

2014

ΜΠΟΥΡΟΚΩΣΤΑ ΖΩΗ

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗΝ ΑΠΩΛΕΙΑ
ΜΥΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ
ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ**

ΖΩΗ Γ. ΜΠΟΥΡΟΚΩΣΤΑ

MSc

2014

MSc

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗΝ ΑΠΩΛΕΙΑ ΜΥΙΚΗΣ ΜΑΖΑΣ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Ζωή Γ. Μπουροκώστα

Επιβλέπων Καθηγητής

Τζιαμούρτας Αθανάσιος

Μεταπτυχιακή Διατριβή που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων απόκτησης του μεταπτυχιακού τίτλου του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Άσκηση και Υγεία» του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

2014

3

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Τζιαμούρτας Αθανάσιος Αναπληρωτής Καθηγητής

Κουτεντάκης Ιωάννης Καθηγητής

Φατούρος Ιωάννης Αναπληρωτής Καθηγητής

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Από αυτή τη θέση θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους συνέβαλαν στην επίτευξη της παρούσας εργασίας:

Αρχικά, τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Τζιαμούρτα Αθανάσιο και το συντονιστή της μελέτης μου κ. Σταυρόπουλο-Καλίνογλου Αντώνιο που με τις γνώσεις τους, την αμέριστη συμπαράσταση και καθοδήγησή τους με βοήθησαν σε όλα τα στάδια εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου διατριβής.

Ασφαλώς θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την οικογένειά μου: το σύζυγό μου Σωτήρη και την αγαπημένη μου κόρη Θωμαΐδα για το χρόνο που τους στέρησα, την υπομονή και την κατανόησή τους, όπως και τους γονείς μου Γεώργιο και Ιωάννα στους οποίους οφείλω τις σπουδές μου και την επαγγελματική μου πορεία.

Τέλος θα ήθελα να σημειώσω ότι, η περάτωση της μεταπτυχιακής εργασίας αποτέλεσε ένα δύσκολο και μακροχρόνιο εγχείρημα, δεδομένης της ανάγκης για ευρεία βιβλιογραφική ανασκόπηση αλλά και των αυξημένων επαγγελματικών και οικογενειακών υποχρεώσεων που έπρεπε να υπερπηδηθούν.

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	11
ABSTRACT	13
ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ:	15
ΠΙΝΑΚΕΣ:.....	17
ΣΧΗΜΑΤΑ:.....	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΕΙΣΑΓΩΓΗ	19
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	23
2.1. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	23
2.1.1.Ορισμός.....	23
2.1.2.Επιδημιολογία	24
2.1.3.Κλινικές εκδηλώσεις.	25
2.1.4. Αιτιολογία.....	26
2.1.5. Παθογένεση	30
2.1.6 Διάγνωση.....	37
2.1.7 Θεραπεία.....	40
2.1.8 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις.....	49
2.2. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑ	50
2.2.1. Σαρκοπενία.....	51
2.2.2. Καχεξία	51
2.2.3. Ρευματοειδής καχεξία	52
2.2.4. Μηχανισμοί της Ρευματοειδούς καχεξίας	54
2.2.5. Παρεμβάσεις έναντι της Ρευματοειδούς Καχεξίας	57
2.3. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ	60
2.3.1. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου	61
2.3.2. Αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί.....	65
2.3.3. Οξειδωτικό στρες, γήρανση και παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο	69
2.3.4. Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή	71
2.3.5. Οξειδωτικό στρες και απώλεια μυϊκής μάζας.....	74
2.3.6. Οξειδωτικό στρες και Ρευματοειδής αρθρίτιδα	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	91
3.1. Σκοπός της έρευνας.....	91
3.2. Υλικό και μέθοδοι.....	91

3.2.1. Κλίμακα ενεργότητας της νόσου 28 (DAS28)	92
3.2.2. Λειτουργική ικανότητα (HAQ)	92
3.2.3. Σωματομετρία	93
3.2.4. Οξειδωτικό στρες	93
3.2.5. Φλεγμονή	94
3.3. Στατιστική ανάλυση	95
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	97
4.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισαγωγή	97
4.2. Επιπτώσεις της φαρμακευτικής αγωγής	98
4.2.1. Έλεγχος της φλεγμονής	98
4.2.2. Δείκτες Οξειδωτικού Στρες	99
4.2.3. Σωματομετρία και Σωματοδομή	100
4.3. Πρόβλεψη απώλειας βάρους και άλιπης σωματικής μάζας	101
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ	102
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ	109
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	110
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	111
Παράρτημα 1: Έντυπο συναίνεσης δοκιμαζόμενου σε ερευνητική εργασία	132
Παράρτημα 2: Χαρακτηριστικά της νόσου	134

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί κεντρικό παράγοντα στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας (ΡΑ), μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που επηρεάζει κυρίως συνοβιακές αρθρώσεις . Έχει περιγραφεί μια σύνδεση μεταξύ φλεγμονής και οξειδωτικού στρες και υψηλότερα επίπεδα οξειδωτικού στρες παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των πιο ενεργών περιόδων της νόσου. Ομοίως, η φλεγμονή θεωρείται ότι είναι η κύρια αιτία απώλειας μυϊκής μάζας των ασθενών με ΡΑ. Ωστόσο, οι βραχυπρόθεσμες επιπτώσεις του αποτελεσματικού ελέγχου της φλεγμονής με φάρμακα, στο οξειδωτικό στρες και τη σωματική σύνθεση στη ΡΑ δεν έχουν μελετηθεί .

Σκοπός

Η διερεύνηση των επιδράσεων της βραχείας (2 εβδομάδων) νοσηλείας στο οξειδωτικό στρες και τη σύνθεση του σώματος σε ασθενείς με ΡΑ

Μέθοδοι

Συνολικά, 12 ασθενείς με ΡΑ (8 γυναίκες) που εισήχθησαν στο νοσοκομείο λόγω έξαρσης της δραστηριότητας της νόσου, εκτιμήθηκαν για το οξειδωτικό στρες (συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα: ΤΑC, ουρικό οξύ: UA, δραστικές ουσίες θειοβαρβιτουρικού οξέος: TBARS) και τη σύνθεση του σώματος (ύψος, βάρος, δείκτης μάζας σώματος: ΔΜΣ, ποσοστό σωματικού λίπους: BF, άλιπη μάζα: FFM) κατά την ημέρα της εισαγωγής, μία εβδομάδα αργότερα και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Επιπλέον, οι δείκτες φλεγμονής (C - αντιδρώσα πρωτεΐνη: CRP, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων: ΤΚΕ) και της δραστηριότητας της

νόσου (Disease Activity Score: DAS) αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τη συνήθη κλινική πρακτική στα ίδια χρονικά σημεία. Επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measures analysis of variance- RMANOVA) χρησιμοποιήθηκαν για να εντοπιστούν διαφορές στις υπό εκτίμηση παραμέτρους μεταξύ των τριών χρονικών σημείων.

Αποτελέσματα

Ο μέσος όρος παραμονής στο νοσοκομείο ήταν $14 \pm 1,2$ ημέρες. Η φλεγμονή μειώθηκε σημαντικά από την έναρξη της νοσηλείας έως την έξοδο από το νοσοκομείο (TKE: $p= 0,018$, CRP: $p= 0,004$), και η δραστηριότητα της νόσου μειώθηκε (DAS: $p < 0,001$). Ωστόσο, δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική μεταβολή των TAC, UA ή TBARS. Αντιθέτως το σωματικό βάρος, το BMI, το BF ήταν ελαφρώς, αλλά σημαντικά μειωμένα κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ($p < 0.001$ σε όλες τις περιπτώσεις), όπως ήταν και η FFM ($p= 0.001$)

Συμπεράσματα

Ο αποτελεσματικός έλεγχος της φλεγμονής μετά από δύο εβδομάδες νοσηλείας δεν επηρεάζει τους δείκτες του οξειδωτικού στρες σε ασθενείς με PA, ενώ το σωματικό βάρος είναι σημαντικά μειωμένο. Αυτό οφείλεται στη μείωση τόσο του BF, όσο και της FFM. Με δεδομένη τη συσχέτιση της φλεγμονής με το οξειδωτικό στρες, ενδεχομένως το οξειδωτικό στρες που προκαλεί η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να εξηγήσει αυτό το αποτέλεσμα. Επιπλέον, η πολύ περιορισμένη φυσική δραστηριότητα για δύο εβδομάδες μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικές διεργασίες και απώλεια μυϊκής μάζας.

ABSTRACT

Introduction

Oxidative stress is considered to be central in the development and progression of Rheumatoid Arthritis (RA), a chronic inflammatory condition affecting mainly synovial joints. A mechanistic link between inflammation and oxidative stress has been described and higher levels of oxidative stress are observed during more active periods of the disease. In a similar line, inflammation is considered to be the main reason why RA patients lose muscle mass. However, the short-term effects of effective control of inflammation by medication on oxidative stress and body composition in RA have not been studied.

Purpose

To investigate the effects of short (2 weeks) hospitalisation on oxidative stress and body composition in patients with RA

Methods

12 RA patients (8 females) admitted to the hospital due to a flare in disease activity were assessed for oxidative stress (total anti-oxidant capacity: TAC; and uric acid: UA; Thiobarbituric acid reactive substances: TBARS) and body composition (height, weight, body mass index: BMI; body fat percentage: BF; fat free mass: FFM) at the day of admission, one week later, and at check-out. Moreover, markers of inflammation (C-reactive protein: CRP) and disease activity (Disease Activity Score: DAS) were assessed as per routine clinical practice at the same time-points. Repeated measures ANOVA were used to identify differences in the assessed parameters between the three time-points.

Results

Mean length of stay was 14 ± 1.2 days. Inflammation, was significantly reduced from baseline to check-out (ESR: $p=0.018$; CRP $p= 0.004$), and disease activity was lowered (DAS: $p<0.001$). However there was no statistically significant change in TAC, UA, or TBARS. On the contrary body weight, BMI, BF, and kilograms of body fat were slightly but significantly reduced during hospitalisation ($p<0.001$ in all cases) as was FFM ($p=0.001$)

Conclusions

Control of inflammation following two weeks of hospitalization does not affect markers of oxidative stress in patients with RA while body weight is significantly reduced. This comes as a result from reductions in both BF and FFM. Given the mechanistic association of inflammation with oxidative stress, possibly medication-induced oxidative stress might explain this outcome. Moreover, very limited physical movement for the two weeks might induce oxidative pathways and muscle wasting.

ΣΥΝΤΟΜΕΥΣΕΙΣ:

ΟΣ : Οξειδωτικό στρες

ΡΑ : Ρευματοειδής αρθρίτιδα

ROS: Reactive oxygen species- Δραστικά είδη οξυγόνου

RNS: Reactive nitrogen species- Δραστικά είδη αζώτου

DNA : Deoxyribonucleic acid- Δεσοξυριβινουκλεϊκό οξύ

RNA: Ribonucleic acid- Ριβονουκλεϊκό οξύ

NF-KB: Πυρηνικός παράγοντας κάππα-βήτα

AP-1 : Ενεργοποιητής της πρωτεΐνης 1

LDL: Low density lipoprotein- Λιποπρωτεΐνη 1

TNFα: Παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα

IL: Ιντερλευκίνη

REE: Resting energy expenditure- Μεταβολικός ρυθμός ηρεμίας

PK: Ρευματοειδής καχεξία

BCM: Body cell mass-Κυτταρική μάζα σώματος

HLA: Human Leucocyte Antigen- Αντιγόνο ανθρώπινων λευκοκυττάρων

MHC: Major Histocompatibility Complex- Μείζων σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

ΤΚΕ: Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων

ΣΕΛ: Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

HIV: Ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας

ACR: Αμερικάνικο κολλέγιο Ρευματολογίας

EULAR: Ευρωπαϊκός σύνδεσμος κατά του Ρευματισμού

ΜΣΑΦ: Μη Στεροειδή Αντιφλεγμονώδη Φάρμακα

SOD: δισμουτάση του υπεροξειδίου

GPx: υπεροξειδάση της γλουταθειόνης

GSH: γλουταθειόνη

COX 2: αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης 2

DMARDS: Νοσο-τροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα

Αντι-TNFα: Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων

BMI: Body Mass Index- Δείκτης μάζας σώματος

MAPK: Πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από μιτογόνα

EGF: Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας

PDGF: Προερχόμενος από αιμοπετάλια υποδοχέας του αυξητικού παράγοντα

VEGF: Υποδοχέας αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης

IFN-γ: Ιντερφερόνη γ

BF: Body Fat- Σωματικό λίπος

FFM: Fat Free Mass- Άλιπη μυϊκή μάζα

UA: Uric Acid- Ουρικό οξύ

TAC: Total Antioxidant Capacity- Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα

TBARS: Δραστικές ουσίες θειοβαρβιτουρικού οξέος

RF: Rheumatic Factor- Ρευματικός παράγοντας

DAS: Disease Activity Score- Δείκτης ενεργότητας της νόσου

HAQ: Health Assessment Questionnaire- Ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της υγείας

ΠΙΝΑΚΕΣ:

Πίνακας 1: Λειτουργική σταδιοποίηση της ΡΑ (Steinbrocker, Traeger, & Batterman, 1949)

Πίνακας 2: Πηγή και λειτουργία συγκεκριμένων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών

Πίνακας 3 : Τα κριτήρια σταδιοποίησης για τη ΡΑ του 2010 του ACR / EULAR

Πίνακας 4: Κλασσικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα στη ΡΑ

Πίνακας 5 : Συστηματικές εκδηλώσεις της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Πίνακας 6: Ταξινόμηση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο

Πίνακας 8: Μεταβολές στις παραμέτρους της σωματομετρίας και της σωματοδομής κατά την διάρκεια της νοσηλείας

ΣΧΗΜΑΤΑ:

Σχήμα 1: Ρύθμιση του διεγέρσιμου παράγοντα-1^α της υποξίας (HIF-1α) και των σηματοδοτών του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NP-κΒ) από τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και τη διέγερση κυτταροκινών.

Σχήμα 2: Αλλαγές στους δείκτες φλεγμονής κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Σχήμα 3: Αλλαγές στους δείκτες οξειδωτικού στρες κατά την διάρκεια της νοσηλείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως οξειδωτικό στρες (ΟΣ) ορίζεται η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των προοξειδωτικών και των αντιοξειδωτικών ουσιών του κυττάρου και οφείλεται είτε σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS) είτε σε ανεπάρκεια των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών (Klatt & Lamas, 2000). Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν προϊόντα του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού, άλλοτε είναι ευεργετικές για τα κύτταρα και άλλοτε βλαπτικές (Valko, Rhodes, Moncol, Izakovic, & Mazur, 2006). Οι ευεργετικές δράσεις των ROS αφορούν σε φυσιολογικούς ρόλους στην κυτταρική απόκριση στο στρες, στη μεταγωγή σήματος, στη μεταγραφή γονιδίων, στην κυτταρική διαφοροποίηση, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στη φλεγμονή και στην απόπτωση (Kirlin et al., 1999; J. Lee et al., 1999; Suh et al., 1999). Η περίσσεια των δραστικών ριζών έχει βλαβερή επίδραση στα λιπίδια του κυττάρου, τις πρωτεΐνες ή το δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ (Deoxyribonucleic acid – DNA) αναστέλλοντας έτσι τις λειτουργίες τους. Για το λόγο αυτό το οξειδωτικό στρες ενοχοποιείται στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων, καθώς και στη διεργασία της γήρανσης. Η ισορροπία ανάμεσα στις ευεργετικές και τις βλαβερές δράσεις των δραστικών ριζών διαφυλάσσεται με μηχανισμούς γνωστούς ως «οξειδοαναγωγική ρύθμιση» (redox regulation). Η οξειδοαναγωγική ρύθμιση διατηρεί την οξειδοαναγωγική ομοιόσταση και προστατεύει τους ζώντες οργανισμούς από το οξειδωτικό στρες (Droge, 2002).

Μεταξύ άλλων παραγόντων, τα ROS έχουν προταθεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ανάπτυξη και την εξέλιξη της φλεγμονής (Winrow, Winyard, Morris, & Blake, 1993) καθώς εμπλέκονται στην ενεργοποίηση σχετικών παραγόντων μεταγραφής, όπως ο πυρηνικός παράγοντας κάππα βήτα (NF-κB), και ο ενεργοποιητής της πρωτεΐνης 1 (AP1).

Η αλληλουχία των διεργασιών δεν είναι σαφής αλλά πιθανολογείται ότι η φλεγμονή μειώνει την αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού, αυξάνοντας έτσι τη συσσώρευση ROS (Darlington & Stone, 2001). Αυτές ενεργοποιούν τα AP-1 και NFκB που ελέγχουν, μεταξύ άλλων, την μεταγραφή των κυτταροκινών όπως ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNFα), και οι ιντερλευκίνες (IL) 1 και 6 που εμπλέκονται στη φλεγμονή (Sukkar & Rossi, 2004).

Άλλοι μηχανισμοί που μπορεί να διαταράσσονται από τη φλεγμονή περιλαμβάνουν: την οξειδωτική τροποποίηση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (low density lipoprotein - LDL), την οξειδωτική αδρανοποίηση του αναστολέα άλφα-1-πρωτεάσης, βλάβες στο DNA, υπεροξείδωση των λιπιδίων και των πρωτεϊνών θερμικού σοκ λόγω της ενεργοποίησης των πολυμορφοπύρηνων, της NADPH οξειδάσης και των ενδοθηλιακών κυττάρων αφυδρογονάσης της ξανθίνης, τα οποία συμβάλλουν σημαντικά στη φλεγμονώδη διεργασία (Sukkar & Rossi, 2004; Vasanthi, Nalini, & Rajasekhar, 2009). Οι διαδικασίες αυτές βάζουν τα κύτταρα σε ένα φαύλο κύκλο με αποτέλεσμα το ΟΣ.

Η φλεγμονή είναι η φυσιολογική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος σε κάθε παθογόνο οργανισμού. Αν και φυσιολογικά η φλεγμονή είναι μια προστατευτική λειτουργία του οργανισμού, πολλές φορές στρέφεται ενάντια στον ίδιο οργανισμό, όπως συμβαίνει στις αλλεργίες, τις αυτοάνοσες και τις χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις (R.S. Cotran, Kumar, Collins, & Robbins, 1999).

Η φλεγμονή διαχωρίζεται σε οξεία και χρόνια. Η οξεία φλεγμονή είναι η άμεση αντίδραση του οργανισμού σε ένα παθογόνο και έχει μικρή διάρκεια, από μερικά λεπτά, έως λίγες ώρες ή μέρες. Στην περίπτωση που η οξεία φλεγμονή δεν ιαθεί, λόγω επιμονής του παθογόνου ή ανεπαρκούς ίασης του ιστού (R.S. Cotran et

al., 1999) έχουμε μετάβαση στη χρόνια φλεγμονή, η οποία είναι μεγαλύτερης διάρκειας και είναι η αιτία αρκετών ασθενειών, μία εκ των οποίων και η αρθρίτιδα.

Ο όρος αρθρίτιδα ή αρθροπάθεια αναφέρεται στις παθήσεις των αρθρώσεων που οδηγούν στον εκφυλισμό της άρθρωσης. Η αρθρίτιδα είναι δυνατό να προσβάλλει όλες τις αρθρικές δομές, όπως τα οστά, τον αρθρικό θύλακα, τους χόνδρους και τους περιαρθρικούς ιστούς και προκαλεί όλες τις χαρακτηριστικές εκφάνσεις της φλεγμονής, σύμφωνα με τον Κέλσο (30 BC- 32 AD) και τον Virchow (1821-1902) που είναι : ο πόνος, η θερμότητα, η ερυθρότητα, το οίδημα, και τελικά η απώλεια της λειτουργικότητας.

Έχουν περιγραφεί πολλές διαφορετικές μορφές αρθρίτιδας, οι οποίες κατατάσσονται σε φλεγμονώδεις και μη φλεγμονώδεις με κριτήριο την παθοφυσιολογία τους και την ύπαρξη ή απουσία συστηματικής φλεγμονής. Οι φλεγμονώδεις αρθροπάθειες είναι αυτοάνοσες και η πιο κοινή φλεγμονώδης αρθροπάθεια είναι η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ).

Οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες (Cerhan, Saag, Merlino, Mikuls, & Criswell, 2003). Η ΡΑ εμφανίζεται σε προηγουμένως υγιή άτομα που έχουν χαμηλά επίπεδα κυκλοφορούντων αντιοξειδωτικών (Cerhan et al., 2003) γεγονός που επισημαίνει τον ρόλο του οξειδωτικού στρες στην παθολογία της ΡΑ.

Η ΡΑ συνοδεύεται από αλλαγές στις φυσιολογικές μεταβολικές διεργασίες λόγω της συστηματικής συμμετοχής της νόσου (Rall & Roubenoff, 2004). Η ΡΑ εκδηλώνεται ως μια υψηλού βαθμού φλεγμονώδης κατάσταση, με υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNFα, η IL 1 και η IL 6. Αυτές οι κυτταροκίνες παράγονται στο φλεγμονώδη αρθρικό υμένα και εμπλέκονται στο οίδημα των αρθρώσεων, τη δυσκαμψία, τον πόνο και τελικά την καταστροφή των

αρθρώσεων (Buch and Emery 2002) . Η αυξημένη παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών καταστέλλει τον αναβολισμό, ενισχύει τον καταβολισμό του μυός και αυξάνει το μεταβολικό ρυθμό ηρεμίας (resting energy expenditure - REE) κυρίως λόγω της υπερπαραγωγής του TNFα (Roubenoff et al., 1994) με αποτέλεσμα μια παράπλευρη επιπλοκή της PA, ονομαζόμενη «Ρευματοειδής Καχεξία (PK)» (Rall & Roubenoff, 2004).

Σύμφωνα με τους Rall και Roubenoff (2004) ως PK ορίζουμε την απώλεια της κυτταρικής μάζας του σώματος (BCM) που μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με PA. Η απώλεια BCM αποτελεί μείζον πρόβλημα σε όλες τις καταστάσεις που έχει μελετηθεί, όπως στον υποσιτισμό, το γήρας, σε μολυσματικές, νεοπλασματικές και φλεγμονώδεις παθήσεις, καθώς μια απώλεια μεγαλύτερη του 40% της BCM σχετίζεται με το θάνατο (Dewys et al., 1980; Kotler, Tierney, Wang, & Pierson, 1989; Winick, 1979).

Ως PK ορίζεται, η σημαντική απώλεια μυϊκής μάζας χωρίς σημαντική αλλαγή στο σωματικό βάρος του ασθενούς. Συχνά συνοδεύεται από αύξηση του σωματικού λίπους και σταθερό σωματικό βάρος, οδηγώντας σε μια κατάσταση ονομαζόμενη «ρευματοειδής καχεκτική παχυσαρκία» (Roubenoff et al., 1994; Roubenoff, Roubenoff, Ward, Holland, & Hellmann, 1992). Η PK έχει συνδεθεί με σημαντική μείωση της μυϊκής δύναμης, της κινητικότητας, και της ποιότητας ζωής, αλλά και με αυξημένη θνησιμότητα (Summers, Deighton, Rennie, & Booth, 2008). Τα ακριβή αίτια της PK δεν είναι ακόμα γνωστά και στην παρούσα έρευνα προτείνουμε να ερευνήσουμε τον πιθανό συσχετισμό του οξειδωτικού στρες με την PK. Οι πληροφορίες που θα πάρουμε από την έρευνα μπορεί να βοηθήσουν στον σχεδιασμό παρεμβάσεων κατά της απώλειας μυϊκής μάζας σε ασθενείς με PA.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

2.1. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

2.1.1.Ορισμός

Η ΡΑ είναι μια χρόνια, συστηματική αυτοάνοση πάθηση, αγνώστου αιτιολογίας, που προκαλεί φλεγμονή των αρθρώσεων, καταστροφή του αρθρικού χόνδρου, φλεγμονή των περιαρθρικών ιστών, καθώς και προσβολή άλλων οργάνων του σώματος (G. G. Hunder, 2005). Χαρακτηρίζεται από περιόδους αυξημένης δραστηριότητας (εξάρσεις) και από περιόδους με χαμηλή δραστηριότητα (υφέσεις). Είναι αυτοάνοση πάθηση, δηλαδή το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς αναγνωρίζει τις φυσιολογικές δομές της άρθρωσης ως παθογόνα και τους επιτίθεται. Επίσης είναι προοδευτική καθώς η διαδικασία καταστροφής της άρθρωσης μετά την εκδήλωση της πάθησης δε σταματά και τα αποτελέσματά της επιδεινώνονται σταδιακά. Το κύριο σύμπτωμα της ΡΑ είναι ο πόνος στην περιοχή της άρθρωσης ο οποίος συνήθως συνοδεύεται από οίδημα και δυσκαμψία (G. G. Hunder, 2005). Οι μεταβολές στον αρθρικό θύλακα όπως το οίδημα, η αυξημένη αγγείωση και η υπερπλασία είναι σημαντικές για την εξέλιξη της πάθησης (M. Buch & Emery, 2002). Παρόλο που η εξέλιξη διαφέρει ανάμεσα στους ασθενείς, οι περισσότεροι παρουσιάζουν καταστροφή των δομών της άρθρωσης γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε αναπηρίες (Scott et al., 2000b).

2.1.2.Επιδημιολογία

Ο επιπολασμός της ΡΑ είναι 0.5 - 1% στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική (Symmons et al., 2002), γεγονός που την καθιστά τη συνηθέστερη χρόνια φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων. Έχει αναφερθεί ετήσια επίπτωση της νόσου 0,5% έως 1% του συνολικού παγκόσμιου πληθυσμού, τόσο σε ανεπτυγμένες όσο και σε αναπτυσσόμενες χώρες. Στην Ελλάδα, η συχνότητα εμφάνισης εκτιμάται στο 0.67%. Οι γυναίκες πλήττονται περισσότερο από τους άνδρες. Η εκδήλωση είναι πιο συχνή κατά την τέταρτη και πέμπτη δεκαετία της ζωής, με ποσοστό 80% όλων των ασθενών που αναπτύσσουν την ασθένεια μεταξύ 35 και 50 ετών. Η ΡΑ έχει επίσης αποδειχθεί ότι μειώνει το προσδόκιμο ζωής κατά 3-10 χρόνια, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου και την ηλικία του ασθενούς κατά την έναρξη της νόσου (Erhardt, Mumford, Venables, & Maini, 1989). Τα αίτια θανάτου δεν διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με ΡΑ και το γενικό πληθυσμό, αλλά αυτά συμβαίνουν σε νεαρότερη ηλικία (Alamanos & Drosos, 2005) . Η κύρια αιτία θανάτου στη ΡΑ είναι η καρδιαγγειακή νόσος, που είναι πιο συχνή σε αυτούς τους ασθενείς και επίσης είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε θάνατο από ότι στο γενικό πληθυσμό (Glennas, Kvien, Andrup, Karstensen, & Munthe, 2000; Kitas & Erb, 2003).

2.1.3.Κλινικές εκδηλώσεις.

Η ΡΑ επηρεάζει κάθε άρθρωση όπου αρθρικός χόνδρος υπερκαλύπτει το οστό και η αρθρική κοιλότητα είναι επενδεδυμένη από αρθρικό υμένα και περιέχει αρθρικό υγρό. Η έναρξη της ΡΑ στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είναι οξεία, μέσα σε μερικές ημέρες ή εβδομάδες. Στα αρχικά στάδια της νόσου η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει ολιγοαρθρίτιδα, με λιγότερες από έξι αρθρώσεις να έχουν προσβληθεί, συχνά ασύμμετρα, ενώ καθώς εξελίσσεται η νόσος αναπτύσσουν πολυαρθρίτιδα με περιόδους έξαρσης και ύφεσης των συμπτωμάτων. Η μονοαρθρίτιδα είναι πολύ σπάνια (G. Hunder, 1980). Χαρακτηριστική είναι η πρωινή δυσκαμψία και η μη ειδική φλεγμονή των περιφερικών αρθρώσεων σε μια συμμετρική κατανομή. Παρόλο που η εξέλιξη διαφέρει ανάμεσα στους ασθενείς, οι περισσότεροι παρουσιάζουν καταστροφή των δομών της άρθρωσης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην αναπηρία (Scott et al., 2000a).

Το 1949 προτάθηκε από τον Steinbrocker και τους συνεργάτες του μια σταδιοποίηση των λειτουργικών περιορισμών της νόσου (Πίνακας 1), καθώς ήταν ήδη γνωστές οι διαφορές στα αποτελέσματά της. Η σταδιοποίηση αυτή είναι πολύ σημαντική στη διαχείριση της νόσου κάθε ασθενούς, καθώς το οικονομικό κόστος που προκύπτει λόγω της ασθένειας είναι πολύ μεγάλο τόσο για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους, όσο και για την κοινωνία (Cooper, 2000).

Πίνακας 1: Λειτουργική σταδιοποίηση της ΡΑ (Steinbrocker et al., 1949)

Τάξη	Περιγραφή
I	Χωρίς περιορισμούς
II	Λειτουργικότητα επαρκής για τις καθημερινές δραστηριότητες παρά τον αρθρικό πόνο και πιθανό περιορισμό της κινητικότητας
III	Λειτουργικότητα ανεπαρκής για αυτοφροντίδα και επαγγελματική απασχόληση
IV	Οι ασθενείς είναι μερικώς ή ολικώς ανάκανοι να φροντίσουν τον εαυτό τους και μπορεί να είναι περιορισμένοι σε αναπηρική καρέκλα ή στο κρεβάτι

2.1.4. Αιτιολογία

Η ακριβής παθογένεια της ΡΑ παραμένει άγνωστη, παρόλα αυτά διάφοροι παράγοντες έχουν εμπλακεί στην ανάπτυξή της, όπως οι παρακάτω:

2.1.4.1. Γενετική προδιάθεση

Η ισχύουσα θεωρία υποστηρίζει ότι ένας γενετικά ευαίσθητος ξενιστής εκτίθεται σε ένα άγνωστο αντιγόνο και η αλληλεπίδραση αυτή οδηγεί σε μια επίμονη ανοσολογική απάντηση. Το γεγονός ότι οι πρώτου βαθμού συγγενείς των ατόμων με ΡΑ αναπτύσσουν τη νόσο συχνότερα από το γενικό πληθυσμό, υποδηλώνει μια γενετική προδιάθεση για τη ΡΑ (Deighton, Wentzel, Cavanagh, Roberts, & Walker, 1992). Ο επιπολασμός της νόσου εκτιμάται στο 2-3% σε συγγενείς πρώτου βαθμού του πάσχοντος, ενώ η γενετική συμφωνία της νόσου σε μονοωογενείς διδύμους είναι 15-20% (Ramzi, S. Cotran, Kumar, & Collins, 1999; Jarvinen & Aho, 1994). Η πιο

σαφής γενετική συσχέτιση με τη PA είναι τα αλληλόμορφα DR4 και DR1 του αντιγόνου των ανθρώπινων λευκοκυττάρων (Human Leucocyte Antigen - HLA). Το HLA αποτελεί μέρος το μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (Major Histocompatibility Complex - MHC) που βρίσκεται στο μικρό σκέλος του χρωμοσώματος 6 (6p21.3). Όλα τα αλληλόμορφα DR που σχετίζονται με την PA έχουν μια κοινή περιοχή τεσσάρων αμινοξέων στην περιοχή δέσμευσης του αντιγόνου που βρίσκεται πλησίον του υποδοχέα των T κυττάρων (Ramzi, S. Cotran et al., 1999). Η περιοχή αυτή ονομάζεται το κοινό ή ρευματοειδές επίτοπο και είναι θεωρητικά το σημείο όπου προσδέεται το αντιγόνο και εκκινεί τη φλεγμονή των αρθρώσεων (Alamanos & Drosos, 2005).

2.1.4.2. Γένος και ηλικία

Η PA μπορεί να προσβάλει οποιονδήποτε, όμως εκδηλώνεται συχνότερα σε άτομα 45-55 ετών (Alamanos & Drosos, 2005; Guillemin, Briancon, Klein, Sauleau, & Pourel, 1994; Shichikawa et al., 1999). Επίσης, υπάρχουν και περιπτώσεις παιδιών που παρουσιάζουν συμπτώματα PA (G. G. Hunder, 2005).

Η PA πλήττει τις γυναίκες 2-3 φορές συχνότερα από τους άνδρες γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ορμόνες του φύλου είναι δυνατό να επηρεάσουν την εξέλιξη της νόσου. Αυτό ενισχύεται από το γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό των εγκύων με PA παρουσιάζουν αυθόρμητη ύφεση της νόσου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και έξαρση λίγες εβδομάδες μετά τον τοκετό (M. Buch & Emery, 2002; Hazes, 1991). Η παραγωγή δεϋδροεπιανδροστερόνης κατά την εγκυμοσύνη από τα κύτταρα των εμβρυικών επινεφριδίων μπορεί να ευθύνεται για τη βελτίωση των συμπτωμάτων της PA (Smith, Mesiano, Chan, Brown, & Jaffe, 1998). Επίσης, κατά την κύηση, αλλοαντισώματα κατά του πατρικού HLA είναι παρόντα στην αιματική κυκλοφορία

της μητέρας (Combe, Cosso, Clot, Bonneau, & Sany, 1985) περιορίζοντας την λειτουργία των HLA-DR (Kim et al., 2003; Moynier, Cosso, Brochier, & Clot, 1987).

Μια άλλη πιθανή εξήγηση για τις ορμόνες φύλου και τη PA είναι οι αλλαγές στο ορμονικό προφίλ. Τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη εμπλέκονται στην ανοσολογική απόκριση ως ενισχυτές της χημικής (Th2) και αναστολείς της κυτταρικής (Th1) ανοσολογικής απάντησης (Cutolo & Lahita, 2005). Η υμενίτιδα της PA εξελίσσεται κυρίως μέσω της Th1-τύπου ανοσολογικής απάντησης. Τέλος, τα αντισυλληπτικά χάπια μπορεί να προστατεύσουν από την ανάπτυξη της PA ή να μετριάσουν την εξέλιξη της νόσου (van Zeben, Hazes, Vandenbroucke, Dijkmans, & Cats, 1990; Wingrave, Kay, & Vessey, 1979).

2.1.4.3. Λοιμώδεις παράγοντες

Ιοί, όπως ο Epstein-Barr (Sawada & Takei, 2005), οι παρβοϊοί (Caliskan et al., 2005), οι φακοϊοί (Wilder, 1994) και βακτήρια όπως το μυκόπλασμα (Silman & Pearson, 2002), τα μυκοβακτηρίδια (van der Heijden et al., 2000), η Yersinia (Koehler, Zeidler, & Hudson, 1998), μεταξύ άλλων έχουν προταθεί ως πιθανοί παράγοντες που συμβάλλουν στην παθογένεια της PA, αλλά αποδεικτικά στοιχεία της συμμετοχής τους εξακολουθούν να απουσιάζουν.

Περισσότερο έχει μελετηθεί ο ιός Epstein-Barr, γιατί έχει συνάφεια με το κολλαγόνο τύπου-2 (G. G. Hunder, 2005; Krause, Kamradt, & Burmester, 1996; Schaeffer et al., 1997), το οποίο υπάρχει σε αφθονία στους αρθρικούς χόνδρους. Μια αρχική φυσιολογική αντίδραση στον ιό Epstein-Barr μπορεί να εξελίσσεται σε αυτοάνοση αντίδραση κατά του κολλαγόνο τύπου-2 και να προκαλεί την έναρξη της PA (Ramzi, S. Cotran et al., 1999). Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης επίσης, παράγει μια σειρά πρωτεϊνών που έχουν 65% συνάφεια με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες

του θερμικού σοκ (heat shock proteins) (Kaufmann, 1990). Είναι πιθανό, τα αντισώματα και T κύτταρα να αναγνωρίζουν επίτοπα, κοινά στις πρωτεΐνες του αντιγόνου και του ξενιστή, εκκινώντας την αυτοάνοση αντίδραση (M. Buch & Emery, 2002).

2.1.4.4. Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει ενοχοποιηθεί για την έναρξη, καθώς και την εξέλιξη της ΡΑ. Οι καπνιστές είναι έως και 4 φορές πιο πιθανό να αναπτύξουν ΡΑ σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Το βαρύ συστηματικό κάπνισμα έχει συσχετιστεί με βαρύτερες μορφές της νόσου (Wilson & Goldsmith, 1999) καθώς και με την εξέλιξη της (Harrison, 2002; Manfredsdottir et al., 2006). Όμως νεώτερες έρευνες δεν επιβεβαιώνουν αυτές τις συσχετίσεις (Finckh, Dehler, Costenbader, Gabay, & on behalf of the Swiss Clinical Quality Management project for RA (SCQM), 2007).

2.1.4.5. Διατροφή

Η διατροφή είναι δυνατό να επηρεάσει την εμφάνιση και εξέλιξη της ΡΑ. Δίαιτες πλούσιες σε ελαιόλαδο, ψάρι και λαχανικά μπορεί να προστατεύουν από την εκδήλωση της ασθένειας (Cleland, James, & Proudman, 2003). Επίσης, η αυξημένη πρόσληψη των παραπάνω τροφών και η μειωμένη πρόσληψη λίπους μειώνουν τη δραστηριότητα της νόσου (Cleland & James, 2002). Τα αντιοξειδωτικά που περιέχουν αυτές οι τροφές μειώνουν το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τη χρόνια φλεγμονή.

2.1.4.6. Εθνικότητα

Σε διάφορους πληθυσμούς έχουν βρεθεί γενετικές παραλλαγές στο ρευματοειδές επίτοπο και συσχετίσεις του με την εξέλιξη της νόσου (Drosos, Lanchbury, Panayi, & Moutsopoulos, 1992; Drosos & Moutsopoulos, 1995; Gorman et al., 2004). Η παραλλαγή αυτή, σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες και συνήθειες του τρόπου ζωής (π.χ. διατροφή) είναι πιθανώς υπεύθυνη για τη γεωγραφική παραλλαγή της νόσου (Alamanos & Drosos, 2005).

Η συχνότητα της ΡΑ πιθανώς παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των χωρών και περιοχών του κόσμου. Αρκετές μελέτες επίπτωσης και επιπολασμού της ΡΑ έχουν αναφερθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, που υποδεικνύουν μία αξιόλογη μεταβλητότητα στη συχνότητα της νόσου μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Ορισμένες εθνικές και φυλετικές ομάδες παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου (Gabriel, 2001; Silman & Pearson, 2002).

Ο επιπολασμός της νόσου φαίνεται να είναι χαμηλότερος στις αναπτυσσόμενες χώρες. Μελέτες από νότιες Ευρωπαϊκές χώρες υποδεικνύουν επίσης μία σχετικά χαμηλότερη συχνότητα της ΡΑ εν συγκρίσει με εκείνη στις βόρειες Ευρωπαϊκές και στις βόρειες Αμερικανικές χώρες (Alamanos & Drosos, 2005).

2.1.5. Παθογένεση

Μετά την προσβολή από ένα αντιγόνο, τα Τ κύτταρα ενεργοποιούνται και παράγουν μια σειρά από βιοενεργά μόρια που ονομάζονται κυτταροκίνες. Οι κυτταροκίνες προκαλούν τη δημιουργία νέων αγγείων στην προσβεβλημένη περιοχή (Fearon et al., 2003) και αυξάνουν τη διαπερατότητά τους (Malemud, 2007). Η προσκόλληση των λευκοκυττάρων (Τ και Β κύτταρα, μακροφάγα) στο αγγειακό

ενδοθήλιο αρχικά ελέγχεται από την E-σελεκτίνη (Ospelt & Gay, 2008). Η μετανάστευσή των λευκοκυττάρων στην φλεγμένουςα περιοχή, διευκολύνεται από μόρια ενδοκυτταρικής προσκόλλησης (intercellular adhesion molecules) και από αγγειακά μόρια προσκόλλησης (vascular cell adhesion molecules) (Malik & Lo, 1996). Κυτταροκίνες όπως ο TNFα και οι IL-1, -6, και -8 αυξάνουν την παραγωγή των μορίων προσκόλλησης από τα λευκοκύτταρα (Nassonov et al., 2000). Οι κύριες μορφολογικές αλλαγές στην άρθρωση είναι το οίδημα, η αυξημένη αγγείωση, και η υπερπλασία του αρθρικού θύλακα που επιφέρει τα συμπτώματα του πόνου και της δυσκαμψίας (M. Buch & Emery, 2002).

Κατά την εξέλιξη της νόσου, η αγγειογένεση και η συγκέντρωση λευκοκυττάρων στην άρθρωση συνεχίζεται και η υπερπλασία του θύλακα επιτείνεται. Ο διογκωμένος θύλακας εισβάλλει στις οστικές δομές και δημιουργείται ο «πάννος», ένας ιδιαίτερος ιστός με πολύ υψηλή συγκέντρωση μεταλλοπρωτεϊνών (Ospelt & Gay, 2008). Οι μεταλλοπρωτεϊνάσεις συμμετέχουν στην καταστροφή των εξοκυττάρων δομών και στις διαβρώσεις των αρθρώσεων των ασθενών με PA (M. Buch & Emery, 2002; Ospelt & Gay, 2008).

2.1.5.1. Ο ρόλος των κυτταροκινών

Οι κυτταροκίνες είχαν αρχικά χαρακτηριστεί ως χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες ή γλυκοπρωτεΐνες που εκκρίνονται από τα κύτταρα που εμπλέκονται στην ανοσολογική απάντηση. Λειτουργούν ως αγγελιοφόροι της ανοσολογικής απάντησης με την παροχή επικοινωνίας μεταξύ μακροφάγων και λεμφοκυττάρων. Κατά τη διάρκεια μιας ανοσολογικής απάντησης οι κυτταροκίνες προσδένονται σε ειδικούς υποδοχείς σε ένα γειτονικό κύτταρο και δίνουν εντολή στο κύτταρο στόχο να

απαντήσει σε ένα γενετικά προγραμματισμένο τρόπο (Alcocer-Varela, 2001). Μετά τη διέγερση των κυτταροκινών, μια κοινή αντίδραση του κυττάρου- στόχου είναι η αυξημένη παραγωγή πρωτεϊνών που εισέρχονται στη μεμβράνη του πλάσματος και λειτουργούν σαν υποδοχείς. Πολλοί από αυτούς τους υποδοχείς είναι ειδικοί για διάφορες κυτταροκίνες, αλλά άλλοι είναι απαραίτητοι για την προστασία έναντι μολυσματικών παραγόντων. Επιπλέον, πολλές κυτταροκίνες θα προκαλέσουν το κύτταρο στόχο να εκκινήσει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση. Ο φυσιολογικός ρόλος των κυτταροκινών αφορά την ομοιόσταση, τον έλεγχο της ανάπτυξης των λευκοκυττάρων, την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών μηχανισμών και την επισκευή και αναδιαμόρφωση των κατεστραμμένων ιστών. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι οι κυτταροκίνες δρουν ως μεσολαβητές της παθολογίας των λοιμωδών, φλεγμονωδών και ανοσολογικών νόσων.

Η φλεγμονή στον αρθρικό ιστό, προκαλεί απελευθέρωση ενζύμων, αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών. Οι κυτταροκίνες ενεργοποιούν άμεσα ινοβλάστες, χονδροκύτταρα και οστεοκλάστες στην επιφάνεια του αρθρικού χόνδρου, γεγονός που οδηγεί στην απελευθέρωση των καταστρεπτικών ενζύμων και την αναστολή της σύνθεσης της μεσοκυττάριας ουσίας του χόνδρου (Miossec, 1992).

Οι κυτταροκίνες μπορούν να ταξινομηθούν σε ομάδες ανάλογα με την προέλευση και τη λειτουργία τους στη φλεγμονή. Στις αρθρώσεις που έχουν προσβληθεί από τη ΡΑ, μια ποικιλία από κυτταροκίνες παράγονται τοπικά. Οι δύο προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες είναι η ιντερλευκίνη 1 (IL-1) και ο TNFα και έχουν σημαντική επίδραση στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν τη φλεγμονή στην άρθρωση και την εξέλιξη της αρθρικής καταστροφής (Duff, 1994; Gabay, 2002). Στον παρακάτω πίνακα απεικονίζεται η κύρια πηγή και λειτουργία συγκεκριμένων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Πίνακας 2. Πηγή και λειτουργία συγκεκριμένων προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών

ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΗ	ΠΗΓΗ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ
TNF α	Μακροφάγα, T κύτταρα, B κύτταρα, NK κύτταρα, ιστιοκύτταρα	Αυξάνει την παραγωγή των κυτταροκινών, αυξάνει τις φλεγμονώδεις και ανοσιακές απαντήσεις.
IL-1	Κυρίως μακροφάγα	Αυξάνει την ανοσιακή απάντηση, φλεγμονώδης μεσολαβητής, ενεργοποιεί τα T κύτταρα, ενεργοποιεί τα φαγοκύτταρα, αυξάνει την παραγωγή προσταγλανδινών, προκαλεί πυρετό.
IL-6	Μονοκύτταρα, T (Th2) και T βοηθητικά κύτταρα, μακροφάγα	Παράγοντας διέγερσης και διαφοροποίησης B κυττάρων, αυξάνει την αιματοποίηση, αυξάνει τη φλεγμονώδη απάντηση, αυξάνει τον πυρετό.

Δεν γνωρίζουμε τις ακριβείς βιοχημικές διεργασίες που διεγείρουν την υπερπαραγωγή της IL-1 και του TNF α στην ΡΑ, η κύρια πηγή όμως μπορεί ενδεχομένως να είναι τα μακροφάγα στον φλεγμονώδη αρθρικό υμένα. Στην επιφάνεια του κυττάρου δεσμεύονται οι κυτταροκίνες με ειδικούς υποδοχείς με αποτέλεσμα τη διέγερση των οδών μεταγωγής σήματος που οδηγούν σε αυξημένη ή μειωμένη μεταγραφή του γονιδίου. Τα πιο σημαντικά μονοπάτια μεταγωγής σήματος

στον ρευματοειδή αρθρικό υμένα είναι: α) το AP-1 μονοπάτι και β) το NF-kB μονοπάτι (Firestein & Manning, 1999). Το NF-kB μονοπάτι έχει βρεθεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικό στις χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες, μεσολαβώντας στην παραγωγή της IL-1 και του TNFα, αλλά και στις επιδράσεις τους στα κύτταρα στόχους. Η διέγερση αυτών των οδών μεταγωγής σήματος οδηγεί στην απελευθέρωση των κολλαγονασών και άλλων ένζυμων από τα κύτταρα-στόχους, άλλων προφλεγμονωδών μορίων και περισσότερων κυτταροκινών που συμβάλλουν στην καταστροφή των αρθρώσεων (Arend, 2001). Είναι γεγονός ότι τόσο η IL-1 όσο και ο TNFα συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεια της ΡΑ. Στην IL-1 οφείλεται περισσότερο η καταστρεπτική πτυχή της νόσου (Jacques, Gosset, Berenbaum, & Gabay, 2006), ενώ στον TNFα η πολλαπλασιαστική και φλεγμονώδης πτυχή της νόσου (Hasan, 2006). Η IL-1 και ο TNFα ενεργούν κατά συνεργικό τρόπο, έχοντας τόσο τοπικές όσο και συστηματικές επιδράσεις στη νόσο.

2.1.5.2. Τοπική επίδραση των κυτταροκινών.

Σε τοπικό επίπεδο, η IL-1 και ο TNFα ρυθμίζουν την έκφραση των μορίων προσκόλλησης (ICAM-1, E-σελεκτίνη) στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα συνοβιακά μετα-τριχοειδή φλεβίδια, ενισχύοντας την μετακίνηση των λευκοκυττάρων από την κυκλοφορία στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις (Mojcik & Shevach, 1997). Μπορούν επίσης να συμβάλουν στην ανάπτυξη νέων αιμοφόρων αγγείων, η οποία χαρακτηρίζει το ρευματοειδή αρθρικό υμένα (Arend, 2001). Το πιο σημαντικό είναι ότι η IL-1 και ο TNFα είναι οι κύριοι μεσολαβητές της καταστροφής του ιστού σε αρθρώσεις που έχουν προσβληθεί από ΡΑ, διότι επάγουν τη σύνθεση και την

απελευθέρωση ένζυμων από τους ινοβλάστες του υμένα και τα αρθρικά χονδροκύτταρα. Οι κυτταροκίνες αυτές περαιτέρω συμβάλλουν στην τοπική φλεγμονή επάγοντας την παραγωγή προσταγλανδινών, δραστικών προϊόντων οξυγόνου και αζώτου (Darlington & Stone, 2001). Αυξημένα επίπεδα της IL-6, που διεγείρεται από την IL-1 και τον TNFα έχουν επίσης βρεθεί στο αρθρικό υγρό και στον ορό σε ασθενείς με ΡΑ (Kotake et al., 1996). Η IL-6, ρυθμίζει την ισορροπία μεταξύ των μεταλλοπρωτεϊνάσεων σε θέσεις φλεγμονής στη ΡΑ. Η μεταβολή αυτής της ισορροπίας οδηγεί σε καταστροφή του χόνδρου και της άρθρωσης (Wong et al., 2000).

2.1.5.3. Συστηματικές επιδράσεις των κυτταροκινών.

Η ΡΑ χαρακτηρίζεται από συστηματική συμμετοχή, καθώς, εκτός από τις τοπικές επιδράσεις των κυτταροκινών, διάφορα όργανα και βιολογικές διαδικασίες μεταβάλλονται σαν απάντηση στην ασθένεια. Το σώμα αντιδρά στη φλεγμονή με μια απάντηση οξείας φάσης. Οι υπεύθυνοι μεσολαβητές είναι οι κυτταροκίνες και το ήπαρ είναι το κυρίαρχο όργανο-στόχος τους (Gabay, 2006). Σε φυσιολογικές συνθήκες η απάντηση οξείας φάσεως διαρκεί μόνο λίγες ημέρες, ωστόσο σε περιπτώσεις χρόνιας ή επαναλαμβανόμενης φλεγμονής όπως στη ΡΑ, μια παρεκκλίνουσα συνέχιση σε ορισμένες πτυχές της απάντησης της οξείας φάσης μπορεί να συμβάλλουν σε μια υποκείμενη βλάβη ιστού που συνοδεύει τη νόσο, καθώς και να οδηγήσει σε περαιτέρω επιπλοκές, όπως η καρδιαγγειακή νόσος.

Στην ηπατική απάντηση της οξείας φάσης, ο TNFα, η IL-1 και η IL-6 παίζει βασικό ρόλο (Heinrich, Behrmann, Muller-Newen, Schaper, & Graeve, 1998; Ingenbleek & Young, 1994). Ενεργοποιούν τους υποδοχείς των ηπατοκυττάρων και η σύνθεση των διαφόρων πρωτεϊνών οξείας των πρωτεϊνών οξείας φάσεως από τα ηπατοκύτταρα (Heinrich et al., 1998; Le & Vilcek, 1989). Επιπλέον, ο TNFα αποτελεί αιτία για τον καταβολισμό των μυών που επίσης διαμεσολαβείται από τα γλυκοκορτικοειδή, καθώς και την επαγόμενη από τη γλυκαγόνη υπεργλυκαιμία και την πρόσληψη αμινοξέων από το ήπαρ.

Η IL-1 διεγείρει μία αύξηση στη ροή των αμινοξέων και την ενεργοποίηση του άξονα της υπόφυσης-επινεφριδίων. Έχει αποδειχθεί ότι τα κύτταρα Kupffer παίζουν επίσης ένα ενδιάμεσο ρόλο (Knolle et al., 1995), καθώς μετά την διέγερση από τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, τα κύτταρα Kupffer σχηματίζουν την IL-6 και την παρουσιάζουν στα ηπατοκύτταρα.

Η IL-6 καταστέλλει την φαγοκυτταρική παραγωγή των μονοπύρηνων της IL-1 και του TNFα (Schindler et al., 1990), μετριάζοντας έτσι τη συνολική κλιμακωτή αντίδραση. Η ρύθμιση της ηπατοκυτταρικής απάντησης οξείας φάσεως επιτυγχάνεται με την ταχεία απομάκρυνση των κυκλοφορούντων κυτταροκινών από το ήπαρ (Heinrich et al., 1998), όπου οδηγεί σε καταστολή της τοπικής παραγωγής της IL-6 (Knolle et al., 1995). Στη φάση οξείας απάντησης, η υπερπαραγωγή αρκετών αντιδρώντων οξείας φάσεως έχει τόσο θετικές όσο και αρνητικές επιπτώσεις. Μία από τις σημαντικές θετικές επιπτώσεις είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), η οποία έχει αξιοσημείωτη ευαισθησία, ταχύτητα και δυναμικό εύρος απαντήσεων. Η μέση συγκέντρωση της CRP στον ορό είναι 0,8 mg / L (Shine, de Beer, & Pepys, 1981) αλλά μετά το ερέθισμα οξείας φάσης, η τιμή της μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 10.000 φορές. Με τη σύνθεση της CRP να ξεκινά πολύ γρήγορα, οι συγκεντρώσεις του ορού

αρχίζουν να αυξάνονται μετά από περίπου έξι ώρες και κορυφώνονται μετά από περίπου 48 ώρες μετά από ένα και μόνο ερέθισμα (Kushner, Broder, & Karp, 1978). Τα επίπεδα της CRP ελαφρώς αυξάνονται με την ηλικία, ενώ οι γυναίκες έχουν ελαφρώς υψηλότερες κυκλοφορούντες συγκεντρώσεις (Hutchinson et al., 2000). Σε πολλές ασθένειες, η CRP αντικατοπτρίζει με ακρίβεια την εξέλιξη της φλεγμονής σε σχέση με άλλες βιοχημικές παραμέτρους της φλεγμονής, όπως είναι η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ). Έχει διαπιστωθεί ότι η ΡΑ συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα CRP λόγω του συστηματικής εμπλοκής της νόσου (Kristensen, Saxne, Nilsson, & Geborek, 2006; Zink et al., 2005). Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι η CRP είναι ένας ευαίσθητος δείκτης για την ανάπτυξη της καρδιαγγειακής νόσου, καθώς συμβάλλει στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης (Labarrere & Zaloga, 2004) μέσω διαφόρων βιοχημικών μηχανισμών (πχ. καταστρέφοντας το αρτηριακό ενδοθήλιο και την προώθηση της ανάπτυξης των αθηρωματικών βλαβών). Ως εκ τούτου, η CRP θεωρείται πλέον ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη των καρδιαγγειακών παθήσεων (de Ferranti & Rifai, 2007) . Για τους παραπάνω λόγους, η αξιολόγηση των επιπέδων της CRP είναι υψηλής προγνωστικής και προληπτικής σημασίας (Pepys & Hirschfield, 2003).

2.1.6 Διάγνωση

Είναι πολύ σημαντικό να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά η ΡΑ από την έναρξη της (O'Dell, 2002), έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν τα καταστροφικά αποτελέσματα της νόσου. Δυστυχώς, η διαφοροδιάγνωση της ασθένειας είναι δύσκολη και μακροσκελής και περιλαμβάνει νοσολογικές οντότητες όπως την

οστεοαρθρίτιδα, το Συστηματικό Ερυθρηματώδη Λύκο (ΣΕΛ), την ψωριασική αρθρίτιδα, την ουρική αρθρίτιδα, τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, τον υπέρ- και υποθυρεοειδισμό, τον ιό του HIV, τον οξύ ρευματικό πυρετό, τις κακοήθειες και πολλές άλλες. Για το λόγο αυτό, η προσεκτική λήψη του ιστορικού του ασθενούς, τα κλινικά ευρήματα, καθώς και τα εργαστηριακά και τα ακτινολογικά ευρήματα είναι ουσιώδη για να πραγματοποιηθεί με ακρίβεια η διάγνωση της ασθένειας (G. Hunder, 1980).

Μια ομάδα εργασίας από το Αμερικάνικο κολλέγιο της Ρευματολογίας (ACR) και τον Ευρωπαϊκό σύνδεσμο κατά του Ρευματισμού (EULAR), δημιούργησε το 2010 ένα σύστημα σταδιοποίησης το οποίο δίνει μεγαλύτερη βάση σε χαρακτηριστικά στα πρώιμα στάδια της νόσου, τα οποία σχετίζονται με επίμονη και / ή διαβρωτική νόσο, το οποίο απεικονίζεται στον πίνακα 3. Στα νέα κριτήρια του 2010 η σταδιοποίηση ως «οριστική ΡΑ» βασίζεται στην επιβεβαιωμένη παρουσία υμενίτιδας σε τουλάχιστον μια άρθρωση, απουσία άλλης εναλλακτικής διάγνωσης που να δικαιολογεί καλύτερα την υμενίτιδα και ένα συνολικό σκορ του έξι ή περισσότερο, από τα ξεχωριστά σκορ σε τέσσερις τομείς: τον αριθμό και την τοποθεσία των αρθρώσεων (από 0-5), τη μη φυσιολογική ανοσολογία (από 0-3), την υψηλή οξείας-φάσης απάντηση (από 0-1) και τη διάρκεια συμπτωμάτων (2 επίπεδα: από 0-1) (Aletaha et al., 2010).

Πίνακας 3 : Τα κριτήρια σταδιοποίησης για τη PA του 2010 του ACR / EULAR

A. Προσβολή άρθρωσης	
1 μεγάλη άρθρωση	0
2-10 μεγάλες αρθρώσεις	1
1-3 μικρές αρθρώσεις (με ή χωρίς εμπλοκή μεγάλων αρθρώσεων)	2
4-10 μικρές αρθρώσεις (με ή χωρίς εμπλοκή μεγάλων αρθρώσεων)	3
>10 αρθρώσεις (τουλάχιστον 1 μικρή άρθρωση)	5
B. Αυτοαντισώματα	
Αρνητικός RF και αρνητικά ACPA	0
Θετικός με χαμηλό τίτλο RF ή ACPA	2
Θετικός με υψηλό τίτλο RF ή ACPA	3
Γ. Πρωτείνες οξείας φάσεως	
Φυσιολογική CRP και φυσιολογική ESR	0
Υψηλή CRP ή ESR	1
Δ. Διάρκεια συμπτωμάτων	
<6 εβδομάδες	0
>6 εβδομάδες	1

- Οριστική PA όταν 6/10 κριτήρια στα πεδία Α-Δ.
- Προσβολή άρθρωσης : διόγκωση (swelling) ή ευαισθησία στην πίεση (tenderness).
- Μεγάλη άρθρωση: ώμος, αγκώνα, ισχίο, γόνατο, ποδοκνημική άρθρωση.
- Μικρή άρθρωση: καρπός, μετα-καρποφαλαγγική (1-5), εγγύς φαλαγγική, μετα-ταρσοφαλαγγική (2-5) άρθρωση, άπω φαλαγγική (1-5), η 1^η καρπο-μετακάρπιος, η 1^η μετατάρσιος άρθρωση.
- Ρευματοειδής παράγοντας ή αντι-CCP θετικός σε χαμηλό τίτλο: <3x ανώτερο φυσιολογικό όριο.
- Ρευματοειδής παράγοντας ή αντι-CCP θετικός σε υψηλό τίτλο: >3x ανώτερο φυσιολογικό όριο.

- Όταν υπάρχει ποιοτικός προσδιορισμός του ρευματοειδούς παράγοντα βαθμολογείται ως θετικός με χαμηλό τίτλο.

2.1.7 Θεραπεία

Δυστυχώς, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει γνωστή θεραπεία για τη ΡΑ. Ο στόχος της θεραπείας στη ΡΑ είναι η μείωση της φλεγμονής και του πόνου στην άρθρωση, η βελτίωση της λειτουργικότητας της άρθρωσης και η πρόληψη της καταστροφής της άρθρωσης. Η γρήγορη διάγνωση και η πρόιμη ιατρική παρέμβαση έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να βελτιώσει τη λειτουργία, να σταματήσει την καταστροφή των αρθρώσεων όπως αυτή απεικονίζεται ακτινολογικά και να προλαμβάνει την ανικανότητα για εργασία (Chen et al., 2006). Η επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία, ενώ ιδανικός είναι ο συνδυασμός της φαρμακευτικής αγωγής με ξεκούραση, ασκήσεις ενδυνάμωσης των αρθρώσεων και εκπαίδευση του ασθενούς και του οικογενειακού περιβάλλοντος. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα περιγράφονται παρακάτω:

2.1.7.1 Αναλγητικά

Τα αναλγητικά έχουν ως στόχο την ανακούφιση από τον πόνο και όχι τη μείωση της φλεγμονής. Το πιο κοινό αναλγητικό είναι η παρακεταμόλη. Ένα άλλο αναλγητικό είναι η κωδεΐνη, η οποία συνταγογραφείται σε συνδυασμό με την παρακεταμόλη.

2.1.7.2. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)

Τα ΜΣΑΦ είναι μια μεγάλη κατηγορία φαρμάκων η οποία ποικίλλει από την ασπιρίνη και την ιβουπροφένη, στη νεότερη κατηγορία ΜΣΑΦ, τους αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2). Ο θεραπευτικός τους στόχος είναι η αντιμετώπιση της φλεγμονής και του πόνου, χωρίς να μπορούν να αναστείλουν όμως την πρόοδο της ασθένειας. Η επίμονη φλεγμονή μπορεί να μειωθεί σε διάστημα δύο έως τεσσάρων εβδομάδων συνεχόμενης λήψης ΜΣΑΦ (ACR 2000). Η δράση των ΜΣΑΦ έγκειται στο να μπλοκάρουν τη δράση του ενζύμου της κυκλοοξυγενάσης. Το ένζυμο αυτό παράγει προσταγλαδίνες, οι οποίες εμπλέκονται στο φλεγμονώδη καταρράκτη της φλεγμονής (McWhorter, 1988). Όταν η λήψη των ΜΣΑΦ γίνεται σε μεγάλες δόσεις και για μεγάλο χρονικό διάστημα μπορεί να προκαλέσει πεπτικές διαταραχές, γαστρορραγία, υπέρταση, βλάβες στους νεφρούς και το ήπαρ. Οι COX-2 δεν είναι τόσο βλαβερές στο γαστρεντερικό σύστημα, είναι δυνατόν όμως να αυξήσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (Mukherjee, Nissen, & Topol, 2001).

2.1.7.3. Κορτικοστεροειδή

Τα κορτικοστεροειδή είναι φαρμακευτικά σκευάσματα που περιέχουν κορτιζόνη. Φάρμακα όπως η πρεδνιζόνη και η μεθυλ-πρεδνιζολόνη χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν χρόνιες αυτοάνοσες φλεγμονώδεις νόσους, όπως η ΡΑ. Τα κορτικοστεροειδή μειώνουν τη φλεγμονή και τον πόνο, ενώ μπορούν επίσης να μειώσουν την καταστροφή της άρθρωσης (Pisetsky & St Clair, 2001). Συνήθως χρησιμοποιούνται όταν τα ΜΣΑΦ αποτύχουν να ανακουφίσουν τον ασθενή (Verhoeven, Boers, & Tugwell, 1998). Τα κορτικοστεροειδή βοηθούν στην

καταπολέμηση της φλεγμονής μειώνοντας τη δράση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού (Vane & Botting, 1987). Αυτό έχει όμως σαν αποτέλεσμα να γίνουν οι ασθενείς με PA πιο ευπαθείς σε λοιμώξεις. Χρήση των κορτικοστεροειδών σε μικρές δόσεις βρέθηκε να είναι αποτελεσματική στη μείωση της φλεγμονής που προκαλείται από τη PA (Emery, Foster, & Suarez-Almazor, 2002). Οι παρενέργειες των κορτικοειδών είναι δοσοεξαρτώμενες και ορισμένες γνωστές παρενέργειες, όπως η οστεονέκρωση, η μυοπάθεια, η ψύχωση και η παγκρεατίτιδα πρακτικά δεν παρατηρούνται σε θεραπεία με χαμηλή δόση κορτικοειδών (<7,5mg) (Da Silva et al., 2006). Ενώ αντίθετα, απώλεια οστικής μάζας μπορεί να συμβεί ακόμη και με δόση 2,5 mg/ημέρα. Οι ασθενείς έχουν μείωση της ποιότητας των οστών και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων αλλά η παρενέργεια αυτή μπορεί να προληφθεί με αντιοστεοπορωτική αγωγή με διφωσφονικά και ασβέστιο. Ο ρόλος των κορτικοειδών στην αθηρωμάτωση της PA είναι αμφιλεγόμενος. Αφενός επιβαρύνουν το λιπιδαιμικό προφίλ, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και αφετέρου έχουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση με μείωση της CRP, εξασκώντας έτσι αντι-αθηρωματική επίδραση στα αγγεία. Η προκαλούμενη από τα γλυκοκορτικοειδή υπεργλυκαιμία είναι δοσοεξαρτώμενη. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη, υπό θεραπεία με κορτικοειδή, είναι η αυξημένη ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, η παχυσαρκία και ο προηγούμενος διαβήτης της κύησης. Η ανακατανομή του σωματικού λίπους και η αύξηση του σωματικού βάρους συμβαίνουν ακόμα και στις χαμηλές δόσεις.

2.1.7.4. Νοσο-τροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα (DMARDS)

Τα DMARDS είναι φάρμακα 2^{ης} γραμμής για τη ΡΑ. Αρχικά συνταγογραφούνταν όταν οι προηγούμενες θεραπείες δεν έδιναν αποτελέσματα και ο θεραπευτικός τους στόχος είναι η μείωση της καταστροφικής επίδρασης της φλεγμονής στις αρθρώσεις. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται η μεθοτρεξάτη, η λεφλουνομίδη, η υδροξυχλωροκίνη, η σουλφασαλαζίνη και η κυκλοσπορίνη, ενώ τα άλατα χρυσού και η πενικιλλαμίνη σπάνια χρησιμοποιούνται σήμερα (πίνακας 4). Στις μέρες μας επικρατεί η άποψη ότι όσο νωρίτερα αρχίζει η θεραπεία τόσο περισσότερο αποτελεσματική είναι. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ύπαρξη σημαντικών ακτινολογικών αλλοιώσεων κατά τα πρώτα 2 χρόνια της νόσου (Fuchs, Kaye, Callahan, Nance, & Pincus, 1989). Καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας με DMARDs για διάστημα 4 μηνών μπορεί να έχει ως συνέπεια σημαντική ακτινολογική βλάβη, ενώ όταν η θεραπεία εφαρμόζεται άμεσα μπορεί να αναστείλει την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου (Lard et al., 2001). Ασθενείς που παραπέμπονται σε ρευματολόγο πλέον του ενός έτους από την έναρξη των συμπτωμάτων έχουν 73% κίνδυνο ανάπτυξης διαβρώσεων πριν την έναρξη θεραπείας. Ο στόχος λοιπόν πρέπει να είναι η έναρξη θεραπείας εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων (Luqmani et al., 2006). Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο DMARD είναι η μεθοτρεξάτη. Σε περίπτωση μη ανεκτικότητας, καλό εναλλακτικό φάρμακο είναι η λεφλουνομίδη, η οποία έχει μελετηθεί επαρκώς, κυρίως ως μονοθεραπεία και λιγότερο ως συνδυασμός με τη μεθοτρεξάτη.

Πίνακας 4: Κλασσικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα στη ΡΑ (Koutroumpas and Sakkas 2007).

<i>ΦΑΡΜΑΚΟ</i>	<i>ΔΡΑΣΗ</i>	<i>ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ</i>
Λεφλουνομίδη (Arava) 10 – 20 mg την ημέρα	Αναστέλλει τη διυδροροτική αφυδρογονάση στη de novo σύνθεση των πυριμιδινών που χρησιμοποιούν τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα.	Τερατογένεση, ηπατοτοξικότητα (2-4%) μέχρι ηπατική νέκρωση (0.02- 0.04%), υπέρταση, καταστολή του μυελού των οστών, γαστρεντερικά ενοχλήματα, απώλεια βάρους.
Υδροξυγλωροκίνη (Plaquenil) 200-400 mg την ημέρα	Αλκαλοποιεί τα λυσοσώματα και έτσι επηρεάζει την αντιγονοπαρουσιαστική ικανότητα των μακροφάγων και των Β κυττάρων.	Αμφιβληστροειδοπάθεια, υπέρχρωση δέρματος, γαστρεντερικά ενοχλήματα, κεφαλαλγία.
Σουλφασαλαζίνη (Salopyrine) 2-3 gr την ημέρα, σε 4 δόσεις ανά 8ωρο	Απομακρύνει τις αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου και αναστέλλει την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων.	Γαστρεντερικά ενοχλήματα, ηπατίτιδα, εξάνθημα, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, ANA (+), μείωση σπερματογέννησης.
Κυκλοσπορίνη Α (Neoral Sandimmune) 2,5-5 mg την ημέρα, σε 2 δόσεις ανά 12ωρο	Συνδέεται με κυκλοφιλίνη και αναστέλλει την καλσινευρίνη αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων.	Υπερτροφία ούλων, υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια, γαστρεντερικά ενοχλήματα, υπερτρίχωση, υπερκαλιαιμία.

2.1.7.5. Βιολογικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα

A) Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Αντι-TNFα παράγοντες)

Η είσοδος των αντι-TNFα παραγόντων συντέλεσε στην αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης της ΡΑ. Τρεις αντι-TNFα παράγοντες είναι εγκεκριμένοι για χρήση σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΡΑ: η ινφλιξιμάμπη (infliximab, Remicade®) χυμιακό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα, η ανταλιμουμάμπη (adalimumab, Humira®) ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα, και η ετανερσέπτη (etanercept, Enbrel®) ανθρώπινος διαλυτός υποδοχέας-τύπου II του TNFα. Οι αντι-TNFα παράγοντες σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη πετυχαίνουν κλινική ύφεση στο 50% των ασθενών. Επιπρόσθετα, αναστέλλουν την εξέλιξη της ακτινολογικής βλάβης των αρθρώσεων, ακόμα και στους ασθενείς που δεν είχαν σημαντικό κλινικό όφελος (Landewé, van der Heijde, Klareskog, van Vollenhoven, & Fatenejad, 2006; Smolen et al., 2005). Έτσι, στα 2 χρόνια θεραπείας της πρώιμης ΡΑ με αντι-TNFα και μεθοτρεξάτη, σχεδόν τα 2/3 των ασθενών έχουν αναστολή της ακτινολογικής βλάβης των αρθρώσεων. Ο αντι-TNFα παράγοντας χορηγείται μετά από δοκιμή τουλάχιστον 2 κλασικών νοσοτροποποιητικών φαρμάκων για τουλάχιστον 4 μήνες. Όπως με κάθε ανοσοκατασταλτικό, συστήνεται μεγάλη προσοχή για λοιμώξεις σε ασθενείς με βιολογικό παράγοντα. Ειδικά για τους αντι-TNFα παράγοντες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επανεργοποίησης της φυματίωσης. Θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β γιατί μπορεί να προκαλέσουν αναζωπύρωση του ιού της ηπατίτιδας Β. Τα φάρμακα που χορηγούνται με υποδόριες ενέσεις μπορεί να προκαλέσουν τοπικές δερματικές αντιδράσεις. Επιπλέον είναι πιθανόν να

προκαλέσουν καρδιακή ανεπάρκεια και αιματολογικές κακοήθειες, όπως λεμφώματα (Fleischmann, Iqbal, & Stern, 2004).

B) Ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (*anakinra, il-1ra*)

Το anakinra (Kineret®) είναι ένας ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, (IL-1RA) που συνδέεται ισχυρά με τους υποδοχείς της IL-1 στα T-λεμφοκύτταρα, στα κύτταρα του αρθρικού υμένα και στα χονδροκύτταρα με ισχύ (affinity) περίπου ίδια με αυτή της IL-1. Το anakinra αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο και αντενδείξεις στους παράγοντες έναντι του TNFα, καθώς χαρακτηρίζεται από ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας και η χρήση του δεν έχει συνδεθεί με αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης (Furst et al., 2007). Ωστόσο, σε μακροχρόνια χορήγηση συνοδεύεται από αυξημένο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν και κορτικοστεροειδή (Fleischmann et al., 2006; Pascual, Allantaz, Arce, Punaro, & Banchereau, 2005). Η δράση του σε πρώιμη PA δεν έχει δοκιμαστεί προς το παρόν, είναι όμως αποτελεσματική στην νόσο Still των ενηλίκων (Pascual et al., 2005). Σε περιπτώσεις αποτυχίας των αντι-TNFα παραγόντων, μερικές μελέτες έδειξαν πτωχή ανταπόκριση και στο anakinra (M. H. Buch et al., 2004; Saxne, Larsson, & Geborek, 2004) ενώ άλλες μελέτες έδειξαν ικανοποιητική ανταπόκριση στο 20-30% των ασθενών από τον τρίτο μήνα θεραπείας (den Broeder et al., 2006; Konttinen et al., 2006; Langer & Missler-Karger, 2003). Αξίζει να σημειωθεί ότι το anakinra αντενδείκνυται σε συν-χορήγηση με αντι-TNFα παράγοντες γιατί αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων (Genovese et al., 2004).

Γ) Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 των Β-λεμφοκυττάρων (*rituximab, anti-CD20*)

Η ριτουξιμάμπη (*rituximab, Mabthera®*) είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα, έναντι του CD20 μορίου της επιφάνειας των Β-λεμφοκυττάρων. Το CD20 βρίσκεται στα προ-Β και ώριμα Β-λεμφοκύτταρα, αλλά όχι στα αιμοποιητικά αρχέγονα κύτταρα (*stem cells*) και στα πλασματοκύτταρα. Το *rituximab* εξαλείφει τα Β-λεμφοκύτταρα από το περιφερικό αίμα, τους λεμφαδένες και το μυελό των οστών, με εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυταροτοξικότητα (*complement-dependent cytotoxicity*) ή με εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυταροτοξικότητα (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) ή με απόπτωση. Μετά τη χορήγηση του *rituximab* τα Β-λεμφοκύτταρα εξαφανίζονται από την κυκλοφορία για 6-18 μήνες (Cohen, 2006). Σύμφωνα με τη θέση ομοφωνίας 2006 για τους βιολογικούς παράγοντες, το *rituximab* χορηγείται σε ασθενείς που δεν είχαν ικανοποιητική ανταπόκριση σε περισσότερους του ενός αντι-TNFα παράγοντες (Furst et al., 2007; Smolen et al., 2007) ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικό από την αλλαγή του αποτυχόντος πρώτου σε δεύτερο αντι-TNFα παράγοντα (A. Finckh et al., 2007).

Δ) Ανασυνδυασμένος αναστολέας του ενεργοποιητή CTLA4 των Τ-λεμφοκυττάρων (*abatacept, CTLA4-IgG*).

Το *abatacept* (*Orencia®*) είναι ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη του CTLA4 με IgG (*CTLA4-IgG*), που ανταγωνίζεται το CD28 στη σύνδεση με το CD80/86, αναστέλλοντας έτσι τη διέγερση του Τ-λεμφοκυττάρου. Σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές μελέτες φάσης IIb (Kremer et al., 2005) και III (Kremer et al., 2006) η

προσθήκη abatacept σε ασθενείς με RA και ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη βελτίωσε την κλινική εικόνα. Σε εξάμηνη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη (ATTAIN) (Genovese et al., 2005) σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολείς του TNFα, η προσθήκη abatacept σε κλασικό DMARD βελτίωσε τους δείκτες ενεργότητας της νόσου ήδη από την 15η ημέρα. Αντίθετα, η προσθήκη abatacept σε αντι-TNFα παράγοντες ή anakinra συνοδεύτηκε από αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων και για το λόγο αυτό δεν συστήνεται συγχορήγηση του abatacept με αντι-TNFα παράγοντες ή με anakinra (Weinblatt et al., 2006; Weinblatt et al., 2007).

E) Ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (*Tocilizumab, ANT I-IL -6R*)

Το tocilizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του IL-6R και αναστέλλει τη δράση της IL-6. Η tocilizumab έχει αξιολογηθεί με ένα εκτεταμένο πρόγραμμα κλινικής αξιολόγησης βιολογικού παράγοντα για την υποστήριξη της αίτησης άδειας κυκλοφορίας για θεραπεία της RA. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών κατέδειξαν ότι η tocilizumab διαθέτει ένα μοναδικό συνδυασμό ταχείας έναρξης δράσης και αποτελεσματικότητας που αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου σε διάφορους πληθυσμούς ασθενών (σε ασθενείς υπό μονοθεραπεία, σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε DMARDs και σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αντι-TNF παράγοντες). Επιπρόσθετα, η tocilizumab είναι ο μόνος βιολογικός παράγοντας ο οποίος χορηγούμενος σε μονοθεραπεία έχει δείξει υπεροχή έναντι της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη. Παρενέργειες που παρατηρήθηκαν με το tocilizumab είναι η σηψαιμία, η ουδετεροπενία, η αύξηση των

ηπατικών ενζύμων και η αύξηση ολικής χοληστερόλης με μείωση της HDL, καθώς και συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις μέχρι αναφυλακτικό σοκ (Maini et al., 2006).

2.1.8 Εξωαρθρικές εκδηλώσεις

Πολλοί ασθενείς με PA παρουσιάζουν γενικευμένη κακουχία και κόπωση. Σημαντική φλεγμονή εμφανίζεται σε οργανικά συστήματα, κυρίως σε ασθενείς με θετικό ρευματοειδή παράγοντα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη εξωαρθρικών εκδηλώσεων είναι η παρουσία ρευματικών οζιδίων, η σοβαρή αρθρική νόσος και πιθανώς το αλληλίο τάξης II HLA-DR1 *0401 του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (Weyand, Hicok, Conn, & Goronzy, 1992). Οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις στη PA σχετίζονται επίσης με αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα (Turesson et al., 2006). Όλες οι γνωστές εξωαρθρικές εκδηλώσεις παρουσιάζονται ανά οργανικό σύστημα στον πίνακα 5.

Πίνακας 5 : Συστηματικές εκδηλώσεις της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Οργανικό σύστημα	Συστηματικές εκδηλώσεις
Καρδιαγγειακό	Στεφανιαία νόσος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, περικαρδίτιδα
Μυϊκό	Ρευματοειδής καχεξία
Αίμα	Αναμία, θρομβοπενία, λευκοπενία, σύνδρομο Felty, μη-Hodgkin λέμφωμα , σύνδρομο μεγάλων κοκκιωδών κυττάρων
Αγγειακό	Αγγειίτιδα
Νευρικό	Νευροπάθεια
Οστά	Οστεοπενία και οστεοπόρωση
Δέρμα	Δερματική αγγειίτιδα, ρευματοειδή οζίδια
Οφθαλμοί	Σκληρίτιδα, επισκληρίτιδα, ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα, διατιτραίνουσα σκληρομαλάκυνση
Σιελογόνοι αδένες	Ξηροστομία, ως επί δευτεροπαθούς συνδρόμου Sjogren
Αναπνευστικό	Διάμεση πνευμονική ίνωση, οζίδια, πλευριτική συλλογή

2.2. ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΚΑΧΕΞΙΑ

Η κυτταρική μάζα σώματος (BCM) αποτελείται από τη σκελετική μυϊκή μάζα, τη σπλαχνική μάζα, το ανοσοποιητικό, τον εγκέφαλο, το μυελό των οστών και την οστική μάζα. Αντιπροσωπεύει περίπου το 95% της συνολικής μεταβολικής δραστηριότητας του ανθρώπινου σώματος (Cahill, 1970). Η απώλεια της BCM οδηγεί σε μείωση των ενεργειακών δαπανών, μειωμένη ισορροπία, ικανότητα κίνησης και μυϊκή αντοχή, και μειωμένη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος

(Walsmith & Roubenoff, 2002). Απώλεια της BCM μεγαλύτερη από το 40% συνδέεται με σχεδόν βέβαιο επακόλουθο θάνατο (Dewys et al., 1980; Kotler et al., 1989).

2.2.1. Σαρκοπενία

Ο όρος σαρκοπενία περιγράφει την απώλεια μυϊκής μάζας και της μυϊκής δύναμης που συμβαίνουν στη φυσιολογική γήρανση (Rosenberg 1989). Μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο η BCM όσο και η μυϊκή δύναμη είναι χαμηλότερες σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με μεσήλικες και νεαρά άτομα (Frontera, Hughes, Lutz, & Evans, 1991; Kallman, Plato, & Tobin, 1990). Οι ακριβείς μηχανισμοί της σαρκοπενίας δεν έχουν ακόμη πλήρως κατανοηθεί. Ένας από τους βιολογικούς μηχανισμούς όμως που εμπλέκονται στην ανάπτυξη της σαρκοπενίας είναι η μείωση στην ορμόνη ανάπτυξης (GH). Η σαρκοπενία διαφέρει από την καχεξία που προκαλείται από φλεγμονώδεις παθήσεις και από την απώλεια μυϊκής μάζας που προκαλείται από υποσιτισμό ή σοβαρή χρόνια πάθηση (Argiles, Busquets, Felipe, & Lopez-Soriano, 2006).

2.2.2. Καχεξία

Η καχεξία είναι η ταχεία απώλεια της μυϊκής μάζας (Morley, Thomas, & Wilson, 2006) και χαρακτηρίζεται από επιταχυνόμενη ακούσια απώλεια της BCM, κυρίως στους σκελετικούς μύες, που εμφανίζεται στο πλαίσιο μιας χρόνιας φλεγμονώδης απάντησης σε ασθένειες όπως ο καρκίνος (Stewart, Skipworth, & Fearon, 2006) , το AIDS (Chang, Dulloo, & Bistran, 1998; Scevola et al., 2000), η

PA, η καρδιακή ανεπάρκεια, η φυματίωση, η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και οι χρόνιες παθήσεις των πνευμόνων (Kotler, 2000).

Η καχεξία οδηγεί σε αυξημένη θνησιμότητα (Morley et al., 2006). Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που οδηγούν στην καχεξία είναι η υπερπαραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (Chang et al., 1998; Morley et al., 2006; Rall & Roubenoff, 2004). Η καχεξία συνοδεύεται από μεταβολικές και ανοσολογικές αλλαγές λόγω παθοφυσιολογικών διεργασιών, όπως ένας όγκος ή λόγω κυτταροκινών που προέρχονται από ξενιστή και σχετίζεται με επιτάχυνση της πρωτεόλυσης και της λιπόλυσης (Brown, Zelnik, & Dobs, 2003). Ως αποτέλεσμα, η REE αυξάνει σε καχεκτικούς ασθενείς παράλληλα με ταχεία απώλεια βάρους, υποδεικνύοντας μια συστηματική απορρύθμιση του μεταβολισμού (Plata-Salaman, 2000).

2.2.3. Ρευματοειδής καχεξία

Ο όρος ρευματοειδής καχεξία (PK) χρησιμοποιείται ειδικά για τους ασθενείς με PA και αναφέρθηκε αρχικά από τον Paget το 1873. Το ακριβές ποσοστό ασθενών που παρουσιάζει αυτή την επιπλοκή δεν είναι ξεκάθαρο -η βιβλιογραφία αναφέρει από 10-67% -αλλά οι περισσότεροι ερευνητές συμφωνούν ότι τουλάχιστον 20% των ασθενών με ελεγχόμενη και 40% των ασθενών με ενεργή νόσο παρουσιάζουν PK (Summers et al., 2008).

Σύμφωνα με τους Rall και Roubenoff (2004) ως PK ορίζουμε την απώλεια της κυτταρικής μάζας του σώματος (BCM) που μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με PA. Στη PA, η απώλεια της BCM έχει συσχετιστεί με μυϊκή αδυναμία και περιορισμένη κινητικότητα, μειώνοντας έτσι τη λειτουργική ικανότητα και την ποιότητα ζωής (Munro & Capell, 1997; Westhovens, Nijls, Taelman, & Dequeker, 1997). Η PK χαρακτηρίζεται κυρίως από απώλεια μυϊκής μάζας, χωρίς

απώλεια βάρους, συχνά συνοδεύεται από αύξηση του λίπους σώματος και σταθερό σωματικό βάρος, οδηγώντας σε μια κατάσταση ονομαζόμενη «ρευματοειδής καχεκτική παχυσαρκία» (Rall & Roubenoff, 2004) . Αυτό σημαίνει ότι ασθενείς με PA με φυσιολογικό ή κοντά στο φυσιολογικό δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index – BMI) μπορεί να έχουν σημαντικά υψηλότερο λίπος ως συστατικό στη σύνθεση του σώματός τους συγκριτικά με την ηλικία, το φύλο και το BMI υγιών ατόμων (Stavropoulos-Kalinoglou et al., 2007).

Λόγω της αυξημένης λιπώδους μάζας μπορεί να ερμηνευτεί η συσχέτιση της PA με αυξημένη συνολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα (Kitas & Erb, 2003). Επίσης, η PK χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην ενέργεια και το μεταβολισμό των πρωτεϊνών (αυξημένη ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας και αυξημένο καταβολισμό πρωτεϊνών σώματος) και αυξημένη παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1β και TNF-α) (Chikanza, Kingsley, & Panayi, 1995; Saxne, Palladino, Heinegard, Talal, & Wollheim, 1988). Κατά τη διάρκεια των παρατεταμένων και ενεργών φλεγμονωδών σταδίων της νόσου, οι ασθενείς με PA έχουν την τάση να χάσουν βάρος.

Οι Roubenoff και συνεργάτες το 1990 διαπίστωσαν ότι τα άτομα με PA παρουσιάζουν αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, το οποίο είναι ένας μηχανισμός αποδόμησης των πρωτεϊνών των μυών και έχει ως συνέπεια την απώλεια μυϊκής μάζας (καχεξία). Αυτό ενισχύεται από την ανακάλυψη ότι οι TNFα και IL-1β ρυθμίζουν την άπαχη μάζα του σώματος στη PA, οδηγώντας τον κύκλο εργασιών των πρωτεϊνών προς τον καταβολισμό (Roubenoff et al., 1994; Roubenoff et al., 1992).

Ερευνητικές προσπάθειες έγιναν επίσης για να βρεθούν άλλοι μηχανισμοί που προκαλούν τον υπερμεταβολισμό στη PA, ιδιαίτερα την έκκριση της αυξητικής ορμόνης. Διαπιστώθηκε ότι η κινητική της αυξητικής ορμόνης δεν ευθύνεται για τον

ρευματοειδή υπερμεταβολισμό. Ωστόσο, ένα σημαντικό εύρημα ήταν ότι η αύξηση στη διάσπαση των πρωτεϊνών και στην REE είναι εμφανής ακόμη και όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε μια καλά ελεγχόμενη κατάσταση της νόσου (Walsmith, Abad, Kehayias, & Roubenoff, 2004).

2.2.4. Μηχανισμοί της Ρευματοειδούς καχεξίας

Οι δύο πιο ευρέως γνωστοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της PK είναι η υπέρμετρη παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας.

2.2.4.1. Κυτταροκίνες

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNF α και IL-1 β δεν εμπλέκονται μόνο στην αρθρική καταστροφή στη PA, αλλά ασκούν μια δυνατή επιρροή στις ολικές πρωτεΐνες του σώματος και στον ενεργειακό μεταβολισμό. Ο TNF α αναγνωρίστηκε αρχικά ως «καχεξίνη» λόγω της καταβολικής λειτουργίας του. Ο TNF α εμπλέκεται σε βιολογικές διεργασίες, οι οποίες υπερβαίνουν κατά πολύ τις προ-φλεγμονώδεις λειτουργίες του (Vassalli, 1992), πιθανώς λόγω των διαφορετικών βιοενεργιοτήτων της διαλυτής και διαμεμβρανικής μορφής του (Grell, 1995). Ο TNF α εμπλέκεται στενά στις μεταβολικές διαταραχές που παρατηρήθηκαν στην PA, οδηγώντας σε σημαντική σπατάλη των σκελετικών μυών, αύξηση της ενεργειακής δαπάνης και ως εκ τούτου σε εμφάνιση της ρευματοειδούς καχεξίας. Με συνεργικό τρόπο ο TNF α και η IL-1 β επηρεάζουν σημαντικά το μεταβολισμό των μυών με την ενίσχυση των καταβολικών διεργασιών των πρωτεϊνών (Lecker, Solomon, Mitch, & Goldberg, 1999). Οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων οι σκελετικοί μύες υποβάλλονται σε ταχεία απώλεια

πρωτεϊνών ως απάντηση στην υπερπαραγωγή κυτταροκινών, έχουν συχνά μελετηθεί *in vivo* και *in vitro*, καθώς η απώλεια μυϊκής μάζας χαρακτηρίζει πολλές χρόνιες σοβαρές ασθένειες όπως ο καρκίνος, η νεφρική ανεπάρκεια, ο ιός HIV και η PA. Η ενισχυμένη πρωτεϊνόλυση των μυών φαίνεται να εμφανίζεται μέσω του μονοπατιού ουβικουιτίνης-πρωτεασώματος (Mitch & Goldberg, 1996), καθώς ο καταβολισμός των πρωτεϊνών στοχεύει στην σύζευξη με την ουβικουιτίνη (Lecker et al., 1999). Μέσω ενός καταρράκτη διεργασιών, ο TNFα δεσμεύεται στους υποδοχείς επιφανείας, ενεργοποιεί το μεταγραφικό NF-κB μονοπάτι που οδηγεί στην αποσύνθεση της πρωτεΐνης (Guttridge, Mayo, Madrid, Wang, & Baldwin, 2000; Langen, Schols, Kelders, Wouters, & Janssen-Heininger, 2001). Το μονοπάτι αυτό είναι σημαντικό σε χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, καθώς μεσολαβεί στην παραγωγή της IL-1 και του TNFα, καθώς και στις επιδράσεις τους στα κύτταρα στόχους, αφού έχουν δεσμευθεί στην επιφάνεια των κυττάρων υποδοχέων (Arend, 2001). Ο TNFα μπορεί επίσης να προκαλέσει μειωμένη πρωτεϊνική σύνθεση μέσω της μείωσης της δράσης της ινσουλίνης στη PA, δεδομένου ότι εμπλέκεται με το μονοπάτι σηματοδότησης του υποδοχέα της ινσουλίνης (Hotamisligil, Murray, Choy, & Spiegelman, 1994). Αρκετοί ερευνητές εκφράζουν την άποψη ότι η PA σχετίζεται με μειωμένη περιφερική δράση της ινσουλίνης (Paolisso et al., 1991; Svenson, Lundqvist, Wide, & Hallgren, 1987). Η IL-1 και η IL-6 έχουν επίσης προταθεί ως μεσολαβητές της υποβάθμισης της μυϊκής πρωτεΐνης σε διαφορετικές καταβολικές συνθήκες. Ωστόσο, οι πρωτεϊνολυτικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί (Garcia-Martinez, Llovera, Agell, Lopez-Soriano, & Argiles, 1995).

2.2.4.2. Κάπνισμα

Το κάπνισμα από μόνο του δεν είναι ένας παράγοντας που μπορεί να προκαλέσει καχεξία, έχει βρεθεί όμως ότι οι καπνιστές εμφανίζουν αυξημένο REE σε σύγκριση με τους μη καπνιστές (L. C. Collins, Cornelius, Vogel, Walker, & Stamford, 1994). Ο Metsios GS και οι συνεργάτες του ανέδειξαν με τη μελέτη τους το 2008 ότι οι καπνιστές ασθενείς με PA έχουν σημαντικά υψηλότερο βασικό μεταβολικό ρυθμό (basal metabolic rate) σε σχέση με ασθενείς με PA που δεν κάπνισαν ποτέ. Στην ίδια μελέτη αναφέρθηκε ότι το κάπνισμα φαίνεται να είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας αυξημένου βασικού μεταβολικού ρυθμού από την δραστηριότητα της νόσου. Το κάπνισμα φαίνεται να σχετίζεται με μεγαλύτερη δραστηριότητα και δριμύτητα της PA (Papadopoulos et al., 2005) καθώς και με εξωαρθρικές εκδηλώσεις όπως ρευματοειδή οζίδια (Nyhall-Wahlin, Jacobsson, Petersson, & Turesson, 2006), αγγειίτιδα (Turesson et al., 2006), και αυξημένη αθηρωσκήρωση (Gerli et al., 2005). Το κάπνισμα συνδέθηκε επίσης με μια σχετική αύξηση του TNFα, η οποία είναι ένας από τους μηχανισμούς που οδηγούν στον αυξημένο υπερμεταβολισμό των καπνιστών με PA (Glossop, Dawes, & Matthey, 2006). Οι καπνιστές χάνουν βάρος ευκολότερα από τους μη καπνιστές, ωστόσο η απώλεια βάρους συνίσταται σε άλιπο μάζα και όχι σε μάζα λίπους (Akbarabartoori, Lean, & Hankey, 2004). Ο Stavropoulos-Kalinoglou A. και οι συνεργάτες του ανέδειξαν στη μελέτη τους το 2008 ότι το κάπνισμα σχετίζεται με μειωμένο BMI και σωματικό λίπος σε ασθενείς με PA και ότι το συχνό κάπνισμα σχετίζεται με ελαττωμένη μυϊκή μάζα. Επιπλέον απέδειξαν ότι η παύση του καπνίσματος φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο BMI, σωματικό λίπος και περιφέρεια μέσης στους ασθενείς με PA.

2.2.4.3. Έλλειψη φυσικής δραστηριότητας

Ο πόνος, η δυσκαμψία των αρθρώσεων, η φλεγμονή, η κόπωση και η μειωμένη αντοχή των μυών είναι όλα στοιχεία της συμπτωματολογίας της PA (Hall, Grant, Blake, Taylor, & Garbutt, 2004). Η σωματική δραστηριότητα είναι σημαντικά μειωμένη σε ασθενείς με PA, καθώς ο φόβος της επιδείνωσης της νόσου από την πλευρά των ασθενών και η παραδοσιακή σύσταση μεγάλου μέρους των επαγγελματιών υγείας στον τομέα της ρευματολογίας για περιορισμό της άσκησης, λόγω των ανησυχιών σχετικά με την ενίσχυση της φλεγμονής των αρθρώσεων και βλάβη της άρθρωσης (Anandarajah & Schwarz, 2004) μπορεί να ευθύνεται για την καθιστική ζωή των ατόμων αυτών (Scott & Wolman, 1992).

2.2.5. Παρεμβάσεις έναντι της Ρευματοειδούς Καχεξίας

Είναι πολύ σημαντικό να γίνουν προσπάθειες για να καθυστερήσουν ή και να αναστρέψουν την απώλεια του BCM στη PA και να βελτιώσουν τη λειτουργική κατάσταση, καθώς οι συνέπειες της PK είναι η αύξηση της θνητότητας και της θνησιμότητας στους ασθενείς με PA. Η φαρμακευτική παρέμβαση, η άσκηση και η κατάλληλη διατροφή είναι ουσιώδεις μέθοδοι για να αναστραφούν τα καταστροφικά αποτελέσματα της PK.

2.2.5.1. Φαρμακευτική παρέμβαση με αντι-TNF α παράγοντες

Οι αντι-TNF α παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς στη θεραπεία της PA, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας. Είναι γνωστό ότι ο TNF- α έχει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της αρθρικής φλεγμονής και της καταστροφής στη PA (Feldmann, Brennan, Williams, Woody, & Maini, 2004; R.

E. Jones & Moreland, 1999; Scott & Kingsley, 2006) και η αντι-TNF θεραπεία έχει θεαματικά αποτελέσματα στην ποιότητα ζωής και τη λειτουργικότητα των ασθενών αυτών (Scott & Kingsley, 2006). Η PK προκαλείται άμεσα από έναν υπερμεταβολισμό λόγω των κυτταροκινών και κυρίως του TNF-α και θεωρείται ότι έχει την ίδια παθογένεια με την αρθρική φλεγμονή (Gibson, Poyser, Morrison, Scrimgeour, & Rennie, 1991). Μόνο μια μελέτη έχει δημοσιευτεί η οποία συμπέρανε ότι η αντι-TNFα θεραπεία δεν είναι ανώτερη από τη μεθοτρεξάτη στην αναστροφή της PK σε ασθενείς με πρώιμη PA (Mancora, Chester, Mittal, Lemmey, & Maddison, 2006). Επίσης οι Metsios et al. το 2007 μελέτησαν 20 ασθενείς με PA που ελάμβαναν αντι-TNF θεραπεία σύμφωνα με τα NICE κριτήρια. Δεν υπήρξε αλλαγή στην άλιπη μάζα, η οποία μετρήθηκε με BIA, για μια περίοδο πάνω από 3 μήνες, αν και υπήρξε αξιοσημείωτη βελτίωση στη λειτουργικότητα και τη δραστηριότητα της νόσου.

2.2.5.2. Φυσική δραστηριότητα

Οι ασθενείς με PA τείνουν να αποφεύγουν την άσκηση λόγω του πόνου στις αρθρώσεις και του φόβου τραυματισμού και επιδείνωσης της νόσου τους (de Jong et al., 2004; Roubenoff et al., 1994; Roubenoff et al., 1992), στην πραγματικότητα όμως η φυσική δραστηριότητα γίνεται καλά ανεκτή και υπάρχει σημαντική βελτίωση στην κόπωση και τον πόνο, καθώς και στη δύναμη και την αερόβια ικανότητα (de Jong et al., 2004; Hakkinen, Hannonen, Nyman, Lyyski, & Hakkinen, 2003; Hakkinen, Sokka, Kotaniemi, & Hannonen, 2001; Munneke et al., 2004).

Οι Mancora et al. το 2005 βρήκαν σε μελέτη τους ότι οι ασθενείς με PA που έκαναν άσκηση για 12 εβδομάδες, 3 φορές την εβδομάδα, εμφάνισαν σημαντική αύξηση στην άλιπο μάζα των ώμων και των ποδιών. Σε μια άλλη μελέτη άσκησης για 21 εβδομάδες, οι ασθενείς με PA αύξησαν επίσης τη μυϊκή μάζα και μείωσαν το

λίπος σώματος χωρίς να επιδεινώσουν τον πόνο στις αρθρώσεις και τη δραστηριότητα της νόσου (Hakkinen et al., 2005).

Επιπλέον μελέτες έχουν αναδείξει ότι η εντατική προοδευτική προπόνηση με ασκήσεις αντοχής και ενδυνάμωσης βελτιώνει τη μυϊκή δύναμη και τη λειτουργικότητα των αρθρώσεων (Bearne, Scott, & Hurley, 2002; Hakkinen et al., 2001; Hakkinen et al., 1999).

2.2.5.3. Διατροφή

Μόνο μία μελέτη (Mancora, Lemmey, & Maddison, 2005) έχει ερευνήσει άμεσα μια συγκεκριμένη διαίτα για την πρόληψη της PK. Η μελέτη συνίσταται στη χορήγηση ενός μίγματος βήτα-υδρόξυ-βήτα-μεθυλοβουτυράτης, γλουταμίνης και αργινίνης ως θεραπεία. Παρ'όλα αυτά, αν και η διαίτα της μελέτης έγινε καλύτερα ανεκτή από τους συμμετέχοντες σε σύγκριση με μια εικονική διαίτα, δεν ανέστρεψε την καχεξία. Η υπερβολική κατανάλωση τροφής από τους ασθενείς με PA δεν είναι επιθυμητή καθώς θα μπορούσε να προκαλέσει μεγάλη αύξηση της λιπώδους μάζας, με πιθανές συνέπειες για το καρδιαγγειακό σύστημα και τη μεταβολική υγεία (Rall & Roubenoff, 2004). Η μείωση του βάρους μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στη σύνθεση του σώματος στους υπέρβαρους ασθενείς με PA, καθώς η μειωμένη διατροφικής ενέργεια και η αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης, σε συνδυασμό με μέτρια άσκηση που να ενισχύει το καρδιαγγειακό ήταν αποτελεσματική στη μείωση της λιπώδους μάζας κατά 9% και μόνο κατά ένα 3% απώλεια της BCM (Engelhart et al., 1996; Heitmann et al., 1994).

2.3. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ

Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν προϊόντα του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού και είναι άλλοτε ευεργετικές για τα κύτταρα και τους οργανισμούς και άλλοτε βλαβερές (Valko et al., 2006). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι κύριες πηγές παραγωγής ROS είναι η διαρροή ηλεκτρονίων από τις μιτοχονδριακές και τις μικροσωμιακές αλυσίδες μεταφοράς ηλεκτρονίων, η φαγοκυττάρωση και τα ενδογενή ενζυμικά συστήματα (Lachance, Nakat, & Jeong, 2001). Οι ευεργετικές δράσεις των ελευθέρων ριζών οξυγόνου παρατηρούνται σε χαμηλές και μέτριες συγκεντρώσεις και αφορούν σε φυσιολογικούς ρόλους στην κυτταρική απόκριση στο στρες, στη μεταγωγή σήματος, στην κυτταρική διαφοροποίηση, στη μεταγραφή γονιδίων, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στη φλεγμονή και στην απόπτωση (Kirlin et al., 1999; J. Lee et al., 1999; Suh et al., 1999).

Οι βλαβερές δράσεις των δραστικών ριζών οξυγόνου και αζώτου, οι οποίες μπορεί να προκαλέσουν βιολογική βλάβη, είναι γνωστές ως οξειδωτικό στρες και στρες αζώτου, αντίστοιχα (Kovacic & Jacintho, 2001; Ridnour et al., 2005; Valko, Morris, Mazur, Rapta, & Bilton, 2001). Το οξειδωτικό στρες οφείλεται, είτε σε αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, είτε σε ανεπάρκεια των κυτταρικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών (Klatt & Lamas, 2000).

Η περίσσεια των δραστικών ριζών προκαλεί βλάβες στα κυτταρικά λιπίδια, τις πρωτεΐνες ή το DNA, αναστέλλοντας έτσι τη λειτουργία τους. Το οξειδωτικό στρες ενοχοποιείται στην παθοφυσιολογία πολλών νοσημάτων, καθώς και στη διεργασία της γήρανσης. Η λεπτή ισορροπία ανάμεσα στις ευεργετικές και τις βλαβερές δράσεις διαφυλάσσεται με μηχανισμούς γνωστούς ως «οξειδοαναγωγική ρύθμιση» (redox regulation).

Η οξειδοαναγωγική ρύθμιση διατηρεί την οξειδοαναγωγική ομοιόσταση και προστατεύει τους ζώντες οργανισμούς από το οξειδωτικό στρες (Droge, 2002). Σύμφωνα μάλιστα με ένα ορισμό που έχει προταθεί, το οξειδωτικό στρες μπορεί να οριστεί ως διαταραχή της οξειδοαναγωγικής ρύθμισης (D. P. Jones, 2006).

2.3.1. Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

Ως ελεύθερη ρίζα ορίζεται ένα άτομο ή μόριο με δυνατότητα αυτοδύναμης ύπαρξης, το οποίο περιέχει ένα ή περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια (Halliwell, 1987). Το ασύζευκτο ηλεκτρόνιο κινείται μόνο του σε τροχιά γύρω από τον πυρήνα του ατόμου, σε αντίθεση με το σύννηθες φαινόμενο της ύπαρξης δύο ηλεκτρονίων σε κάθε τροχιά, τα οποία παρουσιάζουν αντίθετη στροφορμή ή spin (μαγνητική ροπή που δημιουργείται από την περιστροφή του ηλεκτρονίου γύρω από τον άξονά του).

Η παρουσία ασύζευκτου ηλεκτρονίου προσδίδει στις ρίζες οξυγόνου μια ιδιαίτερη δραστηριότητα και μπορούν είτε να δώσουν ένα ηλεκτρόνιο είτε να λάβουν ηλεκτρόνιο από άλλα μόρια, συμπεριφερόμενες έτσι ως οξειδωτικές ή αναγωγικές ουσίες. Οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται από το οξυγόνο αποτελούν τη σπουδαιότερη ομάδα ελευθέρων ριζών στους ζώντες οργανισμούς (Miller, Buettner, & Aust, 1990). Υπάρχουν όμως και κάποιες ενώσεις του οξυγόνου, όπως το υπεροξείδιο του υδρογόνου και το μοριακό οξυγόνο, οι οποίες χημικά είναι πολύ δραστικές και μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό ελευθέρων ριζών.

2.3.1.1. Μοριακό οξυγόνο

Στο μοριακό οξυγόνο παρατηρείται μια μοναδική ηλεκτρονική διαμόρφωση, η οποία το καθιστά ελεύθερη ρίζα. Ο ατομικός αριθμός (Z) του οξυγόνου είναι οκτώ, γεγονός που σημαίνει ότι διαθέτει οκτώ πρωτόνια και οκτώ ηλεκτρόνια. Τα ηλεκτρόνια έχουν κατανομή γύρω από τον πυρήνα, σε δύο στιβάδες, την K και την L . Η στιβάδα K περιέχει δύο ηλεκτρόνια, ενώ η στιβάδα L περιέχει έξι ηλεκτρόνια. Τα έξι ηλεκτρόνια της στιβάδας L του ατόμου του οξυγόνου διατάσσονται ως εξής: τα δύο σε τροχιά που χαρακτηρίζεται ως $2s$, ενώ τα υπόλοιπα τέσσερα διατάσσονται σε τρεις τροχιές, οι οποίες χαρακτηρίζονται ως $2p$. Τα δύο από τα τέσσερα αυτά ηλεκτρόνια παρουσιάζουν αντίθετη στροφορμή και καταλαμβάνουν το πρώτο τροχιακό, ενώ τα υπόλοιπα δύο παρουσιάζουν την ίδια στροφορμή και καταλαμβάνουν από ένα τροχιακό το καθένα. Επειδή τα δύο ασύζευκτα ηλεκτρόνια του μοριακού οξυγόνου έχουν την ίδια στροφορμή, το μοριακό οξυγόνο μπορεί να αντιδράσει με ένα μόνο ηλεκτρόνιο κάθε φορά, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η δραστηρότητά του. Εάν όμως ένα από τα ασύζευκτα ηλεκτρόνια διεγερθεί και αλλάξει στροφορμή, προκύπτει το μονήρες οξυγόνο, το οποίο είναι ιδιαίτερα δραστικό, αφού τα δύο ηλεκτρόνια με αντίθετη στροφορμή μπορούν να αντιδράσουν γρήγορα με άλλα ζεύγη ηλεκτρονίων.

2.3.1.2. Ανιόν του υπεροξειδίου

Η προσθήκη ενός ηλεκτρονίου στο μοριακό οξυγόνο δημιουργεί την ελεύθερη ρίζα του ανιόντος του υπεροξειδίου (O_2^-) (Miller et al., 1990), το οποίο παράγεται in vivo ενζυμικά και μη ενζυμικά. Τα μιτοχόνδρια φαίνεται να αποτελούν την κύρια κυτταρική πηγή O_2^- .

Στις ενζυμικές πηγές συμπεριλαμβάνονται οι NADPH οξειδάσες που εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη των πολυμορφοπύρηνων, των μακροφάγων και των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και οι εξαρτώμενες από το κυτόχρωμα P₄₅₀ οξυγενάσες. Άλλη ενζυμική πηγή O_2^- και H_2O_2 αποτελεί η πρωτεολυτική μετατροπή της αναγωγάσης της ξανθίνης σε οξειδάση της ξανθίνης.

Το ανιόν του υπεροξειδίου παράγεται στην εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων, στις δύο πλευρές της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων και στη θεμέλια ουσία. Παράγεται είτε από τις μεταβολικές διεργασίες είτε από την ενεργοποίηση του οξυγόνου διαμέσου της φυσικής ακτινοβολίας και θεωρείται η κύρια ελεύθερη ρίζα οξυγόνου η οποία μπορεί στη συνέχεια να αντιδράσει με άλλα μόρια και να οδηγήσει στη γένεση δευτερογενών δραστικών ριζών οξυγόνου είτε άμεσα, είτε μέσω διεργασιών που καταλύονται από μέταλλα και ένζυμα (Valko, Morris, & Cronin, 2005).

2.3.1.3. Ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$)

Η ρίζα υδροξυλίου ($\cdot\text{OH}$) είναι ιδιαίτερα δραστική, με χρόνο ημιζωής *in vivo* περίπου 10^{-7} s (Pastor, Weinstein, Jamison, & Brenowitz, 2000). Η οξειδοαναγωγική κατάσταση του κυττάρου συνδέεται στενά με τα οξειδοαναγωγικά ζεύγη σιδήρου και χαλκού. Η ρύθμιση του σιδήρου έχει ως στόχο την απουσία ελεύθερου σιδήρου στον ενδοκυττάριο χώρο. Παρόλα αυτά, υπό συνθήκες στρες, η περίσσεια O_2^- ελευθερώνει σίδηρο από τις πρωτεΐνες που περιέχουν σίδηρο (Liochev & Fridovich, 1994). Συνεπώς, υπό συνθήκες στρες το O_2^- δρα ως οξειδωτική ουσία για τα μεταλλοένζυμα και διευκολύνει την παραγωγή $\cdot\text{OH}$ από το H_2O_2 , παρέχοντας ιόντα σιδήρου για την αντίδραση Fenton (Leonard, Harris, & Shi, 2004; Valko et al., 2005). Το O_2^- συμμετέχει στην αντίδραση Haber-Weis ($\text{O}_2^- + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$), η οποία συνδυάζει την αντίδραση Fenton με την αναγωγή του τρισθενούς σιδήρου από το O_2^- προς δισθενή σίδηρο και μοριακό οξυγόνο ($\text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{O}_2$) (Liochev & Fridovich, 2002).

Ο απελευθερωμένος σίδηρος μπορεί να συμμετάσχει στην αντίδραση Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$ αντίδραση μεταξύ του H_2O_2 και των αλάτων σιδήρου), η οποία οδηγεί στην παραγωγή ιδιαίτερα δραστικών ριζών υδροξυλίου, ικανών να οξειδώσουν μεγάλο αριθμό οργανικών υποστρωμάτων.

Πρέπει βέβαια να σημειωθεί ότι η αντίδραση Fenton συμβαίνει *in vitro*. Η σπουδαιότητά της υπό φυσιολογικές συνθήκες δεν είναι σαφής, ιδιαίτερα εάν ληφθεί υπόψη η αμελητέα ποσότητα ελευθέρων ιόντων μετάλλων, τα οποία μπορούν να δράσουν καταλυτικά λόγω της επιτυχούς δέσμευσής τους από τις μεταλλοπρωτεΐνες (Kakhlon & Cabantchik, 2002).

2.3.1.4. Δραστικές ρίζες αζώτου

Τα οξειδία του αζώτου (NO^- , NO_2^- , N_2O) και άλλα προϊόντα αντιδράσεων τους (ONOO^-) αποτελούν μια ξεχωριστή ομάδα ελεύθερων ριζών, με πολύ σημαντική φυσιολογική και παθοφυσιολογική σημασία, που ονομάζονται δραστικές μορφές αζώτου (RNS). Τη δεκαετία του '80 το μονοξείδιο του αζώτου (NO^-) ταυτοποιήθηκε ως ο ενδοθηλιακός παράγοντας χάλασης των αγγείων (Palmer, Ferrige, & Moncada, 1987). Το NO^- έχει μικρή διάρκεια ζωής, είναι ενδοκυτταρικός χημικός διαβιβαστής και παίζει καθοριστικό ρόλο στην αγγειοδιαστολή, τη σύσπαση λείων μυϊκών ινών και την κεντρική και περιφερική νευροδιαβίβαση. Το NO^- συντίθεται κατά την οξείδωση της L- αργινίνης προς κιτροουλίνη, με μια διεργασία που καταλύεται από τις συνθετάσες του NO (NOSs) (Ghafourifar & Cadenas, 2005; Palmer, Rees, Ashton, & Moncada, 1988).

2.3.2. Αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί

Οι αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί αντιστρατεύονται τη δράση των ROS και των υπολοίπων οξειδωτικών παραγόντων διατηρώντας με αυτό τον τρόπο μια κατάσταση δυναμικής ισορροπίας. Είναι γνωστό ότι δεν υπάρχει ένα αντιοξειδωτικό το οποίο να προστατεύει από όλες τις ROS, αλλά πολλά αντιοξειδωτικά που δρουν κατά περίπτωση (Papageorgiou 2005).

Ως αντιοξειδωτικό μπορεί να χαρακτηριστεί οποιαδήποτε ουσία, η οποία όταν βρίσκεται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σχέση με τις συγκεντρώσεις των υποστρωμάτων που πρόκειται να οξειδωθούν, καθυστερεί ή και αναστέλλει την οξείδωση των υποστρωμάτων αυτών. Ο φυσιολογικός ρόλος των αντιοξειδωτικών είναι η αποφυγή της βλάβης των κυτταρικών συστατικών, λόγω των χημικών

αντιδράσεων από τις οποίες προκύπτουν ελεύθερες ρίζες και η διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ομοιόστασης.

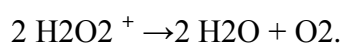
Έχουν γίνει προσπάθειες ταξινόμησης των αντιοξειδωτικών, είτε ανάλογα με τη θέση δράσης τους (ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια), είτε ανάλογα με τον τρόπο δράσης τους. Η επικρατέστερη ταξινόμηση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών είναι η διάκρισή τους σε ενζυμικούς και μη ενζυμικούς (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Ταξινόμηση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών.

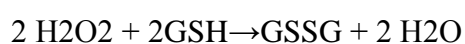
<i>Αντιοξειδωτικοί αμυντικοί μηχανισμοί</i>	
<i>Ενζυμικοί</i>	<i>Μη ενζυμικοί</i>
Δισμουτάση του σουπεροξειδίου	Γλουταθειόνη
Καταλάση- CAT	Ασκορβικό οξύ (Βιταμίνη C)
Γλουταθειόνη S- τρανσφεράση	α- τοκοφερόλη (Βιταμίνη E)
Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης- GPx	Λευκοματίνη
Υπεροξυρεδοξίνες- PRx	Ουβικινόνη (Coenzyme Q)
Θειορεδοξίνες- Trx	Πρωτείνες της φλεγμονής (φερριτίνη,τρανσφερρίνη)
Αναγωγή της θειορεδοξίνης	Ουρικό οξύ
	A- λιποϊκό οξύ (LA)
	Οιστρογόνα
	Μελατονίνη
	Χολερυθρίνη
	Πολυφαινόλες (φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα)

Ο σημαντικότερος ενζυμικός αμυντικός μηχανισμός είναι το ένζυμο δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), το οποίο καταλύει την αντίδραση μετατροπής του O_2^- σε H_2O_2 και O_2 : $2 O_2^- + 2 H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$

Για την εκδήλωση της βιολογικής της δράσης η SOD απαιτεί την παρουσία μετάλλου (χαλκού, ψευδαργύρου, μαγγανίου ή σιδήρου)(Bannister, Bannister, & Rotilio, 1987; Hassan, 1988; Touati, 1988). Επίσης σημαντική είναι η δράση της καταλάσης, η οποία ανάγει το H_2O_2 σε νερό (Parageorgiou 2005):



Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx) καταλύει την αναγωγή του H_2O_2 χρησιμοποιώντας τη γλουταθειόνη (GSH) ως δότη υδρογονοκατιόντων:



Εκτός από το H_2O_2 η GPx ανάγει τα οργανικά υπεροξειδία των λιπιδίων (ROOH) και το υπεροξυνιτρώδες οξύ (ONOOH) χρησιμοποιώντας τη γλουταθειόνη ως δότη υδρογονοκατιόντων (Canaud et al., 1999)



Ο πιο ισχυρός μη ενζυμικός αντιοξειδωτικός παράγοντας είναι η γλουταθειόνη (GSH). Η GSH είναι η θειόλη που συναντάται σε μεγαλύτερη αφθονία εντός των κυττάρων και ανιχνεύεται στα περισσότερα βιολογικά υγρά (Canestrari et al., 1994). Οι θειόλες είναι δότες ηλεκτρονίων, ισχυροί αντιοξειδωτικοί παράγοντες, επηρεάζουν τις μεταβολικές και δομικές διεργασίες και ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων (Galli, Rovidati, Ghibelli, & Canestrari, 1998). Η GSH αποσυνθέτει το H_2O_2 , εξουδετερώνει τη ρίζα OH^- καθώς και τα χλωριούχα οξειδωτικά.

Η λιποδιαλυτή βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη) δρα εξουδετερώνοντας ρίζες λιποϋπεροξειδίων (LOO-) στην κυτταρική μεμβράνη ή στις λιποπρωτεΐνες

σχηματίζοντας την τοκοφερολική ρίζα (α - TO^\ominus). Η εξουδετέρωση των λιποϋπεροξειδικών ριζών γίνεται μέσω του φαινολικού υδροξυλίου της α -τοκοφερόλης (α - TOH) που φαίνεται στο χρωμανολικό της δακτύλιο (Papageorgiou 2005): $\text{LOO}^\ominus + \alpha\text{-TOH} \rightarrow \text{LOOH} + \alpha\text{-TO}^\ominus$.

Με τον τρόπο αυτό η βιταμίνη E σταματά την αλυσιδωτή αντίδραση της υπεροξειδωσής των λιπιδίων και επιτυγχάνει την προφύλαξη των λιποπρωτεϊνών από την οξειδωση (Draper et al., 1993).

Η δράση της λιποδιαλυτής βιταμίνης E εξαρτάται και ρυθμίζεται από την υδατοδιαλυτή βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ). Σημαντική μελέτη *in vitro* ανέδειξε ότι οι τοκοφερολικές ρίζες ανάγονται από το ασκορβικό οξύ. Με την αναγωγή αυτή αναγεννάται η αρχική μορφή της α -τοκοφερόλης και κλείνει έτσι ο οξειδοαναγωγικός της κύκλος (Packer, Slater, & Willson, 1979).

Η βιταμίνη C εκκαθαρίζει το O_2^\ominus , την OH^\ominus και άλλες δραστικές μορφές οξυγόνου μέσα και έξω από τα κύτταρα, ενώ στο κυτταρόπλασμα παρουσιάζει συνεργική δράση με τη GSH (Papageorgiou 2005).

Οι πρωτεΐνες οι οποίες σχετίζονται με τη φλεγμονώδη διεργασία, όπως η φερριτίνη, η τρανσφερρίνη ακόμα και η λευκωματίνη ασκούν μη-ενζυμική αντιοξειδωτική δράση δεσμεύοντας ιόντα μεταβατικών μετάλλων (Canaud et al., 1999).

2.3.3. Οξειδωτικό στρες, γήρανση και παθολογικές καταστάσεις στον άνθρωπο

Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν σημαντικά προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού που συμβάλλουν σε κυτταρικές βλάβες. Εξαιτίας των τοξικών τους επιδράσεων στη δομή των βασικών βιομορίων, ενοχοποιούνται για το φαινόμενο της γήρανσης και για αρκετές παθολογικές καταστάσεις, νοσήματα φθοράς και κακοήγη νεοπλασματικά νοσήματα στον άνθρωπο (Gutteridge, 1993; Knight, 1995).

Οι θεωρίες που έχουν διατυπωθεί για την ερμηνεία της φυσιολογικής γήρανσης διακρίνονται στις θεωρίες συσσώρευσης βλαβών ή στοχαστικές θεωρίες και στις γενετικές θεωρίες ή αλλιώς θεωρίες προγραμματισμού (Kowald & Kirkwood, 1996; Singh & Kanungo, 1993).

Οι στοχαστικές θεωρίες της γήρανσης υποστηρίζουν ότι οι κύριες διεργασίες είναι μηχανισμοί συσσώρευσης βλαβών σε βασικά βιομόρια, κύτταρα και ιστούς, οι οποίες δεν μπορούν να επιδιορθωθούν και έχουν σαν αποτέλεσμα σημαντικές ανωμαλίες στο μεταβολισμό, εκφυλισμό και θάνατο των κυττάρων. Οι σημαντικότερες βλάβες που προκαλούν οι ROS κατά τη γήρανση, είναι μεταλλάξεις στο μιτοχondριακό DNA, οξείδωση και διάσπαση των πρωτεϊνών, υπεροξείδωση λιπιδίων και σωματικές μεταλλάξεις στο DNA. Πειράματα γενετικής έχουν επιβεβαιώσει ότι το οξειδωτικό στρες συνδέεται με τη διάρκεια ζωής σε μικροοργανισμούς. Στη *Drosophilla*, η μετάλλαξη μεθειόνινης έχει συνδυαστεί με αυξημένη διάρκεια ζωής και αυξημένη αντίσταση στην παραγωγή ελεύθερων ριζών (Lin, Seroude, & Benzer, 1998), ενώ στο νηματώδες *C.elegans*, η μετάλλαξη *daf-2*

προκαλεί μακροβιότητα μέσω της αυξημένης έκφρασης της Mn-SOD (Honda & Honda, 1999).

Αξιοσημείωτος είναι ο όγκος των πληροφοριών για το ρόλο του οξειδωτικού στρες στην αιτιοπαθογένεια διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Οι νευροεκφυλιστικές παθήσεις φθοράς της τρίτης ηλικίας (νόσος Alzheimer, νόσος Parkinson), ο σακχαρώδης διαβήτης, χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και παθήσεις των πνευμόνων, η αθηροσκλήρωση και νοσήματα του καρδιαγγειακού συστήματος, η βλάβη ισχαιμίας- επαναϊμάτωσης, η λοίμωξη από τον ιό ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) και τα κακοήθη νεοπλάσματα, όπως ο καρκίνος του μαστού και του εντέρου, αποτελούν μερικές από τις σημαντικότερες καταστάσεις στις οποίες το οξειδωτικό στρες εμπλέκεται άμεσα είτε έμμεσα (Gutteridge, 1993; Knight, 1995).

Οι κακοήθειες και ο σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζουν μια οξειδωτική μεταβολή στη συστηματική θειόλο-δισουλφίδο-οξειδοαναγωγική ισορροπία και μια μειονεκτική κάθαρση της γλυκόζης, στοιχεία που καθιστούν ως πιθανότερη διαταραχή την αυξημένη παραγωγή ROS από μιτοχόνδρια των σκελετικών μυών. Οι καταστάσεις αυτές αναφέρονται ως μιτοχονδριακό ΟΣ. Οι υπόλοιπες παθήσεις μπορούν να αναφέρονται ως «φλεγμονώδεις οξειδωτικές καταστάσεις» γιατί τυπικά συνδέονται με υπερβολική διέγερση της δραστηριότητας της NAD(P)H (Nicotinamide adenine dinucleotide) οξειδάσης, από κυτταροκίνες και άλλους παράγοντες. Στις περιπτώσεις αυτές τα αυξημένα επίπεδα των ROS ή οι αλλαγές στα ενδοκυττάρια επίπεδα της γλουταθειόνης συσχετίζονται συχνά με παθολογικές καταστάσεις που υποδεικνύουν δυσλειτουργία σηματοδοτικών καταρρακτών ή και έκφρασης γονιδίων, οι οποίες ενισχύονται από μεταβολές στην έκφραση των μορίων προσκόλλησης (Gutteridge, 1993).

2.3.4. Οξειδωτικό στρες και φλεγμονή

Η αλληλεπίδραση του κυτταρικού ανοσοποιητικού συστήματος με ενδογενή και εξωγενή αντιγόνα έχει ως αποτέλεσμα τη γέννηση των ROS και RNS (Reactive Nitrogen Species – Δραστικά είδη αζώτου), που οδηγούν σε σηματοδοτικούς καταρράκτες που προκαλούν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών (Ryan, Smith, Sanders, & Ernst, 2004). Η φλεγμονή είναι η πρωταρχική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος για την εξάλειψη των παθογόνων ή άλλων ερεθισμάτων, προκειμένου να αποκατασταθεί η φυσιολογική κατάσταση των κυττάρων ή η αντικατάσταση κατεστραμμένου ιστού με ουλώδη (Emmendoerffer, Hecht, Boeker, Mueller, & Heinrich, 2000). Μετά την ενεργοποίησή του, το ανοσοποιητικό σύστημα εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες που επάγουν την παραγωγή ROS και RNS (Costa & Garlid, 2008). Τα μακροφάγα διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην εξάλειψη του παθογόνου μέσω της παραγωγής ROS συμπεριλαμβανομένων του υπεροξειδίου, του νιτρικού οξειδίου, του υπεροξειδίου του υδρογόνου, της ρίζας του υδροξυλίου, του υποχλωριώδους οξέος (HOCl) (Fialkow, Wang, & Downey, 2007). Η φλεγμονώδης αντίδραση συνεχίζεται μέχρις ότου εξαλειφθούν τα παθογόνα και επιδιορθωθούν οι ιστοί (Segal, 2006). Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής τα ROS μπορεί να αλληλεπιδράσουν με το DNA σε μιτωτικά κύτταρα με αποτέλεσμα μόνιμες γονιδιακές μεταλλάξεις όπως σημειακές μεταλλάξεις, διαγραφές γονιδίων, ή γονιδιακή αναδιάταξη (Coussens & Werb, 2002). Κατά τη διάρκεια της φλεγμονής τα κυτταρικά αντιοξειδωτικά συστήματα ανταποκρίνονται στην υπερπαραγωγή ελεύθερων ριζών ενεργοποιώντας γονίδια που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση του DNA (Bartsch & Nair, 2006).

Η χρόνια φλεγμονή προδιαθέτει τα κύτταρα για μετασχηματισμό λόγω επαναλαμβανόμενων βλαβών του DNA από φλεγμονώδη κύτταρα και συχνότερες μεταλλάξεις (Azad, Rojanasakul, & Vallyathan, 2008). Επιπλέον, η χρόνια φλεγμονή προκαλεί αύξηση στην παραγωγή αυξητικού παράγοντα και ερεθίσματα υποστήριξης ανάπτυξης. Φαίνεται ότι οι χρόνιες φλεγμονές διευκολύνουν την κυτταρική κακοήθεια και το μετασχηματισμό (Cook et al., 2004). Με βάση τα παραπάνω, η φλεγμονή θεωρείται σημαντική πρόδρομος για την ανάπτυξη του καρκίνου.

Οι κυτταροκίνες είναι διαλυτοί μεσολαβητές της ενδοκυτταρικής επικοινωνίας. Συμβάλλουν σε μια χημική γλώσσα σηματοδότησης που ρυθμίζει την ανάπτυξη, την αιμοποίηση, την επισκευή των ιστών, τη φλεγμονή και ανοσολογικές απαντήσεις. Πρόσδεση των κυτταροκινών με τους υποδοχείς τους ενεργοποιεί τη διαβίβαση των εξωκυτταρικών πληροφοριών στο κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα (Haddad, 2002). Οι υποδοχείς των κυτταροκινών είναι συνήθως άμεσα συνδεδεμένες με τα κανάλια ιόντων ή τις G πρωτεΐνες. Οι πληροφορίες μεταδίδονται από διάφορα μονοπάτια σηματοδότησης όπως ο NFκβ και οι πρωτεϊνικές κινάσες που ενεργοποιούνται από μιτογόνα (MAPK) (Miyajima, Kitamura, Harada, Yokota, & Arai, 1992). Έχει αναγνωρισθεί ότι συγκεκριμένες κυτταροκίνες επάγουν την παραγωγή των ROS σε μη φαγοκυτταρικά κύτταρα με σύνδεση στους ειδικούς υποδοχείς τους. Μερικοί από τους γνωστούς ενεργοποιημένους υποδοχείς του παράγοντα ανάπτυξη που επάγουν τα ROS περιλαμβάνουν: τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF), τον προερχόμενο από αιμοπετάλια υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα (PDGF) και τον υποδοχέα του αγγειακού, ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης (VEGF) (Ferrara, Gerber, & LeCouter, 2003).

Οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως η IL-1, η IL-6, ο TNF-α και η IFN-γ (ιντερφερόνη-γ) έχει αποδειχθεί ότι παράγουν ROS και σε μη φαγοκυτταρικά

κύτταρα (Chapple, 1997). Τα ROS που παράγονται, μπορεί να είναι ένα σημαντικό μήνυμα για άλλες βιολογικές επιδράσεις στα κύτταρα όπως τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου και τον κυτταρικό θάνατο (Segal, 2006). Για παράδειγμα, ο TNFα ενισχύει την παραγωγή ROS από ουδετερόφιλα, ενώ η IL-1β, η TNFα και η IFN- γ διεγείρουν την έκφραση της επαγωγίσιμης συνθάσης νιτρικού οξειδίου (iNOS) σε φλεγμονώδη και επιθηλιακά κύτταρα (Federico, Morgillo, Tuccillo, Ciardiello, & Loguercio, 2007). Σε ζωικά μοντέλα πολλαπλού μυελώματος, τα κύτταρα του πλάσματος απαιτούν IL-6 για την ανάπτυξη τους, η οποία παρέχεται από μακροφάγα στο χρόνια φλεγμονώδη ιστό (Dedera et al., 1996). Η IL-6 διεγείρεται από την προσταγλανδίνη PGE2 που προέρχεται από την κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2), η οποία είναι αυξημένη σε φλεγμονώδη μακροφάγα. Η διαδικασία αυτή μπορεί να ανασταλεί από αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Hinson, Williams, & Shacter, 1996; Shacter, Arzadon, & Williams, 1992). Ο TNFα είναι μια άλλη σημαντική φλεγμονώδης κυτταροκίνη, εκκρίνεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα και προάγει την παραγωγή ROS σε πολλούς τύπους κυττάρων (Moore et al., 1999). Η IL8 είναι μια φλεγμονώδης χημειοκίνη, προέρχεται από μονοκύτταρα, μακροφάγα και ενδοθηλιακά κύτταρα και έχει σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση των όγκων. Ο ρόλος της έχει περιγραφεί σε πολλούς τύπους όγκων όπως του παχέως εντέρου, του πνεύμονα, του στομάχου και της ουροδόχου κύστεως (Zouki, Jozsef, Ouellet, Paquette, & Filep, 2001).

2.3.5. Οξειδωτικό στρες και απώλεια μυϊκής μάζας

Ο σκελετικός μυς είναι το μεγαλύτερο όργανο του ανθρώπινου σώματος και καταλαμβάνει το 40%-50% του συνολικού σωματικού βάρους. Παρατεταμένη περίοδος αδράνειας των σκελετικών μυών (για παράδειγμα λόγω ακινητοποίησης σκέλους ή χρόνιας παραμονής στο κρεβάτι) μπορεί να οδηγήσει σε ατροφία των μυϊκών ινών, με αποτέλεσμα μυϊκή αδυναμία και ελαττωμένη ποιότητα ζωής (Powers, Smuder, & Judge, 2012). Έχει τεκμηριωθεί ότι οι αλλοιώσεις στις μυϊκές ίνες λόγω της αδράνειας προκαλούνται από την αύξηση της αποδόμησης των μυϊκών πρωτεϊνών και την ελάττωση την πρωτεϊνوسύνθεσης (Powers, Kavazis, & DeRuisseau, 2005; Powers, Kavazis, & McClung, 2007). Συνεχιζόμενη έρευνα στην βιολογία του μυός ανέδειξε ότι η διαταραγμένη οξειδοαναγωγική σηματοδότηση λόγω αυξημένης παραγωγής ROS, αποτελεί σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα κυτταρικών σηματοδοτικών μονοπατιών που ελέγχουν την πρωτεόλυση και την πρωτεϊνوسύνθεσης στον σκελετικό μυ. Για παράδειγμα, η έκθεση του σκελετικού μυ στα ROS, όπως στο υπεροξείδιο του υδρογόνου μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση των πρωτεασών και στην αποδόμηση των πρωτεϊνών (Li, Chen, Li, & Reid, 2003; McClung, Van Gammeren, et al., 2009). Επίσης τα ROS μπορούν να εμποδίσουν κυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια που προωθούν την πρωτεϊνوسύνθεση (O'Loghlen, Perez-Morgado, Salinas, & Martin, 2006; Zhang, Kimball, Jefferson, & Shenberger, 2009). Θα συμπεραίναμε λοιπόν από τα παραπάνω ότι το ΟΣ μπορεί να διαδραματίσει ουσιαστικό ρυθμιστικό ρόλο στην μυϊκή ατροφία λόγω αδράνειας των σκελετικών μυών.

Επιπρόσθετα στα ηλικιωμένα άτομα παρατηρείται σημαντική απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας, γεγονός που δυσχεραίνει την ποιότητα ζωής των ατόμων αυτών. Τα ROS έχουν εμπλακεί σε σημαντικές διεργασίες που σχετίζονται με το γήρας (Harman, 1956), καθώς οι ιστοί των γηρασμένων οργανισμών περιέχουν αυξημένο ποσοστό προϊόντων λόγω οξειδωτικής βλάβης των βιομορίων, όπως DNA, λιπίδια και πρωτεΐνες, σε σχέση με νεότερους οργανισμούς (Broome et al., 2006; Lass, Sohal, Weindruch, Forster, & Sohal, 1998).

2.3.5.1. Οξειδωτικό στρες και μυϊκή ατροφία λόγω αδράνειας

Η πρώτη έρευνα που συνέδεσε το οξειδωτικό στρες με την μυϊκή ατροφία λόγω αδράνειας εμφανίστηκε σχεδόν πριν δυο δεκαετίες. Στη μελέτη αυτή αποδείχθηκε ότι η μυϊκή ατονία συνδέεται με αυξημένη υπεροξείδωση λιπιδίων και ότι η μυϊκή ατροφία λόγω αδράνειας μπορεί να προληφθεί με την χορήγηση αντιοξειδωτικής βιταμίνης E (Kondo, Miura, & Itokawa, 1991). Από τότε, πολυάριθμες μελέτες σε ζωικά μοντέλα επιβεβαίωσαν ότι η παρατεταμένη αδράνεια των σκελετικών μυών προάγει το οξειδωτικό στρες στους ανενεργούς μυς και ότι επιλεγμένες αντιοξειδωτικές ουσίες μπορούν να καθυστερήσουν την ατροφία των μυών (Betters et al., 2004; Whidden et al., 2010).

Έχει ευρέως αναφερθεί ότι η παρατεταμένη μυϊκή αδράνεια οδηγεί σε συσσώρευση των οξειδωτικά τροποποιημένων πρωτεϊνών και λιπιδίων. Η οξειδωτική βλάβη στους μυς συμβαίνει λόγω της ελάττωσης της αντιοξειδωτικής ικανότητας και της αύξησης της παραγωγής των ROS στις αδρανείς μυϊκές ίνες (Falk et al., 2006; Kavazis et al., 2009). Τα μιτοχόνδρια φαίνεται να είναι ο τόπος παραγωγής των ROS στις συγκεκριμένες μυϊκές ίνες (Kavazis et al., 2009; Powers, Hudson, et al., 2011). Για παράδειγμα, σε ζώα ελέγχου βρέθηκε ότι η απελευθέρωση H₂O₂ από τα

μιτοχόνδρια αυξήθηκε περίπου 100% στους σκελετικούς μυς των ζώων που εκτέθηκαν σε ακινητοποίηση σκέλους για 14 ημέρες (Min et al., 2011). Επίσης υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η οξειδάση της ξανθίνης και η NADPH οξειδάση συνεισφέρουν σε μικρό ποσοστό στην παραγωγή ROS σε μυς που είναι αδρανείς (McClung, Judge, Talbert, & Powers, 2009; Whidden et al., 2009).

2.3.5.2. Μηχανισμοί οξειδωτικού στρες και μυϊκής ατροφίας

Το ΟΣ μπορεί να επιταχύνει την πρωτεόλυση των μυών με τρεις τρόπους:

A) Η μεταβολή της οξειδοαναγωγικής σηματοδότησης μπορεί να ρυθμίσει μεταγραφικούς ενεργοποιητές και να αυξήσει την γονιδιακή έκφραση των βασικών συστατικών της αυτοφαγίας και του προτεασωματικού συστήματος της πρωτεόλυσης (Dodd, Gagnon, Senf, Hain, & Judge, 2010; McClung, Judge, et al., 2009).

B) Το ΟΣ λόγω αδράνειας του σκελετικού μύος μπορεί να ενεργοποιήσει την καλπαΐνη και την κασπάση-3 (McClung, Judge, Powers, & Yan, 2010; McClung, Judge, et al., 2009).

Γ) Τα ROS μπορούν να επιταχύνουν την πρωτεόλυση με την οξείδωση των μυϊκών πρωτεϊνών, που ενισχύει την ευαισθησία τους στην πρωτεολυτική επεξεργασία (Smuder, Kavazis, Hudson, Nelson, & Powers, 2010).

Σημαντικά στοιχεία δείχνουν ότι τα ROS μπορούν να μειώσουν την πρωτεϊνσύνθεση εμποδίζοντας την μετάφραση του mRNA σε αρχικό επίπεδο (Kimball & Jefferson, 2006; Zhang et al., 2009). Καθώς όλες οι μελέτες σχετικά με την πρωτεϊνσύνθεση πραγματοποιήθηκαν σε μοντέλα κυτταροκαλλιέργειας, χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να τεκμηριωθεί εάν η παραγωγή των ROS λόγω μυϊκής αδράνειας καταστέλλει την κυτταρική σύνθεση πρωτεϊνών στις σκελετικές μυϊκές ίνες in vivo.

Αρκετές μελέτες έχουν υποδείξει ότι η πρόληψη της αδράνειας των μυών λόγω του ΟΣ μπορεί να καθυστερήσει ή και να αποτρέψει την μυϊκή ατροφία. Χρησιμοποιήθηκαν αντιοξειδωτικές ουσίες σε ζωικά μοντέλα, εμποδίζοντας την μυϊκή ατροφία (Agten et al., 2011; McClung et al., 2007). Οι αντιοξειδωτικές ουσίες μπορούν να αποτρέψουν την ενεργοποίηση του συστήματος ουβικουιτίνης-πρωτεασώματος, της καλπαίνης και της κασπάσης-3 σε ανενεργούς σκελετικούς μυς (Powers, Smuder, & Criswell, 2011).

2.3.5.3. ROS και γήρανση

Κατά την διάρκεια της γήρανσης η σωματική αδυναμία αυξάνεται, με επίπτωση στην ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ατόμων. Η απώλεια της αντοχής οφείλεται σε σχετιζόμενες με την ηλικία μεταβολές στα νεύρα, στα μυϊκά κύτταρα και στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ μυών και νεύρων (Larsson & Ansved, 1995). Κατά την γήρανση ο αριθμός των μυϊκών ινών μειώνεται, ενώ αυτές που παραμένουν μειώνουν το μέγεθος και τη δύναμη τους (Marcell, 2003). Τα ROS έχουν ενοχοποιηθεί σε σημαντικές διεργασίες που σχετίζονται με την γήρανση (Harman, 1956). Παρ'όλα αυτά, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα ROS διαμορφώνουν έναν αριθμό φυσιολογικών απαντήσεων στο σκελετικό μυ. Τα ROS αλληλεπιδρούν με πολλαπλά κυτταρικά σηματοδοτικά και ρυθμιστικά μονοπάτια και ρυθμίζουν αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων (Droge, 2002; Jackson et al., 2002). Αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η κύρια πηγή παραγωγής των ROS στα κύτταρα είναι τα μιτοχόνδρια, γεγονός που συμβάλλει σε αυξημένη οξειδωτική βλάβη κατά την γήρανση, καθώς τα μιτοχόνδρια που απομονώνονται από τους μυς και άλλους ιστούς γηραιών οργανισμών παράγουν περισσότερο υπεροξειδίο του υδρογόνου (Sanz, Pamplona, & Barja, 2006). Το υπεροξειδίο του υδρογόνου μπορεί να ελευθερωθεί στον ενδομεμβρανικό χώρο του

μιτοχονδρίου από το σύμπλεγμα αλυσίδας 3 της μιτοχονδριακής μεταφοράς ηλεκτρονίων και το ένζυμο χαλκού-ψευδαργύρου-δισμουτάση του υπεροξειδίου (Cu,ZnSOD) (Inarrea, 2002; Muller, Liu, & Van Remmen, 2004). Μελέτες ανέδειξαν ένα νέο φαινότυπο στα ποντίκια με έλλειψη του Cu,ZnSOD, με μια ταχέως εξελισσόμενη απώλεια σκελετικής μυϊκής μάζας λόγω του γήρατος. Οι ερευνητές συσχέτισαν τον παραπάνω φαινότυπο με σοβαρό ΟΣ στους μυς και έλλειμμα στην μηχανική απόδοση (Muller et al., 2006). Οι διαδικασίες που διέπουν την απώλεια της μυϊκής μάζας και την διαγραφή του Cu,ZnSOD σε πειραματόζωα μπορούν να παρέχουν ένα μοντέλο που μπορεί να ενημερώσει για τις διαδικασίες που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης (Jackson, 2009).

2.3.6. Οξειδωτικό στρες και Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Αρκετές αποδείξεις υποδεικνύουν τον ρόλο του οξειδωτικού στρες στη ΡΑ. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της διαιτητικής πρόσληψης αντιοξειδωτικών και της συχνότητας της ΡΑ (Bae, Kim, & Sung, 2003; Cerhan et al., 2003; Hagfors, Leanderson, Skoldstam, Andersson, & Johansson, 2003; Heliovaara et al., 1994) όπως και αντιστρόφως ανάλογες συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων αντιοξειδωτικών και φλεγμονής (Mulherin, Thurnham, & Situnayake, 1996; Paredes et al., 2002). Ο σίδηρος, ένας καταλύτης για την παραγωγή ριζών υδροξυλίου από το υπεροξείδιο του υδρογόνου, είναι παρών σε αρθρικούς ιστούς και σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση (Dabbagh, Trenam, Morris, & Blake, 1993). Αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν αποδείξει την αυξημένη οξειδωτική δράση ενζύμων μαζί με μειωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών στον ορό αλλά και στο αρθρικό υγρό ασθενών με ΡΑ (Cimen et al., 2000; De Leo et al., 2002; Marklund, Bjelle, & Elmqvist, 1986;

Ozturk, Cimen, Cimen, Kacmaz, & Durak, 1999; Taysi, Polat, Gul, Sari, & Bakan, 2002).

Λόγω της ιδιαίτερα δραστηκής φύσης των ROS είναι δύσκολο να αποδειχτεί άμεσα η παρουσία τους *in vivo*. Είναι πιο πρακτικό να μετρηθούν τα ίχνη των ROS και RNS, όπως και οι επιπτώσεις τους σε διάφορα λιπίδια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα. Έτσι τα αποδεικτικά στοιχεία για το οξειδωτικό στρες στη PA έχουν δημιουργηθεί από προσεγγίσεις που ανιχνεύουν τις οξειδωτικές μεταβολές που προκαλούνται σε αυτά τα μόρια (Babior, 2000; Halliwell, 1995; Henrotin, Bruckner, & Rujol, 2003; Tak, Zvaifler, Green, & Firestein, 2000). Μελέτες αρθρικών υγρών αλλά και ιστών έχουν αποδείξει την οξειδωτική βλάβη του υαλουρονικού οξέως (Grootveld et al., 1991), στα προϊόντα υπεροξείδωσης των λιπιδίων (Rowley, Gutteridge, Blake, Farr, & Halliwell, 1984; Taysi et al., 2002), της οξειδωμένης LDL (Dai et al., 2000), αλλά και την αύξηση των ομάδων καρβονυλίων, σαν αντιρρόπηση στην οξειδωτική βλάβη των πρωτεϊνών (Dai et al., 2000; Dalle-Donne, Rossi, Giustarini, Milzani, & Colombo, 2003).

Το ΟΣ έχει αποδειχθεί ότι επάγει την απόκριση των T κυττάρων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (Cemerski, van Meerwijk, & Romagnoli, 2003), όπως και ότι τα αντιοξειδωτικά έχουν βελτιώσει την αρθρίτιδα σε μοντέλα ζώων (Cuzzocrea et al., 2000; De Bandt et al., 2002; Venkatraman & Chu, 1999).

2.3.6.1. Επιδράσεις σε χόνδρο και κολλαγόνο.

Οι βλάβες των κυτταρικών στοιχείων του χόνδρου από τα ROS και RNS είναι άμεσες και οι βλάβες των εξωκυτταρικών στοιχείων είναι είτε άμεσες, είτε έμμεσες (Henrotin et al., 2003). Η τροποποίηση των αμινοξέων με οξείδωση, νίτρωση και χλωρίωση, μπορεί να αλλάξει την δομή των πρωτεϊνών και να βλάψει τη βιολογική

λειτουργία, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο. Τα ROS προκαλούν απαντήσεις των χονδροκυττάρων σε αυξητικούς παράγοντες και μετανάστευση σε περιοχές τραυματισμού του χόνδρου. Τα RNS, ιδίως το NO, παρεμβαίνουν με αλληλεπιδράσεις μεταξύ χονδροκυττάρων και εξωκυττάρων στοιχείων και είναι δυνατόν να αυξήσουν την απόπτωση των χονδροκυττάρων (Clancy et al., 1997).

Το οξυγόνο και οι ρίζες αζώτου αναστέλλουν την σύνθεση των πρωτεογλυκανών από τα χονδροκύτταρα. Ειδικότερα, το NO και το O₂ φαίνεται να αναστέλλουν το τύπου 2 κολλαγόνο και την σύνθεση των πρωτεογλυκανών αλλά και την προσθήκη θεικής ομάδας νεοσυντιθέμενων γλυκοζαμινογλυκανών. Οι ρίζες οξυγόνου μπορεί να προκαλέσουν χαμηλά επίπεδα κατακερματισμού του κολλαγόνου, υαλουρονάνης και θεικής χονδροϊτίνης (Panasyuk, Frati, Ribault, & Mitrovic, 1994; Rees, Hawkins, & Davies, 2004), όπως και βλάβη της υαλουρονάν-δεσμευτικής περιοχής του πυρήνα της πρωτεογλυκάνης (Panasyuk et al., 1994).

2.3.6.2. Οξειδωτική βλάβη ανοσοσφαιρινών

Το οξειδωτικό στρες που συμβαίνει κατά την διάρκεια της φλεγμονής μπορεί να προτρέψει τις πρωτεΐνες να καταστραφούν μη ενζυματικά. Αυτή η διαδικασία η οποία περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο λυσίνη και υπολείμματα αργινίνης, τελικά καταλήγει στην παραγωγή των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGE). Ένα παράδειγμα αυτής της διαδικασίας είναι η γλυκοξείδωση της αιμοσφαιρίνης σε γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c στα πλαίσια επαναλαμβανόμενων υπεργλυκαιμιών. Το μόριο της ανοσοσφαιρίνης μπορεί επίσης να υποβληθεί σε παρόμοια γλυκοξείδωση και να δημιουργήσει AGE-IgG στα πλαίσια φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Έχει αποδειχθεί ότι τα αντισώματα AGE-IgG συνδέονται με τη PA και

ότι ο σχηματισμός τους σχετίζεται με την ένταση της φλεγμονώδους απάντησης (Newkirk et al., 2003).

2.3.6.3. Επιδράσεις του οξειδωτικού στρες στο DNA

Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου και αζώτου προκαλούν άμεσα βλάβη στο DNA και μειώνουν τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA. Η βλάβη μπορεί να συμβεί με τη μορφή θραύσης κλώνου του DNA ή μεμονωμένων νουκλεοτιδίων της βάσης.

Προϊόντα αντίδρασης του DNA, ιδίως 8-οξο-7-υδρο-δεοξυγουανοσίνης, που σχηματίζεται από την αντίδραση των ριζών υδροξυλίου (OH) με δεοξυγουανοσίνη, είναι αυξημένα στα λευκοκύτταρα και στον ορό ασθενών PA (Bashir, Harris, Denman, Blake, & Winyard, 1993; Hajizadeh, DeGroot, TeKoppele, Tarkowski, & Collins, 2003).

Αυτό το προϊόν είναι κυτταροτοξικό και μεταλλαξιογόνο. Το NO, ιδιαίτερα σε υψηλές συγκεντρώσεις προκαλεί απαμίνωση των δεσοξυνουκλεοτιδίων, ρήξη κλώνων του DNA, οξειδωτική βλάβη από υπεροξυνιτρώδη και τροποποίηση του DNA με μεταβολικά ενεργοποιημένες N νιτροζαμίνες, το σύνολο των οποίων μπορεί να οδηγήσει σε σωματικές μεταλλάξεις.

Ο ιστός της PA έχει μικροδορυφορικές αστάθειες αντιδρώντας στη συνεχιζόμενη μεταλλαξιογένεση (S. H. Lee et al., 2003). Η μεταλλαξιογένεση αυτή διορθώνεται από τα συστήματα επιδιόρθωσης του DNA, συμπεριλαμβανομένης της αναντιστοιχίας επισκευής MMR, ωστόσο το σύστημα επιδιόρθωσης στη PA είναι ελαττωματικό και αυτό είναι πιθανό να οφείλεται στο ΟΣ. Αυτό προκύπτει από τη μειωμένη έκφραση του hMSH3, ένα συστατικό του MutSa που είναι σημαντικό για την επισκευή αντιστοιχιών της βάσης του DNA και από την αυξημένη έκφραση του hMSH3, ένα συστατικό του MutSβ σημαντικό επίσης για την επισκευή.

Αυτό το πρότυπο έκφρασης MMR αναπαράχθηκε από αρθρικούς ινοβλάστες που εκτέθηκαν σε δραστικά είδη νιτρικών και σε μικρότερο βαθμό από ινοβλάστες που εκτέθηκαν σε ROS, υποδεικνύοντας τον ρόλο του οξειδωτικού στρες στην ανάπτυξη των μικροδορυφορικών ασταθειών της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Αν και σωματικές μεταλλάξεις DNA πιθανώς να προκύψουν τυχαία μέσα στο γένωμα, μπορεί να εμφανιστούν σε κωδικοποιημένες περιοχές λειτουργικών γονιδίων.

Ένα παράδειγμα είναι το όγκοκατασταλτικό γονίδιο p53, το οποίο είναι μια σημαντική πρωτεΐνη για την επισκευή των μεταλλάξεων μέσω της επίδρασής της στη ρύθμιση γονιδίων, στη διακοπή G1 του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στις αλληλεπιδράσεις με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και στην απόπτωση. Οι σωματικές μεταλλάξεις του p53 έχουν εντοπισθεί σε αρθρικό υμένα ασθενούς (Firestein, Echeverri, Yeo, Zvaifler, & Green, 1997; Inazuka et al., 2000) και έχουν εμπλακεί στην παθογένεια της φλεγμονώδους αρθρίτιδας (Tak et al., 2000).

Αυτές είναι κυρίως μεταβατικές μεταλλάξεις συμβατές με μεταλλάξεις που προκύπτουν από την οξειδωτική απαμίνωση με νιτρικό οξείδιο ή ρίζες οξυγόνου και είναι παρόμοιες με εκείνες που βρέθηκαν σε όγκους. Σημαντικό είναι ότι υπάρχει μια ξεχωριστή γεωγραφική κατανομή των μεταλλάξεων στον αρθρικό υμένα ασθενών με PA (Yamanishi et al., 2002).

Το μιτοχονδριακό DNA (mtDNA) είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στο ΟΣ και η παρατεταμένη έκθεση του οδηγεί σε επίμονη βλάβη του μιτοχονδριακού DNA χωρίς αποτελεσματική επισκευή, απώλεια της μιτοχονδριακής λειτουργίας, αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης και απόπτωση (Yakes & Van Houten, 1997).

Αυτή η αυξημένη ευαισθησία σχετίζεται πιθανότατα με την εγγύτητα του mtDNA σε δραστικά είδη οξυγόνου, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων υπεροξειδωσης των λιπιδίων που παράγονται από την εσωτερική μιτοχονδριακή

μεμβράνη των λιπιδίων. Η σημασία του mtDNA στη φλεγμονώδη αρθρίτιδα αναδείχθηκε από μελέτες που αποδεικνύουν ότι το εξωκυτταρικό mtDNA είναι αυξημένο στο αρθρικό υγρό και στο πλάσμα ασθενών με PA (Hajizadeh et al., 2003) και ότι το οξειδωτικά κατεστραμμένο mtDNA μπορεί να επάγει αρθρίτιδα. (L. V. Collins, Hajizadeh, Holme, Jonsson, & Tarkowski, 2004).

2.3.6.4. Υπεροξείδωση λιπιδίων

Η υπεροξείδωση των λιπιδίων έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεια του καρκίνου, της αρτηριοσκλήρυνσης, των εκφυλιστικών νόσων και της φλεγμονώδους αρθρίτιδας. Κατά την υπεροξείδωση των λιπιδίων τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα οξειδώνονται για να παράγουν λιπίδιο-υπεροξειδωτικές ρίζες, που με την σειρά τους οδηγούν σε περαιτέρω οξείδωση του πολυακόρεστου λιπαρού οξέως, μία συνεχόμενη αλυσιδωτή αντίδραση που μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης.

Επίμονη τοπική ή συστηματική αύξηση των φλεγμονωδών κυτταροκινών προωθεί τη λιπόλυση και η συστηματική απελευθέρωση ελευθέρων λιπαρών οξέων συμβάλλει στη δυσλιπιδαιμία της PA, καθώς και στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση (del Rincon & Escalante, 2003; Lusis, 2000; Sattar, McCarey, Capell, & McInnes, 2003).

Το οξειδωτικό στρες που προκύπτει από τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις οδηγεί στην οξείδωση της LDL. Η οξειδωμένη LDL προάγει περαιτέρω φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, συμπεριλαμβανομένων των τοπικών μορίων προσκόλλησης και των χημειοκινών.

Η γλυκοζυλίωση των τελικών προϊόντων θα μπορούσε να συμβάλλει σε αυτή την φλεγμονή. Τα μονοκύτταρα καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες της οξειδωμένης LDL, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων που είναι παράγοντες σε

αθηρωματικές πλάκες αγγείων και έχουν επίσης βρεθεί σε αρθρικό υγρό ρευματοειδούς αρθρίδας (Dai et al., 2000; Winyard et al., 1993).

2.3.6.5. Υποξία και επαναϊμάτωση στην υμενίτιδα της PA.

Διάφορες ενδείξεις έχουν δείξει ότι κύκλοι υποξίας και επανοξυγόνωσης είναι σημαντικοί για την υμενίτιδα στη PA. Είναι γνωστό ότι το αρθρικό υγρό ρευματοειδούς αρθρίτιδ είναι υποξικό, οξεωτικό και παρουσιάζει χαμηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης και αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος (Lund-Olesen, 1970; Treuhaft & DJ, 1971).

Αυτό το βιοχημικό προφίλ είναι ενδεικτικό του αναερόβιου μεταβολισμού στο αρθρικό υγρό (D. Naughton et al., 1993; D. P. Naughton et al., 1993).

Οι μετρήσεις μερικής πίεσης οξυγόνου του αρθρικού υγρού ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι δύσκολο να διεξαχθούν in vivo. Περιορισμένες μελέτες αξιολόγησαν τις μερικές πιέσεις οξυγόνου σε αρθρικό υγρό με ηλεκτρόδια, βρίσκοντας τα επίπεδα της μερικής πίεσης αρκετά χαμηλά (Etherington, Winlove, Taylor, Paleolog, & Miotla, 2002).

Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζονται από παρόμοια ευρήματα σε πειραματική φλεγμονώδη αρθρίτιδα (Miotla, Maciewicz, Kendrew, Feldmann, & Paleolog, 2000) και μαζί υποστηρίζουν την ιδέα ότι η υμενίτιδα στη PA έχει τον χαρακτήρα ενός χρονίως υποξικού μικροπεριβάλλοντος.

2.3.6.6. Ο ρόλος του HIF-1α στην υμενίτιδα της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας.

Ο πιθανός ρόλος της υποξίας στην υμενίτιδα της PA έχει σε μεγάλο βαθμό αναδειχθεί από ογκολογικές μελέτες, στις οποίες η γρήγορη πολλαπλασιαστική

κατάσταση και οι υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις των καρκινικών κυττάρων σε περιοχές υποξίας παράγονται από ανισορροπία μεταξύ της ζήτησης και της ανώμαλης αγγειακής παροχής του όγκου.

Αυτή η υποξία στο μικροπεριβάλλον διεγείρει ισχυρά την αγγειογένεση των όγκων με αποτέλεσμα φαινοτυπικές αλλαγές των καρκινικών κυττάρων, που ευνοούν την επιβίωση και την ανάπτυξη τους σε αυτό το περιβάλλον (Carmeliet et al., 1998; Marx, 2004).

Η βιολογική βάση αυτής της διαδικασίας έχει μελετηθεί καλά και σχετίζεται με την ρύθμιση ενός παράγοντα μεταγραφής, του HIF-1α (Semenza, 2001). Αυτός ο ευαίσθητος στο οξυγόνο παράγοντας μεταγραφής ενορχηστρώνει την έκφραση γονιδίων που εξυπηρετούν, πρώτον στα κύτταρα να χρησιμοποιούν τον αναερόβιο μεταβολισμό, δεύτερον την ενίσχυση της επιβίωσης και της αναστολής της απόπτωσης, και τρίτον την βελτίωση της παροχής οξυγόνου, προωθώντας την αγγειογένεση και αυξάνοντας την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου.

Έχει αποδειχθεί ότι ο HIF-1α είναι απαραίτητος για την λειτουργία των μυελοειδών κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα (Cramer et al., 2003).

Η παραπάνω μελέτη έδειξε ότι η γλυκολυτική ικανότητα του HIF-1α στα μυελοειδή κύτταρα είναι ζωτικής σημασίας για την παραγωγή ενέργειας που απαιτείται για την κυτταρική συγκέντρωση, κινητικότητα, επιθετικότητα και θανάτωση των βακτηρίων.

Ιδιαίτερης σημασίας για τη PA ήταν η υμενίτιδα και η αρθρική βλάβη όταν ο HIF-1α ήταν απών. Ο ρόλος των ROS στον HIF-1α είναι αμφιλεγόμενος (Michiels, Minet, Mottet, & Raes, 2002). Μια υπόθεση δείχνει ότι τα ROS παράγονται από το

σύστημα οξειδάσης του NADPH και χρησιμεύουν για την αναστολή της ενεργοποίησης του HIF-1α (Huang, Willmore, Gu, Goldberg, & Bunn, 1999).

Κατά την διάρκεια της υποξίας ο μειωμένος σχηματισμός ROS χρησιμεύει στην ενεργοποίηση του HIF-1α μειώνοντας την αναστολή του. Μια εναλλακτική υπόθεση προτείνει ότι τα δραστικά είδη οξυγόνου παράγονται από τα μιτοχόνδρια κατά την υποξία και μπορεί πράγματι να χρησιμεύσει για την σταθεροποίηση του HIF-1α και για την προώθηση μεταγραφής των γονιδίων (Chandel et al., 1998).

Υπάρχει πειραματική απόδειξη για την στήριξη των δύο αυτών υποθέσεων και πράγματι, και οι δύο μπορεί να εξαρτώνται από την ένταση και την διάρκεια του υποξικού ερεθίσματος, αλλά και από τον κυτταρικό τύπο.

Εκτός από την ρύθμιση του HIF-1α σε καταστάσεις υποξίας, έχει αποδειχθεί ότι κυτταροκίνες και αυξητικοί παράγοντες όπως είναι, η ιντερλευκίνη-1β (IL-1β), ο νεκρωτικός παράγοντας των όγκων (TNF-α), ο β-μετασχηματικός αυξητικός παράγοντας (TGF-β), ο αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγοντας, ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας-2 και ο αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης, είναι ικανοί για την σταθεροποίηση και ενεργοποίηση των παραγόντων μεταγραφής υπό φυσιολογικές συνθήκες οξυγόνου (Fukuda et al., 2002; Y. Jung et al., 2003; Jung, Isaacs, Lee, Trepel, & Neckers, 2003; Stiehl, Jelkmann, Wenger, & Hellwig-Burgel, 2002; Thornton et al., 2000; Zhou, Schmid, & Brune, 2003).

Η έκφραση του HIF-1α έχει αξιολογηθεί στη PA και σε άλλες μορφές υμενίτιδας (Giatromanolaki et al., 2003; C. Hitchon et al., 2002; Hollander, Corke, Freemont, & Lewis, 2001).

Μια μελέτη προτείνει ότι ο HIF-1α εκφράζεται ευρέως στον αρθρικό υμένα PA από τα μακροφάγα (Hollander et al., 2001).

Μια δεύτερη μελέτη αξιολόγησε την έκφραση του HIF-1α και της συγγενούς πρωτεΐνης HIF-2α στη PA, την οστεοαρθρίτιδα και σε φυσιολογικό αρθρικό υγρό και βρήκε να εκφράζονται ευρέως στη PA και οστεοαρθρίτιδα αλλά όχι στο φυσιολογικό αρθρικό υγρό (Giatromanolaki et al., 2003). Με βάση αυτά τα ευρήματα προτείνεται ρόλος στη υποξία και στον HIF-1α στην παθογένεια της PA και της οστεοαρθρίτιδας.

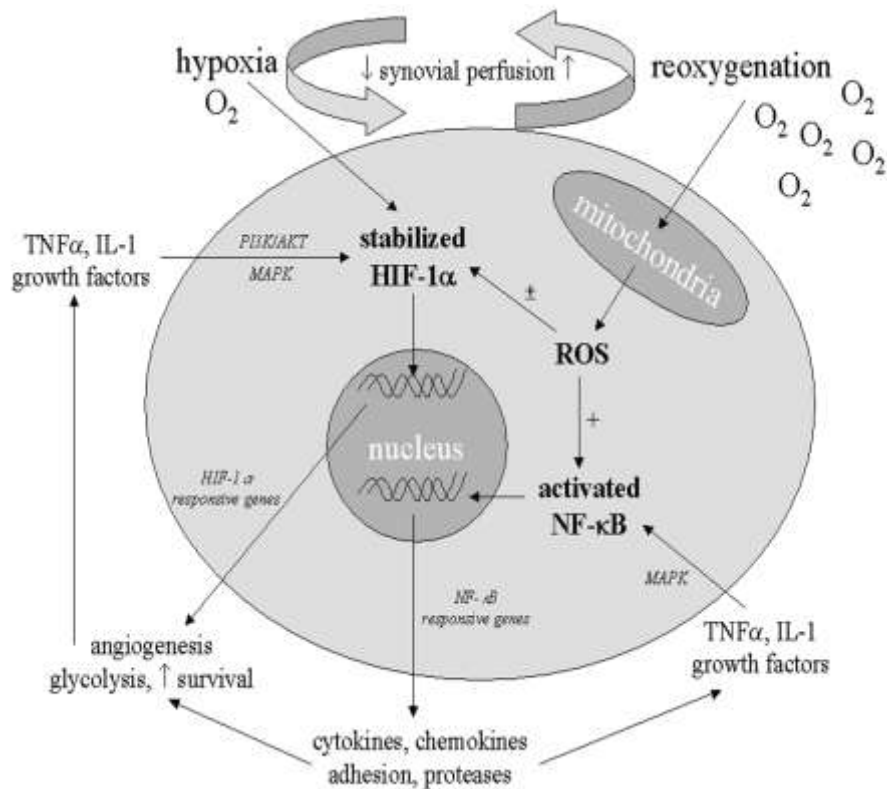
Επίσης μελέτες αρθρικού υμένα PA in vivo έχουν δείξει ότι η αρθρική αιμάτωση επηρεάζεται άμεσα από την υψηλή ενδοαρθρική πίεση που αυξάνεται με τις κινήσεις (James, Cleland, Rofe, & Leslie, 1990; Levick, 1990).

Επί των παρατηρήσεων αυτών μπορεί να προταθεί ότι η διαλείπουσα φόρτιση της άρθρωσης με τη βάδιση ενισχύει την τοπική υποξία, η οποία με την σειρά της ακολουθείται από επανοξυγόνωση όταν σταματήσει η βάδιση.

Μια συνέπεια τέτοιων κύκλων υποξίας και επανοξυγόνωσης, είναι οι κύκλοι της έκφρασης του HIF-1α και των γονιδίων που ρυθμίζει, ακολουθούμενη από επαναλαμβανόμενες εκρήξεις σχηματισμού δραστικά οξειδωτικών παραγόντων (ROS). Οι σχηματιζόμενοι δραστικοί οξειδωτικοί παράγοντες χρησιμεύουν για την ενεργοποίηση των NF-κB πιθανώς διαμέσου επιδράσεων στις κινάσες (Bonizzi, Piette, Merville, & Bours, 2000; Bonizzi et al., 1999).

Αυτό περιλαμβάνει, επιδράσεις στην διάσπαση του NF-κB από τον αναστολέα του IκB (απαιτεί την οξείδωση), την αποδόμηση του IκB και την σύνδεση του NF-κB στο DNA. Η ενεργοποίηση του NF-κB χρησιμεύει για να επάγει την έκφραση πολλαπλών προφλεγμονωδών γονιδίων, πολλά από τα οποία ρυθμίζονται επίσης από τον HIF-1α (D'Angio & Finkelstein, 2000; Michiels et al., 2002).

Αυτή η αλληλεπίδραση συνοψίζεται στο σχήμα 1.



Σχήμα 1:

Ρύθμιση του διεγέρσιμου παράγοντα-1^α της υποξίας (HIF-1α) και των σηματοδοτών του πυρηνικού παράγοντα-κΒ (NF-κΒ) από τα δραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και τη διέγερση κυτταροκινών. Η πολύπλοκη και αλληλένδετη ενεργοποίηση αυτών των δύο σημαντικών παραγόντων μεταγραφής είναι κεντρικής σημασίας για τις περισσότερες από τις διαδικασίες που διατηρούν την υμενίτιδα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όπως την ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων, τη στρατολόγηση λευκοκυττάρων, την αγγειογένεση, και την ενίσχυση της κυτταρικής επιβίωσης. IL: ιντερλευκίνη, MAPK : μιτογόνο-ενεργοποιημένη πρωτεϊνική κινάση, PI3K: phosphoinositide 3-κινάση, TNF: παράγοντας νέκρωσης όγκου (C. A. Hitchon & El-Gabalawy, 2004).

Οι προκύπτουσες αλλαγές στην έκφραση των γονιδίων και των πρωτεϊνών είναι πολύπλοκες και ποικίλλουν σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων, αλλά μπορούν

να επάγουν την φλεγμονή, την αγγειογένεση και την επιβίωση του κυττάρου, δηλαδή όλα τα χαρακτηριστικά της υμενίτιδας στη ΡΑ. Οι μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της υποξίας και της επανοξυγόνωσης έχουν μελετηθεί σε αγγειακά μοντέλα και κάποιες περιορισμένες πειραματικές αποδείξεις υπάρχουν για το αρθρικό υγρό ΡΑ (Han et al., 2003).

Είναι ενδιαφέρον ότι τα αγγειακά μοντέλα της υποξίας και επανοξυγόνωσης έδειξαν ένα φαινόμενο το οποίο ονομάστηκε ως προετοιμασία. Αυτό περιγράφει μια διαδικασία με την οποία ένα κύτταρο ή ένας ιστός γίνεται ανθεκτικός σε μετέπειτα επεισόδια υποξίας, μετά από την παροδική έκθεση σε ένα επεισόδιο υποξίας. Η βιολογική βάση του φαινομένου θα μπορούσε να περιλαμβάνει την σηματοδότηση από το Akt και/ή την ERK 1/2 (extracellular-related kinase 1/2) και ενδεχομένως την προς τα άνω ρύθμιση της PHD-2 φάσης κατά την διάρκεια της υποξίας (N. M. Jones & Bergeron, 2004; Marxsen et al., 2004; Uchiyama, Engelman, Maulik, & Das, 2004).

Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό κατά πόσο κάποια μορφή αυτού του φαινομένου εμφανίζεται στην υμενίτιδα ΡΑ και εάν αυτό προάγει την επιβίωση των κυττάρων σε ένα οξειδωτικό περιβάλλον.

Συμπερασματικά οι επαναληπτικοί κύκλοι υποξίας και επανοξυγόνωσης μαζί με τις οξειδωτικές ουσίες που παράγονται από τα φαγοκύτταρα όπως τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, μπορούν να οδηγήσουν σε χρόνια οξειδωτικό στρες στο αρθρικό μικροπεριβάλλον.

Τα ROS που παράγονται από βλάβες πρωτεϊνών, νουκλεϊκών οξέων, λιπιδίων, χρησιμεύουν για την ενίσχυση των μονοπατιών που σηματοδοτούν την υμενίτιδα.

Ο HIF-1α και ο NF-κB, είναι βασικοί παράγοντες μεταγραφής, που ανταποκρίνονται στις μεταβολές της κυτταρικής οξυγόνωσης και που

ενορχηστρώνουν την έκφραση ενός μεγάλου φάσματος γονιδίων που είναι κρίσιμα για την εμμένουσα υμενίτιδα.

Μια κατανόηση των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων που εμπλέκονται σε αυτούς τους μηχανισμούς μπορεί να επιτρέψει την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για τη ΡΑ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

3.1. Σκοπός της έρευνας

Ο σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να μελετηθεί σε ασθενείς με ΡΑ:

- α) Η επίπτωση της φλεγμονής στο οξειδωτικό στρες
- β) Ο συσχετισμός του οξειδωτικού στρες με διαδικασίες απώλειας μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια σύντομης νοσηλείας (διάρκειας δύο εβδομάδων) στο νοσοκομείο.

3.2. Υλικό και μέθοδοι

Στην παρούσα μελέτη εξετάσαμε συνολικά 12 ασθενείς (8 γυναίκες) με διαγνωσμένη ρευματοειδή αρθρίτιδα, σύμφωνα με τα κριτήρια σταδιοποίησης για τη ΡΑ του 2010 του ACR/EULAR (Aletaha et al., 2010). Όλοι οι ασθενείς εισήχθησαν στη μονάδα νοσηλείας ρευματολογικών νοσημάτων του νοσοκομείου «ο Ευαγγελισμός» λόγω έξαρσης της νόσου και συμμετείχαν συναινετικά στη μελέτη μας. Η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών ήταν 15 ημέρες.

Τα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών στη μελέτη συμπεριλάμβαναν μεταβολικές νόσους, όπως σακχαρώδη διαβήτη, θυρεοειδοπάθεια, κακοήθειες, τρέχουσα λοίμωξη ή προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση.

Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν για το οξειδωτικό στρες (συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα: TAC, ουρικό οξύ: UA, δραστικές ουσίες θειοβαρβιτουρικού οξέος: TBARS και χολερυθρίνη) κατά την ημέρα της εισαγωγής, μια εβδομάδα αργότερα και την ημέρα της εξόδου από το νοσοκομείο. Επιπλέον, δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP), λεύκωμα ούρων, CPK και κρεατινίνη αξιολογήθηκαν ως ανά συνήθη κλινική πρακτική στα ίδια χρονικά σημεία.

Κατά την είσοδο στο νοσοκομείο έγινε εξέταση για ρευματοειδή παράγοντα (RF) και αντι-κιτρουλινικά αντισώματα (anti-CCP).

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με την κλίμακα ενεργότητας νόσου (disease activity score - DAS28) και η λειτουργική ικανότητα με το ερωτηματολόγιο Health Activity Questionnaire (HAQ) κατά την είσοδο του ασθενούς, μετά από μια εβδομάδα και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο.

Η παρούσα έρευνα είχε την έγκριση της Εσωτερικής Επιτροπής Δεοντολογίας του τμήματος Επιστήμης Φυσικής αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

3.2.1. Κλίμακα ενεργότητας της νόσου 28 (DAS28)

Το DAS28 (Prevo et al., 1995) είναι μια σύνθετη αξιολόγηση που αποτελείται από την αξιολόγηση του ασθενούς της συνολικής υγείας του κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας σε μια οπτική αναλογική κλίμακα, την αξιολόγηση και καταμέτρηση των 28 αρθρώσεων του ασθενούς (ώμοι, αγκώνες, άκρες χείρες και γόνατα) και την τρέχουσα ΤΚΕ (Παράρτημα 2).

3.2.2. Λειτουργική ικανότητα (HAQ)

Το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της υγείας HAQ χρησιμοποιήθηκε για τη μέτρηση της λειτουργικής ικανότητας των ασθενών. Σ' αυτή την αξιολόγηση οι συμμετέχοντες βαθμολογούν την ικανότητα τους (την περασμένη εβδομάδα) να πραγματοποιήσουν καθημερινές δραστηριότητες όπως να περπατήσουν, να ντυθούν, να σηκώσουν μια κούπα νερό κ.α. (Παράρτημα 3)

3.2.3. Σωματομετρία

Μετρήθηκε στους ασθενείς το βάρος, το ύψος και ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index: $BMI = \text{kg}/\text{m}^2$) στα τρία χρονικά σημεία της μελέτης μας, ενώ η σωματοδομή τους αξιολογήθηκε με τη μέθοδο μέτρησης δερματοπτυχών (θωρακικής, κοιλιακής, μηρού, μασχάλης, λαγονίου, δικεφάλου, τρικέφαλου, ωμοπλάτης) επίσης κατά την είσοδο του ασθενούς, μετά από 1 εβδομάδα και κατά την έξοδο από το νοσοκομείο και υπολογίστηκε το ποσοστό του σωματικού λίπους (Body Fat percentage : BF) και η άλιπη μυϊκή μάζα (Fat Free Mass: FFM).

3.2.4. Οξειδωτικό στρες

Για τον προσδιορισμό του οξειδωτικού στρες, κατά την είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο, μετά από μία εβδομάδα και κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο ελήφθησαν δείγματα αίματος από φλέβα του αντιβραχίου. Το αίμα συλλέχθηκε σε σωλήνες με αιθυλενοδιαμινοτετραοξεικό οξύ (EDTA) και φυγοκεντρήθηκε αμέσως σε ψυχόμενη φυγόκεντρο στις 1300g για 10 λεπτά στους -4°C και έγινε συλλογή του πλάσματος. Στη συνέχεια τα ερυθροκύτταρα λύθηκαν με 1:1 (v/v) απιονισμένο νερό, αναδεύτηκαν έντονα και φυγοκζεντρήθηκαν σε 4000g για 10 λεπτά στους -4°C . Συλλέξαμε το υπερκείμενο δείγμα και μαζί με το πλάσμα τοποθετήθηκαν αμέσως στον καταψύκτη στους -80°C .

Για τον προσδιορισμό των δραστικών ουσιών με το θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBARS), 100 KL πλάσματος ή λύματος ερυθροκυττάρων αναμείχθηκαν με 500KL από 35% TCA και 500KL από Tris-HCL (200Mm, Ph 7.4) και επώαστηκαν για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Ένα χιλιοστόλιτρο από 2M Na_2SO_4 και 55 mM διαλύματος θειοβαρβιτουρικού οξέος προστέθηκαν και τα δείγματα επώαστηκαν στους -95°C για 45 λεπτά. Τα δείγματα ψύχτηκαν σε πάγο για 5 λεπτά και

στροβιλίστηκαν μετά την προσθήκη 1 mL από 70% TCA. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν στις 15000g για 3 λεπτά και η απορρόφηση του υπερκείμενου αναγνώστηκε στα 530 nm. Μετρήθηκε μια καμπύλη αναφοράς της απορρόφησης εκτελώντας ένα κενό μαζί με τα υπόλοιπα δείγματα κατά τη μέτρηση. Ο υπολογισμός της συγκέντρωσης των TBARS έγινε με βάση το συντελεστή μοριακής απόσβεσης της μηλονοδιαλδεΐδης.

Η Συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) καθορίστηκε προσθέτοντας 20 KL του πλάσματος σε 480 KL of 10 mM νατρίου φωσφορικού καλίου (pH 7.4) and 500 KL of 0.1 mM ελεύθερης ρίζας 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) και τα δείγματα επώαστηκαν στο σκοτάδι για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν για 3 λεπτά σε 20000g και η απορρόφηση μετρήθηκε στα 520 nm. Η TAC παρουσιάζεται σαν millimole του DPPH μειωμένο σε DPPH:H από τα αντιοξειδωτικά του πλάσματος

Η δραστηριότητα της κρεατινικής κινάσης (CK) μετρήθηκε χρησιμοποιώντας ένα kit από Spinreact (Sant Esteve, Spain).

Το ουρικό οξύ και η χολερυθρίνη προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας kits από τον Ζαφειρόπουλο (Αθήνα).

Κάθε δοκιμασία διεξήχθη εις διπλούν και εντός 3 μηνών από τη συλλογή του αίματος. Τα δείγματα αίματος φυλάχθηκαν σε πολλαπλά φιαλίδια στους -80°C και αποψύχονταν μόνο πριν την ανάλυση.

3.2.5. Φλεγμονή

Ελήφθη αίμα από τους ασθενείς μας, πρωινές ώρες, στις τρεις χρονικές περιόδους της μελέτης μας, κατά την είσοδο στο νοσοκομείο, μετά από 7 ημέρες και

κατά την έξοδο από το νοσοκομείο. Από τον ορό του αίματος υπολογίστηκε η TKE σύμφωνα με τη μέθοδο Westergreen και η CRP σύμφωνα με τη μέθοδο Jaffe. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν στο αιματολογικό και βιοχημικό τμήμα του νοσοκομείου από εξειδικευμένο προσωπικό.

Επίσης έγινε μέτρηση του RF σύμφωνα με τη μέθοδο ανοσοθολοσιμετρικής εξέτασης (TIA) στο ανοσολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου.

3.3. Στατιστική ανάλυση

Τα συλλεχθέντα δεδομένα καταγράφηκαν σε ένα φύλλο Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Οι αναλύσεις έγιναν με την χρήση του Predictive Analytics Software 18 (PASW; IBM corporation, Armonk, NY, USA).

Η κανονικότητα της κατανομής των τιμών εξετάστηκε με το τεστ των Kolmogorov-Smirnof. Οι τιμές των ασθενών κατά την εισαγωγή εξετάστηκαν με περιγραφικά στατιστικά. Έπειτα, χρησιμοποιήθηκαν repeated measures Analyses of Variance (ANOVA) για να εντοπιστούν πιθανές αλλαγές στις διαφορές μεταβλητές κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Επίσης ανιχνεύθηκαν οι συσχετίσεις ανάμεσα στα αρχικά επίπεδα χαρακτηριστικών της νόσου, φλεγμονής, οξειδωτικού στρες, και καταβολισμού πρωτεΐνης με την συνολική απώλεια βάρους και άλιπης σωματικής μάζας.

Τέλος εφαρμόστηκαν διάφορα μοντέλα logistic regression με σκοπό να εντοπίσουν τον βαθμό που επηρεάζουν διαφορετικοί παράγοντες την απώλεια μυϊκής μάζας των ασθενών. Στα αρχικά μοντέλα συμπεριλήφθηκαν οι μεταβλητές που αφορούν τη δραστηριότητα και βαρύτητα της νόσου (DAS, HAQ, TKE, CRP, RF θετικότητα) και η μεταβολή τους κατά την διάρκεια της νοσηλείας, οι μεταβλητές

που αφορούν το οξειδωτικό στρες (UA, TAC, TBARS, χολερυθρίνη) και οι μεταβλητές που αφορούν την σωματοδομή και την απώλεια μυϊκής μάζας (BF, FFM, CPK, κρεατινίνη). Οι μεταβλητές με σημαντική συνεισφορά στο μοντέλο εντάχθηκαν σε νέα μοντέλα. Μετά από απαλοιφή των μεταβλητών που δεν συνεισέφεραν σημαντικά, προέκυψε το τελικό μοντέλο.

Το επίπεδο σημαντικότητας των αποτελεσμάτων τέθηκε στο $p < 0.5$. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος (\pm τυπική απόκλιση) για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή ή ως διάμεσος [εύρος] για τις μεταβλητές που δεν είναι κανονικά κατανομημένες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το δείγμα αποτελείται από 12 ασθενείς με ΡΑ (8 γυναίκες) ηλικίας 62.8 (± 7.6) ετών.

Όλες οι μεταβλητές, εκτός από την CRP και τον RF, είχαν κανονική κατανομή.

4.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισαγωγή

Στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 7), παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο.

Πίνακας 7: Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Χαρακτηριστικά Νόσου				
DAS	HAQ	TKE (mm/H)	CRP	RF positive
5.5 (± 0.7)	1.1 (± 0.3)	61.1 (± 30.3)	4.6 [31.8]	83%
Οξειδωτικό Στρες				
UA	TAC	TBARS	Bilirubin	
6.0 (± 2.6)	0.9 (± 0.1)	11.8 (± 2.1)	0.5 (± 0.2)	
Σωματοδομή				
Ύψος (m)	Βάρος (kg)	BMI (kg/m^2)	BF%	FFM (kg)
164	76.5	29 (± 2.9)	26.1 (± 3.3)	56.3 (± 8.1)
Δείκτες μυϊκής υγείας				
CPK		Creatinin		
55.9 (± 40.1)		1.0 (± 0.3)		

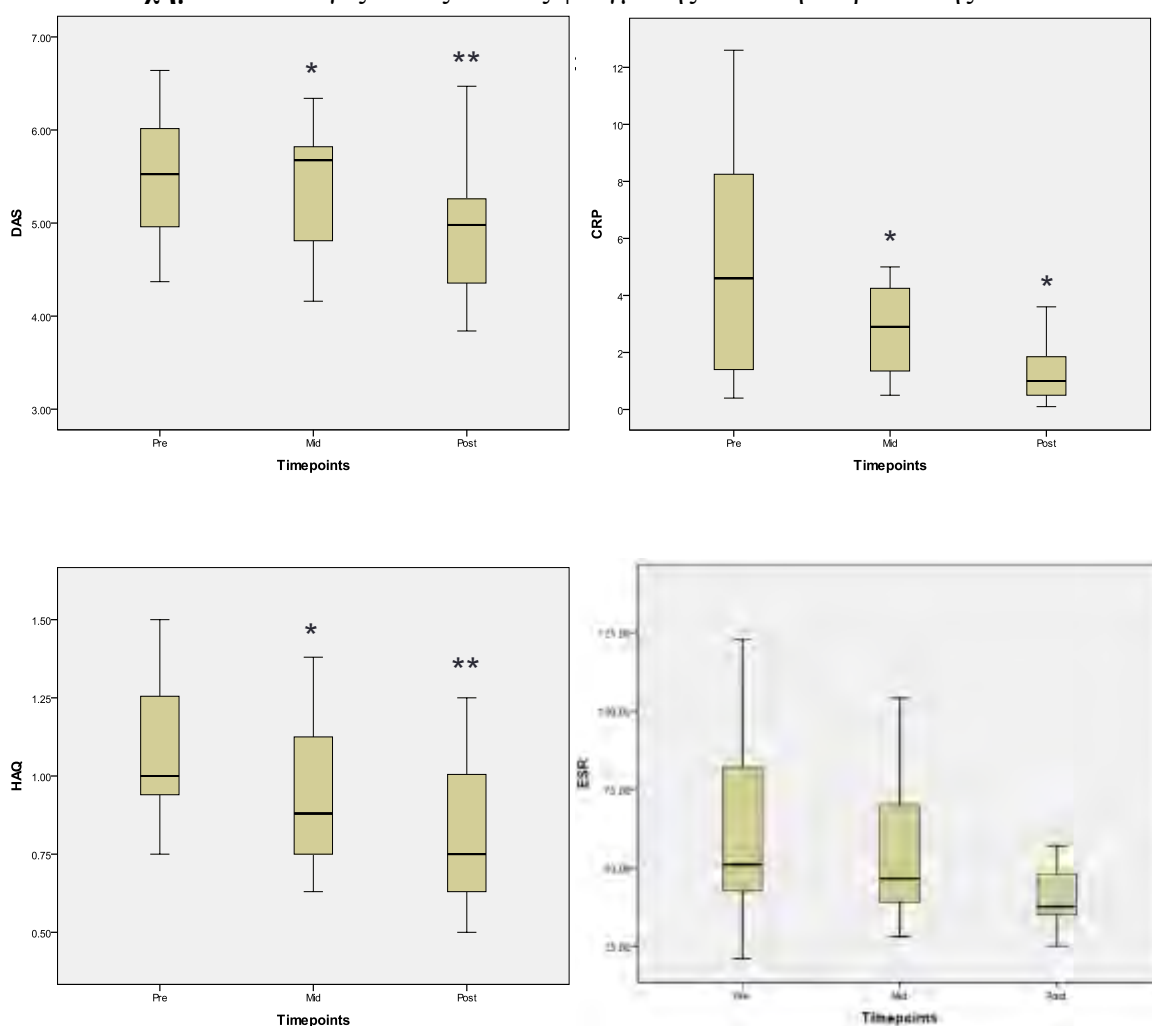
Προς έκπληξή μας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα φύλα σε παραμέτρους της σωματοδομής, όπως το σωματικό λίπος και η μυϊκή μάζα.

4.2. Επιπτώσεις της φαρμακευτικής αγωγής

4.2.1. Έλεγχος της φλεγμονής

Όπως αναμενόταν, η φλεγμονή των συμμετεχόντων ελέγχθηκε αποτελεσματικά κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους στο νοσοκομείο και όλοι οι δείκτες δραστηριότητας της νόσου αλλά και φλεγμονής μειώθηκαν σημαντικά (Σχήμα 2).

Σχήμα 2: Αλλαγές στους δείκτες φλεγμονής κατά τη διάρκεια της



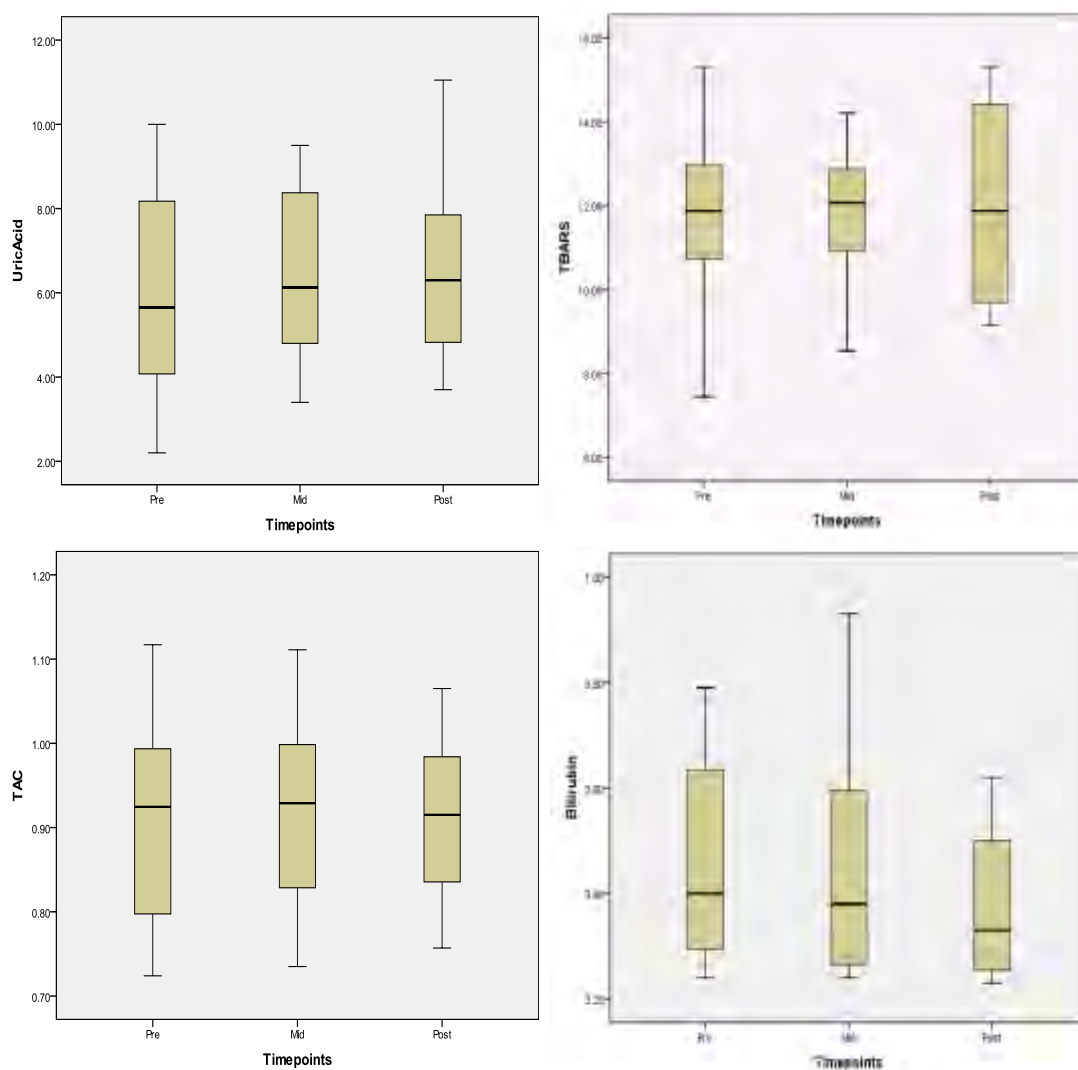
DAS: disease activity score, HAQ: health assessment questionnaire, CRP: C-reactive protein, ESR: erythrocyte sedimentation rate

*Σημαντικό: $p < 0.05$ **Σημαντικό: $p < 0.001$

4.2.2. Δείκτες Οξειδωτικού Στρες

Αντίθετα με την φλεγμονή, οι δείκτες του οξειδωτικού στρες και την αντιοξειδωτικής ικανότητας των ασθενών δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά με την θεραπεία (UA: $p=0.2$, TAC: $p=0.8$, TBARS: $p=0.7$). Μόνο η χολερυθρίνη έδειξε τάση προς μείωση των τιμών της αλλά και αυτή δεν έφτασε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.08$). Οι μεταβολές των δεικτών αυτών παρουσιάζονται στο σχήμα 3. Ούτε και στους δείκτες οξειδωτικού στρες παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα.

Σχήμα 3: Αλλαγές στους δείκτες οξειδωτικού στρες κατά την διάρκεια της νοσηλείας



4.2.3. Σωματομετρία και Σωματοδομή

Η παράμετρος των ασθενών που άλλαξε περισσότερο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ήταν η σωματοδομή. Μέσα σε δύο εβδομάδες, οι ασθενείς έχασαν 1.7 κιλά βάρους. Εκ των οποίων, 1 κιλό προήλθε από απώλεια μυϊκής μάζας (Πίνακας 8).

Πίνακας 8: Μεταβολές στις παραμέτρους της σωματομετρίας και της σωματοδομής κατά την διάρκεια της νοσηλείας

Μεταβλητή	Εισαγωγή	Πρώτη εβδομάδα	Έξοδος	Σημαντικότητα
Βάρος (kg)	76.5 (13.0)	75.8 (13.0)	74.8 (12.9)	P<0.001
ΔΜΣ (kg/m²)	29.0 (2.9)	28.8 (2.9)	28.3 (2.9)	P<0.001
ΛΜ (%)	26.1 (3.3)	25.9 (3.2)	25.7 (3.3)	P<0.001
ΑΜ (kg)	56.3 (8.1)	55.9 (8.3)	55.3 (8.1)	P=0.002

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας Σώματος. ΛΜ: Λιπώδης μάζα. ΑΜ: Άλιπη μάζα

4.3. Πρόβλεψη απώλειας βάρους και άλιπης σωματικής μάζας

Οι συσχετίσεις που εξετάστηκαν δεν έδωσαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα. Όταν όμως οι μεταβλητές εντάχθηκαν σε μοντέλα logistic regression προέκυψαν κάποια σημαντικά αποτελέσματα.

Το TAC (B= 3.4, 95% CI: 0.7 – 7.4. p=0.012) και η bilirubin (B= -3.2, 95% CI: -6.0 – -0.3. p=0.035) ήταν οι μοναδικές μεταβλητές που είχαν σημαντική συμμετοχή στην πρόβλεψη της απώλειας βάρους. Παρομοίως, η bilirubin (B= -3.3, 95% CI: -5.1 – -1.5. p=0.002), η TAC (B= 3.6, 95% CI: 1.2 – 5.9. p=0.003) αλλά και τα TBARS (B= 0.15, 95% CI: 0.0 – 0.3. p=0.48) είχαν σημαντική συμμετοχή στην πρόβλεψη της απώλειας μυϊκής μάζας. Όμως, για κανένα από τα δύο σωματομετρικά χαρακτηριστικά η πρόβλεψη δεν ήταν σημαντική.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η επίπτωση της φλεγμονής στο ΟΣ σε ασθενείς με ΡΑ και ο συσχετισμός του ΟΣ με διαδικασίες απώλειας μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια νοσηλείας των ασθενών στο νοσοκομείο.

Εξετάσαμε συνολικά 12 ασθενείς, από τους οποίους οι 8 ήταν γυναίκες, με διεγνωσμένη ΡΑ. Κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, οι ασθενείς μας παρουσίαζαν υψηλή ενεργότητα της νόσου, με DAS 28 5.5 ($\pm 0,7$) και HAQ 1.1 ($\pm 0,3$). Στο DAS 28, ένα σκορ μεγαλύτερο από 5.1 θεωρείται ενδεικτικό υψηλής ενεργότητας της νόσου, μεταξύ 5.1 και 3.2 είναι ενδεικτικό μέτριας ενεργότητας νόσου και μικρότερο από 3.2 ήπιας ενεργότητας της νόσου. Όταν ένας ασθενής με ΡΑ έχει DAS 28 σκορ μικρότερο του 2.6 θεωρείται ότι βρίσκεται σε ύφεση. Επίσης, όπως φαίνεται από τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών, μέσω του ερωτηματολογίου HAQ, τους ήταν δύσκολο να πραγματοποιήσουν πολλές από τις δραστηριότητες ανεξάρτητης διαβίωσης.

Οι ασθενείς μας παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένους δείκτες φλεγμονής, ESR: 61.1 ($\pm 30,3$) mm/H και CRP: 4.6 mg/dl, με φυσιολογικές τιμές αναφοράς στο εργαστήριο του νοσοκομείου μας ESR < 15 mm/H και CRP < 0.5 mg/dl.

Οι δείκτες οξειδωτικού στρες, όπως ήταν αναμενόμενο, ήταν αυξημένοι κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο. Όπως έχουμε αναφέρει, έχει περιγραφεί μια μηχανιστική σχέση μεταξύ της φλεγμονής και του ΟΣ, καθώς λόγω της φλεγμονής ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα και εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες που επάγουν τη παραγωγή ROS και RNS (Costa &

Garlid, 2008; Ryan et al., 2004). Επίσης, το ΟΣ έχει εμπλακεί στην παθογένεια της ΡΑ και υψηλότερα επίπεδα ΟΣ έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια ενεργών περιόδων της νόσου (Filippin, Vercelino, Marroni, & Xavier, 2008). Κύτταρα, όπως μακροφάγα, ουδετερόφιλα και λεμφοκύτταρα που βρίσκονται στις φλεγμαίνουσες αρθρώσεις, παράγουν ελεύθερες ρίζες όταν απομονώνονται και διεγείρονται. Επίσης, ο ορός και το αρθρικό υγρό περιέχουν τελικά προϊόντα υπεροξειδωσης λιπιδίων τα οποία έχουν βρεθεί να σχετίζονται με τη δραστηριότητα και τη σοβαρότητα της ΡΑ (Rowley et al., 1984).

Όσον αφορά τη σωματοδομή, παρατηρήσαμε ένα αρκετά υψηλό δείκτη μάζας σώματος κατά την εισαγωγή ($\Delta\text{Μ}\Sigma$: $29 (\pm 2.9) \text{ kg/m}^2$), με λίπος σώματος (BF: $26.1 (\pm 3.3) \%$) και άλιπη μάζα FFM: $56.3 (\pm 8.1) \text{ Kg}$. Στο γενικό πληθυσμό, ένας $\Delta\text{Μ}\Sigma$ 25-30 kg/m^2 είναι ενδεικτικός υπέρβαρου ατόμου (Calle, Thun, Petrelli, Rodriguez, & Heath, 1999; "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation," 2000). Ο Stavropoulos- Kalinoglou A. και οι συνεργάτες του παρατήρησαν στη μελέτη τους το 2007 ότι για τα ίδια επίπεδα BF οι ασθενείς με ΡΑ είχαν τιμές $\Delta\text{Μ}\Sigma$ σχεδόν 2 kg/m^2 χαμηλότερες από τους υγιείς που συγκρίθηκαν. Αυτό είναι πιθανό να οφείλεται στη ΡΚ που αναπτύσσει σημαντικό ποσοστό των ασθενών αυτών, η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια μυϊκής μάζας και συνοδό αύξηση του BF, χωρίς σημαντική μεταβολή του σωματικού βάρους (Rall and Roubenoff, 2004). Πρότειναν λοιπόν ότι για τον πληθυσμό με ΡΑ οι τιμές του $\Delta\text{Μ}\Sigma$ θα πρέπει να μειωθούν στο 23 kg/m^2 (από 25 kg/m^2) για τα υπέρβαρα άτομα και στο 28 kg/m^2 (από 30 kg/m^2) για την παχυσαρκία.

Σύμφωνα λοιπόν με τα παραπάνω, οι ασθενείς της μελέτης μας θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως υπέρβαροι. Προς έκπληξή μας, δεν παρατηρήθηκε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα φύλα σε παραμέτρους της

σωματοδομής, όπως το σωματικό λίπος και η μυϊκή μάζα. Είναι γεγονός ότι ο αριθμός των ανδρών που συμμετείχαν στην έρευνα μας ήταν αρκετά μικρός και για το λόγο αυτό θα μπορούσε να επηρεάζει την ικανότητα των αναλύσεων να εντοπίσουν τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.

Κατά τη νοσηλεία τους στη Ρευματολογική κλινική, οι ασθενείς έλαβαν φαρμακευτική αγωγή με ΜΣΑΦ ή απλά αναλγητικά (τύπου παρακεταμόλης) για την αντιμετώπιση του πόνου, κορτικοειδή και μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδη, ως πρώτης γραμμής ανοσοτροποποιητική θεραπεία για την αντιμετώπιση της φλεγμονής των αρθρώσεων και την πρόληψη συστηματικών επιπλοκών της νόσου. Σε κάποιους ασθενείς με έντονα φλεγμαίνουσα άρθρωση έγινε ενδαρθρική έγχυση κορτικοειδών, με σημαντική υποχώρηση της φλεγμονής και μεγάλη βελτίωση στην κινητικότητα της άρθρωσης. Όπως αναμενόταν, η φλεγμονή των συμμετεχόντων ελέγχθηκε αποτελεσματικά με σταδιακή ύφεση των συμπτωμάτων έξαρσης της ΡΑ (πόνος, αριθμός προσβαλλόμενων αρθρώσεων, πυρετός, αδυναμία) και σημαντική μείωση των δεικτών φλεγμονής (ESR, CRP) και των δεικτών δραστηριότητας της νόσου (DAS28, HAQ), βελτιώνοντας έτσι σημαντικά την κλινική εικόνα των ασθενών και τη λειτουργικότητά τους.

Αντίθετα με τη φλεγμονή, οι δείκτες του οξειδωτικού στρες και την αντιοξειδωτικής ικανότητας των ασθενών δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά με την θεραπεία. Μόνο η χολερυθρίνη έδειξε τάση προς μείωση των τιμών της αλλά και αυτή δεν έφτασε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας. Όπως έχουμε προαναφέρει στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η φλεγμονή είναι η πρωταρχική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος για την εξάλειψη των παθογόνων ή άλλων ερεθισμάτων, προκειμένου να αποκατασταθεί η φυσιολογική κατάσταση των κυττάρων ή η αντικατάσταση κατεστραμμένου ιστού με ουλώδη ιστό (Emmendoerffer et al., 2000).

Η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος όταν έρχεται σε επαφή με ενδογενή ή/και εξωγενή αντιγόνα, έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών που προκαλούν την παραγωγή ROS και RNS (Costa & Garlid, 2008). Θα περιμέναμε λοιπόν, η σταδιακή υποχώρηση της φλεγμονής και η βελτίωση της λειτουργικότητας των ασθενών να έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση του ΟΣ, γεγονός που δε συνέβη. Η πρώτη αιτία που θα μπορούσε να εξηγήσει τη διατήρηση των αυξημένων επιπέδων του ΟΣ είναι το οξειδωτικό στρες που φαίνεται ότι προκαλούν τα ίδια τα φάρμακα. Αρκετοί ερευνητές έδειξαν ότι τα ΜΣΑΦ προκαλούν παραγωγή των ROS (Giardina & Inan, 1998; Minami et al., 2005). Όσον αφορά τη μεθοτρεξάτη (MTX), οι Gressier και συνεργάτες το 1994 κατέδειξαν ότι η MTX αυξάνει την ποσότητα του υπεροξειδίου του υδρογόνου και άλλων ελεύθερων ριζών που απελευθερώνονται από διεγερμένα πολυμορφοπύρηνα, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε τοξικότητα και επιτάχυνση της κυτταρικής βλάβης. Η MTX φαίνεται να οδηγεί σε μείωση της σύνθεσης της μεθειονίνης και αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως της καταλάσης, της υπεροξειδάσης της γλυκαθειόνης, της υπεροξειδικής δισμουτάσης στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ασθενών που λάμβαναν MTX (Linnebank et al., 2005; Vezmar, Becker, Bode, & Jaehde, 2003). Έχει περαιτέρω αναφερθεί ότι η χορήγηση MTX προκαλεί ΟΣ και μείωση αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως της καταλάσης, της υπεροξειδάσης της γλυκαθειόνης, της υπεροξειδικής δισμουτάσης στο ήπαρ, τον εντερικό βλεννογόνο και το νωτιαίο μυελό αρουραίων (Uz, Oktem, Yilmaz, Uzar, & Ozguner, 2005; Uzar et al., 2006). Ο Coleshowers και συνεργάτες έδειξαν με τη μελέτη τους το 2010 ότι το ΟΣ αρχίζει περίπου μετά από 1 εβδομάδα χορήγησης της MTX και αυξάνεται προοδευτικά. Επίσης έδειξαν ότι η βλάβη λόγω των ελεύθερων ριζών επιδεινώνεται από τη μείωση των προστατευτικών αντιοξειδωτικών ενζύμων που προκαλείται από τη MTX. Σχετικά με τη χορήγηση

κορτικοειδών και την ανάπτυξη ΟΣ δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία στη βιβλιογραφία. Μελέτες έχουν δείξει πάντως ότι η χρόνια χορήγηση κορτικοστεροειδών σε θηλαστικά προκάλεσε αύξηση στα επίπεδα λιπιδικής υπεροξειδωσης και μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα σε διάφορους ιστούς του σώματος (Behl et al., 1997; Orzechowski et al., 2002).

Ένας άλλος σημαντικός λόγος που θα μπορούσε να εξηγήσει τη διατήρηση των αυξημένων επιπέδων ΟΣ στους ασθενείς μας είναι η παρατεταμένη ακινησία τους κατά την περίοδο της νοσηλείας, λόγω του πόνου και της δυσκολίας που εμφανίζουν στην κινητικότητά τους. Έχουμε μάλιστα παρατηρήσει ότι ακόμη κι όταν υποχωρεί σταδιακά η φλεγμονή των αρθρώσεων και ο πόνος ελαττώνεται, οι ασθενείς διστάζουν να σηκωθούν από το κρεβάτι και να κινητοποιηθούν, φοβούμενοι μια νέα επιδείνωση της κατάστασής τους.

Στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφέραμε ότι πολυάριθμες μελέτες σε ζωικά μοντέλα επιβεβαίωσαν ότι η παρατεινόμενη αδράνεια των σκελετικών μυών λόγω ακινησίας προάγει το ΟΣ στους ανενεργούς μυς και ότι επιλεγμένες αντιοξειδωτικές ουσίες μπορούν να καθυστερήσουν την ατροφία των μυών (Appell, Duarte, & Soares, 1997; Betters et al., 2004; Whidden et al., 2009; Whidden et al., 2010). Τα μιτοχόνδρια φαίνεται να είναι ο τόπος παραγωγής των ROS στις συγκεκριμένες μυϊκές ίνες (Kavazis et al., 2009; Powers, Hudson, et al., 2011), ενώ και η οξειδάση της ξανθίνης και η NADPH οξειδάση συνεισφέρουν σε μικρό ποσοστό στην παραγωγή ROS σε μυς που είναι αδρανείς (McClung, Judge, et al., 2009; Whidden et al., 2009).

Τέλος, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι αν και ελέγχθηκε σημαντικά η φλεγμονή στους ασθενείς μας, δεν ανήλθε στα φυσιολογικά επίπεδα ενός υγιούς ατόμου. Θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι υπάρχει ένα όριο πάνω από το οποίο η φλεγμονή

προκαλεί ΟΣ, επειδή όμως δεν βρήκαμε δεδομένα στη βιβλιογραφία, δεν μπορούμε να το τεκμηριώσουμε.

Η παράμετρος των ασθενών που άλλαξε περισσότερο κατά τη διάρκεια της νοσηλείας ήταν η σωματοδομή. Κατά τη διάρκεια της 2 εβδομάδων νοσηλείας, οι ασθενείς έχασαν 1.7 κιλά σωματικού βάρους, εκ των οποίων το 1 κιλό προήλθε από απώλεια μυϊκής μάζας. Φαίνεται λοιπόν από τα αποτελέσματα της μελέτης μας ότι παρά τη μείωση της φλεγμονής, οι PA ασθενείς μας υπέστησαν απώλεια βάρους και κυρίως απώλεια μυϊκής μάζας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Αυτό πιστεύουμε ότι οφείλεται κυρίως στο οξειδωτικό στρες και την ακινησία. Γνωρίζουμε από τη βιβλιογραφία ότι η υπεροξειδάση του υδρογόνου διεγείρει την αύξηση της ρύθμισης του NF- κ B σηματοδοτικού μονοπατιού, το οποίο είναι υπεύθυνο για την καταστροφή των αρθρώσεων μέσω της ενίσχυσης της παραγωγής και της δραστηριότητας των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών (Winrow et al., 1993). Εν τούτοις, η αύξηση της ρύθμισης της σηματοδότησης μέσω της οδού του NF- κ B έχει εμπλακεί στην αποδόμηση πρωτεϊνών που οδηγεί σε απώλεια της άλιπης μάζας στη PA (Lecker et al., 1999). Η ακινησία, από την άλλη πλευρά, οδηγεί σε μυϊκή ατροφία και μυϊκή αδυναμία, λόγω αύξησης της αποδόμησης των μυϊκών πρωτεϊνών και την ελάττωση την πρωτεϊνοσύνθεσης (Powers et al., 2005; Powers et al., 2007).

Στην πρόβλεψη απώλειας βάρους και άλιπης σωματικής μάζας μόνο οι δείκτες του ΟΣ βρέθηκαν να έχουν σημαντική συνεισφορά, η TAC και η χολερυθρίνη στην πρόβλεψη της απώλειας βάρους και τα TBARS και η χολερυθρίνη στην πρόβλεψη της απώλειας μυϊκής μάζας. Όπως είδαμε από τα αποτελέσματα, για καμία από τις δύο σωματομετρικές παραμέτρους η πρόβλεψη δεν ήταν στατιστικά σημαντική, γεγονός που υποδεικνύει ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που παίζουν σημαντικό ρόλο κατά τη νοσηλεία, όπως η άσκηση και η διατροφή. Η παρούσα

μελέτη μας περιορίζεται από το μικρό δείγμα των ασθενών που μελετήσαμε, ενώ δε λάβαμε υπόψη μας το διαιτολόγιο που έλαβαν κατά τη νοσηλεία τους. Δίαιτες πλούσιες σε ψάρι, ελαιόλαδο, και λαχανικά και η μείωση στην πρόσληψη λίπους μειώνουν τη δραστηριότητα της νόσου (Cleland & James, 2002). Οι αντιοξειδωτικές ουσίες που περιέχουν αυτές οι τροφές μειώνουν το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τη χρόνια φλεγμονή. Επίσης, δεν κατέστη δυνατό να εφαρμοστεί στους νοσηλευόμενους κάποιο πρόγραμμα φυσικοθεραπείας και κινησιοθεραπείας, το οποίο θα μπορούσε πιθανόν να συμβάλλει στη μείωση των δεικτών ΟΣ κατά τη νοσηλεία και σε μικρότερη απώλεια μυϊκής μάζας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

Στο μέλλον θα προτείναμε να γίνει μια νέα μελέτη πάνω στην επίπτωση της φλεγμονής στο οξειδωτικό στρες και το συσχετισμό του οξειδωτικού στρες με απώλεια μύϊκής μάζας κατά τη διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο, χρησιμοποιώντας ένα μεγαλύτερο σύνολο ασθενών, με ισότιμο αριθμό ανδρών και γυναικών, στην οποία εκτός από τις παραμέτρους που ήδη μελετήσαμε θα αξιολογηθεί το διατροφικό πρόγραμμα των νοσηλευομένων ασθενών με PA και θα συμπεριληφθεί στη μελέτη ένα ήπιο πρόγραμμα άσκησης και κινησιοθεραπείας. Θα ήταν ενδιαφέρον να δούμε αν επικυρωθούν τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης ή αν υπάρξουν μεταβολές στους δείκτες του οξειδωτικού στρες και στη σωματοδομή των ασθενών, κυρίως στην απώλεια της μύϊκής μάζας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νοσηλεία ασθενών με ΡΑ περιορίζει αποτελεσματικά την φλεγμονή, ο έλεγχος της φλεγμονής όμως δεν μπορεί να μειώσει τους δείκτες του οξειδωτικού στρες.

Παράλληλα, το σωματικό βάρος των ασθενών μειώνεται και η απώλεια μυϊκής μάζας συνεχίζεται, παρά τη σταδιακή υποχώρηση της φλεγμονής. Πιθανή αιτία για αυτό είναι η διατήρηση του οξειδωτικού στρες σε υψηλά επίπεδα λόγω της φαρμακευτικής αγωγής, αλλά και η ιδιαίτερος περιορισμένη κινητικότητα των ασθενών κατά τη νοσηλεία τους μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικές διεργασίες και απώλεια μυϊκής μάζας.

Το διατροφικό πρόγραμμα των ασθενών κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους μπορεί να παίζει ρόλο αλλά αυτό δε διερευνήθηκε στη μελέτη μας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Agten, A., Maes, K., Smuder, A., Powers, S. K., Decramer, M., & Gayan-Ramirez, G. (2011). N-Acetylcysteine protects the rat diaphragm from the decreased contractility associated with controlled mechanical ventilation. *Crit Care Med*, *39*(4), 777-782. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206cca9
- Akbarbartoori, M., Lean, M. E. J., & Hankey, C. R. (2004). Relationships between cigarette smoking, body size and body shape. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *29*(2), 236-243.
- Alamanos, Y., & Drosos, A. A. (2005). Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, *4*(3), 130-136.
- Alcocer-Varela, J. (2001). Main role of cytokines in autoimmunity. *Isr Med Assoc J*, *3*(5), 374-378.
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., 3rd, . . . Hawker, G. (2010). 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*, *69*(9), 1580-1588. doi: 10.1136/ard.2010.138461
- Anandarajah, A. P., & Schwarz, E. M. (2004). Dynamic exercises in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *63*(11), 1359-1361. doi: 10.1136/ard.2004.020693
- Appell, H. J., Duarte, J. A., & Soares, J. M. (1997). Supplementation of vitamin E may attenuate skeletal muscle immobilization atrophy. *Int J Sports Med*, *18*(3), 157-160.
- Arend, W. P. (2001). Cytokines and cellular interactions in inflammatory synovitis. *J Clin Invest*, *107*(9), 1081-1082. doi: 10.1172/JCI12952
- Argiles, J. M., Busquets, S., Felipe, A., & Lopez-Soriano, F. J. (2006). Muscle wasting in cancer and ageing: cachexia versus sarcopenia. *Adv Gerontol*, *18*, 39-54.
- Azad, N., Rojanasakul, Y., & Vallyathan, V. (2008). Inflammation and lung cancer: roles of reactive oxygen/nitrogen species. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, *11*(1), 1-15. doi: 10.1080/10937400701436460
- Babior, B. M. (2000). Phagocytes and oxidative stress. *Am J Med*, *109*(1), 33-44.
- Bae, S. C., Kim, S. J., & Sung, M. K. (2003). Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr*, *22*(4), 311-315.
- Bannister, J. V., Bannister, W. H., & Rotilio, G. (1987). Aspects of the structure, function, and applications of superoxide dismutase. *CRC Crit Rev Biochem*, *22*(2), 111-180.
- Bartsch, H., & Nair, J. (2006). Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg*, *391*(5), 499-510. doi: 10.1007/s00423-006-0073-1
- Bashir, S., Harris, G., Denman, M. A., Blake, D. R., & Winyard, P. G. (1993). Oxidative DNA damage and cellular sensitivity to oxidative stress in human autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*, *52*(9), 659-666.
- Bearne, L. M., Scott, D. L., & Hurley, M. V. (2002). Exercise can reverse quadriceps sensorimotor dysfunction that is associated with rheumatoid arthritis without exacerbating disease activity. *Rheumatology (Oxford)*, *41*(2), 157-166.
- Behl, C., Skutella, T., Lezoualc'h, F., Post, A., Widmann, M., Newton, C. J., & Holsboer, F. (1997). Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharmacol*, *51*(4), 535-541.

- Bettters, J. L., Criswell, D. S., Shanely, R. A., Van Gammeren, D., Falk, D., Deruisseau, K. C., . . . Powers, S. K. (2004). Trolox attenuates mechanical ventilation-induced diaphragmatic dysfunction and proteolysis. *Am J Respir Crit Care Med*, *170*(11), 1179-1184. doi: 10.1164/rccm.200407-939OC
- Bonizzi, G., Piette, J., Merville, M. P., & Bours, V. (2000). Cell type-specific role for reactive oxygen species in nuclear factor-kappaB activation by interleukin-1. *Biochem Pharmacol*, *59*(1), 7-11.
- Bonizzi, G., Piette, J., Schoonbroodt, S., Greimers, R., Havard, L., Merville, M. P., & Bours, V. (1999). Reactive oxygen intermediate-dependent NF-kappaB activation by interleukin-1beta requires 5-lipoxygenase or NADPH oxidase activity. *Mol Cell Biol*, *19*(3), 1950-1960.
- Broome, C. S., Kayani, A. C., Palomero, J., Dillmann, W. H., Mestril, R., Jackson, M. J., & McArdle, A. (2006). Effect of lifelong overexpression of HSP70 in skeletal muscle on age-related oxidative stress and adaptation after nondamaging contractile activity. *Faseb j*, *20*(9), 1549-1551. doi: 10.1096/fj.05-4935fje
- Brown, T. T., Zelnik, D. L., & Dobs, A. S. (2003). Fish oil supplementation in the treatment of cachexia in pancreatic cancer patients. *Int J Gastrointest Cancer*, *34*(2-3), 143-150. doi: 10.1385/IJGC:34:2-3:143
- Buch, M., & Emery, P. (2002). The aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Hospital Pharmacist*, *9*, 5-10.
- Buch, M. H., Bingham, S. J., Seto, Y., McGonagle, D., Bejarano, V., White, J., & Emery, P. (2004). Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following failure of tumor necrosis factor alpha blockade. *Arthritis Rheum*, *50*(3), 725-728. doi: 10.1002/art.20115
- Cahill, G. F., Jr. (1970). Starvation in man. *N Engl J Med*, *282*(12), 668-675. doi: 10.1056/NEJM197003192821209
- Caliskan, R., Masatlioglu, S., Aslan, M., Altun, S., Saribas, S., Ergin, S., . . . Kocazeybek, B. (2005). The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. *Rheumatol Int*, *26*(1), 7-11. doi: 10.1007/s00296-004-0494-5
- Calle, E. E., Thun, M. J., Petrelli, J. M., Rodriguez, C., & Heath, C. W., Jr. (1999). Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*, *341*(15), 1097-1105. doi: 10.1056/nejm199910073411501
- Canaud, B., Cristol, J., Morena, M., Leray-Moragues, H., Bosc, J., & Vaussenat, F. (1999). Imbalance of oxidants and antioxidants in haemodialysis patients. *Blood Purif*, *17*(2-3), 99-106. doi: 14381
- Canestrari, F., Galli, F., Giorgini, A., Albertini, M. C., Galiotta, P., Pascucci, M., & Bossu, M. (1994). Erythrocyte redox state in uremic anemia: effects of hemodialysis and relevance of glutathione metabolism. *Acta Haematol*, *91*(4), 187-193.
- Carmeliet, P., Dor, Y., Herbert, J. M., Fukumura, D., Brusselmans, K., Dewerchin, M., . . . Keshert, E. (1998). Role of HIF-1alpha in hypoxia-mediated apoptosis, cell proliferation and tumour angiogenesis. *Nature*, *394*(6692), 485-490. doi: 10.1038/28867
- Cemerski, S., van Meerwijk, J. P., & Romagnoli, P. (2003). Oxidative-stress-induced T lymphocyte hyporesponsiveness is caused by structural modification rather than proteasomal degradation of crucial TCR signaling molecules. *Eur J Immunol*, *33*(8), 2178-2185. doi: 10.1002/eji.200323898
- Cerhan, J. R., Saag, K. G., Merlino, L. A., Mikuls, T. R., & Criswell, L. A. (2003). Antioxidant micronutrients and risk of rheumatoid arthritis in a cohort of older women. *Am J Epidemiol*, *157*(4), 345-354.

- Chandel, N. S., Maltepe, E., Goldwasser, E., Mathieu, C. E., Simon, M. C., & Schumacker, P. T. (1998). Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(20), 11715-11720.
- Chang, H. R., Dulloo, A. G., & Bistrian, B. R. (1998). Role of cytokines in AIDS wasting. *Nutrition*, *14*(11-12), 853-863.
- Chapple, I. L. (1997). Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol*, *24*(5), 287-296.
- Chen, H., Hansen, M. J., Jones, J. E., Vlahos, R., Bozinovski, S., Anderson, G. P., & Morris, M. J. (2006). Cigarette smoke exposure reprograms the hypothalamic neuropeptide Y axis to promote weight loss. *Am J Respir Crit Care Med*, *173*(11), 1248-1254. doi: 10.1164/rccm.200506-977OC
- Chikanza, I. C., Kingsley, G., & Panayi, G. S. (1995). Peripheral blood and synovial fluid monocyte expression of interleukin 1 alpha and 1 beta during active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, *22*(4), 600-606.
- Cimen, M. Y., Cimen, O. B., Kacmaz, M., Ozturk, H. S., Yorgancioglu, R., & Durak, I. (2000). Oxidant/antioxidant status of the erythrocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, *19*(4), 275-277.
- Clancy, R. M., Rediske, J., Tang, X., Nijher, N., Frenkel, S., Philips, M., & Abramson, S. B. (1997). Outside-in signaling in the chondrocyte. Nitric oxide disrupts fibronectin-induced assembly of a subplasmalemmal actin/rho A/focal adhesion kinase signaling complex. *J Clin Invest*, *100*(7), 1789-1796. doi: 10.1172/JCI119706
- Cleland, L. G., & James, M. J. (2002). The role of fats in the lifecycle stages. Adulthood--prevention: rheumatoid arthritis. *Med J Aust*, *176* Suppl, S119-120.
- Cleland, L. G., James, M. J., & Proudman, S. M. (2003). The role of fish oils in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs*, *63*(9), 845-853.
- Cohen, S. B. (2006). Updates from B Cell Trials: Efficacy. *J Rheumatol Suppl*, *77*, 12-17.
- Collins, L. C., Cornelius, M. F., Vogel, R. L., Walker, J. F., & Stamford, B. A. (1994). Effect of caffeine and/or cigarette smoking on resting energy expenditure. *Int J Obes Relat Metab Disord*, *18*(8), 551-556.
- Collins, L. V., Hajizadeh, S., Holme, E., Jonsson, I. M., & Tarkowski, A. (2004). Endogenously oxidized mitochondrial DNA induces in vivo and in vitro inflammatory responses. *J Leukoc Biol*, *75*(6), 995-1000. doi: 10.1189/jlb.0703328
- Combe, B., Cosso, B., Clot, J., Bonneau, M., & Sany, J. (1985). Human placenta-eluted gammaglobulins in immunomodulating treatment of rheumatoid arthritis. *Am J Med*, *78*(6 Pt 1), 920-928.
- Cook, J. A., Gius, D., Wink, D. A., Krishna, M. C., Russo, A., & Mitchell, J. B. (2004). Oxidative stress, redox, and the tumor microenvironment. *Semin Radiat Oncol*, *14*(3), 259-266. doi: 10.1016/j.semradonc.2004.04.001
- Cooper, N. J. (2000). Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*, *39*(1), 28-33.
- Costa, A. D., & Garlid, K. D. (2008). Intramitochondrial signaling: interactions among mitoKATP, PKCepsilon, ROS, and MPT. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, *295*(2), H874-882. doi: 10.1152/ajpheart.01189.2007
- Cotran, R. S., Kumar, V., & Collins, T. (1999). *Pathologic basis of disease* (6th ed.). Philadelphia, USA: W.B. Saunders Company.
- Cotran, R. S., Kumar, V., Collins, T., & Robbins, S. L. (1999). *Robbins pathologic basis of disease*: Saunders.
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, *420*(6917), 860-867. doi: 10.1038/nature01322

- Cramer, T., Yamanishi, Y., Clausen, B. E., Forster, I., Pawlinski, R., Mackman, N., . . . Johnson, R. S. (2003). HIF-1alpha is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell*, *112*(5), 645-657.
- Cutolo, M., & Lahita, R. G. (2005). Estrogens and arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, *31*(1), 19-27, vii. doi: 10.1016/j.rdc.2004.10.001
- Cuzzocrea, S., McDonald, M. C., Mota-Filipe, H., Mazzon, E., Costantino, G., Britti, D., . . . Thiernemann, C. (2000). Beneficial effects of tempol, a membrane-permeable radical scavenger, in a rodent model of collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, *43*(2), 320-328. doi: 10.1002/1529-0131(200002)43:2<320::AID-ANR11>3.0.CO;2-9
- D'Angio, C. T., & Finkelstein, J. N. (2000). Oxygen regulation of gene expression: a study in opposites. *Mol Genet Metab*, *71*(1-2), 371-380. doi: 10.1006/mgme.2000.3074
- Da Silva, J. A., Jacobs, J. W., Kirwan, J. R., Boers, M., Saag, K. G., Ines, L. B., . . . Bijlsma, J. W. (2006). Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis*, *65*(3), 285-293. doi: 10.1136/ard.2005.038638
- Dabbagh, A. J., Trenam, C. W., Morris, C. J., & Blake, D. R. (1993). Iron in joint inflammation. *Ann Rheum Dis*, *52*(1), 67-73.
- Dai, L., Lamb, D. J., Leake, D. S., Kus, M. L., Jones, H. W., Morris, C. J., & Winyard, P. G. (2000). Evidence for oxidised low density lipoprotein in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *Free Radic Res*, *32*(6), 479-486.
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Giustarini, D., Milzani, A., & Colombo, R. (2003). Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress. *Clin Chim Acta*, *329*(1-2), 23-38.
- Darlington, L. G., & Stone, T. W. (2001). Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders. *Br J Nutr*, *85*(3), 251-269.
- De Bandt, M., Grossin, M., Driss, F., Pincemail, J., Babin-Chevaye, C., & Pasquier, C. (2002). Vitamin E uncouples joint destruction and clinical inflammation in a transgenic mouse model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, *46*(2), 522-532.
- de Ferranti, S. D., & Rifai, N. (2007). C-reactive protein: a nontraditional serum marker of cardiovascular risk. *Cardiovasc Pathol*, *16*(1), 14-21.
- de Jong, Z., Munneke, M., Zwinderman, A. H., Kroon, H. M., Runday, K. H., Lems, W. F., . . . Huizinga, T. W. (2004). Long term high intensity exercise and damage of small joints in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *63*(11), 1399-1405. doi: 10.1136/ard.2003.015826
- De Leo, M. E., Tringhese, A., Passantino, M., Mordente, A., Lizzio, M. M., Galeotti, T., & Zoli, A. (2002). Manganese superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and total radical trapping antioxidant capacity in active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, *29*(10), 2245-2246.
- Dedera, D. A., Urashima, M., Chauhan, D., LeBrun, D. P., Bronson, R. T., & Anderson, K. C. (1996). Interleukin-6 is required for pristane-induced plasma cell hyperplasia in mice. *Br J Haematol*, *94*(1), 53-61.
- Deighton, C. M., Wentzel, J., Cavanagh, G., Roberts, D. F., & Walker, D. J. (1992). Contribution of inherited factors to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *51*(2), 182-185.
- del Rincon, I., & Escalante, A. (2003). Atherosclerotic cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*, *5*(4), 278-286.
- den Broeder, A. A., de Jong, E., Franssen, M. J., Jeurissen, M. E., Flendrie, M., & van den Hoogen, F. H. (2006). Observational study on efficacy, safety, and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Ann Rheum Dis*, *65*(6), 760-762. doi: 10.1136/ard.2004.033662

- Dewys, W. D., Begg, C., Lavin, P. T., Band, P. R., Bennett, J. M., Bertino, J. R., . . . Tormey, D. C. (1980). Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med*, *69*(4), 491-497.
- Dodd, S. L., Gagnon, B. J., Senf, S. M., Hain, B. A., & Judge, A. R. (2010). Ros-mediated activation of NF-kappaB and Foxo during muscle disuse. *Muscle Nerve*, *41*(1), 110-113. doi: 10.1002/mus.21526
- Draper, H. H., Squires, E. J., Mahmoodi, H., Wu, J., Agarwal, S., & Hadley, M. (1993). A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic Biol Med*, *15*(4), 353-363.
- Droge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*, *82*(1), 47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001
- Drosos, A. A., Lanchbury, J. S., Panayi, G. S., & Moutsopoulos, H. M. (1992). Rheumatoid arthritis in Greek and British patients. A comparative clinical, radiologic, and serologic study. *Arthritis Rheum*, *35*(7), 745-748.
- Drosos, A. A., & Moutsopoulos, H. M. (1995). Rheumatoid arthritis in Greece: clinical, serological and genetic considerations. *Clin Exp Rheumatol*, *13 Suppl 12*, S7-12.
- Duff, G. W. (1994). Cytokines and acute phase proteins in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*, *100*, 9-19.
- Emery, P., Foster, W., & Suarez-Almazor, M. (2002). Rheumatoid arthritis. *Clin Evid*(7), 1101-1121.
- Emmendoerffer, A., Hecht, M., Boeker, T., Mueller, M., & Heinrich, U. (2000). Role of inflammation in chemical-induced lung cancer. *Toxicol Lett*, *112-113*, 185-191.
- Engelhart, M., Kondrup, J., Hoie, L. H., Andersen, V., Kristensen, J. H., & Heitmann, B. L. (1996). Weight reduction in obese patients with rheumatoid arthritis, with preservation of body cell mass and improvement of physical fitness. *Clin Exp Rheumatol*, *14*(3), 289-293.
- Erhardt, C. C., Mumford, P. A., Venables, P. J., & Maini, R. N. (1989). Factors predicting a poor life prognosis in rheumatoid arthritis: an eight year prospective study. *Ann Rheum Dis*, *48*(1), 7-13.
- Etherington, P. J., Winlove, P., Taylor, P., Paleolog, E., & Miotla, J. M. (2002). VEGF release is associated with reduced oxygen tensions in experimental inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, *20*(6), 799-805.
- Falk, D. J., Deruisseau, K. C., Van Gammeren, D. L., Deering, M. A., Kavazis, A. N., & Powers, S. K. (2006). Mechanical ventilation promotes redox status alterations in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985), *101*(4), 1017-1024. doi: 10.1152/jappphysiol.00104.2006
- Fearon, U., Griosios, K., Fraser, A., Reece, R., Emery, P., Jones, P. F., & Veale, D. J. (2003). Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol*, *30*(2), 260-268.
- Federico, A., Morgillo, F., Tuccillo, C., Ciardiello, F., & Loguercio, C. (2007). Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*, *121*(11), 2381-2386. doi: 10.1002/ijc.23192
- Feldmann, M., Brennan, F. M., Williams, R. O., Woody, J. N., & Maini, R. N. (2004). The transfer of a laboratory based hypothesis to a clinically useful therapy: the development of anti-TNF therapy of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *18*(1), 59-80. doi: 10.1016/j.berh.2003.09.010
- Ferrara, N., Gerber, H. P., & LeCouter, J. (2003). The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, *9*(6), 669-676. doi: 10.1038/nm0603-669
- Fialkow, L., Wang, Y., & Downey, G. P. (2007). Reactive oxygen and nitrogen species as signaling molecules regulating neutrophil function. *Free Radic Biol Med*, *42*(2), 153-164. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.09.030

- Filippin, L. I., Vercelino, R., Marroni, N. P., & Xavier, R. M. (2008). Redox signalling and the inflammatory response in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, *152*(3), 415-422. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03634.x
- Finckh, A., Ciurea, A., Brulhart, L., Kyburz, D., Moller, B., Dehler, S., . . . Gabay, C. (2007). B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum*, *56*(5), 1417-1423. doi: 10.1002/art.22520
- Finckh, A., Dehler, S., Costenbader, K. H., Gabay, C., & on behalf of the Swiss Clinical Quality Management project for RA (SCQM). (2007). Cigarette smoking and radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *66*(8), 1066-1071.
- Firestein, G. S., Echeverri, F., Yeo, M., Zvaifler, N. J., & Green, D. R. (1997). Somatic mutations in the p53 tumor suppressor gene in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *94*(20), 10895-10900.
- Firestein, G. S., & Manning, A. M. (1999). Signal transduction and transcription factors in rheumatic disease. *Arthritis Rheum*, *42*(4), 609-621. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:4<609::aid-anr3>3.0.co;2-i
- Fleischmann, R. M., Iqbal, I., & Stern, R. L. (2004). Considerations with the use of biological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf*, *3*(5), 391-403. doi: 10.1517/14740338.3.5.391
- Fleischmann, R. M., Tesser, J., Schiff, M. H., Schechtman, J., Burmester, G. R., Bennett, R., . . . Appleton, B. (2006). Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *65*(8), 1006-1012. doi: 10.1136/ard.2005.048371
- Frontera, W. R., Hughes, V. A., Lutz, K. J., & Evans, W. J. (1991). A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol* (1985), *71*(2), 644-650.
- Fuchs, H. A., Kaye, J. J., Callahan, L. F., Nance, E. P., & Pincus, T. (1989). Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol*, *16*(5), 585-591.
- Fukuda, R., Hirota, K., Fan, F., Jung, Y. D., Ellis, L. M., & Semenza, G. L. (2002). Insulin-like growth factor 1 induces hypoxia-inducible factor 1-mediated vascular endothelial growth factor expression, which is dependent on MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling in colon cancer cells. *J Biol Chem*, *277*(41), 38205-38211. doi: 10.1074/jbc.M203781200
- Furst, D. E., Gaylis, N., Bray, V., Olech, E., Yocum, D., Ritter, J., . . . Troum, O. (2007). Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. *Ann Rheum Dis*, *66*(7), 893-899. doi: 10.1136/ard.2006.068304
- Gabay, C. (2002). Cytokine inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*, *2*(2), 135-149. doi: 10.1517/14712598.2.2.135
- Gabay, C. (2006). Interleukin-6 and chronic inflammation. *Arthritis Res Ther*, *8 Suppl 2*, S3. doi: 10.1186/ar1917
- Gabriel, S. E. (2001). The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, *27*(2), 269-281.
- Galli, F., Rovidati, S., Ghibelli, L., & Canestrari, F. (1998). S-nitrosylation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase decreases the enzyme affinity to the erythrocyte membrane. *Nitric Oxide*, *2*(1), 17-27. doi: 10.1006/niox.1997.0148
- Garcia-Martinez, C., Llovera, M., Agell, N., Lopez-Soriano, F. J., & Argiles, J. M. (1995). Ubiquitin gene expression in skeletal muscle is increased during sepsis: involvement of TNF-alpha but not IL-1. *Biochem Biophys Res Commun*, *217*(3), 839-844.

- Genovese, M. C., Becker, J. C., Schiff, M., Luggen, M., Sherrer, Y., Kremer, J., . . . Dougados, M. (2005). Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med*, *353*(11), 1114-1123. doi: 10.1056/NEJMoa050524
- Genovese, M. C., Cohen, S., Moreland, L., Lium, D., Robbins, S., Newmark, R., & Bekker, P. (2004). Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum*, *50*(5), 1412-1419. doi: 10.1002/art.20221
- Gerli, R., Sherer, Y., Vaudo, G., Schillaci, G., Gilburd, B., Giordano, A., . . . Shoenfeld, Y. (2005). Early atherosclerosis in rheumatoid arthritis: effects of smoking on thickness of the carotid artery intima media. *Ann N Y Acad Sci*, *1051*, 281-290. doi: 10.1196/annals.1361.069
- Ghafourifar, P., & Cadenas, E. (2005). Mitochondrial nitric oxide synthase. *Trends Pharmacol Sci*, *26*(4), 190-195. doi: 10.1016/j.tips.2005.02.005
- Giardina, C., & Inan, M. S. (1998). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, short-chain fatty acids, and reactive oxygen metabolism in human colorectal cancer cells. *Biochim Biophys Acta*, *1401*(3), 277-288.
- Giatromanolaki, A., Sivridis, E., Maltezos, E., Athanassou, N., Papazoglou, D., Gatter, K. C., . . . Koukourakis, M. I. (2003). Upregulated hypoxia inducible factor-1alpha and -2alpha pathway in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, *5*(4), R193-201. doi: 10.1186/ar756
- Gibson, J. N., Poyser, N. L., Morrison, W. L., Scrimgeour, C. M., & Rennie, M. J. (1991). Muscle protein synthesis in patients with rheumatoid arthritis: effect of chronic corticosteroid therapy on prostaglandin F2 alpha availability. *Eur J Clin Invest*, *21*(4), 406-412.
- Glennas, A., Kvien, T. K., Andrup, O., Karstensen, B., & Munthe, E. (2000). Recent onset arthritis in the elderly: a 5 year longitudinal observational study. *J Rheumatol*, *27*(1), 101-108.
- Glossop, J. R., Dawes, P. T., & Matthey, D. L. (2006). Association between cigarette smoking and release of tumour necrosis factor alpha and its soluble receptors by peripheral blood mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, *45*(10), 1223-1229. doi: 10.1093/rheumatology/kel094
- Gorman, J. D., Lum, R. F., Chen, J. J., Suarez-Almazor, M. E., Thomson, G., & Criswell, L. A. (2004). Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease: a meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*, *50*(2), 400-412.
- Grell, M. (1995). Tumor necrosis factor (TNF) receptors in cellular signaling of soluble and membrane-expressed TNF. *J Inflamm*, *47*(1-2), 8-17.
- Grootveld, M., Henderson, E. B., Farrell, A., Blake, D. R., Parkes, H. G., & Haycock, P. (1991). Oxidative damage to hyaluronate and glucose in synovial fluid during exercise of the inflamed rheumatoid joint. Detection of abnormal low-molecular-mass metabolites by proton-n.m.r. spectroscopy. *Biochem J*, *273*(Pt 2), 459-467.
- Guillemin, F., Briancon, S., Klein, J. M., Sauleau, E., & Poureil, J. (1994). Low incidence of rheumatoid arthritis in France. *Scand J Rheumatol*, *23*(5), 264-268.
- Gutteridge, J. M. (1993). Free radicals in disease processes: a compilation of cause and consequence. *Free Radic Res Commun*, *19*(3), 141-158.
- Guttridge, D. C., Mayo, M. W., Madrid, L. V., Wang, C. Y., & Baldwin, A. S., Jr. (2000). NF-kappaB-induced loss of MyoD messenger RNA: possible role in muscle decay and cachexia. *Science*, *289*(5488), 2363-2366.
- Haddad, J. J. (2002). Cytokines and related receptor-mediated signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*, *297*(4), 700-713.
- Hagfors, L., Leanderson, P., Skoldstam, L., Andersson, J., & Johansson, G. (2003). Antioxidant intake, plasma antioxidants and oxidative stress in a randomized, controlled,

- parallel, Mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr J*, 2, 5. doi: 10.1186/1475-2891-2-5
- Hajizadeh, S., DeGroot, J., TeKoppele, J. M., Tarkowski, A., & Collins, L. V. (2003). Extracellular mitochondrial DNA and oxidatively damaged DNA in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 5(5), R234-240. doi: 10.1186/ar787
- Hakkinen, A., Hannonen, P., Nyman, K., Lyyski, T., & Hakkinen, K. (2003). Effects of concurrent strength and endurance training in women with early or longstanding rheumatoid arthritis: comparison with healthy subjects. *Arthritis Rheum*, 49(6), 789-797. doi: 10.1002/art.11466
- Hakkinen, A., Pakarinen, A., Hannonen, P., Kautiainen, H., Nyman, K., Kraemer, W. J., & Hakkinen, K. (2005). Effects of prolonged combined strength and endurance training on physical fitness, body composition and serum hormones in women with rheumatoid arthritis and in healthy controls. *Clin Exp Rheumatol*, 23(4), 505-512.
- Hakkinen, A., Sokka, T., Kotaniemi, A., & Hannonen, P. (2001). A randomized two-year study of the effects of dynamic strength training on muscle strength, disease activity, functional capacity, and bone mineral density in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 44(3), 515-522. doi: 10.1002/1529-0131(200103)44:3<515::aid-anr98>3.0.co;2-5
- Hakkinen, A., Sokka, T., Kotaniemi, A., Kautiainen, H., Jappinen, I., Laitinen, L., & Hannonen, P. (1999). Dynamic strength training in patients with early rheumatoid arthritis increases muscle strength but not bone mineral density. *J Rheumatol*, 26(6), 1257-1263.
- Hall, J., Grant, J., Blake, D., Taylor, G., & Garbutt, G. (2004). Cardiorespiratory responses to aquatic treadmill walking in patients with rheumatoid arthritis. *Physiother Res Int*, 9(2), 59-73.
- Halliwell, B. (1987). Oxidants and human disease: some new concepts. *Faseb j*, 1(5), 358-364.
- Halliwell, B. (1995). Oxygen radicals, nitric oxide and human inflammatory joint disease. *Ann Rheum Dis*, 54(6), 505-510.
- Han, M. K., Kim, J. S., Park, B. H., Kim, J. R., Hwang, B. Y., Lee, H. Y., . . . Yoo, W. H. (2003). NF-kappaB-dependent lymphocyte hyperadhesiveness to synovial fibroblasts by hypoxia and reoxygenation: potential role in rheumatoid arthritis. *J Leukoc Biol*, 73(4), 525-529.
- Harman, D. (1956). Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*, 11(3), 298-300.
- Harrison, B. J. (2002). Influence of cigarette smoking on disease outcome in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, 14(2), 93-97.
- Hasan, U. (2006). Tumour necrosis factor inhibitors--what we need to know. *N Z Med J*, 119(1246), U2336.
- Hassan, H. M. (1988). Biosynthesis and regulation of superoxide dismutases. *Free Radic Biol Med*, 5(5-6), 377-385.
- Hazes, J. M. (1991). Pregnancy and its effect on the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 50(2), 71-72.
- Heinrich, P. C., Behrmann, I., Muller-Newen, G., Schaper, F., & Graeve, L. (1998). Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J*, 334 (Pt 2), 297-314.
- Heitmann, B. L., Kondrup, J., Engelhart, M., Kristensen, J. H., Podenphant, J., Hoie, H., & Andersen, V. (1994). Changes in fat free mass in overweight patients with rheumatoid arthritis on a weight reducing regimen. A comparison of eight different body composition methods. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 18(12), 812-819.

- Heliovaara, M., Knekt, P., Aho, K., Aaran, R. K., Alfthan, G., & Aromaa, A. (1994). Serum antioxidants and risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *53*(1), 51-53.
- Henrotin, Y. E., Bruckner, P., & Pujol, J. P. (2003). The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, *11*(10), 747-755.
- Hinson, R. M., Williams, J. A., & Shacter, E. (1996). Elevated interleukin 6 is induced by prostaglandin E2 in a murine model of inflammation: possible role of cyclooxygenase-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *93*(10), 4885-4890.
- Hitchon, C., Wong, K., Ma, G., Reed, J., Lyttle, D., & El-Gabalawy, H. (2002). Hypoxia-induced production of stromal cell-derived factor 1 (CXCL12) and vascular endothelial growth factor by synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*, *46*(10), 2587-2597. doi: 10.1002/art.10520
- Hitchon, C. A., & El-Gabalawy, H. S. (2004). Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, *6*(6), 265-278. doi: 10.1186/ar1447
- Hollander, A. P., Corke, K. P., Freemont, A. J., & Lewis, C. E. (2001). Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha by macrophages in the rheumatoid synovium: implications for targeting of therapeutic genes to the inflamed joint. *Arthritis Rheum*, *44*(7), 1540-1544. doi: 10.1002/1529-0131(200107)44:7<1540::aid-art277>3.0.co;2-7
- Honda, Y., & Honda, S. (1999). The daf-2 gene network for longevity regulates oxidative stress resistance and Mn-superoxide dismutase gene expression in *Caenorhabditis elegans*. *Faseb j*, *13*(11), 1385-1393.
- Hotamisligil, G. S., Murray, D. L., Choy, L. N., & Spiegelman, B. M. (1994). Tumor necrosis factor alpha inhibits signaling from the insulin receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *91*(11), 4854-4858.
- Huang, L. E., Willmore, W. G., Gu, J., Goldberg, M. A., & Bunn, H. F. (1999). Inhibition of hypoxia-inducible factor 1 activation by carbon monoxide and nitric oxide. Implications for oxygen sensing and signaling. *J Biol Chem*, *274*(13), 9038-9044.
- Hunder, G. (1980). The rheumatoid foot: diagnosis, pathomechanics and treatment. *Arthritis & Rheumatism*, *23*(9), 1070-1070. doi: 10.1002/art.1780230924
- Hunder, G. G. (2005). *Atlas of rheumatology* (4th ed.). Philadelphia, USA: Current Medicine.
- Hutchinson, W. L., Koenig, W., Frohlich, M., Sund, M., Lowe, G. D., & Pepys, M. B. (2000). Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem*, *46*(7), 934-938.
- Inarrea, P. (2002). Purification and determination of activity of mitochondrial cyanide-sensitive superoxide dismutase in rat tissue extract. *Methods Enzymol*, *349*, 106-114.
- Inazuka, M., Tahira, T., Horiuchi, T., Harashima, S., Sawabe, T., Kondo, M., . . . Hayashi, K. (2000). Analysis of p53 tumour suppressor gene somatic mutations in rheumatoid arthritis synovium. *Rheumatology (Oxford)*, *39*(3), 262-266.
- Ingenbleek, Y., & Young, V. (1994). Transthyretin (prealbumin) in health and disease: nutritional implications. *Annu Rev Nutr*, *14*, 495-533. doi: 10.1146/annurev.nu.14.070194.002431
- Jackson, M. J. (2009). Skeletal muscle aging: role of reactive oxygen species. *Crit Care Med*, *37*(10 Suppl), S368-371. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b6f97f
- Jackson, M. J., Papa, S., Bolanos, J., Bruckdorfer, R., Carlsen, H., Elliott, R. M., . . . Astley, S. B. (2002). Antioxidants, reactive oxygen and nitrogen species, gene induction and mitochondrial function. *Mol Aspects Med*, *23*(1-3), 209-285.
- Jacques, C., Gosset, M., Berenbaum, F., & Gabay, C. (2006). The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm*, *74*, 371-403. doi: 10.1016/s0083-6729(06)74016-x
- James, M. J., Cleland, L. G., Rofe, A. M., & Leslie, A. L. (1990). Intraarticular pressure and the relationship between synovial perfusion and metabolic demand. *J Rheumatol*, *17*(4), 521-527.

- Jarvinen, P., & Aho, K. (1994). Twin studies in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum*, 24(1), 19-28.
- Jones, D. P. (2006). Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*, 8(9-10), 1865-1879. doi: 10.1089/ars.2006.8.1865
- Jones, N. M., & Bergeron, M. (2004). Hypoxia-induced ischemic tolerance in neonatal rat brain involves enhanced ERK1/2 signaling. *J Neurochem*, 89(1), 157-167. doi: 10.1111/j.1471-4159.2004.02324.x
- Jones, R. E., & Moreland, L. W. (1999). Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis*, 48(3), 1-4.
- Jung, Y., Isaacs, J. S., Lee, S., Trepel, J., Liu, Z. G., & Neckers, L. (2003). Hypoxia-inducible factor induction by tumour necrosis factor in normoxic cells requires receptor-interacting protein-dependent nuclear factor kappa B activation. *Biochem J*, 370(Pt 3), 1011-1017. doi: 10.1042/bj20021279
- Jung, Y. J., Isaacs, J. S., Lee, S., Trepel, J., & Neckers, L. (2003). IL-1beta-mediated up-regulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *Faseb j*, 17(14), 2115-2117. doi: 10.1096/fj.03-0329fje
- Kakhlon, O., & Cabantchik, Z. I. (2002). The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes(1). *Free Radic Biol Med*, 33(8), 1037-1046.
- Kallman, D. A., Plato, C. C., & Tobin, J. D. (1990). The role of muscle loss in the age-related decline of grip strength: cross-sectional and longitudinal perspectives. *J Gerontol*, 45(3), M82-88.
- Kaufmann, S. H. (1990). Heat-shock proteins: a link between rheumatoid arthritis and infection? *Curr Opin Rheumatol*, 2(3), 430-435.
- Kavazis, A. N., Talbert, E. E., Smuder, A. J., Hudson, M. B., Nelson, W. B., & Powers, S. K. (2009). Mechanical ventilation induces diaphragmatic mitochondrial dysfunction and increased oxidant production. *Free Radic Biol Med*, 46(6), 842-850. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.01.002
- Kim, G. Y., Kim, S. H., Hwang, S. Y., Kim, H. Y., Park, Y. M., Park, S. K., . . . Lee, J. D. (2003). Oral administration of proteoglycan isolated from *Phellinus linteus* in the prevention and treatment of collagen-induced arthritis in mice. *Biol Pharm Bull*, 26(6), 823-831.
- Kimball, S. R., & Jefferson, L. S. (2006). New functions for amino acids: effects on gene transcription and translation. *Am J Clin Nutr*, 83(2), 500s-507s.
- Kirlin, W. G., Cai, J., Thompson, S. A., Diaz, D., Kavanagh, T. J., & Jones, D. P. (1999). Glutathione redox potential in response to differentiation and enzyme inducers. *Free Radic Biol Med*, 27(11-12), 1208-1218.
- Kitas, G. D., & Erb, N. (2003). Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 42(5), 607-613.
- Klatt, P., & Lamas, S. (2000). Regulation of protein function by S-glutathiolation in response to oxidative and nitrosative stress. *Eur J Biochem*, 267(16), 4928-4944.
- Knight, J. A. (1995). Diseases related to oxygen-derived free radicals. *Ann Clin Lab Sci*, 25(2), 111-121.
- Knolle, P., Lohr, H., Treichel, U., Dienes, H. P., Lohse, A., Schlaack, J., & Gerken, G. (1995). Parenchymal and nonparenchymal liver cells and their interaction in the local immune response. *Z Gastroenterol*, 33(10), 613-620.
- Koehler, L., Zeidler, H., & Hudson, A. P. (1998). Aetiological agents: their molecular biology and phagocyte-host interaction. *Baillieres Clin Rheumatol*, 12(4), 589-609.
- Kondo, H., Miura, M., & Itokawa, Y. (1991). Oxidative stress in skeletal muscle atrophied by immobilization. *Acta Physiol Scand*, 142(4), 527-528. doi: 10.1111/j.1748-1716.1991.tb09191.x

- Konttinen, L., Kankaanpaa, E., Luosujarvi, R., Blafield, H., Vuori, K., Hakala, M., . . . Nordstrom, D. (2006). Effectiveness of anakinra in rheumatic disease in patients naive to biological drugs or previously on TNF blocking drugs: an observational study. *Clin Rheumatol*, 25(6), 882-884. doi: 10.1007/s10067-006-00243-0
- Kotake, S., Sato, K., Kim, K. J., Takahashi, N., Udagawa, N., Nakamura, I., . . . Kashiwazaki, S. (1996). Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formation. *J Bone Miner Res*, 11(1), 88-95. doi: 10.1002/jbmr.5650110113
- Kotler, D. P. (2000). Cachexia. *Ann Intern Med*, 133(8), 622-634.
- Kotler, D. P., Tierney, A. R., Wang, J., & Pierson, R. N., Jr. (1989). Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr*, 50(3), 444-447.
- Kovacic, P., & Jacintho, J. D. (2001). Reproductive toxins: pervasive theme of oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem*, 8(7), 863-892.
- Kowald, A., & Kirkwood, T. B. (1996). A network theory of ageing: the interactions of defective mitochondria, aberrant proteins, free radicals and scavengers in the ageing process. *Mutat Res*, 316(5-6), 209-236.
- Krause, A., Kamradt, T., & Burmester, G. R. (1996). Potential infectious agents in the induction of arthritides. *Curr Opin Rheumatol*, 8(3), 203-209.
- Kremer, J. M., Dougados, M., Emery, P., Durez, P., Sibilia, J., Shergy, W., . . . Moreland, L. W. (2005). Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase iib, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 52(8), 2263-2271. doi: 10.1002/art.21201
- Kremer, J. M., Genant, H. K., Moreland, L. W., Russell, A. S., Emery, P., Abud-Mendoza, C., . . . Westhovens, R. (2006). Effects of abatacept in patients with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 144(12), 865-876.
- Kristensen, L. E., Saxne, T., Nilsson, J. A., & Geborek, P. (2006). Impact of concomitant DMARD therapy on adherence to treatment with etanercept and infliximab in rheumatoid arthritis. Results from a six-year observational study in southern Sweden. *Arthritis Res Ther*, 8(6), R174. doi: 10.1186/ar2084
- Kushner, I., Broder, M. L., & Karp, D. (1978). Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest*, 61(2), 235-242. doi: 10.1172/jci108932
- Labarrere, C. A., & Zaloga, G. P. (2004). C-reactive protein: from innocent bystander to pivotal mediator of atherosclerosis. *Am J Med*, 117(7), 499-507. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.03.039
- Lachance, P. A., Nakat, Z., & Jeong, W. S. (2001). Antioxidants: an integrative approach. *Nutrition*, 17(10), 835-838.
- Landewé, R., van der Heijde, D., Klareskog, L., van Vollenhoven, R., & Fatenejad, S. (2006). Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate: Results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis & Rheumatism*, 54(10), 3119-3125. doi: 10.1002/art.22143
- Langen, R. C., Schols, A. M., Kelders, M. C., Wouters, E. F., & Janssen-Heininger, Y. M. (2001). Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *Faseb j*, 15(7), 1169-1180.
- Langer, H. E., & Missler-Karger, B. (2003). Kineret: efficacy and safety in daily clinical practice: an interim analysis of the Kineret response assessment initiative (kreative) protocol. *Int J Clin Pharmacol Res*, 23(4), 119-128.

- Lard, L. R., Visser, H., Speyer, I., vander Horst-Bruinsma, I. E., Zwinderman, A. H., Breedveld, F. C., & Hazes, J. M. (2001). Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med*, *111*(6), 446-451.
- Larsson, L., & Ansved, T. (1995). Effects of ageing on the motor unit. *Prog Neurobiol*, *45*(5), 397-458.
- Lass, A., Sohal, B. H., Weindruch, R., Forster, M. J., & Sohal, R. S. (1998). Caloric restriction prevents age-associated accrual of oxidative damage to mouse skeletal muscle mitochondria. *Free Radic Biol Med*, *25*(9), 1089-1097.
- Le, J. M., & Vilcek, J. (1989). Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response. *Lab Invest*, *61*(6), 588-602.
- Lecker, S. H., Solomon, V., Mitch, W. E., & Goldberg, A. L. (1999). Muscle protein breakdown and the critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Nutr*, *129*(1S Suppl), 227s-237s.
- Lee, J., Godon, C., Lagniel, G., Spector, D., Garin, J., Labarre, J., & Toledano, M. B. (1999). Yap1 and Skn7 control two specialized oxidative stress response regulons in yeast. *J Biol Chem*, *274*(23), 16040-16046.
- Lee, S. H., Chang, D. K., Goel, A., Boland, C. R., Bugbee, W., Boyle, D. L., & Firestein, G. S. (2003). Microsatellite instability and suppressed DNA repair enzyme expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol*, *170*(4), 2214-2220.
- Leonard, S. S., Harris, G. K., & Shi, X. (2004). Metal-induced oxidative stress and signal transduction. *Free Radic Biol Med*, *37*(12), 1921-1942. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.09.010
- Levick, J. R. (1990). Hypoxia and acidosis in chronic inflammatory arthritis; relation to vascular supply and dynamic effusion pressure. *J Rheumatol*, *17*(5), 579-582.
- Li, Y. P., Chen, Y., Li, A. S., & Reid, M. B. (2003). Hydrogen peroxide stimulates ubiquitin-conjugating activity and expression of genes for specific E2 and E3 proteins in skeletal muscle myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol*, *285*(4), C806-812. doi: 10.1152/ajpcell.00129.2003
- Lin, Y. J., Seroude, L., & Benzer, S. (1998). Extended life-span and stress resistance in the *Drosophila* mutant methuselah. *Science*, *282*(5390), 943-946.
- Linnebank, M., Pels, H., Kleczar, N., Farmand, S., Fliessbach, K., Urbach, H., . . . Schlegel, U. (2005). MTX-induced white matter changes are associated with polymorphisms of methionine metabolism. *Neurology*, *64*(5), 912-913. doi: 10.1212/01.wnl.0000152840.26156.74
- Liochev, S. I., & Fridovich, I. (1994). The role of O₂⁻ in the production of HO₂·: in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med*, *16*(1), 29-33.
- Liochev, S. I., & Fridovich, I. (2002). The Haber-Weiss cycle -- 70 years later: an alternative view. *Redox Rep*, *7*(1), 55-57; author reply 59-60. doi: 10.1179/135100002125000190
- Lund-Olesen, K. (1970). Oxygen tension in synovial fluids. *Arthritis Rheum*, *13*(6), 769-776.
- Luqmani, R., Hennell, S., Estrach, C., Birrell, F., Bosworth, A., Davenport, G., . . . Webb, F. (2006). British Society for Rheumatology and british health professionals in Rheumatology guideline for the management of rheumatoid arthritis (the first two years). *Rheumatology (Oxford)*, *45*(9), 1167-1169. doi: 10.1093/rheumatology/kel215a
- Lusis, A. J. (2000). Atherosclerosis. *Nature*, *407*(6801), 233-241. doi: 10.1038/35025203
- Maini, R. N., Taylor, P. C., Szechinski, J., Pavelka, K., Broll, J., Balint, G., . . . Kishimoto, T. (2006). Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis

- who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum*, 54(9), 2817-2829. doi: 10.1002/art.22033
- Malemud, C. J. (2007). Growth hormone, VEGF and FGF: involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta*, 375(1-2), 10-19.
- Malik, A., & Lo, S. (1996). Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation. *Pharmacol Rev*, 48(2), 213-229.
- Manfredsdottir, V. F., Vikingsdottir, T., Jonsson, T., Geirsson, A. J., Kjartansson, O., Heimisdottir, M., . . . Vikingsson, A. (2006). The effects of tobacco smoking and rheumatoid factor seropositivity on disease activity and joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 45(6), 734-740.
- Marcell, T. J. (2003). Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58(10), M911-916.
- Marcora, S. M., Chester, K. R., Mittal, G., Lemmey, A. B., & Maddison, P. J. (2006). Randomized phase 2 trial of anti-tumor necrosis factor therapy for cachexia in patients with early rheumatoid arthritis. *Am J Clin Nutr*, 84(6), 1463-1472.
- Marcora, S. M., Lemmey, A. B., & Maddison, P. J. (2005). Can progressive resistance training reverse cachexia in patients with rheumatoid arthritis? Results of a pilot study. *J Rheumatol*, 32(6), 1031-1039.
- Marklund, S. L., Bjelle, A., & Elmqvist, L. G. (1986). Superoxide dismutase isoenzymes of the synovial fluid in rheumatoid arthritis and in reactive arthritides. *Ann Rheum Dis*, 45(10), 847-851.
- Marx, J. (2004). Cell biology. How cells endure low oxygen. *Science*, 303(5663), 1454-1456. doi: 10.1126/science.303.5663.1454
- Marxsen, J. H., Stengel, P., Doege, K., Heikkinen, P., Jokilehto, T., Wagner, T., . . . Metzen, E. (2004). Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) promotes its degradation by induction of HIF-alpha-prolyl-4-hydroxylases. *Biochem J*, 381(Pt 3), 761-767. doi: 10.1042/bj20040620
- McClung, J. M., Judge, A. R., Powers, S. K., & Yan, Z. (2010). p38 MAPK links oxidative stress to autophagy-related gene expression in cachectic muscle wasting. *Am J Physiol Cell Physiol*, 298(3), C542-549. doi: 10.1152/ajpcell.00192.2009
- McClung, J. M., Judge, A. R., Talbert, E. E., & Powers, S. K. (2009). Calpain-1 is required for hydrogen peroxide-induced myotube atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*, 296(2), C363-371. doi: 10.1152/ajpcell.00497.2008
- McClung, J. M., Kavazis, A. N., Whidden, M. A., DeRuisseau, K. C., Falk, D. J., Criswell, D. S., & Powers, S. K. (2007). Antioxidant administration attenuates mechanical ventilation-induced rat diaphragm muscle atrophy independent of protein kinase B (PKB Akt) signalling. *J Physiol*, 585(Pt 1), 203-215. doi: 10.1113/jphysiol.2007.141119
- McClung, J. M., Van Gammeren, D., Whidden, M. A., Falk, D. J., Kavazis, A. N., Hudson, M. B., . . . Powers, S. K. (2009). Apocynin attenuates diaphragm oxidative stress and protease activation during prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med*, 37(4), 1373-1379. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819cef63
- McWhorter, J. E. (1988). Office management of rheumatic disease. Pharmacology and laboratory evaluation. *Orthop Clin North Am*, 19(4), 867-875.
- Michiels, C., Minet, E., Mottet, D., & Raes, M. (2002). Regulation of gene expression by oxygen: NF-kappaB and HIF-1, two extremes. *Free Radic Biol Med*, 33(9), 1231-1242.
- Miller, D. M., Buettner, G. R., & Aust, S. D. (1990). Transition metals as catalysts of "autoxidation" reactions. *Free Radic Biol Med*, 8(1), 95-108.
- Min, K., Smuder, A. J., Kwon, O. S., Kavazis, A. N., Szeto, H. H., & Powers, S. K. (2011). Mitochondrial-targeted antioxidants protect skeletal muscle against immobilization-induced muscle atrophy. *J Appl Physiol (1985)*, 111(5), 1459-1466. doi: 10.1152/jappphysiol.00591.2011

- Minami, T., Adachi, M., Kawamura, R., Zhang, Y., Shinomura, Y., & Imai, K. (2005). Sulindac enhances the proteasome inhibitor bortezomib-mediated oxidative stress and anticancer activity. *Clin Cancer Res*, *11*(14), 5248-5256. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-05-0085
- Miossec, P. (1992). Cytokine abnormalities in inflammatory arthritis. *Baillieres Clin Rheumatol*, *6*(2), 373-392.
- Miotla, J., Maciewicz, R., Kendrew, J., Feldmann, M., & Paleolog, E. (2000). Treatment with soluble VEGF receptor reduces disease severity in murine collagen-induced arthritis. *Lab Invest*, *80*(8), 1195-1205.
- Mitch, W. E., & Goldberg, A. L. (1996). Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med*, *335*(25), 1897-1905. doi: 10.1056/nejm199612193352507
- Miyajima, A., Kitamura, T., Harada, N., Yokota, T., & Arai, K. (1992). Cytokine receptors and signal transduction. *Annu Rev Immunol*, *10*, 295-331. doi: 10.1146/annurev.iy.10.040192.001455
- Mojcik, C. F., & Shevach, E. M. (1997). Adhesion molecules: a rheumatologic perspective. *Arthritis Rheum*, *40*(6), 991-1004.
- Moore, R. J., Owens, D. M., Stamp, G., Arnott, C., Burke, F., East, N., . . . Balkwill, F. (1999). Mice deficient in tumor necrosis factor-alpha are resistant to skin carcinogenesis. *Nat Med*, *5*(7), 828-831. doi: 10.1038/10552
- Morley, J. E., Thomas, D. R., & Wilson, M. M. (2006). Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr*, *83*(4), 735-743.
- Moynier, M., Cosso, B., Brochier, J., & Clot, J. (1987). Identification of class II HLA alloantibodies in placenta-eluted gamma globulins used for treating rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, *30*(4), 375-381.
- Mukherjee, D., Nissen, S. E., & Topol, E. J. (2001). Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *Jama*, *286*(8), 954-959.
- Mulherin, D. M., Thurnham, D. I., & Situnayake, R. D. (1996). Glutathione reductase activity, riboflavin status, and disease activity in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *55*(11), 837-840.
- Muller, F. L., Liu, Y., & Van Remmen, H. (2004). Complex III releases superoxide to both sides of the inner mitochondrial membrane. *J Biol Chem*, *279*(47), 49064-49073. doi: 10.1074/jbc.M407715200
- Muller, F. L., Song, W., Liu, Y., Chaudhuri, A., Pieke-Dahl, S., Strong, R., . . . Van Remmen, H. (2006). Absence of CuZn superoxide dismutase leads to elevated oxidative stress and acceleration of age-dependent skeletal muscle atrophy. *Free Radic Biol Med*, *40*(11), 1993-2004. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2006.01.036
- Munneke, M., de Jong, Z., Zwinderman, A. H., Ronday, H. K., van den Ende, C. H., Vliet Vlieland, T. P., & Hazes, J. M. (2004). High intensity exercise or conventional exercise for patients with rheumatoid arthritis? Outcome expectations of patients, rheumatologists, and physiotherapists. *Ann Rheum Dis*, *63*(7), 804-808. doi: 10.1136/ard.2003.011189
- Munro, R., & Capell, H. (1997). Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis*, *56*(5), 326-329.
- Nassonov, E. L., Samsonov, M. Y., Chichasova, N. V., Nikiphorova, E. L., Tilz, G. P., Demel, U., . . . Fuchs, D. (2000). Soluble adhesion molecules in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, *39*(7), 808-810.
- Naughton, D., Whelan, M., Smith, E. C., Williams, R., Blake, D. R., & Grootveld, M. (1993). An investigation of the abnormal metabolic status of synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis by high field proton nuclear magnetic resonance spectroscopy. *FEBS Lett*, *317*(1-2), 135-138.

- Naughton, D. P., Haywood, R., Blake, D. R., Edmonds, S., Hawkes, G. E., & Grootveld, M. (1993). A comparative evaluation of the metabolic profiles of normal and inflammatory knee-joint synovial fluids by high resolution proton NMR spectroscopy. *FEBS Lett*, *332*(3), 221-225.
- Newkirk, M. M., Goldbach-Mansky, R., Lee, J., Hoxworth, J., McCoy, A., Yarboro, C., . . . El-Gabalawy, H. S. (2003). Advanced glycation end-product (AGE)-damaged IgG and IgM autoantibodies to IgG-AGE in patients with early synovitis. *Arthritis Res Ther*, *5*(2), R82-90.
- Nyhall-Wahlin, B. M., Jacobsson, L. T., Petersson, I. F., & Turesson, C. (2006). Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *65*(5), 601-606. doi: 10.1136/ard.2005.039172
- O'Dell, J. R. (2002). Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity? *Arthritis Rheum*, *46*(2), 283-285.
- O'Loghlen, A., Perez-Morgado, M. I., Salinas, M., & Martin, M. E. (2006). N-acetyl-cysteine abolishes hydrogen peroxide-induced modification of eukaryotic initiation factor 4F activity via distinct signalling pathways. *Cell Signal*, *18*(1), 21-31. doi: 10.1016/j.cellsig.2005.03.013
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. (2000). *World Health Organ Tech Rep Ser*, *894*, i-xii, 1-253.
- Orzechowski, A., Ostaszewski, P., Wilczak, J., Jank, M., Balasinska, B., Wareski, P., & Fuller, J., Jr. (2002). Rats with a glucocorticoid-induced catabolic state show symptoms of oxidative stress and spleen atrophy: the effects of age and recovery. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*, *49*(5), 256-263.
- Ospelt, C., & Gay, S. (2008). The role of resident synovial cells in destructive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, *22*(2), 239-252.
- Ozturk, H. S., Cimen, M. Y., Cimen, O. B., Kacmaz, M., & Durak, I. (1999). Oxidant/antioxidant status of plasma samples from patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, *19*(1-2), 35-37.
- Packer, J. E., Slater, T. F., & Willson, R. L. (1979). Direct observation of a free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature*, *278*(5706), 737-738.
- Palmer, R. M., Ferrige, A. G., & Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, *327*(6122), 524-526. doi: 10.1038/327524a0
- Palmer, R. M., Rees, D. D., Ashton, D. S., & Moncada, S. (1988). L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun*, *153*(3), 1251-1256.
- Panasjuk, A., Frati, E., Ribault, D., & Mitrovic, D. (1994). Effect of reactive oxygen species on the biosynthesis and structure of newly synthesized proteoglycans. *Free Radic Biol Med*, *16*(2), 157-167.
- Paolisso, G., Valentini, G., Giugliano, D., Marrazzo, G., Tirri, R., Gallo, M., . . . D'Onofrio, F. (1991). Evidence for peripheral impaired glucose handling in patients with connective tissue diseases. *Metabolism*, *40*(9), 902-907.
- Papadopoulos, N. G., Alamanos, Y., Voulgari, P. V., Epagelis, E. K., Tsifetaki, N., & Drosos, A. A. (2005). Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol*, *23*(6), 861-866.
- Paredes, S., Girona, J., Hurt-Camejo, E., Vallve, J. C., Olive, S., Heras, M., . . . Masana, L. (2002). Antioxidant vitamins and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis: association with inflammatory markers. *J Rheumatol*, *29*(11), 2271-2277.
- Pascual, V., Allantaz, F., Arce, E., Punaro, M., & Banchereau, J. (2005). Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical

- response to IL-1 blockade. *J Exp Med*, 201(9), 1479-1486. doi: 10.1084/jem.20050473
- Pastor, N., Weinstein, H., Jamison, E., & Brenowitz, M. (2000). A detailed interpretation of OH radical footprints in a TBP-DNA complex reveals the role of dynamics in the mechanism of sequence-specific binding. *J Mol Biol*, 304(1), 55-68. doi: 10.1006/jmbi.2000.4173
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*, 111(12), 1805-1812.
- Pisetsky, D. S., & St Clair, E. W. (2001). Progress in the treatment of rheumatoid arthritis. *Jama*, 286(22), 2787-2790.
- Plata-Salaman, C. R. (2000). Central nervous system mechanisms contributing to the cachexia-anorexia syndrome. *Nutrition*, 16(10), 1009-1012.
- Powers, S. K., Hudson, M. B., Nelson, W. B., Talbert, E. E., Min, K., Szeto, H. H., . . . Smuder, A. J. (2011). Mitochondria-targeted antioxidants protect against mechanical ventilation-induced diaphragm weakness. *Crit Care Med*, 39(7), 1749-1759. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182190b62
- Powers, S. K., Kavazis, A. N., & DeRuisseau, K. C. (2005). Mechanisms of disuse muscle atrophy: role of oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 288(2), R337-344. doi: 10.1152/ajpregu.00469.2004
- Powers, S. K., Kavazis, A. N., & McClung, J. M. (2007). Oxidative stress and disuse muscle atrophy. *J Appl Physiol* (1985), 102(6), 2389-2397. doi: 10.1152/jappphysiol.01202.2006
- Powers, S. K., Smuder, A. J., & Criswell, D. S. (2011). Mechanistic links between oxidative stress and disuse muscle atrophy. *Antioxid Redox Signal*, 15(9), 2519-2528. doi: 10.1089/ars.2011.3973
- Powers, S. K., Smuder, A. J., & Judge, A. R. (2012). Oxidative stress and disuse muscle atrophy: cause or consequence? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 15(3), 240-245. doi: 10.1097/MCO.0b013e328352b4c2
- Prevo, M. L., van 't Hof, M. A., Kuper, H. H., van Leeuwen, M. A., van de Putte, L. B., & van Riel, P. L. (1995). Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 38(1), 44-48.
- Rall, L. C., & Roubenoff, R. (2004). Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)*, 43(10), 1219-1223. doi: 10.1093/rheumatology/keh321
- Rees, M. D., Hawkins, C. L., & Davies, M. J. (2004). Hypochlorite and superoxide radicals can act synergistically to induce fragmentation of hyaluronan and chondroitin sulphates. *Biochem J*, 381(Pt 1), 175-184. doi: 10.1042/bj20040148
- Ridnour, L. A., Isenberg, J. S., Espey, M. G., Thomas, D. D., Roberts, D. D., & Wink, D. A. (2005). Nitric oxide regulates angiogenesis through a functional switch involving thrombospondin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(37), 13147-13152. doi: 10.1073/pnas.0502979102
- Roubenoff, R., Roubenoff, R. A., Cannon, J. G., Kehayias, J. J., Zhuang, H., Dawson-Hughes, B., . . . Rosenberg, I. H. (1994). Rheumatoid cachexia: cytokine-driven hypermetabolism accompanying reduced body cell mass in chronic inflammation. *J Clin Invest*, 93(6), 2379-2386. doi: 10.1172/jci117244
- Roubenoff, R., Roubenoff, R. A., Ward, L. M., Holland, S. M., & Hellmann, D. B. (1992). Rheumatoid cachexia: depletion of lean body mass in rheumatoid arthritis. Possible association with tumor necrosis factor. *J Rheumatol*, 19(10), 1505-1510.

- Rowley, D., Gutteridge, J. M., Blake, D., Farr, M., & Halliwell, B. (1984). Lipid peroxidation in rheumatoid arthritis: thiobarbituric acid-reactive material and catalytic iron salts in synovial fluid from rheumatoid patients. *Clin Sci (Lond)*, *66*(6), 691-695.
- Ryan, K. A., Smith, M. F., Jr., Sanders, M. K., & Ernst, P. B. (2004). Reactive oxygen and nitrogen species differentially regulate Toll-like receptor 4-mediated activation of NF-kappa B and interleukin-8 expression. *Infect Immun*, *72*(4), 2123-2130.
- Sanz, A., Pamplona, R., & Barja, G. (2006). Is the mitochondrial free radical theory of aging intact? *Antioxid Redox Signal*, *8*(3-4), 582-599. doi: 10.1089/ars.2006.8.582
- Sattar, N., McCarey, D. W., Capell, H., & McInnes, I. B. (2003). Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, *108*(24), 2957-2963. doi: 10.1161/01.cir.0000099844.31524.05
- Sawada, S., & Takei, M. (2005). Epstein-Barr virus etiology in rheumatoid synovitis. *Autoimmun Rev*, *4*(2), 106-110. doi: 10.1016/j.autrev.2004.08.034
- Saxne, T., Larsson, L., & Geborek, P. (2004). Results of anakinra treatment in rheumatoid arthritis patients previously treated with tumor necrosis factor alpha blockade: comment on the article by Buch et al. *Arthritis Rheum*, *50*(9), 3049-3050; author reply 3050-3041. doi: 10.1002/art.20640
- Saxne, T., Palladino, M. A., Jr., Heinegard, D., Talal, N., & Wollheim, F. A. (1988). Detection of tumor necrosis factor alpha but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum*, *31*(8), 1041-1045.
- Scevola, D., Di Matteo, A., Uberti, F., Minoia, G., Poletti, F., & Faga, A. (2000). Reversal of cachexia in patients treated with potent antiretroviral therapy. *AIDS Read*, *10*(6), 365-369, 371-365.
- Schaefferbeke, T., Vernhes, J. P., Lequen, L., Bannwarth, B., Bebear, C., & Dehais, J. (1997). Mycoplasmas and arthritides. *Rev Rhum Engl Ed*, *64*(2), 120-128.
- Schindler, R., Mancilla, J., Endres, S., Ghorbani, R., Clark, S. C., & Dinarello, C. A. (1990). Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood*, *75*(1), 40-47.
- Scott, D. L., & Kingsley, G. H. (2006). Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, *355*(7), 704-712. doi: 10.1056/NEJMct055183
- Scott, D. L., Pugner, K., Kaarela, K., Doyle, D. V., Woolf, A., Holmes, J., & Hieke, K. (2000a). The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, *39*(2), 122-132.
- Scott, D. L., Pugner, K., Kaarela, K., Doyle, D. V., Woolf, A., Holmes, J., & Hieke, K. (2000b). The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, *39*(2), 122-132.
- Scott, D. L., & Wolman, R. L. (1992). Rest or exercise in inflammatory arthritis? *Br J Hosp Med*, *48*(8), 445, 447.
- Segal, A. W. (2006). How superoxide production by neutrophil leukocytes kills microbes. *Novartis Found Symp*, *279*, 92-98; discussion 98-100, 216-109.
- Semenza, G. L. (2001). HIF-1, O(2), and the 3 PHDs: how animal cells signal hypoxia to the nucleus. *Cell*, *107*(1), 1-3.
- Shacter, E., Arzadon, G. K., & Williams, J. (1992). Elevation of interleukin-6 in response to a chronic inflammatory stimulus in mice: inhibition by indomethacin. *Blood*, *80*(1), 194-202.
- Shichikawa, K., Inoue, K., Hirota, S., Maeda, A., Ota, H., Kimura, M., . . . Tsujimoto, M. (1999). Changes in the incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Kamitonda, Wakayama, Japan, 1965-1996. *Ann Rheum Dis*, *58*(12), 751-756.
- Shine, B., de Beer, F. C., & Pepys, M. B. (1981). Solid phase radioimmunoassays for human C-reactive protein. *Clin Chim Acta*, *117*(1), 13-23.

- Silman, A. J., & Pearson, J. E. (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res, 4 Suppl 3*, S265-272.
- Singh, S., & Kanungo, M. S. (1993). Changes in expression and CRE binding proteins of the fibronectin gene during aging of the rat. *Biochem Biophys Res Commun, 193*(1), 440-445. doi: 10.1006/bbrc.1993.1643
- Smith, R., Mesiano, S., Chan, E. C., Brown, S., & Jaffe, R. B. (1998). Corticotropin-releasing hormone directly and preferentially stimulates dehydroepiandrosterone sulfate secretion by human fetal adrenal cortical cells. *J Clin Endocrinol Metab, 83*(8), 2916-2920.
- Smolen, J. S., Han, C., Bala, M., Maini, R. N., Kalden, J. R., van der Heijde, D., . . . Lipsky, P. E. (2005). Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum, 52*(4), 1020-1030. doi: 10.1002/art.20982
- Smolen, J. S., Keystone, E. C., Emery, P., Breedveld, F. C., Betteridge, N., Burmester, G. R., . . . Pavelka, K. (2007). Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis, 66*(2), 143-150. doi: 10.1136/ard.2006.061002
- Smuder, A. J., Kavazis, A. N., Hudson, M. B., Nelson, W. B., & Powers, S. K. (2010). Oxidation enhances myofibrillar protein degradation via calpain and caspase-3. *Free Radic Biol Med, 49*(7), 1152-1160. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.025
- Stavropoulos-Kalinoglou, A., Metsios, G. S., Koutedakis, Y., Nevill, A. M., Douglas, K. M., Jamurtas, A., . . . Kitas, G. D. (2007). Redefining overweight and obesity in rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis, 66*(10), 1316-1321. doi: 10.1136/ard.2006.060319
- Steinbrocker, O., Traeger, C. H., & Batterman, R. C. (1949). Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc, 140*(8), 659-662.
- Stewart, G. D., Skipworth, R. J., & Fearon, K. C. (2006). Cancer cachexia and fatigue. *Clin Med, 6*(2), 140-143.
- Stiehl, D. P., Jelkmann, W., Wenger, R. H., & Hellwig-Burgel, T. (2002). Normoxic induction of the hypoxia-inducible factor 1alpha by insulin and interleukin-1beta involves the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *FEBS Lett, 512*(1-3), 157-162.
- Suh, Y. A., Arnold, R. S., Lassegue, B., Shi, J., Xu, X., Sorescu, D., . . . Lambeth, J. D. (1999). Cell transformation by the superoxide-generating oxidase Mox1. *Nature, 401*(6748), 79-82. doi: 10.1038/43459
- Sukkar, S. G., & Rossi, E. (2004). Oxidative stress and nutritional prevention in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev, 3*(3), 199-206. doi: 10.1016/j.autrev.2003.09.002
- Summers, G. D., Deighton, C. M., Rennie, M. J., & Booth, A. H. (2008). Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford), 47*(8), 1124-1131. doi: 10.1093/rheumatology/ken146
- Svenson, K. L., Lundqvist, G., Wide, L., & Hallgren, R. (1987). Impaired glucose handling in active rheumatoid arthritis: relationship to the secretion of insulin and counter-regulatory hormones. *Metabolism, 36*(10), 940-943.
- Symmons, D., Turner, G., Webb, R., Asten, P., Barrett, E., Lunt, M., . . . Silman, A. (2002). The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century. *Rheumatology (Oxford), 41*(7), 793-800.
- Tak, P. P., Zvaifler, N. J., Green, D. R., & Firestein, G. S. (2000). Rheumatoid arthritis and p53: how oxidative stress might alter the course of inflammatory diseases. *Immunol Today, 21*(2), 78-82.

- Taysi, S., Polat, F., Gul, M., Sari, R. A., & Bakan, E. (2002). Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, *21*(5), 200-204.
- Thornton, R. D., Lane, P., Borghaei, R. C., Pease, E. A., Caro, J., & Mochan, E. (2000). Interleukin 1 induces hypoxia-inducible factor 1 in human gingival and synovial fibroblasts. *Biochem J*, *350 Pt 1*, 307-312.
- Touati, D. (1988). Transcriptional and posttranscriptional regulation of manganese superoxide dismutase biosynthesis in *Escherichia coli*, studied with operon and protein fusions. *J Bacteriol*, *170*(6), 2511-2520.
- Treuhart, P. S., & DJ, M. C. (1971). Synovial fluid pH, lactate, oxygen and carbon dioxide partial pressure in various joint diseases. *Arthritis Rheum*, *14*(4), 475-484.
- Turesson, C., Schaid, D. J., Weyand, C. M., Jacobsson, L. T., Goronzy, J. J., Petersson, I. F., . . . Matteson, E. L. (2006). Association of HLA-C3 and smoking with vasculitis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, *54*(9), 2776-2783. doi: 10.1002/art.22057
- Uchiyama, T., Engelman, R. M., Maulik, N., & Das, D. K. (2004). Role of Akt signaling in mitochondrial survival pathway triggered by hypoxic preconditioning. *Circulation*, *109*(24), 3042-3049. doi: 10.1161/01.cir.0000130647.29030.90
- Uz, E., Oktem, F., Yilmaz, H. R., Uzar, E., & Ozguner, F. (2005). The activities of purine-catabolizing enzymes and the level of nitric oxide in rat kidneys subjected to methotrexate: protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Mol Cell Biochem*, *277*(1-2), 165-170. doi: 10.1007/s11010-005-5875-x
- Uzar, E., Sahin, O., Koyuncuoglu, H. R., Uz, E., Bas, O., Kilbas, S., . . . Songur, A. (2006). The activity of adenosine deaminase and the level of nitric oxide in spinal cord of methotrexate administered rats: protective effect of caffeic acid phenethyl ester. *Toxicology*, *218*(2-3), 125-133. doi: 10.1016/j.tox.2005.10.014
- Valko, M., Morris, H., & Cronin, M. T. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*, *12*(10), 1161-1208.
- Valko, M., Morris, H., Mazur, M., Rapt, P., & Bilton, R. F. (2001). Oxygen free radical generating mechanisms in the colon: do the semiquinones of vitamin K play a role in the aetiology of colon cancer? *Biochim Biophys Acta*, *1527*(3), 161-166.
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*, *160*(1), 1-40. doi: 10.1016/j.cbi.2005.12.009
- van der Heijden, I. M., Wilbrink, B., Tchetverikov, I., Schrijver, I. A., Schouls, L. M., Hazenberg, M. P., . . . Tak, P. P. (2000). Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. *Arthritis Rheum*, *43*(3), 593-598. doi: 10.1002/1529-0131(200003)43:3<593::aid-anr16>3.0.co;2-1
- van Zeben, D., Hazes, J. M., Vandenbroucke, J. P., Dijkmans, B. A., & Cats, A. (1990). Diminished incidence of severe rheumatoid arthritis associated with oral contraceptive use. *Arthritis Rheum*, *33*(10), 1462-1465.
- Vane, J., & Botting, R. (1987). Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Faseb j*, *1*(2), 89-96.
- Vasanthi, P., Nalini, G., & Rajasekhar, G. (2009). Status of oxidative stress in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*, *12*(1), 29-33. doi: 10.1111/j.1756-185X.2009.01375.x
- Vassalli, P. (1992). The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Annu Rev Immunol*, *10*, 411-452. doi: 10.1146/annurev.iy.10.040192.002211
- Venkatraman, J. T., & Chu, W. C. (1999). Effects of dietary omega-3 and omega-6 lipids and vitamin E on serum cytokines, lipid mediators and anti-DNA antibodies in a mouse model for rheumatoid arthritis. *J Am Coll Nutr*, *18*(6), 602-613.

- Verhoeven, A. C., Boers, M., & Tugwell, P. (1998). Combination therapy in rheumatoid arthritis: updated systematic review. *Br J Rheumatol*, *37*(6), 612-619.
- Vezmar, S., Becker, A., Bode, U., & Jaehde, U. (2003). Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. *Chemotherapy*, *49*(1-2), 92-104. doi: 69773
- Walsmith, J., Abad, L., Kehayias, J., & Roubenoff, R. (2004). Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, *31*(1), 23-29.
- Walsmith, J., & Roubenoff, R. (2002). Cachexia in rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol*, *85*(1), 89-99.
- Weinblatt, M., Combe, B., Covucci, A., Aranda, R., Becker, J. C., & Keystone, E. (2006). Safety of the selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs: A one-year randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum*, *54*(9), 2807-2816. doi: 10.1002/art.22070
- Weinblatt, M., Schiff, M., Goldman, A., Kremer, J., Luggen, M., Li, T., . . . Becker, J. C. (2007). Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*, *66*(2), 228-234. doi: 10.1136/ard.2006.055111
- Westhovens, R., Nijs, J., Taelman, V., & Dequeker, J. (1997). Body composition in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*, *36*(4), 444-448.
- Weyand, C. M., Hicok, K. C., Conn, D. L., & Goronzy, J. J. (1992). The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, *117*(10), 801-806.
- Whidden, M. A., McClung, J. M., Falk, D. J., Hudson, M. B., Smuder, A. J., Nelson, W. B., & Powers, S. K. (2009). Xanthine oxidase contributes to mechanical ventilation-induced diaphragmatic oxidative stress and contractile dysfunction. *J Appl Physiol* (1985), *106*(2), 385-394. doi: 10.1152/jappphysiol.91106.2008
- Whidden, M. A., Smuder, A. J., Wu, M., Hudson, M. B., Nelson, W. B., & Powers, S. K. (2010). Oxidative stress is required for mechanical ventilation-induced protease activation in the diaphragm. *J Appl Physiol* (1985), *108*(5), 1376-1382. doi: 10.1152/jappphysiol.00098.2010
- Wilder, R. L. (1994). Hypothesis for retroviral causation of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*, *6*(3), 295-299.
- Wilson, K., & Goldsmith, C. H. (1999). Does smoking cause rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*, *26*(1), 1-3.
- Wingrave, S. J., Kay, C. R., & Vessey, M. P. (1979). Oral contraceptives and diabetes mellitus. *Br Med J*, *1*(6155), 23.
- Winick, M. (1979). Nutrition and aging. *J Med Soc N J*, *76*(3), 216-217.
- Winrow, V. R., Winyard, P. G., Morris, C. J., & Blake, D. R. (1993). Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction. *Br Med Bull*, *49*(3), 506-522.
- Winyard, P. G., Tatzber, F., Esterbauer, H., Kus, M. L., Blake, D. R., & Morris, C. J. (1993). Presence of foam cells containing oxidised low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, *52*(9), 677-680.
- Wong, P., Cuello, C., Bertouch, J. V., Roberts-Thomson, P. J., Ahern, M. J., Smith, M. D., & Youssef, P. P. (2000). The effects of pulse methylprednisolone on matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, *39*(10), 1067-1073.
- Yakes, F. M., & Van Houten, B. (1997). Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *94*(2), 514-519.

- Yamanishi, Y., Boyle, D. L., Rosengren, S., Green, D. R., Zvaifler, N. J., & Firestein, G. S. (2002). Regional analysis of p53 mutations in rheumatoid arthritis synovium. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *99*(15), 10025-10030. doi: 10.1073/pnas.152333199
- Zhang, L., Kimball, S. R., Jefferson, L. S., & Shenberger, J. S. (2009). Hydrogen peroxide impairs insulin-stimulated assembly of mTORC1. *Free Radic Biol Med*, *46*(11), 1500-1509. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.001
- Zhou, J., Schmid, T., & Brune, B. (2003). Tumor necrosis factor-alpha causes accumulation of a ubiquitinated form of hypoxia inducible factor-1alpha through a nuclear factor-kappaB-dependent pathway. *Mol Biol Cell*, *14*(6), 2216-2225. doi: 10.1091/mbc.E02-09-0598
- Zink, A., Listing, J., Kary, S., Ramlau, P., Stoyanova-Scholz, M., Babinsky, K., . . . Rau, R. (2005). Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis*, *64*(9), 1274-1279. doi: 10.1136/ard.2004.031476
- Zouki, C., Jozsef, L., Ouellet, S., Paquette, Y., & Filep, J. G. (2001). Peroxynitrite mediates cytokine-induced IL-8 gene expression and production by human leukocytes. *J Leukoc Biol*, *69*(5), 815-824.

Παράρτημα 1: Έντυπο συναίνεσης δοκιμαζόμενου σε ερευνητική εργασία

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Επίδραση του οξειδωτικού στρες στην καχεξία σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα

Επιστημονικός υπεύθυνος – επιβλέπων:

Τζαμούρτας Αθανάσιος, επίκουρος καθηγητής στη Βιοχημεία της άσκησης, ΤΕΦΑΑ Τρικάλων, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Κύρια ερευνήτρια - φοιτήτρια:

Μπουροκόστα Ζωή, μεταπτυχιακή φοιτήτρια ΤΕΦΑΑ Τρικάλων, ειδικευόμενη ιατρός Ρευματολογίας νοσοκομείου Ευαγγελισμός.

Τηλ.επικοινωνίας: 6944690327, 210-7253202,

Email επικοινωνίας: mpourokostazoi@yahoo.gr

Σκοπός της ερευνητικής εργασίας

Σκοπός της μελέτης είναι να μελετηθεί η επίπτωση της φλεγμονής στο οξειδωτικό στρες σε ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα (ΡΑ) και ο συσχετισμός του οξειδωτικού στρες με διαδικασίες απώλειας μυϊκής μάζας.

1. Διαδικασία μετρήσεων

Οι συμμετέχοντες θα είναι ασθενείς με Ρευματοειδή Αρθρίτιδα ,οι οποίοι νοσηλεύονται στη Ρευματολογική μονάδα του νοσοκομείου «ο Ευαγγελισμός». Η μέση διάρκεια νοσηλείας είναι δύο εβδομάδες. Κατά την διάρκεια αυτή οι ασθενείς υποβάλλονται σε καθημερινές αιμοληψίες και έλεγχο της κλινικής τους εικόνας

Κλινικές εξετάσεις: Γίνονται καθημερινά ακρόαση πνευμόνων,εξέταση καρδιαγγειακού συστήματος, ψηλάφηση κοιλιακής χώρας,εξέταση μυοσκελετικού συστήματος.

Δραστηριότητα ασθένειας: Disease activity score 28 (DAS28): η εξέταση αξιολογεί τον αριθμό των αρθρώσεων ενός ασθενή, που είναι ευαίσθητες ή είναι οιδηματώδεις. Αποτελεί δείκτη ενεργότητας της νόσου τις τελευταίες 7 ημέρες.

Health assessment questionnaire: το ερωτηματολόγιο αξιολογεί τη δυνατότητα των ασθενών να πραγματοποιήσουν καθημερινές δραστηριότητες. Η κλίμακα περιλαμβάνει 20 θέματα, όπου το καθένα ανάλογα με τη σοβαρότητά του, βαθμολογείται σε κλίμακα τεσσάρων διαβαθμίσεων (από το 0 έως το 3).

Σωματομετρία: Βάρος, ύψος, και δείκτης σωματικής μάζας θα μετρηθούν στους ασθενείς. Επίσης, η σωματοδομή τους (σωματικό λίπος, μυϊκή μάζα) θα αξιολογηθεί με τη χρήση της μεθόδου των δερματοπτυχών στην αρχή και το τέλος της νοσηλείας τους

Αιματολογικές μετρήσεις: Θα πραγματοποιηθεί συλλογή δειγμάτων αίματος (10 ml) κάτω από άσηπτες συνθήκες από τη μεσοβασιλική φλέβα σε τρεις περιόδους: στην αρχή της νοσηλείας, μετά από μια εβδομάδα και στο τέλος της νοσηλείας. Ολικό αίμα και ορός θα χρησιμοποιηθούν για της εξέταση των παρακάτω δεικτών:

Δείκτες φλεγμονής C-reactive protein, ΤΚΕ, IL-1, IL-6. TNF-a.

Δείκτες οξειδωτικού stress:Ανηγμένη και οξειδωμένη γλουταθειόνη, TBARS, πρωτεϊνικά καρβονύλια, καταλάση, TAC, ουρικό οξύ, χολερυθρίνη

Μυϊκή καταστροφή: πρωτεϊνουρία,κρεατινίνη, κρεατινική κινάση

2. Κίνδυνοι και ενοχλήσεις

Δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών. Παρ' όλα αυτά υπάρχει πρόβλεψη πρώτων βοηθειών και εκπαιδευμένο προσωπικό για κάθε ενδεχόμενο.

3. Προσδοκώμενες ωφέλειες

Μια παράπλευρη επιπλοκή της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας, είναι η «Ρευματοειδής Καχεξία (ΡΚ), η οποία λόγω της σημαντικής απώλειας μυικής μάζας έχει συνδεθεί με σημαντική μείωση της μυικής δύναμης, της κινητικότητας, και της ποιότητας ζωής, αλλά και με αυξημένη θνησιμότητα. Στην παρούσα έρευνα προτείνουμε να ερευνησουμε τον πιθανό συσχετισμό του οξειδωτικού στρες με την ΡΚ. Οι πληροφορίες που θα πάρουμε από την έρευνα μπορεί να βοηθήσουν στον σχεδιασμό παρεμβάσεων κατά της απώλειας μυικής μάζας σε ασθενείς με ΡΑ.

4. Δημοσίευση δεδομένων – αποτελεσμάτων

Η συμμετοχή σου στην έρευνα συνεπάγεται ότι συμφωνείς με τη δημοσίευση των δεδομένων και των αποτελεσμάτων της, με την προϋπόθεση ότι οι πληροφορίες θα είναι ανώνυμες και δε θα αποκαλυφθούν τα ονόματα των συμμετεχόντων. Τα δεδομένα που θα συγκεντρωθούν θα κωδικοποιηθούν με αριθμό, ώστε το όνομα σου δε θα φαίνεται πουθενά.

5. Πληροφορίες

Μη διστάσεις να κάνεις ερωτήσεις γύρω από το σκοπό ή/και τον τρόπο πραγματοποίησης της εργασίας. Αν έχεις κάποιες αμφιβολίες ή ερωτήσεις, ζήτησέ μας να σου δώσουμε πρόσθετες εξηγήσεις.

6. Ελευθερία συναίνεσης

Η άδειά σου να συμμετάσχεις στην εργασία είναι εθελοντική. Είσαι ελεύθερος να μην συναινέσεις ή να διακόψεις τη συμμετοχή σου όποτε επιθυμείς.

Διάβασα το έντυπο αυτό και κατανοώ τις διαδικασίες που θα εκτελέσω. Συναινώ να συμμετέχω στην εργασία.

Ημερομηνία: __/__/__

Όνοματεπώνυμο και
υπογραφή συμμετέχοντος

Όνοματεπώνυμο και
υπογραφή παρατηρητή

Υπογραφή ερευνητή

Παράρτημα 2: Χαρακτηριστικά της νόσου

Όν/μο:..... Ηλικία..... Ημ/γία:.....
 Αγωγή:.....

Σημειώστε την απάντησή που περιγράφει την συνήθη ικανότητά σας ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΕΡΑΣΜΕΝΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ

HAQ =

Μπορείτε να:

Χωρίς ΚΑΜΙΑ Δυσκολία (0) Με ΜΙΚΡΗ Δυσκολία (1) Με ΜΕΓΑΛΗ Δυσκολία(2) ΑΝΙΚΑΝΟΣ να το κάνω (3)

-Ντυθείτε μόνος/η, να δέσετε τα κορδόνια σας και να κουμπωθείτε;

 * *

-Ξαπλώσετε και να σηκωθείτε από το κρεβάτι;

 * *

-Σηκώσετε ένα γεμάτο φλιτζάνι στο στόμα σας;

 * *

-Περπατήσετε σε επίπεδο έδαφος;

* *

-Πλύνετε και σκουπίσετε το σώμα σας;

 * *

-Σκύψετε για να πάρετε ένα ρούχο από το πάτωμα;

 * *

-Ανοίξετε και να κλείσετε τις βρύσες;

 * *

-Μπείτε και να βγείτε από το αυτοκίνητο;

* *

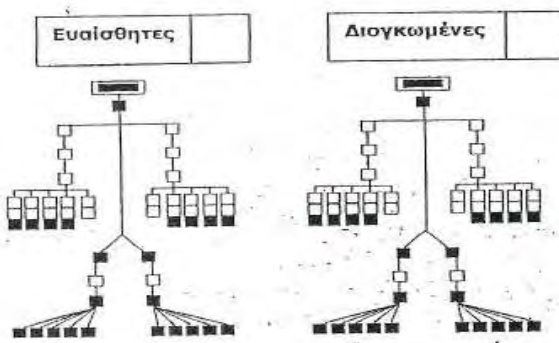
1/0,13 2/0,25 3/0,38 4/0,5 5/0,63 6/0,75 7/0,88 8/1,0 9/1,13 10/1,25 11/1,38 12/1,5 13/1,63
 14/1,75 15/1,88 16/2,0 17/2,13 18/2,25 19/2,38 20/2,5 21/2,63 22/2,75 23/2,88 24/3,0

VAS =

Πόσο πόνο είχατε λόγω των αρθρικών σας;

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
 Καθόλου πόνος ----- Ο χειρότερος δυνατός πόνος

DAS28 =



Δραστηριότητα νόσου

HAQ TKE CRP VAS DAS28

X-ray: χέρια /πόδια
 Διαβρώσεις Όχι Ναι
 Επιδείνωση συγκριτικά με προηγούμενη εκτίμηση
 Όχι Ναι

Διάγνωση και έτος έναρξης συμπτ/γίας:

ΡΑ Ημερομηνία:...../...../.....