

Η Καρδιαγγειακή νόσος στο σύνδρομο Sjogren

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	σελ. 4
Abstract.....	σελ.5
Εισαγωγή.....	σελ.6

Κεφάλαιο 1^ο

1. Κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Sjogren.....	σελ.7
1.1. Παθοφυσιολογία του συνδρόμου Sjogren.....	σελ.8- 10
1.2. Φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren.....	σελ.10- 11
1.3. Αγωγή με βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren.....	σελ.11
1.3.1. Παράγοντες στόχευσης B- κυττάρων.....	σελ.12
1.3.2. Θεραπείες κατά του κυτταρικού μηχανισμού παρουσίασης αντιγόνου και των συνδιεγερτικών μορίων.....	σελ.12
1.3.3. IFN αντι- IFN στοχευμένες θεραπείες.....	σελ.13
1.3.4. Αντι- TNF-α παράγοντες.....	σελ.13

Κεφάλαιο 2^ο

2. Καρδιαγγειακά νοσήματα.....	σελ.14
2. 1. Καρδιαγγειακή νόσος και αυτοάνοσα νοσήματα.....	σελ.14
2.2. Στεφανιαία νόσος και σύνδρομο Sjogren.....	σελ.14
2.3. Πρώιμη αρτηριοσκλήρυνση.....	σελ.15
2.4. Κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.....	σελ.15
2.4.1. Διαταραχές λιπιδίων.....	σελ.16
2.4.2. Υπέρταση.....	σελ.16- 17
2.4.3.Σακχαρώδης διαβήτης.....	σελ.17
2.4.4. Μεταβολικό σύνδρομο.....	σελ.17
2.4.5.Κάπνισμα.....	σελ.18

2.5. Η αιτιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren..... σελ.18

2.6. Δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της ελαστικότητας των αγγείων..... σελ.19

2.6.1. Μέτρηση αορτικού σφυγμικού κύματος (PWV)..... σελ.19

2.6.2. Μέτρηση του πάχους του μέσου όρου των αγγείων (IMT)..... σελ.19

Κεφάλαιο 3^ο

3. Ο ρόλος της ανοσολογικής δυσλειτουργίας..... σελ.20

3.1. Ο ρόλος της φλεγμονής στην παθογένεση της αρτηριοσκλήρυνσης..... σελ.20- 21

3.2. Ο ρόλος της φλεγμονής στο σύνδρομο Sjogren..... σελ.21

3.3. Ανοσολογικοί παράγοντες που οδηγούν σε ενδοθηλιακή κυτταρική βλάβη..... σελ.21-22

Κεφάλαιο 4^ο

4. Αθηρωματική νόσος των καρωτίδων αρτηριών..... σελ.22- 23

4.1. Παθοφυσιολογία της συμπτωματικής καρωτιδικής νόσου..... σελ.23

4.2. Η βιταμίνη D και η σχέση με τα αυτοάνοσα νοσήματα..... σελ.23

4.3. Ο ρόλος της βιταμίνης D στην αρτηριοσκλήρυνση της καρωτίδας αρτηρίας..... σελ.23- 24

Βιβλιογραφία..... σελ.25- 29

Περίληψη

Το σύνδρομο Sjogren είναι μια αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από λεμφοκυτταρική διήθηση των εξωκρινών αδένων. Στις παρακάτω ενότητες θα συζητηθούν η παθοφυσιολογία, οι κλινικές εκδηλώσεις, η φαρμακευτική αγωγή και η καρδιαγγειακή νόσος που σχετίζεται με το σύνδρομο.

Λέξεις – κλειδιά: Σύνδρομο Sjogren, καρδιαγγειακή νόσος, πρόωρη αρτηριοσκλήρυνση.

Abstract

Sjogren's syndrome is an autoimmune disease which is characterized by the lymphocyte infiltration of the exocrine glands. In the following sections will be discussed the pathophysiology, clinical manifestations, medication and cardiovascular disease associated with the syndrome.

Key- words: Sjogren's syndrome, cardiovascular disease, premature atherosclerosis.

Εισαγωγή

Το σύνδρομο Sjogren ή αυτοάνοση επιθηλίτιδα είναι μια συστηματική νόσος που σε αρχικά στάδια εμφανίζεται με συμπτώματα ξηροφθαλμίας και ξηροστομίας λόγω φλεγμονής των δακρυϊκών και των σιελογόνων αδένων. Εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες μέσης ηλικίας με αναλογία μεγαλύτερη από τους άνδρες (9:1). Διακρίνεται σε δύο τύπους στο πρωτοπαθές και στο δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren. **(Baer AN, 2018)**

Στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren δεν υπάρχει άλλη συστηματική αυτοάνοση νόσος πέρα από τα κυριότερα συμπτώματα του συνδρόμου ενώ το δευτεροπαθές συνυπάρχει και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σκληρόδερμα. **(Yoshimi, 2012)**

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη αιτιολογία για την αυτοάνοση επιθηλίτιδα, υπάρχουν όμως αιτιολογικοί παράγοντες που είναι πιθανό να συμμετέχουν στην παθογένεση του συνδρόμου. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι γενετικοί, περιβαλλοντικοί (λοιμώξεις, ιοί) φυλετικοί ή ορμονικοί.

Η πρόγνωση του συνδρόμου Sjogren είναι καλή. Ωστόσο, η χρονιότητα της νόσου επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών. Η ανάπτυξη λεμφώματος αποτελεί τη βασική αιτία χαμηλού προσδόκιμου ζωής. Η αντιμετώπιση εστιάζεται περισσότερο στα συμπτώματα του ασθενή και όχι στη θεραπευτική αγωγή που θα ακολουθήσει. **(Singh AG, 2016)**

Κεφάλαιο 1^ο

1. Κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου Sjogren

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου Sjogren μπορούν να χωριστούν σε μεγάλο βαθμό σε εκείνα που σχετίζονται με την εξωκρινή δυσλειτουργία (αδενικές εκδηλώσεις) και εκείνα που επηρεάζουν άλλα όργανα εκτός από τους εξωκρινείς αδένες (εξωαδενικές ή συστηματικές εκδηλώσεις). Παρά τις δυσμενείς επιδράσεις στην ποιότητα της ζωής, στους περισσότερους ασθενείς με σύνδρομο Sjögren, το προσδόκιμο επιβίωσης δεν αλλάζει. (**Singh , 2016**)

Οι σημαντικότερες αδενικές εκδηλώσεις στο σύνδρομο Sjogren είναι η ξηροφθαλμία, η ξηροστομία και η διόγκωση των παρωτίδων. Η καταστροφή του αδενικού επιθηλίου οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή των Β και Τ-λεμφοκυττάρων που δημιουργούν αντισώματα κατά των μουσκαρινικών υποδοχέων και οδηγούν στην ξηροφθαλμία και στην ξηροστομία. Η ξηροφθαλμία εκδηλώνεται ως η αίσθηση ξένου σώματος ή τον καύσο ή τον πόνο των ματιών, η οποία οφείλεται στη μειωμένη έκκριση των δακρύων. Σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren έχει παρατηρηθεί χρόνιος ερεθισμός και καταστροφή του επιθηλίου του επιπεφυκότος, του κερατοειδούς και του βολβού στο 95% των ασθενών.

Η ξηροστομία εκδηλώνεται ως η δυσκολία όταν μιλάει για παρατεταμένες χρονικές περιόδους και η δυσκαταποσία των τροφών. Αυτοί οι ασθενείς είναι επιρρεπείς στις στοματικές λοιμώξεις, στην τερηδόνα και στις μυκητιασικές λοιμώξεις στο 90% των ασθενών.

Τέλος, έχει παρατηρηθεί σε αυτούς ασθενείς αμφοτερόπλευρη, σταθερή ως προς τη ψηλάφηση και ασυμπτωματική διόγκωση των παρωτίδων και περιλαμβάνει ένα από τα κύρια συμπτώματα του λεμφώματος σε ποσοστό 50%.^[10]

Ωστόσο, ένας μικρός αλλά σημαντικός αριθμός περιπτώσεων (5% -10%) περιπλέκεται από παθολογία ανοσοσυμπλεγμάτων και λεμφοειδική νεοπλασία, τα οποία συνδέονται με υψηλή θνησιμότητα (αύξηση κατά 3,25 φορές σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό).(Singh, 2016) Εκτός από τις συστηματικές εκδηλώσεις, η εύκολη κόπωση είναι ένα από τα συχνότερα συμπτώματα που συμβαίνουν στο 70% των ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren. Αυτοί οι ασθενείς συνήθως αναφέρουν λειτουργική αναπηρία και αυξημένη ανάγκη ανάπαυσης. Άλλες πιο συχνές συστηματικές εκδηλώσεις είναι η αρθραλγία, το σύνδρομο Raynaud και τα καρδιαγγειακά νοσήματα που οφείλονται στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των αγγείων. (Bowman, 2010)

1.1. Παθοφυσιολογία του συνδρόμου Sjogren

Ο μηχανισμός με τον οποίο αναπτύσσεται το σύνδρομο Sjogren δεν είναι σαφής. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που φαίνεται να συμβάλλουν στην εξέλιξη της νόσου που εστιάζονται στο ρόλο των επιθηλιακών και δενδριτικών κυττάρων, της ιντερφερόνης-α, των κυτοκινών, των T- λεμφοκυττάρων και του παράγοντα ενεργοποίησης των B- κυττάρων (BAFF).

Ουσιαστικά με την παρουσία της γενετικής και περιβαλλοντικής προδιάθεσης τα αδενικά επιθηλιακά κύτταρα απορρυθμίζονται και απελευθερώνουν χημειοκίνες και μόρια προσκόλλησης. Αυτό προκαλεί τη μετανάστευση των δενδριτικών κυττάρων και λεμφοκυττάρων στους αδένες. Τα δενδριτικά κύτταρα στους αδένες παράγουν υψηλά επίπεδα ιντερφερονών (IFN), που προκαλούν περαιτέρω κατακράτηση λεμφοκυττάρων στους ιστούς και την επακόλουθη ενεργοποίησή τους. Το BAFF προάγει την ανώμαλη ωρίμανση των B- κυττάρων, οδηγώντας στο σχηματισμό αυτοάνοσων κυττάρων τα οποία εκκρίνουν αυτοαντισώματα τοπικά. (Voulgarelis, 2010)

Ο ρόλος των επιθηλιακών κυττάρων

Τα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων εμφανίζονται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επαγωγή και διαίωνιση φλεγμονωδών διεργασιών σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren. Αν και δεν ταξινομούνται ως κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο, φαίνεται να εκφράζουν χαρακτηριστικά που απαιτούνται για να λειτουργήσουν ως ένα. Η αναπροσαρμογή του μορίου πρόσφυσης CD54 / ICAM-1 καθώς και των CD40 και MHC-I στα επιθηλιακά κύτταρα και η παρουσία λειτουργικών μορίων TLR2, -3 και -4 σε αυτά τα κύτταρα τους επιτρέπουν να δρουν ως κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο. Αυτό υποδηλώνει την εγγενή ενεργοποίηση των επιθηλιακών κυττάρων στο σύνδρομο Sjogren και υποστηρίζει το ρόλο τους στην παθοφυσιολογία της διαταραχής. (Spachidou, 2007)

Ο ρόλος των δενδριτικών κυττάρων και της ιντερφερόνης-άλφα (IFN-α)

Τα δενδριτικά κύτταρα και η ιντερφερόνη-άλφα (IFN-α) φαίνεται ότι επηρεάζουν την παθογένεση του συνδρόμου Sjogren. Τα αυξημένα επίπεδα των δενδριτικών κυττάρων και η αύξηση των επαγόμενων γονιδίων IFN ανιχνεύονται σε σιελογόνους αδένες ασθενών με σύνδρομο Sjogren. Τα δενδριτικά κύτταρα μεταφέρονται από το αίμα προς τους σιελογόνους αδένες όπου εκκρίνουν αυξημένες ποσότητες INF- α. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί την ανώμαλη κατακράτηση των λεμφοκυττάρων στους ιστούς των αδένων και την επακόλουθη ενεργοποίηση αυτών των λεμφοκυττάρων. **(Hjelmervik, 2005)**

Ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων

Η αδενική διήθηση των σιελογόνων και δακρυϊκών αδένων προκαλεί επιθηλιακή καταστροφή, ένα από τα σημαντικότερα ανοσοπαθολογικά γεγονότα, που στη συνέχεια οδηγεί στην αντικατάσταση του ιστού του αδένα από μονοπύρηννα κύτταρα. Τα CD4 + T λεμφοκύτταρα περιλαμβάνουν την πλειονότητα της αδενικής διήθησης στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren. Αυτά τα κύτταρα καταστρέφουν τα επιθηλιακά κύτταρα χρησιμοποιώντας δύο κύριες οδούς: απόπτωση και έκκριση περφορίνης-γραινζύμης από πληθυσμό των κυτταροτοξικών T κυττάρων.^[13] Η κυτταροτοξική δραστηριότητα των ενεργοποιημένων T κυττάρων θα μπορούσε να συσχετισθεί με την έκφραση του CD11c μορίου στην πλειονότητα των T λεμφοκυττάρων σε αλλοιώσεις των σιελογόνων σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren. Αυτά τα μόρια, που συνήθως υπάρχουν σε μονοκύτταρα, μακροφάγα και B λεμφοκύτταρα, μπορεί να είναι ο παράγοντας που επιτρέπει σε αυτά τα κύτταρα να προσκολληθούν σε επιθηλιακά κύτταρα και να επάγουν κυτταροτοξική δράση. **(Kantor, 1995)**

Ο ρόλος των κυτοκινών

Οι κυτοκίνες που εκκρίνονται από τα κύτταρα T που διεισδύουν στους αδένες παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου. Αυτές οι κυτοκίνες περιλαμβάνουν κυτοκίνες TH1 όπως η ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), η ιντερλευκίνη-2 (IL-2), η ιντερλευκίνη-10 (IL-10) και η ιντερλευκίνη-6.^[16] Σε μελέτες που διεξήχθησαν διαπιστώθηκε ότι οι ανοσολογικές αποκρίσεις επηρεάζονταν από την ισορροπία μεταξύ των κυτοκινών τύπου 1 και του τύπου 2. Οι κυτοκίνες που παράγονται από τα βοηθητικά κύτταρα TH2 κυριαρχούν στις πρώιμες βλάβες του συνδρόμου Sjogren, ενώ οι κυτοκίνες βοηθητικών κυττάρων TH1 συσχετίζονται με τα μεταγενέστερα στάδια της διαταραχής. **(Mitsias, 2002)**

Ο ρόλος του παράγοντα ενεργοποίησης των κυττάρων B (BAFF)

Ο παράγοντας ενεργοποίησης των B-λεμφοκυττάρων (BAFF) είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής που εμπλέκεται στην έναρξη και τη διαιώνιση της δυσλειτουργίας των B-κυττάρων, που συνήθως παρατηρείται στο σύνδρομο Sjogren.^[12] Η έκφραση του BAFF σε δευτερογενή λεμφοειδή ιστό είναι απαραίτητη για την επιβίωση των ώριμων B-κυττάρων. Το BAFF παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόκληση απόπτωσης σε αυτοαντιδραστικά B-κύτταρα σε διακριτά σημεία ελέγχου κατά την ωρίμανση των B-κυττάρων. **(Batten, 2000)**

Μελέτες δείχνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα BAFF ελαττώνουν την δράση των B κυττάρων με την απομάκρυνση των αυτοαντιδρώντων B-κυττάρων από την υποτονική απόπτωση. Ενισχύει τη σηματοδότηση των B κυττάρων και προάγει την ωρίμανση και τη διαφοροποίησή τους σε κύτταρα πλάσματος που εκκρίνουν αυτοαντισώματα. Επομένως, η παραγωγή BAFF μπορεί να είναι ένα σημαντικό γεγονός στην αυτοανοσία. **(Thorn, 2010)**

Τα επίπεδα BAFF του πλάσματος σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren σχετίζονται με αυξημένη παρουσία αυτοαντισωμάτων, συμπεριλαμβανομένου του αντι-SSA / SSB. Αυτό υποδηλώνει το ρόλο της στην ενεργοποίηση αυτοαντιδρώντων B-κυττάρων και στη διαμόρφωση του επιπέδου παραγωγής αυτοαντισωμάτων. **(Marrone, 2003)**

1.2. Φαρμακευτική αγωγή σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren

Στους περισσότερους ασθενείς, ο κύριος στόχος της θεραπείας είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής με την αντιμετώπιση της ξηροφθαλμίας, της ξηροστομίας αλλά και της κόπωσης που προκαλούν τα χρόνια συμπτώματα. Ταυτόχρονα, αυτό είναι ένα πολύ δύσκολο έργο για τους γιατρούς, καθώς οι επιλογές θεραπείας που βασίζονται σε στοιχεία είναι σπάνιες και οι περισσότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι μόνο συμπτωματικές. Η εκπαίδευση των ασθενών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο εστιάζοντας στη συμμόρφωση με τους κανόνες στοχεύοντας σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. υγρασία του αέρα), πρόληψη (π.χ. φθοριούχο για την πρόληψη της τερηδόνας, διακοπή του καπνίσματος) και αποφυγή παραγόντων που αυξάνουν την κόπωση (υγιεινή ύπνου) καθώς και φυσική κατάσταση (αερόβια κατάρτιση αντοχής για την καταπολέμηση της κόπωσης).

Υπάρχουν διάφορα υποκατάστατα δακρύων που είναι διαθέσιμα για τη θεραπεία της ξηροφθαλμίας. Η σύνθεση των υποκατάστατων δακρύων ποικίλλει ανάλογα με τη σύνθετη φυσιολογία των τριών στρώσεων προφθαλμικής μεμβράνης δακρύων. Η

αντικατάσταση του όγκου δακρύων με τεχνητά δάκρυα είναι το μεγαλύτερο χρησιμοποιούμενο μέτρο στη θεραπεία του ξηρού οφθαλμού. Το γαλάκτωμα κυκλοσπορίνης Α, σε συγκεντρώσεις 0,05%, αποδείχθηκε ωφέλιμο, λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης της.

Η ξηροστομία αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση της πιλοκαρπίνης και της σεβιμελίνης. Επίσης για την αντιμετώπιση πέρα από τη φαρμακευτική αγωγή που δίνεται μπορεί ο ασθενής να χρησιμοποιεί καραμέλες και τσίχλες χωρίς ζάχαρη καθώς είναι εκκριματικοί παράγοντες. Για τη συστηματική θεραπεία της ξηροστομίας χρησιμοποιούνται οι μουσκαρινικοί αγωνιστές πιλοκαρπίνη και σεβιμελίνη που έχουν δοκιμαστεί επιτυχώς σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren. Διεγείρουν την αδενική έκκριση και έχουν αποδειχθεί ότι είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί σε ασθενείς με υπολειμματική εκκριτική λειτουργία. Η πιλοκαρπίνη, σε ημερήσια δόση των 20mg έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα της ξηροστομίας και αυξάνει την παραγωγή του σάλιου. Παρόμοια δράση έχει και η σεβιμελίνη με ημερήσια δόση 30-60mg. **(Claudio Vitali, 2010)**

1.3. Αγωγή με βιολογικούς παράγοντες σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren

Η απόφαση για εντατικοποίηση της θεραπείας εξαρτάται από την ενεργότητα της νόσου και των οργάνων που εμπλέκονται. Ωστόσο, οι λίγες μελέτες που αξιολογούν τη χρήση συμβατικών αντιρευματικών φαρμάκων τροποποίησης της νόσου (DMARDs) ή βιολογικών παραγόντων σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren δεν παρείχαν αποδεικτικά στοιχεία που να υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητά τους.

Οι αποφάσεις θεραπείας βασίζονται συχνά σε εμπειρίες με σχετικές οντότητες ρευματικής νόσου, όπως συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα. Αναλογικά με άλλες διαταραχές συνδετικού ιστού, η υδροξυχλωροκίνη είναι ένας παράγοντας με ευνοϊκό προφίλ παρενεργειών. Είναι φάρμακο επιλογής για διάφορες ήπιες έως μέτριες συστηματικές εκδηλώσεις, όπως αρθραλγία, αρθρίτιδα, δερματικές αλλοιώσεις και κόπωση. Άλλοι παράγοντες που χρησιμοποιούνται για την περίπτωση αυτών των ασθενών είναι οι παράγοντες στόχευσης B- κυττάρων, θεραπείες κατά του κυτταρικού μηχανισμού παρουσίασης αντιγόνου και των συνδιεγερτικών μορίων, IFN και αντι- IFN στοχευμένες θεραπείες, αντι-TNF-α παράγοντες. **(Nicholas Holdgate, 2016)**

1.3.1. Παράγοντες στόχευσης B- κυττάρων

Η στόχευση των B κυττάρων είναι μια λογική θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren, όπου η υπερδραστηριότητα των B – κυττάρων πιστεύεται ότι είναι ένας σημαντικός παθογενετικός παράγοντας. Το Rituximab ήταν το πρώτο μονοκλωνικό αντίσωμα αντι- B- κυττάρου που εγκρίθηκε για τη θεραπεία λεμφωμάτων B- κυτταρικής αρχής. Λειτουργεί αποκλείοντας τον CD20 B – λεμφοκυτταρικό υποδοχέα που οδηγεί σε μείωση των B – κυττάρων στο περιφερικό αίμα.

Στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren τα B- κύτταρα διεισδύουν στον αδενικό ιστό με τη συνεργασία των στρωματικών και δενδριτικών κυττάρων που είναι απαραίτητα για την οργάνωση, τη μονο- ολιγοκλωνική επιλογή και τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων. Έχει αποδειχθεί σαφώς ότι η θεραπεία με Rituximab προκαλεί μερική ελάττωση των B- κυττάρων στους σιελογόνους αδένες.

Ορισμένες ανοιχτές προοπτικές μελέτες έχουν αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του Rituximab σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren, ενώ μονό μερικές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν ολοκληρωθεί μέχρι στιγμής. Σε αυτές τις μελέτες αξιολογήθηκε ευρύ φάσμα εκδηλώσεων συμπεριλαμβανομένων της ξηροφθαλμίας, της ξηροστομίας, της κόπωσης, του πόνου και της ανάπτυξης λεμφώματος. (Nicholas Holdgate, 2016)

1.3.2. Θεραπείες κατά του κυτταρικού μηχανισμού παρουσίασης αντιγόνου και των συνδιεγερτικών μορίων

Τα T- κύτταρα έχει αποδειχθεί ότι εμπλέκονται στην ανάπτυξη φλεγμονωδών διηθήσεων στους σιελογόνους αδένες ασθενών με σύνδρομο Sjogren. Οι ανοσολογικές αποκρίσεις των T- κυττάρων περιλαμβάνουν το σχηματισμό μιας ειδικής σύνδεσης μεταξύ του T κυττάρου και του αντιγονοπαρουσιαστικού κυττάρου που προκαλείται από την παρουσία μορίων προσκόλλησης. (Gao, 2004)

Το abatacept είναι μια διαλυτή πρωτεΐνη σύντηξης εγκεκριμένη για ρευματοειδή αρθρίτιδα η οποία αποτελείται από την εξωκυτταρική περιοχή ανθρώπινου κυτταροτοξικού T λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTL4) συνδεδεμένου με το τροποποιημένο τμήμα Fc της ανθρώπινης IgG1. Αποκλείει τους συνδέτες CD80 και CD86 και παρεμβαίνει στην ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων.^[20] Πρόσφατες ενδείξεις υποδεικνύουν ότι το CTL4 συμβάλλει στον ομοιοστατικό έλεγχο του πολλαπλασιασμού των CD4 + T- λεμφοκυττάρων και ρυθμίζει την ενεργοποίηση των T κυττάρων στο σύνδρομο Sjogren. (Bolstad, 2003)

1.3.3. IFN αντι- IFN στοχευμένες θεραπείες

Στο σύνδρομο sjogren, ο προσδιορισμός της γονιδιακής έκφρασης έχει εντοπίσει την ενεργοποίηση της IFN στα λευκοκύτταρα περιφερικού αίματος και σε μικρές βιοψίες σιελογόνων αδένων. (Nguyen, 2013) Παρά την εμπλοκή των ιντερφερονών στην παθογένεση του συνδρόμου sjogren υπάρχουν ενδείξεις ότι οι χαμηλές δόσεις IFN από του στόματος αυξάνουν την διέγερση των σιελογόνων αδένων. (Ship, 1999)

1.3.4. Αντι- TNF-α παράγοντες

Το σύνδρομο sjogren χαρακτηρίζεται από την αύξηση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών. Η υπερπαραγωγή του TNF-α έχει ανιχνευθεί σε αδενικές βλάβες ασθενών με σύνδρομο sjogren. Τα αδενικά T- κύτταρα εκκρίνουν τον TNF- α, ο οποίος θεωρείται ότι παίζει ρόλο στην προαγωγή της απόπτωσης των αδενικών επιθηλίων. (Matsumura, 2000)

Το infliximab ήταν ο πρώτος αντι- TNF σε κλινικές δοκιμές στο σύνδρομο Sjogren. Παρόλο που η δοκιμαστική δοκιμή πέτυχε στατιστική βελτίωση των κλινικών και λειτουργικών παραμέτρων μετά από ένα έτος παρακολούθησης, ένα μεγάλο μέρος ασθενών ελεγχόμενο με εικονικό φάρμακο απέτυχε να αποδείξει ευεργετικό αποτέλεσμα. (Steinfeld, 2013) Δύο ακόμα μελέτες έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του etanercept στο σύνδρομο Sjogren με αρνητικά αποτελέσματα. Θεωρήθηκε ότι το φάρμακο δεν πέτυχε την θεραπευτική συγκέντρωση στους σιελογόνους αδένες ή μπορεί να έχει υποστεί σημαντική βλάβη εξαιτίας της συνεχιζόμενης φλεγμονής που σχετίζεται με ίνωση, η οποία θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για την αποτυχία της θεραπείας. (Zandbelt, 2004)

Κεφάλαιο 2^ο

2. Καρδιαγγειακά νοσήματα

Ο όρος καρδιαγγειακά νοσήματα περιλαμβάνει τη στεφανιαία νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, εκτιμάται ότι αντιπροσώπευσαν διεθνώς το 2000, στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες και σε πολλές αναπτυσσόμενες, τον κύριο παράγοντα θνησιμότητας και νοσηρότητας. Στο σύνολο των θανάτων, το 1/3 αποδόθηκε στα καρδιαγγειακά νοσήματα.

Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς με χρόνια ρευματικά νοσήματα έχουν μεγάλο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, που αποδίδεται στην παρουσία της χρόνιας φλεγμονής και στους κλασικούς παράγοντες καρδιαγγειακής νόσου. (https://www.vima_asklipiou.gr)

2. 1. Καρδιαγγειακή νόσος και αυτοάνοσα νοσήματα

Οι ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις όπως ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA), η σπονδυλοαρθρίτιδα (ψωριασική αρθρίτιδα και η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα), η νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα (JIA) και το σύνδρομο Sjogren διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου. Η παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου σε αυτές τις συνθήκες είναι πολυπαραγοντική και πιστεύεται ότι προκύπτει από την αλληλεπίδραση της φλεγμονής, των μεταβολικών παραγόντων, της θεραπείας και των παραγόντων που σχετίζονται με τη νόσο. (Bruce, 2005)

2.2. Στεφανιαία νόσος και σύνδρομο Sjogren

Η στεφανιαία νόσος παραμένει η κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας στον γενικό πληθυσμό. Οι ασθενείς με σύνδρομο Sjogren εκδηλώνουν αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου. Η νόσος είναι πολυπαραγοντική, προκαλούμενη από την ταυτόχρονη επίδραση πολλαπλών προδιαθεσικών παραγόντων. Ο έλεγχος τους αποτελεί απαραίτητη στρατηγική για την καθυστέρηση της προόδου της αρτηριοσκλήρυνσης την πρόληψη της ρήξης των αθηρωματικών πλακών και την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβάντων. Στους μείζονες παράγοντες περιλαμβάνονται η δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο, η υπέρταση και τα αυτοάνοσα νοσήματα. (https://www.vima_asklipiou.gr)

2.3. Πρώιμη αρτηριοσκλήρυνση

Η αρτηριοσκλήρυνση είναι αγγειακή νόσος που επηρεάζει αγγεία μεσαίου και μεγάλου μεγέθους με επακόλουθη πάχυνση και σκλήρυνση των αρτηριακών τοιχωμάτων. Η προοδευτική σκλήρυνση των αρτηριών αποφράσει τις αρτηρίες δημιουργώντας στις λεγόμενες αθηρωματικές πλάκες. Οι αθηρωματικές πλάκες προκαλούν τις καρδιαγγειακές παθήσεις. **(Cruz, 2010)**

Το σύνδρομο Sjogren εμφανίστηκε ως προγνωστικός παράγοντας της υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. **(Balarini, 2016)** Επιπλέον, αυξανόμενα στοιχεία υποδηλώνουν ότι μερικοί παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, δηλαδή η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο, είναι πιο διαδεδομένοι στο σύνδρομο Sjogren σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό ηλικίας και γενικού φύλου. Συνήθως υπάρχει προσβολή της στεφανιαίας και καρωτιδικής αρτηρίας η οποία σχετίζεται συνήθως με οξέα στεφανιαία και ισχαιμικά επεισόδια. Ωστόσο, το πώς και σε ποιο βαθμό αλληλεπιδρούν αυτοί οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με τα ειδικά για την ασθένεια ανοσολογικά και φλεγμονώδη χαρακτηριστικά παραμένει ασαφής. **(Bartoloni, 2015)**

2.4. Κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Οι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα καρδιαγγειακών επεισοδίων πέρα από τη γενικότερη φλεγμονή που υπάρχει λόγω του συνδρόμου διακρίνονται σε τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους.

Τροποποιήσιμοι είναι η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο και το κάπνισμα. Στους μη τροποποιήσιμους είναι η ηλικία, οι φυλετικοί και οι γενετικοί παράγοντες. Τέλος και η χρόνια λήψη κορτικοστεροειδών αποτελεί, έναν προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων. **(Perez-De-Lis, 2010)**. Από την άλλη πλευρά σε ασθενείς με χρόνια φλεγμονή και συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα δεν μπορούμε να κατανοήσουμε με ακρίβεια τους καρδιαγγειακούς παράγοντες. **(ARTS, 2015.)**

2.4.1. Διαταραχές λιπιδίων

Η δυσλιπιδαιμία είναι η διαταραχή (ποσοτική ή ποιοτική) του μεταβολισμού των λιποπρωτεϊνικών σωματιδίων [χυλομικρά, πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL)] που μεταφέρουν τα λιπίδια στον οργανισμό. **(Μ. Ελισάφ, 2014)**

Επίσης η δυσλιπιδαιμία είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την αρτηριοσκλήρυνση. Έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren ότι υπάρχουν διαταραχές των λιπιδίων με συνυπάρχουσα υποκλινική καρωτιδική αρτηριοσκλήρυνση. **(Perez-De-Lis, 2010)**

Στην πραγματικότητα το τροποποιημένο λιπιδαιμικό προφίλ σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren είναι αρκετά περίπλοκο. Τα ανοσολογικά και φλεγμονώδη χαρακτηριστικά που σχετίζονται με την ασθένεια έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με το μειωμένο λιπιδαιμικό προφίλ των νοσούντων. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένα αντισώματα anti- SSA/SSB που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα της χοληστερόλης HDL. Η υψηλή συχνότητα των αντιπυρηνικών αντισωμάτων, η υπερδραστηριότητα του ανοσοποιητικού συστήματος και τα υψηλά επίπεδα καθίζησης ερυθροκυττάρων έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren, που έχουν δυσλιπιδαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία, ότι έχουν αυξήσει την αορτική δυσκαμψία και την αρτηριοσκλήρυνση της καρωτίδας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβάντων που περιλαμβάνουν την ισχαιμική καρδιακή νόσο και το εγκεφαλικό επεισόδιο. **(DEMIRCI et. al,2016)**

2.4.2. Υπέρταση

Μεταξύ των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου η υπέρταση έχει την μεγαλύτερη εμφάνιση και επιπολασμό στα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα. Επιπλέον, οι παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο, συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής και της ειδικής για τη νόσο θεραπεία, μπορεί να συμπίπτουν με την εμφάνιση της υπέρτασης. Η υπέρταση χαρακτηρίζεται από αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης >140mmHg/dl και της διαστολικής πίεσης >90mmHg/dl. Είναι ένας από τους πιο σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την καρδιαγγειακή νόσο και τεκμηριώνεται από τον αυξημένο επιπολασμό της υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς. **(National Institute for Health and Clinical Excellence. 2013)**

Πράγματι η βλάβη του αρτηριακού τοιχώματος έχει ως συνέπεια την ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυτοκινών με τοπική δημιουργία των μακροφάγων κυττάρων. Σε αυτούς τους ασθενείς η αυξημένη αρτηριακή πίεση σχετίζεται με υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση, ασυμπτωματική καρδιαγγειακή βλάβη

και με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας η οποία έχει ως αποτέλεσμα τα καρδιαγγειακά συμβάντα. (**BARTOLONI E et al., 2017**)

Με βάση μια πρόσφατη μελέτη έχει παρατηρηθεί το ποσοστό των ασθενών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren που πάσχουν από υπέρταση κυμαίνεται στο 13%-52%. Τα υψηλά ποσοστά της υπέρτασης σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren που είναι κάτω των 50 ετών συγκρίθηκαν με τους ηλικιωμένους ανεξάρτητα από την θεραπεία με κορτικοστεροειδή γεγονός που υποδηλώνει άλλους παθογόνους μηχανισμούς σχετιζόμενους με τη νόσο (γενετικοί, ανοσολογικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες). (**JUAREZ M et al., 2014**)

2.4.3. Σακχαρώδης διαβήτης

Ο επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren χαρακτηρίζεται από ευρεία μεταβλητότητα που κυμαίνεται από 0% έως 28%. Ο διαβήτης χαρακτηρίζεται από την παρουσία τουλάχιστον δύο τιμές γλυκόζης νηστείας >126mg/dl, η ιατρική διάγνωση του ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη και ο υπεργλυκαιμικός παράγοντας, γλυκόζη νηστείας >100mg/dl και η θεραπεία της υπεργλυκαιμίας. (**WU XF, et al. 2018**)

Σύμφωνα με δυο μελέτες που έγιναν σε Ισπανούς ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren υποδηλώνοντας έτσι το σημαντικό ρόλο του γενετικού και μεταβολικού υπόβαθρου, της διατροφής, του τρόπου ζωής και την αντιμετώπιση της νόσου. Ενδιαφέρον, είναι ότι ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren που έχουν χρόνια διαβήτη έχουν χαμηλή συχνότητα εμφάνισης αντιτυρηνικών αντισωμάτων και χαρακτηρίζεται από αυξημένο κίνδυνο των ασθενειών που σχετίζονται με εκδηλώσεις περιφερικής αγγειίτιδας. (**RAMOS-CASALS , et al.2007**)

2.4.4. Μεταβολικό σύνδρομο

Ο ρόλος του μεταβολικού συνδρόμου στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren είναι περίπλοκος και ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος (BMI) μπορεί να αντανάκλα ανεξέλεγκτη συστηματική φλεγμονή, υποθέτοντας ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του χαμηλού BMI και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης των καρδιαγγειακών συμβάντων. Ωστόσο, είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι το μεταβολικό σύνδρομο αναγνωρίζεται ως ένας από τους σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου αντικατοπτρίζοντας μια ομαδοποίηση των παραδοσιακών και μεταβολικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου συμπεριλαμβανόμενης της παχυσαρκίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη, της δυσλιπιδαιμίας και της υπέρτασης. (**Bartoloni 2015**)

Οι ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren που νοσούν και από το μεταβολικό σύνδρομο έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης και ιντερλευκίνης 1-β γεγονός που υποδηλώνει χρόνια φλεγμονή. Τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζονται με τη μειωμένη ελαστικότητα των αρτηριών και την αρτηριοσκλήρυνση. (**AUGUSTO et al. 2016**)

2.4.5. Κάπνισμα

Το ποσοστό των καπνιστών με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren είναι παγκοσμίως χαμηλότερο από αυτό του γενικού πληθυσμού και έχει συσχετιστεί με την έξαρση της ξηροστομίας και ξηροφθαλμίας με το κάπνισμα σε αυτούς τους ασθενείς. Είναι ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι το κάπνισμα τσιγάρων έχει δυσμενή επίδραση στους ασθενείς που νοσούν από αυτοάνοσα νοσήματα. Οι ασθενείς καπνιστές με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren συνήθως δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος συστηματικών εκδηλώσεων, χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα θετικών αντισωμάτων αντι-SSA/SSB σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Εν κατακλείδι, ο καρδιαγγειακός κίνδυνος που σχετίζεται με το κάπνισμα είναι χαμηλότερος για τις γυναίκες μπορεί να υποτεθεί ότι η λήψη καπνού αντιπροσωπεύει ένα δευτερεύον παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου σε γυναίκες με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren. (CROWSON, *et al.* 2018)

2.5. Η αιτιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren

Η αιτιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren δεν είναι απολύτως κατανοητή. Γενικά οι πιθανοί μηχανισμοί της αρτηριοσκλήρυνσης σε αυτοάνοσα νοσήματα περιλαμβάνουν τους υψηλούς καρδιαγγειακούς παράγοντες, την ενδοθηλιακή βλάβη και την παραγωγή των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών.

Οι ασθενείς με σύνδρομο Sjogren είναι κυρίως γυναίκες άνω των 50 ετών. Η ηλικία συμπίπτει με την εμμηνόπαυση που έχει προστατευτικό ρόλο για τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Επίσης, ένα μεγάλο ποσοστό αυτών των ασθενών υποφέρουν από κόπωση και κατάθλιψη που σχετίζονται με χαμηλή ποιότητα ζωής και επιδείνωση της νόσου. Ο τρόπος ζωής αυξάνει την επικράτηση των καρδιαγγειακών παραγόντων και την αύξηση των λιπιδίων.

Επίσης η οξειδωση της LDL είναι ένας σημαντικός παράγοντας που προκαλεί την ενδοθηλιακή βλάβη στα αγγεία. Η οξειδωση της LDL στον υποενδοθηλιακό χώρο ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά και μακροφάγα κύτταρα που παράγουν χημειοκίνες και μόρια προσκόλλησης ως πρώτο στάδιο της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Τα υψηλά επίπεδα των κυτοκινών προ-φλεγμονωδών δεικτών είναι η κυριότερη αιτία της αρτηριοσκλήρυνσης στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren γιατί προκαλούν τη χημειοταξία των δενδριτικών κυττάρων, των Β και Τ-λεμφοκυττάρων στο εσωτερικό των αγγείων. Αυτοί οι δείκτες περιλαμβάνουν τη διαλυτή θρομβομοντουλίνη, τα αντιπυρηνικά αντισώματα και την ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη. (Valim, 2016)

2.6. Δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της ελαστικότητας των αγγείων

Το σύνδρομο Sjogren μπορεί να δημιουργήσει πρόωρη αρτηριοσκλήρυνση. Η μέτρηση της ταχύτητας του αορτικού σφυγμικού κύματος (PWV) καθώς και του πάχους του μέσω- έσω χιτώνα της κοινής καρωτίδας (CIMT) είναι δείκτες πρόωρης αρτηριοσκλήρυνσης και είναι οι κυριότεροι δείκτες που χρησιμοποιούμε για την μέτρηση της ελαστικότητας των αγγείων. (Sezis Demirci, 2016)

2.6.1. Μέτρηση αορτικού σφυγμικού κύματος (PWV)

Η ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών και της αορτής έχει αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια σε αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της αγγειακής λειτουργίας αλλά και της καρδιαγγειακής θνητότητας σε ασθενείς με ρευματολογικά και καρδιαγγειακά νοσήματα. Η μειωμένη ελαστικότητα εξαρτάται και από δομικές αλλαγές του μυϊκού χιτώνα των αρτηριών. Η μείωση της αρτηριακής ελαστικότητας λόγω της αλλαγής της σύνθεσης του αρτηριακού τοιχώματος παρατηρείται σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren και επιδεινώνεται ακόμα περισσότερο με την εμφάνιση της αρτηριακής πίεσης.

Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος μετράται μεταξύ δύο προκαθορισμένων σημείων του αρτηριακού δέντρου. Η μέτρηση της ταχύτητας του αρτηριακού κύματος στην αορτή θεωρείται η πλέον αξιόπιστη μέθοδος της αρτηριακής αρτηριοσκλήρυνσης. (Γκαλιαγκούση, 2008)

2.6.2. Μέτρηση του πάχους του μέσου όρου των αγγείων (IMT)

Ένας ακόμα δείκτης για την παρουσία της υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης είναι το πάχος του μέσου όρου (IMT) των αγγείων που προσβάλλονται. Εάν το πάχος του μέσου όρου των καρωτιδικών και των μηριαίων αρτηριών είναι πάνω από 0,9mm τότε είναι δείκτης υποκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης. Η διαγνωστική μέθοδος που χρησιμοποιείται στην υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση είναι η έγχρωμη απεικόνιση των αγγείων ή Triplex αγγείων. Τέλος, τα αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren έδειξαν ότι η αυξημένη ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, η αυξημένη CRP με τα αυξημένα επίπεδα των λιπιδίων έχει μεγάλη σχέση με την υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση. (Sezis Demirci, 2016)

Κεφάλαιο 3^ο

3. Ο ρόλος της ανοσολογικής δυσλειτουργίας

Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της πρώιμης αρτηριοσκληρυνσης σε ασθενείς με σύνδρομο Sjogren. Η λειτουργική βλάβη του ενδοθηλιακού στρώματος και το αυξημένο πάχος του μέσου όρου των αγγείων σχετίζονται με κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι SSA / SSB, δύο καλά καθιερωμένους δείκτες της νόσου και γενικά συσχετισμένες με συστηματικές εκδηλώσεις. (Gerli, 2010)

Η μειωμένη ελαστικότητα της αορτής αντικατοπτρίζει μια πρώιμη και ακόμα αναστρέψιμη βλάβη της λειτουργίας των μεγάλων αρτηριών, η οποία, όπως παρατηρείται σε ασθενείς με πολυμυαλγία, μπορεί να προκληθεί από ραγδαία αύξηση της φλεγμονώδους αντίδρασης και όχι από δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος. (Schillaci, 2012)

3.1. Ο ρόλος της φλεγμονής στην παθογένεση της αρτηριοσκληρυνσης

Αρκετές μελέτες τα τελευταία χρόνια διερεύνησαν και ανέλυσαν τους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους η χρόνια φλεγμονή οδηγεί στην αρτηριοσκληρυνση. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα αντιπροσωπεύουν τους βασικούς παράγοντες στην έρναξη της αρτηριοσκληρωτικής βλάβης και η ενδοθηλιακή ενεργοποίηση προκαλεί την αυξημένη παραγωγή πολυάριθμων μορίων κυτταρικής προσκόλλησης όπως ICAM- 1, VCAM- 1 και σελεκτίνη.

Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως η μονοκυτταρική χημειοελκωτική πρωτεΐνη- 1 (MCP- 1) και η IL- 8, ενισχύουν αυτή τη διαδικασία αυξάνοντας τη μετανάστευση μονοκυττάρων και μακροφάγων κάτω από το ενδοθηλιακό στρώμα. (Escárcega, 2018) Είναι ενδιαφέρον ότι προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, ιδιαίτερα TNFα, IL-6 και IL-18, και μόρια προσκόλλησης που εμπλέκονται στην αθηροσκληρωτική διαδικασία έχουν συσχετιστεί με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ατροφική καρωτίδα, καρδιακή νοσηρότητα και κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων. (Arida, 2018)

Ακολούθως, η διείσδυση του κατεστραμμένου αρτηριακού τοιχώματος από μακροφάγα κύτταρα προάγει την δημιουργία της οξειδωμένης λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (ox- LDL) από μακροφάγους TLRs, οδηγώντας έτσι στη συσσώρευση λιπιδίων και στον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων. (Escárcega, 2018) Επιπλέον, η ενεργοποίηση των μακροφάγων σχετίζεται με την απελευθέρωση

άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών και των αντιδραστικών ειδών οξειδωτικού στρες ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Έχει αποδειχθεί ότι το οξειδωτικό στρες έχει σημαντικό ρόλο στην αθηροσκληρωτική διαδικασία προάγοντας την οξείδωση της LDL και, στο πλαίσιο αυτό, υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πρωτεΐνες ox-LDL εμπλέκονται σε όλα τα στάδια της αθηροσκλήρωσης, ξεκινώντας από την δημιουργία μονοκυττάρων μέσα στο αρτηριακό τοίχωμα για τον σχηματισμό μακροφάγων κυττάρων και πλακών που ενδεχομένως προκαλούν τη ρήξη της πλάκας. (Yoshimi, 2012)

3.2. Ο ρόλος της φλεγμονής στο σύνδρομο Sjogren

Η χρόνια φλεγμονή που παρατηρείται στο σύνδρομο Sjogren είναι το αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης και ανεξερεύνητης τροποποιημένης ισορροπίας στην τοπική και συστηματική παραγωγή συγκεκριμένων κυτοκινών, οι οποίες ρυθμίζουν την ετερογένεια και την κυτταρική σύνθεση του φλεγμονώδους διηθήματος. (Argiropoulou, 2018) Η αδενική διήθηση χαρακτηρίζεται κυρίως από αυξημένα T και B λεμφοκύτταρα και σε μικρότερο βαθμό από μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και φυσικά κύτταρα φονιάς. Ο φαινότυπος και η σοβαρότητα της αλλαγής της φλεγμονώδους διήθησης κυττάρων σύμφωνα με το στάδιο της νόσου συσχετίζονται με τις συστηματικές εξωαδενικές εκδηλώσεις που υποδηλώνουν ότι η τοπική φλεγμονώδης και ανοσολογική απόκριση συνδέεται με συστηματικά χαρακτηριστικά της νόσου. (Goules, 2017)

3.3. Ανοσολογικοί παράγοντες που οδηγούν σε ενδοθηλιακή κυτταρική βλάβη

Τα αυξημένα επίπεδα των βιοδεικτών ενδοθηλιακής ενεργοποίησης και βλάβης στο σύνδρομο Sjogren μπορεί να υποδηλώνουν άλλους συναφείς μηχανισμούς που μπορούν να αυξήσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο σε αυτούς τους ασθενείς. Αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων έχουν ανιχνευθεί ειδικά σε ασθενείς με μεγαλύτερη διάρκεια ασθένειας, υποδηλώνοντας μια χρόνια ενδοθηλιακή βλάβη που σχετίζεται με την αυξανόμενη απελευθέρωση των ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων. Δείκτες ενδοθηλιακής ενεργοποίησης έχουν αποδειχθεί ότι είναι αυξημένοι σε SS σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα, όπως η θρομβομοντουλίνη (sTM), νιτροτυροσίνη και η ασύμμετρη διμεθυλαργινίνη (ADMA).

Η θρομβομοντουλίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εμπλέκεται στην ενδοθηλιακή ρύθμιση της ινωδολύσης και της πήξης. Αυξημένα επίπεδα θρομβομοντουλίνης έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αποφρακτική αρτηριακή νόσο. Επιπλέον, η έκφραση της θρομβομοντουλίνης προάγει την αρτηριοσκλήρυνση μέσω της μιτογόνου δραστηριότητάς της σε κύτταρα αγγειακού λείου μυός υποδηλώνοντας ότι το έχει άμεσο ρόλο στις αθηροσκληρωτικές βλάβες και στην ενδοθηλιακή βλάβη.

Η ανίχνευση της νιτροσύνθης τόσο στο πλάσμα όσο και στις αθηροσκληρωτικές βλάβες από ασθενείς με στεφανιαία νόσο υποδηλώνει ότι το οξειδωτικό στρες μπορεί να είναι ταυτόχρονη αιτία της αρτηριοσκλήρυνσης στο σύνδρομο Sjogren. Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων στον υποενδοθηλιακό χώρο συνδέεται στενά με τη δημιουργία αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου, τα οποία θα μπορούσαν να προκαλέσουν τροποποιήσεις πρωτεϊνών και λιπιδίων που προάγουν στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας και της ρήξης της. **(Bartoloni, 2015)**

Κεφάλαιο 4^ο

4. Αθηρωματική νόσος των καρωτίδων αρτηριών

Η καρωτίδα αρτηρία βρίσκεται σε κάθε πλευρά του τραχήλου και συμβάλλει στην αιμάτωση του εγκεφάλου. Κάθε κοινή καρωτίδα διχάζεται σε δύο κλάδους: την έσω και την έξω. Οι αρτηρίες φυσιολογικά είναι λείες εσωτερικά αλλά σε ασθενείς με αθηρωμάτωση γίνεται πιο παχύ και ανώμαλο από εναποθέσεις ουσιών (χοληστερόλη, ασβέστιο).

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις έχουν ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων. Η πλειοψηφία των επείγουσων καταστάσεων οφείλονται στη ρήξη της αθηρωματικής πλάκας. Η

ρήξη μπορεί να ποικίλλει, από ρωγμές ή διαβρώσεις της επιφάνειας της πλάκας μέχρι και ρήξη του πυρήνα της. (Polak, 2013)

4.1. Παθοφυσιολογία της συμπτωματικής καρωτιδικής νόσου

Η καρωτιδική αρτηριοσκλήρυνση είναι μία από τις πιο σοβαρές επιπλοκές σε ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren. Η πλάκα διεισδύει στο τοίχωμα του αγγείου και συχνά εκτείνεται προς τον έξω χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας. Η μορφολογία της αθηρωματικής πλάκας παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της καρωτιδικής στενώσεως.

Η παθογένεση της καρωτιδικής αρτηριοσκλήρυνσης και η στεφανιαία νόσος έχουν παρόμοιες παθοφυσιολογικές συνιστώσες. Αυτές περιλαμβάνουν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά (π.χ. γεωμετρία πλάκας, πάχος ινώδους κάψας, νεοαγγείωση, πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων, ενδοπλακική αιμορραγία και διάβρωση του ενδοθηλίου) και βιοχημικοί μηχανισμοί (φλεγμονή και οξειδωτικό στρες). (Polak, 2013)

4.2. Η βιταμίνη D και η σχέση της με τα αυτοάνοσα νοσήματα

Η κύρια λειτουργία της βιταμίνης D είναι η ρύθμιση της ομοιόστασης του ασβεστίου που είναι η απαραίτητη για το σχηματισμό των οστών και την αναδιαμόρφωση τους. Συχνά οι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, όπως συστηματικός ερυθρεμάτης λύκος, σύνδρομο Sjogren παρουσιάζουν έλλειψη βιταμίνης D. (Bouillon, 2008)

4.3. Ο ρόλος της βιταμίνης D στην αρτηριοσκλήρυνση της καρωτίδας αρτηρίας

Έχει παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας που πάσχουν από σύνδρομο Sjogren η οστεοπενία και τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D παίζουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη των καρδιαγγειακών παθήσεων. Ασθενείς με πρωτοπαθές σύνδρομο Sjogren που έχουν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν μεγάλες πιθανότητες να εμφανίσουν υποκλινική αρτηριοσκλήρυνση. Επίσης η λήψη γλυκοκορτικοειδών και υδροξυχλωροκίνης, η χρόνια φλεγμονή και οι ανοσολογικές μεταβολές συμβάλλουν στη μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D.

Η έλλειψη της βιταμίνης D σχετίζεται και με την αρτηριοσκλήρυνση της καρωτίδας αρτηρίας η οποία είναι μία από τις γενικευμένες νόσου του αρτηριακού συστήματος. Μελέτες νεκροψιακού υλικού έχουν δείξει ότι η εξωκρανική καρωτιδική αρτηριοσκλήρυνση σχετίζεται με στεφανιαία αρτηριοσκλήρυνση. Για την αντιμετώπιση της έλλειψης συνιστάται η χορήγηση βιταμίνης D 800 – 1000 IU ημερησίως.

Η προσβολή του καρωτιδικού διχασμού μπορεί να αποτελεί την αιτία είτε να αποσπαστούν θρόμβοι από την αθηρωματική πλάκα και να περάσουν στην κυκλοφορία της έσω καρωτίδας είτε να μειωθεί η ροή της κυκλοφορίας στην περιοχή που βρίσκεται ο θρόμβος. **(Hewison, 2012)**

Βιβλιογραφία

- 1) Argiropoulou A, Valentini E, Ferro F, Leone MC, Cafaro G, Bartoloni E, et al. One year in review 2018: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* (2018) 36(Suppl. 112):14–26.
- 2) Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfikakis PP. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: the paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. *Int J Mol Sci.* (2018) 19:E1890. doi: 10.3390/ijms19071890
- 3) ARTS EE, POPA C, DEN BROEDER AA et al. Performance of four current risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 668-74.)
- 4) AUGUSTO KL, BONFA E, RODRIGUES PEREIRA RM *et al.*: Metabolic syndrome in Sjögren's syndrome patients: a relevant concern for clinical monitoring. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 639-47.
- 5) Baer AN, Akpek EK, Αλεβίζος Ι., 18-21 Απριλίου 2018, Ουάσιγκτον, DC, ΗΠΑ. 14ο Διεθνές Συμπόσιο για το Σύνδρομο Sjögren. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018 Μάιος-Ιούνιος. 36 Suppl 112 (3): 241-255.
- 6) Balarini GM, Zandonade E, Tanure L, Ferreira GA, Sardenberg WM, Serrano EV, et al. Serum calprotectin is a biomarker of carotid atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheum.* (2016) 34:1006–12
- 7) Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F, et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med.* (2015) 278:185–92. doi: 10.1111/joim.12346)
- 8) Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Caterbi S, Luccioli F, Santoboni G, et al. Characterization of circulating endothelial microparticles and endothelial progenitor cells in primary Sjögren's syndrome: new markers of chronic endothelial damage? *Rheumatology.* (2015) 54:536–44. 10.1093/rheumatology/keu320
- 9) BARTOLONI E, ALUNNO A, VALENTINI V *et al.*: Role of inflammatory diseases in hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2017; 24: 353-61.
- 10) Batten M, Groom J, Cachero TG, Qian F, Schneider P, Tschopp J. BAFF mediates survival of peripheral immature B lymphocytes. *J Exp Med.* 2000;192:1453–66
- 11) Bolstad AI, Eiken HG, Rosenlund B, et al. Increased salivary gland tissue expression of Fas, Fas ligand, cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4, and

programmed cell death 1 in primary Sjogren's syndrome, *Arthritis Rheum*, 2003, vol. 48 (pg. 174-85)

12) Bruce IN. 'Not only ... but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1492–502.10.1093/rheumatology/kei142

13) Claudio Vitali, Gianluigi Palombi, Pierluigi Cataleta. Treating Sjögren's syndrome: for the Clinician. 2010 June. 2 (3):155-156. doi: [[10.1177 / 1759720X10363246](https://doi.org/10.1177/1759720X10363246)]

14) CROWSON CS, ROLLEFSTAD S, IKDAHL E *et al.*: Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77:48-54

15) Cruz W, Fialho S, Morato E, Castro G, Zimmermann A, Ribeiro G, *et al.* Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjögren's syndrome? *Joint Bone Spine*. 2010;77:229–31.

16) Daridon C, Devauchelle V, Hutin P, Berre RL, Martins-Carvalho C, Bendaoud B. Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56:1134–44

17) DEMIRCI M, KARABULUT G, GUNGOR O, CELTIK A, OK E, KABASAKAL Y: Is there an increased arterial stiffness in patients with primary Sjögren's syndrome? *Intern Med* 2016; 55: 455-9

18) Deshmukh US, Nandula SR, Thimmalapura PR, Scindia YM, Bagavant H. Activation of innate immune responses through Toll-like receptor 3 causes a rapid loss of salivary gland function. *J Oral Pathol Med*. 2009;38:42–7

19) Escárcega RO, Lipinski MJ, García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Galvez-Romero JL, Cervera R. Inflammation and atherosclerosis: cardiovascular evaluation in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. (2018) 17:703–8. doi: 10.1016/j.autrev.2018.01.021

20) Ε. Γκαλιαγκούση, Στ. Δούμα, Ε. Ζαμπούλης. Αορτική ανελαστικότητα: παθογένεια, διάγνωση και προγνωστική αξία στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηριακή υπέρταση* 17, 1 38- 45, 2008.

21) Gao J, Morgan G, Tieu D. ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients and Sjögrens syndrome-like MRL/lpr mice, *Exp Eye Res*, 2004, vol. 78 (pg. 823-35)

22) Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escarcega RO, Salgado G, Riebeling C, Cervera R. Pathophysiology of Sjogren's syndrome. *Arch Med Res*. 2006;37:921–32

- 23) Gerli R, Vaudo G, Bartoloni Bocci E, Schillaci G, Alunno A, Luccioli F, et al. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: combined action of immunologic and inflammatory factors. *Arthritis Care Res.* (2010) 5:712–18. doi: 10.1002/acr.20117
- 24) Goules AV, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. Insight into pathogenesis of Sjögren's syndrome: dissection on autoimmune infiltrates and epithelial cells. *Clin Immunol.* (2017) 182:30–40. 10.1016/j.clim.2017.03.007
- 25) Herrero-Beaumont G, Martínez Calatrava MJ, Castañeda S. Abatacept mechanism of action: concordance with its clinical profile, *Rheumatol Clin* , 2012, vol. 8 (pg. 78-83)
- 26) Hjelmervik TO, Petersen K, Jonassen I, Jonsson R, Bolstad AI. Gene expression profiling of minor salivary glands clearly distinguishes primary Sjogren's syndrome patients from healthy control subjects. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1534–44
- 27) JUAREZ M, TOMS TE, DE PABLO P *et al.*: Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. *Arthritis Care Res* 2014; 5: 757-64.
- 28) Κότσαλου Ειρήνη, Κότσαλος Αθανάσιος, Αναστασάκη Αικατερίνη, Δημόπουλος Νικόλαος, Ζακόπουλος Νικόλαος. Συχνότητα στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χωρίς στηθαγχικά ενοχλήματα. Το βήμα του ασκληπιού 11^{ος} Τόμος, 3^ο Τεύχος. Ιούλιος-Σεπτέμβριος 2012 (https://www.vima_asklipiou.gr)
- 29) Li R, Xie J, Kantor C, Koistinen V, Altieri DC, Nortamo P. A peptide derived from the intercellular adhesion molecule-2 regulates the avidity of the leukocyte integrins CD11b/CD18 and CD11c/CD18. *J Cell Biol.* 1995;129:1143–53
- 30) Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T. The level of BlyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:168–71.
- 31) Matsumura R, Umemiya K, Goto T, et al. Interferon gamma and tumor necrosis factor alpha induce Fas expression and anti-Fas mediated apoptosis in a salivary ductal cell line, *Clin Exp Rheumatol*, 2000, vol. 18 (pg. 311-8)
- 32) Mitsias DI, Tzioufas AG, Veiopoulou C, Zintzaras E, Tassios IK, Kogopoulou O. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2002;128:562–8
- 33) M. Hewison. An update on vitamin D and human immunity, *Clinical Endocrinology*. vol. 76, no. 3, pp. 315–325, 2012.

- 34) Μ. Ελισάφ, Χρ. Πίτσαβος, Ευ. Λυμπερόπουλος, Κ. Τζιόμαλος, Β. Άθυρος. Αναθεωρημένες Κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης για τη διάγνωση των δυσλιπιδαιμιών. *Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης*. 2014,5(3):151-163.
- 35) National Institute for Health and Clinical Excellence. 2013. Hypertension. Clinical management of primary hypertension in adults. URL: (<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13561/56008/56008.pdf>)
- 36) Nicholas Holdgate and E. Wiliam St. Clair. Recent advances in primary Sjögren’s syndrome. June 2016 ; 5 doi: [[10.12688/f1000research.8352.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.8352.1)]
- 37) Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjögren’s syndrome: too dry and too tired. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:844-53
- 38) Nguyen CQ, Peck AB. The interferon-signature of Sjögren’s syndrome: how unique biomarkers can identify underlying inflammatory and immunopathological mechanisms of specific diseases, *Front Immunol*, 2013, vol. 4 pg. 142
- 39) Perez-De-Lis M, Akasbi M, Siso A, Diez-Cascon P, Brito-Zeron P, Diaz-Lagares C, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren’s syndrome: a case–control study in 624 patients. *Lupus*. 2010;19:941–8.
- 40) Polak JF, Skolt M, Kronmal RA, Burke GL, Shea S, Zavodni AE, O’Leary DH. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000087.
- 41) RAMOS-CASALS M, BRITO-ZERÓN P, SISÓ A *et al.*: High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren’s syndrome: influence on clinical and immunological expression. *J Rheumatol* 2007; 34: 754-61.
- 42) R. Bouillon, G. Carmeliet, L. Verlinden et al., “Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice,” *Endocrine Reviews*, vol. 29, no. 6, pp. 726–776, 2008
- 43) Schillaci G, Bartoloni E, Pucci G, Pirro M, Settini L, Alunno A, et al. Aortic stiffness is increased in polymyalgia rheumatica and improves after steroid treatment. *Ann Rheum Dis*. (2012) 71:1151–6. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200751
- 44) Sezis Demirci M, Karabulut G, Gungor O, Celtik A, Ok E, Kabasakal YI (2016) There an increased arterial stiffness in patients with primary Sjögren’s syndrome? *Intern Med* 55(5):455–459
- 45) Ship JA, Fox PC, Michalek JE. Treatment of primary Sjögren’s syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: a

phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group, *J Interferon Cytokine Res*, 1999, vol. 19 (pg. 943-51)

46) Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:450–460.

47) Spachidou MP, Bourazopoulou E, Maratheftis CI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Expression of functional Toll-like receptors by salivary gland epithelial cells: increased mRNA expression in cells derived from patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2007;147:497–503.

48) Steinfeld SD, Demols P, Salmon I, et al. Notice of retraction of two articles (“Infliximab in patients with primary Sjögren’s syndrome: a pilot study” and “Infliximab in patients with primary Sjögren’s syndrome: one-year follow-up”), *Arthritis Rheum*, 2013, vol. 65 (pg. 814-22)

49) Thorn M, Lewis RH, Mumbey-Wafula A, Kantrowitz S, Spatz LA. BAFF overexpression promotes anti-dsDNA B-cell maturation and antibody secretion. *Cell Immunol.* 2010;261:9–22.

50) Valim V, Gerds E, Jonsson R, Ferreira GA, Brokstad KA, Brun JG et al (2016) Atherosclerosis in Sjogren's syndrome: evidence, possible mechanisms and knowledge gaps. *Clin Exp Rheumatol* 34(1): 133–142.

51) Voulgarelis M, Tzioufas AG. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjogren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:529–37

52) WU XF, HUANG JH, CHIOU JY, CHEN HH, WEI J, DONG LL: Increased risk of coronary heart disease among patients with primary Sjögren’s syndrome: a nationwide population- based cohort study. *Sci Rep* 2018; 8:2209.

53) Yang X, Li Y, Li Y, Ren X, Zhang X, Hu D, et al. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies. *Front Physiol.* (2017) 8:600. doi: 10.3389/fphys.2017.00600

54) Yoshimi R, Ueda A, Ozato K, et al. Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clin Dev Immunol.* 2012; 2012:606195

55) Zandbelt MM, de Wilde P, van Damme P, et al. Etanercept in the treatment of patients with primary Sjogren’s syndrome: a pilot study, *J Rheumatol*, 2004, vol. 31 (pg. 96-101)

