

Profil lipidów u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów leczonych lekami modyfikującymi przebieg choroby

Lipid profile in rheumatoid arthritis patients treated with disease-modifying antirheumatic drugs

Anna Filipowicz-Sosnowska¹, Piotr Głuszko², Robert Rupiński²

¹Konsultant w Instytucie Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

²Klinika i Poliklinika Reumatologii Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, profil lipidów, dyslipidemia, leki modyfikujące przebieg choroby.

Key words: rheumatoid arthritis, lipid profiles, dislipidemia, disease-modifying antirheumatic drugs.

Streszczenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną wzrostu śmiertelności u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS). Ryzyko zgonów spowodowane chorobami sercowo-naczyniowymi jest o 50% większe u chorych na RZS w porównaniu z ogólną populacją. W ciągu ostatniej dekady do leczenia RZS wprowadzono wiele nowych technologii i strategii, jednak ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych nie uległo istotnej zmianie. Problem zmian w profilu lipidów, jednego z czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na RZS w wyniku leczenia lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), jest przedmiotem licznych kontrowersyjnych doniesień. W pracy przedstawiono aktualne dane na temat profilu lipidów u chorych na RZS, leczonych syntetycznymi i biologicznymi LMPCh i ich znaczenia w indukcji miażdżycy.

Summary

Cardiovascular events are the main cause of the increased risk of death in patients with rheumatoid arthritis (RA). Death rates associated with cardiovascular diseases in RA are 50% higher in comparison with the general population. In the last decade several new technologies and new strategy in the treatment of RA were introduced but the risk of cardiovascular incidents remained unchanged. Various alterations of the lipid profile, observed in RA patients during the treatment with disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are the subject of several and often controversial studies. In this review we present and analyzed the results of current research on the lipid profile in RA patients treated with the synthetic and biologic DMARDs. The role of the lipid profile alterations in the pathogenesis of accelerated atherosclerosis in RA has been discussed.

Wprowadzenie

Choroby układu sercowo-naczyniowego są główną przyczyną wzrostu śmiertelności u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) [1, 2]. Wiele badań wskazuje, że 1/2 lub 1/3 przedwczesnych zgonów u chorych na RZS jest spowodowana chorobami układu sercowo-naczyniowego, w tym chorobą niedokrwienną serca i zdarzeniami zatorowo-zakrzepowymi mózgu [3–5]. Ocena ryzyka śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych u chorych na RZS w porównaniu z populacją ogólną została ostatnio przeprowadzona

na podstawie metaanalizy badań obserwacyjnych. Wykazano, że ryzyko zgonów spowodowanych chorobami sercowo-naczyniowymi jest o 50% większe u chorych na RZS w porównaniu z populacją ogólną [6]. Częstość zgonów spowodowana chorobą niedokrwienną serca była porównywalna z częstością występowania zdarzeń zatorowo-zakrzepowych mózgu (59% vs 52%). Wzrost śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego u chorych na RZS nie był zależny od tradycyjnych czynników ryzyka, wykazywał natomiast korelację z aktywnością choroby [7, 8]. Istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych są:

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Anna Filipowicz-Sosnowska, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa, e-mail: Anna.filipowicz-sosnowska@ir.ids.pl

Praca wpłynęła: 14.10.2013 r.

zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego (TC), lipoprotein o niskiej gęstości (LDL), cholesterolu o niskiej gęstości (LDL-C) oraz zmniejszenie stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL) i cholesterolu o wysokiej gęstości (HDL-C).

Wyniki badań nad stężeniem lipidów u chorych na RZS są kontrowersyjne. Jedne wskazują na jego zwiększenie, inne na zmniejszenie lub na ich porównywalny poziom w stosunku do populacji ogólnej [9–12]. Kontrowersje mogą wynikać z różnic w badanych populacjach chorych, odmiennych pod względem wieku, czasu trwania choroby, aktywności procesu zapalnego i stosowanego leczenia.

Zmiany profilu lipidów w procesie zapalnym

Kluczowym czynnikiem w patogenezie miażdżycy jest lokalizacja w ścianie i na zewnątrz ściany naczyniowej lipoprotein o niskiej gęstości (LDLs). Jeśli są one minimalnie lub umiarkowanie oksydowane (oxLDL), wówczas wykazują właściwości prozapalne. Komórki śródbłonna ulegają aktywacji. Monocyty i makrofagi przylegają do ściany naczyniowej i pochłaniają oxLDL, tworząc komórki piankowe, które stają się miejscem tworzenia płytek miażdżycowych. Tworzenie płytek miażdżycowych jest skojarzone z uwalnianiem czynników wzrostu, proteaz prowadzących do hipertrofii mięśni gładkich tętnic i destrukcji prawidłowych tkanek ściany naczyniowej. Monocyty wnikają do ściany tętnic, prowadząc do aktywacji limfocytów, które rozpoznają antygeny uwolnione z uszkodzonych tkanek, np. białka szoku cieplnego, czego następstwem jest powstanie zapalenia ścian naczyń i uwolnienie cytokin. Komórki śródbłonna, niezależnie od proaterogennych lipidów, mogą być uszkodzone przez produkty zapalenia, takie jak cytokiny: czynnik martwicy nowotworów α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), interleukina 1 (IL-1), interferon γ (INF- γ), chemokiny, prooksydanty, krążące kompleksy immunologiczne i przeciwciała skierowane do komórek śródbłonna naczyniowego [13–15].

Przewlekły proces zapalny, nadciśnienie tętnicze oraz wiek są czynnikami ryzyka tworzenia płytek miażdżycowych i utraty elastyczności ściany naczyniowej, powodując narastanie sztywności dużych tętnic. W ostatnim czasie podnoszona jest istotna rola apolipoproteiny A1 (Apo-A1) i apolipoproteiny B (Apo-B) w patogenezie aterosklerozy.

Lipoproteiny o niskiej gęstości (LDLs) są bogate w Apo-B, która wykazuje właściwości proaterogenne. Lipoproteiny o wysokiej gęstości (HDLs) zawierają Apo-A1 o właściwościach przeciwaterogennych. Określenie indeksu Apo-B do Apo-A1 jest najprostszą metodą umożliwiającą ocenę roli lipidów wykazujących działanie aterogenne oraz powszechnie stosowanym wskaźnikiem

czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [16, 17].

Apolipoproteina A1 stanowi 70% składu wszystkich białek cząsteczki HDL. Surowicze HDL mają działanie chroniące przed aterosklerozą oraz zapobiegające zapaleniu. Jest to w znacznym stopniu związane z obecnością Apo-A1 i dotyczy: wiązania cholesterolu z błony komórkowej, cytoplazmy makrofagów i ściany naczyniowej, usuwania oksydowanych fosfolipidów, interakcji z lipidami w komórkach śródbłonna naczyniowego oraz hamowania interakcji między stymulowanymi komórkami [18].

W procesie zapalnym skład i funkcja lipoprotein może ulegać istotnej zmianie. Dotyczy to głównie transformacji cząsteczki HDL z funkcji przeciwaterogennej na proaterogenną. Wiele surowiczych białek wchodzących w skład HDL ulega zmniejszeniu, w tym również Apo-A1. W ostrej fazie zapalenia HDL są pozbawione estrów cholesterolu, natomiast są bogate w wolny cholesterol, triglicerydy i wolne kwasy tłuszczowe. W cząsteczce HDL wielokrotnie zwiększa się stężenie surowiczego amyloidu A (*serum amyloid A* – SAA), który jest białkiem prooksydacyjnym. Białko SAA wypiera Apo-A1 z cząsteczki HDL, co pozbawia ją działania przeciwwzapalnego oraz powoduje powstawanie oksydowanego HDL (*pro-inflammatory HDL* – pi HDL), które wspiera oksydację LDL. Lipidy w przypadku zmienionego HDL ulegają oksydacji. Jest to sytuacja dynamiczna, w której dochodzi do interakcji między lipidami. W takiej sytuacji nawet mało aktywny proces zapalny może prowadzić do przewlekłego utrzymywania się prozapalnego HDL [19–23].

W ostatnich doniesieniach wykazano wysoki odsetek chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) i RZS z obecnością prozapalnych frakcji HDL. Taką zmienioną frakcją cząsteczki HDL obserwowano u 45% chorych na TRU i 20% chorych na RZS w porównaniu z 4% w grupie kontrolnej. Prozapalna frakcja HDL nie zapobiegała oksydacji LDL, lecz prowadziła do wzrostu jej stężenia. Wykazano ponadto, że w surowicy 85% chorych na TRU, u których w badaniu USG tętnic szyjnych stwierdzono obecność płytek miażdżycowych, wykryto frakcję pi HDL. Podobne zmiany obserwowano w zespole antyfosfolipidowym [24].

Powyższe dane sugerują, że zmieniona, prozapalna frakcja HDL może być nie tylko biomarkerem zwiększonego ryzyka miażdżycy, lecz także czynnikiem związanym z procesem zapalnym i zmianami narządowymi u chorych z chorobami reumatycznymi.

Rola białek ostrej fazy i cytokin w metabolizmie lipidów

Stężenie białka ostrej fazy (*C-reactive protein* – CRP) i cytokin: IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 i TNF- α , koreluje

z obecnością płytek miażdżycowych. Bezpośrednio lub pośrednio białka te wpływają na uszkodzenie naczyń, mogą ponadto wpływać na metabolizm tkanki tłuszczowej, mięśni szkieletowych oraz wątroby, prowadząc do zmian w składzie lipoprotein i oporności na insulinę. U chorych na RZS stężenie CRP jest znacznie zwiększone. Białko to aktywuje chemotaktycznie białko monocytów odpowiedzialne za sygnalizację międzykomórkową, prowadzącą do napływu monocytów i makrofagów do miejsc zapalenia. Zwiększone stężenie CRP w RZS koreluje również ze zwiększeniem stężenia białek adhezyjnych odpowiedzialnych za funkcję śródbłonna, takich jak: białko adhezyjne komórek śródbłonna 1 (*vascular cell adhesion protein-1* – VCAM-1) i międzykomórkowe białko adhezyjne (*intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1). Istnieje ponadto odwrotna zależność między stężeniem lipoprotein a stężeniem CRP [25–27].

Interleukina 6 jest plejotropową cytokiną zapalną, wywierającą wpływ na komórkę wątrobową, układ immunologiczny, krwiotwórczy, endokryny oraz na aktywność metaboliczną organizmu.

Wpływ IL-6 na stężenie lipidów jest zjawiskiem kompleksowym. Przy prawidłowym stężeniu IL-6 stężenia cholesterolu całkowitego, Apo-B i triglicerydów ulegają normalizacji, natomiast przy dużym stężeniu IL-6 stężenie triglicerydów się zwiększa. Zwiększone stężenie IL-6 koreluje z wieloma potencjalnie aterogennymi czynnikami, takimi jak insulinozależność, zmiany stężenia lipoprotein, stan prozakrzepowy i wzrost ekspresji cząsteczek adhezyjnych. Ekspresja IL-6 wyrażona jest na makrofagach fagocytykujących lipidy, komórkach mięśni gładkich oraz w pobliżu płytek miażdżycowych. Średnie stężenie IL-6 jest znamienne większe u osób z małym stężeniem HDL w porównaniu z występującym u osób z prawidłowym lub zwiększonym stężeniem HDL, co wskazuje, że małe stężenie HDL jest niezależnym predyktorem dużego stężenia IL-6 [28, 29].

Stężenie TNF- α jest zwiększone u chorych na RZS i koreluje ze zwiększeniem stężeń IL-6 i CRP. Czynniki martwicy nowotworów α uszkadza funkcję śródbłonna, zwiększając aktywację białek adhezyjnych, nasila apoptozę komórek śródbłonna, agregację płytek krwi, proliferację mięśni gładkich tętnic oraz prowadzi do zmniejszenia stężenia tlenu azotu (NO). Stężenia cholesterolu i triglicerydów zwiększają się w przypadku zwiększonego stężenia TNF- α . Z kolei TNF- α powoduje wzrost lipogenazy w wątrobie, prowadząc do hipertriglicerydemii [30, 31]. Nieliczni chorzy na RZS wykazują zmieniony profil lipidów i apolipoprotein, który może przyczynić się do wzrostu ryzyka wystąpienia aterosklerozy. Zwykle obserwuje się u tych chorych zmniejszenie stężenia HDL w porównaniu z grupą kontrolną osób bez RZS dobraną pod względem wieku i płci [32, 33]. Zmiany te są obserwowane już we wczesnym okresie choroby [31].

W jednych badaniach wykazano ich znaczne zwiększenie [34], w innych nie wykazano zmian w stężeniach cholesterolu i LDL w porównaniu z grupą kontrolną [32, 33]. Badania te wskazują na istotne podwyższenie wskaźnika Apo-B/Apo-A1, cholesterolu całkowitego do HDL (TC/HDL) i LDL/HDL. Różnice te są szczególnie wyraźne u chorych na RZS po 60. roku życia.

W kontrolowanym badaniu klinicznym Park i wsp. [35] oceniali stężenie Apo-A1 u 42 nieleczonych chorych na RZS oraz w grupie kontrolnej dobranej pod względem wieku i płci. Średni wiek chorych wynosił 42 lata, a czas trwania choroby 3 lata. W badaniach wykazano istotnie mniejsze stężenia Apo-A1 i HDL oraz istotnie zwiększone stężenie lipidów u chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną. Wskaźnik Apo-B/Apo-A1 i całkowitego cholesterolu/HDL był znacznie wyższy u chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną (0,82 vs 0,67 i odpowiednio 4,4 vs 3,4). Stężenie CRP negatywnie korelowało ze stężeniami Apo-A1 i HDL, co wskazuje na odwrotną zależność między aktywnością choroby a profilem lipidów.

Wykazano, że dyslipidemia występuje w przedklinicznej fazie RZS. W grupie 79 dawców krwi, u których później rozwinęło się RZS, systematycznie określano stężenie lipidów w 1078 próbkach krwi i porównywano z 1071 kontrolnymi próbkami krwi pochodzącymi od niewyselekcjonowanych dawców krwi, dobranych pod względem wieku i płci. U 9% osób, u których później rozwinęło się RZS, stwierdzono zmniejszenie stężenia HDL, u 4% – zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, u 17% – zwiększenie stężenia triglicerydów i u 6% zwiększone stężenie Apo-B, średnio na 10 lat przed wystąpieniem klinicznych objawów RZS [36]. Trudno tłumaczyć zmiany w profilu lipidów jedynie rozpoczynającym się procesem zapalnym na 10 lat przed wystąpieniem RZS. Mogą one być wynikiem warunków socjoekonomicznych, w tym przede wszystkim diety, oraz czynników genetycznych. Sugeruje się, że profil lipidów może kształtować podatność na wystąpienie RZS.

Profil lipidów po syntetycznych lekach modyfikujących przebieg choroby

U chorych na RZS leczonych zarówno lekami modyfikującymi przebieg choroby (LMPCh), jak i glikokortykosteroidami (GKS) obserwowano zmiany w profilu lipidów. Zdaniem wielu autorów leki te hamują postęp miażdżycy i zapobiegają incydentom sercowo-naczyniowym. Hydroksychlorochina zapobiega zmianom zakrzepowym oraz powoduje poprawę profilu lipidów i stężenia glukozy, przez co zmniejsza ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano ponadto, że stosowanie hydroksychlorochiny może obniżyć ciśnienie krwi, szczególnie u chorych na RZS.

W badaniu klinicznym z randomizacją oceniano profil lipidów u 100 chorych na RZS w zaawansowanym okresie choroby, leczonych hydroksychlorochiną lub solami złota [37]. Profil lipidów oceniano przed leczeniem oraz po roku stosowanej terapii. Wykazano znaczne zwiększenie stężenia HDL (o 15%) u chorych leczonych hydroksychlorochiną, natomiast u chorych przyjmujących sole złota obserwowano zmniejszenie stężenia HDL (o 12%). Nie wykazano istotnych różnic w stężeniu cholesterolu całkowitego. Badania te sugerują możliwość powiązań między leczeniem hydroksychlorochiną a stężeniem lipidów.

W kolejnych badaniach wykazano, że stosowanie innych syntetycznych LMPCh ma korzystny wpływ na profil lipidów u chorych na RZS oraz prowadzi do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Leczenie sulfasalazyną prowadzi do wzrostu stężenia HDL i jednocześnie powoduje obniżenie wskaźnika aterogenności, co należy uznać za efekt protekcyjny w aspekcie rozwoju miażdżycy [34].

Banks i wsp. [38] oceniali zmiany stężenia lipidów pod wpływem leczenia różnymi LMPCh u chorych z ustalonym RZS. Autorzy wykazali, że stężenie całkowitego cholesterolu ulegało tylko nieznacznemu zwiększeniu pod wpływem stosowania LMPCh, natomiast stężenie HDL było istotnie większe u chorych w remisji i odpowiadających na leczenie LMPCh w porównaniu z chorymi niewykazującymi poprawy po leczeniu z utrzymującą się aktywną postacią choroby.

Metotreksat (MTX) hamuje proces zapalny, wpływa na poprawę profilu lipidów, przez co zmniejsza ryzyko aterosklerozy i związanych z nią objawów klinicznych.

W badaniu otwartym obejmującym 42 chorych na RZS Park i wsp. [39] oceniali profil lipidów u chorych leczonych MTX i małymi dawkami prednizolonu. Chorzy odpowiadający na leczenie i spełniający kryteria ACR20 wykazywali zwiększenie stężenia HDL o 21%, Apo-A1 o 23%, poprawę indeksu aterogenności TC/HDL o 9% oraz LDL/HDL o 13%. Takiego działania nie obserwowano u chorych nieodpowiadających na leczenie (tab. I).

Choi i wsp. [40] wykazali, że śmiertelność związana z chorobami układu sercowo-naczyniowego zmniejszyła się o 70% u chorych leczonych MTX w porównaniu z chorymi leczonymi innymi LMPCh, szczególnie u tych, u których jednocześnie stosowano suplementację kwasem foliowym.

Bernatsky i wsp. [41] w dużej kohorcie chorych na RZS (liczącej 107 908 pacjentów) wykazali, że stosowanie MTX jest skojarzone z istotnym zmniejszeniem liczby incydentów zawału serca, chorób naczyń wieńcowych i mózgu oraz tętnic obwodowych.

W badaniu COBRA [42–44] oceniano profil lipidów u chorych z wczesnym RZS, u których stosowano leczenie skojarzone glikokortykosteroidami, MTX i sulfasalazyną. Oceniano stężenie cholesterolu całkowitego i HDL w powiązaniu z aktywnością choroby. Na początku leczenia stężenie lipidów było zmniejszone i zwiększało się w trakcie 56-tygodniowej terapii. U chorych z aktywnym RZS terapia skojarzona glikokortykosteroidami prowadziła do szybkiej poprawy indeksu aterogenności (TC/HDL)

Tabela I. Profil lipidów u chorych na RZS leczonych syntetycznymi lekami modyfikującymi przebieg choroby

Table I. Lipid profile in patients with RA treated with synthetic drugs modifying course of the disease

Autor	Rok publikacji	Kohorta pacjentów	LMPCh	Okres obserwacji	Zmiany profilu lipidów
Lee i wsp. [11]	2000	150	hydroksychlorochina, sulfasalazyna, MTX	> 12 mies.	↑HDL ~10% TC (bz.)
Munro i wsp. [37]	2000	100	hydroksychlorochina, sole złota	> 12 mies.	↑ HDL – 15% ↓ HDL – 12% TC (bz.)
Dursunoglu i wsp. [33]	2005	~200	hydroksychlorochina, sulfasalazyna, MTX	> 12 mies.	↑ HDL (u 70% chorych w remisji)
Banks i wsp. [38]	2000	~300	hydroksychlorochina, sulfasalazyna, MTX	~24 mies.	↑ HDL (u chorych odpowiadających na leczenie) TC (bz.)
Park i wsp. [39]	2002	~150	MTX + glikokortykosteroidy	~24 mies.	↑ HDL o 21% ↑ Apo-A1 o 23% ↓ TC/HDL o 9% ↓ LDL/HDL o 13% (↑ HDL i Apo-A1 był wyższy u chorych odpowiadających na leczenie)

TC – cholesterol całkowity, LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości, HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości, Apo – apolipoproteina, MTX – metotreksat, bz. – bez zmian

w porównaniu ze stosowaniem wyłącznie sulfasalazyny, zmniejszając czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Zdaniem autorów obserwacja ta wymaga jednak dalszych badań.

W kilku badaniach stwierdzono, że leflunomid poprawia stan ściany naczyń przez hamowanie przewodzenia sygnału prozapalnego i proaterogennego czynnika jądrowego κB w komórkach endotelialnych, hamowanie migracji obwodowych komórek zapalnych, zaburzenie prezentacji antygenów do komórek dendrytycznych. W pewnych badaniach wykazano, że leflunomid zmniejsza stężenie lipidów oraz częstość zawałów serca [45], w innych nie potwierdzono takiego działania [46].

Do chwili obecnej brak jest długotrwałych badań klinicznych z randomizacją na dużej liczbie chorych oceniających wpływ LMPCh na profil lipidów u chorych na RZS.

Glikokortykosteroidy są silnymi przeciwzapalnymi lekami stosowanymi w objawowym leczeniu RZS. Mogą wykazywać działanie kardioprotekcyjne dzięki właściwościom przeciwzapalnym i antyproliferacyjnym na ścianę naczyń, jednak długotrwałe ich stosowanie w dużych dawkach może prowadzić do wzrostu ciśnienia, oporności na insulinę, zwiększenia stężenia lipidów, masy ciała i nieprawidłowego rozkładu tkanki tłuszczowej. Wszystkie te objawy w sposób istotny zwiększają ryzyko rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych.

Ekspozycja na małe dawki GKS może korzystnie wpływać na profil lipidów, zwiększać stężenie insuliny, bez wpływu na ciśnienie krwi, aterosklerozę i funkcję lewej komory serca. Istnieje jednak kontrowersyjny pogląd dotyczący wpływu GKS na sztywność ściany naczyniowej tętnic [47]. U chorych na RZS z obecnym czynnikiem reumatoidalnym (RF+) wykazano słabe powiązanie między stosowaniem małych dawek GKS (6–10 mg/dobę) a występowaniem ciężkich powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca czy udar mózgu [47].

Powszechnie rekomendowane jest stosowanie GKS głównie we wczesnym okresie zapalenia stawów w dawkach 6–10 mg/dobę, do 6 miesięcy. W wielu kontrolowanych badaniach z randomizacją wykazano, że stosowanie GKS w małych dawkach przez 3–6 lat nie powoduje istotnego zwiększenia stężenia lipidów i liczby incydentów sercowo-naczyniowych, natomiast długotrwałe stosowanie większych dawek (> 10 mg/dobę) prowadzi do 2-, a nawet 3-krotnego wzrostu ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych [48].

Zalecane jest stosowanie GKS w małych dawkach, przez krótki czas, głównie we wczesnym zapaleniu stawów i wycofywanie się z leczenia tak szybko, jak to możliwe. Dawka GKS powinna być dostosowana do masy ciała chorego.

Tabela II. Profil lipidów u chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF – wyniki badań prospektywnych

Table II. Lipid profile in patients with RA treated with anti-TNF – results of prospective studies

Autor	Rok publikacji	Kohorta	Inhibitor TNF	Okres obserwacji	Zmiany profilu lipidów
Dahlqvist i wsp. [49]	2006	54	INF	< 6 mies.	↑ TC, HDL, LDL, TG, LDL/HDL, TC/HDL
Popa i wsp. [50]	2007	67	INF	< 6 mies.	↑ TC ↑ HDL ↑ LDL LDL/HDL (bz.)
Seriolo i wsp. [51]	2006	34 (aktywna choroba)	ETA INF ADA	< 6 mies.	↑ TC ↑ HDL TG (bz.) TC/HDL (bz.)
Tam i wsp. [52]	2007	52	INF	< 8 mies.	↑ TC ↑ HDL ↑ LDL ↑ TG LDL/HDL (bz.)
Soubrier i wsp. [53]	2008	29	ETA INF ADA	< 6 mies.	TC, HDL, LDL, Apo-A1/Apo-B (bz.)

*Wzrost frakcji lipidowych obserwowano głównie u chorych odpowiadających na leczenie. INF – infliksymab, ETA – etanercept, ADA – adalimumab, TC – cholesterol całkowity, LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości, HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości, TG – triglicerydy, Apo – apolipoproteina, bz. – bez zmian

Profil lipidów po stosowaniu leków biologicznych

Cytokiny prozapalne są uwalniane z aktywowanych monocytów, makrofagów, limfocytów T i są odpowiedzialne za odpowiedź zapalną oraz zjawiska patogenetyczne w RZS. Nasilają dyslipidemię i oporność na insulinę, które są tradycyjnymi czynnikami ryzyka wystąpienia aterosklerozy, prowadzą do rozregulowania funkcji cząsteczek adhezyjnych i formowania blaszek miażdżycowych, powstania zapalenia w ścianie naczyń i przerwania tych blaszek. Duże stężenie TNF we krwi może spowodować dysfunkcję lewego przedsionka serca. Inhibitory TNF i IL-6 istotnie hamują przebieg aktywnego RZS oraz zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Wiele badań dotyczy oceny zmiany profilu lipidów u chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF i IL-6. Większość z tych badań wskazuje na zwiększenie stężeń HDL i cholesterolu całkowitego, lecz ich wyniki są kontrowersyjne (tab. II).

Dahlqvist i wsp. [49] w grupie 54 chorych leczonych infliksymabem przez ponad 6 miesięcy obserwowali istotny wpływ cholesterolu całkowitego, HDL, LDL, triglicerydów oraz indeksów LDL/HDL i TC/HDL w porównaniu z grupą kontrolną zdrowych osób dobraną pod względem wieku i płci. Istotne podwyższenie parametrów lipidowych było głównie obserwowane u chorych z aktywną postacią choroby. Wzrost indeksu aterogenności obserwowany był u 8,9% chorych w porównaniu z grupą kontrolną, w której stwierdzono obniżenie indeksu aterogenności o 10,4%.

Podobne wyniki uzyskali Popa i wsp. [50] w grupie 67 chorych leczonych ponad 6 miesięcy infliksymabem. Autorzy obserwowali zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego, HDL i LDL, natomiast nie obserwowali istotnego wzrostu indeksu aterogenności, mimo zwiększenia stężenia Apo-A1 o 4%.

W innym badaniu Seriola i wsp. [51] oceniali profil lipidów u 34 kolejnych chorych na RZS z wysoką aktywnością choroby (DAS28 > 6,0) leczonych różnymi inhibitorami TNF. Autorzy wykazali istotne zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i HDL, natomiast ogólne stężenie lipoprotein, triglicerydów i indeks aterogenności nie wykazywały istotnych zmian w czasie 24 tygodni leczenia. Aktywność choroby, oceniana DAS28, korelowała odwrotnie ze stężeniem HDL.

W kolejnym badaniu u 52 chorych na RZS leczonych infliksymabem ponad 8 miesięcy wykazano niewielkie zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego HDL, LDL, bez istotnych zmian wartości indeksu aterogenności [52]. Jednocześnie autorzy zaobserwowali wzrost Apo-B o 18,3%, co stanowiło różnicę znamioną statystycznie.

Soubrier i wsp. [53] w grupie 29 chorych leczonych różnymi inhibitorami TNF przez ponad 6 miesięcy nie obserwowali istotnego zwiększenia stężenia cholesterolu

całkowitego, HDL oraz LDL. Stwierdzili natomiast nieznamiennej wzrost indeksu aterogenności o 2,9%.

Profil lipidów był oceniany przez badaczy angielskich u 265 chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF oraz w porównywalnej grupie chorych na RZS leczonych syntetycznymi LMPCh [54]. Stężenia HDL i LDL nie różniły się istotnie w obu grupach chorych, natomiast stężenie triglicerydów było istotnie mniejsze u chorych leczonych inhibitorami TNF w porównaniu z osobami leczonymi syntetycznymi LMPCh (119 vs 149; $p < 0,05$). Częstość występowania tradycyjnych czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: nadciśnienie tętnicze, wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI), palenie, cukrzyca, nie różniła się w obu grupach chorych.

W systematycznym przeglądzie literatury, obejmującym 25 badań obserwacyjnych, dotyczących oceny profilu lipidów u chorych na RZS leczonych inhibitorami TNF, zwrócono uwagę na niejednoznaczność uzyskiwanych wyników [55]. Stosowanie inhibitorów TNF łączy się ze zmianą profilu lipidów, lecz dokładny wpływ na ich stężenie w surowicy nie jest jasny. Dotychczasowe wyniki badań oceniające profil lipidów u chorych otrzymujących inhibitory TNF są rozbieżne, a nawet kontrowersyjne. Są to głównie badania obserwacyjne, jednośrodkowe, nie są to próby kontrolowane i nie dotyczą chorych randomizowanych. W większości badań wykazano nieistotne statystycznie zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i HDL. Zwiększenie stężenia triglicerydów obserwowano w nielicznych badaniach w granicach 2,8–12%, lecz różnice w porównaniu z wartościami przed leczeniem nie były istotne. Nie obserwowano znamienych różnic dotyczących stężenia LDL i indeksu aterogenności oraz stosunku Apo-B/Apo-A1, chociaż stwierdzono niewielką tendencję zwiększenia się stężenia Apo-A1. Wpływ inhibitorów TNF na podfrakcje lipidowe powinien być przedmiotem pogłębionych badań, ponieważ stosunek Apo-B/Apo-A1 jest lepszym predyktorem występowania choroby naczyń niż HDL/LDL. Ogólnie należy przyjąć, że zmiany profilu lipidów u chorych leczonych inhibitorami TNF są stosunkowo małe i trudno jest określić, jaki mają udział w występowaniu chorób sercowo-naczyniowych.

Dotychczasowe badania mają różne ograniczenia, takie jak: mała liczebność badanych grup, brak randomizacji i grupy kontrolnej, heterogenność badanych chorych dotycząca różnej aktywności choroby, różny czas stosowania inhibitorów TNF, stosowanie innych leków, w tym głównie statyn, stosowanie różnych metod laboratoryjnych do oceny stężenia lipidów. W celu ujednolicenia poglądów na temat wpływu inhibitorów TNF na stężenie lipidów u chorych na RZS wskazane byłoby przeprowadzenie dobrze zaplanowanych, kontrolowanych, wielośrodkowych badań z randomizacją.

Tabela III. Profil lipidów u chorych na RZS leczonych inhibitorem receptora IL-6 (tocilizumab) – wyniki badań wieloośrodkowych

Table III. Lipid profile in patients with RA treated with an inhibitor of IL-6 receptor (tocilizumab) – results of multi-center studies

Autor	Rok publikacji	Kohorta	Okres obserwacji	Zmiany profilu lipidów
Nishimoto i wsp. [56]	2004	109	< 6 mies.	↑ TC ↑ HDL ↑ TG
Maini i wsp. [57]	2006	359	< 6 mies.	↑ TC ↑ HDL ↑ TG ↓ TC/HDL
Smolen i wsp. [58]	2008	622	< 6 mies.	↑ TC ↑ HDL ↑ LDL ↓ TC/HDL (92%)
Nishimoto i wsp. [59]	2007	134	< 6 mies.	↑ TC ↑ HDL ↑ LDL ↑ TG TC/HDL (bz.)
Genovese i wsp. [60]	2008	1220	< 6 mies.	↑ TC – 12% chorych ↑ HDL – 7 % chorych ↑ LDL – 16% chorych Apo-B/Apo-A1 (bz.)

TC – cholesterol całkowity, LDL – lipoproteiny o niskiej gęstości, HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości, TG – triglicerydy, Apo – apolipoproteina, bz. – bez zmian.

Interleukina 6 odpowiada za produkcję białek ostrej fazy, takich jak: CRP, SAP (*serum amyloid protein*) i fibrynogen. Może również przyspieszać rozwój miażdżycy i zakrzepicy naczyń poprzez wpływ na funkcję komórek śródbłonka naczyniowego, aktywację produkcji tkankowego fibrynogenu i czynnika VIII, wzrost produkcji płytek krwi i ich agregacji oraz zmniejszenie produkcji endogennego antykoagulantu.

W licznych badaniach III fazy nad skutecznością i tolerancją tocilizumabu, humanizowanego monoklonalnego przeciwciała przeciwko receptorowi IL-6, analizowano również zmiany profilu lipidów [56–59]. Wykazano wysoką skuteczność tocilizumabu w hamowaniu aktywności choroby i destrukcji stawów, przy jednoczesnym zwiększeniu stężeń cholesterolu całkowitego, HDL, LDL i triglicerydów w porównaniu z poziomem wyjściowym. Stężenie lipidów zwiększało się głównie przy zastosowaniu tocilizumabu w dawce 8 mg/kg m.c. i dotyczyło przede wszystkim LDL i zgodnie z doniesieniami różnych autorów [58, 59] (tab. III) wynosił 12–30%. Stężenia LDL, HDL i triglicerydów zwiększały się w 6. tygodniu stosowanego leczenia i utrzymywały na tym samym poziomie przez cały czas terapii. Na początku leczenia 70% chorych miało prawidłowe stężenie LDL, natomiast w 24. tygodniu odsetek ten wynosił 49% i utrzymywał się w tych samych wartościach do 104. tygodnia stosowania leku.

Genovese i wsp. [60] w grupie 1220 chorych uczestniczących w kontrolowanym badaniu III fazy po 24 tygodniach stosowania tocilizumabu stwierdzili zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego u 12% chorych, LDL u 16%, HDL u 47% oraz niewielkie zwiększenie stężeń Apo-A1 i Apo-B, nie wykazano natomiast istotnych różnic w stosunku Apo-B/Apo-A1. Wskaźnik ten utrzymywał się na stałym poziomie, a nawet wykazywał tendencje spadkowe. Zastosowanie statyn u chorych z podwyższonymi wskaźnikami lipidów w krótkim czasie prowadziło do normalizacji wskaźnika.

Nie obserwowano również zwiększenia częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych leczonych tocilizumabem + MTX w porównaniu z chorymi leczonymi tylko MTX.

W jednym z ostatnich badań [61] analizowano różnice między rolą lipidów jako czynnika ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na RZS leczonych różnymi LMPCh i w populacji ogólnej. W grupie 2005 chorych na RZS, leczonych różnymi LMPCh, kontrolowano co 3 miesiące stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i HDL i porównywano wyniki tych badań z wynikami uzyskanymi w podobnej licznie grupie osób z ogólnej populacji. Obserwacje prowadzono przez 10 lat. Kobiety chore na RZS miały istotnie mniejsze stężenie cholesterolu całkowitego

i LDL w porównaniu z ogólną populacją, natomiast stężenie HDL nie różniło się istotnie. Stężenia cholesterolu i LDL systematycznie zmniejszały się pod wpływem leczenia, natomiast stężenie HDL się zwiększało.

Autorzy sugerują, że oznaczanie stężenia lipidów nie jest wystarczające w ocenie czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na RZS w porównaniu z ogólną populacją. Stężenie lipidów u chorych na RZS ulega systematycznemu, choć powolnemu obniżeniu przy stale istniejącym wzroście ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Wskazuje to na istnienie swoistego „paradoksu lipidowego”, którego przyczyna nie jest znana. Potencjalnym wytłumaczeniem tego zjawiska jest sam proces zapalny o wielokierunkowym działaniu promiażdżycowym i prozakrzepowym.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, et al. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 221-227.
2. Goodson N, Marks J, Lunt M, Symmons D. Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with oneself in the 1980s and 1990s. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1595-1601.
3. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, et al. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 123-127.
4. Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, et al. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20 year follow up study. *J Rheumatol* 2003; 30: 958-965.
5. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 2003; 30: 1196-1202.
6. Aviña-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum (Arthritis Care Res)* 2008; 59: 1690-1697.
7. del Rincón ID, Williams K, Stern MP, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2737-2745.
8. Book C, Saxne T, Jacobsson LT. Prediction of mortality in rheumatoid arthritis based on disease activity markers. *J Rheumatol* 2005; 32: 430-434.
9. Kavanaugh A. Dyslipoproteinemia in subset of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 551-552.
10. Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, et al. Serum lipoprotein (a) and apolipoprotein (a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 443-447.
11. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, et al. Lipoprotein (a) and lipids in relations to inflammation in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2000; 19: 324-325.
12. Solomon DA, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 107: 1303-1307.
13. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000; 407: 233-241.
14. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmunity* 2007; 28: 69-75.
15. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 508-519.
16. Walldius G, Jungner I, Holme I, et al. High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-1, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2026-2033.
17. Walldius G, Jungner I. The apo B/apo A ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy – a review of the evidence. *J Intern Med* 2006; 256: 493-519.
18. Sprecher DL, Watkins TR, Behar S, et al. Importance of high-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in coronary heart disease. *Ann J Cardiol* 2003; 91: 575-580.
19. Duriez P, Fruchart JC. High-density lipoprotein subclasses and apolipoprotein A-1. *Clin Chem Acta* 1999; 286: 97-114.
20. Van Lenten BJ, Navab M, Shih D, et al. The role of high-density lipoproteins in oxidation and inflammation. *Trends Cardiovasc Med* 2001; 11: 155-161.
21. Lewis GF, Rader DJ. New insights into the regulation of HDL metabolism and reverse cholesterol transport. *Circ Res* 2005; 96: 1221-1232.
22. Van Lenten BJ, Reddy ST, Navab M, Fogelman AM. Underspending changes in high density lipoproteins during the acute phase response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1687-1688.
23. Hahn BH, Grossman J, Ansell BJ, et al. Altered lipoprotein metabolism in chronic inflammatory states: proinflammatory high-density lipoprotein and accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 213.
24. McMahon M. HDL as pro-inflammatory agent. *Ann Rheum Dis* 2013; (Suppl 3) OP 0005.
25. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
26. Yeh ET. CRP as mediator of disease. *Circulation* 2004; 109: 11-14.
27. Dessein P, Joffe B, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R634-R643.
28. Papanicolaou DA, Wilder RL, Manolagas SC, Chrousos GP. The pathophysiologic roles interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; 128: 127-137.
29. Gomaschi M, Basilico N, Sisto F, et al. High-density lipoproteins attenuate interleukin-6 production in endothelial cells exposed to pro-inflammatory stimuli. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1736: 136-143.
30. Feingold KR, Soned M, Staprans J, et al. Effect of tumor necrosis factor (TNF) on lipid metabolism in the diabetic rat.

- Evidence that inhibition of adipose tissue lipoprotein lipase activity is not required for TNF-induced hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1989; 83: 1116-1121.
31. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 289-297.
 32. Choi HK, Seeger JD. Lipid profiles among US elderly with untreated rheumatoid arthritis – the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Rheumatol* 2005; 32: 2311-2316.
 33. Dursunoglu D, Evrengul H, Polat B, et al. LP (a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int* 2005; 25: 241-245.
 34. Georgiadis AN, Papavasiliou EC, Lourida ES, et al. Atherogenic lipid profile is a feature characteristic of patients with early rheumatoid arthritis: effect of early treatment – a prospective, controlled study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 82-88.
 35. Park YB, Lee SK, Lee WK, et al. Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1701-1704.
 36. Van Halm VP, Nielen MM, Nurmohamed MT, et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 184-188.
 37. Munro R, Morrison E, Mc Donald AG, et al. Effect of disease modifying agents on the lipid profiles of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 374-377.
 38. Banks M, Flint J, Bacon PA, et al. Rheumatoid arthritis is an independent risk factor for ischemic heart disease. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (Suppl 1): 385.
 39. Park YB, Choi HK, Kim MY, et al. Effects of antirheumatic therapy on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Am J Med* 2002; 113: 188-193.
 40. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, et al. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 1173-1177.
 41. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and the risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 677-680.
 42. Boers M. Rheumatoid arthritis: Treatment of early disease. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 405-414.
 43. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman C J, 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: 842-845.
 44. Boers M, Dijkmans B, Gabriel S, et al. Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis: targeting cardiovascular comorbidity. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1734-1739.
 45. Suissa S, Bernatsky S, Hudson M. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006; 55: 531-536.
 46. Salomon DH, Avorn J, Katz JN, et al. Immunosuppressive medications and hospitalization for cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3790-3798.
 47. Davis III JM, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population – based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 820-830.
 48. Wolfe F, Michaud K. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: a cohort and nested case-control analysis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2612-2621.
 49. Dahlqvist SR, Engstrand S, Berglin E, Johnson O. Conversion towards an atherogenic lipid profile in rheumatoid arthritis patients during long- term infliximab therapy. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 107-111.
 50. Popa C, Van Den Hoogen FHJ, Radstake TRDJ, et al. Modulation of lipoprotein plasma concentrations during long-term anti-TNF therapy in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1503-1507.
 51. Serio B, Paolino S, Sulli A, et al. Effects of anti-TNF α treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1069: 414-419.
 52. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, et al. Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1495-1498.
 53. Soubrier M, Jouanel P, Mathieu S, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor therapy on lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 22-24.
 54. Musni EM, Hoar B, Calabrese LH. The effect of TNF alpha treatment on lipid profiles of patients with systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2008 (Suppl 2): Abs 1045.
 55. Pollono EN, Lopez-Olivo MA, Lopez JA, Suarez-Almazor ME. A systemic review of the effect of TNF- α antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 947-955.
 56. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1761-1769.
 57. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2817-2829.
 58. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study) a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 2817-2829.
 59. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1162-1167.
 60. Genovese MC, McKay J, Nasonov EL, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2968-2980.
 61. Liao K P, Cai T, Gainer VS, et al. Lipid and lipoprotein levels and trend in rheumatoid arthritis compared to the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 2046-2050.