



TESIS DOCTORAL

EFFECTS OF TREATMENT WITH ANTI-TNF- α , INFLIXIMAB, ON INSULIN RESISTANCE, ADIPOCINES (VISFATIN, LEPTIN, ADIPONECTIN, RESISTIN AND ADELPHIN) AND ANGIOPOYETIN-2 IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Autor:

José Alberto Miranda Filloy

Directores:

Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Jefe de Sección de Reumatología
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Prof. Dr. Francisco Javier Llorca Díaz

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública
Universidad de Cantabria

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Facultad de Medicina.

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Año 2013

El Dr. Miguel Ángel González-Gay Mantecón, Jefe de Sección del Servicio de Reumatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y miembro del Instituto de Formación e Investigación Marqués de Valdecilla (IFIMAV)

El Prof. Dr. Javier Llorca Díaz, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Cantabria

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado **“Efectos del tratamiento con anti-TNF- α , infliximab, sobre la resistencia insulínica, adipocinas (visfatina, leptina, adiponectina, resistina y apelina) y angiopoyetina-2 en pacientes con espondilitis anquilosante”**, ha sido realizado bajo su dirección por José Alberto Miranda Filloy, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela, para optar al GRADO DE DOCTOR por la Universidad de Cantabria.

Santander, 23 de Septiembre de 2013

Miguel Ángel González-Gay Mantecón

Francisco Javier Llorca Díaz

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos

Científicamente...

A mi amigo, compañero y maestro Miguel Ángel González-Gay Mantecón.

Al profesor Llorca.

Al resto de autores de los artículos.

A la enfermera Susana Escandón, y al personal de laboratorio.

Personalmente...

A Bea, por su inmenso amor.

A mi familia, por todo lo que ha hecho para que llegase hasta aquí.

En memoria de mi abuela, Rosario.

Muchas gracias a todos.

Este proyecto de investigación ha sido financiado con la ayuda de dos becas del *Fondo de Investigaciones Sanitarias*: *PI06-0024* y *PI09/00748*.

También con la ayuda del *Programa RETICS*, *RD08/0075 (RIER)*, del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

ÍNDICE

ÍNDICE

Abreviaturas	3
1. - Resumen	9
2. - Introducción	14
2.1. - Espondilitis anquilosante	14
2.1. a.- Concepto	14
2.1. b.- Epidemiología	14
2.1. c.- Características clínicas	15
2.1. d.- Patogénesis	17
2.1. e.- Genética	19
2.1. .- Diagnóstico	21
2.1. f. 1 – Criterios clasificatorios	21
2.1. f. 2 – Pruebas de laboratorio	23
2.1. f. 3 – Pruebas de imagen	23
2.1. g.- Medición de la actividad de la enfermedad	25
2.1. h.- Tratamiento	26
2.2.- Riesgo cardiovascular en la espondilitis anquilosante	30
2.2. a.- Introducción	30
2.2. b.- Mortalidad	31
2.2. c.- Morbilidad	32
2.2. d.- Factores de riesgo clásicos	33
2.2. e.- Inflamación como factor de riesgo cardiovascular	37
2.2. f.- Resistencia insulínica y riesgo cardiovascular	38
2.2. g.- Síndrome metabólico	39
2.3.- Adipocinas y aterosclerosis	40
2.3. a.- Leptina	41

2.3. b.-	Visfatina	43
2.3. c.-	Adiponectina	44
2.3. d.-	Resistina	46
2.3. e.-	Apelina	49
2.4.-	Inflamación y angiogenesis: las angiopoyetinas	50
2.5.-	Efectos del tratamiento antireumático sobre el riesgo cardiovascular asociado a la espondilitis anquilosante	53
3.-	Justificación y objetivos	58
4.-	Material y métodos	65
5.-	Artículos publicados	72
5.1.-	Miranda-Fillooy JA, Llorca J, Carnero-López B, González-Juanatey C, Blanco R, González-Gay MA. TNF-alpha antagonist therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. Clin Exp Rheumatol. 2012 Nov-Dec; 30(6): 850-5.	
5.2.-	Miranda-Fillooy JA, López-Mejias R, Genre F, Carnero-López B, Ochoa R, Diaz de Terán T, González-Juanatey C, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Leptin and visfatin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. Clin Exp Rheumatol. 2013 Jul-Aug; 31(4):538-45.	
5.3.-	Miranda-Fillooy JA, López-Mejias R, Genre F, Carnero-López B, Ochoa R, Diaz de Terán T, González-Juanatey C, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Adiponectin and resistin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. Clin Exp 2013 May-Jun; 31(3):365-71.	
5.4.-	Genre F, Miranda-Fillooy JA, López-Mejias R, Carnero-López B, Ochoa R, Rueda J, González- Juanatey C, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Apelin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. Clin Exp Rheumatol. 2013 Jul-Aug; 31(4):532-7.	
5.5.-	Genre F, Miranda-Fillooy JA, López-Mejias R, Carnero-López B, Ochoa R, Rueda J, González-Juanatey C, Blanco R, Llorca J, González-Gay MA. Antitumour necrosis factor-	

α therapy modulates angiopoietin-2 serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. Ann Rheum Dis. 2013 Jul; 72(7):1265-7.

6.- Resultados	106
6.1.- Tratamiento con anti-TNF- α y sensibilidad insulínica	106
6.2.- Tratamiento con anti-TNF- α y niveles de leptina y visfatina	109
6.3.- Tratamiento con anti-TNF- α y niveles de adiponectina y resistina	113
6.4.- Tratamiento con anti-TNF- α y niveles de apelina	116
6.5.- Tratamiento con anti-TNF- α y niveles de angiopoyetina-2	119
7.- Discusión	124
7.1.- Tratamiento con anti-TNF- α y sensibilidad insulínica	124
7.2.- Tratamiento con anti-TNF- α y niveles de leptina y visfatina	127
7.3.- Tratamiento con anti-TNF- α y niveles de adiponectina y resistina	132
7.4.- Tratamiento con anti-TNF- α y niveles de apelina	138
7.5.- Tratamiento con anti-TNF- α y niveles de angiopoyetina-2	141
7.6.- Perspectivas de futuro	142
8.- Conclusiones	146
9.- Bibliografía	150

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

Ang: angiopoyetina

Ang-1: angiopoyetina-1

Ang-2: angiopoyetina-2

ADMA: dimetilarginina asimétrica

ADSF: *ADypocyte-Secreted Factor*

AR: artritis reumatoide

ASDAS: *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score*

ASAS: *Assessment in Ankylosing Spondilitis Working*

BASDAI: *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*

COX: ciclooxigenasa

CV: cardiovascular

DM: diabetes mellitus

DMARDs: *Disease-Modifying Anti-Rheumatic DrugS*

EA: espondilitis anquilosante

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

EIMc: espesor íntima-media carotídea

ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*

EULAR: *European League Against Rheumatism*

FIZZ3: *Found in Inflammatory Zone 3*

HDL: *High Density Lipoproteins*

HDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad

HEID: Hiperostosis esquelética idiopática difusa.

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

HOMA: *Homeostasis Model Assessment*

HTA: hipertensión arterial

ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1

IMC: índice de masa corporal

IL-1: interleucina 1

IL-6: interleucina 6

IL-8: interleucina 8

IL-17: interleucina 17

LDL: *Low Density Lipoproteins*

LDL-colesterol: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

NF- κ β : factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células β activadas

MMP-2: metaloproteinasas de matriz 2

MMP-9: metaloproteinasas de matriz 9

NAMPT: *Nicotinamide phosphoribosyltransferase*

PBEF: *Pre-B cell colony-Enhancing Factor*

PCR: proteína C reactiva

QUICKI: *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*

RI: resistencia insulínica

RLM: *Resistin-Like Molecules*

RM: resonancia magnética

sIL-6R: receptor soluble de la interleucina 6

SM: síndrome metabólico

STIR: *short time inversion recovery*

TEMs: *Tumor Endothelial Markers*

TNF: *Tumour Necrosis Factor*

VCAM-1: *Vascular Cellular Adhesion Protein 1*

VSG: velocidad de sedimentación globular

RESUMEN

1.- RESUMEN

La Espondilitis Anquilosante (EA) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta fundamentalmente a las articulaciones de la columna vertebral en forma de sacroileítis. Los pacientes con EA tienen mayor riesgo cardiovascular que los individuos sanos porque presentan una aterogénesis acelerada y resistencia a la insulina, lo que favorece a su vez la disfunción del endotelio.

El tratamiento con fármacos anti-TNF- α mejora la función endotelial de los pacientes con EA. En el presente trabajo llevado a cabo en pacientes no diabéticos con EA y tratados con el anti-TNF- α infliximab, se ha visto que la infusión de éste produce una rápida mejora de sensibilidad a la insulina.

Se ha descrito que la inflamación sistémica aumenta las concentraciones séricas de adipocinas tales como la leptina, la visfatina, la resistina o la apelina, y disminuye las de otras, como la adiponectina, con un efecto desfavorable en el metabolismo y el riesgo cardiovascular. Los pacientes no diabéticos con EA tratados con infliximab en nuestro estudio, no mostraron correlación entre los niveles de actividad de su enfermedad o la inflamación sistémica y los niveles séricos de leptina, visfatina, adiponectina, apelina y resistina; por el contrario, las concentraciones de visfatina se correlacionaron con la resistencia insulínica y las de adiponectina con la sensibilidad insulínica. Este hallazgo plantea la posibilidad de que bajas concentraciones de adiponectina circulante puedan estar involucradas en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular (CV) en la EA. Por el contrario, las concentraciones séricas de apelina no se modificaron tras la infusión de infliximab.

La angiopoyetina-2 (Ang-2) es un marcador de activación endotelial que participa en la angiogenesis haciendo que el endotelio responda a citoquinas inflamatorias. Describimos por primera vez que el bloqueo de TNF- α disminuye las concentraciones séricas de Ang-2, si bien son necesarios estudios confirmatorios.

INTRODUCCIÓN

2.- INTRODUCCIÓN

2.1.- ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

2.1. a - Concepto

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas que cursan con dolor lumbar inflamatorio, oligoartritis periférica asimétrica (predominantemente de miembros inferiores), entesitis y afectación de algunos órganos extraesqueléticos específicos, como son los ojos (uveítis anterior), la piel y mucosas (psoriasis) o el intestino (enfermedad inflamatoria intestinal).

Se diferencian 5 subgrupos clínicos: espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis reactiva, espondiloartritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y espondiloartritis indiferenciada. La EA es la más frecuente y por ello se utiliza como prototipo en el estudio de las espondiloartropatías. El nexo genético común de todas ellas es la presencia del antígeno humano de histocompatibilidad (HLA) B27, aunque no todos los pacientes lo presentan, y existen posiblemente otros factores implicados, que aún no se conocen por completo.

2.1. b – Epidemiología

La incidencia de la EA es de 0,5-14 nuevos casos/100.000 habitantes/año según las series consultadas (1). La selección de la población, las pruebas de cribado utilizadas para su despistaje, el empleo de unos u otros criterios diagnósticos, la prevalencia del HLA B27 y la distribución de subtipos de éste según la etnia estudiada justifica estas diferencias.

La prevalencia de la enfermedad está entre el 0,1-1,4% en Europa, ascendiendo al

1-2% si se considera el conjunto de las espondiloartropatías, siendo una cifra entonces similar a la prevalencia de la artritis reumatoide (AR), que es la enfermedad reumática inflamatoria más frecuente a nivel mundial (2).

La EA es más frecuente en varones, con un ratio 2:1 (3); alrededor del 80% de los pacientes debutan antes de los 30 años y menos de un 5% lo hacen después de los 45 años, situándose entorno a los 30 años la mediana de edad al diagnóstico. La edad temprana al comienzo de los síntomas se asocia con un peor pronóstico funcional a largo plazo (4). La existencia de limitación funcional y un tiempo de evolución de la enfermedad superior a 20 años es más frecuente en aquellos pacientes con trabajos físicos, fumadores y con comorbilidades significativas, que en aquellos que presentan antecedentes familiares de espondilitis y un nivel educacional alto (5).

Existe una estrecha correlación entre la prevalencia del HLA B27 y la de la EA. Dicho antígeno es más prevalente en los países del Norte, entre los esquimales, y en los indios Haida (6).

2.1. c- Características clínicas

La principal y más frecuente característica clínica de todas las espondiloartropatías es el dolor lumbar inflamatorio causado por la sacroileítis, seguido de las artritis periféricas, la entesitis y la uveítis anterior (7, 8). La afectación de otros órganos, como el corazón, es rara. La valvulopatía aórtica y los trastornos de conducción son complicaciones infrecuentes y exclusivas de la EA (9). Las EA juveniles pueden tener síntomas diferentes de las de los adultos, como la presencia de inflamación severa en el tarso.

Característicamente la EA produce rigidez de la columna y pérdida de movilidad de la misma, que se justifican por la inflamación y/o el daño estructural (10). Los cambios

estructurales son principalmente debidos a la proliferación ósea, más que a la destrucción. Los sindesmofitos y la anquilosis son los signos más frecuentes de esta enfermedad y son visibles en las radiografías simples, entre meses y años después del inicio de la misma. La osteoporosis y el riesgo incrementado de fracturas (11), así como la hipercifosis, son rasgos mayoritariamente presentes en varones, cuya enfermedad es más agresiva (12) y presenta más cambios estructurales (4) que la de las mujeres.

La artritis periférica es habitualmente mono u oligoarticular y más frecuente, pero no exclusiva de los miembros inferiores. La cadera y los hombros están dañados en el 20% de los pacientes constituyendo un signo de mal pronóstico, aunque no hay consenso en la definición de enfermedad severa (13).

La entesitis clásica se presenta en el tendón de Aquiles o en la fascia plantar; en otras localizaciones, como la espalda, se diagnostica cada vez con más frecuencia.

La inflamación ocular en las espondiloartropatías es exclusivamente uveal excepto en la artritis reactiva, que puede cursar con conjuntivitis. La uveítis es unilateral con más frecuencia, si bien puede variar de ojo en los sucesivos brotes de la enfermedad (8).

No existen estudios adecuados que valoren el pronóstico de la EA. Hay dos estudios retrospectivos (14, 15) que sugieren que en los diez primeros años de evolución de la enfermedad es cuando ocurre la progresión radiológica más importante. Otro estudio (16) ha demostrado que el daño estructural al diagnóstico es el mejor factor predictivo del daño futuro. Amor et al. propusieron unos factores pronósticos para el grupo de las espondiloartritis que incluyen la afectación de cadera y el inicio precoz de la enfermedad, que ya han sido validados (17).

2.1. d- Patogénesis

La etiología de las espondiloartropatías es desconocida. Fisiopatogénicamente se produce formación de hueso nuevo e inflamación, especialmente en la columna vertebral. Aunque la inflamación se piensa que desencadena la formación de hueso, no existe una estrecha relación descrita hasta la fecha entre inflamación y proliferación ósea.

Existe una fuerte carga genética en las espondiloartropatías, especialmente en la EA. Aproximadamente la tercera parte de este efecto es explicado por el HLA B27; la parte restante, indefinida en gran medida, se encuentra asociada con otros genes que no forman parte del complejo mayor de histocompatibilidad (18). El 90-95% de los pacientes con espondilitis anquilosante son HLA B27 positivo. El riesgo de desarrollar la enfermedad en un individuo sano HLA B27 positivo es de aproximadamente un 5%. Asimismo, es sustancialmente mayor en los individuos sanos familiares de pacientes HLA B27 positivo si bien, la mayor parte de sujetos HLA B27 positivo nunca desarrollarán la enfermedad (19).

La posible interacción entre bacterias y el HLA B27 tiene un papel crucial en modelos de experimentación acerca de la patogénesis de la enfermedad. El hecho de que la artritis reactiva se desarrolle tras infecciones genitourinarias por *Chlamydia trachomatis sp* o tras enteritis por bacterias Gram negativas, tales como *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter sp* (20), supone un argumento de peso para apoyar la hipótesis de que estas infecciones actúan como desencadenante o “gatillo”, aunque su papel en la patogenia de otras espondiloartropatías es mínimo.

En base a la presencia de antígenos microbianos en la sinovial de pacientes con artritis reactiva (21) se ha sugerido que la persistencia de estos pudiese ser esencial para la cronificación de la inflamación articular. Aproximadamente entre el 10-20% de los pacientes con HLA B27 positivo y artritis reactiva desarrollan un cuadro clínico de EA

después de 10-20 años (22).

Otro dato que apoya el papel de las bacterias en la patogenia de las espondiloartritis es la relación entre la enfermedad de Crohn, el HLA B27 positivo y la EA: el 54% de los pacientes con HLA B27 positivo y enfermedad de Crohn desarrollarán EA, pero solamente del 2-6% de los pacientes con HLA B27 negativo y enfermedad de Crohn, la padecerán (23). Aproximadamente el 50% de los pacientes EA sin enfermedad de Crohn conocida tendrán en la mucosa de su intestino lesiones crónicas, micro o macroscópicas, que se asemejan a las descritas en la enfermedad de Crohn (24).

Algunas estructuras cartilagosas, como el colágeno tipo II y los proteoglicanos, han sido estudiadas como dianas de la respuesta autoinmune en la espondilitis (25, 26). Aunque la artritis inducida por colágeno tipo II en modelos animales se asemeja a la AR, los animales inmunizados con proteoglicanos muestran las características típicas de la EA (27).

En pacientes con esta enfermedad, las células mononucleares invaden las estructuras cartilagosas de las articulaciones sacroilíacas y los discos intervertebrales, provocando destrucción y anquilosis (28). La respuesta de las células T a los agreganos no ha sido vista solo en las espondiloartropatías sino también en otras patologías articulares (29). Estudios de las articulaciones interapofisarias de pacientes sometidos a cirugía de la espalda a consecuencia de hiperostosis severa demuestran la persistencia de inflamación incluso en enfermedades de muy larga evolución (30).

Tanto la inmunidad innata como la respuesta inmune adquirida podrían jugar un papel en las espondiloartritis. El haberse encontrado que el factor de necrosis tumoral alfa está sobreexpresado en las articulaciones sacroilíacas, supone una importante justificación racional para el uso de terapia con inhibidores del TNF- α (27).

En el tratamiento de los pacientes con EA se utilizan frecuentemente antiinflamatorios no esteroideos (AINES), incluyendo a los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX-2). La COX-2 es una enzima inducible que convierte el ácido araquidónico en prostaglandina E2, un modulador del metabolismo óseo (31). La inhibición de la progresión radiográfica por la toma continuada de AINES (32) podría ser explicada por la inhibición de las prostaglandinas que producen estos fármacos; sin embargo, estos hallazgos necesitan ser confirmados.

Varios estudios *in vitro* y trabajos con animales demuestran un empeoramiento de la cicatrización ósea en presencia de AINES. Las prostaglandinas participan activamente en la respuesta inflamatoria, incrementando la actividad osteoclástica y la subsiguiente resorción ósea, y aumentando la actividad osteoblástica y la formación de nuevo hueso. A través de la inhibición de la COX y como consecuencia de las prostaglandinas, los AINES podrían inhibir la formación de hueso nuevo (33).

2.1. e- Genética

Aunque el HLA B27 por sí mismo es el gen que predispone a la EA, existe una clara evidencia de la asociación de otros genes con la susceptibilidad a la misma.

Estudios en gemelos (18) sugieren que la contribución del HLA B27 es de un 20-30% del riesgo genético total y que todo el complejo mayor de histocompatibilidad contribuye aproximadamente entre un 40-50%. La tasa de concordancia es de un 63% para los gemelos monocigotos HLA B27 positivos y de un 23% para los heterocigotos.

Los individuos HLA B27 positivos con un familiar en primer grado que tenga EA tienen entre 6-16 veces más riesgo de tener la enfermedad que los individuos HLA B27 positivos sin antecedentes familiares (18).

Todas estas evidencias sugieren que otros factores de riesgo familiares no

relacionados con el HLA B27 tienen una fuerte influencia en el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Otros genes HLA, tales como el HLA B60 y HLA DR1, se han relacionado con la EA pero su importancia es mucho menor. El gen del TNF- α podría estar implicado, pero el papel de sus polimorfismos no parece fundamental (34).

Los estudios del ligamiento del genoma completo han sugerido que pudiera haber otros marcadores de riesgo genéticos distribuidos por diversas cromosomas, pero ninguno es concluyente (35). No se ha encontrado relación con el cromosoma X (36), como pudiera pensarse por las diferencias entre sexos en la prevalencia de la enfermedad. Hay evidencia de la presencia de susceptibilidad en el locus para la EA del cromosoma 9q 31-34, que no guarda relación con el complejo mayor de histocompatibilidad.

La presencia de uveítis anterior en los pacientes con EA se ha relacionado con una región de genes localizados en el cromosoma 9 (37).

El cluster de genes relacionados con la interleucina 1 (IL-1), localizado en el cromosoma 2, se ha relacionado con la espondilitis (38) pero qué genes exactamente, no está todavía aclarado.

La mayoría de los estudios de espondilitis anquilosante se basan en la susceptibilidad genética a padecer la enfermedad, pero los estudios realizados acerca de la severidad de la misma, ponen también de manifiesto un fuerte papel de la genética, más que un efecto ambiental (39).

2.1. f - Diagnóstico

2.1. f. 1 - Criterios clasificatorios

Como ocurre en muchas otras enfermedades cuya etiología no está bien definida, el diagnóstico de EA se basa en una combinación de características clínicas y hallazgos radiológicos y analíticos. No existen unos criterios diagnósticos establecidos de EA.

Se dispone de unos criterios de clasificación utilizados para establecer categorías de pacientes en los estudios de investigación, aunque en la práctica clínica habitual se utilizan tanto como criterios clasificatorios como diagnósticos. Los más ampliamente utilizados son los criterios de Nueva York modificados (40), que datan de 1984, y son los que se han empleado en este trabajo. Se considera probado el diagnóstico si el paciente cumple un criterio de los radiológicos y cualquiera de los clínicos; se resumen en la **Tabla 1**.

CRITERIOS CLINICOS
Lumbalgia \geq 3 meses de duración que mejora con ejercicio y no alivia con reposo
Limitación de movilidad de la columna lumbar en los planos sagital y frontal
Disminución de la expansión torácica comparada con el valor normal (edad y sexo)
CRITERIOS RADIOLÓGICOS
Sacroileítis bilateral de grado 2 a 4
Sacroileítis unilateral de grado 3 a 4

Tabla 1. Criterios diagnósticos modificados de Nueva York (1984) de EA.

Son utilizados en la enfermedad establecida y dependen excesivamente de la presencia de sacroileítis radiológica, por lo que su aplicabilidad disminuye en pacientes con enfermedad incipiente.

Con el objetivo de un diagnóstico más precoz de las espondiloartritis, en los últimos años se desarrollaron dos nuevos criterios: los Criterios de Amor (41-43) y los Criterios del Grupo Europeo para el estudio de las Espondiloartritis (European Spondyloarthropathy Group). La afectación radiográfica de las sacroilíacas está incluida en ambos, pero no es un requisito imprescindible. Ambos criterios son clasificatorios, si bien se han utilizado con fines diagnósticos, y poseen una sensibilidad y especificidad del 85% respectivamente.

Finalmente en 2009, el grupo ASAS (Assessments in Ankylosing Spondylitis International Society) propuso unos nuevos criterios clasificatorios para la espondiloartritis axial y otros para la periférica, que tenían en cuenta las características clínicas de la enfermedad, la imagen de resonancia magnética (RM) y la presencia o no de HLA B27. Se representan en la **Figura 1** los criterios para espondiloartritis axial, que es la que padecen los pacientes objeto de estudio en nuestro trabajo.

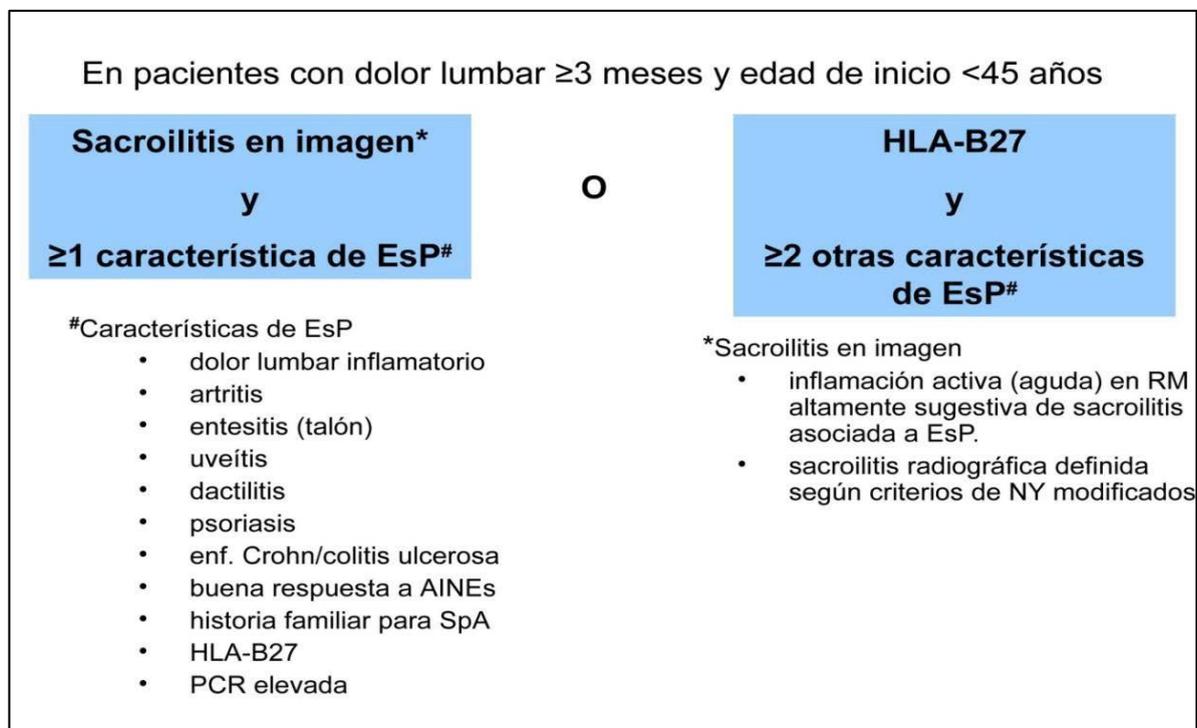


Figura 1: criterios clasificatorios de ASAS para la espondiloartritis axial. (reproducido de Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:777-83).

2.1. f. 2. - Pruebas de laboratorio

Existen dos pruebas de laboratorio potencialmente relevantes: el HLA B27 y la proteína C reactiva (PCR). El papel de la velocidad de sedimentación globular (VSG) está menos claro. La rentabilidad de la realización del HLA B27 depende de la prevalencia del mismo en la población a la que pertenece el sujeto. No existe necesidad de valorar los subtipos de HLA B27 en la población china, dado que algunos subtipos de HLA B27 no se relacionan con la espondilitis anquilosante. La correlación de la actividad de la enfermedad con los test de laboratorio que reflejan inflamación es limitada. Sólo la mitad de los pacientes con EA presentan elevación de la concentración de PCR en sangre (44).

2.1. f. 3. - Pruebas de imagen

2.1. f. 3. a - Radiología simple

Según los criterios modificados de Nueva York (1984), cuyo uso está aún ampliamente extendido hoy en día, la característica clave en el diagnóstico de la EA es la detección de la sacroileítis mediante radiografía (40) por su elevada frecuencia.

Se propone una gradación de la misma en cuatro grados:

- Grado 0: radiografía normal.
- Grado 1: cambios sospechosos.
- Grado 2: anomalías mínimas, tales como áreas pequeñas de erosión o esclerosis, sin alteración de la anchura de la articulación.
- Grado 3: cambios moderados o anomalía inequívoca, como por ejemplo, sacroileítis moderada o avanzada con uno o más de los siguientes: erosiones, evidencia de esclerosis, ensanchamiento, estrechamiento o anquilosis parcial.

- Grado 4: anquilosis completa (***Figura 2***).

En esta última modificación se introduce el parámetro clínico del dolor lumbar inflamatorio, y se modifica el criterio de restricción de la expansión torácica, ya que ahora se ajusta por edad y sexo.

Al inicio de la enfermedad las radiografías de sacroilíacas son normales por lo que los cambios estructurales sólo se vuelven aparentes después de algunos años. Mientras que la Rx simple detecta el daño resultante de la inflamación (daño óseo y del cartílago), la RM permite detectar la inflamación en etapas precoces de la enfermedad, cuando los cambios crónicos aún no son detectables. Este periodo de latencia en la detección radiográfica ha contribuido al retraso diagnóstico de la EA (3).



Figura 2: sacroileítis grado IV bilateral en un paciente varón de 29 años. Además, se observa la afectación de la cadera izquierda.

2.1. f. 3.b – Resonancia Magnética (RM)

Las típicas lesiones de inflamación activa de las articulaciones sacroilíacas son: el edema de la médula ósea subcondral (osteítis), la capsulitis, la sinovitis y la entesitis. La osteítis se comporta como hiperintensa en secuencias STIR (Short Time Inversion Recovery) e hipointensa en T1. La sinovitis se observa como señal hiperintensa en secuencias T1 post-gadolinio, no distinguiéndose en STIR del líquido articular. La capsulitis

es comparable a la sinovitis en términos de características de la señal, pero estos cambios implican a la cápsula anterior y posterior. La entesitis se manifiesta como una señal hiperintensa en STIR en los lugares donde los ligamentos y tendones se unen al hueso.

Las lesiones de inflamación crónica son: las erosiones, la esclerosis, los depósitos de grasa y los puentes óseos. Las erosiones son hipointensas en T1 e hiperintensas en STIR si son activas. La esclerosis se observa con señal hipointensa o nula en T1, STIR y T1 post-gadolinio. Los depósitos grasos muestran un aumento de señal en la secuencia T1 y los puentes óseos, constituyen defectos óseos en los márgenes articulares.

La RM se considera positiva para el diagnóstico de EA según los criterios ASAS si existe una única lesión que sugiera inflamación activa y está presente en dos cortes consecutivos o bien, si hay más de una lesión en un único corte.

La RM ha demostrado ser especialmente útil para la detección de sacroileítis precoz y EA, incluyendo pacientes con espondiloartritis indiferenciada (45). Se han documentado cambios en las mediciones de la inflamación en la columna vertebral con las nuevas escalas de medición en pacientes con dolor lumbar inflamatorio y que reciben terapia anti-TNF (46).

2.1. g - Medición de la actividad de la enfermedad

Además de una completa anamnesis y exploración física, los ya citados test de laboratorio y los mencionados estudios radiológicos, el grupo ASAS ha recomendado la monitorización de los pacientes en la consulta mediante escalas de medición de la funcionalidad del paciente. Se valoran aspectos como: la función física, el dolor, la movilidad vertebral, la duración de la rigidez matutina, si existe afectación de las articulaciones periféricas y/o entesitis y la presencia de cansancio, entre otros.

La actividad global de la enfermedad debería medirse mediante el índice Bath Ankylosing Disease Activity Index (BASDAI), que incluye seis preguntas dirigidas al

paciente para evaluar cansancio, dolor de cadera y global de la espalda, artritis periférica, entesis y duración e intensidad de la rigidez matutina (47). Además debe realizarse una evaluación médica global teniendo en cuenta los datos clínicos, analíticos y de imagen disponibles, ya sea mediante el uso de una escala analógica visual o bien una escala de puntuación numérica.

Recientemente, se ha desarrollado el Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), que es el índice desarrollado por ASAS para la valoración de la actividad de la enfermedad en pacientes con EA. Este índice pretende ser una medida de actividad de la enfermedad más objetiva al incluir variables objetivas como la PCR (48).

2.1. h - Tratamiento

Las principales recomendaciones para el manejo de la EA han sido propuestas por un grupo de trabajo colaborativo entre ASAS y la “European League Against Rheumatism (EULAR)” en 2005 (49), y actualizadas en 2010 (50).

El tratamiento debe de realizarse de acuerdo con las manifestaciones de la enfermedad al diagnóstico, la severidad de los síntomas y las preferencias del paciente, entre otras variables. El mejor tratamiento posible incluye medidas farmacológicas, no farmacológicas y la educación del paciente.

En la actualización de tratamiento de la EA establecida por la ASAS/EULAR en 2010 se incluyó la participación de pacientes y fisioterapeutas. Se realizaron modificaciones en los apartados sobre tratamiento no farmacológico, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), terapia anti-TNF- α y cirugía ortopédica. Se presentaron dos nuevos apartados, uno correspondiente a las manifestaciones extraarticulares y comorbilidades, y otro acerca de la necesidad de una evaluación intensiva en aquellos pacientes en los que se observe una modificación importante en el curso de la enfermedad.

Por otro lado, la ASAS/EULAR ha establecido también en 2010 unas

recomendaciones para el uso de terapia anti-TNF en pacientes con espondiloartritis axial (51). El cambio más importante es la posibilidad de tratamiento en pacientes que cumplan los nuevos criterios de espondiloartritis axial aunque no exista afectación radiológica y, por lo tanto, que no cumplan criterios de EA. Otras modificaciones relevantes, son que se acota el período de tratamiento previo con AINES a cuatro semanas (frente a los 3 meses de antes), por una parte, y que se aconseja una valoración de la respuesta como mínimo al cabo de 12 semanas, por otra parte. En el momento de la elaboración de nuestro trabajo se utilizaron los criterios EULAR previos (52). El objetivo es un tratamiento más temprano, lo que debería repercutir en un mejor pronóstico a largo plazo. El tratamiento estándar de los síntomas axiales en los pacientes con espondilitis anquilosante ha incluido los AINES y los programas de ejercicios.

Los AINES son bastante eficaces en los pacientes con EA. Una favorable respuesta a éstos se ha establecido como un criterio diagnóstico para las espondiloartritis, y la no respuesta podría identificar a un grupo de pacientes con peor pronóstico.

La experiencia clínica sugiere que los pacientes con enfermedad activa deberían de tomar continuamente AINES, a la dosis que consiga controlar el dolor y la rigidez. Algunos investigadores, han incluso propuesto que la toma continuada de AINES podría retrasar la progresión radiológica al cabo de 2 años (32). Sin embargo, los AINES, incluyendo los inhibidores de la COX-2, producen daño a nivel gastrointestinal y aumentan el riesgo cardiovascular, lo que restringe su uso. Aun así, aproximadamente la mitad de los enfermos presentan un control insuficiente de los síntomas con la toma sola de AINES (49).

El uso de DMARDs (*Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs*) para el tratamiento de la enfermedad axial en las espondiloartritis ha sido bastante desalentador. Los tratamientos que son eficaces en la disminución de la actividad de la enfermedad y en enlentecimiento de la progresión de la artritis reumatoide han fracasado en los pacientes

con espondiloartritis, sobre todo en aquellos con afectación axial. La sulfasalazina mejora la artritis periférica que se asocia a las espondiloartritis, pero no el dolor axial (49).

La introducción de los anti-TNF ha sido el hito más relevante acontecido en los últimos años en el tratamiento de la espondilitis anquilosante. Cuatro fármacos están actualmente aprobados en este contexto: infliximab, etanercept, adalimumab y golimumab. Un quinto fármaco, el certolizumab, está todavía en fase de aprobación y un anticuerpo inhibidor de la interleucina 17 (IL-17), llamado secukimumab, podría también ser eficaz. Recientemente, se han presentado datos favorables de fármacos biosimilares de anti-TNF- α .

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se administra por vía intravenosa a una dosis de 3-5 mg/kg/6-8 semanas (la dosis aconsejada en la ficha técnica es 5 mg/kg/6-8 semanas).

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se administra por vía subcutánea a una dosis de 40 mg/15 días.

Etanercept es una proteína de fusión de 75 KD que se une y bloquea el receptor de TNF, de administración subcutánea, a una dosis de 50 mg semanales o 25 mg dos veces por semana.

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea el TNF, de administración subcutánea, en dosis mensual de 50 mg.

El tratamiento con anti-TNF debiera administrarse, de acuerdo con las recomendaciones de 2010 de ASAS/EULAR, a aquellos pacientes con elevado índice de actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento convencional (AINES en la enfermedad axial +/- salazopirina en la enfermedad periférica) (51).

El cambio a un segundo anti-TNF podría ser beneficioso especialmente en aquellos pacientes que han presentado pérdida de respuesta al previo. No existe todavía

evidencia que justifique el uso de otras terapias biológicas en el paciente con espondilitis.

Se ha documentado que la inflamación espinal valorada por resonancia mejora sustancialmente después del tratamiento con terapia anti-TNF. La progresión radiográfica (fundamentalmente la neoformación ósea) parece no ser inhibida o modificada por los fármacos anti-TNF, pero tampoco existe evidencia de que la formación de sindesmofitos se acelere.

Con las antiguas recomendaciones, la terapia anti-TNF debía de administrarse a pacientes con índice de actividad elevado persistentemente a pesar de los tratamientos convencionales; actualmente, no hay evidencia que apoye el uso previo o concomitante con el anti-TNF de un fármaco del grupo de los DMARDs.

La tasa de permanencia con el mismo fármaco después de un año de tratamiento con anti-TNF en pacientes con EA es superior a la de los pacientes con AR. Existe evidencia de que la eficacia de la terapia anti-TNF persiste a lo largo de los años.

2.2. - RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

2.2. a - Introducción

Se han documentado alteraciones funcionales y morfológicas a nivel vascular que apoyan la hipótesis de que existe una aterosclerosis acelerada en las espondiloartritis. La inflamación parece desempeñar un papel fundamental, influyendo tanto en los factores de riesgo clásicos (perfil lipídico y sensibilidad insulínica, entre otros) como directamente sobre el proceso de daño y disfunción endotelial, que conduce a la aterogénesis (53-56).

Diversos trabajos en AR postulan que la supresión de la inflamación con fármacos modificadores de la actividad reumática y/o con terapias biológicas podría ejercer un efecto favorable sobre el riesgo cardiovascular. Aunque este tipo de evidencia es menor en la espondiloartritis, existen pocas dudas de que es importante un buen control de la inflamación y de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos.

Un reciente trabajo firmado por Papagoras et al. (57) analizó exhaustivamente los artículos publicados previamente en la literatura médica acerca de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con espondiloartropatías, particularmente espondilitis anquilosante y artropatía psoriásica, tratando de establecer un nexo de unión entre inflamación y aterogénesis. La conclusión de los autores es que hasta que grandes estudios prospectivos, con suficiente seguimiento confirmen si efectivamente la supresión de la inflamación contribuye a reducir el riesgo cardiovascular de estos pacientes, este concepto no debe de permanecer solamente como un supuesto teórico, sino que el reumatólogo debe abordar el riesgo cardiovascular como otra manifestación extraesquelética más y no asumir que es cometido de otros especialistas, y obviar su diagnóstico y seguimiento.

2.2. b - Mortalidad

Diversos estudios publicados entre 1965 y 2011 han tratado de describir el riesgo de mortalidad y las causas de la misma en los pacientes con EA (58-67); la mayor parte de estos estudios muestran un mayor ratio de mortalidad estandarizada en comparación con la población general para los pacientes con espondilitis, entre 1,32 y 1,8. Excluyendo las estimaciones que tienen en cuenta a los pacientes tratados con radioterapia, que puede aumentar la mortalidad debido a neoplasias secundarias, el ratio de mortalidad estandarizada sigue siendo mayor que en la población general en la mayoría de los estudios.

Los AINES han sido el tratamiento de elección en la EA durante mucho tiempo por lo que es difícil ponderar si pueden haber contribuido y cuánto al incremento en el riesgo de mortalidad en espondilitis a lo largo de los años, particularmente si tenemos en cuenta el amplio número de eventos adversos que producen, incluyendo los cardiovasculares. Un reciente estudio (67) establece como factores de riesgo para mayor mortalidad en EA la presencia de PCR elevada, el retraso diagnóstico y el uso infrecuente de AINES. Esto refleja probablemente que los efectos de la inflamación sobrepasan con creces a los potenciales efectos adversos de los fármacos empleados en su tratamiento.

Si nos centramos en las causas de muerte de los pacientes con EA, la principal es la enfermedad cardiovascular en todos los estudios, seguida de las neoplasias malignas. Comparado con la población general, el ratio de mortalidad estandarizado por causas cardiovasculares es mayor para los pacientes con EA, entre 1,22 y 1,4. Algunas de las causas de muerte cardiovascular en estos enfermos son los trastornos de conducción, las valvulopatías aórticas y las miocardiopatías, que pudieran también ser manifestaciones propias de la espondilitis anquilosante (68). Sin embargo, ningún estudio establece una

clara distinción entre las causas de muerte directamente relacionadas con la espondilitis y las que no lo están. De este modo, no se sabe ciertamente si el aumento de mortalidad cardiovascular en los pacientes con EA debe atribuirse exclusivamente a manifestaciones cardíacas de la EA o bien también se debe a un aumento de riesgo cardiovascular relacionado con la aterosclerosis.

2.2. c – Morbilidad

Se han publicado varios artículos comunicando una mayor morbilidad cardiovascular en los pacientes con EA comparada con la población general. Han et al. (69), analizando una gran base de datos que incluía 1.800 pacientes con EA, describieron que estos enfermos tenían con más frecuencia enfermedades cerebrovasculares, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, dislipemia e hipertensión que los controles. Los respectivos ratios de prevalencia (con sus respectivos intervalos de confianza) para los pacientes con EA comparados con los 100 pacientes tomados como control son de:

- 1,7 (1,2-2,6) para el fallo cardíaco congestivo
- 1,7 (1,3-2,3) en el caso de la enfermedad cerebrovascular
- 1,6 (1,2-2,2) para la enfermedad arterial periférica
- 1,3 (1,1-1,4) en la hipertensión arterial
- 1,2 (1,1-1,3) en el caso de la dislipemia
- 1,2 (1,0-1,5) para la cardiopatía isquémica

En el análisis de otra base de datos que incluía 8.616 pacientes con espondilitis, la EA estaba también asociada con un significativo aumento de riesgo cardiovascular. Los ratios de prevalencia estandarizados con un intervalo de confianza del 95% son de: 1,37 (1,31-1,44) para cardiopatía isquémica, 1,34 (1,26-1,42) para la insuficiencia cardíaca congestiva y 1,25 (1,15-1,35) en el caso de la enfermedad

cerebrovascular (70).

En un pequeño estudio retrospectivo de Sukenik et al. (71) se encontró que la prevalencia global de las complicaciones cardiovasculares de la espondilitis era de un 42,5%, mientras que la cardiopatía isquémica era del 17,5% (siete pacientes). Cuatro de estos siete pacientes no tenían ninguna otra manifestación cardíaca. Entre los controles, 40 pacientes, la prevalencia de cardiopatía isquémica fue del 12,5%. En un cuestionario realizado a pacientes con EA, la prevalencia del infarto de miocardio se estimó en un 4,4% y el *odds ratio ajustado* (intervalo de confianza del 95%) para la población fue de 3,1 (1,9-5,1) (72). Por último, en otro reciente estudio de cohortes con 935 pacientes con EA, el ratio estandarizado de mortalidad (calculado tomando como referencia los datos de la población local) fue significativamente mayor para la cardiopatía isquémica [2,20 (1,77-2,70)], para la hipertensión [1,98 (1,72-2,28)] y para la diabetes mellitus [1,41 (1,10-1,78)]; sin embargo, el ratio para infarto de miocardio no estaba elevado (73). De cualquier modo, las espondiloartropatías han demostrado ser un factor predictor independiente de los demás factores de riesgo cardiovascular, incluso mayor que éstos, para padecer coronariopatía precoz que precise by-pass (74).

Teniendo en cuenta todo lo anteriormente citado, parece existir un aumento de la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con espondilitis, lo que probablemente contribuye a un aumento de la mortalidad.

2.2. d - Factores de riesgo clásicos

Tabaco: el tabaco se define como un factor de riesgo cardiovascular dosis dependiente para el desarrollo de aterosclerosis. El exceso de mortalidad de origen cardiovascular en la EA podría ser explicado si el tabaquismo fuese más prevalente en los pacientes con EA, o si el fumar fuese un factor de riesgo para una acelerada morbilidad cardiovascular en comparación con la población general (75). Averns et al. no encontraron

una diferencia significativa entre fumadores y no fumadores, independientemente de la edad de comienzo de la espondilitis y la duración de ésta; de este modo parecería no existir relación entre el tabaquismo y la aparición de EA (76). Sin embargo, el fumar se asociaba con un peor pronóstico clínico, funcional y radiológico en los pacientes con EA. Doran et al. confirmaron la relación entre el tabaco y el peor pronóstico funcional en EA (77). Dos pequeños estudios posteriores indican que los pacientes con EA fuman aproximadamente el doble que la población general (78, 79).

Lípidos: un perfil lipídico aterogénico es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (75); en particular, unos altos niveles de colesterol total, un aumento de la relación colesterol total/HDL-colesterol (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad), los altos niveles de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de lipoproteína A, así como los bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) están asociados con un aumento de la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en la población general (80, 81). El LDL-colesterol (colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad) y el HDL-colesterol pueden ser divididos en subfracciones por densidad (82): LDL3 tiene una mayor densidad que la LDL2; y la LDL2, que la LDL1. Los altos niveles de LDL3 están fuertemente asociados con aterosclerosis; de igual modo, el HDL2 tiene una densidad menor que HDL3, y se piensa que tiene un mayor efecto protector frente la aterosclerosis. Aparte del estudio de Han et al. (69) que mostraba que los 1.843 pacientes con EA de base presentaban hiperlipemia comparados con los no espondilíticos (28 % vs 23%), varios estudios (la mayor parte, con un número pequeño de participantes) han establecido comparaciones entre el perfil lipídico de los pacientes en comparación con los sanos, con resultados variables (57). Sin embargo en un reciente metaanálisis del perfil cardiovascular de pacientes con EA se estimó, combinando todos los estudios, que los pacientes con EA presentaban unos niveles menores de colesterol

total, HDL-colesterol y triglicéridos comparados con los controles, pero no mostrando diferencias en el LDL-colesterol ni en el índice aterogénico (83). Además, otros estudios han observado que los niveles lipídicos en los pacientes con EA se correlacionaban con una actividad clínica importante o con unos marcadores inflamatorios de laboratorio muy aumentados (84, 85) y que las diferencias entre los niveles lipídicos de pacientes y controles desaparecían tras la corrección por los parámetros de inflamación (86).

Diabetes Mellitus (DM): en el estudio de Han et al. (69), la DM no era más prevalente. En el metanálisis de Mathieu et al. (83) los niveles de glucosa eran comparables con los del grupo control. Por el contrario, Bremander et al. observaron un aumento de la prevalencia de DM en su cohorte de pacientes con EA en comparación con la población general (73). En consecuencia la asociación de la EA con la DM persiste controvertida.

Hipertensión Arterial (HTA): Bremander et al. objetivaron en sus 935 pacientes con EA del sur de Suecia, que la HTA era el doble de frecuente (73). El estudio epidemiológico de mayor tamaño proviene de Tailandia, donde se observó también un aumento en la prevalencia de la HTA (16 % de los 11.701 pacientes con EA y un 11% de las 58.505 personas sin EA) (87). En el metaanálisis de Mathieu et al (83) anteriormente mencionado, no se encontraron diferencias significativas en los componentes del síndrome metabólico a excepción del HDL-colesterol.

Índice de masa corporal (IMC): un índice de masa corporal alto está asociado con un aumento de la mortalidad, especialmente de causa cardiovascular, pero la espondilitis anquilosante se relaciona con un bajo IMC, por lo que no es un factor de riesgo cardiovascular en este subgrupo (75).

Homocisteína: la hiperhomocisteinemia (definida como una homocisteína mayor de 15 micromoles/L) es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Un aumento de los niveles de homocisteína puede el ser resultado de defectos genéticos en los enzimas involucrados en su metabolismo o en deficiencias de vitamina B6, B12, folato, o de medicaciones como metotrexato y salazopirina (88-90). En un estudio ésta fue significativamente más prevalente en los pacientes con EA que en el grupo control y su presencia se correlacionaba con una peor función y una mayor VSG (91). En otro estudio, los pacientes con EA tenían también unos niveles mayores de homocisteína comparados con los controles y los niveles de homocisteína eran mayores en aquellos pacientes que tomaban sulfasalacina, con o sin metotrexato, comparados con aquellos que recibían sólo AINES. Sin embargo, en este estudio, la homocisteína no se correlacionaba con el nivel de actividad de la enfermedad (92).

Actividad Física: la EA está asociada con un lento deterioro de la función física a lo largo del tiempo. Otros factores que contribuyen a la disminución de la actividad física son la edad avanzada, el inicio precoz de la enfermedad, un nivel educacional bajo, el sexo femenino, la presencia de artritis periférica, el tabaquismo, los niveles elevados de dolor, la presencia de depresión y la ansiedad. Por el contrario, un mejor soporte social y la realización frecuente de ejercicios de espalda se asocia con una mejoría de la capacidad funcional a lo largo del tiempo en los pacientes con EA (5).

2.2. e - Inflamación como factor de riesgo cardiovascular

La inflamación es un desencadenante de enfermedad cardiovascular, bien directamente, como un factor de riesgo independiente, o indirectamente, influyendo en los factores de riesgo clásicos. Por otro lado, la aterosclerosis acelerada aumenta la morbilidad cardiovascular en los pacientes con EA. Como consecuencia de todo lo anterior, la inflamación es clave en los mecanismos que explican esta aterosclerosis acelerada, contribuyendo en todas las etapas del proceso aterogénico: formación precoz de ateromas, inestabilidad de la placa y formación de trombos (93).

En la población general, se ha observado que pequeños aumentos en la proteína C reactiva circulante, medidos con PCR ultrasensible se asocian a un aumento del riesgo cardiovascular (94). De este modo los altos niveles de inflamación sistémica característicos de los procesos articulares inflamatorios, se asociarían a una aterosclerosis acelerada. Un estudio de cohortes prospectivo en afectados de poliartritis inflamatoria, los niveles basales de PCR fueron un factor predictivo de futuras muertes de causa cardiovascular, independientemente de la presencia o no de otros marcadores de severidad (95).

Los potenciales mecanismos por los que la alta inflamación contribuye a una acelerada aterosclerosis incluyen (96, 97) el desarrollo de disfunción endotelial, la activación de la cascada de la coagulación, la inducción de dislipemia secundaria, el aumento de la vulnerabilidad de la placa y el incremento de la calcificación de las arterias coronarias.

Las complejas interacciones que existen entre los factores de riesgo cardiovascular clásicos y nuevos marcadores, hacen que sea difícil establecer la contribución relativa de cada uno de ellos. A pesar de todo, existen estimaciones de lo que contribuiría cada factor clásico al riesgo total; así, se ha calculado que los factores

clásicos explicarían un 80% del riesgo cardiovascular en los pacientes sin artritis reumatoide, pero sólo un 40% en pacientes con ella, sugiriendo que otros factores no clásicos o nuevos, realizan una importante contribución a este exceso de riesgo (98).

2.2. f- Resistencia insulínica y riesgo cardiovascular

La resistencia a la insulina (RI) es un trastorno metabólico caracterizado por una respuesta biológica atenuada a la acción de esta hormona, que tiene como consecuencia una disminución en la captación de la glucosa por las células del músculo y del tejido adiposo, una disminución en la producción hepática de glucógeno y un aumento en la producción hepática de glucosa. En la mayoría de los casos, este hecho conduce a un incremento en la secreción de insulina para compensar la elevación progresiva de los niveles de glucosa circulante (hiperinsulinismo compensatorio). Esta situación explica por qué el rasgo más característico de la RI es el incremento en la concentración de insulina, ya sea en condiciones de ayuno o como respuesta a un esfuerzo (99).

La resistencia a la insulina se puede determinar directamente si se evalúa la respuesta fisiológica a la acción de una infusión de insulina exógena que promueve la captación de glucosa en los tejidos insulino-dependientes y, de manera indirecta, a través de la relación glucosa insulina en el estado de ayuno o después de haber recibido un estímulo por vía oral o intravenosa (100).

El índice HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) propuesto por Mathews et al. en 1985, es el método más utilizado para diagnosticar RI. Deriva de la interacción entre la función celular β y la sensibilidad a la insulina en un modelo matemático donde se utilizan las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno. El modelo se calibra con una función celular β del 100% y una resistencia a la insulina igual a la unidad, de acuerdo con la siguiente fórmula (100): $HOMA-IR = [\text{insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) \times \text{glucosa plasmática en ayuno (mmol/L)}] / 22.5$.

Otro método ampliamente difundido en la determinación de RI es el índice QUICKI (*Quantitative Insulin Check Index*) que se basa en un modelo logarítmico que también se calcula a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno mediante la siguiente ecuación (101): $QUICKI = 1 / [(\log \text{ insulina plasmática en ayuno } (\mu\text{U/ml}) + \log \text{ glucosa plasmática en ayuno (mg/dl)})]$.

En sentido estricto, QUICKI es una medida de sensibilidad insulínica y HOMA de resistencia insulínica, siendo el primero de ellos más exacto al ser transformado logarítmicamente. En la práctica, ambos se usan indistintamente como medidores de resistencia insulínica.

Se sabe desde hace décadas que la inflamación sistémica puede aumentar la insulinoresistencia a través de las acciones del TNF- α (102), mientras que el tratamiento con terapia anti-TNF- α en pacientes con enfermedades reumáticas mejora la insulinosensibilidad (103). Más aún, que la hiperinsulinemia es un componente del síndrome metabólico y juega un papel importante en la hipertensión. Todos ellos son factores asociados a la ECV (104).

2.2. g - El síndrome metabólico (SM)

El síndrome metabólico - conocido también como síndrome plurimetabólico, síndrome de resistencia a la insulina o síndrome X - se caracteriza por la presencia de insulinoresistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia, descenso del HDL-colesterol, presencia de LDL tipo B, aumento de ácidos grasos libres y lipemia postprandial) y obesidad. Es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales.

Supone un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico, aunque aún no se ha determinado con certeza el riesgo absoluto que confiere a las diferentes poblaciones. Múltiples evidencias demuestran la mayor probabilidad de desarrollar diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y progresión de la enfermedad cardiovascular existente de base en los pacientes que presentan un SM (105). Además, 2 estudios han documentado una mayor prevalencia de síndrome metabólico en pacientes con EA comparado con los controles (106,107). Por el contrario, un tercer estudio, no objetivó diferencias (108).

2.3. – ADIPOCINAS Y ATEROSCLEROSIS

El tejido adiposo blanco es un órgano endocrino que secreta una amplia variedad de sustancias llamadas adipocinas, que desempeñan un papel relevante en la fisiopatología de las enfermedades reumáticas y cardiovasculares.

La acumulación de grasa visceral asociada con la disregulación de las adipocinas, afecta tanto al desarrollo de la placa aterosclerótica como a la ruptura de la misma; cuando ésta se vuelve inestable y rompe, se establece un síndrome coronario agudo, que a su vez se agrava por el estado protrombótico y proinflamatorio inducido por las adipocinas (109-111).

La inflamación sistémica a su vez puede también inducir adipocinas tales como la leptina, la resistina o la visfatina y suprimir otras, como la adiponectina, con un efecto desfavorable en el metabolismo y el riesgo cardiovascular (112).

2.3. a - La leptina

La leptina es una hormona de 16 kDa no glicosilada que consta de un haz de 4 hélices- α perteneciente a la superfamilia de citoquinas de clase I. Es producida principalmente por los adipocitos y sus niveles circulantes se correlacionan con la cantidad de tejido adiposo blanco porque disminuye la ingesta de alimentos y aumenta el consumo de energía al actuar sobre núcleos hipotalámicos específicos.

Los niveles de leptina son en su mayoría dependientes de la cantidad de grasa corporal, pero su síntesis también está regulada por mediadores de la inflamación. Hay seis isoformas diferentes de receptores de leptina, pero sólo la isoforma larga es funcional. Varios tejidos pueden producir leptina y expresar sus receptores, incluyendo los del sistema cardiovascular, tales como los vasos sanguíneos y los miocardiocitos.

La expresión del gen de la leptina está regulada principalmente por la ingesta de alimentos, el estado energético, las hormonas, y los mediadores inflamatorios. La deficiencia genética en el gen que codifica la leptina o sus receptores provoca obesidad severa y diabetes mellitus (109).

La leptina está asociada con las enfermedades CV (**Figura 3**); de hecho, sus concentraciones elevadas en suero se relacionan con el infarto de miocardio y los accidentes cerebrovasculares, independientemente de los factores tradicionales de riesgo cardiovascular (113). Por otra parte, se ha propuesto que la leptina desempeña un papel patogénico en las placas de ateroma debido a su asociación positiva con la PCR y del receptor soluble de interleucina 6 (sIL-6R), dos mediadores inflamatorios implicados en la patogénesis de la aterosclerosis (114). Las acciones proaterogénicas de la leptina están sustentadas por varias observaciones experimentales que demuestran que esta adipocina induce la hipertrofia de células musculares lisas de los vasos y la producción de

metaloproteinasa de matriz 2 (MMP-2), que desarrolla acciones importantes en la ruptura de la placa. Además, la leptina podría estimular la remodelación vascular mediante el aumento de la producción de citocinas profibróticas y sabe también que aumenta la secreción de lipoproteín lipasas proaterogénicas, y la agregación plaquetaria e induce la expresión de la PCR en las células endoteliales de las arterias coronarias (109, 115) .

La leptina se ha asociado con enfermedades reumáticas debido a su capacidad para modular el metabolismo osteocartilaginoso. Esta idea está apoyada por varios estudios *in vitro* e *in vivo*, donde se objetivó que los niveles séricos de leptina eran mayores en pacientes con AR en comparación con los controles sanos (116). Varios autores sugieren que podría existir una correlación entre la actividad de la AR y los niveles de leptina (117) pues en pacientes sometidos a tratamiento con anti-TNF- α , existe una correlación positiva entre el índice de masa corporal de los pacientes y el nivel sérico de leptina (118), además de entre los niveles de leptina y la proteína de adhesión vascular celular 1 (VCAM-1).

El papel de la leptina en la EA no está todavía claro y los datos disponibles son contradictorios. Por ejemplo, algunos estudios no han encontrado ninguna correlación entre las concentraciones séricas de leptina y los marcadores de actividad de la enfermedad (119). Sin embargo, otros sí detectaron una asociación entre éstos y los niveles séricos de leptina, interleucina 6 (IL-6) y PCR (120). Además, también se ha demostrado que las células mononucleares de la sangre periférica de pacientes con EA expresan mayores cantidades de leptina que las de los controles (121) y que la administración exógena de leptina exagera más en ellos la producción de citoquinas proinflamatorias que en los sujetos sanos.

2.3 b - Visfatina

La visfatina, también llamada PBEF (*Pre-B-cell colony-Enhancing Factor*) o NAMPT (*Nicotin-AMide Phosphoribosyl-Transferase*), es una proteína de aproximadamente 471 aminoácidos y 52 kDa producida en el hígado, la médula ósea, el músculo y en menor medida en la grasa visceral. Se postula que la visfatina tiene propiedades miméticas a las de la insulina, sin embargo, el papel de esta adipocina en el metabolismo de la glucosa todavía no está claro (122).

Se ha observado que la visfatina está aumentada en la obesidad (123) y que los granulocitos y monocitos de los pacientes obesos producen cantidades más altas de visfatina que los de los sujetos delgados. Los macrófagos también producen visfatina, pero en menor medida (124).

El papel desempeñado por la visfatina en la aterosclerosis sigue siendo confuso, pero algunos estudios reconocen su participación en los procesos ateroscleróticos **(Figura 3).**

Las concentraciones séricas de visfatina son más altas en los pacientes con síndrome metabólico con placas ateroscleróticas carotídeas que en los sanos (125) y además, su expresión está incrementada en las placas sintomáticas, con respecto a las asintomáticas (126).

Las células espumosas macrófagicas de las lesiones ateroscleróticas coronarias producen visfatina y ésta aumenta la síntesis de factores inflamatorios tales como la interleucina 8 (IL-8), la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP-9) o el TNF- α (126). La PCR y los niveles de las subclases de lipoproteínas de baja densidad aterogénicas eran mayores en individuos con niveles más altos de visfatina en algunos estudios (127).

Todos estos datos sugieren por tanto que la visfatina juega un papel relevante en la progresión de la aterosclerosis, probablemente en relación con el hecho de que actúa como mediador inflamatorio y está involucrada en la desestabilización de la placa que sucede en los procesos aterogénicos complicados.

Los niveles séricos de visfatina también son mayores en los pacientes con AR que en comparación con los controles sanos (116). Debido a sus funciones proinflamatorias y catabólicas en la patogénesis de la AR, ahora está siendo estudiada como diana terapéutica potencial en esta enfermedad. Las concentraciones séricas y sinoviales de visfatina se asociaron con el grado de inflamación, con la actividad clínica de la enfermedad y con el mayor daño radiográfico articular (128). No obstante, los datos de los que disponemos no son concluyentes todavía: mientras un estudio que incluyó a pacientes con AR grave a tratamiento con anti-TNF- α (infliximab), mostró que los niveles de visfatina no estaban asociados con la inflamación o el síndrome metabólico, y que la infusión de infliximab no producía cambios significativos en los niveles de visfatina (129), otro estudio demostró que el tratamiento prolongado con anti-TNF- α reducía los niveles de visfatina (130).

2.3. c - Adiponectina

La adiponectina - también conocida como GBP28, apM1, Acrp30, o AdipoQ - es una proteína de 30 kDa compuesta por 244 aminoácidos, codificada en el brazo largo del cromosoma 3 (locus 3q27), con homología estructural al colágeno tipo VIII y X y al factor del complemento C1q.

Es secretada por los adipocitos que regulan el metabolismo energético del organismo, ya que estimula la oxidación de ácidos grasos, reduce los triglicéridos plasmáticos y mejora el metabolismo de la glucosa mediante un aumento de la

sensibilidad a la insulina. Además, inhibe las fases iniciales de la aterosclerosis reduciendo la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales, la transformación de macrófagos en las células espumosas, la expresión del factor de necrosis tumoral (TNF- α) y la proliferación celular en el tejido muscular liso. Diferentes estados de resistencia a la insulina, como la obesidad o la diabetes tipo 2, y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares se han asociado con una reducción de los valores de adiponectina plasmática (131).

La adiponectina circula en la sangre en grandes cantidades y como diferentes fórmulas moleculares (trímeros, hexámeros, y también formas 12-18-monómero) y constituye aproximadamente el 0,01% de las proteínas totales del plasma (132).

A diferencia de la mayoría de adipocinas, los niveles plasmáticos de adiponectina están disminuidos en la obesidad, la diabetes tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (133). Posee efectos favorables sobre las complicaciones metabólicas de la obesidad, la dislipemia, la esteatosis hepática de origen no alcohólico y varios tipos de cáncer (134). Se ha sugerido que la hipoadiponectinemia es un factor de riesgo independiente para la hipertensión y la dislipemia (135), incluso en ausencia de otros factores de riesgo de síndrome metabólico (136). Asimismo, se ha relacionado con la aterosclerosis inflamatoria, lo que significaría que unos niveles de adiponectina normales son necesarios para mantener un fenotipo no inflamatorio en la pared vascular.

La adiponectina podría regular muchos pasos en el proceso aterogénico, como las acciones antiapoptóticas en las células endoteliales y los efectos angiogénicos sobre la vasculatura. Además varios estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que la adiponectina actúa directamente sobre los cardiomiocitos, protegiendo al corazón de la lesión isquémica, la hipertrofia, la miocardiopatía y la disfunción sistólica. Además, los altos niveles de adiponectina en plasma están asociados con un menor riesgo de infarto de miocardio en

los hombres, un reducido riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con diabetes mellitus, y un menor riesgo de síndrome coronario agudo (137).

En contraste con lo que se ha descrito anteriormente, existen múltiples evidencias de que la adiponectina actúa como un factor proinflamatorio en las articulaciones y que podría estar implicada en la degradación de la matriz cartilaginosa. Los niveles de adiponectina parecen ser más altos en los pacientes con AR que en los controles sanos. Existe una correlación entre los niveles circulantes de ésta y la severidad de la AR (138). En los pacientes con AR sometidos a terapia anti-TNF (infliximab), el presentar un alto grado de inflamación fue un factor pronóstico independiente y se correlacionó de forma negativa con las concentraciones circulantes de adiponectina, mientras que los niveles bajos de ésta se correlacionaron positivamente con las características del síndrome metabólico, la dislipidemia y los niveles altos de glucosa en plasma, todos ellos reconocidos factores que contribuyen a la aterogénesis en la AR (139).

2.3. d – Resistina

La resistina, también conocida como ADSF (*ADipocyte-Secreted Factor*) o FIZZ3 (*Found in Inflammatory Zone 3*), fue descubierta en 2001 y propuesta como un posible vínculo entre la obesidad y la diabetes (140). Debe su nombre a su supuesto efecto sobre la inducción de la resistencia a la insulina. Es una proteína secretada por el tejido adiposo pero se ha encontrado también en los macrófagos, los neutrófilos, y en otros tipos celulares (141). Sus niveles séricos aumentan con la obesidad en ratones, en ratas y en seres humanos (142). Pertenece a una familia denominada “moléculas similares a la resistina (*Resistin-Like Molecules, RLM*)” que comprende distintas proteínas con diferentes patrones de expresión y efectos biológicos.

En modelos animales la resistina promueve la resistencia a la insulina, mientras

que en humanos no está del todo confirmado. Se observó que la producción de resistina en los ratones se limita a los adipocitos, mientras que en los seres humanos deriva principalmente de los monocitos circulantes y de los macrófagos (140, 143).

La resistina también desempeña importantes funciones reguladoras en la aterosclerosis y en las enfermedades cardiovasculares. Varios estudios sugieren que la resistina está implicada en la inflamación, la disfunción endotelial, la trombosis, la angiogénesis y la disfunción de células musculares lisas. Las enfermedades CV se acompañan de cambios en los niveles séricos de resistina, siendo significativamente mayores en los pacientes con angina inestable que en los que padecen angina estable o en los sujetos sanos. Los niveles de resistina están elevados en el síndrome coronario agudo y se ha planteado la hipótesis de que esto podría deberse a la liberación de resistina por la placa aterosclerótica durante su ruptura (144). Recientemente, también se ha comprobado el papel de la resistina en la modulación de las lipoproteínas de baja densidad en suero (145).

Existen varias evidencias de que la resistina parece estar involucrada en la patogénesis de la AR. Se han observado niveles aumentados de esta adipocina en el líquido sinovial de los pacientes con AR en comparación con pacientes con enfermedades reumáticas no inflamatorias (141, 146-148).

Los niveles séricos de resistina se asocian con la actividad de la enfermedad (DAS28) y con la elevación de los reactantes de fase aguda (PCR) (149). Bokarewa et al. han demostrado que la resistina induce y es inducida por varias citoquinas proinflamatorias, tales como el TNF- α o IL-6, en las células mononucleares de la sangre periférica a través de la vía del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$); lo que indica que puede aumentar su propia actividad por un mecanismo de retroalimentación positiva (150). El aumento de la resistina en el suero de pacientes con artritis reumatoide se correlaciona tanto con la PCR como con

el DAS28, lo que sugiere un papel de ésta en la patogénesis de la AR (149). González-Gay et al. han confirmado esta asociación y han demostrado que la terapia anti-TNF- α (infliximab) produce una rápida reducción de sus niveles séricos (151).

En un estudio muy reciente se han documentado unos niveles séricos basales altos de resistina en pacientes con EA en comparación con sujetos sanos, orientando a que la resistina podría tener también un papel en la patogénesis de la EA (152), al igual que sucede en la AR.

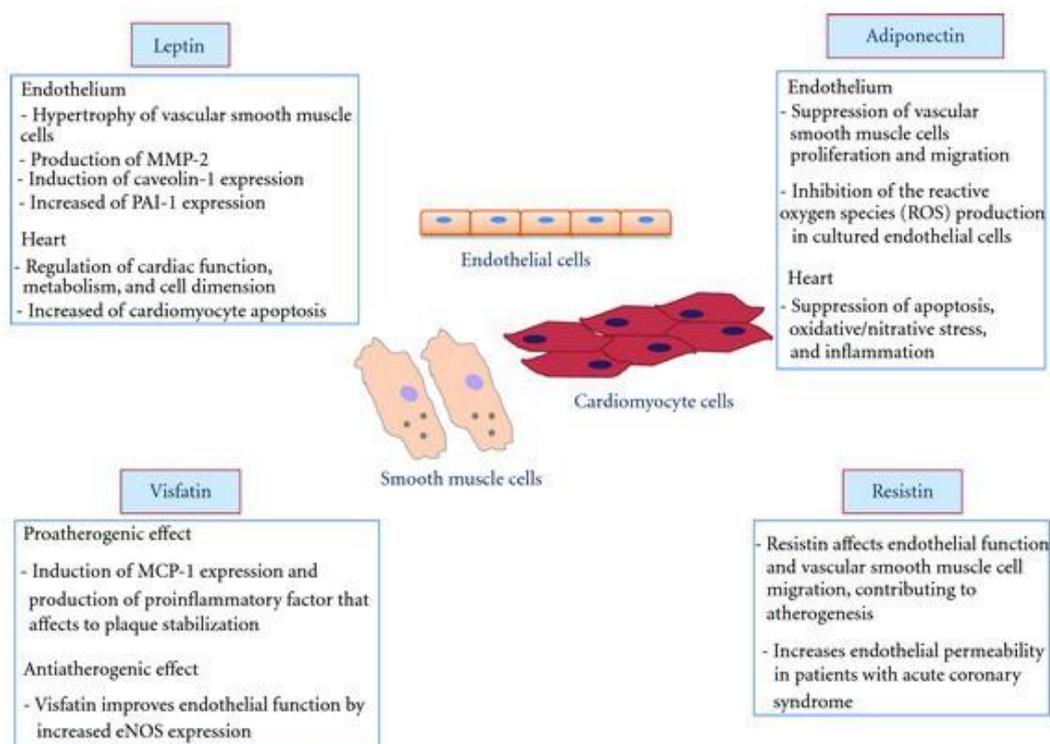


Figura 3: representación esquemática de la implicación de la leptina, adiponectina, resistina y visfatina en la aterosclerosis (reproducido de Scotece et al., *Mediators of Inflammation* 2012;2012:125458).

2.3 e – Apelina

La apelina es un péptido bioactivo con diversas acciones fisiológicas mediadas por su unión al receptor específico APJ, una proteína G con 7 dominios transmembrana aislada de extractos de estómagos bovinos en 1998. Es secretada como una preproteína inmadura de 77 aminoácidos y es troceada por una proteasa en varias partes C' terminales (apelina-13, apelina-17 y apelina-36); estas isoformas tienen distintas actividades, siendo la isoforma más corta la que parece unirse de un modo más fuerte al receptor APJ. El receptor APJ tiene una secuencia parecida a la del receptor tipo I de la angiotensina II, pero no se une a la angiotensina II. Tanto la apelina como su receptor, son expresados en muchos tejidos periféricos y regiones cerebrales, particularmente en el hipotálamo. La apelina media en una gran cantidad de procesos fisiológicos, incluyendo la regulación de funciones cardiovasculares, la homeostasis de fluidos, el eje adipo-insular y la angiogénesis. La apelina produce un efecto hipotensor, que es resultado de la activación intracelular de la óxido nítrico sintetasa, y también produce vasoconstricción, a causa de la contracción de las células del músculo liso vascular (153). Los niveles plasmáticos de apelina y la expresión de APJ están claramente modulados en pacientes con fallo cardíaco (154); se ha descrito que tiene un efecto inotrópico positivo en estudios *in vitro* e *in vivo* (155, 156) y que pudiera jugar un papel en la homeostasis de los fluidos, la estimulación de gastrina y la respuesta inmune. Por otro lado la apelina se expresa y se libera en los adipocitos durante el ayuno y retroalimentan a factores como la insulina, pudiendo actuar como una adipoquina (153). Por estas razones, la apelina está siendo estudiada en el contexto de la enfermedad metabólica. En pacientes con diabetes tipo 2, las concentraciones plasmáticas de apelina se incrementan (157).

El efecto vasodilatador de la apelina parece ser más importante en presencia de

un endotelio activado: a nivel cardiaco, como se ha referido previamente tiene un potente efecto inotrópico positivo, es vasodilatadora y mejora la eficiencia de miocardio (158). Estudios anteriores también han demostrado que se comporta como un inductor angiogénico potente, lo que contribuye al desarrollo de una red vascular en el tejido hipóxico (159); además, es un potente regulador antioxidante en los miocardiocitos contra el estrés oxidativo de la insuficiencia cardíaca (160). Otros estudios sugieren que frena la progresión de la fibrosis y preserva la función contráctil durante los episodios de descompensación cardíaca (161).

La disfunción endotelial representa la fase temprana de la aterosclerosis, que está típicamente asociada a enfermedades sistémicas inflamatorias como la AR. Di Franco et al. analizaron su valor en la AR precoz y vieron que se encontraba disminuída, pero que su valor no se alteraba con el tratamiento con DMARDs (162).

2.4. INFLAMACIÓN Y ANGIOGÉNESIS: LAS ANGIOPOYETINAS

El endotelio vascular conforma una superficie no trombogénica que controla la entrada y salida de plasma y leucocitos del torrente circulatorio. Es una de las superficies internas corporales más grandes y puede ser considerada como un órgano. El endotelio inactivo tiene una tasa de recambio que varía entre meses y años, y sólo prolifera después de la activación angiogénica (163).

Los mecanismos que controlan el endotelio inactivo todavía no se conocen completamente. De cualquier modo, la pérdida del estado de inactivación es una de las características comunes de diferentes procesos como la inflamación, la reestenosis, la angiogénesis y varios tipos de vasculopatía. Podría existir un mecanismo patogénico común que uniese estas diferentes enfermedades con la activación de las células endoteliales. Recientes investigaciones indican que moléculas estructurales de los vasos también tienen un papel relevante en el control de las funciones de homeostasis vascular en

el endotelio inactivo. Entre éstas, el ligando Tie2 de la Ang-2 tiene un papel esencial en controlar la sensibilidad del endotelio a citoquinas exógenas.

El sistema de unión entre la angiopoyetina y su receptor ligando Tie tiene un papel clave en la regulación de la integridad de los vasos y su estado de inactividad. Además de su importancia en la angiogénesis, es un regulador fundamental en numerosas enfermedades, incluyendo las enfermedades reumáticas. La activación de Tie2 a través de angiopoyetina 1 (Ang-1) es necesaria para mantener en inactividad el endotelio. Las funciones agonistas de Ang-1 están antagonizadas por Ang-2, inhibiendo el sistema de activación Ang-1-Tie2. Ang-2 desestabiliza el endotelio inactivo y lo lleva a responder a estímulos exógenos, facilitando de este modo las acciones de las citoquinas inflamatorias (TNF e IL-1) y angiogénicas (factor vascular de crecimiento endotelial). Curiosamente, Ang-2 se expresa pobremente en el endotelio no activo y mucho más fuertemente tras la activación endotelial. Por otra parte, el almacenamiento de Ang-2 en los cuerpos de Weidel-Palade de las células endoteliales, desde donde se puede liberar rápidamente, sugiere la existencia de un papel de Ang-2 en el control del rápido proceso adaptativo vascular y que Ang-2 sea un regulador dinámico del eje Ang- Tie2, que de este modo controlaría la activación endotelial (164).

La activación del endotelio vascular origina la expresión de moléculas de adhesión, la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y VCAM-1 en los lugares de inflamación, así como de los marcadores tumorales endoteliales (TEMs) en los vasos tumorales (165, 166). La expresión de Ang-2 está regulada por varias citoquinas, como el factor de crecimiento fibroblástico 2, el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular o el TNF, que ejercen un efecto trófico sobre el endotelio y por señales ambientales, como la hipoxia, los niveles altos de glucemia o los superóxidos (167). La liberación de Ang-2 genera una rápida desestabilización del endotelio, sugiriendo que Ang-2 ejerce una función autocrina negativa sobre la inactividad del endotelio (168, 169). Por

otra parte, Ang-2 desencadena una respuesta inflamatoria al activar el endotelio e inducir la permeabilidad (170). El estado quiescente del endotelio se mantendría por un sistema de señales ente Ang-1-Tie2, en el que la relación existente entre Ang-1 y Ang-2 estaría a favor de Ang-1 debido a una regulación a la baja de Ang-2. Tras la activación de las células endoteliales, la Ang-2 almacenada en los cuerpos de Weidel-Palade es rápidamente liberada y se aumenta su producción variando la relación entre Ang-1 y Ang-2, a favor de esta última; esto desestabilizaría el endotelio y lo haría más reactivo a otras citoquinas. En ausencia de otros estímulos el endotelio volvería a un estado inactivo. La presencia de otros estímulos exógenos, como el TNF o el VEGF, induce una respuesta inflamatoria y angiogénica, y adicionalmente, una sobreexpresión de Ang-2. Fisiológicamente los niveles circulantes de Ang-1 en adultos sanos exceden los niveles de Ang-2, para así contrarrestar los potenciales efectos deletéreos de la liberación de Ang-2.

Así pues un factor clave en la activación endotelial es la Ang-2, que causa una desestabilización vascular, haciendo que el endotelio responda al estímulo ejercido por la inflamación y las citoquinas angiogénicas (164, 171). Un estudio realizado en la sinovial de pacientes con AR precoz mostró que, tanto Ang-2 como su mRNA (ácido ribonucleico mensajero), se encontraban elevadas (172). Ang-2 está también elevada en pacientes hipertensos, en particular en aquellos con aterosclerosis, reflejando activación endotelial (173). Westra et al. en un trabajo realizado con 176 pacientes con AR precoz, observaron que los marcadores de activación endotelial (Ang-2 y el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular) estaban altamente correlacionados con la inflamación y la actividad de la enfermedad, pero no con la progresión radiológica.

Ang-2 podría ser un factor predictivo para el desarrollo de enfermedades CV, ya que sus niveles se encontraban significativamente más elevados en los pacientes con estas patologías que en aquellos sin ella. (174).

En resumen, los mediadores que se producen y operan en los lugares donde hay

inflamación, como es la sinovial en las artritis crónicas, tienen un efecto sistémico. En el hígado, inducen la producción de reactantes de fase aguda, como la PCR, el amiloide A sérico y los factores de coagulación; además alteran el metabolismo lipídico, produciendo un empeoramiento del balance HDL/LDL. En el tejido adiposo y los músculos, la insulinoresistencia se encuentra aumentada. El endotelio resulta dañado como consecuencia de la alteración del perfil lipídico, siendo activado así con la ayuda de las citoquinas circulantes y atrayendo a células inflamatorias, que promueven y perpetúan la respuesta inflamatoria. Todo este proceso redundará en la formación de ateroma y, al estar asociado a un estado procoagulante, el riesgo de trombosis se incrementa.

2.5. EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTIRREUMÁTICO SOBRE EL RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADO A LA ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Actualmente se ha demostrado que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria de la arteria (175), y por tanto, sería de esperar que el tratamiento antirreumático-antinflamatorio, tuviese un efecto favorable sobre el riesgo cardiovascular en los pacientes con EA.

La terapia con fármacos inhibidores del TNF en AR reduce un 20-50% el riesgo cardiovascular, aunque todavía no se han publicado ensayos clínicos que tengan como objetivo primario la reducción de éste. En la EA este tipo de estudios probablemente no son factibles porque necesitarían gran cantidad de pacientes y varios años de seguimiento.

El espesor intima-media carotídeo (EIMc) está validado como un marcador de riesgo cardiovascular y de aterosclerosis subclínica. Son necesarios más estudios que investiguen el efecto del tratamiento anti-TNF en la progresión del EIMc. Un primer

estudio piloto demostró una disminución de la progresión del EIMc en 12 pacientes con EA tratados con anti-TNF- α frente a 7 pacientes no tratados con anti-TNF- α (176). Además, este grupo también ha demostrado recientemente que la terapia anti-TNF- α mejora la elasticidad de la aorta (177). Un estudio controlado en 15 pacientes con EA reveló que, en comparación con los controles sanos, la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio en la piel (capilares del lecho ungueal del tercer dedo) estaba alterada en los pacientes con EA al inicio del estudio y que mejoraba significativamente después del bloqueo del TNF (178). Otro grupo encontró resultados similares utilizando el flujo mediado por vasodilatación de la arteria braquial después de 12 semanas de tratamiento con anti-TNF en 12 pacientes con EA (179).

Hasta el momento, tres estudios han analizado el efecto bloqueo del TNF- α en el perfil lipídico de la EA con resultados dispares. Éstos no mostraron efecto en dos estudios, uno después de 6 meses de terapia en 32 pacientes (180) y el otro, tras 14 semanas de tratamiento en 34 pacientes (181). En el tercero de los estudios se mostró una modesta mejoría del perfil lipídico, después de 6 meses de terapia en 26 pacientes (182).

En resumen, el tratamiento antirreumático efectivo parece tener efectos favorables sobre la aterosclerosis preclínica y sobre los factores de riesgo cardiovascular en la EA, pero faltan estudios que tengan a la reducción de riesgo cardiovascular como objetivo primario.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

3.- JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los pacientes con espondilitis anquilosante tienen una aterosclerosis acelerada y un mayor riesgo de síndrome metabólico en comparación con los sujetos sanos (93, 183, 184, 83), siendo la enfermedad cardiovascular la primera causa de muerte en esta población (75, 72).

La resistencia insulínica, la inflamación sistémica y la disfunción endotelial, son clave en el desarrollo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con artritis reumatoide (AR) y ésta es el prototipo de enfermedad inflamatoria crónica con aterogénesis acelerada (185-188).

Se sabe que la alteración de la función endotelial es un paso crítico y precoz en el desarrollo de aterosclerosis en los pacientes con AR y se postula, que estos mismos mecanismos sean los implicados en el caso de la enfermedad cardiovascular asociada a la EA (184, 189, 178).

Los fármacos antagonistas del TNF- α se utilizan para el tratamiento de ambas patologías (190-192). La resistencia insulínica, favorece la disfunción endotelial y se ha documentado que el tratamiento con anti-TNF- α mejora dicha disfunción y la resistencia insulínica en la AR (187), pero aún no se conoce bien su efecto sobre los pacientes con EA.

En los individuos con enfermedades inflamatorias crónicas reumáticas, los adipocitos y los macrófagos producen adipocinas (leptina, visfatina, adiponectina, resistina y apelina), que son unas sustancias bioactivas implicadas en la regulación de la inflamación sistémica (193, 194, 115).

Se dispone de poca información acerca de los valores de las adipocinas en los pacientes con EA tratados con anti-TNF- α y de si éstas están implicadas en los mecanismos que conducen a la aterogénesis acelerada.

La leptina es un factor proinflamatorio derivado de los adipocitos que interviene en la cascada de las citocinas, vinculando los procesos inmunes e inflamatorios del sistema neuroendocrino (195, 116). Se han encontrado aumentados los niveles séricos de leptina en los pacientes con AR en comparación con los controles sanos (196). Sin embargo, los resultados en pacientes con EA son contradictorios (197).

La visfatina es una adipocina con función insulinomimética (198) que se ha vinculado con la inflamación (199, 132). También, al igual que sucede con la leptina, sus valores circulantes son mayores en los pacientes con AR que en los controles sanos (200), si bien en la EA el conocimiento es reducido.

La adiponectina aumenta la oxidación de los ácidos grasos y reduce la síntesis de glucosa en el hígado y otros tejidos, ejerciendo una función protectora contra las enfermedades cardiovasculares y la obesidad. Sin embargo, a diferencia de lo hallado en pacientes sin patología reumatológica inflamatoria, esta adipocina actúa como un factor proinflamatorio en las articulaciones inflamadas, promoviendo la degradación de la matriz. Los niveles de adiponectina se han encontrado aumentados en los pacientes con AR en comparación con los controles sanos (196), pero en los afectados con EA los resultados son contradictorios.

La resistina es un mediador derivado de los adipocitos implicado en la insulinoresistencia de la diabetes mellitus tipo II, pero recientemente se ha comprobado que también desempeña un papel importante en la inflamación (141, 147). Se han descrito niveles altos de resistina en el líquido sinovial de pacientes con AR (148). Nuestro grupo encontró una correlación positiva entre la PCR y los valores de resistina en pacientes con AR severa refractaria a terapia convencional tratada con infliximab (151). Además, describimos por primera vez que el bloqueo del TNF- α producía una reducción rápida de los niveles de resistina en pacientes con AR severa (151). La información sobre resistina en pacientes con EA a tratamiento con agentes anti-TNF- α es limitada.

La apelina es otra adipocina asociada al riesgo cardiovascular, ya que provoca la relajación de las células musculares lisas de la pared arterial, promoviendo la liberación de óxido nítrico. Los niveles bajos de apelina se han asociado con niveles elevados de LDL (122). Además los niveles de apelina, fueron correlacionados con biomarcadores de activación de células endoteliales, tales como VCAM-1 y E-selectina (201). Los resultados acerca de las concentraciones de apelina en pacientes con AR son contradictorios y, hasta donde sabemos, no se ha estudiado en pacientes con EA.

La angiopoyetina-2 es un marcador de activación de las células endoteliales que participa en la angiogénesis, y que hace que el endotelio responda a citoquinas inflamatorias (185). Los niveles de Ang-2 están aumentados en pacientes con AR y enfermedad cardiovascular, cuando se comparan con aquellos sin ella (174), pero no existen estudios que evalúen los niveles de Ang-2 en EA.

El interés del trabajo de investigación que da lugar a esta tesis radica en tratar de descubrir si en la EA sucede lo mismo que en la AR, ya que no se ha descrito todavía.

Los objetivos principales del trabajo de investigación que da soporte a esta tesis doctoral, y que se ha plasmado en la publicación de cinco artículos en dos revistas de Reumatología, por tanto son:

- 1.- Evaluar si la infusión de un anticuerpo monoclonal anti-TNF- α , infliximab, reduce la insulino-resistencia y mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes no diabéticos con EA.

- 2.- Determinar si el nivel de actividad de la EA, la inflamación sistémica y el síndrome metabólico se correlacionan con los niveles circulantes de adipocinas (leptina, visfatina, adiponectina, resistina y apelina) y un marcador de activación endothelial (Ang-2) en pacientes con EA tratados con infliximab.

- 3.- Evaluar si la infusión de infliximab altera las concentraciones circulantes de dichas adipocinas y de Ang-2 en estos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizó de modo transversal, prospectivo y descriptivo, una serie de 30 pacientes consecutivos atendidos en el plazo de 14 meses (desde Enero de 2009 hasta Marzo de 2010) en Consultas Externas del Servicio de Reumatología del Hospital Xeral de Lugo con diagnóstico de EA por los criterios modificados de Nueva York (30).

Por razones éticas, no existe un grupo control aleatorizado tratado con placebo.

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes con cifras de glucemia mayores de 110 mg/dl, a los que padecían insuficiencia renal, a los que sufrieron eventos cardiovasculares (coronarios, cerebrales y arteriales periféricos) durante el periodo a estudio y a los que tuvieron disfunción tiroidea e insuficiencia cardíaca.

Se catalogaron como hipertensos aquellos pacientes con cifras mayores o iguales a 140/90 mmHg o quienes ya tomaban antihipertensivos.

Se definieron como obesos aquellos individuos con un IMC > 30, siendo el IMC el cociente resultante de dividir el peso en kilogramos entre la talla al cuadrado en metros.

Se administró el fármaco antagonista del TNF- α (infiximab) en infusión intravenosa en una solución salina durante 120 minutos. En todos los casos el paciente permaneció sin tomar ningún alimento durante la administración del fármaco.

El criterio para iniciar un tratamiento con infiximab fue la persistencia de actividad de la enfermedad a pesar de haber recibido tratamiento con al menos tres antiinflamatorios no esteroideos. En el momento de inicio del estudio todos tomaban antiinflamatorios, la mayor parte con naproxeno 500-1.000 mg/día.

En la **Tabla 2** se recogen las principales variables demográficas, clínicas y de laboratorio del estudio. En el momento de inclusión, todos los pacientes estaban a tratamiento con infiximab, por lo que el índice de actividad de la enfermedad era bajo.

VARIABLE

Edad media (años) ±DE	
Al inicio del estudio	50,5±14,8
Al inicio de los síntomas	28,2±10,4
Retraso diagnóstico (años) ± DE	11,5±9,0
Hombre/Mujer	21/9
Duración media de la enfermedad (años) ± DE*	22,0±13,2
Historia de factores de riesgo cardiovascular clásicos, n (%)	
Hipertensión	12 (40,0%)
Dislipemia	11 (36,7%)
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	3 (10,0%)
Fumadores	13 (43,3%)
Presión sanguínea media (mm Hg) ± DE*	
Sistólica	123,2±18,2
Diastólica	75,7±12,5
Índice de masa corporal medio (kg/m ²) ± DE	26,7±3,3
Media BASDAI ± DE*	2,94±2,11
Media VAS ± DE*	31,1±24,2
Afectación de cadera, n (%)	6 (20,0)
Sinovitis o entesitis en otras articulaciones periféricas, n (%)	11 (36,7%)
Uveítis anterior, n (%)	6 (20,0%)
Sindesmofitos, n (%)	10 (33,3%)
PCR media (mg/l) ± DE**	
Al diagnóstico	24,0±33,4
Al inicio del estudio	6,2± 8,7
VSG media (mm/1 ^a hora) ± DE***	
Al diagnóstico	30,1±28,2
Al inicio del estudio	19,0±15,2
Media de colesterol y triglicéridos (mg/dl) ± DE*	
Colesterol total	199,1±30,6
HDL colesterol	53,2±12,8
LDL colesterol	126,8±26,5
Triglicéridos	94,0±53,7
Cifra media de glucosa sérica (mg/dl) ± DE*	92,8±8,6
HLA-B27 positivo (n=27, %)	20 (74,1%)

Al inicio del estudio* Valor normal <5 mg/l ** Valor normal < 20 mm/1^a hora***

Tabla 2: variables clínicas, demográficas y de laboratorio de los 30 pacientes con EA.

El estudio fue aprobado por el comité institucional local y todos los pacientes dieron su consentimiento expreso por escrito para participar en el trabajo. Ninguna compañía farmacéutica colaboró en modo alguno durante el estudio.

Las muestras de sangre fueron extraídas a las 08:00 horas (tiempo 0), inmediatamente antes de la administración de infliximab, para analizar la velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva (látex inmuno-turbidimetría), lípidos

(colorimetría enzimática), glucemia, insulina sérica (mU/ml) (DPC, Dipesa, Los Angeles, CA, EE.UU.) y las adipocinas objeto de estudio. Además, se extrajeron otras muestras de sangre para la determinación de glucosa en plasma, insulina en suero y nuevas concentraciones de adipocinas justo al final de la infusión de infliximab (tiempo 120).

Las concentraciones de adiponectina total y resistina en plasma se calcularon por ELISA (Linco Research, St. Charles, MO, EE.UU.). En el caso de la adiponectina, el valor de sensibilidad del ensayo era de 0,5 ng/ml y los coeficientes intra e interensayo de variación de 3,3% y 5,5%, respectivamente. En el caso de la resistina, la sensibilidad del ensayo era de 0,16 ng/ml y los coeficientes de variación intra e interensayo de <5% y <7%, respectivamente.

Los niveles séricos de leptina se determinaron por ELISA ("Human leptin Kit ELISA", EZHL-80SK, Linco Research, St. Charles, MO, EE.UU.). Para su cálculo se utilizó un valor de sensibilidad del ensayo de 0,135 ng/ml \pm 2DE, con unos coeficientes de variación intra e interensayo del 3,7% y 4%, respectivamente.

Los niveles de visfatina en suero se determinaron por ELISA ("Visfatin C-Terminal EIA Kit", EK-003-80, Phoenix Pharmaceuticals, Inc., California, EE.UU) con una sensibilidad del ensayo de 2,68 ng/ml y unos coeficientes de variación intra e interensayo de <10% y <15%, respectivamente.

Para calcular las concentraciones séricas de apelina se utilizó un test de ELISA igual que para las demás adipocinas ("Apelin-12 EIA Kit", EK-057-23, Phoenix Pharmaceuticals, California, EE.UU.). La sensibilidad del ensayo era de 0,06 ng/ml y los coeficientes de variación intra-e interensayo fueron <10% y <15%, respectivamente. El kit de ELISA para Apelina-12 tiene un 100% de reactividad cruzada con la apelina-12, 13 y 36 humanas.

Las concentraciones en suero de Ang-2 se determinaron igualmente por ELISA (Abcam, AB99971) antes (tiempo 0) y después (tiempo 120) de la infusión de infliximab.

Los índices de QUICKI y HOMA son marcadores subrogados de resistencia a la insulina que se utilizan comunmente. La resistencia a la insulina se calculó inmediatamente antes y después de la infusión de infliximab por el modelo de evaluación de la homeostasis para la resistencia a la insulina (HOMA) utilizando la siguiente fórmula: $\text{insulina en suero (mU/ml)} \times \text{glucosa en plasma (mmol/l)} / 22,5$ (19), y la sensibilidad de la insulina con el índice cuantitativo de verificación (QUICKI) utilizando la fórmula: $1/\log \text{insulina (mU/ml)} + \log \text{glucosa (mg/dl)}$ (20). El uso de la QUICKI es más exacto que el índice HOMA ya que las variables se transforman logarítmicamente (20). Los pacientes con valores de HOMA $\geq 2,29$ fueron clasificados como resistentes a la insulina, tal y como se recomienda en la literatura (21).

La glucosa, el HOMA, el QUICKI, las concentraciones de adipocinas y de Ang-2 antes (tiempo 0) y después de la infusión (tiempo 120) se compararon mediante la prueba t de Student para datos pareados. Se ajustaron los cálculos por edad, sexo e IMC.

La correlación entre el HOMA basal en el tiempo 0 con una selección de las variables continuas se realizó a través de la estimación del coeficiente de correlación parcial de Pearson (r), ajustando por edad en el momento del estudio, sexo y factores de riesgo cardiovascular clásicos. De igual modo se realizó para el cálculo de la correlación entre los niveles basales de adipocinas, de Ang-2 y las variables contínuas seleccionadas.

Las asociaciones entre las características basales de los pacientes y las concentraciones séricas de adipocinas y de Ang-2 se establecieron con la prueba de t-

Student. Las diferencias entre los niveles de adipocinas en función del sexo y de la presencia o no de hipertensión se analizaron con el test U de MannWhitney.

Se fijó el nivel de significación estadística como $p \leq 0,05$. Los análisis se realizaron utilizando Stata 12/SE (StataCorp, College Station, TX).

ARTÍCULOS PUBLICADOS

TNF-alpha antagonist therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic ankylosing spondylitis patients J.A. Miranda-Fillooy, J. Llorca, B. Carnero-López, C. González-Juanatey, R. Blanco, M.A. González-Gay

[Clinical and Experimental Rheumatology](#) 2012 Nov-Dec; 30 (6): 850-855

Leptin and visfatin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy J.A. Miranda-Fillooy, R. López-Mejias, F. Genre, B. Carnero-López, R. Ochoa, T. Diaz de Terán, C. González-Juanatey, R. Blanco, J. Llorca, M.A. González-Gay

[Clinical and Experimental Rheumatology](#) 2013 Jul-Aug; 31(4):538-545

Adiponectin and resistin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy J.A. Miranda-Fillooy, R. López-Mejias, F. Genre, B. Carnero-López, R. Ochoa, T. Diaz de Terán, C. González-Juanatey, R. Blanco, J. Llorca, M.A. González-Gay

[Clinical and Experimental Rheumatology](#) 2013 May-Jun; 31(3): 365-371

Apelin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy F. Genre, J.A. Miranda-Fillooy, R. López-Mejias, B. Carnero-López, R. Ochoa, J. Rueda, C. González-Juanatey, R. Blanco, J. Llorca, M.A. González-Gay

[Clinical and Experimental Rheumatology](#) 2013 Jul-Aug; 31(4):532-537

Antitumour necrosis factor- therapy modulates angiopoietin-2 serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients Fernanda Genre, José A Miranda-Fillooy, Raquel López-Mejias, et al.

[Ann Rheum Dis](#) 2013 72: 1265-1267 originally published online March 12, 2013

doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203169

Antitumour necrosis factor- α therapy modulates angiopoietin-2 serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients

Ankylosing spondylitis (AS) has been associated with increased cardiovascular (CV) mortality^{1 2} and accelerated atherosclerosis.³ Traditional CV risk factors and inflammation contribute to increased CV morbidity in AS.² Antitumour necrosis factor (anti-TNF)- α therapy has been found to be effective in patients with AS and other spondyloarthropathies.⁴ We have observed that non-diabetic AS patients treated with infliximab experienced a dramatic reduction in serum insulin levels and improvement of insulin sensitivity after administration of this drug.⁵ It is plausible to think that TNF- α blockade may account for some other biological changes that slow the progression of atherosclerosis in AS. Therefore, it may be important to establish potential changes in biomarkers of endothelial cell activation following the administration of anti-TNF- α drugs in AS patients.

Angiopoietin-2 (Angpt-2) is a marker of endothelial cell activation, involved in angiogenesis, which makes the endothelium responsive to inflammatory cytokines.⁶ Angpt-2 levels have been found increased in rheumatoid arthritis (RA) patients with CV disease (CVD) when compared with those without CVD.⁶ However, to our knowledge, there are no studies assessing Angpt-2 levels in AS. Due to this, our aim was to determine whether disease activity, systemic inflammation and metabolic syndrome are potential determinants of circulating Angpt-2 in AS patients undergoing TNF- α antagonist-infliximab therapy. We also assessed the impact of TNF- α blockade on circulating Angpt-2 concentrations.

We measured Angpt-2 serum levels by ELISA (Abcam, AB99971) in a series of 30 consecutive non-diabetic AS patients

Table 1 Partial correlation of serum Angpt-2 with selected continuous variables adjusting by age at the time of the study, sex and classic cardiovascular risk factors in 30 patients with ankylosing spondylitis

Variable	r	p Value
Age at the onset of symptoms	0.949	0.05
Disease duration*	0.941	0.06
BMI†*	-0.885	0.12
Systolic blood pressure†*	0.806	0.19
Diastolic blood pressure†*	-0.885	0.12
BASDAI*	-0.431	0.57
VAS*	-0.354	0.65
ESR* (natural-log-transformed)	-0.370	0.63
CRP* (natural-log-transformed)	-0.912	0.09
ESR‡ (natural-log-transformed)	0.760	0.24
CRP‡ (natural-log-transformed)	-0.663	0.34
Total cholesterol* (natural-log-transformed)	-0.374	0.63
HDL cholesterol†* (natural-log-transformed)	-0.290	0.71
LDL cholesterol* (natural-log-transformed)	0.624	0.38
Triglycerides†* (natural-log-transformed)	-0.154	0.85
Serum glucose†* (natural-log-transformed)	0.474	0.53
HOMA-IR†*	0.916	0.08
QUICKI*	0.894	0.11
Resistin at time 0	-0.684	0.32
Adiponectin at time 0	-0.883	0.11
Leptin at time 0	0.669	0.33
Visfatin at time 0	-0.612	0.39

*At the time of the study.

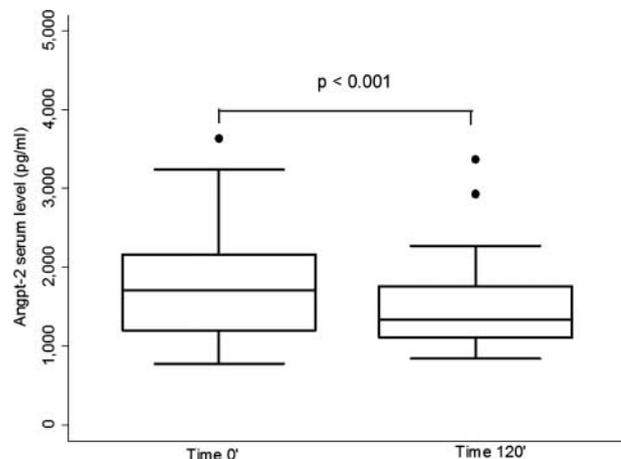
†Features of metabolic syndrome.

‡At the time of disease diagnosis.

Angpt-2, angiotensin-converting enzyme 2; BASDAI, Bath ankylosing spondylitis disease activity index; BMI, body mass index; CRP, C reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HDL, high-density lipoprotein; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; LDL, low-density lipoprotein; QUICKI, quantitative insulin sensitivity check index; VAS, visual analogue scale.

without history of CV events before and after an infliximab infusion. Local institutional committee approval and patients' informed consent was obtained. Information on blood sample determinations in this cohort of patients with AS has previously been reported.⁵ Infliximab was given as an intravenous infusion in a saline solution over 120 min. All measurements were made in the fasting state.

Angpt-2 concentration showed a significant positive correlation with age at the onset of AS symptoms ($r=0.949$; $p=0.05$)

**Figure 1** Box plot showing differences between basal (time 0) and postinfusion (time 120 min) in angiotensin-2 (Angpt-2) serum concentration.

and a marginally significant correlation with disease duration ($r=0.941$; $p=0.06$). No significant correlation between Angpt-2 concentration and clinical variables of disease activity, laboratory markers of inflammation, adiposity, metabolic syndrome features or adipokine serum levels was seen (table 1). It was also the case for correlations between Angpt-2 serum levels and adipokine, homeostasis model assessment of insulin resistance and quantitative insulin sensitivity check index values obtained immediately after infliximab infusion (data not shown).

Angpt-2 serum levels before and postinfusion were compared using the paired Student *t* test. Following an infliximab infusion, a significant reduction of Angpt-2 serum levels was observed. The median (IQ range) values of Angpt-2 decreased from 1901 (1352–2540) pg/ml immediately before infliximab infusion (time 0) to 1387 (1109–1855) pg/ml at the end of the infusion (time 120 min) ($p<0.001$) (figure 1).

A significant increase of Angpt-2 levels was found in patients with recent onset RA suggesting that it could be a potential biomarker for the development of CVD.⁶ Angpt-2 expression was also significantly increased in early psoriatic arthritis synovial membrane.⁷ Angpt-2 promotes the pro-inflammatory activation of human macrophages in RA synovial tissue, and Angpt-2 neutralisation in an in vivo model of RA decreased disease severity, inflammation, neovascularisation and joint destruction.⁸ High levels of Angpt-2 have also been associated with Crohn's disease.⁹

In conclusion, we found, for the first time that TNF- α blockade in patients with AS results in decreased circulating Angpt-2 concentrations. It is possible that this effect may be part of the complex mechanisms leading to the reduction of the risk of CV events associated with this intervention in patients with chronic inflammatory diseases.¹⁰ However, as our series was relatively small, further replication studies are needed.

Fernanda Genre,¹ José A Miranda-Fillo,² Raquel López-Mejias,¹ Beatriz Carnero-López,³ Rodrigo Ochoa,¹ Javier Rueda,¹ Carlos González-Juanatey,⁴ Ricardo Blanco,¹ Javier Llorca,⁵ Miguel A González-Gay¹

¹Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, Rheumatology Division, IFIMAV, Santander, Spain

²Rheumatology Division, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Spain

³Oncology Division, Hospital Del Bierzo, Ponferrada, León

⁴Cardiology Division, Hospital Xeral-Calde, Lugo, Spain

⁵Department of Epidemiology and Computational Biology, School of Medicine, University of Cantabria, IFIMAV, and CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Santander, Spain

Correspondence to Dr Miguel A González-Gay, Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, Rheumatology Division, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IFIMAV, Avenida de Valdecilla, s/n, Santander 39008, Spain; miguelaggay@hotmail.com

FG and JAM-F contributed equally.

MAG-G and JL shared senior authorship in this study.

Acknowledgements The authors thank Mrs Susana Escandon and Isabel Castro-Fernandez, nurses from the Rheumatology Outpatient Clinic, and Ms Pilar Ruiz, a nurse from the Hematology Division, and the members of the Biochemistry Department from Hospital Xeral-Calde, Lugo, for their valuable help to undertake this study.

Contributors FG performed the study, contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data and in the elaboration of the manuscript. JAM-F recruited patients for the study, contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data and the elaboration of the manuscript. RL-M, BC-L, RO, JR, CG-J and RB helped in the interpretation of data and contributed to the elaboration of the manuscript. JL contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data and the elaboration of the manuscript and performed the statistical analysis. MAG-G recruited patients for the study,

contributed to the elaboration of the protocol of study, helped in the interpretation of data and was responsible of the final drafting and elaboration of the manuscript.

Funding This study was supported by grants from 'Fondo de Investigaciones Sanitarias' P106/0024, PS09/00748 and P112/00060 (Spain). This work was also partially supported by RETICS Program, RD08/0075 and RD12/0009/0013 (RIER) from 'Instituto de Salud Carlos III' (ISCIII) (Spain).

Competing interests None.

Patient consent Obtained.

Ethics approval Local institutional committee.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Received 22 December 2012

Revised 12 February 2013

Accepted 24 February 2013

Published Online First 12 March 2013

Ann Rheum Dis 2013;72:1265–1267. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203169

REFERENCES

1. Azevedo VF, Pecoits-Filho R. Atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2010;30:1411–16.
2. Capkin E, Kiris A, Karkucak M, et al. Investigation of effects of different treatment modalities on structural and functional vessel wall properties in patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2011;78:378–82.
3. Peters MJ, Visman I, Nielen MM, et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010;69:579–81.
4. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, et al. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:672–80.
5. Miranda-Fillooy JA, Llorca J, Carnero-López B, et al. TNF- α antagonist therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:850–5.
6. Westra J, de Groot L, Plaxton SL, et al. Angiotensin-2 is highly correlated with inflammation and disease activity in recent-onset rheumatoid arthritis and could be predictive for cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:665–73.
7. Fearon U, Griosios K, Fraser A, et al. Angiotensins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol* 2003;30:260–8.
8. Krausz S, Garcia S, Ambarus CA, et al. Angiotensin-2 promotes inflammatory activation of human macrophages and is essential for murine experimental arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1402–10.
9. Pousa ID, Mate J, Salcedo-Mora X, et al. Role of vascular endothelial growth factor and angiotensin systems in serum of Crohn's disease patients. *Inflamm bowel dis* 2008;14:61–7.
10. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR, et al.; CORRONA Investigators. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:576–82.



Antitumour necrosis factor- therapy modulates angiopoietin-2 serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients

Fernanda Genre, José A Miranda-Filloy, Raquel López-Mejias, et al.

Ann Rheum Dis 2013 72: 1265-1267 originally published online March 12, 2013

doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203169

Updated information and services can be found at:

<http://ard.bmj.com/content/72/7/1265.full.html>

These include:

References

This article cites 10 articles, 5 of which can be accessed free at:

<http://ard.bmj.com/content/72/7/1265.full.html#ref-list-1>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

To request permissions go to:

<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:

<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:

<http://group.bmj.com/subscribe/>

RESULTADOS

6.- RESULTADOS

6.1.- TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α Y SENSIBILIDAD INSULÍNICA

Se evaluó una serie de 30 pacientes no diabéticos con EA que acudieron a consultas externas hospitalarias y que cumplían los criterios de Nueva York modificados para el diagnóstico de EA. En todos los casos, el fármaco (infiximab) se administró como una infusión intravenosa en una solución salina durante 120 minutos. Se tomaron muestras de sangre en ayunas para la determinación de glucosa en plasma y los niveles de insulina en suero inmediatamente antes (tiempo 0) y después de la infusión de infiximab (tiempo 120).

En el momento del estudio sólo 8 (26,7%) de los 30 pacientes cumplían las definiciones de resistencia a la insulina. El valor de ésta según la fórmula de HOMA fue en la mayoría de los casos menor de 2,29.

Se produjo un descenso significativo en los niveles de insulina sérica después de la infusión de infiximab. Los valores de HOMA previos a la infusión (tiempo 0) presentaron una reducción estadísticamente significativa comparados con los valores posteriores al tratamiento (tiempo 120) ($p < 0,001$) (**Tabla 3**).

	Basal (tiempo 0)	Postinfusión (tiempo 120)	p
	Media \pm DE	Media \pm DE	
Glucosa plasma (mg/dl)	9269 \pm 9,2	89,3 \pm 7,4	0,005
HOMA	16,72 \pm 1,22	1,18 \pm 0,94	<0,001
QUICKI	0,37 \pm 0,04	0,39 \pm 0,04	0,004

Tabla 3. Diferencias entre el valor basal y post-infusional de glucosa, HOMA y QUICKI.

La disminución en el valor de HOMA fue más importante en los pacientes con los mayores valores de HOMA preinfusionales, pero se apreció descenso en todos ellos como puede observarse en la **Figura 4**.

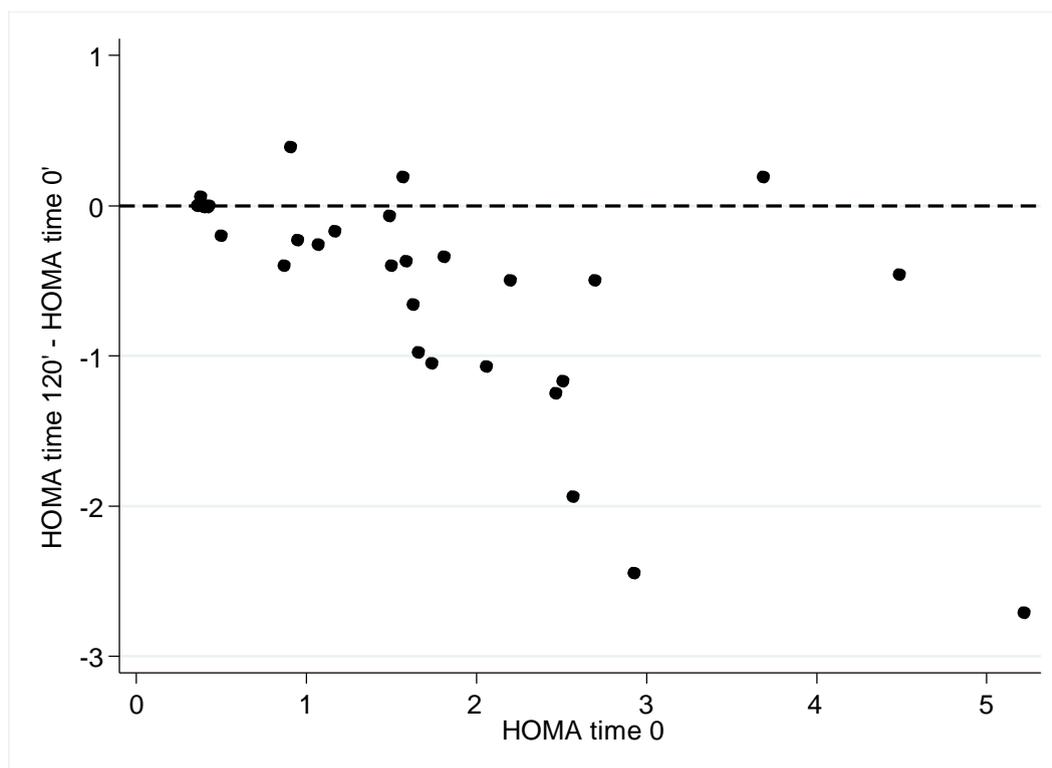


Figura 5: Cambios en el índice HOMA en función de los valores basales. Valores basales negativos de HOMA indican que éste decrece después de la infusión de infliximab. La figura muestra como HOMA disminuye en la mayoría de los pacientes y que cuanto mayor valor de HOMA basal tenga el paciente, mayor es el descenso tras la infusión de anti-TNF- α .

Por otra parte, se objetivó una mejoría significativa de la sensibilidad a la insulina en la mayoría de los pacientes al comparar los valores de QUICKI previos a la infusión de infliximab (tiempo 0) con los posteriores a la misma (tiempo 120) ($p = 0,004$) (**Tabla 3**). La **Figura 5** muestra que el incremento en los valores de QUICKI postinfusionales (tiempo 120) fue menor en los pacientes con valores más altos en el tiempo 0.

Un valor bajo de QUICKI se correlaciona con la presencia de resistencia a la insulina.

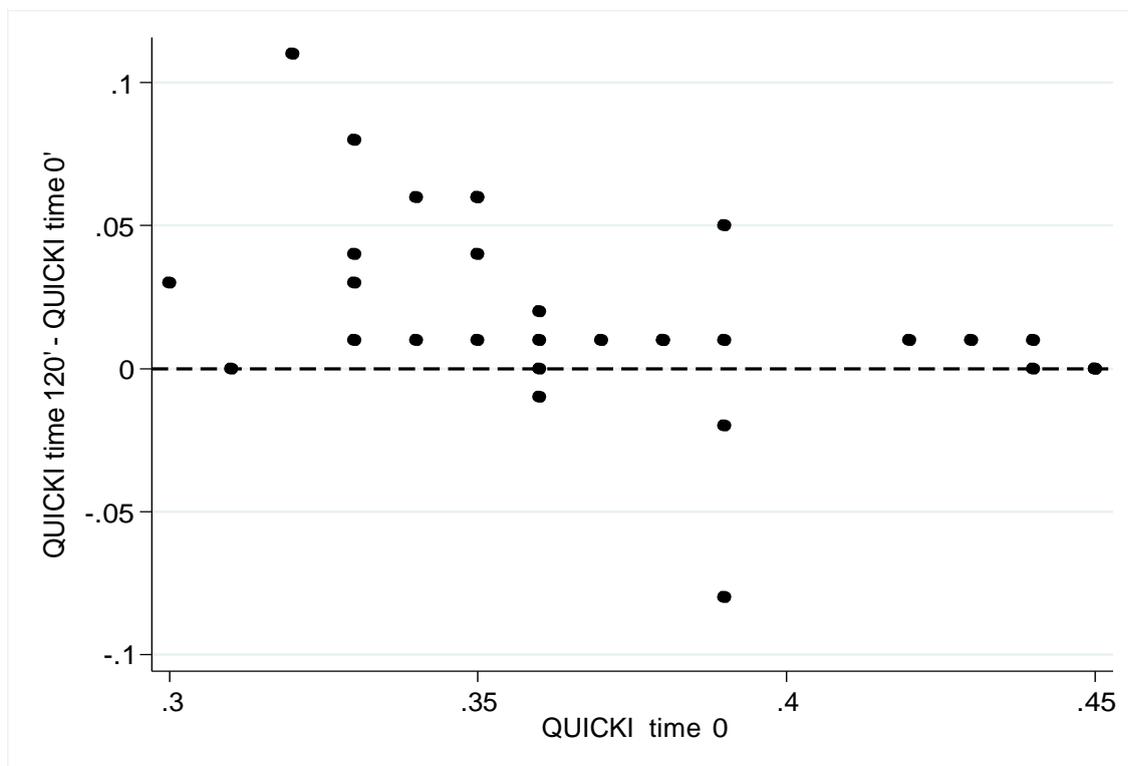


Figura 5: cambios en el índice QUICKI en función de los valores basales de éste. Los valores positivos indican que el índice QUICKI se incrementa después de la infusión de infliximab. La figura muestra que QUICKI aumentó en la mayoría de los pacientes y que cuanto mayor es su valor basal, menor es su incremento tras la infusión de infliximab.

Aparte de la actividad de la enfermedad, la obesidad se correlaciona de modo positivo con la resistencia a la insulina en la artritis inflamatoria. Sin embargo, sólo 3 (10%) de los 30 pacientes de la serie utilizada en el presente trabajo tenían un IMC superior a 30 (**Tabla 2**). No se apreció correlación significativa entre el valor inicial de HOMA y el IMC (**Tabla 4**); tampoco entre los valores de los reactantes de fase aguda (VSG y PCR), el índice de medición de actividad de la enfermedad (BASDAI) y el valor de HOMA preinfusional (tiempo 0) (**Tabla 4**).

	r-valor	p-valor
Edad al comienzo de los síntomas	0,1358	0,50
Duración de la enfermedad*	-0,1345	0,50
IMC*	0,2532	0,20
BASDAI*	0,3483	0,08
VAS*	0,1629	0,42
VSG al diagnóstico (natural-log-transformed)	-0,0714	0,72
PCR al diagnóstico (natural-log-transformed)	-0,0580	0,77
VSG al inicio del estudio (natural-log-transformed)	0,0332	0,87
PCR al inicio del estudio (natural-log-transformed)	0,0465	0,82

*al inicio del estudio

Tabla 4: Se muestra la correlación parcial entre el valor del índice HOMA de Resistencia insulínica basal (tiempo 0) con las variables continuas seleccionadas, ajustadas por edad el inicio del estudio, sexo y factores de riesgo cardiovascular clásico en los 30 pacientes con EA estudiados.

6.2.- TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α Y NIVELES DE VISFATINA

Y LEPTINA

Se investigaron las concentraciones séricas de leptina y visfatina en una serie de 30 pacientes con EA no diabéticos sin historia de enfermedad cardiovascular que fueron tratados con infliximab, inmediatamente antes (tiempo 0) y después (tiempo 120) de una infusión de infliximab. Las concentraciones de leptina y visfatina no mostraron una correlación con significativa con la edad al inicio de los síntomas o en el momento del estudio (**Tabla 5**).

Variable	r (con leptina)	p (con leptina)	r (con visfatina)	p (con visfatina)
Edad al inicio de los síntomas	-0,195	0,35	0,117	0,56
Duración de la enfermedad*	0,157	0,45	0,108	0,59
IMC*	-0,233	0,26	0,033	0,87
Presión arterial sistólica*	-0,08	0,69	-0,239	0,23
Presión arterial diastólica*	-0,002	0,99	0,002	0,99
BASDAI*	-0,133	0,53	-0,014	0,94
VAS*	-0,199	0,34	-0,051	0,80
VSG* (natural-log-transformed)	0,073	0,73	-0,195	0,33
PCR* (natural-log-transformed)	0,004	0,98	-0,052	0,80
VSG** (natural-log-transformado)	0,117	0,58	-0,067	0,74
PCR ** (natural-log-transformed)	0,113	0,59	0,126	0,53
Colesterol total* (natural-log-transformed)	0,163	0,44	-0,063	0,76
HDLc* (natural-log-transformed)	0,151	0,47	0,006	0,98
LDLc* (natural-log-transformed)	0,062	0,77	-0,149	0,46
Triglicéridos* (natural-log-transformed)	0,103	0,62	0,067	0,74
Glucemia (natural-log-transformed)	0,131	0,53	0,316	0,11
HOMA-IR*	0,258	0,21	0,493	0,009
QUICKI*	-0,249	0,23	-0,294	0,14
Resistina tiempo 0	0,114	0,62	-0,006	0,98
Adiponectina tiempo 0	-0,179	0,39	-0,115	0,58
Leptina tiempo 0	-	-	0,232	0,26
Visfatina tiempo 0	0,232	0,26	-	-

* Al inicio del estudio. ** Al diagnóstico de la enfermedad. BASDAI: índice de actividad de Bath de la espondilitis anquilosante. IMC: índice de masa corporal. PCR: proteína C reactiva. VSG: velocidad de sedimentación globular. HDL: lipoproteína de alta densidad. HOMA-IR: Modelo de valoración por homeostasis de la resistencia insulínica. LDL: lipoproteína de baja densidad. QUICKI: índice cuantitativo de detección de resistencia insulínica. VAS: escala analógica visual.

Tabla 5. Correlación parcial entre los niveles de leptina y visfatina basales con las variables continuas seleccionadas, ajustadas por edad al inicio del estudio, sexo y factores de riesgo cardiovascular clásicos.

Se objetivaron diferencias significativas entre las concentraciones de leptina de los hombres ($8,85 \pm 5,31$ ng/ml) y las mujeres ($18,96 \pm 9,72$ ng/ml) ($p = 0,001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias en los niveles visfatina en función del sexo (**Tabla 6**).

Variable	Categoría	Leptina: Media ± DE	p	Visfatina: Media ± DE	p
Sexo	Hombre	8,85±5,31	0,001	2,07±1,41	0,18
	Mujer	18,96±9,72		1,41±0,52	
Hipertensión arterial	Sí	11,07±7,85	0,58	1,71±0,99	0,57
	No	12,87±8,90		1,98±1,40	
Dislipemia	Sí	11,92±8,09	0,93	1,36±0,53	0,09
	No	12,21±8,78		2,17±1,44	
Obesidad	Sí	12,24±7,40	0,96	1,22±0,53	0,35
	No	12,08±8,61		1,94±1,28	
Fumador actual	Sí	10,07±5,35	0,31	1,90±1,35	0,90
	No	13,41±9,77		1,84±1,19	
Afectación de cadera	Sí	11,87±8,50	0,95	1,66±0,51	0,65
	No	12,15±8,53		1,92±1,37	
Sinovitis y/o entesitis en otras art. periféricas	Sí	11,12±6,99	0,65	1,44±0,48	0,15
	No	12,64±9,18		2,12±1,47	
Uveítis anterior	Sí	14,05±10,08	0,57	1,26±0,16	0,19
	No	11,67±8,14		2,02±1,35	
Sindesmofitos	Sí	14,93±7,98	0,19	1,89±0,79	0,95
	No	10,52±8,37		1,86±1,43	
HLA-B27	Positivo	12,62±9,33	0,37	1,70±0,78	0,36
	Negativo	9,15±5,45		2,23±2,21	

HLA: antígeno leucocitario humano. DE: desviación estándar.

Tabla 6. Diferencias en los niveles basales de leptina y visfatina estratificados por variables categóricas.

No se demostró que hubiese correlación entre la PCR y VSG en el momento del estudio o en el momento del diagnóstico de la enfermedad y las concentraciones de leptina y visfatina.

No se observó ninguna correlación significativa entre los niveles séricos de leptina o visfatina y el IMC (**Tabla 5**), si bien en nuestra serie de 30 pacientes con EA el 90% tenían un índice de masa corporal normal.

No se objetivó correlación significativa entre las concentraciones de leptina y visfatina y la presión arterial sistólica o diastólica, el HDL colesterol total y el LDL-colesterol, los triglicéridos y los niveles de glucosa (**Tabla 5**).

De acuerdo con estas observaciones, no se demostraron tampoco diferencias significativas en las concentraciones de leptina y visfatina al estratificar a los pacientes atendiendo a la presencia o no de hipertensión y/o dislipidemia (**Tabla 6**). Sin embargo, sí se apreció una correlación significativa entre las concentraciones visfatina y la resistencia a la insulina (HOMA en el momento del estudio) ($r = 0,493$, $p = 0,009$) (**Tabla 5**).

Las concentraciones circulantes de leptina y visfatina no se correlacionaron con la duración de la enfermedad, el BASDAI y la VAS del dolor espinal al inicio del estudio (**Tabla 5**).

Asimismo, no se observaron diferencias entre las concentraciones de leptina y visfatina cuando los pacientes con antecedentes de uveítis anterior o presencia de sindesmofitos se compararon con el resto de pacientes que no presentan estas características. Sucedió lo mismo al comparar a los pacientes HLA-B27 positivos con los negativos y al estratificarlos por la presencia o ausencia de afectación de cadera o de sinovitis y/o entesitis en otras articulaciones periféricas (**Tabla 6**).

Las concentraciones de leptina y visfatina no cambiaron antes y después de la infusión de infliximab (**Tabla 7**) y las concentraciones basales de leptina no se correlacionaron con los niveles obtenidos de visfatina inmediatamente antes de la infusión de infliximab.

No se observó igualmente correlación entre los niveles de leptina, visfatina, adiponectina y resistina anteriores a la infusión de infliximab (**Tabla 5**).

	Basal (tiempo 0)	Postinfusión (tiempo 120)	p
Leptina			
Media \pm DE (ng/ml)	12,10 \pm 8,36	11,15 \pm 8,22	0,26
Mediana (rango IQ)	11,61 (5,12 – 16,18)	8,09 (4,68 – 15,30)	
Visfatina			
Media \pm DE (ng/ml)	1,87 \pm 1,24	2,16 \pm 1,75	0,26
Mediana (rango IQ)	1,33 (1,13 – 2,03)	1,53 (1,12 – 2,71)	

DE: desviación estándar. IQ: intercuartil.

Tabla 7. Diferencias entre los niveles basales y postinfusionales de las concentraciones séricas de leptina y visfatina.

La correlación entre las concentraciones circulantes de leptina y visfatina postinfusionales de infliximab con las características iniciales registradas no difiere de la correlación entre las concentraciones circulantes de leptina y visfatina basales (obtenidas a tiempo 0) y las características iniciales registradas.

6.3.- TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α Y NIVELES DE ADIPONECTINA Y RESISTINA

Se investigaron las concentraciones en suero de adiponectina y resistina, antes (tiempo 0) y después (tiempo 120) del tratamiento con una infusión de infliximab en una serie de 29 pacientes con EA no diabéticos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

Las concentraciones de adiponectina y la resistina no mostraron correlación significativa con la edad del paciente al inicio de los síntomas (**Tabla 8**).

Variable	r (con resistina)	p (con resistina)	r (con adiponectina)	p (con adiponectina)
Edad al inicio de los síntomas	-0,374	0,09	0,118	0,57
Duración de la enfermedad*	0,373	0,09	-0,017	0,93
IMC*	-0,227	0,31	-0,367	0,07
Presión arterial sistólica*	0,105	0,64	-0,108	0,60
Presión arterial diastólica*	-0,018	0,94	-0,111	0,59
BASDAI*	-0,101	0,65	-0,126	0,54
VAS*	-0,117	0,60	0,123	0,55
VSG* (natural-log-transformed)	0,254	0,25	-0,085	0,68
PCR* (natural-log-transformed)	0,043	0,85	-0,002	0,99
VSG**(natural-log-transformed)	0,235	0,29	-0,025	0,90
PCR** (natural-log-transformed)	0,259	0,24	-0,050	0,81
Colesterol total* (natural-log-transformed)	0,061	0,79	0,094	0,65
HDLc*(natural-log-transformed)	-0,070	0,76	0,009	0,96
LDLc*(natural-log-transformed)	0,156	0,49	0,039	0,85
Triglicéridos* (natural-log-transformed)	0,201	0,37	0,117	0,57
Glucemia* (natural-log-transformed)	0,100	0,66	-0,177	0,39
HOMA-IR*	-0,326	0,14	-0,354	0,08
QUICKI*	0,393	0,07	0,384	0,05
Resistina en el minuto 0			-0,054	0,81

*Al inicio del estudio. **Al diagnóstico de la enfermedad.

Tabla 8. Correlación parcial de los niveles séricos de resistina y adiponectina en el minuto 0 con las variables continuas seleccionadas, ajustadas por edad al inicio del estudio, sexo y factores de riesgo cardiovascular clásicos en 29 pacientes con espondilitis anquilosante.

Del mismo modo, no hubo diferencias entre las concentraciones de adiponectina y resistina atendiendo al sexo (**Tabla 9**) ni se objetivó tampoco correlación entre la PCR y VSG (ni al diagnóstico ni en el momento de inclusión) y los niveles de adiponectina y resistina. Se observó una correlación ligeramente significativa entre los niveles séricos de adiponectina y el IMC ($r = -0,367$; $p=0,007$), por el contrario. No se evidenció correlación significativa entre las concentraciones de adiponectina y resistina y la presión arterial (sistólica o diastólica), el colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL, los triglicéridos o los niveles de glucosa (**Tabla 8**).

De acuerdo con estas observaciones, no hubo diferencias significativas entre los valores de adiponectina y resistina al estratificar a los pacientes según la presencia o no de hipertensión y dislipemia (**Tabla 9**).

Sin embargo, sí se encontró una correlación significativa entre las concentraciones de adiponectina y la sensibilidad de la insulina (QUICKI) en el momento de iniciar el estudio) ($r = 0,384$, $p = 0,05$) (**Tabla 8**).

Las concentraciones circulantes de adiponectina y resistina no se correlacionaron con la duración de la enfermedad ni con los índices de actividad de la misma, BASDAI y VAS, en el momento de la inclusión en el estudio (**Tabla 8**).

Asimismo, no hubo diferencias entre las concentraciones de adiponectina y resistina de los pacientes con antecedentes de uveítis anterior o presencia de sindesmofitos y los pacientes que no presentaban estas características (**Tabla 9**). Eso mismo sucedió cuando se comparó a los pacientes HLA-B27 positivo frente a los negativos (**Tabla 9**). Sin embargo, los pacientes con afectación de cadera o sinovitis y/o entesitis en otras articulaciones periféricas tenían mayores concentraciones de adiponectina que los que no tenían estas complicaciones (valor de p para las dos comparaciones = 0,01) (**Tabla 9**).

Variable	Categoría	Resistina: Media \pm DE	P	Adiponectina: Media \pm DE	p
Sexo	Hombre	14,63 \pm 7,90	0,79	15013 \pm 6705	0,46
	Mujer	15,47 \pm 6,77		17256 \pm 9017	
Hipertensión arterial	Sí	13,45 \pm 7,40	0,32	16621 \pm 6042	0,59
	No	16,36 \pm 6,71		15066 \pm 8356	
Dislipemia	Sí	11,69 \pm 5,58	0,09	17421 \pm 7330	0,34
	No	16,85 \pm 7,13		14664 \pm 7462	
Obesidad	Sí	10,91 \pm 3,36	0,38	14205 \pm 8801	0,72
	No	15,57 \pm 7,15		15883 \pm 7412	
Fumador	Sí	16,91 \pm 6,63	0,33	12960 \pm 5903	0,09
	No	14,06 \pm 7,22		17650 \pm 7897	
Afectación de cadera	Sí	15,14 \pm 4,96	0,98	22418 \pm 5086	0,01
	No	15,22 \pm 7,65		13959 \pm 6961	
Sinovitis y/o entesitis en otras art. periféricas	Sí	15,52 \pm 7,28	0,84	20003 \pm 6751	0,01
	No	14,95 \pm 7,04		13086 \pm 6657	
Uveítis anterior	Sí	10,57 \pm 5,45	0,10	18480 \pm 7312	0,37
	No	16,36 \pm 6,97		15132 \pm 8057	
Sindesmofitos	Sí	15,69 \pm 8,15	0,78	16669 \pm 5455	0,62
	No	14,87 \pm 6,40		15205 \pm 8347	
HLA-B27	Positivo	14,49 \pm 7,24	0,47	15343 \pm 7543	0,72
	Negativo	16,71 \pm 6,64		14107 \pm 7641	

Tabla 9. Diferencias entre la resistina y adiponectina basales estratificadas según las variables categóricas.

Las concentraciones de adiponectina y resistina no cambiaron antes y después de la infusión de infliximab (**Tabla 10**), y las concentraciones basales de adiponectina no se correlacionaron con las de resistina (**Tabla 8**).

Tampoco hubo diferencias en la correlación existente entre las concentraciones de adiponectina y resistina circulantes al diagnóstico y las documentadas en el momento basal (tiempo 0) de inclusión en el estudio.

	Basal (tiempo 0)	Postinfusión (tiempo 120)	p
<u>Resistina</u>			
Media ± DE (ng/ml)	15,20±7,00	14,61±7,16	0,63
Mediana (rango IQ)	14,58 (9.37-18.07)	14,19 (9,52-17,85)	
<u>Adiponectina</u>			
Media ± DE (ng/ml)	15709±7406	14845±6280	0,19
Mediana (rango IQ)	14117 (10428-22285)	13672 (10392-19674)	

Tabla 10. Diferencias entre la concentración sérica de resistina y adiponectina basales tiempo 0) y postinfusión (tiempo 120).

6.4.- TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α Y NIVELES DE APELINA

Se investigaron las concentraciones séricas apelina en una serie de 30 pacientes con EA no diabéticos, sin historia de enfermedad cardiovascular, que estaban a tratamiento con infliximab inmediatamente antes y después de la infusión de éste.

La concentración de apelina no mostró una correlación significativa con la edad al inicio de los síntomas, el IMC, la PCR y la VSG al inicio del estudio o en el momento del diagnóstico de la enfermedad, ni con las concentraciones de adiponectina, resistina, leptina, y visfatina (**Tabla 11**).

Variable	r	p
Edad al inicio de los síntomas	-0.507	0.49
Duración de la enfermedad*	-0.369	0.63
IMC*	0.349	0.65
Presión arterial sistólica*	-0.487	0.51
Presión arterial diastólica*	0.377	0.62
BASDAI*	0.135	0.87
VAS*	0.437	0.56
VSG* (natural-log-transformed)	-0.431	0.57
PCR* (natural-log-transformed)	0.723	0.28
VSG**(natural-log-transformed)	0.617	0.38
PCR ** (natural-log-transformed)	-0.130	0.87
Colesterol total* (natural-log-transformed)	-0.256	0.74
HDLc*(natural-log-transformed)	0.458	0.54
LDLc*(natural-log-transformed)	0.033	0.97
Triglicéridos* (natural-log-transformed)	0.560	0.44
Glucemia* (natural-log-transformed)	-0.029	0.97
HOMA-IR*	-0.655	0.35
QUICKI*	-0.593	0.41
Resistina minuto 0	0.563	0.44
Adiponectina minuto 0	0.178	0.82
Leptina minuto 0	-0.598	0.40
Visfatina minuto 0	0.524	0.48

* Al diagnóstico. ** Al inicio del estudio.

Tabla 11. Correlación parcial entre los niveles séricos de apelina (tiempo 0) con las variables continuas seleccionadas, ajustadas por edad al inicio del estudio, sexo y factores de riesgo cardiovascular clásicos en 30 pacientes con espondilitis anquilosante.

Asimismo, no se observó que hubiese diferencias entre las concentraciones de apelina en suero entre hombres y mujeres (**Tabla 12**).

Variable	Categoría	Apelina: Media ± DE	p
Sexo	Hombre	1.13±0.66	0.52
	Mujer	0.97±0.38	
Hipertensión arterial	Sí	1.02±0.22	0.65
	No	1.12±0.75	
Dislipemia	Sí	0.95±0.25	0.36
	No	1.16±0.71	
Obesidad	Sí	0.82±0.14	0.43
	No	1.11±0.61	
Fumador	Sí	1.23±0.81	0.24
	No	0.97±0.33	
Afectación de cadera	Sí	1.34±1.12	0.23
	No	1.02±0.38	
Sinovitis y/o entesitis en otras art. periféricas	Sí	1.26±0.84	0.22
	No	0.98±0.37	
Uveítis anterior	Sí	0.92±0.35	0.46
	No	1.12±0.64	
Sindesmofitos	Sí	0.92±0.22	0.30
	No	1.16±0.70	
HLA-B27	Positivo	1.02±0.66	0.30
	Negativo	1.30±0.45	

Tabla 12. Diferencias en los niveles séricos basales (tiempo 0) de apelina estratificados por las variables categóricas.

No se objetivó que hubiese una correlación significativa entre la concentración de apelina y la presión arterial sistólica o diastólica, el colesterol total, el colesterol HDL o el LDL, los triglicéridos y los niveles de glucosa (**Tabla 11**). De acuerdo con estas observaciones, no se vieron diferencias significativas en la concentración de apelina cuando los pacientes se estratificaron de acuerdo con la presencia o ausencia de hipertensión y dislipemia (**Tabla 12**). No se encontró una correlación significativa tampoco entre la concentración de apelina y la sensibilidad a la insulina por el método QUICKI al iniciar el estudio (**Tabla 11**).

La concentración circulante de apelina no se correlacionó con la duración de la enfermedad, el BASDAI y la VAS de dolor espinal al comienzo del estudio (**Tabla 11**). Asimismo, no hubo diferencias entre las concentraciones de apelina en los pacientes con

antecedentes de uveítis anterior, la presencia de sindesmofitos, la afectación de la cadera o sinovitis y/o entesitis en otras articulaciones periféricas cuando se compararon con el resto de pacientes que no presentaban estas características (**Tabla 12**). Lo mismo se observó cuando los pacientes fueron estratificados en función de la presencia o ausencia del HLA B27 (**Tabla 12**).

Después de la infusión de infliximab, se observó una reducción de los niveles séricos de apelina. A este respecto, la mediana (rango IQ) de los valores de apelina disminuyó de 0,99 (0,74-1,25) ng/ml inmediatamente antes de la infusión de infliximab (tiempo 0) a 0,92 (0,72-1,39) ng/ml al final de la infusión (tiempo 120). Sin embargo, la reducción en los niveles séricos de apelina después de la administración del fármaco no fue estadísticamente significativa (**Tabla 13**).

Apelina	Basal (tiempo 0)	Postinfusion (tiempo 120)	p
Mediana (rango IQ)	0,99 (0,74-1,25)	0,92 (0,72-1,39)	0,36

IQ: intercuartil

Tabla 13. Diferencias entre la concentración sérica de apelina inmediatamente antes (tiempo 0) y después (tiempo 120) de la infusión de infliximab.

6.5.- TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α Y NIVELES DE ANGIOPOYETINA-2

No existen estudios que evalúen los niveles de Ang-2 en EA, por lo que en nuestro estudio se midieron los niveles séricos de Ang-2 por ELISA (Abcam, AB99971) en una serie de 30 pacientes con EA atendidos de modo consecutivo, no diabéticos y sin antecedentes de eventos cardiovasculares antes ni después de la infusión de infliximab.

La concentración de Ang-2 mostró una correlación positiva estadísticamente

significativa con la edad al inicio de los síntomas ($r = 0,949$, $p = 0,05$) y una correlación marginalmente significativa con la duración de la enfermedad ($r = 0,941$, $p = 0,06$). No hubo correlación significativa entre la concentración Ang-2 y las variables clínicas de actividad de la enfermedad, los marcadores de laboratorio de inflamación, la presencia de obesidad o de otras características de síndrome metabólico ni con los niveles de adipocinas. (**Tabla 14**).

Variable	r	p
Edad al inicio de los síntomas	0,949	0,05
Duración de la enfermedad*	0,941	0,06
IMC*†	-0,885	0,12
Presión arterial sistólica*†	0,806	0,19
Presión arterial diastólica*†	-0,885	0,12
BASDAI*	-0,431	0,57
VAS*	-0,354	0,65
VSG* (natural-log-transformed)	-0,370	0,63
PCR* (natural-log-transformed)	-0,912	0,09
VSG**(natural-log-transformed)	0,760	0,24
PCR ** (natural-log-transformed)	-0,663	0,34
Colesterol total*† (natural-log-transformed)	-0,374	0,63
HDLc*†(natural-log-transformed)	-0,290	0,71
LDLc*(natural-log-transformed)	0,624	0,38
Triglicéridos*† (natural-log-transformed)	-0,154	0,85
Glucemia*† (natural-log-transformed)	0,474	0,53
HOMA-IR*†	0,916	0,08
QUICKI*	0,894	0,11
Resistina minuto 0	-0,684	0,32
Adiponectina minuto 0	-0,883	0,11
Leptina minuto 0	0,669	0,33
Visfatina minuto 0	-0,612	0,39†

* Al diagnóstico. ** Al inicio del estudio. † Características del síndrome metabólico.

Tabla 14. Correlación parcial entre los niveles séricos de Ang-2 y las variables continuas seleccionadas, ajustadas por edad al inicio del estudio, sexo y factores de riesgo cardiovascular clásicos en 30 pacientes con espondilitis anquilosante.

Tampoco se evidenció correlación entre los niveles séricos de Ang-2 y las adipocinas, los valores de HOMA-IR y de QUICKI obtenidos inmediatamente después de la infusión de infliximab. Después de una única infusión de infliximab, se observó una reducción significativa de los niveles séricos de Ang-2. La mediana (rango IQ) de los valores de Ang-2 se redujo de 1901 pg/ml (1352-2540) inmediatamente antes de la infusión de infliximab (tiempo 0) a 1387 pg/ml (1809-55) al finalizar la misma (tiempo 120) ($p < 0,001$) (**Figura 6**).

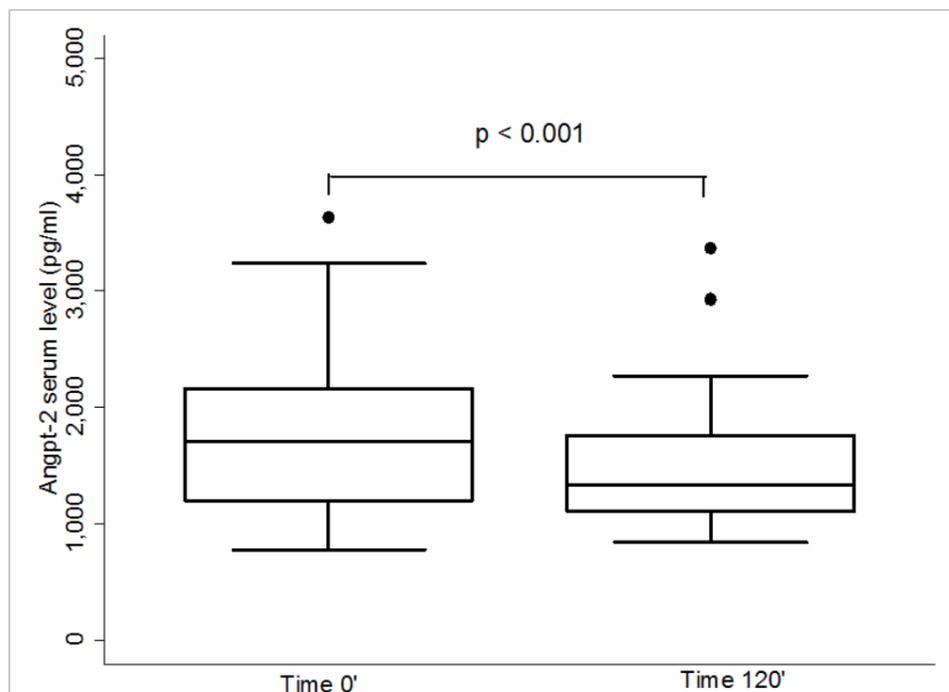


Figura 6: Box-plot mostrando las diferencias entre la concentración sérica de Ang-2 basal (tiempo 0) y postinfusional (tiempo 120).

DISCUSIÓN

7. – DISCUSIÓN

7.1.- TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α Y SENSIBILIDAD INSULÍNICA

Los pacientes con EA presentan mayor mortalidad que la población general, debido en gran medida a las complicaciones cardiovasculares que sufren, como se ha referido previamente, y la aterogénesis acelerada es un factor crucial para ello. Varios investigadores encontraron mayor espesor en la íntima-media carotídea en los pacientes con EA que en sujetos sanos, lo cual es indicativo de aterosclerosis temprana subclínica (93, 183, 184). Por otro lado, recientes estudios mostraron alteraciones en la función endotelial en pacientes con EA (184, 189, 178) y ésta se relaciona estrechamente con el desarrollo de aterosclerosis.

Hay varios mecanismos que vinculan la inflamación sistémica como promotora de la disfunción endotelial en la AR (186) y es plausible pensar que sean los mismos hechos los que acontecen en la EA. El tratamiento de la inflamación sistémica presente en la EA y en la AR con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa ha supuesto una revolución en el control de estos pacientes y hoy día es el pilar de su terapéutica.

Se sabe que la resistencia a la insulina puede promover la disfunción endotelial y que los anti-TNF- α mejoran la función endotelial en pacientes con EA (178), por ello, en el presente estudio se trató de evaluar si una infusión del anticuerpo monoclonal anti-TNF- α , infliximab, podía mejorar la sensibilidad a la insulina. Se eligieron para ello pacientes no diabéticos con EA que precisaban de esta terapia por refractariedad a los AINES. Se ha podido comprobar en nuestro trabajo que los pacientes experimentaban una reducción rápida y drástica en los niveles séricos de insulina y una mejoría inmediata de la sensibilidad a la insulina después de la administración de este fármaco.

En línea con lo anterior, Kiortsis et al. realizaron un perfil bioquímico completo antes y después de administrar tratamiento durante 6 meses a 17 pacientes con EA con el antagonista del TNF- α , infliximab. Comprobaron que se producía una disminución significativa del índice HOMA y un aumento de la QUICKI en el tercio de pacientes que tenían mayor resistencia insulínica (107). Dado que la mayoría de los pacientes de nuestra serie no eran obesos y ninguno de ellos tenía niveles basales de glucosa superiores a 110 mg/ dl, la media de HOMA estaba por debajo de los niveles necesarios para establecer el diagnóstico de resistencia a la insulina. Por otra parte, la población analizada no tenía gran actividad de la enfermedad en el momento de la inclusión en el estudio, medida con el índice BASDAI, a pesar de ser refractarios a AINES. Estos tres hechos podrían explicar el por qué los pacientes tenían un índice HOMA bajo, teniendo en cuenta la relación de la inflamación con la disfunción endotelial. Sin embargo, nuestros datos están en consonancia con los de Sari et al., quienes pusieron de manifiesto que, en ausencia de factores clásicos de riesgo cardiovascular, los niveles de insulina y los índices de resistencia a la misma, son similares en pacientes con EA que en sujetos sanos (120).

Hace casi tres décadas los investigadores escandinavos describieron la presencia de intolerancia a la glucosa en pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas (202). El grado de utilización de la glucosa se relacionó con la gravedad de la actividad inflamatoria, como se vio reflejado en la medición de los reactantes de fase aguda (202), que estaban más elevados cuanto más intolerancia a la glucosa presentaba el sujeto. En los pacientes con AR activa el manejo de la glucosa se relacionaba con hiperinsulinemia y ello, estaba directamente involucrado a su vez con la resistencia periférica a la insulina (203).

Más recientemente, Paolisso et al. confirmaron la presencia de resistencia a la insulina en diferentes enfermedades inflamatorias crónicas y encontraron que la resistencia a la insulina estaba confinada principalmente al tejido muscular, en lugar de

en al hígado como se pensaba (204).

Dessein et al. documentaron que la respuesta de fase aguda en pacientes con AR predecía la resistencia a la insulina (205). En un estudio anterior se había descrito una importante y rápida disminución del índice HOMA, así como un aumento del QUICKI inmediatamente después de la infusión de infliximab en pacientes con AR grave de larga duración (206). En esta serie, al contrario que en la nuestra, la carga inflamatoria era elevada; por ello, el nivel medio de HOMA basal de estos pacientes con AR era mayor que 2,29 (media: 3,4), mientras que el valor medio de nuestros pacientes con EA ascendía tan solo a 1,72.

Estas observaciones apoyan las conclusiones planteadas por Dessein et al. (205) y reflejan la importancia de la respuesta inflamatoria en los complejos mecanismos que conducen al desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas.

La producción de TNF- α se incrementa en situaciones de hiperglucemia crónica y ésta tiene efectos deletéreos sobre la sensibilidad a la insulina (207). Es un importante mediador de la resistencia a la insulina en pacientes obesos y diabéticos, porque disminuye la actividad tirosina quinasa del receptor de la insulina (208). El TNF- α impide directamente la captación de glucosa mediada por insulina en el músculo esquelético (208).

El bloqueo con anticuerpos del TNF- α en pacientes con EA tiene efectos beneficiosos sobre la actividad de la enfermedad, sobre la disfunción endotelial y sobre la sensibilidad a la insulina (191, 192). Estos efectos pueden estar además implicados en la reducción de las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con enfermedad reumática, causa principal del fallecimiento de éstos.

7.2.- TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α Y NIVELES DE LEPTINA Y

VISFATINA

Aunque se conoce que los macrófagos y adipocitos que rodean a la inflamación en los enfermos con patología reumática inflamatoria crónica producen gran variedad de adipocinas, poco se sabe sobre la leptina y la visfatina en los pacientes con EA sometidos a terapia con anti-TNF- α . Tampoco se conoce su posible implicación en los mecanismos que conducen a la aterosclerosis acelerada en EA.

La leptina juega un papel importante en la regulación del peso corporal por la inhibición de la ingesta alimentaria y la estimulación del gasto energético (111) que produce. También es un factor proinflamatorio derivado de los adipocitos, que actúa en la red de las citoquinas mediante la vinculación de los procesos inmunes e inflamatorios con el sistema neuroendocrino (111, 195).

La leptina regula y participa tanto en la homeostasis inmune como en los procesos inflamatorios y parece estar implicada en el mecanismo complejo asociado a algunas enfermedades autoinmunes tales como la artritis reumatoide (116).

Los niveles de leptina son en su mayoría dependientes de la cantidad de grasa corporal, pero su síntesis también está regulada por mediadores inflamatorios como TNF- α y la interleucina -1 (116).

Se ha documentado que los niveles de esta adipocina están aumentados en los pacientes con AR en comparación con los controles sanos (196). Sin embargo, los resultados en los niveles de leptina en la EA han arrojado resultados contradictorios.

Park et al. encontraron que la producción de leptina estaba aumentada en 20 pacientes con EA activa, en comparación con 20 controles (121). Sin embargo, en otra serie de 53 pacientes con EA con enfermedad activa, los niveles circulantes de leptina fueron menores que en los 35 controles, incluso después de realizar un ajuste por la cantidad

de grasa (119). En concordancia con estos resultados, en un tercer trabajo se objetivó que los niveles de leptina fueron significativamente más bajos en 28 pacientes con EA que en 17 controles sanos (120). Por el contrario, en una serie de 30 pacientes con EA tratados con infliximab, los niveles séricos de leptina que se obtuvieron antes del inicio de la terapia fueron similares a los encontrados en los controles (197). Igualmente, los niveles séricos de leptina no cambiaron significativamente después de un programa de tratamiento con infliximab durante 6 meses (197) en otra serie.

La Visfatina es una adipocina mimética de insulina (198) que también se ha asociado con la inflamación (199, 209, 130, 132) y cuyos niveles circulantes se han correlacionado con la cantidad de grasa visceral (123). La visfatina recombinante activa los leucocitos humanos e induce la producción de IL-1 β , TNF- α e IL-6 (130).

Otero et al. observaron niveles circulantes más altos de visfatina en pacientes con AR que en sujetos sanos (196). Brentano et al. confirmaron el papel de la visfatina como un mediador proinflamatorio y de la degradación de la matriz en la articulación inflamada en la AR (209).

En una serie de 26 pacientes con EA con enfermedad leve-moderada no se encontró correlación entre los niveles de actividad de la enfermedad y visfatina, el estado funcional o los reactantes de fase aguda (210). En esta serie de pacientes con EA, un programa de fisioterapia intensiva de 3 meses llevó a una mejoría clínica, que no se asoció con un cambio significativo en los niveles séricos de visfatina (210).

Como se informó en la AR (206), la administración de una sola infusión de infliximab produjo una reducción rápida y drástica en los niveles séricos de insulina y una rápida mejoría de la sensibilidad a la insulina en los pacientes con EA (211). Por lo tanto, es posible que la terapia con anti-TNF- α influya en los mecanismos y mediadores asociados con el desarrollo del síndrome metabólico en la EA.

En pacientes no diabéticos con EA a tratamiento con infliximab, los niveles

de adiponectina y de resistina en suero no se correlacionaron con la actividad de la enfermedad (212). Sin embargo, la concentración de la adiponectina sí se ha correlacionado con sensibilidad a la insulina (212).

En línea con lo anterior, en el presente estudio se investigó si la inflamación, la obesidad, la resistencia a la insulina o algunas otras características asociadas con el desarrollo del síndrome metabólico eran los posibles factores determinantes de las concentraciones circulantes de leptina y visfatina en una serie de pacientes con EA no diabéticos en tratamiento con infliximab. Por otra parte, se investigó si la administración de infliximab alteraba las concentraciones circulantes de leptina y visfatina en este subgrupo de pacientes tratados con infliximab por refractariedad a AINES.

Las adipocinas están involucradas en la regulación de la inflamación (196), habiéndose descrito elevadas concentraciones de leptina sérica en pacientes con infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y la presencia de obesidad (113). Por otra parte, se ha propuesto que la leptina juega un papel patogénico en las placas de ateroma, debido a su asociación positiva con la PCR y el receptor soluble de IL-6 (114). Desde que la EA se ha asociado con una aterosclerosis acelerada y un aumento de la incidencia de infarto de miocardio (72), podría ser de interés el estudiar la asociación potencial de la leptina con la inflamación y otros factores asociados con la enfermedad de CV como el síndrome metabólico y los factores clásicos de riesgo cardiovascular en pacientes con EA.

Aunque se ha encontrado correlación entre la IL-6 y el BASDAI con los niveles de leptina en pacientes con EA de Corea (121), en otros trabajos (119, 210) y en nuestra cohorte de pacientes tratados con terapia anti-TNF- α , no se ha observado una correlación entre los niveles séricos de leptina y los parámetros clínicos y de laboratorio de actividad de la enfermedad y de inflamación. Estas observaciones están en consonancia con un estudio anterior de nuestro grupo, que también llegó a los mismos resultados en los pacientes con

AR grave activa en tratamiento periódico con infliximab (118).

La concentración plasmática de leptina se relaciona directamente con el grado de obesidad y es mayor en las mujeres que en los hombres con igual IMC (213). En nuestra serie de pacientes con EA no diabéticos, la mayoría con un peso normal, la única diferencia apreciada fue el aumento de leptina en las mujeres en comparación con los hombres. No se encontró que hubiese correlación entre los factores de riesgo CV, la leptina y las variables asociadas con el síndrome metabólico.

Kim et al. informaron recientemente de una asociación entre la presencia de sindesmofitos y los niveles de leptina en pacientes varones coreanos con EA (214). No fue el caso de nuestra serie, ya que no se observó una asociación entre los niveles de leptina y características específicas clínicas de los pacientes con EA.

El presente estudio mostró que en los pacientes con EA a tratamiento con infliximab, no había correlación entre los niveles séricos de visfatina y los parámetros clínicos y de laboratorio de actividad de la enfermedad y de inflamación. Del mismo modo, en una serie de 26 pacientes con EA y actividad de la enfermedad de leve a moderada, los niveles basales de visfatina no se correlacionaron con los marcadores de actividad, el estado funcional o los reactantes de fase aguda (210). En la misma serie (210), los niveles basales de visfatina no predecían un cambio en el nivel de actividad de la enfermedad o en la capacidad funcional después de 3 meses de fisioterapia intensiva. Como se ha descrito para la leptina (118), no hay correlación entre la visfatina y los niveles de actividad de la enfermedad o los marcadores de inflamación, tal y como sucede en los pacientes con AR grave a tratamiento con infliximab (215).

La visfatina promueve la adipogénesis (198, 216) pero todavía es parcialmente desconocido su papel fisiológico y su relevancia clínica en el contexto de las enfermedades reumáticas inflamatorias. En este sentido, a diferencia de lo que se ha visto en sujetos no reumáticos con distintos grados de obesidad (123), los niveles de visfatina no se

correlacionaron con el IMC en nuestra serie de pacientes con AR no obesos ni tampoco en el presente trabajo, en pacientes con EA tratados con infliximab.

La diabetes asociada con la obesidad y los trastornos metabólicos que la acompañan se han relacionado específicamente con el aumento de la cantidad de tejido adiposo visceral.

La visfatina es producida por el tejido adiposo visceral y tiene acciones insulina-miméticos, sin embargo, la relación entre los niveles de visfatina y la resistencia a la insulina y otras características asociadas con el síndrome metabólico en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias requiere una mayor aclaración.

En este sentido, aunque la mayoría de los pacientes con EA de nuestra serie no eran obesos y la estratificación de los pacientes según el IMC no reveló diferencias significativas, en el presente estudio se observó una correlación significativa entre la visfatina circulante y la resistencia a la insulina determinada por HOMA. Se encontró un resultado similar en una serie de 21 mujeres obesas, que mostraron una correlación significativa entre las concentraciones séricas de visfatina y la insulina (217).

También, se encontró que la visfatina se asocia con la resistencia a la insulina en mujeres delgadas con síndrome de ovario poliquístico (218).

Aunque los niveles de visfatina se encuentran aumentados en individuos con hiperglucemia (219), no pudimos explorar esta situación en nuestro estudio, al estar los pacientes con diabetes excluidos durante el período de reclutamiento.

En pacientes con artritis psoriásica, también englobada dentro de las espondiloartropatías, también se ha observado la presencia de aterosclerosis subclínica y una mayor incidencia de mortalidad CV (220, 93, 221). En línea con esto, en el suero de pacientes obesos con artritis psoriásica se observaron unos niveles elevados de leptina (222).

Por otro lado, los niveles de visfatina estaban también incrementados en pacientes con EII activa, pero no en aquellos en remisión (223). Con respecto a la

leptina en la EII, un aumento significativo en los niveles séricos de leptina se encontró en los pacientes con colitis ulcerosa aguda en comparación con los controles (224). Sin embargo, como se observa en nuestra serie de pacientes con EA, no se encontró correlación entre los niveles de leptina y el IMC (224).

Con respecto al efecto potencial que la terapia anti-TNF- α podría ejercer en las concentraciones de leptina y visfatina, se encontró en nuestro trabajo que la infusión de infliximab no alteró los niveles circulantes de estas adipoquinas en pacientes con EA. Del mismo modo, en una serie de 30 pacientes con EA, los niveles séricos de leptina no cambiaron significativamente después del tratamiento con infliximab durante 6 meses (197). Estos resultados están en concordancia con lo descrito por Popa et al. que no objetivó ningún efecto con el bloqueo del TNF- α ni a corto (menos 2 semanas) ni a largo plazo (en 6 meses) en las concentraciones circulantes de leptina en AR (225).

Una posible limitación de nuestro estudio es que tiene un diseño transversal y, por lo tanto, los resultados deben ser de interpretados como generadores de hipótesis más que como conclusiones definitivas. Debido a eso, se requieren futuros estudios longitudinales con el fin de definir mejor las interacciones entre las adipoquinas y las características de la enfermedad y los factores de riesgo CV.

7.3.- TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α Y NIVELES DE ADIPONECTINA Y RESISTINA

Además de la inflamación crónica, los factores de riesgo cardiovasculares clásicos, como la obesidad y el síndrome metabólico, están presentes con frecuencia en los pacientes con enfermedades reumáticas y se ha postulado que pudieran influir en el mayor riesgo cardiovascular de estos individuos. Una revisión sistemática confirmó que los pacientes con EA tienen mayor riesgo de síndrome metabólico que la población general (83).

En personas con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas, los adipocitos y los macrófagos producen una gama de sustancias bioactivas, llamadas adipocinas, implicadas en la regulación de la inflamación sistémica (110, 200). Sin embargo, se sabe poco acerca de la función desempeñada en la aterosclerosis y la EA por la adiponectina y la resistina, dos factores tisulares derivados del tejido adiposo.

La adiponectina circula en la sangre en grandes cantidades y es liberada al torrente circulatorio por los adipocitos en sus distintas formas moleculares (200), produciendo un aumento en la oxidación de ácidos grasos y reduciendo la síntesis de glucosa hepática y tisular (200). La adiponectina ejerce una función protectora contra la enfermedad de CV y la obesidad, sin embargo, a diferencia de las observaciones en pacientes no reumáticos, esta adipocina actúa como un factor proinflamatorio en las articulaciones inflamadas promoviendo la degradación de la matriz. Se ha documentado que los niveles de adiponectina están elevados en los pacientes con artritis reumatoide en comparación con los controles sanos (196), no así en la EA, donde los resultados son contradictorios.

En una serie de 53 pacientes con EA, con enfermedad activa, la adiponectina en suero no fue diferente de la observada en los controles (119). Por el contrario, en otra serie de 30 pacientes con EA tratados con infliximab, los niveles séricos de adiponectina obtenidos antes del inicio de la terapia fueron significativamente mayores que en los controles (197).

La resistina es otro mediador derivado de los adipocitos que juega un papel importante en la inflamación. Aunque puede ser detectada en valores muy bajos en tejido adiposo humano, se encuentra también en las células mononucleares de la sangre periférica (141), y allí la expresión de los genes de la resistina es regulada positivamente por algunas citoquinas proinflamatorias tales como TNF- α (147). Se han encontrado niveles elevados de resistina en el líquido sinovial de pacientes con AR (148).

Se observó una correlación positiva entre la proteína C reactiva, la velocidad de

sedimentación globular y los niveles de resistina sérica en pacientes con AR (146, 149, 151). Un reciente artículo documenta también que los niveles de resistina en suero, en una muestra de 30 pacientes con EA, son significativamente mayores que los de los controles (152).

Como se mostró previamente en la AR (206), recientemente se ha comunicado en la literatura médica que los pacientes no diabéticos con EA en tratamiento con infliximab, que se une específicamente y con alta afinidad al TNF- α y lo neutraliza, experimentan una reducción rápida y considerable en el suero de los niveles de insulina y una mejoría de la sensibilidad insulínica después de la primera infusión de este fármaco (211). Por lo tanto, es posible pensar que la terapia con anticuerpos anti-TNF- α podría influir en los mecanismos y mediadores asociados con el desarrollo del síndrome metabólico en EA. Tomando en consideración todos estos datos, en el presente estudio se exploró si la inflamación, el síndrome metabólico o ambos son determinantes potenciales de las concentraciones circulantes de adiponectina, y si las concentraciones bajas de ésta se asocian con la presencia de síndrome metabólico en los pacientes con EA. También se evaluaron las asociaciones entre las concentraciones circulantes de resistina con los marcadores de laboratorio del síndrome metabólico y la inflamación y las características demográficas de los pacientes. Por otra parte, se investigó si la administración de infliximab alteraba las concentraciones circulantes de adiponectina y la resistina, en una serie de pacientes no diabéticos que requerían esta terapia a causa de la resistencia de la enfermedad a los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.

Adipocinas como la adiponectina y la resistina están involucradas en la regulación de la inflamación (116). La adiponectina controla la sensibilidad a la insulina, la función endotelial y la inmunidad. Sin embargo, la información de este tipo de adipocinas en pacientes con EA es limitada (119, 197). Aunque la inflamación sistémica se correlaciona negativamente con los niveles de adiponectina en pacientes obesos y sujetos con AR (200, 226, 139), en nuestra cohorte de pacientes sometidos a tratamiento periódico con terapia

antiTNF- α , la PCR y los niveles de VSG no se correlacionaron con las bajas concentraciones de adiponectina circulante. Esta falta de correlación entre la inflamación y los niveles séricos de adiponectina en la AR también fue documentada por Toussirot et al (119).

En nuestra serie se observó una correlación negativa marginalmente significativa entre los niveles séricos de adiponectina y el IMC. La adiposidad se correlaciona con bajos niveles de adiponectina en pacientes sin AR (110, 200). Esto se debe no sólo a la disfunción metabólica de los adipocitos agrandados en la obesidad, sino a la producción de cantidades excesivas de citoquinas tales como IL-6 y TNF- α por los adipocitos y los macrófagos que, a su vez inhiben la producción de adiponectina (110, 200). A diferencia de los pacientes con AR grave, en los que el alto grado de inflamación articular puede ser un determinante fuerte en la producción de adiponectina (139), más que la propia alteración de la adiposidad, nuestros resultados indican que ésta es un determinante muy relevante en la baja producción de adiponectina, por encima del bajo grado de inflamación observado en estos los pacientes con EA tratados con infliximab.

De acuerdo con nuestros resultados en EA y AR (139), Peters et al. no observaron un cambio significativo en los niveles de adiponectina en el tiempo en pacientes con artritis psoriásica a tratamiento con anticuerpos anti-TNF- α (227). Sin embargo, como se observó en pacientes con EA (152), los pacientes con EII tenían unos mayores niveles de resistina que los controles (228). Además, el nivel de resistina era un factor predictor independiente de actividad de la enfermedad en pacientes con enfermedad de Crohn (228).

Mecanismos diferentes, incluyendo la resistencia a la insulina, contribuyen al desarrollo de la disfunción endotelial como paso temprano en el proceso de aterogénesis. En nuestro estudio se observó una correlación significativa entre las concentraciones de adiponectina y la sensibilidad a la insulina. Este efecto beneficioso de la adiponectina sobre la sensibilidad a la insulina está mediado en parte por su capacidad para activar la 5'adenosin monofosfato protein-quinasa activada por AMP (AMPK), en el músculo esquelético y el

hígado, ya que su activación conduce a un aumento de la oxidación de ácidos grasos y la absorción de glucosa en el músculo, así como a la inhibición de la gluconeogénesis en el hígado (229).

Puede ser de interés potencial en este sentido, que en el Health Professionals Follow-Up Study se demostró que las altas concentraciones de adiponectina reducen el riesgo de infarto de miocardio independientemente de la PCR y de otros factores clásicos de riesgo cardiovascular (230). Sin embargo, a diferencia de los pacientes con AR con enfermedad grave (139), en nuestra serie de pacientes con EA que en el momento del estudio tenían niveles bajos de inflamación, no se observó correlación entre la baja concentración de adiponectina y la dislipemia.

Los estudios anteriores no mostraron correlaciones claras entre las concentraciones séricas de adiponectina y la actividad de la enfermedad en pacientes con AR sometidos a terapia anti-TNF- α (225). De acuerdo con estas observaciones, nuestros datos y los de otras series (119) no evidencian correlación entre los niveles de adiponectina y BASDAI en EA.

La expresión de la adiponectina y de su propio receptor es mayor en los líquidos y tejidos sinoviales de pacientes con AR que en los controles, lo que confirma la correlación de los niveles circulantes de adiponectina con la severidad de la AR (196, 231).

De acuerdo con estas observaciones, se documentó que los pacientes con EA con afectación de cadera y aquellos con sinovitis y/o entesitis en otras articulaciones periféricas exhiben mayores niveles de adiponectina que el resto de los pacientes con EA sin afectación periférica clínicamente evidente. Por lo tanto, el aumento de los niveles de adiponectina podría ayudar a establecer un subgrupo de pacientes con EA con afectación periférica predominante.

Se han comunicado resultados contradictorios con respecto a las diferencias en los niveles séricos de resistina entre los pacientes con enfermedades reumáticas y controles.

Algunos estudios revelaron una mayor concentración de resistina en pacientes con AR, mientras que otros no mostraron diferencias con los controles (196, 146, 150).

En un estudio reciente se observaron altos niveles de resistina en suero en 30 pacientes con EA en comparación con 30 sujetos sanos (152). Sin embargo, la información sobre la resistina en EA es limitada, especialmente en lo referido a los niveles de resistina en pacientes sometidos a tratamiento anti-TNF- α .

En este sentido, a diferencia de los pacientes con AR grave en quienes los niveles séricos de resistina se correlacionan con la PCR y con la actividad de la enfermedad, lo que sugiere un papel de esta adipocina en la patogénesis de la AR (151), no hay correlación entre la concentración de resistina y VSG, PCR o BASDAI, según lo descrito por Kocabas et al. en una serie de 30 pacientes con EA (152).

En nuestra serie no se observó tampoco correlación entre la concentración de la resistina y la actividad de la enfermedad ni con los marcadores de laboratorio de inflamación.

Por lo tanto, son necesarios nuevos estudios en el futuro que aclaren estas diferencias con respecto a la AR. Una posible explicación puede ser la menor carga inflamatoria en la EA, en particular en los pacientes tratados con terapia anti-TNF- α , en comparación con individuos diagnosticados de AR y enfermedad severa.

Con respecto al efecto potencial que la terapia anti-TNF- α pudiera ejercer sobre las concentraciones de las adipocinas, se encontró que la infusión de infliximab no alteró las concentraciones circulantes de adiponectina en pacientes con EA. Del mismo modo, Popa et al. no encontraron efectos a corto ni a largo plazo del bloqueo anti-TNF- α en las concentraciones circulantes de adiponectina en la AR (225). De manera similar, en contraste con los resultados observados en los pacientes con AR grave en los cuales la terapia anti-TNF- α resultó en una rápida reducción de los niveles séricos de resistina, la infusión de infliximab no condujo a una reducción significativa en los niveles de resistina

en suero en nuestra cohorte de pacientes con EA.

Los distintos mecanismos patogénicos que conducen a diferentes grados de gravedad de la carga inflamatoria podrían explicar las diferencias entre la AR y EA.

Nuestro pequeño estudio tiene limitaciones, tales como son que se ha medido la concentración total de adiponectina y ello engloba tanto a la adiponectina de bajo peso molecular como a la de alto peso molecular que circulan por el suero (232). Neumeier et al describe que estas isoformas diferentes de adiponectina ejercen algunos efectos similares y otros diferentes sobre las células monocíticas (232). La isoforma de alto peso molecular induce apoptosis y activación de la protein-quinasa activa del 5'adenosin monofosfato y reduce la expresión del receptor A de los macrófagos sobre el ARNm, mientras que la de bajo peso molecular sólo muestra propiedades antiinflamatorias (232). Las interacciones entre las distintas isoformas de la adiponectina y las características de la enfermedad y los factores de riesgo CV en la AR deben de ser evaluadas en ulteriores estudios.

Otra posible limitación es que nuestra investigación se diseñó transversalmente y por lo tanto, los resultados deben de ser interpretados como generadores de hipótesis más que como conclusiones definitivas. Se requieren estudios longitudinales encaminados a definir mejor estos aspectos.

7.4.- TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α Y NIVELES DE APELINA

La terapia anti-TNF- α es eficaz en pacientes con espondiloartropatías (190 - 192) y se sabe que los pacientes con EA no diabéticos tratados con infliximab experimentan una reducción rápida y drástica de los niveles séricos de insulina y una mejoría inmediata de la sensibilidad a la insulina después de la administración de este fármaco (211). Por lo tanto, es posible que el bloqueo del TNF- α pueda explicar los cambios biológicos que retardarían la progresión de la aterosclerosis en pacientes con EA.

Un importante paso adelante en nuestra comprensión de los efectos de los fármacos

anti-TNF- α en EA podría ser el establecimiento de los posibles cambios en las adipocinas y biomarcadores de activación de las células endoteliales tras la administración de estos agentes biológicos.

El sello distintivo de la disfunción endotelial, un paso temprano en el proceso aterogénico, es la vasodilatación endotelial dependiente del óxido nítrico; puede ser el resultado de una producción disminuida o de una alteración de la actividad del óxido nítrico (179).

La apelina es una adipocina de reciente descubrimiento que se ha asociado al riesgo CV, ya que provoca la relajación de las células musculares lisas de la pared arterial, promoviendo la liberación de óxido nítrico. Los niveles bajos de apelina se han asociado con niveles elevados de LDL (122) y biomarcadores de activación de células endoteliales tales como VCAM-1 y E-selectina fueron correlacionados con los niveles de apelina (201). Por tanto, los niveles elevados, debieran ser antiaterogénicos (162).

La importancia de la apelina se ejemplifica en ratones deficientes de ésta, los cuales sufren insuficiencia cardíaca prematura, a menos que se restauren sus concentraciones plasmáticas de apelina (233).

Por esto, Goetze et al. sugirieron que la apelina podría ser un buen marcador para la enfermedad cardiovascular (234) y Li et al. habían comparado los niveles de apelina entre pacientes con angina estable y controles, encontrando unos niveles bajos de esta adipocina en el primer grupo, lo que sugería que la apelina estaría implicada en el proceso fisiopatológico de la estenosis coronaria (235).

Se ha demostrado que la apelina se expresa y se libera de los adipocitos por factores tales como la insulina (236). Esto hace que este péptido en un candidato atractivo para ser estudiado en enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2. Sin embargo, los resultados con respecto a los niveles de apelina en esta enfermedad son contradictorios; algunos autores encontraron un aumento de las concentraciones plasmáticas de apelina (157)

mientras que otros, la encontraron baja (237).

El presente estudio tuvo como objetivo el determinar si la inflamación, el síndrome metabólico o ambos son determinantes potenciales de las concentraciones circulantes de apelina, y si las bajas concentraciones de apelina se asociaban con las características del síndrome metabólico en los pacientes con EA. También se evaluaron las asociaciones de las concentraciones circulantes de apelina con marcadores de laboratorio de inflamación y las características demográficas de los pacientes.

Por otra parte, se investigó si la administración de infliximab alteraba las concentraciones circulantes de apelina en una serie de pacientes no-diabéticos que requerían esta terapia a causa de una enfermedad resistente a los antiinflamatorios no esteroideos.

Se evaluó también la posible asociación de la concentración de apelina y las características demográficas, la inflamación, la obesidad y las características del síndrome metabólico. No se encontró tal correlación, ni se observaron diferencias en las variables categóricas asociadas a EA.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con infliximab, motivo que podría explicar los bajos valores de BASDAI que presentaban, esto es, la poca actividad de la enfermedad al inicio del estudio.

Se encontró que, después de la infusión del tratamiento, los niveles séricos de apelina se redujeron. La disminución, sin embargo, no alcanzó significación estadística.

En línea con nuestros resultados, Ferraz-Amaro et al. evaluaron los niveles de apelina y otras adipocinas en la artritis reumatoide en pacientes tratados con anti-TNF- α , pero no vieron ninguna diferencia en sus niveles después de 12 meses de tratamiento. Tampoco ellos encontraron ninguna correlación entre las concentraciones de adipocinas y el IMC o la resistencia a la insulina (238).

Di Franco et al. también estudiaron los niveles de apelina en un grupo de pacientes diagnosticados de AR precoz. Tenían niveles más bajos de apelina que los

controles y, después de 12 meses de tratamiento con DMARDs, hubo una disminución apreciable de los niveles de apelina. Igual que sucedió en nuestro trabajo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (162).

7.5.- TRATAMIENTO CON ANTI-TNF- α Y NIVELES DE ANGIOPOYETINA-2

La angiopoyetina-2 es un marcador de activación de células endoteliales que participa en la angiogénesis, y que hace que el endotelio responda a citoquinas inflamatorias (174). Los niveles de Ang-2 están aumentados en artritis reumatoide en pacientes con enfermedad cardiovascular en comparación con aquellos sin ella (174). Sin embargo, hasta donde sabemos, no existen estudios que evalúen los niveles de Ang-2 en EA.

En nuestro estudio se ha descrito por vez primera que el bloqueo de TNF- α en pacientes con EA disminuía las concentraciones circulantes de Ang-2.

Previamente, se había documentado un aumento significativo de los niveles de Ang-2 en pacientes con AR de reciente comienzo, lo que sugiere que podría ser un biomarcador potencial para el desarrollo de enfermedad CV (174). La expresión de Ang-2 también fue significativamente mayor en la membrana sinovial de pacientes con etapas iniciales de artritis psoriásica (239). La Ang-2 promueve la activación pro-inflamatoria de los macrófagos humanos en la sinovial de pacientes con AR y, en un modelo in-vivo de AR, la neutralización tisular de Ang-2 disminuyó la gravedad de la enfermedad, la inflamación, la neovascularización y la destrucción articular (240). Se han asociado también a enfermedad de Crohn (241).

Es posible que este efecto pueda ser parte de los complejos mecanismos que conducen a la reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares asociados con esta

intervención en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (242). Sin embargo, nuestra serie es pequeña, por lo que son necesarios estudios confirmatorios.

7. 6.- PERSPECTIVAS DE FUTURO

El trabajo de investigación en el que se fundamenta la presente tesis doctoral como compendio de publicaciones, ha dado lugar a dos publicaciones más en revistas de impacto para la especialidad.

En la primera de ellas (195) hemos tratado de evaluar si el tratamiento con infliximab alteraba los niveles circulantes de grelina, un péptido gástrico antiinflamatorio. También, las posibles asociaciones entre las concentraciones de grelina y la PCR, la VSG, el síndrome metabólico, las variables demográficas seleccionadas y las concentraciones de las otras adipocinas que previamente habíamos estudiado.

Se ha utilizado la misma serie de pacientes no diabéticos con EA, sin factores de riesgo cardiovascular, tratados con infliximab.

Hemos observado una correlación negativa entre la concentración de grelina y la resistencia insulínica (HOMA-RI), basal y postinfusional ($r=-0,496$; $p=0,01$ basal; $r=-0,393$; $p=0,047$ postinfusional). También se ha documentado una correlación positiva con la sensibilidad a la insulina (QUICKI) ($r=0,415$; $p=0,035$ basal; $r=0,465$; $p=0,017$ postinfusional).

Se objetivó una correlación positiva entre los niveles basales de grelina y resistina ($r=0,429$; $p=0,046$), y negativa entre los niveles de grelina basal y los de triglicéridos ($r=-0,416$; $p=0,035$).

No se objetivaron diferencias en las concentraciones séricas de grelina atendiendo a las características clínicas de la enfermedad. Una infusión de infliximab produjo un incremento leve, no significativo estadísticamente, en la concentración sérica de grelina.

En la segunda (196) de las publicaciones, se analizó si el índice de actividad de la enfermedad, la inflamación sistémica o el síndrome metabólico eran potenciales determinantes de los niveles circulantes de dimetilarginina asimétrica (ADMA) en nuestra serie de pacientes con EA tratados con infliximab. También se analizaron los cambios potenciales en la concentración de ADMA tras la infusión de infliximab.

Se objetivaron concentraciones más altas de ADMA en varones ($p=0.012$) y en hipertensos ($p=0.001$).

Se apreció también una correlación marginalmente positiva entre los niveles séricos de ADMA y los de PCR ($p=0.08$).

Por otro lado, se halló una correlación negativa entre los niveles de ADMA, las cifras de colesterol total y el colesterol LDL ($p= 0.05$).

No se apreciaron diferencias en los niveles de ADMA en función de las características clínicas de la enfermedad y tampoco se apreciaron diferencias en los valores de ADMA pre y postinfusionales.

Debido a que nuestro estudio es transversal y cuenta con un número relativamente escaso de pacientes, sirve tan solo como generador de hipótesis. Nuestro grupo de investigación está en trámites de desarrollar un estudio prospectivo con mayor número de pacientes en colaboración con otros centros para poder confirmar las hipótesis establecidas.

CONCLUSIONES

8.- CONCLUSIONES

1.- En pacientes no diabéticos con EA a tratamiento con infliximab, se produce una reducción rápida y significativa de los niveles séricos de insulina y una mejoría inmediata de la sensibilidad a ésta, después de una sola infusión de tratamiento. Estos efectos podrían estar implicados en la reducción de las complicaciones cardiovasculares que sufren estos pacientes y que constituyen su primera causa de mortalidad.

2.- Los niveles séricos de leptina y visfatina no se correlacionan con la actividad de la enfermedad o la inflamación sistémica en pacientes no diabéticos con EA a tratamiento con infliximab; sin embargo, la concentración de visfatina sí se correlaciona con la resistencia a la insulina. Este hallazgo puede indicar un posible papel de la visfatina en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular de la EA.

3.- Las concentraciones de adiponectina sérica y los niveles de resistina no se correlacionan con la actividad de la enfermedad en pacientes no diabéticos con EA a tratamiento con infliximab; sin embargo, la concentración de adiponectina sí se correlaciona con la sensibilidad a la insulina. Este hecho, similar a lo descrito en sujetos sanos, plantea la posibilidad de que las bajas concentraciones circulantes de adiponectina puedan estar involucradas en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular de la EA.

4.- En pacientes no diabéticos con EA a tratamiento con infliximab los niveles séricos de apelina no se correlacionan con la actividad de la enfermedad o el síndrome metabólico. Una sola infusión de infliximab no produce una reducción significativa de los niveles séricos de apelina en dichos pacientes.

5.- El bloqueo del factor de necrosis tumoral- α con infliximab en pacientes no diabéticos con EA disminuye las concentraciones circulantes de Ang-2. Este efecto

puede ser parte de los complejos mecanismos que dan lugar a una reducción de la frecuencia de eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas crónicas tratados con agentes bloqueadores del factor de necrosis tumoral- α .

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. *Arthritis Rheum* 2005; 53:850–55.
2. Saraux A, Guedes C, Allain J et al. Prevalence of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Brittany, France. *Societe de Rhumatologie de l'Ouest. J Rheumatol* 1999; 26: 2622–27.
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet* 2007; 369:1379-90.
4. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovic D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 445–51.
5. Ward MM, Weisman MH, Davis JC Jr, Reveille JD. Risk factors for functional limitations in patients with long-standing ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 710–17.
6. Khan MA. Epidemiology of HLA-B27 and arthritis. *Clin Rheumatol* 1996; 15 (Suppl 1): 10–12.
7. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998; 352: 1137–40.
8. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 337–41.
9. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis—cardiac manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl 28): S11–15.
10. Wanders A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, van der Linden S, van der Heijde D. Association between radiographic damage of the spine and spinal mobility for

individual patients with ankylosing spondylitis: can assessment of spinal mobility be a proxy for radiographic evaluation? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 988–94.

11. Karberg K, Zochling J, Sieper J, Felsenberg D, Braun J. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol* 2005; Jul; 32 (7):1290-8.

12. Vosse D, van der Heijde D, Landewe R et al. Determinants of hyperkyphosis in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 770–74.

13. Amor B, Santos RS, Nahal R, Listrat V, Dougados M. Predictive factors for the longterm outcome of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 1994; 21: 1883–87.

14. Carette S, Graham D, Little H, Rubenstein J, Rosen P. The natural disease course of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1983; 26:186–90.

15. Gran JT, Skomsvoll JF. The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 766–71.

16. van der Heijde D. Radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63 (Suppl 1): 98.

17. Zambrano-Zaragoza JF, Agraz-Cibrian JM, González-Reyes C, Durán-Avelar M de J, Vibanco-Pérez N. Ankylosing spondylitis: from cells to genes. *Int J Inflamm.* 2013; 2013: 501653.

18. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1823–28.

19. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 241–19.

20. Sieper J, Braun J, Kingsley GH. Report on the fourth international workshop on reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 720–34.
21. Granfors K, Jalkanen S, von Essen R et al. Yersinia antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *N Engl J Med* 1989; 320: 216–21.
22. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T et al. Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 516–20.
23. Purrmann J, Zeidler H, Bertrams J et al. HLA antigens in ankylosing spondylitis associated with Crohn's disease. Increased frequency of the HLA phenotype B27, B44. *J Rheumatol* 1988; 15: 1658–61.
24. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, Veys E, Barbier F, Elewaut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. *Gastroenterology* 1989; 96: 339–44.
25. Poole AR. The histopathology of ankylosing spondylitis: are there unifying hypotheses? *Am J Med Sci* 1998; 316: 228–33.
26. Maksymowych WP. Ankylosing spondylitis—at the interface of bone and cartilage. *J Rheumatol* 2000; 27: 2295–301.
27. Zhang Y. Animal models of inflammatory spinal and sacroiliac joint diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 631–45.
28. Bardos T, Szabo Z, Czipri M et al. A longitudinal study on an autoimmune murine model of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 981–87.
29. Guerassimov A, Zhang Y, Banerjee S et al. Cellular immunity to the G1 domain of cartilage proteoglycan aggrecan is enhanced in patients with rheumatoid arthritis but only after removal of keratan sulfate. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1019–25.

30. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S et al. Immunohistological analysis of zygapophyseal joints in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2845–51.
31. Radi ZA, Khan NK. Effects of cyclooxygenase inhibition on bone, tendon, and ligament healing. *Inflamm Res* 2005; 54: 358–66.
32. Wanders A, Heijde D, Landewe R et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1756–65.
33. Einhorn TA. Cox-2: where are we in 2003? - The role of cyclooxygenase-2 in bone repair. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 5–7.
34. Rudwaleit M, Hohler T. Cytokine gene polymorphisms relevant for the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 250–54.
35. Laval SH, Timms A, Edwards S et al. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 918–26
36. Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1353–55.
37. Martin TM, Zhang G, Luo J et al. A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 269–74.
38. Maksymowych WP, Reeve JP, Reveille JD et al. High-throughput single-nucleotide polymorphism analysis of the IL1RN locus in patients with ankylosing spondylitis by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2011–18.

39. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1396–400.
40. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum* 1984; 27:361-8.
41. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1218–30.
42. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondyloarthropaties. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990; 57 (2): 85-9.
43. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria? *Arthritis Rheum* 2005 Apr; 52(4):1000-8.
44. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 980–84.
45. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, van de Laar M. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol* 1999; 26: 1953–58.
46. Braun J, Landewe R, Hermann KG et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1646–52.

47. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21:2286-91.
48. Machado P, Landewé R et al. Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS): defining cut-off values for disease activity states and improvement scores. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:47-53
49. Zochling J, van der Heijde D, Burgos-Vargas R et al. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 442–52.
50. Braun J, van der Berg R, Baraliakos X et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*; 70: 896-904.
51. van der Heijde D, Sieper J, Maksymowych WP et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agent in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:905-908.
52. Braun J, Davis J, Dougados M, Sieper J, van der Linden S and van der Heijde D. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 March; 65(3): 316–320.
53. Mathieu S, Joly H, Baron G et al. Trends towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1203-7.
54. van Eijk IC, Peters MJ, Serné EH, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA, Smulders YM, Nurmohamed MT. Microvascular function is impaired in ankylosing

spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar; 68 (3): 362-6.

55. Tam LS, Li EK, Shang Q. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis* 2001; 70: 705-6.

56. Sattar N, Crompton P, Cherry L, Kane D, Lowe G, McInnes IB. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 831-9.

57. Papagoras C, Voulgari PV, Drosos AA. Atherosclerosis and cardiovascular disease in the spondyloarthritides, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Feb 7.

58. Brown WM, Doll R: Mortality from cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1965; 2:1327-32.

59. Smith PG, Doll R, Radford EP. Cancer mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *Br J Radiol* 1977; 50: 728-34.

60. Radford EP, Doll R, Smith PG. Mortality among patients with ankylosing spondylitis not given X-ray therapy. *N Engl J Med* 1977; 297: 572-6.

61. Kaprove RE, Little AH, Graham DC, Rosen PS. Ankylosing spondylitis: survival in men with and without radiotherapy. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 57-61.

62. Khan MA, Khan MK, Kushner I: Survival Among patients with ankylosing spondylitis: A life-table analysis. *J Rheumatol* 1981; 8:86-90.

63. Smith PG, Doll R. Mortality among patients with ankylosing spondylitis after a single treatment course with x rays. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284: 449-60.

64. Darby SC, Doll R, Gill SK, Smith PG. Long term mortality after a single treatment course with x-rays in patients treated for ankylosing spondylitis. *Br J Cancer* 1987; 55: 179-90.
65. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993; 52: 174-6.
66. Madsen OR, Lindharsen J. Ankylosing spondylitis is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. *Ugeskr Laeger* 2011 May 23; 173 (21): 1503-7.
67. Bakland G, Gran JT, Nossent JC. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1921-5.
68. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis-cardiac manifestations. *ClinExp Rheumatol* 2002; 20 (Suppl. 28): S11-S15 *Rheum* 2005; 53: 850-5.
69. 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.
70. Szabo SM, Levy AR, Rao SR et al. Increased risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases in individuals with ankylosing spondylitis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3294-304.
71. Sukenik S, Pras A, Buskila D, Katz A, Snir Y, Horowitz J. Cardiovascular manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 1987; 6: 588-92.
72. Peters MJ, Visman I, Nielen MM et al. Ankylosing spondylitis: a risk factor for myocardial infarction? *Ann Rheum Dis* 2010; 69:579-81.
73. Bremander A, Petersson IF, Bergman S, Englund M. Population-based estimates of common comorbidities and cardiovascular disease in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 550-6.

74. Hollan I, Saatvedt K, Almdahl SM et al. Spondyloarthritis: a strong predictor of early coronary artery bypass grafting. *ScandJ Rheumatol* 2008; 37: 18-22.
75. 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.
76. Averns HL, Oxtoby J, Taylor HG, Jones PW, Dziedzic K, Dawes PT. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 138-42.
77. Doran MF, Brophy S, Mackay K, Taylor G, Calin A. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 316-20.
78. Divecha H, Sattar N, Rumley A et al. Cardiovascular risk parameters in men with ankylosing spondylitis in comparison with noninflammatory control subjects: relevance of systemic inflammation. *Clin Sci.* 2005; 109: 171–6.
79. Papadakis JA, Sidiropoulos PI, Karvounaris SA et al. High prevalence of metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in men with ankylosing spondylitis on anti-TNFalpha treatment: correlation with disease activity. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27: 292–8.
80. Kullo IJ, Gau GT, Jamil Tajik A. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 369-80.
81. Kinosian B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994; 121: 641-7.
82. Brunzell JD, Hokanson JE. Low-density and high-density lipoprotein subspecies and risk for premature coronary artery disease. *Am J Med* 1999; 107:16s-18s.
83. Mathieu S, Gossec L, Dougados M, Soubrier M. Cardiovascular profile in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63:557-63.

84. van Halm VP, Van Denderen JC, Peters MJ et al. Increased disease activity is associated with a deteriorated lipid profile in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1473-7.
85. Kang JH, Chen YH, Lin HC. Comorbidity profiles among patients with ankylosing spondylitis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 1165–8.
86. Masi AT, Aldag JC, Mohan PC. Significantly lower serum triglyceride levels in ankylosing spondylitis patients than age-, gender-, and medical service-matched controls: results of multivariate analysis. *Arthritis Rheum* 2000;43(Suppl.):S102.
87. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1097-105.
88. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary arteriosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 517-27.
89. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 388:1042-50.
90. Slot O. Changes in plasma homocysteine in arthritis patients starting treatment with low dose methotrexate subsequently supplemented with folic acid. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 305-7.
91. Gonzalez-López L, Sánchez-Hernandez JD, Aguilar-Chavez EA et al. Hyperhomocysteinemia in ankylosing spondylitis: prevalence and association with clinical variables. *Rheumatol Int* 2008; 28: 1223-8.
92. Başkan BM, Sivas F, Aktekin LA, Doğan YP, Ozoran K, Bodur H. Serum homocysteine level in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1435-9.

93. González-Juanatey C, Vázquez-Rodríguez TR, Miranda-Fillooy JA et al. The high prevalence of subclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis without clinically evident cardiovascular disease. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:358-65.
94. Casas JP, Shah T, Hingorani AD, Danesh J, Pepys MB. C-reactive protein and coronary heart disease: a critical review. *J Intern Med* 2008; 264: 295–314.
95. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care- based inception cohort. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2293–9.
96. van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, Levi M, Stroes ES, Tak PP. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatism* 2008; 47:3–7.
97. Giles JT, Szklo M, Post W, Petri M, Blumenthal RS, Lam G et al. Coronary arterial calcification in rheumatoid arthritis; comparison with the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R36.
98. Gabriel SE. Heart disease and rheumatoid arthritis: understanding the risks. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: i61–4.
99. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005; 26: 19-39.
100. Gordillo-Moscoso A, Valadez-Castillo JF, Mandeville PB, Hernandez-Sierra JF. Comparison of equivalence and determination of diagnostic utility of minmod and clamp methods for insulin resistance in diabetes free subjects: a meta-analysis. *Endocrine* 2004; 25: 259-63.
101. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402-10.

102. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-8.
103. Wasko MC, Kay J, Hsia EC, Rahman MU. Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 512-21.
104. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47:1643-9.
105. Del Álamo Alonso A. Guías clínicas Fisterra: Síndrome metabólico. 2008. <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/sindrome-metabolico/>.
106. Malesci D, Niglio A, Mennillo GA, Buono R, Valentini G, La Montagna G. High prevalence of metabolic syndrome in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 710-4.
107. Kiortsis DN, Mavridis AK, Vasakos S, Nikas SN, Drosos AA. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 765-6.
108. 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.
109. Scotece M, Conde J, Gómez R, López V, Pino J, González A, Lago F, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Role of adipokines in atherosclerosis: interferences with cardiovascular complications in rheumatic diseases. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:125458.
110. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96:939-49.

111. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6:772-83.
112. Neumann E, Frommer KW, Vasile M, Müller-Ladner U. Adipocytokines as driving forces in rheumatoid arthritis and related inflammatory diseases? *Arthritis Rheum* 2011; 63: 1159-69.
113. Sierra-Johnson J, Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F et al. Relation of increased leptin concentrations to history of myocardial infarction and stroke in the United States population. *Am J Cardiol* 2007; 100:234-9.
114. Karaduman M, Oktenli C, Musabak U et al. Leptin, soluble interleukin-6 receptor, C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 levels in human coronary atherosclerotic plaque. *Clin Exp Immunol* 2006; 143:452-7.
115. Blüher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 317-327.
116. Gómez R, Conde J, Scotece M, Gómez-Reino JJ, Lago F, Gualillo O. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:528-36.
117. Targonska-Stepniak B, Majdan M and Drylewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. *Rheumatology International* 2008, Vol 28 (6): 585-91.
118. González-Gay MA, García-Unzueta MT, Berja A et al. Anti-TNF-alpha therapy does not modulate leptin in patients with severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27:222-8.
119. Toussiroit E, Streit G, Nguyen NU et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism* 2007; 56:1383-9.

120. Sari I, Demir T, Kozaci LD et al. Body composition, insulin, and leptin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1427-32
121. Park MC, Chung SJ, Park YB, Lee SK. Pro-inflammatory effect of leptin on peripheral blood mononuclear cells of patients with ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2009; 76:170-5.
122. Tasci I, Dogru T, Naharci I et al. Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 428-32.
123. Berndt J, Kloting N, Kralisch S et al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005; 54:2911-16.
124. Friebe D, Neef M, Kratzsch J et al. Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia* 2011, vol. 54, no. 5, pp. 1200–1211.
125. Zhong M, Tan HW, Gong HP, Wang SF, Zhang Y and Zhang W. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clinical Endocrinology* 2008, vol. 69, no. 6, pp. 878–884.
126. Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007, vol. 115, no. 8, pp. 972–980.
127. Filippatos TD and Tsimihodimos V. Increased plasma visfatin concentration is a marker of an atherogenic metabolic profile. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Oct 1.

128. Klein-Wieringa IR, van der Linden MP, Knevel R et al. Baseline serum adipokine levels predict radiographic progression in early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2011, vol. 63, no. 9, pp. 2567–2574.
129. González-Gay MA, Vázquez-Rodríguez TR, García-Unzueta MT et al. Visfatin is not associated with inflammation or metabolic syndrome in patients with severe rheumatoid arthritis undergoing anti-TNF-alpha therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28:56-62.
130. Moschen AR., Kaser A, Enrich B et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *Journal of Immunology* 2007; 178 (3): 1748–1758.
131. Palomar X et al. Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 388-95.
132. Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008; 83:804-16.
133. Zhu W, Cheng KK Y, Vanhoutte PM, Lam KS L and Xu A. Vascular effects of adiponectin: molecular mechanisms and potential therapeutic intervention. *Clinical Science* 2008; 114 (5-6): 361-274.
134. Wang ZV and Scherer PE. Adiponectin, cardiovascular function and hypertension. *Hypertension* 2008; 51 (1): 8-14.
135. Iwashima Y, Katsuya K, Ishikawa et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertens*; 43 (6): 1318-1323.
136. Trujillo ME and Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocrine Reviews* 2006; 27 (7): 762-768.

137. Wolk R, Berger P, Lennon RJ, Brilakis ES, Davison DE and Somers VK. Association between plasma adiponectin levels and unstable coronary syndromes. *European Heart Journal* 2007; 28 (3): 292-298.
138. Tan W, Wang F, Zhang M, Guo D, Zhang Q, He S. High adiponectin and adiponectin receptor 1 expression in synovial fluids and synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 420-7.
139. González-Gay MA, Llorca J, García-Unzueta MT et al. High-grade inflammation, circulating adiponectin concentrations and cardiovascular risk factors in severe rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 596-603.
140. Steppan C. M, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409 (6818): 307–312.
141. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-6.
142. Degawa-Yamauchi M., Bovenkerk JE, Juliar BE et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88 (11): 5452–5455.
143. Lee JH, Chan JL, Yiannakouris N et al. Circulating resistin levels are not associated with obesity or insulin resistance in humans and are not regulated by fasting or leptin administration: cross-sectional and interventional studies in normal, insulin resistant and diabetic subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88 (10): 4848-4856.
144. Jamaluddin MS, Weakley SM, Yao Q et al. Resistin: functional roles and therapeutic considerations for cardiovascular disease. *British Journal of Pharmacology* 2012; 165 (3): 622–632.

145. Melone M, Wilsie L, Palyha O et al. Discovery of a new role of human resistin in hepatocyte low-density lipoprotein receptor suppression mediated in part by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9. *Journal of the American College of Cardiology* 2012; 59 (19): 1697–1705.
146. Migita K, Maeda Y, Miyashita T et al. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 698-701.
147. Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309:286-90.
148. Schaffler A, Ehling A, Neumann E et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003; 290:1709-10.
149. Senolt L, Housa D, Vernerova Z et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 458-63.
150. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, and Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties *Journal of Immunology* 2005; 174 (9): 5789–5795.
151. González-Gay MA, García-Unzueta MT, González-Juanatey C et al. Anti-TNF-alpha therapy modulates resistin in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 311-6.
152. Kocabas H, Kocabas V, Buyukbas S, Melikoglu MA, Sezer I, and Butun B . The serum levels of resistin in ankylosing spondylitis patients: a pilot study. *Rheumatology International* 2012; 32 (3): 699–702.
153. Kidoya H, Takakura N. Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation. *J Biochem* 2012; 152:125-31.

154. Ronkainen VP, Ronkainen JJ, Hanninen SL, Leskinen H, Ruas JL, Pereira T, Poellinger L, Vuolteenaho O and Tavi P. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin. *FASEB J* 2007; 21 (8): 1821-1830.
155. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, Burdick J, Morine KJ, Gardner TJ and Woo YJ. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004 Sept 14; 110 (11 Suppl 1): II187-93.
156. Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL and Davenport AP. [Pyr1] apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease. *Hypertension* 2009; 54: 598-604.
157. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H and Li K. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 544-548.
158. Szokodi I et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91: 434-440.
159. Kunduzova O et al. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *FASEB J* 2008; 22: 4146-4153.
160. Foussal C et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Lett* 2010; 584:2363-2370.
161. Pchejetski D et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *Eur Heart J*. 2012 Sep; 33(18): 2360-9.
162. Di Franco M, Spinelli FR, Metere A, Gerardi MC, Conti V, Boccalini F, Iannuccelli C, Ciciarello F, Agati L, Valesini G. Serum levels of asymmetric dimethylarginine and apelin as potential markers of vascular endothelial dysfunction in early rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 347268. Epub 2012 Aug 7.

163. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005; 438: 932–936.
164. Fiedler U, Augustin HG. Angiopoietins: a link between angiogenesis and inflammation. *Trends Immunol.* 2006 Dec; 27(12): 552-8.
165. Coultas L et al. Endothelial cells and VEGF in vascular development. *Nature* 2005; 438: 937–945.
166. Cines DB et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91: 3527–3561.
167. Hegen A et al. Expression of angiopoietin-2 in endothelial cells is controlled by positive and negative regulatory promoter elements. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: 1803–1809.
168. Scharpfenecker M et al. The Tie-2 ligand Angiopoietin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. *J Cell Sci* 2005; 118: 771–780.
169. Pfaff D et al. Emerging roles of the angiopoietin–Tie and the ephrin–Eph systems as regulators of cell trafficking. *J Leukoc Biol* 2006; 80: 719–726.
170. Lemieux C et al. Angiopoietins can directly activate endothelial cells and neutrophils to promote proinflammatory responses. *Blood* 2005; 105: 1523–1530.
171. Nykänen AI et al. Angiopoietin-1 protects against the development of cardiac allograft arteriosclerosis. *Circulation* 2003; 107: 1308–1314.
172. Fearon U, Griosios K, Fraser A et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 260-8.
173. David S, Kumpers P, Lukasz A et al. Circulating angiopoietin-2 in essential hypertension: relation to atherosclerosis, vascular inflammation, and treatment with olmesartan/pravastatin. *J Hypertens* 2009; 27: 1641-7.

174. Westra J, de Groot L, Plaxton SL et al. Angiopoietin-2 is highly correlated with inflammation and disease activity in recent-onset rheumatoid arthritis and could be predictive for cardiovascular disease. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 665-73.
175. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685–95.
176. Angel K, Provan SA, Gulseth HL, Mowinckel P, Kvien TK, Atar D. Tumour necrosis factor alpha antagonists improve aortic stiffness in patients with inflammatory arthropathies: a controlled study. *Hypertension* 2010; 55: 338-8.
177. Angel K, Provan SA, Fagerhol MK et al. Effect of 1-year anti-TNF- α therapy on aortic stiffness, carotid atherosclerosis, and calprotectin in inflammatory arthropathies: a controlled study. *Am J Hypertens.* 2012 Jun; 25(6): 644-50.
178. Van Eijk IC, Peters MJ, Serné EH et al. Microvascular function is impaired in ankylosing spondylitis and improves after tumour necrosis factor alpha blockade. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 362–6.
179. Syngle A, Vohra K, Sharma A, Kaur L. Endothelial dysfunction in ankylosing spondylitis improves after tumor necrosis factor-alpha blockade. *Clin Rheumatol.* 2010; 29: 763–70.
180. Kiortsis DN, Mavridis AK, Filippatos TD et al. Effects of infliximab treatment on lipoprotein profile in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2006; 33: 921–3.
181. Mathieu S, Dubost JJ, Tournadre A et al. Effects of 14 weeks of TNF alpha blockade treatment on lipid profile in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 50–2.

182. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. *J Rheumatol*. 2006; 33: 2440–6.
183. Peters MJ, van Eijk IC, Smulders YM et al. Signs of accelerated preclinical atherosclerosis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2010; 37: 161-6.
184. Bodnár N, Kerekes G, Seres I et al. Assessment of subclinical vascular disease associated with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2011; 38: 723-9.
185. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1403-5.
186. Sattar N, Mccarey DW, Capell H, Mcinnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003; 108: 2957-63.
187. González-Gay MA, González-Juanatey C, Martín J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 8-17.
188. González-Juanatey C, Testa A, García-Castelo A, García-Porrúa C, Llorca J, Vidán J et al. HLA-DRB1 status affects endothelial function in treated patients with rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2003; 114: 647-52.
189. Sari I, Okan T, Akar S, Cece H, Altay C, Secil M et al. Impaired endothelial function in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 283-6.
190. D'Angelo S, Palazzi C, Cantini F, Lubrano E, Marchesoni A, Mathieu A et al. Etanercept in spondyloarthropathies. Part II: Safety and pharmacoeconomic issues. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 865-70.

191. Palazzi C, D'Angelo S, Cantini F, Lubrano E, Marchesoni A, Mathieu A et al. Etanercept in spondyloarthropathies. Part I: Current evidence of efficacy. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 858-64.
192. Heldmann F, Brandt J, van der Horst-Bruinsma IE, Landewe R, Sieper J, Burmester GR et al. The European ankylosing spondylitis infliximab cohort (EASIC): a European multicentre study of long term outcomes in patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 672-80.
193. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96: 939-49.
194. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.
195. Otero M, Lago R, Gómez R, Lago F, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Leptin: a metabolic hormone that functions like a proinflammatory adipokine. *Drug News Perspect* 2006; 19: 21-6.
196. Otero M, Lago R, Gómez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, Gualillo O. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1198-201.
197. Derdemezis CS, Filippatos TD, Voulgari PV, Tselepis AD, Drosos AA, Kiortsis DN. Leptin and adiponectin levels in patients with ankylosing spondylitis. The effect of infliximab treatment. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 880-3.
198. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effect of insulin. *Science* 2005; 307: 426-30.
199. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, Gualillo O. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 313-25.

200. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 282-9.
201. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, Mysliwiec M. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure. *Adv Med Sci* 2008; 53: 32-6.
202. Hallgren R., Berne C. Glucose intolerance in patients with chronic inflammatory diseases is normalized by glucocorticoids. *Acta Med Scand* 1983; 213: 351-5.
203. Svenson KL, Pollare T, Lithell H, Hällgren R. Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to peripheral insulin resistance. *Metabolism* 1988; 37: 125-30.
204. Paolisso G, Valentini G, Giuliano D et al. Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism* 1991; 40: 902-7.
205. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix A, Botha AS, Moomal Z. The acute phase response does not fully predict the presence of insulin resistance and dyslipidemia in inflammatory arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 462-6.
206. González-Gay MA., De Matías JM, González-Juanatey C et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha blockade improves insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 83-6.
207. Fukuzawa M, Satoh J, Qiang X et al. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha with anti-diabetic agents. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 147-54.
208. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 27: 665-8.

209. Brentano F, Schorr O, Ospelt C et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2829-39.
210. Hulejová H, Levitová A, Kuklová M et al. No effect of physiotherapy on the serum levels of adipocytokines in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 67-71.
211. Miranda-Filloo JA, Llorca J, Carnero-López B, González-Juanatey C, Blanco R, González-Gay MA. TNF- α antagonist therapy improves insulin sensitivity in non-diabetic ankylosing spondylitis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 850-5.
212. Miranda-Filloo JA, López-Mejias R, Genre F. et al. Adiponectin and resistin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2013 May-Jun; 31(3): 365-71.
213. Nicklas BJ, Katzell LI, Ryan AS, Dennis KE, Goldberg AP. Gender differences in the response of plasma leptin concentrations to weight loss in obese older individuals. *Obes Res* 1997; 5: 62-8.
214. Kim KJ, Kim JY, Park SJ et al. Serum leptin levels are associated with the presence of syndesmophytes in male patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1231-8.
215. González-Gay MA, Vázquez-Rodríguez TR, García-Unzueta MT et al. Visfatin is not associated with inflammation or metabolic syndrome in patients with severe rheumatoid arthritis undergoing anti-TNF-alpha therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: 56-62.
216. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trends Mol Med* 2005; 11: 344-7.

217. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism* 2007; 56: 1131-4.
218. Kowalska I, Strackowski M, Nikolajuk A et al. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007; 22: 1824-9.
219. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, Maier C, Luger A, Wolzt M. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006; 49: 1909-14.
220. González-Juanatey C, Llorca J, Miranda-Fillooy JA et al. Endothelial dysfunction in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 287-93.
221. Gladman DD, Ang M, Su L, Tom BD, Schentag CT, Farewell VT. Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1131-5.
222. Saeki H, Shibata S, Tada Y, Karakawa M, Minatani Y, Tamaki K. Psoriasis arthropathica associated with severe obesity showing high serum leptin level. *J Dermatol* 2009; 36: 364-6.
223. Valentini L, Wirth EK, Schweizer U et al. Circulating adipokines and the protective effects of hyperinsulinemia in inflammatory bowel disease. *Nutrition* 2009; 25: 172-81.
224. Tuzun A, Uygun A, Yelisova Z et al. Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 429-32.
225. Popa C, Netea MG., de Graaf J et al. Circulating leptin and adiponectin concentrations during tumor necrosis factor blockade in patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 724-30.

226. Rolland YM, Perry HM, Patrick P, Banks WA, Morley JE. Leptin and adiponectin levels in middle-aged postmenopausal women: associations with lifestyle habits, hormones, and inflammatory markers – a cross-sectional study. *Metabolism* 2006; 55: 1630-6.
227. Peters MJ, Watt P, Cherry L et al. Lack of effect of TNF-alpha blockade therapy on circulating adiponectin levels in patients with autoimmune disease: results from two independent prospective studies. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1687-90.
228. Konrad A, Lehrke M, Schachinger V et al. Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 1070-4.
229. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-97.
230. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *J Am Med Assoc* 2004; 291: 1730-7.
231. Tan W, Wang F, Zhang M, Guo D, Zhang Q, He S. High adiponectin and adiponectin receptor 1 expression in synovial fluids and synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 38: 420-7.
232. Neumeier M, Weigert J, Schäffler A et al. Different effects of adiponectin isoforms in human monocytic cells. *J Leukoc Biol* 2006; 79: 803-8.
233. Kuba K, Zhang L, Imai Y et al. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ Res* 2007 Aug; 101: e32-42.

234. Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J et al. Apelin: a new plasma marker of cardio-pulmonary disease. *Regul Pept* 2006; 133: 134-8.
235. Li Z, Bai Y, Hu J. Reduced apelin levels in stable angina. *Intern Med* 2008; 47: 1951-5.
236. Boucher J, Masri B, Daviaud D et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-71.
237. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 289-92.
238. Ferraz-Amaro I, Arce-Franco M, Muñiz J et al. Systemic blockade of TNF- α does not improve insulin resistance in humans. *Horm Metab Res* 2011; 43: 801-8.
239. Fearon U, Griosios K, Fraser A et al. Angiopoietins, growth factors and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 260-8.
240. Krausz S, García S, Ambarus CA et al. Angiopoietin-2 promotes inflammatory activation of human macrophages and is essential for murine experimental arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1402-10.
241. Pousa ID, Mate J, Salcedo-Mora X et al. Role of vascular endothelial growth factor and angiopoietin system in serum of Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 61-7.
242. Greenberg JD, Kremer JM, Curtis JR et al. CORRONA Investigators. Tumour necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 576-82.

