

# Lave lipider - gunstig eller farlig? Lipider og inflammasjon ved revmatoid artritt

**Anne Grete Semb og Sella Provan,  
Revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet sykehus**

**R**evmatoid artritt er forbundet med hjerte-karsykdom. Pasienter med revmatoid artritt har 3 ganger høyere risiko for hjerte-karsykdom enn den generelle befolkningen. I den generelle befolkningen er lipider den viktigste risikofaktoren for hjerte-karsykdom, etter alder. Det foreligger en tilsynelatende motsetning ved at pasienter med revmatoid artritt har lave lipidnivåer. I det følgende vil noen betraktninger rund lave lipidnivåer bli fremlagt.

Den ledende dødsårsak i verden er fortsatt hjerte-karsykdommer, som forklarer ca. 30 % av all mortalitet. Dødsfall som følge av hjerteinfarkt og hjerneslag har hatt en dramatisk nedgang siden 1970-årene, både på verdensbasis, men kanskje spesielt i Norge. Til tross for dette er det fortsatt et økende antall innleggelses i sykehus grunnet hjerte-karsykdom (SSB pasientstatistikk 2006).

Gjennomsnittlig kolesterolverdier er i Norge redusert med ca. 1 mmol/l siden 1970 årene.<sup>1</sup> Dette utgjør en 22 % risikoreduksjon i forhold til fremtidige hjerte-kar-hendelser<sup>2</sup>. Man vet etter en rekke prospektive, internasjonale, placebokontrollerte, multisenter-, primær- og sekundær-prevensjonsstudier med statiner at forholdet mellom kardiovaskulære hendelser og LDL-kolesterol er nærmest rettlinjert og hvor det gunstigste nivået av LDL er under 2 mmol/l.<sup>3-6</sup> Ved LDL-nivåer på 1,6 -1,8 mmol/l kan man i tillegg oppnå volumreduksjon av ateromet.<sup>7</sup> Dette er reflektert i retningslinjer for forebygging av hjerte-karsykdom hvor målene for LDL er 1,8 mmol/l og 2,5 mmol/l for hhv. sekundær- og primærprevensjon. Oppfatningen generelt er at jo lavere LDL-nivåer, jo bedre.

Fysiologiske nivåer for LDL-kolesterol ligger på rundt 0,65 mmol/l for de fleste pattedyr.<sup>8</sup> Kolesterolnivåene er ikke relatert til størrelsen, f.eks. er kolesterolnivået til pygmeer ca. 2,7 mmol/l og hos elefanter ca. 2,8 mmol/l. Nyfødte

mennesker har kolesterol på ca. 1,3 mmol/l, mens det moderne voksne mennesket er det eneste pattedyret som har totalkolesterol over 4 mmol/l. Naturlig lave LDL-nivåer opptrer ved PCSK9-mutasjon.<sup>9</sup> Personer med denne mutasjonen har signifikant lavere hjerte-karsykdom. De har et lavt LDL-kolesterol allerede fra fødselen av. Sannsynligvis er den totale byrden av LDL-nivået viktig for utvikling av kolesterol-avleiringssykdom i den generelle befolkningen. Chen viste at det ikke fantes hjerte-karsykdom hos en kinesisk populasjon med LDL på ca. 1,0 mmol/l.<sup>10</sup>

Pasienter med alvorlig sykdom utvikler lave lipidnivåer; enten det f. eks. er multitraumatiserte pasienter eller pasienter med kreft med disseminasjon, tuberkulose eller HIV. Kolesterolverdiene kan falle med 20-30 % etter et hjerteinfarkt. Dette gir ikke en umiddelbar reduksjon i risikoen for nytt hjerteinfarkt.

Det paradoksale er at pasienter med revmatoid artritt har lavere lipider enn den generelle befolkningen, men høyere risiko for hjerte-karsykdom. Vi har vist i AMORIS-studien at pasienter med revmatoid artritt har gjennomgående lavere lipider, dog ikke alltid signifikant, men dette er trolig relatert til begrenset undersøkelsespopulasjon (n=505).<sup>11</sup> Disse pasientene hadde 3 ganger høyere rate med hjerteinfarkter og iskemiske hjerneslag pr 1000 pasient år enn den generelle befolkningen. Roman et al. finner også lavere totalkolesterol (dog ikke signifikant) hos pasienter med revmatoid artritt, men samtidig hadde 44 % av pasientene med revmatoid artritt kolesterolplakk i arteria carotis, mens dette var til stede hos kun 15 % av kontrollpersonene.<sup>12</sup>

De tradisjonelle risikofaktorer forklarer ikke den økte risikoen revmatoid artritt-pasienter har for hjerte-karsykdom. Pasienter med revmatoid artritt har utradisjonelle risikofaktorer i tillegg

til de tradisjonelle. Den systemiske inflammasjonen spiller en vesentlig rolle. I tillegg er aterosogenese en lavgradig inflammatorisk prosess.<sup>13</sup> Ridker har vist i en rekke studier at CRP er en risikofaktor for fremtidig hjerte-karsykdom.<sup>14</sup> CRP-nivåer på 1-3 mg/l gir en moderat forhøyet risiko for hjerte-karsykdom, mens CRP over 3 mg/l gir en alvorlig forhøyet risiko for hjerte-karsykdom. CRP har vært identifisert i det aterosklerotiske plakk<sup>15</sup> og har en rekke fysiologiske effekter.<sup>16, 17</sup> CRP reduserer eNOS, øker endotelin og øker NFκB. Det har effekter på endotelet ved at det affiserer ICAM og VCAM samt øker MCP-1 og gir derved økt transmigrasjon av leukocytter. I JUPITER-studien viste man at reduksjon av CRP med rosuvastatin hos personer med lav LDL (median 2,7 mmol/l) signifikant reduserte risikoen for hjerte-karsykdom med 44 %<sup>18</sup>. Studien ekskluderte pasienter med inflammatorisk grunnsykdom, som reumatoid artritt, for å kunne evaluere effekten av CRP-reduksjonen, uten at den inflammatoriske sykdommen var en medvirkende årsak. JUPITER-studiens resultater viser at CRP reduksjon bidrar til statinets gunstige virkning på CVD risiko.

Pasienter med reumatoid artritt har en pågående systemisk inflammasjon med forhøyete CRP-nivåer, lik de nivåene observert i JUPITER-studien. Behandlingen av reumatoid artritt det siste 10-året er revolusjonert med biologiske legemidler. Disse innebærer TNFα-hemmere, T-celle- og B-cellehemmere, og IL-6-hemmere. Biologiske midler i kombinasjon med metotrexat stopper ikke bare ledd-destruksjonen, men reduserer også CRP i varierende grad. Tocilizumab (IL-6-hemmer) reduserer CRP med 96 %, infliximab og etanercept (TNFα-blokkere) med ca. 70 %, <sup>19, 20</sup> abatacept og rituximab (T- og B-cellehemmere) med ca. 60 %.<sup>21</sup> Det forvirrende er at lipidnivåene øker samtidig med at CRP faller ved behandling med biologiske legemidler.<sup>22</sup> LDL øker mest, mens HDL stort sett forblir uendret. Det samme gjelder LDL/HDL- og total kolesterol/HDL-ratioene.<sup>23</sup> Den lipidøkende effekten av biologiske legemidler har vært relatert til dempningen av den systemiske inflammasjonen. Med bakgrunn i at økning i lipider vanligvis gir en økende risiko for hjerte-karsykdom, har denne effekten av biologiske midler vært kalt den toksiske effekten på lipidene. Man skal legge merke til at lipidøkningen indusert

av biologiske legemidler er beskjedent. Til tross for at tocilizumab øker total kolesterol med 16 %, LDL med 9 %, HDL med 6 % og triglyserider med 7 %, er det ingen av de lipidnivåene som kommer opp i nivåer som er ansett som risikonivåer.<sup>22</sup> Den lipidøkende effekten av tocilizumab var lik hos de pasientene som allerede sto på lipidsenkende behandling når de startet i studien. Pasienter som startet på lipidsenkende behandling mens de fikk tocilizumab, hadde en lipidsenkning lik den som er forventet i den generelle befolkningen

Før pasienter utvikler kliniske symptomer på reumatoid artritt har de høyere lipidnivåer enn etter start av reumatoid artritt.<sup>24</sup> Lipidnivåene faller som regel ved alvorlig ubehandlet reumatoid artritt med høye inflammasjonsparametere. Behandling med biologiske midler gir fall i inflammasjon og CRP og samtidig en økning i lipider. Lipidnivåene etter dempning av inflammasjon hos pasienter med reumatoid artritt er sannsynligvis avdekking av pasientens lipidnivå før oppstart av reumatoid artritt. Samtidig er det vist i en registerstudie i Sverige at behandling med TNFα-hemmere reduserer mortaliteten hos reumatoid artritt-pasienter.

## Konklusjon

Inflammatorisk leddsykdom har høy risiko for hjerte-karsykdom til tross for lave lipider. Dette er sannsynligvis relatert til inflammasjon. Reduksjon av inflammasjon hos pasienter med reumatoid artritt reduserer hjerte-karsykdom, til tross for økning av lipidene.

## Referanseliste

- 1 Tonstad S, Rosvold EO, Furu K, Skurtveit S. Undertreatment and overtreatment with statins: the Oslo Health Study 2000-2001. *J Intern Med* 2004 April;255:494-502.
- 2 Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005 October 8;366:9493:1267-1278.
- 3 Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction:

- the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005 November 16;29419:2437-2445.
- 4 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005 April 7;35214:1425-1435.
  - 5 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003 June 14;3619374:2005-2016.
  - 6 Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007 December 1;3709602:1829-1839.
  - 7 Nicholls SJ, Tuzcu EM, Nissen SE. Atherosclerosis regression: is low-density lipoprotein or high-density lipoprotein the answer? *Curr Atheroscler Rep* 2007 October;94:266-273.
  - 8 O'Keefe JH, Jr., Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. *J Am Coll Cardiol* 2004 June 2;4311:2142-2146.
  - 9 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006 March 23;35412:1264-1272.
  - 10 Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991 August 3;3036797:276-282.
  - 11 AG Semb, G Walldius, A Aastveit, I Jungner, TR Pedersen, I Holme. Lipids or their ratios are not predictive risk factors in RA. *Ann Rheum Dis* 2009;68Suppl3:217
  - 12 Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, Sammaritano L, Devereux RB, Schwartz JE, Levine DM, Salton JE. Pre-clinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2006 February 21;1444:249-256.
  - 13 Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999 January 14;3402:115-126.
  - 14 Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008 August;798 Suppl:1544-1551.
  - 15 Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberger J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998 September;189:1386-1392.
  - 16 Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de A, Jr., Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003 October 21;10816:1917-1923.
  - 17 Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, Jeffries GA, Anderson TJ, Verma S. Biomarkers of vascular disease linking inflammation to endothelial activation: Part II. *Circulation* 2003 October 28;10817:2041-2048.
  - 18 Ridker PM, Fonseca. FA, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJ, Khurmi NS, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Baseline characteristics of participants in the JUPITER trial, a randomized placebo-controlled primary prevention trial of statin therapy among individuals with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2007 December 1;10011:1659-1664.
  - 19 Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, Brown C, Fraser A, Jarret S, Emery P. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005 January;521:27-35.
  - 20 Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, Malaise M, Dougados M, Wajdula J. A long-term, open-label trial of the safety and efficacy of etanercept Enbrel in patients with rheumatoid arthritis not treated with other disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2006 December;6512:1578-1584.
  - 21 Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie rheumatoid artritt, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hesse EW, Shaw T, Totoritis MC. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006 September;549:2793-2806.
  - 22 Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R. Effect of interleukin-6 receptor inhibi-

tion with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis OPTION study: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008 March 22;3719617:987-997.

- 23 Allanore Y, Kahan A, Sellam J, Ekindjian OG, Borderie D. Effects of repeated infliximab therapy on serum lipid profile in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2006 March;3651-2:143-148.
- 24 van Halm V, Nielen MM, Nurmohamed MT, van SD, Reesink HW, Voskuyl AE, Twisk JW, van de Stadt RJ, de Koning MH, Habibuw MR, van der Horst-Bruinsma IE, Dijkmans BA. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007 February;662:184-188.
- 25 Jacobsson LT, Turesson C, Gulfe A, Kapetanovic MC, Petersson IF, Saxne T, Geborek P. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005 July;327:1213-1218.