

Interleuquina 6 circulante y riesgo cardiovascular en pacientes con artritis reumatoide con baja actividad de la enfermedad debido a terapia activa

Cristina Almeida¹, Juan Carlos Quevedo-Abeledo¹, Vanesa Hernández-Hernández^{3,2}, Antonia de Vera-González³, Alejandra Gonzalez-Delgado⁴, Miguel Ángel González-Gay^{6,7}, Iván Ferraz-Amaro^{2,7}

1. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria, Spain; 2. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain; 3S. Servicio de Laboratorio Central, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain; 4. Cardiovascular Pathophysiology and Genomics Research Unit, School of Physiology, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa; 5. Division of Rheumatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; 6. Epidemiology, Genetics and Atherosclerosis Research Group on Systemic Inflammatory Diseases, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, Spain; 7. Departamento de Medicina Interna, Universidad de La Laguna, Tenerife, Spain.

INTRODUCCIÓN

La interleuquina 6 (IL-6) es una citoquina con un papel fundamental en la fisiopatología de la AR. Se encuentra en abundancia en el líquido sinovial y suero de pacientes con AR y sus niveles se correlacionan con la actividad de la enfermedad y destrucción articular. Además la IL-6 se ha asociado con el desarrollo de la aterosclerosis en la población general, demostrando que afecta el metabolismo de los lípidos y homeostasis de la glucosa.

OBJETIVOS

Estudiar cómo la IL-6 circulante se asocia con la aterosclerosis subclínica y con los factores de riesgo cardiovascular (CV) clásicos en pacientes con AR.

MÉTODOS

Estudio transversal en 407 pacientes con AR. Se evaluaron los niveles de IL-6 en suero. Se realizó el análisis multivariable para analizar la relación de la IL-6 con la aterosclerosis carotídea subclínica y con los factores de riesgo CV clásicos, incluyendo un perfil completo de moléculas lipídicas e índices de resistencia a la insulina y función de la célula pancreática beta.

RESULTADOS

Datos demográficos y relacionados con la enfermedad

Se incluyeron un total de 407 pacientes con AR, la edad media fue de 56±10 años y el 81% de los pacientes eran mujeres. Los pacientes tenían un IMC y una circunferencia abdominal de 28±5 kg/m² y 97±13 centímetros, respectivamente. El 22% eran fumadores activos, 13% tenían diabetes tipo 2, 32% fueron considerados obesos (IMC igual a o mayor de 30 kg/m²) y el 34% tenía hipertensión. Además, el 32% de los pacientes estaban tomando estatinas. El cIMT medio fue 700 ± 132 micras, y el 43% de los pacientes tenía placas carotídeas. La duración media de la enfermedad en esta serie de pacientes con AR fue de 8 (RIC 4-15) años. Los valores medios de CRP y ESR, en el momento de la estudio, fueron 2,9 (RIQ 1,4-6,3) mg/l y 18 (RIC 8-34) mm/1^a hora, respectivamente. El setenta y dos por ciento de los pacientes fueron positivo para factor reumatoide, y el 65% para anticuerpos anti-proteína citrulinada. La actividad de la enfermedad medida por DAS28- VSG fue de 3,2±1,4. Al respecto, el 38% de los pacientes cumplieron con las definiciones de remisión, y 18% y 44% estaban en el categorías de actividad de la enfermedad baja, moderada/alta, respectivamente. Treinta y seis por ciento de los pacientes estaban siendo tratados con prednisona, y el 89% estaba recibiendo en menos un DMARD convencional en cualquier de sus tipos, siendo el metotrexato el más ampliamente utilizado (75%). Veinte por ciento de los pacientes estaban recibiendo terapia anti-TNF. Ningún paciente estaba bajo terapia con tocilizumab u otra tratamiento con inhibidores de IL-6.

Tabla 1	Log IL-6, pg/mg			
	Beta coef. (95% CI), p			
	Univariable		Multivariable	
Edad, años	0.006 (-0.003-0.2)	0.18		
Femenino, (n (%))	-0.1 (-0.3-0.1)	0.39		
IMC, kg/m ²	0.004 (-0.01-0.02)	0.61		
Circunferencia abdominal, cm	0.004 (-0.003-0.01)	0.31		
Factores riesgo CV, n (%)				
Fumadores activos	0.2 (-0.02-0.4)	0.080		
Obesidad	0.09 (-0.09-0.3)	0.31		
Hipertensión	0.1 (-0.04-0.3)	0.13		
Diabetes Mellitus	-0.1 (-0.4-0.2)	0.45		
Estatinas n,(%)	-0.07 (-0.3-0.1)	0.46		
Duración enfermedad, años	0.005 (-0.004-0.01)	0.29		
PCR mg/L	0.2 (0.08-0.2)	<0.001	0.2 (0.09-0.2)	<0.001
VSG, mm/1h	0.008 (0.004-0.01)	<0.001	0.008 (0.004-0.01)	<0.001
FR positivo, n(%)	-0.09 (-0.3-0.1)	0.41		
ACPA positivo (%)	0.01 (-0.2-0.2)	0.90		
DAS 28 VSG	0.05 (-0.01-0.1)	0.13	0.06 (-0.006-0.1)	0.074
Baja actividad	-0.05 (-0.3-0.2)	0.66	-0.04 (-0.3-0.2)	0.75
Moderada y alta actividad	0.2 (0.009-0.4)	0.041	0.2 (0.02-0.4)	0.028
DAS 28 PCR	0.09 (0.01-0.2)	0.023	0.1 (0.02-0.2)	0.011
Manifestaciones extraarticulares	0.4 (0.1-0.7)	0.007	0.4 (0.09-0.6)	0.011
Salazopyrina	0.3 (0.02-0.6)	0.036	0.3 (0.02-0.6)	0.036

Factores de riesgo cardiovascular y datos relacionados con la enfermedad en relación con la IL-6.

La relación de los factores de riesgo CV y datos relacionados con la enfermedad a IL-6 (como variable dependiente) se muestra en la Tabla 1. Edad, sexo, factores de riesgo CV tradicionales, uso de estatinas y SCORE, (ambos continuos y categóricos) no se asociaron con niveles séricos de IL-6. A diferencia de, los datos relacionados con la enfermedad mostraron varias asociaciones significativas con la circulación niveles de IL-6. En este sentido, ambos VSG y PCR y DAS28-VSG y DAS 28-PCR fueron positiva y significativamente relacionado con niveles de IL-6 después del ajuste por factores de confusión (Tabla 1). Además, la historia de manifestaciones extraarticulares y el uso de salazopyrina también fueron positiva y significativamente asociado con niveles más altos en suero de IL-6. No ocurrió lo mismo con características de la enfermedad tales como la presencia de factor reumatoide o anticuerpos anti-proteína citrulinada, o el uso de varios tratamientos (Tabla 1).

Tabla 2	log IL-6, pg/ml		
	Beta coef. (95% CI) / Odds ratio, p		
	Univariable	Multivariable	
Patrón lipídico			
Colesterol total, mg/dl	205 ± 38	-4 (-10-2), 0.23	
Triglicéridos, mg/dl	147 ± 86	-4 (-16-9), 0.56	
Colesterol HDL, mg/dl	57 ± 15	-2 (-4-0.5), 0.12	-2 (-4-1), 0.18
Colesterol LDL, mg/dl	120 ± 34	-1 (-6-4), 0.70	
LDL:HDL ratio	2.27 ± 0.93	0.06 (-0.08-0.2), 0.37	
Non-HDL colesterol, mg/dl	149 ± 39	-2 (-8-4), 0.54	
Lipoproteína (a), mg/dl	34 (11-107)	-2 (-15-10), 0.73	
Apolipoproteína A1, mg/dl	173 ± 31	-4 (-9-0.6), 0.081	-5 (-10-1), 0.079
Apolipoproteína B, mg/dl	105 ± 26	0.2 (-4-4), 0.93	
Apo B:Apo A ratio	0.63 ± 0.19	0.02 (-0.01-0.05), 0.25	
Apolipoproteína C-III, mg/dl	4.8 (2.2-8.7)	-0.09 (-1-0.8), 0.84	
Homeostasis glucosa e índices de insulina resistencia			
Glucosa, mg/dl	87 ± 10	-0.03 (-2-2), 0.97	
Insulina, µU/ml	7.7 (5.1-12.0)	-0.7 (-2-0.6), 0.29	
C-peptide, ng/ml	2.3 (1.5-3.4)	-0.2 (-0.6-0.1), 0.21	
HOMA2-IR	1.00 (0.66-1.54)	-0.09 (-0.3-0.08), 0.28	
HOMA2-S%	101 (65-151)	7 (-7-21), 0.33	
HOMA2-B%-C-peptide	165 ± 75	-9 (-21-3), 0.16	-3 (-14-9), 0.65
SCORE			
SCORE	1 (0-3)	0.4 (-0.3-1.0), 0.25	
Riesgo bajo	181 (48)	-	
Riesgo moderado	159 (42)	1.32 (0.93-1.86), 0.12	
Riesgo alto	25 (7)	1.50 (0.81-2.78), 0.19	
Riesgo muy alto	12 (3)	1.36 (0.44-4.21), 0.59	
Ecografía carotídea			
cIMT, microns	700 ± 132	-11 (-31-9), 0.28	
Placa carotídea, n (%)	176 (43)	1.30 (0.94-1.79), 0.11	1.22 (0.85-1.74), 0.29

Relación de IL-6 con el lípido perfil, índices de resistencia a la insulina, SCORE y carótida subclínica aterosclerosis

La influencia de los niveles séricos de IL-6 (como variable independiente) sobre el patrón lipídico moléculas e índices de resistencia a la insulina, el SCORE y aterosclerosis carotídea subclínica, se ilustra en la tabla 2. No se encontró relación entre IL-6 y cualquiera de las moléculas del perfil lipídico incluso después del análisis multivariable. El subanálisis de la homeostasis de la glucosa moléculas e índices de resistencia a la insulina sólo se realizó en pacientes con AR que no eran diabéticos y tenían glucosa en sangre inferior a 110 mg/dl (n=316). Cabe destacar que la IL-6 no se asoció con moléculas de homeostasis de glucosa e índices IR, el SCORE y aterosclerosis carotídea subclínica (Tabla 2).

CONCLUSIONES

Aunque existe una asociación directa entre los niveles de IL-6 y los factores de riesgo CV tradicionales y la aterosclerosis carotídea subclínica no se observó, la IL-6 circulante se asoció con la actividad de la enfermedad y los reactivos de fase aguda, que se han asociado con un mayor riesgo de CV en estos pacientes.