicate actual sugerează o creștere a mortalității în rândul pacienților cu APs. Excesului mortalității este predominant din cauza bolilor cardiovasculare. Majoritatea studiilor anterioare au considerat că boala cardiovasculară (BCV) este cauza esențială de deces, responsabilă pentru incidența de la 20% [3,5] la 56% [8] printre toate cauzele de deces. Indicatorii de risc cardiovascular de mortalitate, comparativ cu populația generală, a fost disponibili în studiul efectuat de Wong et al [10]. Mortalitatea cardiovasculară în APs a fost determinată cu 30% mai mare decât în populația generală [9]. Decesele cauzate de bolile cardiovasculare au constituit: infarct miocardic (28%), accidente

vasculare cerebrale (4%), și insuficiență cardiacă congestivă, toate în asociere sau fără ateroscleroză (4%) [1,11].

Morbiditatea cardiovasculară în APs

S-au acumulat dovezile ce demonstrează că pacienții cu această patologie sunt supuși riscului de apariție a afecțiunilor cardiovasculare. Afecțarea sistemului cardiovascular în cadrul artritei psoriazice se întâlnește în 18-22% cazuri și clinic se manifestă prin prezența la bolnavi a dispneei, palpitațiilor cardiace, durerilor în regiunea cordului de diferită intensitate, care sunt cauzate de dezvoltarea aortitei, miocarditei, pericarditei sau miocardiodistrofiei [8]. În consecință, la bolnavii cu artrita psoriazică pot fi depistate diferite dereglări de ritm și de conducere. În cazul unei evoluții grave a artritei psoriazice, cu un sindrom inflamator autoimun pronunțat poate să se dezvolte insuficiența valvei aortice (7% cazuri), aceasta fiind mai rară în comparație cu afectarea valvei aortice din spondiloartrita anchilozantă. Miocardita la astfel de bolnavi, conform datelor literaturii, se consideră afectarea cordului ce se exprimă prin dereglări de ritm și conducere, schimbări difuze ale miocardului înregistrate la ECG, dilatarea cavităților cordului, care pot fi apreciate la persoanele cu activitate înaltă a procesului inflamator sistemic [7,12]. Badokin și coautorii au raportat cazuri de afectare a aparatului valvular la astfel de pacienți (defectele valvei mitrale, aortice și valvulopatii combinate au fost diagnosticate la 15.9, 18.2 și 5,7% respectiv). Histologic se depistează îngroșarea valvelor mitrale și aortice cu depozitarea calcinatelor mici. Aceste schimbări patologice se localizează pe stratul intern al valvelor, ce contribuie la păstrarea relativă a structurii endocardului. La examen EchoCG frecvent se depistează hipertrofia miocardului ventricular, modificarea vitezei de relaxare și contractibilității miocardului, disfuncția diastolică, patologia aparatului valvular, regurgitarea aortică, prolaps valvei mitrale și tricuspide. La fel, la 51,3% de cazuri a fost diagnosticată aortita în asociere cu sacroileită avansată. Dilatarea arcului aortei, indurația pereților, focare de îngroșare pe peretele posterior mai frecvent se întâlnesc la bolnavi cu artrita psoriazică varianta axială, dar simptomatologia cardiacă coincide cronologic cu acutizarea sindromului articular cu afectarea tegumentară și periferică [8,14]. Sunt descrise cazuri de pericardită (18%), însă necesită de menționat faptul, că conform datelor literaturii doar la 2% dintre pacienții cu manifestări extraarticulare cardiace din artrita psoriazică prezintă date clinice pentru pericardită. Pericardita psoriazică se caracterizează cu evoluție subclinică și este diagnosticată preponderent accidental la examen radiografic a cutiei toracice sau EchoCG [7,19].

Totuși, la momentul actual, datele privind morbiditatea cardiovasculară la pacienții cu APs sunt limitate [8,10]. Han et al au investigat prevalența de BCV la 3.066 pacienți cu APs, comparativ cu 12,264 de control sănătoși într-o cohorta transversală [3]. Prevalența indicilor de vârstă și sex, ajustate la insuficiență cardiacă cronică (1,9 vs 1,3), cardiopatia ischemică (7,3 vs 5,5), boli vasculare periferice (2,9 vs 1,9), boală cerebrovasculară (3,1 vs 2,3), diabet zaharat de tip II (11,3 vs 7,3), hiperlipidemie (27,8 vs 23,7) și hipertensiune arterială (28,5 față de 22,3) au fost semnificativ mai mare la pacienții cu APs, decât în lotul de control, ceea ce a indicat un risc crescut al morbidității cardiovasculare. Gladman et al au efectuat un studiu prospectiv privind prevalența morbidității cardiovasculare la 648 de pacienți cu APs, cu o medie de monitorizare clinică de 8,3 ani, la Universitatea din Toronto (Clinica de Artrită psoriazică) [8,9]. Două sute douăzeci și șapte de pacienți au avut cel puțin o condiție de patologie cardiovasculară (hipertensiune arterială, accident vascular cerebral, infarct miocardic, angină pectorală sau insuficiență cardiacă congestivă), care au corespuns unei prevalențe de 35%. Prevalența crescută a fost observată pentru hipertensiune arterială, infarct miocardic și angină pectorală, care au prezentat dependență cu vârsta generală și sex, standardizate conform indicatorilor de prevalență 1,9, 2,6 și 2,0 respectiv. Prevalența accidentului vascular cerebral și insuficienței cardiace congestive nu au prezentat o creștere statistic semnificativă. Două studii transversale au omogenizat asocierile între APs și morbiditatea cardiovasculară [10]. În rezultatul acestor studii s-a determinat că pacienții cu APs nu au prezentat o creștere a prevalenței bolilor cardiovasculare [4,16] sau a diabetului zaharat [20], dar s-a depistat creșterea prevalenței hipertensiunii arteriale [4] și insuficienței cardiace [13]. Cu toate acestea, rezultatele din aceste două studii ar trebui să

fie interpretate cu prudență, având în vedere loturile relativ mici (99 și 165 de pacienți respectiv), și recurgerea la cercetarea după metodologia pacient-caz [2,7,8].

În rezultat, există o prevalență crescută a morbidității cardiovasculare și a factorilor de risc la pacienții cu APs comparativ cu populația generală. Prevalența bolilor cardiovasculare (inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral și/sau atac ischemic tranzitor) la pacienții cu APs (10%), fiind aproximativ asemănătoare cu cea din artrita reumatoidă (AR) (12%), constatăată într-un studiu transversal pe 489 de pacienți cu APs și 353 de pacienți cu AR [11]. Vârsta și sexul corelate ajustat după cota de risc al BCV nu a arătat nici o diferență semnificativă între pacienții cu AR și cei cu APs [5]. Într-un studiu transversal recent publicat de Husted et al, prevalența afecțiunilor cardiovasculare a fost comparată între 611 pacienți cu APs și 449 de pacienți cu psoriazis tegumentar fără artrită [12]. Rezultatele au indicat prevalența semnificativ crescută a hipertensiunii arteriale (37,1% vs 19,6%), obezității (30% vs 26,5%), hiperlipidemie (20,7% vs 14,5%), diabetului zaharat tip 2 (12% față de 6,7%) și cel puțin a unui eveniment cardiovascular patologic (8,2% vs 3,3%, inclusiv angina pectorală, infarct miocardic, cardiomiopatie, insuficiență cardiacă congestivă și accident vascular cerebral) în rândul pacienților cu APs, comparativ cu cei cu psoriazis tegumentar fără artrită. Prevalența crescută a hipertensiunii arteriale a rămas semnificativă după ajustare în funcție de datele demografice, severitatea psoriazisului și utilizarea diverselor remedii medicamentoase. În general, aceste constatări sprijină semnificativ importanța artritei inflamatorii în debutul și progresia morbidității cardiovasculare la pacienții cu APs [20].

Manifestarea subclinică a BCV în APs

Există mai multe date ale literaturii de specialitate care identifică BCV subclinică, ce precede evenimentele clinic manifeste și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu APs. Rezultatele acestor studii susțin că ateroscleroza în cadrul acestei boli prezintă o evoluție subclinică, însă cu o dinamică semnificativ accelerată printre pacienții cu APs.

Disfuncția endotelială este considerată o caracteristică precoce în aterogeneză și a fost în mod constant asociată cu un risc cardiovascular sporit [3]. Acesta cuprinde un dezechilibru între substanțele vasodilatatoare și vasoconstrictoare, ceea ce duce la o dificilă abilitate arterei de a se dilata, ca răspuns la stimuli fizici și chimici [16,20]. Postocluzia flux-mediată de vasodilatație (FMD%) prin artera brahială folosind ecografia este utilă pentru a evalua noninvasiv funcția endotelială [4]. În studiul efectuat de Gonzalez-Juanatey et al asupra la 50 de pacienți cu APs fără factori de risc cardiovascular sau careva date clinic evidente de BCV, FMD% a fost găsită semnificativ mai mică printre pacienții cu APs, comparativ cu 50 persoane sănătoase în calitate de lot de referință, indicând disfuncția endotelială în cadrul APs, ca fundament potențial important al asocierii dintre APs și ateroscleroză [10].

Indicele intima-media (IIM) a arterei carotide comune, determinat prin ecografie, este un marker valoros neinvaziv al bolii macrovasculare prin ateroscleroză arterială [11]. IIM corespunde cu lățimea intimei și mediei vasculare, care este locul esențial de depunere a lipidelor și formării plăcilor ateromatoase [20]. Creșterea IIM carotidiene este un important indicator al aterosclerozei generalizate și a bolii coronariene, furnizând informații timpurii ale dezvoltării aterosclerozei în stadii subclinice de boală [6,15]. Toate studiile anterioare de caz-control, cu excepția doar a unui studiu care a implicat un eșantion mic [18], au demonstrat că pacienții cu APs au o prevalență mai mare a aterosclerozei vasculare subclinice. Cea mai mare creștere (de aproximativ 23%) al IIM la nivelul arterei carotide în cadrul APs s-a depistat studiul publicat de Tam et al., efectuat într-un grup cu populație chineză [813]. Rigiditatea arterială este un predictor independent al riscului viitorilor evenimente fatale și non-letale, cât și a mortalității cardiovasculare totale în diverse grupuri de pacienți și, de asemenea, poate accelera procesul de ateroscleroză directă [4,6].

Rezultatele de la ecocardiografie convențională la pacienții cu APs s-au prezentat controversat. Studiul efectuat de Gonzalez-Juanatey et al nu a depistat anomalii cardiace subclinice semnificative la cei 50 de pacienți cu APs înrolați în studiu, fără manifestări clinice evidente sau factori de risc cardiovasculari și ateroscleroza, comparativ cu 50 de persoane din

lotul de control [10]. Un studiu recent, publicat de către Atzeni et al., raportează despre grosimea normală a peretelui ventriculului stâng, dimensiunea, masa și funcția sistolică a lui, folosind ecocardiografia standard 2D la 22 de pacienți cu APs, au fost comparabile cu rezultatele celor 35 de persoane din lotul de control [3]. Cu toate acestea, studiul demonstrat de Feld et al., a constatat creșterea semnificativă a intervalului PR ($159,6 \pm 21$ ms față de $151,3 \pm 26$ ms) pe electrocardiogramă la 92 de pacienți cu APs, comparativ cu 92 de persoane de control [7,17]. Prelungirea anormală a intervalului PR a fost asimptomatică și nu necesita intervenții suplimentare. La fel, nu a existat nici o diferență statistic semnificativă a intervalului QRS sau ale altor tulburări de conducere atrială sau ventriculară printre pacienții cu APs în referință la lotul de control [11]. Studiul prezentat de Shang et al., efectuat prin utilizarea atât convențională, cât și ecocardiografie Doppler, a constatat că 65% dinre 94 de pacienți cu APs, fără BCV stabilită au prezentat dovezi ale disfuncției subclinice a ventriculului stâng, fiind semnificativ mai mare decât la cei 63 de persoane practic sănătoase [19]. Disfuncția diastolică s-a prezentat mai frecvent (38%), decât disfuncția sistolică (4%), iar disfuncția ventriculară stângă a fost mai frecventă la pacienții cu factori de risc cardiovasculari, decât la cei fără acești factori [10]. Prolapsul de valvă mitrală a fost descoperit la 14 (56%) din 25 de pacienți cu APs, în timp ce numai la 2 (6%) din 32 de pacienții cu psoriazis tegumentar fără afectarea articulară au avut prolaps de valvă mitrală [7]. În schimb, studiul efectuat de Moya et al., a constatat prevalența prolapsului de valvă mitrală la 44 de pacienți înrolați în studiu cu APs, ce a constituit 4,5%, fiind similar cu valoarea prolapsului mitral din populația generală [13].

Factorii convenționali de risc cardiovascular în APs

Este evident faptul ca pacienții cu APs au o prevalență crescută a factorilor de risc cardiovascular convenționali [6,8,17,18,20]. Acești factori de risc contribuie nu doar la BCV clinic manifestă, ci, de asemenea, la patologie cardiovasculară subclinică.

Hipertensiune arterială și diabetul zaharat

Prevalența hipertensiunii arteriale a fost raportată semnificativ mai mare printre pacienții cu APs, comparativ cu populația generală [8,10], sau cu pacienții cu psoriazis tegumentar fără afectare articulară [12]. Prevalența diabetului zaharat a fost constatată, de asemenea, accelerată printre majoritatea pacienților cu APs [6,10], însă, totuși, nu în toate din studiile anterioare această legitate este confirmată [4]. Tam et al au comparat frecvența depistării factorilor de risc cardiovascular la 102 de pacienți cu APs în referință la 82 persoane sanatoase [20]. După omogenizarea pentru indicele masei corporale (IMC), pacienții cu APs au prezentat mai multe șanse de a avea hipertensiunea arterială și diabetul zaharat. Rezistența la insulină, măsurată prin Modelul Indicelui de Evaluare a Homeostazei, a fost, de asemenea, semnificativ crescută la pacienții cu APs, comparativ cu lotul de control [4]. Prezența hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat a fost în mod semnificativ asociată cu tulburări ale IIM (definit ca $IIM > 1.00$ mm în studiu) în analiza univariată, dar asocierea a devenit nesemnificativă după ajustare pentru circumferința taliei și vârstă [17]. Prezența hipertensiunii arteriale a fost constatată, de asemenea, independent asociată disfuncției ventriculare stângi cu manifestare subclinică la pacienții cu APs [8].

Fumatul, obezitatea și IMC

Prevalența fumatului curent nu a prezentat careva devieri semnificative în rezultatul mai multor studii caz-control [5,8,10], cât și într-un studiu de populațional [14], dar a fost descris în creștere semnificativă (10% față de 0%) într-un studiu de caz-control publicat de Tam et al, care a înrolat 82 de pacienți cu APs și 82 de persoane sănătoase [20]. Studiul publicat de Husted et al., a constatat o prevalență semnificativ mai mică (12% față de 24,4%) a fumătorilor actuali printre pacienții cu APs ($N = 611$), decât la cei cu psoriazis tegumentar ($N = 449$) [12]. Relația dintre tabagism și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu APs nu a fost examinată [6]. Gladman et al. a constatat că starea actuală de tabagism a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de infarct miocardic cu o rată a riscului de 15.89 [8]. Însă statutul de tabagism actual, conform datelor literaturii actuale, nu a crescut riscul de hipertensiune arterială sau de BCV la

pacienții cu APs [17]. În general, în prezent, rolul statutului de tabagist în riscul cardiovascular crescut la pacienții cu APs este pe nedrept lipsit de atenția cercetătorilor.

Sindromul metabolic

Sindromul metabolic este un grup de factori tradiționali de risc, care includ obezitatea abdominală, dislipidemia aterogenă, hipertensiunea arterială și rezistența la insulină. Există două studii care investighează prevalența sindromului metabolic la pacienții cu APs [6,8].

Raychaudhuri et al. au raportat o prevalență crescută (58,1%) a sindromului metabolic la 105 pacienți cu APs comparativ cu 35,2% raportat la populația generală [16]. Mok et al. au raportat recent că prevalența sindromului metabolic a fost semnificativ mai mare în cadrul APs (38% din 109 pacienți) comparativ cu lotul de control (18% din 218 persoane) sau la pacienții cu artrită reumatoidă (AR) (20% din 699 pacienți) sau spondilită anchilozantă (SA) (11% din 122 pacienți) [17]. Pacienții cu APs au prezentat de 2,44 ori mai multe șanse de a avea sindrom metabolic față de pacienții cu AR sau SA. Ei au avut un risc mai mare de a dezvolta obezitatea centrală, creșterea glucozei à jeun, hipertrigliceridemie și reducerii nivelului de HDL colesterol, comparativ cu pacienții cu AR sau SA [3].

Metabolismul lipidic

Datele privind profilul lipidic la pacienții cu APs sunt puțin controversate. Prevalența hiperlipidemie a fost depistată semnificativ mai frecvent la pacienții cu APs, comparativ cu populația generală [3,6] sau persoanele sănătoase de control [4]. Prevalență crescută a hipertrigliceridemie sau a hipercolesterolemie nu s-a depistat printre pacienții ce suferă de APs [18,20]. Nivelurile crescute ale colesterolului total și trigliceridelor [10] s-au depistat în asocierie cu ateroscleroza subclinică la pacienții cu APs.

Jones et al a caracterizat profilul lipidic la 50 de pacienți cu APs și la 50 de persoane în calitate de lot de control ajustați după vârstă și sex și a constatat că HDL-colesterolul și a treia subfracție a lui (HDL3 colesterol) s-au redus semnificativ, iar subfracția cea mai densă a lipoproteinelor cu densitate mică (LDL3) a fost crescută semnificativ la pacienții cu APs [10]. Subanaliza la 20 de pacienți cu sinovită activă a relevat o concentrație semnificativ mai mică a colesterolului total, colesterolului LDL și HDL3 colesterolului la pacienții cu APs. Niveluri semnificativ mai mici ale HDL-colesterolului și subfracțiilor acestuia (atât HDL3 colesterol, cât și HDL2 colesterol) au fost constatate, de asemenea de Skoczynska et al. la 23 de pacienți cu APs și 23 de persoane din lotul de control [18]. Studiu metodologic caz-control efectuat de către Tam et al. a constatat, cu toate acestea, că pacienții cu APs au avut niveluri mai ridicate de HDL colesterol, a colesterolului total și LDL colesterol, precum și o mai mică valoare a raportului colesterol total/HDL colesterol [6].

Factorii neconvenționali de risc cardiovascular în APs

Riscul cardiovascular crescut la pacienții cu APs poate fi dictat de procesul inflamator cronic de genă autoimună. Inflamația participă esențial și dominant în toate etapele de dezvoltare a aterosclerozei, de la etapa leziunilor inițiale la complicații trombotice ale stadiului final [3,20]. Nivelurile crescute de citokine proinflamatorii, care sunt caracteristici bolilor cronice inflamatorii, cum ar fi APs poate provoca o stare de inflamație sistemică, care ar putea, în timp, să promoveze ateroscleroza și duce la risc cardiovascular crescut. Proteinei C-reactive (CRP) este în curs de dezvoltare a studiului importanței sale ca fiind unul dintre indicatorii de BCV [11] și nivelurile sale se referă, de asemenea, la o inflamație activă sau relativ activă [4]. Pacienții cu APs au un nivel semnificativ mai ridicat al PCR, precum și a VSH-lui, un alt marker bine cunoscut al inflamației [3,4,12,20]. Într-un studiu al mortalității la 428 de pacienți cu APs de Gladman et al, VSH înalt (> 15mm/oră), independent de alți indicatori asociază o mortalitate globală crescută [3]. Valorile ale PCR și a VSH-lui au prezentat, de asemenea, o strânsă asocierie cu ateroscleroza subclinică (apreciată prin IIM la nivelul arterelor carotide) [15] sau disfuncția endotelială (măsurată prin FMD%) [4] la pacienții cu APs. Tam et al, a raportat că inflamația latentă apreciată prin PCR înalt sensibil (PCRhs) a fost asociată cu o creștere a factorilor de risc tradiționali cardiovasculari, inclusiv un IMC mai înalt, circumferinței taliei, raportului talie/șold, TA sistolice și diastolice, nivelului ridicat al glicemiei, rezistenței la insulină și dislipidemie

(nivelurile scăzute ale colesterolului HDL și a apolipoproteinei A I, valori crescute ale raporturilor colesterol total/HDL și apolipoproteinei B/apolipoproteinei A I). Concentrația crescută a PCRhs a fost, de asemenea, asociată cu o tendință de facilitare trombotică reflectată de numărul crescut de trombocite [10].

Prevalența crescută a obezității la pacienții cu APs poate crește, de asemenea, aploarea inflamației [20]. Celulele țesutului adipos secretă citokine, chemokine hormon-like proteine, care sunt implicate în homeostaza țesutului adipos, în regularea sensibilității la insulină și a metabolismului, și, de asemenea, în inflamația cronică. Astfel s-a descoperit că nivelul ridicat al citokinelor pro-inflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală-alfa (TNF- α) și interleukina-6 ar putea inhiba producția de adiponectină și, pe de altă parte, de a stimula producerea leptinei, care are un rol pro-inflamator și pro-angiogen, accelerând disfuncția endotelială la pacienții cu boli inflamatorii cronice [10,20].

Oxidul nitric (NO) este mediator important care induce dilatarea vasculară. Disfuncția endotelială are loc atunci, când funcțiile biologice ale NO sunt afectate. Contrar dimethylarginine (ADMA) este un inhibitor competitiv al sintezei de NO [6,8,20]. Valorile crescute ale ADMA au fost identificate ca un marker de risc pentru boli cardiovasculare și a mortalității în rândul populației cu risc cardiovascular crescut, intermediar și scăzut. S-a depistat o creștere semnificativă a nivelului plasmatic al ADMA într-un mic eșantion de 22 de pacienți cu APs, comparativ cu 35 de persoane sănătoase în calitate de lot martor [6]. Nivelul al ADMA se asociază negativ cu rezerva de flux coronarian, un marker important de diagnostic pentru boala coronariană, dar nu este asociat cu IIM al arterei carotid sau de activitate și severitate ale bolii [20].

Fibrinogenul reprezintă o altă proteină de fază acută asociată cu evenimente cardiovasculare [3]. S-a determinat creșterea nivelului de fibrinogen la pacienții cu psoriazis tegumentar și APs [6] și a corelat cu prezența aterosclerozei subclinice (apreciată prin IIM la arterele carotide). Hiperhomocisteinemia conferă un risc cardiovascular independent și similar cu cel a tabagismului sau hiperlipidemie [6,18]. Într-un studiu cu un număr mic de pacienți cu artrită inflamatorie, inclusiv APs și AR, 10 din 15 (67%) pacienți au avut nivel ridicat de homocisteina ($>15 \mu\text{mol/L}$) [16]. Hiperuricemia asimptomatică și nivelul seric de acid uric, de asemenea, au corelat cu ateroscleroza subclinică la pacienții cu APs, fără manifestări clinice evidente ale BCV [10].

Concluzii

Astfel, APs este o artrită inflamatorie asociată cu un risc crescut pentru BCV cu sau fără manifestări clinice. Factorii de risc convenționali, probabil, apar semnificativ mai frecvent la pacienții cu APs, cu toate acestea, ele doar parțial reprezintă cauza excesului de risc cardiovascular. Inflamația caracteristică acestei boli, probabil, apare ca o valoare importantă în explicarea riscului cardiovascular crescut la pacienții cu APs, prin care participă direct la dezvoltarea aterosclerozei și/sau accentuarea factorilor convenționali de risc cardiovascular.

Bibliografie

1. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med* 2010;270:147-57.
2. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis: a systematic review. *J Rheumatol* 2008;35:1354-8.
3. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Sitia S, et al. Coronary flow reserve and asymmetric dimethylarginine levels: new measurements for identifying subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:1661-4.
4. Brunner H, Cockcroft JR, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the

- Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2005;23:233-46.
5. Buckley C, Cavill C, Taylor G, et al. Mortality in psoriatic arthritis - a single-center study from the UK. *J Rheumatol* 2010;37:2141-4.
 6. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-97.
 7. Feld J, Weiss G, Rosner I, et al. Electrocardiographic findings in psoriatic arthritis: a case-controlled study. *J Rheumatol* 2008;35:2379-82.
 8. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131-5.
 9. Gladman DD. Mortality in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S62-5.
 10. Gonzalez-Juanatey C, Amigo-Diaz E, Miranda-Filloo JA, et al. Lack of echocardiographic and Doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:333-9.
 11. Han C, Robinson DW, Jr., Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Bala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2006;33:2167-72.
 12. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:1729-35.
 13. Khraishi M, MacDonald D, Rampakakis E, Vaillancourt J, Sampalis JS. Prevalence of patient-reported comorbidities in early and established psoriatic arthritis cohorts. *Clin Rheumatol* 2011;30:877-85.
 14. Kondratiouk S, Udaltsova N, Klatsky AL. Associations of psoriatic arthritis and cardiovascular conditions in a large population. *Perm J* 2008;12:4-8.
 15. Mazlan SA, bin Mohamed Said MS, Hussein H, binti Shamsuddin K, Shah SA, Basri H. A study of intima media thickness and their cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2009;52:107-16.
 16. Mok CC, Ko GT, Ho LY, Yu KL, Chan PT, To CH. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:195-202.
 17. Peters MJ, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:585-92.
 18. Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, et al. Atherosclerosis in psoriatic arthritis. *Autoimmun Rev* 2011;10:773-8.
 19. Shang Q, Tam LS, Yip GW, et al. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2011;38:1363-70.
 20. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:718-23.